

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Campus de Araraquara  
Departamento de Fármacos



**Avaliação da qualidade de cápsulas de finasterida manipuladas na Farmácia  
Escola “Prof. Dr. Antônio Alonso Martinez”**

**Mariana Dias Nucci**

Araraquara

2013

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Campus de Araraquara  
Departamento de Fármacos

Análise dos medicamentos de baixa dose manipulados na Farmácia Escola  
“Prof. Dr. Antônio Alonso Martinez”

Mariana Dias Nucci

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Farmácia-  
Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade  
Estadual Paulista para obtenção do grau de  
Farmacêutica-Bioquímica

Orientadora:  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Dóris de Castro

Araraquara  
2013

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus e ao Universo por me darem força para aguentar essa fase cansativa da minha vida;

À minha mãe, Cristina, por sempre me dar apoio e incentivo de todas as formas possíveis para eu seguir em frente sem fraquejar;

Ao meu pai, Marcelo, pelo apoio que lhe foi possível fornecer;

Ao meu namorado, Fernando, por me aguentar nos dias mais mal-humorados e sempre me dar suporte com muito carinho e compreensão;

Aos meus irmãos por entenderem que tive que sacrificar meu tempo com eles para fazer esse TCC;

À minha orientadora, Ana Dóris, por me fornecer a oportunidade de realizar esse projeto e seus conselhos e conversas na sala da faculdade;

Ao prof. André por me ajudar sempre que eu precisava (e foram muitas vezes...) com paciência e boa vontade em explicar;

Ao laboratório de Química Farmacêutica, aos professores responsáveis e ao Mateus por me fornecerem as ferramentas necessárias para desenvolver o projeto;

À querida Farmácia Escola, Cristiane, Silmara e Bartira, vocês sabem que sem vocês nada disso aconteceria e que o tempo que passei na Farmácia me ajudou não só no projeto, mas em toda minha vida;

Aos meus chefes, Nicholas e Douglas, pois se não me liberassem do trabalho alguns dias, eu nunca conseguiria terminar esse projeto;

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	7
2. Conceitos teóricos e revisão bibliográfica.....	9
2.1. Finasterida.....	9
2.2. Manipulação de cápsulas.....	10
2.3. Excipientes.....	11
2.4. Parâmetros de qualidade.....	12
2.4.1. Determinação de peso médio.....	12
2.4.2. Teor e Uniformidade de conteúdo.....	12
2.4.3. Precisão por repetibilidade.....	13
3. Objetivos.....	14
4. Materiais e métodos.....	15
4.1. Materiais.....	15
4.2. Instrumentação.....	15
4.3. Condições cromatográficas.....	15
4.4. Metodologia experimental.....	16
4.4.1. Preparo da solução padrão.....	16
4.4.2. Curva analítica.....	16
4.4.3. Análise do teor de matéria-prima.....	17
4.4.4. Análise da eficiência da extração.....	18
4.4.5. Análise da mistura de pós.....	18
4.4.6. Análise da uniformidade de conteúdo das cápsulas.....	19
4.4.7. Análise do teor das cápsulas.....	19
5. Resultados e discussão.....	20
5.1. Curva analítica.....	20
5.2. Análise do teor de matéria-prima.....	21
5.3. Análise da eficiência da extração.....	22
5.4. Análise da mistura de pós.....	24
5.5. Análise da uniformidade de conteúdo das cápsulas.....	25
5.6. Análise do teor das cápsulas.....	27
6. Conclusões.....	29
7. Referências bibliográficas.....	31

## RESUMO

Medicamentos manipulados são preparados nas farmácias ou nos serviços farmacêuticos hospitalares pelo profissional farmacêutico ou sob sua direta responsabilidade, a partir de prescrições médicas ou de fórmulas inscritas no Formulário Nacional ou Formulários Internacionais reconhecidos pela Anvisa. No Brasil, o consumo desses produtos mostra um crescimento importante no cenário da Saúde Pública. A finasterida é um fármaco representativo de uma grande parcela desse mercado por seu fácil acesso e alta eficácia. Contudo, a manipulação deste produto deve ser realizada com bastante cautela, por ser um medicamento de baixa dose. Nesse meio, a Farmácia-Escola “Prof. Dr. Antonio Alonso Martinez” conquista a confiança da população de Araraquara e região há muitos anos. A fim de se fundamentar essa confiança, o presente trabalho tem por objetivo analisar cápsulas de finasterida manipuladas na Farmácia Escola supracitada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), utilizando metodologia devidamente validada. Foram analisados parâmetros como teor e uniformidade de conteúdo das cápsulas, bem como teor da matéria-prima e da mistura de pós destinados ao preenchimento de cápsulas. Os resultados encontrados apresentam-se dentro dos critérios adotados pelas Farmacopeias Americana e Europeia, uma vez que a Farmacopeia Brasileira ainda não tem monografia inscrita da finasterida e dos respectivos medicamentos.

**Palavras-chave:** finasterida, cápsulas, CLAE, farmácia magistral, controle de qualidade.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estrutura química da finasterida.....	9
Figura 2 Esquema representativo da preparação das soluções diluídas.....	16
Figura 3 Curva de calibração da finasterida.....	21
Figura 4 Cromatograma obtido do primeiro filtrado de finasterida.....	23
Figura 5 Cromatograma obtido do segundo filtrado de finasterida.....	23
Figura 6 Cromatograma obtido para diluição de cápsula de finasterida analisada...	26
Figura 7 Cromatograma obtido na análise de teor das cápsulas.....	28

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1	Excipientes presentes por cápsula de finasterida 5 mg.....	12
Tabela 2	Área dos picos das soluções e suas respectivas concentrações.....	20
Tabela 3	Área e concentração das soluções de finasterida (matéria-prima) 1,0 mg/mL.....	22
Tabela 4	Determinação de teor de matéria-prima finasterida.....	22
Tabela 5	Área do pico e concentração obtidas na análise da mistura de pós.....	24
Tabela 6	Determinação de homogeneidade na mistura de pós.....	25
Tabela 7	Determinação de uniformidade de conteúdo de cápsulas de finasterida 5 mg.....	26
Tabela 8	Área do pico e concentração obtidas na análise de teor das cápsulas de finasterida.....	28
Tabela 9	Determinação do teor de cápsulas de finasterida 5 mg.....	29

## 1. Introdução

O mercado de medicamentos magistrais tem crescido de forma significativa nas últimas três décadas e, segundo dados da última pesquisa da Associação Nacional dos Farmacêuticos Magistrais, mais de 60 milhões de receitas são manipuladas anualmente (ANFARMAG-RS, dezembro/2009) por quase 6 mil farmácias de manipulação distribuídas em todo o país. O elevado número registrado na pesquisa reflete a credibilidade do público em relação às farmácias de manipulação.

Os medicamentos manipulados apresentam diversos benefícios largamente reconhecidos pela população, como a possibilidade de se obter doses individualizadas e adequadas a cada caso, além da possibilidade de se manipular medicamentos não disponíveis pela Indústria Farmacêutica e associar fármacos, quando necessário e viável, numa mesma fórmula de modo a evitar que o usuário adquira vários medicamentos. Alie-se à possibilidade de um custo mais baixo por ser prescrito na quantidade e dose exatas e não mais que as necessárias para todo o tratamento. Entretanto, para que todos esses benefícios continuem imperando, a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos manipulados devem ser garantidos a cada prescrição aviada.

Na Farmácia Escola, a maior parte das receitas que chegam para serem aviadas tem a cápsula como forma farmacêutica (comunicação pessoal). Para o controle de qualidade da cápsula, alguns critérios são adotados. Segundo a ANVISA, na RDC 67/07, constam os seguintes ensaios que devem ser realizados, baseados na Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, para todas as preparações sólidas magistrais e oficinais: descrição,

aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. A análise de teor e uniformidade de conteúdo é referida como necessária periodicamente para fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco em quantidade igual ou inferior a 25 miligramas, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a 5 miligramas (BRASIL, 2007).

Garantir distribuição homogênea de fármaco e excipientes em cada cápsula é de extrema importância para a qualidade do produto, já que uma sobredose do fármaco aumentará a possibilidade de efeitos adversos e poderá até ter efeito tóxico. De forma inversa, podemos ter também uma subdose do fármaco se o teor da cápsula for menor que a dose mínima necessária para obtermos efeito terapêutico, também denominada Dose Mínima. Pode parecer que o último caso não é tão grave quanto o primeiro, mas isso não é verdade, pois se o paciente não mantiver a Dose de Manutenção, a eficácia do tratamento ficará seriamente comprometida. No caso de um antibiótico, há a possibilidade de o paciente ter que fazer substituição do fármaco por outro mais potente já que o anterior não terá mais a mesma eficácia.

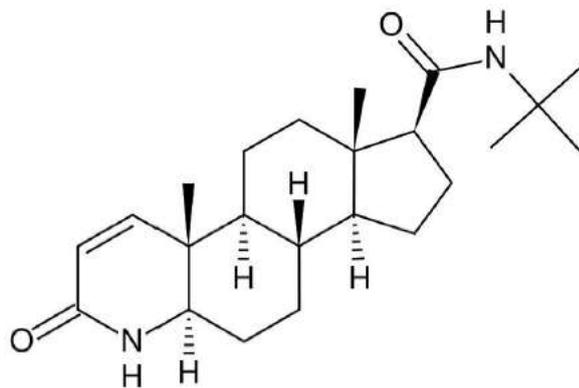
Nos últimos dez anos, várias normas e regulamentos foram publicados visando a implementação e cumprimento das Boas Práticas de Manipulação, os quais tiveram início com a RDC ANVISA 33/2000 (Brasil, 2000), sendo revogada e atualizadas pela RDC 67 (Brasil, 2007), que representa a legislação em vigor no país. Dentre as exigências para assegurar a qualidade dos produtos magistrais, estão incluídos os procedimentos mínimos que permitem à farmácia analisar a qualidade da matéria-prima no recebimento, a partir de fornecedores qualificados. Apesar de já possuir um grau de exigência elevado, a RDC 67 foi complementada pela RDC 87 que passou a exigir a padronização de excipientes para as formulações, e a submissão de análises de uniformidade de conteúdo e teor de

princípios ativos ao menos uma vez a cada dois meses para cápsulas com menos de 25 mg de fármaco.

## 2. Conceitos teóricos e revisão bibliográfica

### 2.1. Finasterida

Dentre os fármacos a serem incorporados em fórmulas medicamentosas, a finasterida é um fármaco que pode ser encontrado em doses de 1 mg a 5 mg, dependendo da ação terapêutica desejada.



**Figura 1:** Estrutura química da finasterida

Finasterida (N-tert-butil-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-eno-17 $\beta$ -carboxamida) é um 4-azo-esteroide que inibe a 5-alfa-redutase tipo 2 humana, presente nos folículos pilosos, cuja ação é bloqueadora da conversão periférica de testosterona em dihidrotestosterona androgênica (DHT). Nos homens com queda de cabelo de padrão masculino, o couro cabeludo calvo contém folículos pilosos miniaturizados e níveis elevados de DHT (GUILLÉN, 2007).

Além de ser indicada como auxiliar no tratamento da alopecia androgenética, a finasterida pode ainda ser usada para tratar hiperplasia prostática benigna, promovendo a redução do volume da próstata, aumento do fluxo urinário,

melhorando sintomas, e evitando a progressão da doença. A privação androgênica seletiva realizada pela finasterida faz com que ela promova diminuição dos níveis de di-hidrotestosterona (DHT), mas não de testosterona, o que a torna um fármaco com poucos efeitos colaterais, desempenhando um papel importante no tratamento e prevenção do câncer de próstata (PRESTI *et al.*, 1992).

Em estudo feito por SEGALL *et al.* (2002, p. 3172), a finasterida mostrou ser relativamente estável, não sofrendo degradação quando exposta à luz, mas degradando em hidrólise ácida e básica, oxidação e exposição à temperatura média de 110°C.

## 2.2. Manipulação de cápsulas

A Farmacopéia Brasileira define o medicamento magistral como o medicamento preparado na farmácia, cuja prescrição estabelece a composição, a forma farmacêutica e a posologia (Farmacopéia Brasileira, 2010).

A manipulação das cápsulas é feita por um profissional farmacêutico ou sob sua supervisão, por uma pessoa habilitada. O processo consiste de diversas etapas.

Primeiramente, faz-se o cálculo da formulação para saber exatamente quanto será pesado do pó que será encapsulado. Após a pesagem, é feita a homogeneização da mistura de pós por diluição geométrica, técnica conhecida por garantir a uniformidade do conteúdo das cápsulas.

O enchimento dos invólucros gelatinosos é feito em equipamentos manuais chamados encapsuladores. Atualmente, existem muitos modelos disponíveis no mercado. Os mais usados consistem de duas placas, uma das quais é perfurada, em que são encaixadas as cápsulas vazias, sem a tampa. As extremidades abertas das

cápsulas coincidem exatamente com o nível superior da placa, sendo o enchimento feito por nivelamento. Após o preenchimento das cápsulas, é feito o encaixe das tampas, fechando as mesmas.

Pode ocorrer aderência de partículas de pó na parte externa do invólucro gelatinoso, portanto uma etapa de limpeza encerra o processo de manipulação das cápsulas.

### 2.3. Excipientes

Adjuvantes farmacêuticos ou excipientes são substâncias inertes que são adicionadas às formulações com diversas finalidades, como completar o volume total da cápsula, facilitar o deslizamento do pó, garantir que as partículas de pó não tenham aderência entre si, entre muitas outras funções (PRISTA, L.N. & ALVES, A.C., 2011).

Um dos principais benefícios dessa adição também é a uniformidade de conteúdo, pois os excipientes facilitam o processo de enchimento dos invólucros realizado pelo manipulador.

A Tabela 1 apresenta os adjuvantes farmacêuticos utilizados na manipulação da finasterida, na Farmácia Escola, e suas respectivas quantidades.

**Tabela 1:** Excipientes presentes por cápsula de finasterida 5 mg

Excipientes	Quantidade (g)
celulose microcristalina	0,02
talco	0,02
lactose	0,200

## 2.4. Parâmetros de qualidade

Como citado anteriormente, várias normas foram criadas visando a implementação de medidas para se garantir a qualidade de produtos. Dentre elas, nas farmácias de manipulação, é prática comum se realizar a determinação de peso médio, a análise de teor e análise de uniformidade de conteúdo.

### 2.4.1. Determinação de peso médio

Após o preparo das cápsulas, assim como preconiza a RDC 67/07 sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais, é realizado o ensaio de peso médio na própria farmácia. Esse é o primeiro ensaio pelo qual as cápsulas passam e se o medicamento não obtiver aprovação, não pode ser liberado para venda.

### 2.4.2. Teor e Uniformidade de Conteúdo

A Uniformidade de Conteúdo é aplicável em qualquer tipo de cápsula, seja grande quantidade ou pequena. É exigida no caso de cápsulas cujo teor de substâncias ativas é inferior a 50,0 mg por unidade ou quando este compreende menos de 50% do peso da unidade. O método pode ser aplicado sem restrições.

O teor é apresentado como uma análise para se verificar a concentração de qualquer componente. Para a finalidade que pretendemos, o teor é geralmente analisado a partir de 20 cápsulas.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) citada por Külkamp (2003, p. 43), “através do teste de Uniformidade de Conteúdo são analisadas 10 cápsulas

individualmente, conforme indicado na monografia para o doseamento ou conforme as especificações farmacopéicas do método (FB, 2010; USP, 2012)”.

#### 2.4.3. Precisão por repetibilidade

A precisão é a proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. A precisão por repetibilidade (intra- corrida) é a concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação (LAGOS, 2006).

### 3. Objetivos

O presente trabalho teve por objetivo analisar as cápsulas de finasterida manipuladas na Farmácia Escola, tendo como parâmetros de qualidade teor e uniformidade de conteúdo, a fim de garantir a qualidade da finasterida manipulada no estabelecimento.

A partir desses parâmetros, podemos inferir também que o processo utilizado pela Farmácia Escola para preparação de cápsulas é confiável e eficaz para aquisição de produtos de alta qualidade pela população.

#### 4. Materiais e métodos

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Farmacotécnica e no LAPDESF (Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos), ambos pertencentes ao Departamento de Fármacos e Medicamentos da FCF – Unesp.

##### 4.1. Materiais

A substância padrão de Finasterida foi adquirido da U.S. Pharmacopeia (Rockville, Maryland, USA), empresa referência em padrões primários. As cápsulas de 5 mg para análise foram cedidas pela Farmácia Escola e todos os reagentes utilizados possuíam grau de pureza para análise em HPLC.

##### 4.2. Instrumentação

Foi utilizado cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) da marca Shimadzu constituído de degaseificador FCV-10 ALVP, de bomba quaternária LC-10AD, detector UV-VIS modelo SPD-10A módulo SCL-10AVP e com sistema de gerenciamento e de aquisição de dados através de software.

Empregou-se uma coluna XDB-C18 Agilent®, com 250 mm de comprimento por 4,6 mm de diâmetro interno e tamanho de partícula 5  $\mu\text{m}$  mantida a temperatura de  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

##### 4.3. Condições cromatográficas

A fase móvel utilizada consistiu de uma mistura de solventes composta por metanol:água (70:30, v/v). O sistema foi mantido em temperatura de  $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  em condições isocráticas e a coluna foi condicionada por 30 minutos com fase móvel antes das análises. A vazão da fase móvel foi de 1,0 mL/min e o volume das

injeções foi de 20  $\mu$ L. A detecção no UV foi realizada no comprimento de onda de 210 nm para a análise de finasterida.

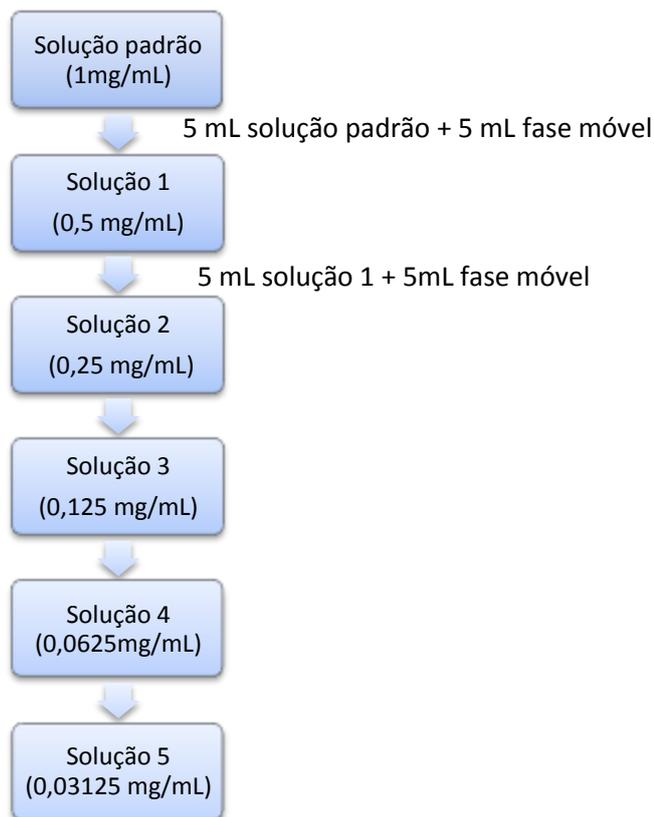
#### 4.4. Metodologia experimental

##### 4.4.1. Preparo da solução padrão

A solução padrão foi preparada com padrão primário USP finasterida. Foi pesado o equivalente a exatamente 10 mg de finasterida e transferido para balão volumétrico de 10 mL. Adicionou-se aproximadamente 5 mL da fase móvel e a solução foi agitada por 5 minutos até total solubilização da finasterida. O volume foi então completado com fase móvel, obtendo-se uma concentração de 1,0 mg/mL.

##### 4.4.2. Curva analítica

Para preparo da curva analítica foram feitas diluições a partir da solução padrão de finasterida do padrão USP, desse modo a segunda solução foi preparada colocando 5 mL da solução padrão em balão volumétrico de 10 mL e completando o volume restante com a fase móvel. A terceira solução foi preparada a partir da segunda e assim sucessivamente. Foram obtidas então soluções com concentrações de 1,0 mg/mL; 0,50 mg/mL; 0,25 mg/mL; 0,125 mg/mL; 0,0625 mg/mL e 0,03125 mg/mL. O esquema a seguir representa a preparação das soluções diluídas.



**Figura 2:** Esquema representativo das preparação das soluções diluídas

#### 4.4.3. Análise do teor da matéria-prima

Toda matéria-prima possui um laudo de análise que é emitido logo após a fabricação. Torna-se necessário realizar a confirmação desse laudo. Portanto, a primeira etapa foi analisar a matéria-prima a fim de quantificar o grau de pureza do material utilizado para fazer as cápsulas de amostragem de finasterida.

Para essa análise foram pesados 10 mg de finasterida (matéria-prima) que foi dissolvida em balão volumétrico de 10 mL com fase móvel, resultando em uma solução com concentração teórica de 1 mg/mL. Posteriormente, essa solução foi submetida ao banho de ultrassom, filtrada em filtro de seringa PVDF Simplepure® com poros de 0,22 µm e então analisada.

#### 4.4.4. Análise da eficiência da extração

A análise da eficiência da extração é importante para confirmarmos que toda a finasterida contida na cápsula foi extraída da matriz e se encontra no filtrado, excluindo-se a possibilidade de haver finasterida residual na parte insolúvel da mistura de pós que compõe a fórmula farmacêutica da cápsula.

Em balão volumétrico de 100 mL, foi dissolvido o conteúdo de 10 cápsulas de finasterida em 50 mL de metanol e a solução levada ao banho de ultrassom por 10 minutos. A solução foi filtrada em papel de filtro. A parte que ficou retida no filtro foi lavada novamente com metanol, totalizando 4 vezes com 5 mL de metanol cada e então adicionada à porção já filtrada. O volume foi completado com água ultrapura, a solução filtrada em filtro de seringa PVDF 0,45 $\mu$ m e então a amostra foi analisada.

Após essa primeira análise, ainda com a parte insolúvel da mistura foi feita mais uma lavagem com 17,50 mL de metanol em balão volumétrico de 25 mL para confirmarmos se ficou retida finasterida nessa porção. O volume foi então completado com água, filtrado e levado para análise.

#### 4.4.5. Análise da mistura de pós

Essa análise foi feita com a mistura de pós preparada no momento anterior ao enchimento das cápsulas. As amostras foram colhidas de três pontos diferentes dessa mistura em quantidade equivalente a uma cápsula. Em balão volumétrico de 10 mL, foi dissolvido o conteúdo de uma cápsula em 9 mL de fase móvel. A solução foi levada ao banho de ultrassom por 10 minutos e então completada com fase móvel. A solução foi filtrada em filtro de seringa Simplepure® PVDF com poros de 0,22 $\mu$ m e injetada no HPLC. Esta análise foi feita em duplicata para os três pontos.

#### 4.4.6. Análise da uniformidade de conteúdo das cápsulas

A pesquisa de uniformidade de conteúdo das cápsulas consistiu na análise de 10 cápsulas individualmente. Em balão volumétrico de 10 mL, foi dissolvido o conteúdo de uma cápsula em 9 mL de fase móvel. A solução foi levada ao banho de ultrassom por 10 minutos e então completada com fase móvel. A solução foi filtrada em filtro de seringa Simplepure® PVDF com poros de 0,22 $\mu$ m e injetada no HPLC.

#### 4.4.7. Análise do teor das cápsulas

A análise do teor de finasterida das cápsulas foi feita retirando-se o conteúdo de 20 cápsulas, misturando em gral de vidro e colhendo o equivalente a 1 cápsula em duas porções diferentes da mistura.

Em balão volumétrico de 10 mL, foi dissolvido o conteúdo de uma cápsula em 9 mL de fase móvel. A solução foi levada ao banho de ultrassom por 10 minutos e então completada com fase móvel. A solução foi filtrada em filtro de seringa Simplepure® PVDF com poros de 0,22 $\mu$ m e injetada no HPLC.

## 5. Resultados e discussão

Todas as análises apresentadas nesta seção foram realizadas no mesmo equipamento pelo mesmo operador.

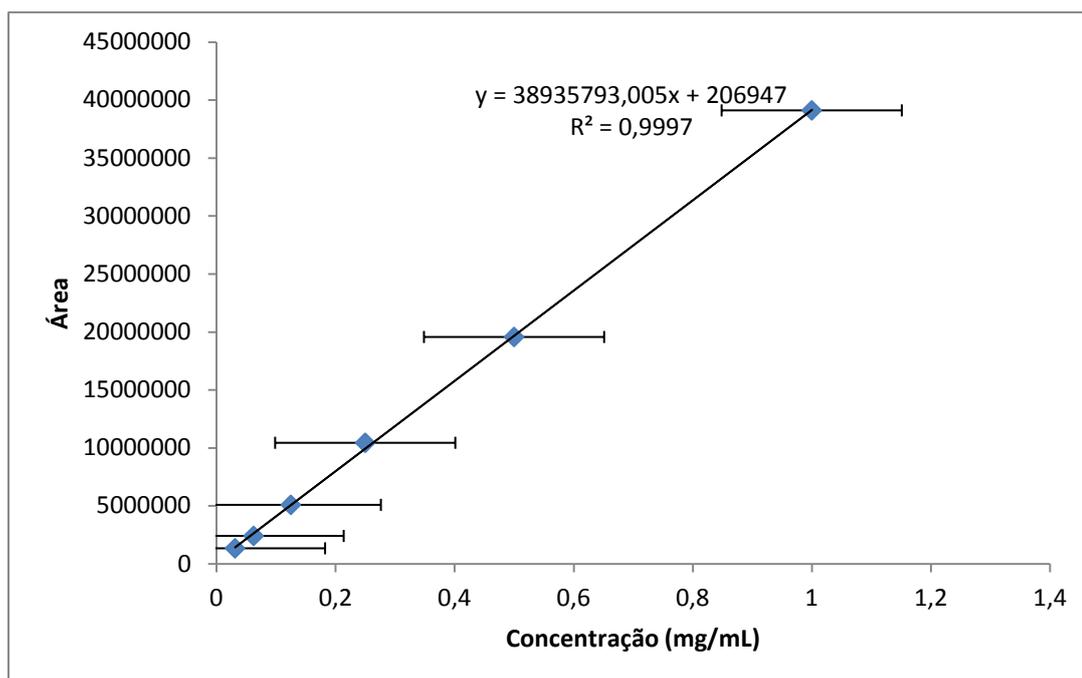
### 5.1. Curva analítica

O método para a construção da curva analítica baseou-se na padronização externa em que se compara a área do pico da substância a ser quantificada na amostra com as áreas obtidas com soluções de concentrações conhecidas preparadas a partir do padrão. Foram preparadas seis soluções diluídas a partir da solução padrão: obtêm-se nos cromatogramas picos com áreas correspondentes que são relacionadas graficamente com as concentrações (LANÇAS, F. M, 2009).

Na Tabela 2, estão apresentadas as médias das áreas dos picos em relação à sua concentração. Na Figura 3, está apresentada a curva de calibração da finasterida ( $r^2 = 0,9997$ ).

**Tabela 2:** Área dos picos das soluções e suas respectivas concentrações

Concentração (mg/mL)	Área do pico (U.A.)
0,03125	1332373,667
0,06250	2402990
0,125	5078487
0,25	10429790,33
0,5	19555644
1,0	39097239



**Figura 3:** Curva de calibração da finasterida

O coeficiente de correlação ( $r$ ) obtido para a curva analítica teve um valor médio de 0,9998.

## 5.2. Análise do teor da matéria-prima

A equação da reta de regressão linear construída com a substância padrão foi utilizada para determinar o teor da matéria-prima. Foram preparadas três soluções com 10 mg de finasterida em balão volumétrico de 10 mL, obtendo-se soluções com concentração teórica de 1 mg/mL. A média dos valores encontrados foi 100,84% calculada a partir da curva de calibração feita com a substância química de referência. A precisão foi demonstrada pelo coeficiente de variação 2,35%. O valor aceitável é de até 5%.

**Tabela 3:** Área e concentração das soluções de finasterida (matéria-prima) 1,0 mg/mL

Área (U.A.)	Concentração(mg/mL)
38636556	0,9870
39313114	1,0044
40463702	1,0339

**Tabela 4:** Determinação de teor de matéria-prima finasterida

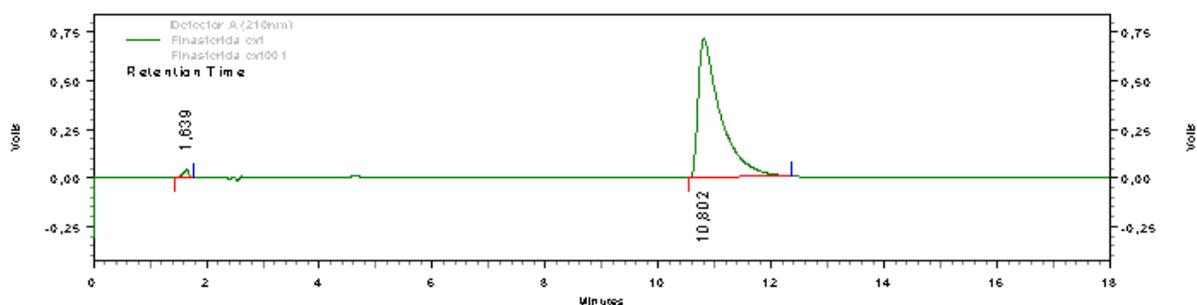
Amostra	Teor (%)	Média (%) ± dp	C.V. (%)
1	98,70	100,84% ±	2,35%
2	100,44	0,02	
3	103,39		

Os resultados obtidos foram precisos, apresentando baixo coeficiente de variação percentual. O teor determinado de matéria-prima manteve-se dentro das especificações delineadas pela Farmacopeia Americana que é de 98 a 101,5% e pela Farmacopeia Britânica que é de 99 a 101% (BRITISH PHARMACOPEIA, 2011; USP, 2012).

### 5.3. Análise da eficiência da extração

Como exposto anteriormente, essa análise foi proposta para verificarmos se havia quantidade residual significativa de finasterida na parte insolúvel resultante da filtração do conteúdo das cápsulas.

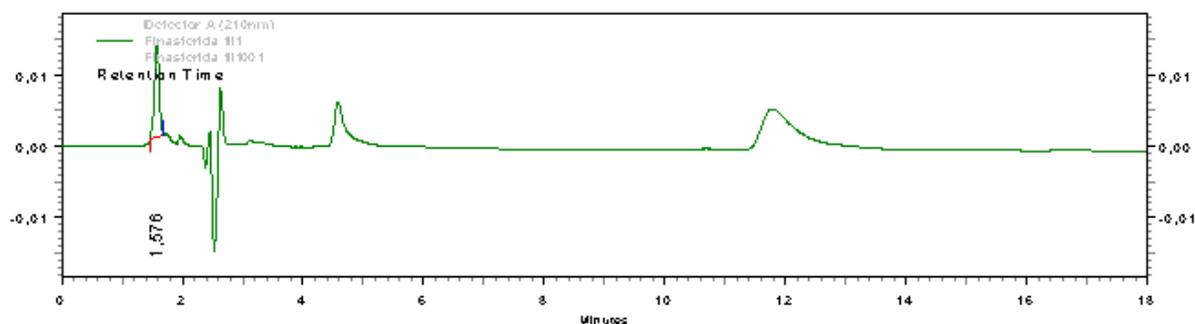
Portanto, para o primeiro filtrado obtido tivemos resultados semelhantes aos anteriores, como mostra o cromatograma da Figura 4:



**Figura 4:** Cromatograma obtido do primeiro filtrado de finasterida

Os valores das áreas correspondentes aos picos de finasterida foram aplicados na equação da curva analítica e a média obtida na primeira filtração de finasterida foi de 0,46 com desvio-padrão de 0,05 e coeficiente de variação de 12%.

Para a segunda filtração, os cromatogramas obtidos seguiram o modelo abaixo:



**Figura 5:** Cromatograma obtido do segundo filtrado de finasterida

Como podemos observar, no tempo de retenção correspondente ao pico de finasterida vemos um traço de finasterida, aparecendo um pico muito pequeno (vida esca ade absorbância), indicando que a porção de finasterida residual na parte insolúvel da filtração não é significativa, porém esta não pode ser medida com precisão, pois a curva analítica apresenta linearidade em concentrações a partir de 0,03125 mg/mL.

Para ilustrar melhor essa afirmação podemos fazer uma estimativa da concentração desse pico a partir da menor concentração utilizada na curva analítica.

A média da área obtida a partir do cromatograma para o segundo filtrado é de 175452 U.A., enquanto que para uma concentração de 0,03125 mg/mL do padrão obtivemos uma área de 1332373,667 U.A. A partir desses dados, pode-se estimar que a concentração da finasterida para a solução obtida a partir do segundo filtrado é de aproximadamente 4 µg/mL.

#### 5.4. Análise da mistura de pós

A Tabela 5 mostra os valores encontrados nas análises da mistura de pós.

**Tabela 5:** Área e concentração obtidas na análise da mistura de pós

Mistura de pós	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
Área (U.A.)	19701819,50	20730686	21194956,50
Concentração (mg/mL)	0,50	0,53	0,54

Pelos valores demonstrados, obtivemos a média das concentrações das três amostras e encontramos o valor de 0,52 mg/mL. Como explicado anteriormente, cada uma das misturas foi dissolvida em balão volumétrico com 10 mL de fase móvel. Sendo assim, se o conteúdo de uma cápsula é de 5 mg, após a dissolução a concentração será 0,5 mg/mL. Seguindo esse raciocínio se a quantidade de finasterida ideal em cada cápsula é de 5,0 mg, podemos dizer que o valor encontrado de 0,52 mg/mL será de 5,2 mg se extrapolarmos o valor para quantidade que havia na mistura antes da dissolução. Esse valor está bem próximo do ideal. O desvio padrão calculado foi 0,02 e o coeficiente de variação é de 3,91%.

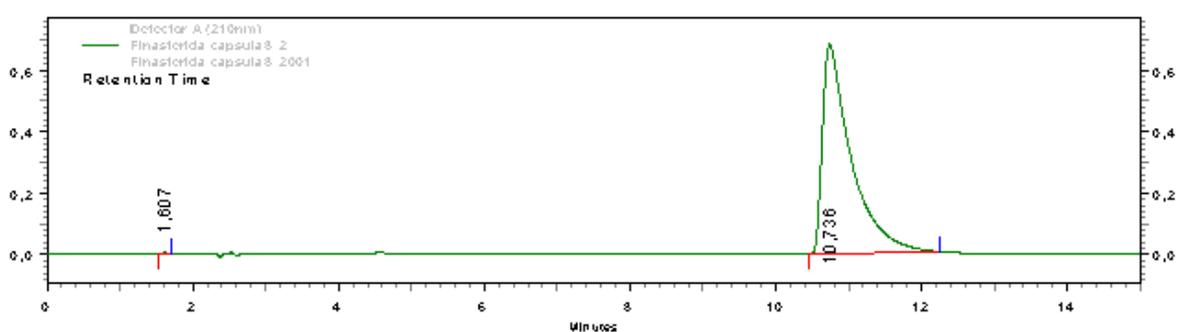
**Tabela 6:** Determinação de homogeneidade na mistura de pós

Amostra	Concentração (mg/mL)	Média ± dp	C.V. (%)
1	0,50	0,52 ± 0,02	3,91%
2	0,53		
3	0,54		

Pode-se verificar a homogeneidade da mistura do conteúdo das cápsulas, pelo coeficiente de variação determinado em 3,91%, encontrando-se, portanto, dentro de uma faixa de variação de 5% (Farmacopeia Brasileira, 2010).

#### 5.5. Análise da uniformidade de conteúdo das cápsulas

O cromatograma obtido pela análise de uma solução contendo 0,50 mg/mL teóricos de finasterida provenientes da diluição de uma das dez cápsulas analisadas é mostrado na Figura 6.



**Figura 6:** Cromatograma obtido para solução do conteúdo da cápsula de finasterida analisada

Os resultados apresentados nas análises por CLAE foram aplicados na curva analítica para se obter o valor das concentrações. Os resultados alcançados são apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 7:** Determinação de uniformidade de conteúdo de cápsulas de finasterida 5 mg

<b>Cápsula</b>	<b>Concentração (mg/mL)</b>	<b>Média ± dp</b>	<b>Coefficiente de variação (C.V.)</b>
1	0,4960	0,4981 ± 0,019	3,85%
2	0,5276		
3	0,5080		
4	0,4906		
5	0,5118		
6	0,4833		
7	0,5256		
8	0,4860		
9	0,4778		
10	0,4745		

Conforme indica monografia, o resultado do teste é aprovado se 9 das 10 cápsulas testadas possuem resultado entre 85% e 115% do valor declarado e nenhuma delas estiver fora da faixa de 75% e 125% do valor declarado e ainda o Desvio Padrão Relativo (DPR) das 10 unidades testadas for menor ou igual a 6% (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Considerando que uma faixa de valor entre 85% e 115% de finasterida 5 mg é igual a 4,25 mg como valor mínimo e 5,75 mg

como valor máximo, podemos assegurar que todas as cápsulas se encaixam dentro dessa faixa.

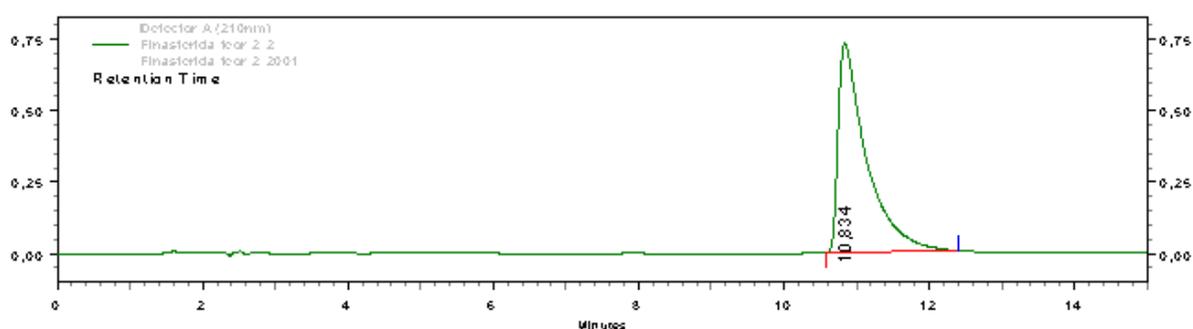
Pode-se verificar a homogeneidade da mistura do conteúdo das cápsulas pelo coeficiente de variação determinado em 3,85%, encontrando-se abaixo do valor estipulado pela monografia de 6%.

### 5.6. Análise do teor das cápsulas

A análise de teor para as cápsulas de finasterida, em conjunto com a análise das doses unitárias, é uma importante ferramenta capaz de analisar a homogeneidade do conteúdo das cápsulas.

Sendo assim, essa análise foi feita em duplicata tomando-se duas alíquotas equivalentes à quantidade de finasterida de uma cápsula de porções diferentes da mistura final obtida a partir de 20 cápsulas.

O cromatograma obtido para uma das análises de teor encontra-se na Figura 7, assim como os valores de área e concentração encontrados.



**Figura 7:** Cromatograma obtido na análise de teor das cápsulas de finasterida

A análise estatística dos resultados para o teor das cápsulas de finasterida 5 mg segue a mesma metodologia e critério das análises de uniformidade de conteúdo

apresentadas anteriormente. Os resultados dessas análises encontram-se na tabela 8 e 9.

**Tabela 8:** Área e concentração obtidas na análise de teor de finasterida

<b>Amostra</b>	<b>Medição</b>	<b>Área (U.A.)</b>	<b>Concentração (mg/mL)</b>
1	1	19985540	0,5080
	2	19870495	0,5050
2	1	20219514	0,5140
	2	19674866	0,5000

**Tabela 9:** Determinação do teor de cápsulas de finasterida 5 mg

<b>Amostra</b>	<b>Medição</b>	<b>Concentração (mg/mL)</b>	<b>Média ± dp</b>	<b>Coefficiente de variação (C.V.)</b>
1	1	0,5080	0,5068 ± 0,006	1,15%
	2	0,5050		
2	1	0,5140		
	2	0,5000		

O método demonstrou precisão aceitável através do baixo coeficiente de variação determinado. O método apresentou ainda exatidão, estando o teor determinado dentro do limite especificado pela Farmacopéia Americana que é de 98 a 101,5% (USP, 2012).

## 6. Conclusões

O presente trabalho surgiu como uma proposta de avaliar a qualidade das cápsulas manipuladas pela Farmácia Escola da FCF – UNESP de Araraquara. Várias metodologias foram analisadas na literatura já que as mais comumente encontradas eram relacionadas à análise de comprimidos. Era necessário adequarmos as condições cromatográficas exigidas no artigo às condições que possuíamos em laboratório. Por fim, houveram dificuldades em se realizar as análises com uma metodologia validada para comprimidos, sendo o pré-tratamento da amostra uma das partes mais críticas do trabalho.

A fim de diminuirmos os riscos, toda a metodologia foi baseada em curva analítica obtida através de soluções feitas com substância padrão USP finasterida. A confirmação de que a metodologia poderia ser usada para nosso trabalho foi trazida ao avaliarmos a extração do conteúdo das cápsulas de finasterida e verificarmos que não havia retenção significativa na extração das amostras.

Todas as análises realizadas durante o desenvolvimento deste trabalho foram propostas para termos uma confirmação da homogeneidade do conteúdo das cápsulas de finasterida, obtida pela uniformidade de conteúdo e pelo teor nas cápsulas. Os resultados apresentados neste trabalho foram satisfatórios tendo como ferramentas a análise estatística, fazendo média de todos os valores, desvio-padrão e coeficiente de variação ou desvio-padrão relativo, sempre sendo suportados pelas monografias das Farmacopeias Americana, Britânica e Brasileira.

Sendo assim, podemos concluir que o método de manipulação adotada pela Farmácia Escola mostra-se como um bom processo para garantir uniformidade de

conteúdo e adequação do teor, exigido pelos padrões de qualidade atualmente existentes, para as cápsulas de finasterida.

Como sugestão para trabalhos posteriores fica o desenvolvimento de métodos de validação para análises de finasterida em cápsulas já que esta forma farmacêutica tem crescido muito nos últimos anos e “atualmente consiste em uma preparação comum na grande maioria das farmácias magistrais” (Bertollo, G. M., 2008).

## 7. Referências bibliográficas

A. I. Segall, M. F. Vitale, V. L. Perez, M. L. Palacios & M. T. Pizzorno (2002): A STABILITY-INDICATING HPLC METHOD TO DETERMINE FINASTERIDE IN A TABLET FORMULATION, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 25:20, 3167-3176.

BERTOLLO, Giovanni Margotto. O processo magistral em farmácias do estado do Espírito Santo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - UFMG/MG, Belo Horizonte, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 33, de 19 de abril de 2000. Regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, nº 78-E, seção 1, p.27, 24 de abril de 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Regulamento técnico que institui as boas práticas de manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, nº 195, seção 1, p.29-58, 9 de outubro de 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 87, de 8 de outubro de 2007. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, nº 228, seção 1, p.58-59, 24 de novembro de 2008.

Farmacopeia Brasileira. 5a edição: Parte II. Atheneu Editora São Paulo LTDA. São Paulo, 2010.

GUILLÉN, Oralia Alejandra Orozco. Efecto del finasteride en un modelo de isquemia/reperfusion en corazon de rata. Dissertação (Mestre em ciências com especialidade em farmacologia) - Instituto Politécnico Nacional, México D.F., 2007.

KÜLKAMP, Irene Clemes. Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de anti-hipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - UFSC/SC, Florianópolis, 2003.

LAGOS, Jessé Boquett. Estudo comparativo da composição química das folhas e cascas da *Trichilia catiguá* A. Juss., Meliaceae. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - UFPR/PR, Curitiba, 2006.

LANÇAS, Fernando Mauro. Cromatografia líquida moderna: HPLC/CLAE. São Paulo: Editora Átomo, 2009.

PRISTA, L.N. & ALVES, A.C. Tecnologia Farmacêutica. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 8ª edição, 2011.

The United States Pharmacopeia USP 36, The National Formulary NF 31. United States Pharmacopeial Convention, INC. Rockville, 2012.