



## **AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE PÓ DE GUARANÁ (*Paullinia cupana* Kunth), MANIPULADAS E COMERCIALIZADAS POR FARMÁCIAS MAGISTRAIS**

*QUALITY ASSESSMENT OF GUARANÁ IN POWDER (*Paullinia cupana* Kunth) CAPSULES, MANIPULATED AND COMMERCIALIZED IN PHARMACIES*

*EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE CÁPSULAS DE POLVO DE GUARANÁ (*Paullinia cupana* Kunth), MANIPULADO E COMERCIAL EN FARMACIAS*

**Vanessa Gomide Alves, Alexandre Henrique Leonel, Andresa Aparecida Berretta** 

**Recebido em 16/05/2014, Aceito em 04/09/2014.**

**RESUMO :** A qualidade de insumos farmacêuticos e medicamentos é uma questão imprescindível para o sucesso da terapêutica. Nesse sentido, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) têm, ao longo dos anos, estabelecido normas para regular os fornecedores de insumos, indústrias farmacêuticas e farmácias de manipulação e drogarias. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de guaraná (*Paullinia cupana*) manipuladas em farmácias de manipulação da cidade de Franca, São Paulo. A qualidade do produto foi avaliada seguindo métodos farmacopéicos como referência. As cápsulas foram avaliadas quanto à padrões mínimos de qualidade e envolveram a determinação do conteúdo médio, umidade, material estranho, teor de cafeína, desintegração e cinzas. Os resultados demonstraram que o insumo (pó) foi adequadamente identificado, estando dentro dos padrões farmacopéicos de qualidade, no entanto, os resultados obtidos com o produto final demonstraram que 2% das amostras apresentaram avarias, como cápsulas amassadas, 30% demonstraram variação no conteúdo acima da margem aceita. Desse modo, os resultados do trabalho sugerem



que embora diversas ações estejam sendo adotadas para a qualidade, há espaço para a implementação de medidas para a melhoria contínua.

**PALABRAS-CHAVE:** qualidade, cápsulas, Guaraná (*Paullinia cupana*), farmácia de manipulação

**ABSTRACT :** The quality of pharmaceutical ingredients and medicines is a vital issue for the success of patient treatment. In this sense, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) have, over the years, established rules to regulate input suppliers, pharmaceutical companies, pharmacies and drugstores. In this sense, the present work aimed to evaluate the quality of capsules guaraná (*Paullinia cupana*) manipulated in pharmacies of Franca city, São Paulo state, Brazil. Product quality was assessed following methods pharmacopoeia as a reference. The capsules were evaluated for minimum quality standards and involved determining the average weight content, moisture, foreign material, caffeine content, disintegration and ashes. The results showed that the input has been properly identified and are within the pharmacopoeia standards of quality, however, the results obtained with the final product showed that 2% of the samples had faults such as crushed capsules showed 30% change in weight content than the margin accepted. Thus, the results of the study suggest that although many measures are being adopted to quality, there is room for the implementation of continuous improvement.

**KEYS-WORDS:** quality, capsules, Guaraná (*Paullinia cupana*), magistral pharmacies

**ABSTRACTO:** La calidad de los ingredientes farmacéuticos y medicamentos es una cuestión vital para el éxito del tratamiento. En este sentido, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA ), han, a lo largo de los años, estableció normas para regular los proveedores de insumos, las empresas farmacéuticas, las farmacias y droguerías. En este sentido, el presente trabajo dirigido a evaluar la calidad de las cápsulas de guaraná (*Paullinia cupana*) manipulado en las farmacias de la ciudad de Franca, São Paulo. La calidad del producto se evaluó siguiendo métodos farmacopea como referencia. Las cápsulas fueron evaluados por los estándares



mínimos de calidad y participan Cálculo del contenido promedio, la humedad, el material extraño, el contenido de cafeína, la desintegración y la ceniza. Los resultados mostraron que la entrada ha sido correctamente identificado y están dentro de las normas de la Farmacopea de calidad, sin embargo, los resultados obtenidos con el producto final mostraron que 2 % de las muestras tenían defectos tales como cápsulas trituradas mostró cambio 30 % en contenido del peso que el margen aceptado. Así, los resultados del estudio sugieren que, si bien muchas de las medidas están siendo adoptadas por la calidad, hay espacio para la aplicación de la mejora continua.

**PALABRAS CLAVE:** calidad, cápsulas, guaraná, farmácia de composición

## INTRODUÇÃO

A temática da qualidade tem sofrido um processo de evolução sem precedentes. Devido ao aumento da complexidade da produção no setor farmacêutico moderno, que se deve à grande variedade de fármacos e de formas farmacêuticas, diversas responsabilidades éticas, legais e econômicas se colocam àqueles que estão envolvidos na produção de medicamentos. A implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), um programa de garantia de qualidade sistemático e eficaz é necessário no sentido de se evitar possíveis desvios de qualidade no processo de fabricação dos medicamentos e a consequente ineficácia destes.

Desde os anos 60, a fitoterapia e outras práticas terapêuticas "naturais" vem obtendo crescente

aceitação por parte dos pacientes em todo o mundo<sup>(1)</sup>. O que parecia pontual, após algumas décadas se constituiu numa tendência cada vez mais expressiva, que tem influenciado todo o segmento farmacêutico. Os promotores e mantenedores disso foram (i) a comunidade científica, através de trabalhos científicos que vieram a demonstrar a segurança e a eficácia de algumas drogas vegetais e seus derivados, que até pouco tempo atrás eram utilizados somente com base no conhecimento popular, (ii) a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Resolução n. 17, de 2000, que estabeleceu normas claras e acessíveis para o registro de medicamentos fitoterápicos, (iii) as empresas, que passaram a investir nesse campo e assim passaram a fornecer produtos padronizados, e



para alguns casos, seguros e eficazes além de terem ampliado a divulgação dos fitoterápicos e (iv) os próprios pacientes que tendem a utilizar recursos terapêuticos com menor incidência de efeitos colaterais e adversos. Isso tudo, evidentemente, para os medicamentos fitoterápicos que constam nas listas positivas da ANVISA ou que obtem registro através da demonstração dos resultados de eficácia e segurança, seja por apresentação de literatura científica adequada ou relatórios de pesquisa de eficácia e segurança dos detentores dos registros de tais medicamentos.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, na Resolução RDC n. 14/2010<sup>(2)</sup>, que revoga a Resolução RDC n. 48/2004<sup>(3)</sup> e a antiga RDC n. 17/2000<sup>(4)</sup>, são considerados medicamentos fitoterápicos aqueles obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas. Ainda, os medicamentos fitoterápicos são caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, assim como pela reprodutibilidade e

constância de sua qualidade, mensuradas através dos teores dos marcadores e apresentação do *fingerprint* do produto, por exemplo. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais<sup>(2)</sup>.

Assim, considerando que os medicamentos fitoterápicos podem ser manipulados pelas farmácias magistrais, já que são objeto de prescrição médica, se faz necessário a avaliação da reprodutibilidade lote-a-lote e a qualidade dos insumos ativos naturais que são adquiridos pelas farmácias<sup>(5)</sup>, e também a qualidade dos produtos finais, já que, as drogas vegetais ou seus derivados possuem características intrínsecas que nem sempre são tão fáceis de serem controladas pelo produtor do insumo, não sendo nesses casos, tão simples a realização da qualificação do fornecedor. Então, a princípio, justifica-se o controle de qualidade lote-a-lote.

Apesar de estarmos focando a qualidade das matérias-primas vegetais, esta não garante, por si, a eficácia, a segurança e a qualidade do produto final. A eficácia é dada pela



comprovação, através de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológicos preconizados para esses recursos terapêuticos e esta, é resultado de um conjunto complexo de fatores, como dose terapêutica, interação medicamentosa e ou alimentar, estado patológico do paciente, adesão ao tratamento, e a priori a qualidade do medicamento. A segurança é determinada pelos ensaios que comprovam a ausência de efeitos tóxicos, bem como pela inexistência de contaminantes nocivos à saúde, como; por exemplo, metais pesados, agrotóxicos, microrganismos e seus produtos metabólicos, produtos de degradação, entre outros<sup>(6)</sup>, e a qualidade do produto final, compreende não somente a qualidade dos insumos farmacêuticos mas também o controle no processo produtivo (BPF) até a adequada dispensação.

Quando se pensa em manipulação magistral de medicamentos fitoterápicos, deve-se ter em mente que este é preparado a partir das informações contidas em compêndios oficiais e principalmente pela prescrição médica, que deve especificar a dose, a forma farmacêutica, a posologia e a quantidade, além de descrever,

precisamente, o componente ativo a ser utilizado<sup>(7)</sup>. No entanto, sabe-se que tais prescrições ainda deixam muito a desejar, já que os médicos não possuem em sua grade curricular disciplinas que possam dar subsídios para que os mesmos entendam das particularidades de tais compostos. Assim, na maioria das vezes, por não existirem normas para a prescrição fitoterápica magistral, o receituário acaba não informando adequadamente os dados sobre a droga vegetal ou seus derivados (extratos, tinturas, extratos padronizados, etc.), bem como a padronização de princípios ativos e/ou seus marcadores por unidade posológica ou do derivado vegetal, dificultando em muito o trabalho do farmacêutico magistral.

O Brasil possui uma arsenal popular muito diverso baseado em plantas medicinais, resultado de uma miscigenação cultural envolvendo africanos, europeus, indígenas, com introdução de espécies exóticas pelos colonizadores e escravos. Além disso, o país possui a maior diversidade vegetal do planeta, aproximadamente 55 mil espécies de plantas superiores<sup>(8)</sup>. Nas últimas décadas tem-se verificado tendência mundial de aumento na demanda por plantas



e preparações de origem vegetal como recurso terapêutico, influenciado por fatores econômicos, sociais e culturais<sup>(9)</sup>.

A espécie *Paullina cupana* Kunth (guaraná) é uma planta da flora brasileira que goza de grande prestígio na medicina popular. Dentre as características popularmente atribuídas a ela destaca-se a de ser um potente estimulante das funções cerebrais, sendo assim um tônico e estimulante<sup>(10)</sup>. Alguns destes efeitos terapêuticos, como o tônico, estimulante, e auxiliar na melhoria da memória já foram comprovados ou parcialmente, em modelos de eficácia pré-clínicos<sup>(11,12)</sup> e clínicos<sup>(10)</sup>, além de sua segurança também já ter sido estabelecida<sup>(13)</sup>. Diante disso, a Anvisa, através da Instrução Normativa (IN) n. 05/2008<sup>(14)</sup> permitiu o registro simplificado deste medicamento, que é de venda livre. O pó de guaraná já figurava como especialidade farmacêutica na *Pharmacopeia dos Estados Unidos do Brasil* (1929)<sup>(15)</sup>, onde o teor mínimo de cafeína especificado era de 4,0% m/m, informação que foi mantida na segunda edição (1959)<sup>(16)</sup>. Já na terceira edição da Farmacopéia Brasileira (1977)<sup>(17)</sup>, essa informação aparece modificada para o teor

mínimo de 3,25% m/m. Até então, os métodos analíticos preconizados para o doseamento das metilxantinas eram realizados gravimetria.

A Farmácia Magistral representa um importante segmento do mercado farmacêutico brasileiro. A ANVISA (BRASIL, 2000), por meio da Resolução 33/2000<sup>(18)</sup>, instituiu as o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias buscando estabelecer rígidos parâmetros de qualidade em todas as etapas de fabricação de um produto manipulado de forma magistral. Em conformidade com a legislação, as farmácias têm implantado ou terceirizado ensaios físico-químicos e microbiológicos, além de ter sistematizado através de registros e procedimentos (POPs) a rotina de trabalho dos funcionários em cada setor, o que vem somar para a garantia de um produto de melhor qualidade.

Assim, tendo em mente a importância da qualidade em todos os procedimentos farmacêuticos e as normas reguladoras vigentes, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de medicamentos manipulados contendo como



substância ativa o guaraná (*Paullinia cupana*).

## **Material e Métodos**

### **Amostras**

Cápsulas de 500 mg de Guaraná (*Paullinia cupana*), medicamento fitoterápico, manipuladas e comercializadas por 10 (dez) farmácias magistrais da cidade de Franca-SP. As cápsulas de pó de guaraná foram solicitadas no balcão das farmácias no ano de 2004, sem receituário, já que tal medicamento pode ser comercializado como venda livre.

### **Equipamento, Reagentes e Solventes**

Placas de Petri, dessecador, vidro relógio, estufa (Fanem – modelo 315SE), Mufla (Fornitech – modelo 2.043), balança analítica (Bel Engineering – Mark 220), espectrofotômetro (Shimadzu - UV mini 1240), desintegrador (Nova ética – modelo 301AC), funil de separação, béquer, padrão de cafeína (98,5%) (Sigma-Aldrich – 067K0725), ácido clorídrico (70g/l), hidróxido de amônio concentrado, clorofórmio (grau reagente) e água purificada.

### **Avaliação do Conteúdo Interno**

#### **Caracterização Organoléptica**

O conteúdo interno das cápsulas foi avaliado quanto à cor, odor e aspecto a partir dos parâmetros descritos pela Farmacopéia Brasileira (1977)<sup>(17)</sup>. Para melhor visualização das características, o conteúdo interno foi transferido para uma bandeja plástica branca, sendo observado sob luz natural.

#### **Determinação de Material Estranho**

O conteúdo interno foi inspecionado sob uma bandeja plástica branca, sendo os materiais estranhos retirados manualmente, a olho nu, sendo posteriormente transferidos para placa de Petri e observados ao microscópio estereoscópico. Os diferentes tipos de materiais estranhos foram separados, pesados e os percentuais calculados.

#### **Determinação da Umidade (perda por dessecação)**

Pesou-se cerca de 1 a 2g do pó, transferiu-se para vidro de relógio previamente dessecado durante 30 minutos e tarado (n=2). O vidro de relógio foi pesado, contendo a amostra de maneira mais uniforme possível. Colocou-se o vidro de relógio na estufa a 105°C, por 3 horas; esfriando-o à temperatura ambiente



em dessecador. Repetiu-se a operação até peso constante<sup>(19)</sup>.

#### **Determinação de cinzas insolúveis em ácido clorídrico**

Obtêm-se as cinzas totais, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira<sup>(17)</sup>. Em cadinho de porcelana contendo as cinzas totais previamente obtidas, adicionou-se cerca de 25 ml de ácido clorídrico (70 g/l) (n=2). Aqueceu-se brandamente sobre chapa quente até carbonização e procedeu-se a incineração a cerca de 500°C até peso constante. A amostra foi resfriada e pesada. Calculou-se a porcentagem de cinzas insolúveis em ácido clorídrico<sup>(19)</sup>.

#### **Avaliação das Cápsulas de Guaraná (*Paullinia cupana*)**

##### **Determinação de Peso Médio**

Pesaram-se individualmente 20 unidades de cápsulas de *Paullinia cupana* (500 mg) em balança analítica. Determinou-se o peso médio do conteúdo interno das cápsulas (diferença entre a cápsula cheia e vazia), sendo que as mesmas foram avaliadas individualmente frente aos limites de variação permitidos (acima de 300,0 mg  $\pm$  7,5% de variação)<sup>(19)</sup>. Foi calculado a média (n=20) e o desvio padrão.

##### **Determinação do tempo de desintegração**

Colocaram-se seis cápsulas em cada um dos seis tubos da cesta do aparelho de desintegração, utilizando água a 37°C como líquido de imersão. Observou-se cuidadosamente o aspecto das cápsulas a fim de se determinar o tempo necessário para a desintegração das mesmas, que foi medido com o auxílio de um cronômetro (n=6). Ao final do tempo de 45 minutos (tempo estipulado para cápsulas gelatinosas), cessaram-se os movimentos do aparelho e observou-se o material em cada um dos tubos. Todas as cápsulas devem estar totalmente desintegradas ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole<sup>(19)</sup>.

##### **Determinação do teor de cafeína**

Pesaram-se cerca de 300 mg da amostra, obtida da mistura do conteúdo interno de 10 cápsulas, adequadamente homogeneizadas, transferindo-se para béquer de 25 ml. Dissolveu-se a amostra em cerca de 10 ml de hidróxido de amônio concentrado, transferindo-a quantitativamente para funil de separação, lavando o béquer com 20 ml de clorofórmio, repetindo-se a operação de transferência para o funil





de separação, realizando-se a extração da amostra (n=2). A amostra foi filtrada com papel de filtro, sendo a parte clorofórmica transferida para balão volumétrico de 100 ml. A leitura das amostras, bem como do padrão de cafeína (0,01 mg/ml), foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 276 nm. O método foi adaptado para quantificação das metilxantinas expressas em cafeína em espectrofotômetro<sup>(19)</sup>.

#### **Cálculo teor de Cafeína**

(%m/m):

$$\frac{AP \times CP \times 100}{AP \times m}$$

Em que:

AA = Absorvância da amostra

AP = Absorvância do Padrão

CP = Concentração do Padrão (0,01 mg/ml)

m = massa da amostra em g considerando a determinação da água.

#### **Teor de Cafeína (mg/cáps):**

$$\frac{(\%m/m) \times \text{Peso Médio Conteúdo (mg)}}{100}$$

#### **Análise Estatística**

Os resultados foram analisados estatisticamente através do método ANOVA *one way* – Dunnet, sendo considerado  $\alpha=0,05$ . Além da análise do desvio padrão relativo (DPR) para as amostras e aplicação do teste “t-student” no caso da avaliação do teor de cafeína, que foi aplicado para avaliar se as amostras eram consideradas iguais ou não à amostra que atende ao preconizado para o teor de cafeína, com intervalo de confiança de 95% ( $\alpha=0,05$ ).

#### **Resultados e Discussão**

As cápsulas de *Paullinia cupana*, foram avaliadas quanto ao aspecto e quanto ao conteúdo interno, onde foi possível observar que 3 das 300 cápsulas avaliadas (10 amostras de 30 cápsulas cada) apresentaram-se quebradas, 2 amassadas e 1 delas deformada, que representa então, 2% do total avaliado. O restante das cápsulas permaneceu em conformidade, apresentando-se oblongas e íntegras. Quanto ao conteúdo interno as amostras apresentaram-se com odor característico e com coloração variando desde castanho claro até



castanho escuro, prevalecendo a coloração do pó castanho claro, estando assim, todas as amostras em conformidade com o especificado pela Farmacopéia Brasileira para o pó de guaraná, que determina como especificação para coloração, a cor castanho clara a castanho-avermelhada. Além da coloração, todas as amostras foram degustadas sendo que todas apresentaram sabor amargo e levemente adstringente característico, novamente atendendo aos parâmetros farmacopéicos. A análise sensorial, segundo Oliveira (1998)<sup>(6)</sup>, ou seja, a análise do aspecto visual, do sabor, do odor e da percepção ao tato de matérias-primas vegetais é o meio mais simples e rápido de verificar alguns parâmetros de qualidade, principalmente de identidade. A autenticidade de uma amostra vegetal é dada pelos parâmetros de identidade botânica através de ensaios macro e microscópicos, bem como pela presença dos constituintes químicos ativos e/ou característicos da espécie, tais características exigem conhecimentos fitoquímicos prévios.

Os métodos cromatográficos e espectrofotométricos permitem identificar interferências a respeito da pureza do material, a concentração

das substâncias ativas e/ou marcadores e a existência de algum contaminante químico que possa prejudicar o resultado esperado no tratamento recomendado<sup>(20)</sup>. A determinação do teor de cinzas, por outro lado, permite a verificação de impurezas inorgânicas não-voláteis que podem estar presentes como contaminantes.

Com relação à avaliação das impurezas, avaliou-se este parâmetro de qualidade através da realização da análise das cinzas insolúveis em ácido clorídrico, sendo que todas as amostras (100%) apresentaram resultados satisfatórios, estando abaixo dos 3,0% m/m, limite especificado pela Farmacopéia Brasileira<sup>(21)</sup>.

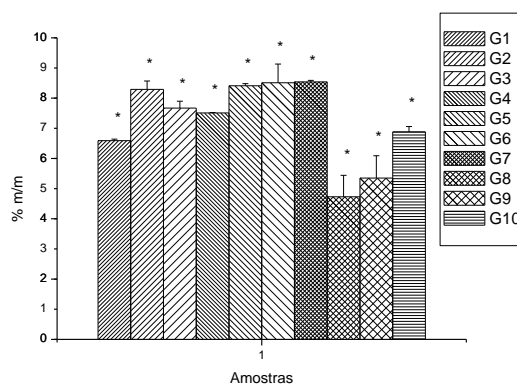
Ainda com relação aos ensaios de pureza, avaliou-se o teor de umidade nas amostras, já que esse parâmetro está intimamente relacionado com a contaminação microbiana que pode estar presente no material vegetal. Oliveira (1998)<sup>(6)</sup> afirma que o excesso de umidade em matérias-primas vegetais permite a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos e



bactérias; por isso faz-se tão necessário a determinação do teor de umidade dos produtos vegetais, assim como a pesquisa de contaminantes microbiológicos provenientes do solo, pertencentes à microflora natural de certas plantas ou mesmo introduzidas durante a manipulação. Dependendo das condições de manejo, secagem e armazenamento, microrganismos viáveis podem desenvolver-se, intensificando a contaminação. A determinação dos limites de tolerabilidade é discutida, sendo frequentemente aceitos os valores estabelecidos para alimentos, já que nem todos os fitoterápicos dispõem de monografias farmacopéicas. No caso particular do pó de guaraná, a farmacopéia determina como limite máximo aceitável para umidade o teor de 9,5% m/m<sup>(21)</sup>. Assim, como apresentado na tabela abaixo, todas as amostras apresentaram teor de umidade abaixo do limite máximo aceitável para este produto, estando todas (100%) em conformidade.

G 3	7,67 ± 0,23
G 4	7,51 ± 0,01
G 5	8,41 ± 0,07
G 6	8,51 ± 0,62
G 7	8,54 ± 0,05
G 8	4,73 ± 0,71
G 9	5,35 ± 0,74
G10	6,88 ± 0,18

**Tabela 01** - Avaliação do teor de umidade (% m/m) do conteúdo interno das cápsulas de *Paullinia cupana* (n = 2).



**Figura 01** - Determinação de umidade nas amostras avaliadas, empregando-se o método farmacopeico perda por dessecação em estufa a 100-105°C (resultados expressos em % m/m) - [Análise

Amostras	Média ± Desvio Padrão (DP) (%m/m)	Especificações
G 1	6,59 ± 0,05	Máximo 9,5%
G 2	8,29 ± 0,28	



estatística ANOVA *one way* – Dunnett,  $n=2$ , (\*)  $p<0,01$ ].

A forma farmacêutica cápsula deve ser analisada, sob a visão de Nigro (1999)<sup>(22)</sup>, como algo que possui inúmeros requisitos técnicos. Nestas formulações, a influência dos fatores farmacotécnicos sobre a liberação dos fármacos pode trazer consequências na absorção dos mesmos. Estas formulações devem ter sua qualidade assegurada, quer seja pela boa homogeneidade de mistura dos pós, bem como pela comprovação de que não ocorra interação entre ativo excipiente e invólucro que possa influenciar a velocidade de dissolução/ liberação do fármaco, com consequências à sua absorção. A biodisponibilidade de um fármaco pode ser modificada em função de inúmeros fatores, que vão desde os ligados ao paciente, como idade, sexo, pH do trato gastrointestinal, até fatores ligados ao fármaco: tamanho das partículas, polimorfismo, pKa, coeficiente de partição óleo-água, eliminação pré-sistêmica ou ainda características ligadas à quantidade empregada de pós na formulação ou, ainda, itens ligados ao processo de fabricação,

como tempo de mistura, secagem, tamisação, método empregado na mistura e granulação. A validade para fórmulas fitoterápicas encapsuladas manipuladas em farmácias magistrais, para Nakazawa (1999)<sup>(23)</sup>, geralmente é de até um ano, devendo sempre ser observada a higroscopicidade e fotossensibilidade do extrato seco ou da droga em pó.

No presente trabalho avaliou-se no produto acabado, que no caso são as cápsulas, o peso médio do conteúdo, a desintegração e o teor de cafeína, já que são parâmetros relativamente simples de serem realizados e fornecem informações importantes sobre a qualidade do



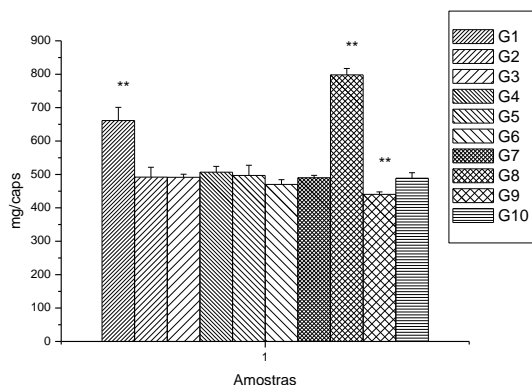
produto, especialmente sobre sua uniformidade, teor de princípio ativo e se as mesmas liberarão seu conteúdo no trato gastrointestinal em tempo adequado, já que o tempo de desintegração das formas farmacêuticas sólidas é previsto em farmacopeia e esta é uma condição para a disponibilidade do fármaco no organismo.

Com relação ao peso médio de conteúdo das cápsulas, percebe-se que em 3 amostras avaliadas (30%) o valor encontrado está fora dos limites farmacopeicos preconizados para este parâmetro ( $500,0 \text{ mg} \pm 7,5\%$ ), em 1 dos casos o peso médio encontra-se abaixo do valor mínimo permitido ( $440,40 \text{ mg} \pm 7,38$ ), podendo comprometer o tratamento do paciente, e em 2 casos este valor está superior ( $661,35 \text{ mg} \pm 39,47$  e  $797,95 \text{ mg} \pm 19,37$ ), podendo, eventualmente, dependendo do princípio ativo, gerar efeitos adversos ao paciente. Para cápsulas com 500mg de conteúdo como é o caso das cápsulas avaliadas, aceita-se a variação 7,5%, assim, as mesmas podem variar de 462,5 mg à 537,5 mg.

Amostras	Média $\pm$ DP	Especificações
G 1	661,35 $\pm$ 39,47 (**)	500 mg/cáps. (462,5 a 537,5)
G 2	492,10 $\pm$ 29,40	
G 3	491,50 $\pm$ 9,29	
G 4	506,75 $\pm$ 17,29	
G 5	497,10 $\pm$ 30,45	
G 6	470,10 $\pm$ 14,33	
G 7	490,05 $\pm$ 7,29	
G 8	797,95 $\pm$ 19,37 (**)	
G 9	440,40 $\pm$ 7,38 (**)	
G10	488,70 $\pm$ 16,56	

**Tabela 02** – Avaliação do parâmetro peso médio do conteúdo interno nas cápsulas de *Paullinia cupana* (mg/caps), n = 20.

(\*\*) Amostras que estão fora dos limites farmacopeicos aceitos para a variação de peso.



**Figura 02** – Determinação do peso médio do conteúdo interno das amostras, submetidas à análise gravimétrica (25°C) resultados expressos em mg/caps±DP. [(\*\*)] Amostras que estão fora dos limites farmacopeicos aceitos para a variação de peso; Análise estatística ANOVA *one way* – Dunnett,  $n=2$ ,  $p<0,01$ ].

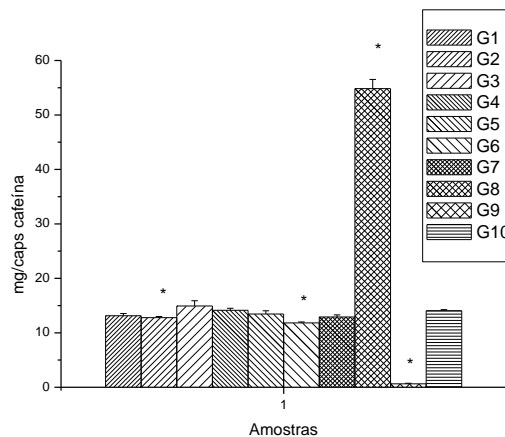
Em relação ao teste de desintegração, todas as amostras de cápsulas se desintegraram no máximo em 1,25 minutos, demonstrando que todas (100%) atendem ao tempo máximo permitido para a desintegração de cápsulas que é 45 minutos<sup>(19)</sup>.

Uma análise fundamental quando se fala em medicamentos fitoterápicos é a quantificação do marcador e/ou princípio ativo no medicamento. A Resolução RDC n. 14/2010<sup>(2)</sup>, preconiza que tal análise

deve ser realizada na droga vegetal ou seus derivados, como controle da qualidade da matéria-prima ativa, além do controle de tal teor no medicamento acabado. Assim, no presente trabalho, avaliou-se o teor de metilxantinas através da quantificação de cafeína no conteúdo interno das cápsulas, já que mesmo no caso na prescrição inadequada do medicamento, esta informação está disponível na IN n. 05/2008<sup>(14)</sup>, sendo que a dosagem adequada de trimetilxantinas expressas em cafeína por dia para o medicamento pó de guaraná está na faixa de 15 a 70 mg, além dessa informação, há disponível especificação para o insumo na Farmacopéia Brasileira, como previamente informado.



Amostras	Média ± DP	Especificação
G1	13,13 ± 0,41	
G 2	12,79 ± 0,21 #	
G 3	14,93 ± 0,96	
G 4	14,13 ± 0,38	
G 5	13,45 ± 0,60	16,25 (***)
G 6	11,82 ± 0,17 #	
G 7	12,91 ± 0,38	
G 8	54,83 ± 1,69 #	
G 9	0,64 ± 0,09 #	
G10	14,04 ± 0,21	



**Figura 03** – Determinação do teor de cafeína através de análise espectrofotométrica em comprimento de onda ( $\lambda = 276 \text{ nm}$ ) (mg cafeína/caps  $\pm$  DP/cápsula) (\*) Amostras diferentes da G3, conforme teste "t-student", 95% confiança.

**Tabela 04** – Apresentação do teor de cafeína nas cápsulas de *Paullinia cupana* (mg cafeína/cáps.  $\pm$ DP) (n=2).

(#) Teores considerados diferentes do encontrado para a amostra G3, que está de acordo com a especificação de 16,25mg  $\pm$ 10%, conforme análise "t-student" com  $\alpha=0,05$ .

(\*\*\*) Valor Calculado considerando-se o teor mínimo de metilxantinas expressas em cafeína conforme especificado para o Guaraná em pó (mínimo 3,25% m/m) pela Farmacopéia Brasileira (1977).

As amostras foram avaliadas estatisticamente quanto ao teor de cafeína, ficando evidente que 2 amostras ficaram fora da margem considerada satisfatória, sendo que em uma das amostras (G9), o teor de cafeína encontrado foi muito baixo (0,64mg  $\pm$  0,09) e a outra (G8), apresentou teor que demonstra que a matéria-prima utilizada provavelmente foi um extrato seco padronizado de guaraná a 10% de cafeína, já que o valor encontrado nessa amostra foi de 54,83 mg  $\pm$



1,69. Assim, excluindo-se as duas amostras discrepantes, observou-se que as 8 amostras remanescentes apresentaram-se bastante semelhantes entre si, visto que o DPR calculado entre elas foi  $<10\%$  (DPR=7,16%). Isto permite concluir que 80% das amostras testadas possuem valor de cafeína muito próximo entre si, porém, abaixo dos 3,25% m/m, mínimo recomendado pela farmacopéia. Quando se avalia sob um outro ângulo e considera-se que o valor nominal seja 16,25 mg de cafeína, podendo variar em até 10%, queda máxima permitida para um princípio ativo, conforme resolução RE n. 01/2005, poderia se considerar como faixa de aceitação à variação de 14,63 a 17,88 mg, assim, a amostra identificada como G3 estaria dentro dessa faixa. Aplicando-se a análise estatística "t-student" para cada amostra comparando-se com a amostra G3, que está conforme, temos que as amostras G1, G4, G5, G7 e G10 são consideradas iguais com intervalo de confiança de 95% ( $\alpha=0,05$ ) e portanto, 60% das amostras estariam em conformidade com os teores farmacopéicos.

Os resultados obtidos neste trabalho reforçam a necessidade de se validar fornecedores de matérias-

primas vegetais, e também demonstram a necessidade das farmácias se empenharem no controle de qualidade lote-a-lote de insumos ativos e no controle em processo das formas farmacêuticas finais, visando oferecer produtos de maior qualidade.

Por fim, cabe ressaltar que apesar da qualidade não garantir a segurança e eficácia de drogas vegetais ou seus derivados, já que os estudos pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia requerem ensaios próprios, pode-se dizer que, quando estes dados estão disponíveis e são reconhecidos pelos órgãos oficiais como ocorre com o Guaraná, a análise do teor dos principais componentes biologicamente ativos em matérias-primas de origem vegetal e/ou de fitoterápicos é uma etapa essencial para a segurança e eficácia de sua utilização na elaboração de produtos farmacêuticos<sup>(24)</sup>, justificando assim a atenção e cuidado na manipulação destes medicamentos.

### Conclusões

O presente trabalho demonstrou que todas as amostras avaliadas apresentaram-se em conformidade com os critérios farmacopéicos de identificação e





pureza adotados no controle de qualidade do pó de guaraná (*Paullina cupana*). No entanto, quanto ao produto final, os resultados demonstraram que há espaço para melhoria no controle de qualidade das farmácias magistrais, já que 2% das amostras avaliadas apresentaram-se com avarias (quebradas, amassadas ou deformadas), 30% das amostras tiveram a média do peso do conteúdo interno fora da margem recomendada, 60% apresentaram teor de princípio ativo dentro da margem aceitável e somente para o parâmetro de desintegração, 100% das amostras mostraram-se

conformes. Assim, diante desse quadro, percebemos que as farmácias estão trabalhando no sentido de implementar controle de qualidade em seus produtos e processos e que no entanto, há margem para uma implementação de melhoria contínua no sistema de qualidade, especialmente quanto ao peso médio das unidades posológicas e à garantia do teor de princípio ativo no produto, apesar de ser desejável que os próprios fornecedores dos insumos ativos vegetais somente autorizem a venda de insumos que atendam aos preceitos farmacopéicos de identidade e qualidade.

## REFERÊNCIAS

1. Marques LC. Plantas utilizadas em patologias do trato gastrintestinal. *Racine*. 2002;71:18-36.
2. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 14/2010. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2010.
3. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 48/2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2004.
4. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 17/2000 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2000.
5. Oliveira AH, Berretta AA. Avaliação da qualidade de insumos farmacêuticos a base de calêndula e própolis utilizados pelas farmácias magistrais. *Rev. Elet. Farmácia*. 2007;IV(2):169-174.
6. Oliveira F. Farmacognosia. In: FARIAS MR. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. São Paulo:Atheneu; 1998. p.199-222.



7. Pletz R, Spaniol B, Petrovick PR. Cuidados com a manipulação de produtos de origem vegetal em farmácias magistrais. *Infarma*. 2010;22(5/6):3-12.
8. Engelke F. Fitoterápicos e legislação. *Jornal Bras. Fitomed*. 2003;1(1):10-15.
9. Bugno A, Buzzo AA, Nakamura CT, Pereira TC, De Matos D, Pinto TJA. Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais. *Braz. Journal of Pharm. Sci.* 41(4):491- 497.
10. Galduróz JCF, Carlini EA. Acute effects of the *Paullinia cupana*, "Guaraná" on the cognition of normal volunteers. *São Paulo Med. Journal*. 1994;112(3):607-611.
11. Miura T, Tatara M, Nakamura K, Suzuki I. Effect of guaraná on exercise in normal and epinephrine-induced glycogenolytic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 1998;21(6):646-648.
12. Espinola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. Pharmacological activity of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) in laboratory animals. *Journal of Ethnopharm.* 1997;55:223-229.
13. Mattei R, Dias RF, Espinola EB, Carlini EA, Barros SBM. Guaraná (*Paullinia cupana*): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidant activity in vitro. *Journal of Ethnopharm.* 1998;60:111-116.
14. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa n. 05/2008. Dispõe sobre o Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2008.
15. PHARMACOPÉIA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL. 1. ed. São Paulo:Companhia Editora Nacional. São Paulo, 1929.
16. PHARMACOPÉIA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL. 2. ed. São Paulo:Indústria Gráfica Siqueira S.A. São Paulo, 1959.
17. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1977.
18. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 33/2000 - Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde, 2000.
19. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988.
20. Monti R. Fitoterápicos. Uma diferenciação em marketing. *Racine*. 2002;71:58-60.
21. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. 5º fascículo, São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 2005.
22. Nigro PRA, Carazzatto R. A farmacotécnica das cápsulas. *Racine*. 1999;52:19-22.
23. Nakasawa, T. A. Particularidades de formulações para fitoterápicos. *Racine*. 1999;53:38-41.



ALVES, V.G.; LEONEL, A.H.; BERRETTA, A.A.

REF-ISSN1808-0804 Vol.XI (3),01-19, 2014.

24. Bauer R, Tittel G. Quality assessment of herbal preparations as a precondition of pharmacological and clinical studies. *Phytomedicine*. 1996;2(3):193-198.

25. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n. 01/2005. Dispõe sobre o Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde; 2005.