

AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE PANCREATINA OBTIDAS EM REGIÃO METROPOLITANA DE BELO HORIZONTE

Kelly Cristina Soares¹

Lorena Almeida Morato Mendonça²

Bárbara França Negri³

Resumo: A pancreatina é um complexo enzimático constituído de amilases, lipases, proteases, dentre outras enzimas, que podem ser degradadas em meio ácido, sendo necessário que sua preparação seja em cápsulas com revestimento gástrico para melhor absorção de nutrientes. Realizou-se o seguinte questionamento: Em que nível as farmácias de manipulação conseguem garantir a qualidade de suas preparações em cápsulas contendo pancreatina? Para isso foi levantada a hipótese: As farmácias de manipulação dispensam as cápsulas de pancreatina com qualidade para um tratamento eficaz. O objetivo geral foi de avaliar as cápsulas magistrais de pancreatina obtidas em região metropolitana de Belo Horizonte. Para isso realizou-se uma pesquisa experimental, na qual foram avaliados parâmetros de qualidade de quatro amostras de cápsulas de pancreatina. Os resultados foram obtidos por meio de análises de determinação de peso médio, desvio padrão, variação do conteúdo teórico e teste de desintegração. Os resultados demonstraram que as quatro farmácias avaliadas apresentaram parâmetros dentro dos limites determinados pela Farmacopeia Brasileira, porém, na análise de rótulos, o item “nome do prescriptor” não foi cumprido. Além disso, na análise de revestimento gástrico nenhuma amostra foi aprovada no teste de desintegração, devido à ruptura das cápsulas antes do tempo devido, não atendendo as especificações de qualidade determinadas pela legislação. Sendo assim, a hipótese foi rejeitada, pois as farmácias de manipulação que foram analisadas não dispensam as cápsulas de pancreatina com qualidade para um tratamento eficaz.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Farmácia Magistral; Desintegração.

Abstract: Pancreatin is an enzyme complex made up of amylases, lipases, proteases, among other enzymes, which can be degraded in an acidic medium and its preparation must be in capsules with gastric lining to improve the absorption of nutrients. The following question was asked: At what level do handling pharmacies manage to guarantee the quality of their preparations in capsules containing pancreatin? For this reason the hypothesis was raised: The pharmacies handling the dispensing of pancreatin capsules with quality for an effective treatment. The general objective was to evaluate the masterful pancreatin capsules obtained in the metropolitan region of Belo Horizonte. For that, an experimental research was carried out, in which quality parameters of four samples of pancreatin capsules were evaluated. The results were obtained through analysis of determination of average weight, standard deviation, variation of theoretical content and disintegration test. The results showed that the four pharmacies evaluated presented parameters within the limits determined by the Brazilian Pharmacopeia, however, in the analysis of labels, the item “name of the prescriber” was not fulfilled. In addition, in the analysis of gastric lining, no sample passed the disintegration test, due to the rupture of the capsules before the due time, not meeting the quality specifications determined by the legislation. Therefore, the hypothesis was rejected, since the manipulation pharmacies that were analyzed do not dispense with pancreatin capsules with quality for an effective treatment.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Farmácia Magistral; Pancreatina.

¹ Graduanda do curso de Farmácia, Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG. E-mail: kellymtz@hotmail.com

² Farmacêutica especialista em Farmacologia Clínica, Cosmetologia e Manipulação farmacêutica, mestranda em Biotecnologia e Gestão da inovação. Docente da Faculdade Ciências da Vida. Orientadora da pesquisa. E-mail: lorena_morato@hotmail.com

³ Doutora em Bioengenharia molecular, celular e tecidual pela Universidade Federal de São João del Rei. Docente da Faculdade Ciências da Vida. Coorientadora da pesquisa. E-mail: barbarafnegri@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

A pancreatina pode ser definida como um complexo enzimático produzido pelo pâncreas, mas também pode ser definida como um biofármaco obtido via processo biotecnológico. É constituído de amilases, lipases, proteases, dentre outras enzimas, e é responsável, em grande parte, pelo metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídeos (OLÍMPIO, 2017).

A pancreatina tem sido utilizada por anos para a promoção da melhoria na absorção de nutrientes, uma vez que a deficiência da mesma está associada a algumas patologias, como por exemplo, a pancreatite e a fibrose cística (OLÍMPIO, 2017). Segundo Terra (2015), a pancreatite crônica pode ser citada como a principal causa de deficiência pancreática exócrina, e com menor frequência, também podem ser citados os tumores pancreáticos, pois podem causar a obstrução do ducto pancreático.

Os suplementos que possuem a pancreatina são apresentados como formas farmacêuticas para a administração por via oral, mas devido à sua passagem pelo estômago, local extremamente ácido, pode ocorrer o comprometimento parcial ou total da atividade enzimática, antes que esta alcance o local de ação que é o intestino (OLÍMPIO, 2017). Assim, mediante à importância em promover a ação da pancreatina no local esperado, destaca-se a produção das cápsulas gastrorresistentes, pois possibilita que o princípio ativo não sofra alterações antes de chegar ao intestino, produzindo o efeito máximo somente no jejuno ou duodeno (OLÍMPIO, 2017).

Diante do que foi exposto, devido à baixa estabilidade da pancreatina na presença de enzimas proteolíticas e pHs que possam degradá-las e reduzir a sua biodisponibilidade e meia-vida, a utilização dessas moléculas fica restrita a algumas formas farmacêuticas. Assim, devido à instabilidade desse biofármaco no trato gastrointestinal faz-se necessário que sejam empregados sistemas de liberação de fármacos que possibilitem maior estabilidade deste. Pode-se verificar no mercado diferentes formas farmacêuticas que contém a pancreatina, entre elas as cápsulas gastrorresistentes (OLÍMPIO, 2017).

As farmácias magistrais vêm ganhando um grande espaço de atuação farmacêutica, sendo, portanto, responsáveis pela preparação de fórmulas individualizadas, conforme prescrição médica (MIGUEL *et al.*, 2002). Diante da necessidade da otimização da ação de um fármaco no local esperado, merecem ser destacados os métodos que podem ser empregados em uma farmácia de manipulação, uma vez que exerce suas atividades a partir da manipulação de diferentes formas farmacêuticas, fórmulas magistrais, fármacos, entre outros.

Destaca-se ser fundamental que as farmácias de manipulação tenham como preocupação, garantir a qualidade em sua produção de forma a atender as exigências determinadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O presente trabalho é de grande importância, diante da realização de poucos estudos que avaliam a qualidade de cápsulas magistrais contendo a pancreatina. Assim, espera-se que este estudo consiga evidenciar esta importância para os diversos profissionais atuantes em farmácias magistrais e que também sirva de motivação para a realização de novos estudos relacionados ao tema. Desta forma, torna-se possível garantir aos pacientes que utilizam destes medicamentos um melhor alcance aos objetivos terapêuticos que foram previamente estipulados.

Tendo em vista a importância da qualidade de cápsulas gastrorresistentes na biodisponibilidade de fármacos, neste caso a pancreatina, faz-se fundamental a realização do seguinte questionamento: Em que nível as farmácias de manipulação conseguem garantir a qualidade de suas preparações em cápsulas contendo pancreatina? Para isso foi levantada a seguinte hipótese: As farmácias de manipulação dispensam as cápsulas de pancreatina com qualidade para um tratamento eficaz.

Qualquer preparação farmacêutica magistral deve seguir os requisitos estabelecido pela RDC 67/2007 (ANVISA, 2007), a fim de garantir a qualidade, a eficácia e a segurança, este estudo teve como objetivo geral avaliar cápsulas magistrais de pancreatina obtidas em região metropolitana de Belo Horizonte. Como objetivos específicos teve-se: realizar coleta de amostras de cápsulas contendo pancreatina em diferentes farmácias magistrais de região metropolitana de Belo Horizonte; determinar parâmetros de qualidade dessas amostras, como rotulagem, peso médio das cápsulas, desvio padrão, variação do conteúdo teórico entre as cápsulas e avaliação da qualidade do revestimento gástrico, por meio do teste de desintegração, sendo este último não exigido como imprescindível pela RDC 67/2007.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Pancreatina

Os medicamentos biológicos ou biofármacos podem ser definidos como substâncias terapêuticas homólogas ou que apresentam a capacidade de interagir com proteínas humanas. Possuem estrutura molecular extremamente complexa, sendo o seu componente ativo heterogêneo, de difícil caracterização e replicação. Os biofármacos são produzidos por meio

de utilização de matéria-prima biológica, ou seja, obtidos por meio de micro-organismos, a partir de órgãos e tecidos de origem vegetal, animal, e ainda por células ou fluidos (SANTOS, 2017).

Entre os biofármacos pode ser citada a pancreatina, um complexo enzimático obtido do pâncreas fresco de mamíferos, que apresenta enzimas como a α -amilase, lipase e protease. Assim, sua atividade digestiva se expressa normalmente em termos de atividade amilolítica, lipolítica e proteolítica. Dessa forma, por serem enzimas de natureza proteica, a pancreatina deve estar em preparações gastrorresistentes, caso contrário seria inativada pela secreção gástrica ácida (TERRA, 2015).

A pancreatina auxilia nos processos de absorção e digestão de nutrientes que compreendem três fases. A primeira é a luminal, momento em que os alimentos são digeridos no tubo digestivo por meio de enzimas que se encontram presentes em secreções ou na borda do epitélio intestinal. A segunda fase é a absorptiva, momento em que ocorre o fluxo de nutrientes do tubo digestivo para o meio interno e, por fim, a terceira fase, quando os nutrientes alcançam a circulação sanguínea (TERRA, 2015). A partir daí esses nutrientes são transportados pelo sangue para cada uma das células do organismo para que sejam utilizadas como matéria-prima ou para produção de energia (CECIERJ, 2013).

A pancreatina apresenta-se na forma de um pó amorfo de cor creme, com um odor fraco e característico. A mesma atua auxiliando nas deficiências pancreáticas e na digestão, hidrolisa gordura em glicerol e ácidos graxos, transforma proteína em protease e derivados, além de converter o amido em dextrina e açúcares (VIA FARMA, 2017).

2.2 Importância da qualidade de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais

Nas farmácias magistrais, as cápsulas são as formas sólidas mais comuns, e atender os parâmetros de qualidade para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente representa, muitas vezes, um desafio. Portanto, conquistar a credibilidade é fundamental para que se alcance a consolidação da farmácia magistral, por isso são estabelecimentos registrados e submetidos a fiscalizações constantes pelos serviços de vigilância sanitária estaduais e municipais (SILVA; SILVA, 2014).

A forma farmacêutica é definida pela RDC 18/2013 da ANVISA, como o produto final em que são apresentados os princípios ativos farmacêuticos após serem realizadas processos farmacêuticos com ou sem a adição de excipientes, que possuem um propósito de otimizar a sua utilização, além de permitir o efeito terapêutico esperado, com características

que são adequadas para uma via de administração determinada (ANVISA, 2013). Cabe ressaltar que as cápsulas podem ser classificadas em: duras, moles ou *softgel*, cápsulas gastrorresistentes ou de liberação entérica, e por fim, cápsulas de liberação prolongada (SILVA; SILVA, 2014).

Conforme determinado pela ANVISA, as farmácias de manipulação buscam abranger os requisitos mínimos que incluem as suas instalações, equipamentos, aquisição e controle da qualidade em relação a matéria-prima, avaliação da prescrição, manipulação adequada e responsável, rótulos e fracionamento, armazenamento, envase adequado para a conservação, liberação, transporte e atenção farmacêutica aos pacientes, com o intuito de assegurar uma qualidade, segurança, eficácia e a promoção da utilização racional e segura de medicamentos (ANVISA, 2007).

A ANVISA, na RDC 67/2007, também determina que para as preparações sólidas, sejam realizadas alguns ensaios que incluem a descrição, caracteres organolépticos, aspecto e o peso médio. Diante do que foi exposto, pode-se afirmar que a qualidade dos medicamentos que são produzidos nas farmácias magistrais, são além de uma questão comercial, uma obrigatoriedade legal, moral e ética (MARINI; HIPOLITO; SILVA, 2015).

Quanto ao controle de qualidade dos produtos das farmácias magistrais, estas têm por obrigação a realizar aos testes exigidos por lei em matérias-primas utilizadas, produtos acabados e amostragem. Além disso, as matérias-primas devem possuir Certificados de Análise que são emitidos pelo fornecedor. Testes microbiológicos e físico-químicos e seus registros também são necessários para uma garantia da qualidade do produto (BONFÍLIO *et al.*, 2010).

Merece ser destacado o papel do farmacêutico nas farmácias magistrais para o alcance da qualidade em cápsulas, uma vez que este profissional é capaz de resgatar a arte de preparar, manipular, conservar e dispensar os fármacos. Vale ressaltar que nem sempre o paciente consegue se adaptar a formulações estabelecidas e, por meio da fórmula magistral torna-se possível alcançar melhora no quadro clínico, e conseqüentemente melhora da relação entre médico e o paciente. Assim, a farmácia de manipulação pode ser considerada um setor de saúde que apresenta grande responsabilidade ética e legais, estando sob controle de órgãos como a ANVISA, que impõe exigências para alcançar qualidade adequada desses estabelecimentos (MARINI; HIPOLITO; SILVA, 2015).

2.3 Farmácias Magistrais

A farmácia magistral é um setor que vem ganhando considerável espaço no varejo farmacêutico, uma vez que é capaz de proporcionar diversos benefícios a partir da produção de medicamentos (CHADDAD; GARCIA, 2019). Nas farmácias magistrais as formulações devem atender ao preconizado no Manual de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias que inclui por exemplo, apresentar infraestrutura adequada, boas condições de higiene pessoal, equipamentos, garantia de qualidade de processos e produtos, distribuidores qualificados, funcionários capacitados (ANVISA, 2007).

O Conselho Federal de Farmácia (2017) define as preparações magistrais como um conjunto de operações e procedimentos que são realizados a partir de condições que possibilitam a qualidade e a rastreabilidade de todo o processo, proporcionando que os insumos sejam transformados em produtos magistrais, por meio do acompanhamento e orientações para a utilização de maneira segura e racional.

Conforme a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), o setor de manipulação cresceu, gerando um número elevado de farmácias magistrais no país. Esse setor vem se destacando, pois as formulações preparadas podem ser realizadas de forma específica e individualizada para cada paciente e o custo do produto manipulado geralmente é menor quando se comparado aos de medicamentos de referência (ALVES *et al.*, 2018; ANFARMAG, 2018; MANGANELLI; ELY; CONTRI, 2016).

2.4 Cápsulas Gastrorresistentes

As cápsulas resistentes ao trato gastrointestinal são empregadas em vários propósitos, uma vez que possibilita a eficácia farmacológica e farmacocinética de substâncias que se tornam instáveis em meio ácido. Estas cápsulas podem ser revestidas a partir do emprego de técnicas que permitam sua resistência a ação do suco gástrico, mas que possibilitem sua rápida degradação no suco intestinal (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Desta forma, o revestimento gastrorresistente pode ser definido como uma técnica utilizada em medicamentos que necessitam se desintegrar no intestino. A cápsula é envolvida de maneira uniforme com um filme de material gastrorresistente com natureza polimérica. Estes polímeros gastrorresistentes possuem uma natureza aniônica, que os torna insolúveis em pH ácido. A mudança de pH para valores acima de 5,5, como o do meio intestinal, faz que

estes grupos se tornem ionizados por neutralização e, conseqüentemente, solúveis ao meio alcalino (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

3 METODOLOGIA

3.1 Classificação Da Pesquisa

Quanto à coleta de dados, essa pesquisa se classifica como experimental, no qual foram realizadas análises laboratoriais das cápsulas manipuladas contendo pancreatina.

Quanto aos objetivos, essa pesquisa classifica-se como descritiva, sendo descritas as características do objeto de estudo, bem como os testes realizados para identificar possíveis desvios dos parâmetros de qualidade das cápsulas analisadas, a fim de alcançar o objetivo pretendido.

Quanto aos métodos utilizados, essa pesquisa caracteriza-se como qualitativa e quantitativa no qual foram feitas análises de cápsulas contendo pancreatina 150 mg obtidas em quatro diferentes farmácias magistrais.

As amostras foram adquiridas de quatro diferentes farmácias magistrais de cidades da região metropolitana de Belo Horizonte, contendo 50 cápsulas de cada farmácia. Para o desenvolvimento da pesquisa as amostras vindas das diferentes farmácias foram nomeadas como A, B, C e D. Por questões éticas as farmácias não foram identificadas. Os processos de análises seguiram as normas técnicas da RDC nº 67/2007 (ANVISA, 2007), Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição (ANVISA, 2012), Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010) e Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2019).

3.2 Ensaio Realizados

Nesta etapa foi realizada a análise dos rótulos das embalagens das amostras. Foram conferidas as seguintes informações: nome do paciente; número de registro da formulação; nome do prescriptor; data da manipulação; prazo de validade; números de unidades; posologia; identificação da farmácia; Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ); componentes da formulação com respectivas quantidades; endereço completo da farmácia e nome do farmacêutico responsável técnico com respectivo número no Conselho Regional de Farmácia,

em conformidade com a RDC N° 67/2007, a fim de garantir as informações necessárias quanto ao medicamento (ANVISA, 2007).

Conforme descrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição (ANVISA, 2012), para preparações magistrais deve ser realizada a análise de peso médio, sendo assim, o Peso Médio ($P_{\text{Médio}}$) foi calculado por meio da realização da média aritmética de 10 (dez) unidades de cápsulas manipuladas, em gramas, conforme a fórmula abaixo.

$$P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{caps. 1}} + P_{\text{caps. 2}} + P_{\text{caps. 3}} + \dots + P_{\text{caps. 10}}}{10} \quad (1)$$

Em que: $P_{\text{caps. 1}} + P_{\text{caps. 2}} + P_{\text{caps. 3}} + \dots + P_{\text{caps. 10}}$ equivalem ao peso de cada unidade de cápsula manipulada.

O presente teste foi realizado no Laboratório de Manipulação de uma farmácia da cidade de Sete Lagoas – Minas Gerais. Foi utilizada uma pinça para a pesagem das cápsulas para evitar a contaminação. As amostras foram colocadas em um béquer e pesadas em um vidro de relógio, em balança semi-analítica, modelo BK300 Gehaka, o que permitiu o alcance do peso exato de cada cápsula. Posteriormente, foi realizada uma análise estatística de peso médio, através da determinação da variação do conteúdo das cápsulas (%) e do desvio padrão relativo (DPR) das cápsulas.

O DPR é apresentado em porcentagem, e conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição (ANVISA, 2012), o DPR não deve exceder o limite de 4%, sendo calculado conforme a equação:

$$DPR = \frac{DP}{P_{\text{Médio}}} \times 100 \quad (2)$$

Em que, o desvio padrão (DP) do peso médio foi calculado com a seguinte equação:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{\text{cáps. i}} - P_{\text{Médio}})^2}{n-1}} \quad (3)$$

Em que: $P_{\text{cáps. i}}$ = equivale ao peso de cada cápsula manipulada e n = número de cápsulas manipuladas que foi utilizadas no ensaio do Peso Médio ($P_{\text{Médio}}$).

Em seguida foi realizada a determinação da variação do conteúdo das cápsulas, onde foram pesadas, individualmente, 20 cápsulas vazias para obter o peso teórico das cápsulas, calculado pela média aritmética, conforme fórmula abaixo:

$$P_{\text{Médio-cáps.vazias}} = \frac{P_{\text{cáps.vazia 1}} + P_{\text{cáps.vazia 2}} + P_{\text{cáps.vazia 3}} + \dots + P_{\text{cáps.vazia 20}}}{20} \quad (4)$$

O peso teórico ($P_{\text{teórico}}$) das cápsulas se deu pela soma do peso médio de cápsulas vazias ($P_{\text{médio-cáps. vazias}}$) com os pesos teóricos dos excipientes ($P_{\text{excipientes}}$) e fármacos que fazem parte da fórmula ($P_{\text{fármacos}}$), conforme equação

$$P_{\text{teórico}} = P_{\text{Médio-cáps. vazias}} + P_{\text{excipientes}} + P_{\text{fármacos}} \quad (5)$$

A determinação da variação teórica de conteúdo das cápsulas é estimada quando se determina a quantidade teórica mínima ($Q_{\text{teor.mín.}}$) de pó e a quantidade máxima ($Q_{\text{teor.máx.}}$) de pó no momento da pesagem das cápsulas, sendo assim, é necessário observar a cápsula mais leve e a cápsula mais pesada (ANVISA, 2012). O cálculo foi feito de acordo com as fórmulas abaixo:

$$Q_{\text{teor.mín.}} = \frac{P_{\text{cáps.mais leve}}}{P_{\text{teórico}}} \times 100 \quad (6)$$

$$Q_{\text{teor.máx.}} = \frac{P_{\text{cáps.mais pesada}}}{P_{\text{teórico}}} \times 100 \quad (7)$$

O teste de desintegração foi realizado conforme o descrito na Farmacopeia brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010), no qual foram utilizadas seis unidades no teste, em triplicata.

Acionar o aparelho, sem adicionar os discos, utilizando ácido clorídrico 0,1M mantido a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão, por 60 minutos. Cessar o movimento da cesta e observar os comprimidos ou cápsulas. Nenhuma unidade pode apresentar qualquer sinal de desintegração, rachadura ou amolecimento, que possibilite o extravasamento do seu conteúdo. Colocar um disco em cada tubo e acionar o aparelho, utilizando solução tampão fosfato pH 6,8 mantido a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Decorridos 45 minutos ou o tempo especificado na monografia, cessar o movimento da cesta e observar o material em cada um dos tubos. Todos os comprimidos ou cápsulas devem estar completamente desintegrados, podendo restar apenas fragmentos de revestimento insolúveis. Se os comprimidos ou cápsulas não se desintegrarem devido à aderência aos discos, repetir o teste com seis outras unidades, omitindo os discos. Ao final do teste, todos os comprimidos ou cápsulas devem estar completamente desintegrados (ANVISA, 2010, p.65).

O teste de desintegração foi realizado em outro laboratório da cidade de Sete Lagoas – MG, no qual os reagentes utilizados foram gentilmente cedidos pelo Laboratório de Manipulação. Para a realização do teste foi utilizado o equipamento desintegrador modelo 301 – AC da marca Nova Ética, vidrarias como balão volumétrico, proveta, bastão de vidro, e como reagente, a diluição do ácido clorídrico.

4 RESULTADOS

Para o desenvolvimento da pesquisa, as amostras vindas das diferentes farmácias foram nomeadas como A, B, C e D. Na amostra A foi utilizado o invólucro incolor de tamanho 0, a amostra B foi encapsulada em cápsula incolor de tamanho 3, na amostra C foi utilizado a cápsula branca com marcação gráfica de tamanho 3, enquanto que na amostra D foi utilizado a cápsula branca de tamanho 4, sendo a cápsula menor dentre as outras. Estes tamanhos de cápsulas e cores de cápsulas não interferem na qualidade das formulações.

Em todas as amostras adquiridas para análise, a matéria prima era em pó, sendo necessário ser manipuladas em cápsulas gastrorresistentes.

4.1 Análise Do Rótulo

A análise do rótulo foi realizada de acordo com a RDC 67/2007, para verificar se os rótulos das amostras continham as exigências estabelecidas pela RDC. Todas as farmácias cumpriram com o estabelecido em lei (ANVISA, 2007) e apresentavam: nome do paciente; data da manipulação; prazo de validade; componentes da formulação com respectivas quantidades; posologia; número de registro da formulação; números de unidades; identificação da farmácia; Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ); endereço completo da farmácia e nome do farmacêutico responsável técnico com respectivo número no Conselho Regional de Farmácia. O item nome do prescritor não foi cumprido conforme a RDC 67, devido às farmácias avaliadas não exigirem a prescrição médica, manipulando os fármacos sem a receita médica.

4.2 Peso Médio

A determinação de peso médio é um teste importante, pois avalia a uniformidade do peso das cápsulas, e a partir daí pode-se avaliar a técnica de encapsulamento e a uniformidade

de conteúdo das cápsulas manipuladas (SANT'ANNA; FREITAS, 2016). Todas as quatro amostras de cápsulas analisadas estavam dentro do valor de referência especificado no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição (ANVISA, 2012), cumprindo o permitido de variação de peso +/- 10%, sendo este limite de variação de peso médio para cápsulas inferior a 300 mg (TABELA 1).

Tabela 1: Peso Médio em gramas das cápsulas de pancreatina analisadas.

Amostras	Peso médio (g) (+/- limite de variação)	Maior peso encontrado	Menor peso encontrado	Conforme FNFB*
A	0,5102 (0,459 a 0,561)	0,527	0,503	Sim
B	0,2145 (0,198 a 0,242)	0,221	0,206	Sim
C	0,2166 (0,198 a 0,242)	0,230	0,204	Sim
D	0,1852 (0,171 a 0,209)	0,191	0,176	Sim

*FNFB = Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Análise do teste de peso médio.

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

4.2.1 Desvio padrão relativo (DPR)

Os resultados obtidos do DPR confirmaram que todas as quatro amostras estavam dentro dos parâmetros estabelecidos pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2012), não ultrapassando a margem de 4%, sendo mais um resultado satisfatório (TABELA 2).

Tabela 2: Desvio padrão relativo das cápsulas de pancreatina

Amostras	Desvio Padrão Relativo	Conforme FNFB*
A	1,74%	Sim
B	2,28%	Sim
C	3,42%	Sim
D	2,23%	Sim

*FNFB = Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Dados da análise de desvio padrão.

Fonte: Dados da pesquisa (2021).

4.2.2 Variação do conteúdo teórico entre as cápsulas

Se seguidas as Boas práticas de Manipulação em relação à mistura de pós, pode-se deduzir que o princípio ativo está uniformemente distribuído entre as cápsulas. Para a realização da variação do conteúdo teórico nas cápsulas, é preciso determinar o peso médio

das cápsulas vazias e o peso teórico das cápsulas (ANVISA 2012). Conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição, a variação do conteúdo aceitável deverá estar entre 90% a 110%, sendo a quantidade teórica mínima e a quantidade teórica máxima de pó.

De acordo com os resultados encontrados no ensaio de variação do conteúdo teórico entre as cápsulas, todas as amostras obtiveram resultado satisfatório, sendo que nenhuma das amostras apresentou valor inferior a 90% ou superior a 110%, supondo, assim, que os pós que foram encapsulados estão homogêneos (Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2ª edição) (ANVISA, 2012) (TABELA 3).

Tabela 3: Variação teórica de conteúdo das cápsulas.

Amostras	Varição teórica de conteúdo Mínimo	Varição teórica de conteúdo Máximo	Conforme FNFB*
A	98,04 %	103,33%	Sim
B	93,64%	100,45%	Sim
C	92,73%	104,55%	Sim
D	92,63%	100,53%	Sim

*FNFB = Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. Análise do teste de variação teórica de conteúdo
Fonte: Dados da pesquisa (2021).

4.3 Teste De Desintegração

Segundo Sant'anna e Freitas (2016) é realizado o teste de desintegração para avaliar se o revestimento utilizado no processo de manipulação de cápsulas gastrorresistentes possui uma qualidade adequada.

Conforme a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010), as cápsulas gastrorresistentes devem resistir a HCl 0,1 M por 60 minutos a 37°C +/- 1°C, não podendo ter nenhuma rachadura, amolecimento ou deformação em nenhuma das cápsulas colocada no disco, que faça com que o conteúdo no caso a pancreatina fique a exposição do ácido clorídrico, podendo se desintegrar somente em solução tampão de fosfato.

As análises realizadas nas amostras A, B, C e D demonstraram que as mesmas não possuem a resistência necessária ao pH ácido, que simula o meio gástrico, portanto foram reprovadas no teste estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010). Houve a desintegração antes do tempo estabelecido devido às farmácias magistrais da região metropolitana de Belo Horizonte não estarem utilizando em suas preparações o revestimento gástrico, sendo assim, não proporcionam tratamento eficaz ao paciente no quesito desintegração.

5 DISCUSSÃO

Com base na RDC 67/2007 (ANVISA, 2007), as farmácias A, B, C, D, apresentaram padrões dentro do estabelecido em lei quanto à rotulagem, exceto no nome do prescritor. Isso significa que nenhuma das quatro farmácias solicitaram a prescrição médica, estando em desacordo com a RDC 67/2007 que estabelece a necessidade da prescrição para a manipulação de preparação magistral.

É importante ressaltar, que o desvio do peso médio permitido pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição, é de +/- 10% dentro do limite máximo e mínimo, sendo este limite permitido para cápsulas com até 300 mg (ANVISA, 2010). Tanto no presente estudo quanto no estudo de Sant'anna e Freitas (2016), os percentuais foram satisfatórios. Sant'anna e Freitas (2016), também relatam a obtenção de três amostras de cápsulas contendo diclofenaco sódico, e o peso médio foi determinado de acordo com a Farmacopeia brasileira 5ª edição. As três amostras estavam em conformidade com o exigido, sendo nenhuma das cápsulas acima ou abaixo do limite de variação de peso médio de +/- 10%.

Os resultados obtidos no teste de peso médio são de grande importância, pois demonstram que as farmácias estão cumprindo o estabelecido pela legislação vigente, e houve uma distribuição correta dos pós, fazendo com que nenhuma das amostras de cápsulas ficassem fora do padrão, estando dentro do limite de variação aceitável. Caso os resultados fossem insatisfatórios, as amostras estariam reprovadas, por isso o peso médio é um dos parâmetros essenciais para a dispensação de fármacos com qualidade, mas existem análises mais efetivas, entretanto, para farmácias magistrais, é o que pode ser realizado por falta de investimento em técnicas mais avançadas.

O resultado obtido do desvio padrão do presente estudo foi satisfatório, conforme o estudo dos autores Pozza, Khalil e Mainardes (2009), no qual avaliaram cápsulas de chá verde manipuladas em farmácias do município de Francisco Beltrão, obteve-se um resultado de desvio padrão baixo, cumprindo o estabelecido pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2012), corroborando com os resultados obtidos nas análises feitas no presente estudo. Segundo o estudo de Silva e Silva (2014), a não conformidade da variação de conteúdo e desvio padrão pode ser critério para reprovação das cápsulas, não sendo preciso à continuação de outros ensaios. Os autores também demonstram em seu artigo que nas cinco amostras utilizadas para análise, quatro amostras estavam em conformidade e uma amostra foi

reprovada por apresentar Desvio padrão superior a 4%, discordando assim do estabelecido na Farmacopeia Brasileira.

Segundo o estudo de Costa *et al.* (2016), no qual foram analisadas cápsulas contendo Extrato seco de Valeriana, a variação do conteúdo teórico mínimo e máximo entre as cápsulas foram satisfatórias obtendo um resultado de 96,68% como quantidade mínima e 102,01% de quantidade máxima, respeitando o estabelecido no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, 2º edição, com intervalo de 90% a 110% (ANVISA, 2012).

A pancreatina é uma enzima digestiva e deve ser manipulada em cápsulas gastrorressistentes, no entanto, no teste de desintegração as amostras A, B, C e D apresentaram resultado insatisfatório, isso significa que houve a ruptura das cápsulas antes do tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010), não possuindo uma resistência ao pH ácido no qual foi simulado.

Em estudos similares, Agostinho e Domingues (2013) e Sant'anna e Freitas (2016) também obtiveram resultados insatisfatórios no teste de desintegração do diclofenaco sódico, podendo concluir que as amostras analisadas por ambos os autores não suportam um pH ácido, sendo assim reprovadas no teste.

De acordo com as análises realizadas, as farmácias magistrais no qual foram obtidas as amostras A, B, C e D não conseguiram garantir o nível de qualidade elevado nas preparações magistrais contendo pancreatina, em virtude de não ter passado no teste de desintegração e sendo, portanto, reprovadas.

Vale ressaltar, que a pancreatina utilizada nas farmácias magistrais são adquiridas, majoritariamente, na forma de pó, uma vez que é comum a associação com outras enzimas digestivas e não na forma de pellets como o medicamento industrializado.

As farmácias de manipulação podem fazer o seu revestimento, mas conforme o estudo de Ferelli e Rios (2009), o processo para realizar o revestimento entérico demanda tempo de preparo, custo, equipamentos, entre outros, sendo oneroso para a farmácia, com isso as farmácias magistrais buscam adquirir cápsulas gastrorressistentes de fornecedores.

Como a grande maioria das farmácias não possuem equipamentos para avaliar a gastrorresistência, estas optam por adquirir cápsulas gastrorressistentes confiando na idoneidade do fornecedor.

É de grande importância o farmacêutico acompanhar o processo de manipulação, saber a necessidade de se manipular a pancreatina e substâncias com as mesmas características em cápsulas gastrorresistente, para assim garantir a qualidade dessas formulações.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente pesquisa foram analisados alguns parâmetros de qualidade de cápsulas magistrais de pancreatina obtidas de quatro diferentes farmácias da região metropolitana de Belo Horizonte. Todas as amostras analisadas apresentaram peso médio, desvio padrão e variação do conteúdo teórico entre as cápsulas dentro dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira, mas na análise de rótulos, o item exigido “nome do prescritor” não foi cumprido, conforme estabelece na RDC 67/2007. Com relação ao revestimento gástrico das cápsulas, nenhuma das amostras foi aprovada no teste de desintegração, e, portanto, não atenderam as especificações de qualidade, que comprometem a eficácia do tratamento com este medicamento. Esses resultados levam a rejeitar a hipótese pré-estabelecida de que as farmácias de manipulação dispensam as cápsulas de pancreatina com qualidade para um tratamento eficaz.

Este estudo limitou-se a analisar quatro farmácias de região metropolitana de Belo Horizonte, no entanto, foi possível a realização de alguns testes de qualidade e com isso atingir os objetivos definidos na pesquisa. Desta forma, os resultados encontrados contribuirão para novas pesquisas sobre a qualidade de cápsulas contendo pancreatina e a importância do revestimento gástrico para essas preparações, o que poderá garantir uma melhor qualidade do medicamento em questão e um tratamento eficaz para o paciente.

REFERÊNCIAS

ALVES, Alexia Ohana *et al.* Controle de qualidade do Omeprazol em Farmácias Magistrais. **FACIDER – Revista Científica**, Colider, n. 11, 2018. Disponível em: <<http://revista.sei-cesucol.edu.br/index.php/facider/article/view/172>>. Acesso em: 20 mai. 2021

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. 2007. Disponível em: Acesso em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html>. 10 abr. 2021.

_____. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. 546p. Disponível em: Acesso em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>>. 10 abr. 2021.

_____. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2012. Disponível em: Acesso em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>. Acesso em: 10 mai. 2021.

_____. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 18 de 3 de abril de 2013**. Dispõe sobre as boas práticas de processamento e armazenamento de plantas medicinais, preparação e dispensação de produtos magistrais e oficinais de plantas medicinais e fitoterápicos em farmácias vivas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). 2013. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0018_03_04_2013.pdf>. Acesso em: 10 mai.

_____. **Farmacopeia Brasileira**. 6.ed. Brasília: ANVISA, 2019. Disponível em: Acesso em: <<https://www2.fcfar.unesp.br/Home/Instituicao/Departamentos/principiosativosnaturaisetoxicologianovo/farmacognosia/farmacopeia-6-edicao.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2021.

AGOSTINHO, Bruno Trazzi; DOMINGUES, Gisele Agostinho. Avaliação da gastrorresistência de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais no município de Votuporanga, SP. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 21, n. 11/12, p. 29-36, jan. 2013. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=11>>. Acesso em 22 mai. 2021.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS REGISTRADOS (ANFARMAG). **Panoramas das Farmácias Magistrais no Brasil perfil, perspectiva e insights para o empresário**. 2018. Disponível em: <<http://www.anfarmag.com.br/detalhes-do-evento/panorama-das-farmacias-de-manipulacao-no-brasil-perfil,-perspectivas-e-insights-para-o-empresario>>. Acesso em: 06 dez. 2020.

BONFILIO, Rudy *et al.* Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, Salvador, v. 34, n. 3, 2010. Disponível em: <<https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/63>>. Acesso em: 01 mai. 2021. DOI: <https://doi.org/10.22278/2318-2660.2010.v34.n3.a63>.

CENTRO DE CIÊNCIAS E EDUCAÇÃO SUPERIOR À DISTÂNCIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (CECIERJ). **Fisiologia: sistema digestório**. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <<https://canal.cecierj.edu.br>>. Acesso em: 16 mai. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Guia prático do farmacêutico magistral**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2017. 16 p. ISBN 9788589924245. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/guia%20pr%C3%A1tico%20do%20farmac%C3%AAutico%20magistral_08dez2017_WEB.pdf>. Acesso em: 16 mai. 2021.

CHADDAD, Alessandra Farias de Queiroz; GARCIA, Wagner Silvestre de Oliveira Albio. **O papel do farmacêutico no processo de qualidade em formulações magistrais**. 2019. 12f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia). Fundação Educacional de Fernandópolis. Fernandópolis, 2019. Disponível em: <<http://faculdefacsete.edu.br/monografia/files/original/293762150750415177161004853d9307.pdf>> Acesso em: 26 out. 2020.

COSTA, Antônio Neudimar Bastos *et al.* Padronização de excipientes para manipulação de cápsulas gelatinosas duras contendo extrato seco de valeriana (*Valeriana officinalis*),

produzidas no projeto farmácia viva em Sobral-CE. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, [S.l.], v. 28, n. 2, p. 105-112, jul. 2016. ISSN 2318-9312. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1403>>. Acesso em: 04 mai. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v28.e2.a2016.pp105-112>.

FERELLI, Cibele; RIOS, Fabiano Roberto. Substâncias e protocolos utilizados para revestimento entérico de cápsulas em farmácias magistrais. Disponível em: <<http://www.unimep.br/phpg/mostracademica/anais/4mostra/pdfs/499.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MANGANELLI, Daiana Kipper; ELY, Luísa Scheer; CONTRI, Renata Vidor. Determinação de teor e uniformidade de doses de cápsulas de Besilato de Anlodipino Manipuladas em Farmácias de Venâncio Aires – RS. **Revista Destaques Acadêmicos**, [S.l.], v. 8, n. 3, 2016. Disponível em: <<http://univates.br/revistas/index.php/destaques/article/view/1057>>. Acesso em: 04 mai. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.22410/issn.2176-3070.v8i3a2016.1057>.

MARINI, Danyelle Cristine; HIPOLITO, Priscila Cristina Mazon Amâncio; SILVA, Leandro de Oliveira. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácia de manipulação. **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**, São Paulo, v. 1, n. 9, 2015. Disponível em: <<https://revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/77>>. Acesso em: 04 mai. 2021.

MIGUEL, Marilis Dallarmi *et al.* O cotidiano das farmácias de manipulação. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 3, n. 2, p. 103-108, jul./dez. 2002. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/509/422>>. Acesso em: 04 mai. 2021.

OLÍMPIO, Fernanda Mendes de Paiva. **Preparação, caracterização e estudos de liberação controlada de pancreatina encapsulada em diferentes hidrogéis**. 2017. 84p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2017. Disponível em: <<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/1183>>. Acesso em: 04 mai. 2021.

OLIVEIRA, Carolyny Guimarães *et al.* Avaliação do revestimento gastrorresistente de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais. São Paulo, **JCBS**, [S.l.], v. 1, n. 3, p. 68-72, 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Emanuella-Fajardo/publication/303253784_AVALIACAO_DO_REVESTIMENTO_GASTRORRESISTENTE_DE_CAPSULAS_MANIPULADAS_EM_FARMACIAS_MAGISTRAIS/links/588f6d7a45851573233e3790/AVALIACAO-DO-REVESTIMENTO-GASTRORRESISTENTE-DE-CAPSULAS-MANIPULADAS-EM-FARMACIAS-MAGISTRAIS.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2020.

POZZA, Viviane Michele; KHALIL, Najeb Maissar; MAINARDES, Rubiana Mara. 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, jan./jun. 2009. ISSN 1980-2404. Disponível em: <<https://revistas.unicentro.br/index.php/salus/article/viewFile/1194/1133>>. Acesso em: 02 nov. 2020.

SANT'ANNA, Jéssica Laira Ulian; FREITAS, Layliane Antônia Rodrigues. Controle de qualidade de cápsulas gastrorresistentes manipuladas contendo diclofenaco sódico 50mg. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, São Paulo, v. 19, n. 1, 2016. ISSN 2527-2675.

Disponível em: <<https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/366>>. Acesso em: 02 nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2016.v19i1.366>.

SANTOS, Fenícia Brito. **Origem dos genes das vias de secreção do sistema digestivo humano**. 2017. 81p. Dissertação (Mestrado em Bioinformática) – Programa de Pós-Graduação em Bioinformática. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B95MDB/1/dissertacaofenicia.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2020.

SILVA, Rosemeire Lima; SILVA, Leandro de Oliveira. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogiguaçu, SP. **FOCO: Caderno de Estudos e Pesquisas**, São Paulo, v. 5, n. 7, 2014. Disponível em: <<https://www.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/56>>. Acesso em: 29 nov. 2020.

TERRA, Gleysson de Paula. **Estudos do efeito estabilizante dos excipientes em pancreatina**. 2015.p.73. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Alfenas. Alfenas, 2015. Disponível em: <<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/772>>. Acesso em: 02 nov. 2020.

VIA FARMA. **Pancreatina**. 2017. Disponível em: <<http://agenciajoao.com.br/clientes/via/wp-content/uploads/2017/05/Pancreatina.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2021.

Amostras	A	B	C	D	Conforme *FB
Nome do paciente					Sim
Data de Manipulação					Sim
Prazo de Validade/Fab.					Sim
Posologia					Sim
Componentes da formulação					Sim
Número de registro da formulação					Sim
Identificação da farmácia					Sim
CNPJ					Sim
Nome do prescritor					Não