

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

AUREO MURADOR FILHO

**ITRACONAZOL: ASPECTOS TEÓRICOS DA
UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS
E DETERMINAÇÃO ANALÍTICA POR
ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO
ULTRAVIOLETA E VISÍVEL.**

BAURU
2009

AUREO MURADOR FILHO

**ITRACONAZOL: ASPECTOS TEÓRICOS DA
UTILIZAÇÃO EM MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS
E DETERMINAÇÃO ANALÍTICA POR
ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO
ULTRAVIOLETA E VISÍVEL.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências e Exatas e Sociais Aplicadas como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Química, sob a orientação do Prof. Ms. Dorival Roberto Rodrigues e co-orientação da Prof^ª. Dr^ª. Márcia Ap. Zeferino Garcia.

BAURU
2009

Murador Filho, Aureo

M 9722i

Itraconazol : aspectos teóricos da utilização em medicamentos antifúngicos e determinação analítica por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível. / Aureo Murador Filho -- 2009.

48 f.

Orientador: Prof. Ms. Dorival Roberto Rodrigues.

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Márcia Ap. Zeferino Garcia.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Sagrado Coração - Bauru - SP.

1. Itraconazol. 2. Manipulação. 3. Espectroscopia. I. Garcia, Márcia Ap. Zeferino. II. Rodrigues, Dorival Roberto. III. Título.

AUREO MURADOR FILHO

**ITRACONAZOL: ASPECTOS TEÓRICOS DA UTILIZAÇÃO EM
MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS E DETERMINAÇÃO ANALÍTICA
POR ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO
ULTRAVIOLETA E VISÍVEL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química sob a orientação do Prof. Ms. Dorival Roberto Rodrigues e co-orientação da Prof^a. Dr^a. Márcia Ap. Zeferino Garcia.

Banca Examinadora:

Prof. Ms. Dorival Roberto Rodrigues
Universidade do Sagrado Coração

Prof^a. Dr^a. Márcia Ap. Zeferino Garcia
Universidade do Sagrado Coração

Prof. Ms. Carlos Henrique Conte
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 07 de dezembro de 2009.

AGRADECIMENTOS

Pelo desenvolvimento deste trabalho agradeço inicialmente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida pela fé a qual vos dedico e a minha família pela oportunidade de estudar, sendo sempre meu alicerce em todos os momentos bons e difíceis de minha vida.

Sem dúvida nenhuma possuo uma imensa gratidão pelo meu orientador Ms. Dorival Roberto Rodrigues e minha co-orientadora Dr^a. Márcia Ap. Zeferino Garcia pela doação e envolvimento ímpar nesta monografia, sobretudo pela dedicação, paciência, respeito e amizade que prezo muito, sempre me norteando para o melhor caminho no desenvolvimento deste trabalho e sem os quais nada teria conseguido. Agradeço também a professora Dr^a. Setsuko Sato que sempre se mostrou solícita a minha pessoa em todos os momentos e a uma pessoa muito especial que me auxiliou muito nesta jornada com seu companheirismo, doçura, atenção e cumplicidade.

“Quem tem uma batalha mais difícil
do que aquele que se esforça
para vencer a si mesmo?”

Tomás de Kempis

RESUMO

Este trabalho visa demonstrar a grande utilidade da espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível na determinação de princípio ativo de medicamentos, em especial o antifúngico itraconazol. São apresentados embasamentos sobre a característica da técnica analítica, bem como seus componentes ópticos instrumentais. A Lei de Beer e um estudo sucinto sobre os medicamentos antifúngicos, a classe dos azóis, o princípio ativo itraconazol, mecanismo de ação e aplicações também são abordados. Por último são descritos tópicos sobre a manipulação de medicamentos e qualidade de fármacos. Uma apresentação breve da RDC nº 67 e o desenvolvimento de uma prática em laboratório de espectroscopia para a determinação de itraconazol em medicamentos manipulados encerram este trabalho.

Palavras-chave: Itraconazol. Manipulação. Espectroscopia.

ABSTRACT

This work aims to demonstrate the big usefulness of the spectroscopy of absorption in the region of the ultraviolet and visible in the determination of the active principle of medicine, in special the antifungus itraconazole. Foundations are presented about the characteristic of the analytical technique. and also its instrumental optic components. Beer's law and a brief study about the antifungal medicine, the class of the azole, the active principle itraconazole, mechanism of action and the usage of them are studied too. To summarize topics are described about the manipulation of the drugs and the quality of medicines. A short presentation of the RDC n° 67 and the development of a practice in spectroscopy lab for the determination of itraconazole in manipulation of medicine ends this work.

Key-words: Itraconazole. Manipulation. Spectroscopy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentrações das soluções químicas padrão.....	37
Tabela 2 - Massas integrais das cápsulas manipuladas.....	38
Tabela 3 - Concentrações das dissoluções das cápsulas de itraconazol manipulado.....	39
Tabela 4 - Absorvâncias das soluções padrão.....	41
Tabela 5 - Cápsulas manipuladas, concentrações e absorvâncias.....	42
Tabela 6 - Porcentagem de itraconazol teórica nas cápsulas.....	44
Tabela 7 - Massa teórica versus massa real nas cápsulas manipuladas (%).....	45
Tabela 8 - Quantidade excedente de princípio ativo por amostra.....	45

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Espectrofotômetro de feixe único.....	13
Figura 2 - Monocromador de rede Czerny-turner.....	15
Figura 3 - Mecanismo de difração.....	15
Figura 4 - Cubetas para a região do ultravioleta e visível.....	16
Figura 5 - Um fototubo e um circuito acessório.....	17
Figura 6 - Dados de absorção para cromóforos isolados.....	20
Figura 7 - Regiões do espectro eletromagnético.....	21
Figura 8 - Espectro de absorção do permanganato de potássio em solução aquosa.....	22
Figura 9 - Estrutura química do itraconazol.....	30
Figura 10 - Via de biossíntese do ergosterol.....	31
Gráfico 1 - Espectro de varredura do itraconazol em metanol.....	40
Gráfico 2 - Espectro de absorvância do metanol.....	41
Gráfico 3 - Curva analítica de calibração.....	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA E VISÍVEL	13
2.1	FONTES DE RADIAÇÃO ELETROMAGNÉTICA.....	14
2.2	SELETORES DE COMPRIMENTO DE ONDAS.....	14
2.3	PORTA AMOSTRA.....	16
2.4	DETECTORES.....	16
2.5	DISPOSITIVO ELETRÔNICO.....	17
3	A LEI DE BEER-LAMBERT NA ESPECTROSCOPIA	18
3.1	LIMITAÇÕES DA LEI DE BEER.....	18
3.2	PROCESSOS DE ABSORÇÃO.....	19
3.3	ESPECTROS DE ABSORÇÃO.....	21
4	HISTÓRICO DOS AGENTES ANTIFÚNGICOS	23
5	AS INFECÇÕES FÚNGICAS SUPERFICIAIS	25
5.1	FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS SINTÉTICOS: OS AZÓIS.....	26
5.1.1	Mecanismo de ação dos azóis	27
5.1.2	Interações medicamentosas	28
5.2	ITRACONAZOL.....	28
5.2.1	Mecanismo de ação do itraconazol	30
5.2.2	Desvantagem do itraconazol	31
6	MEDICAMENTOS MANIPULADOS	32
6.1	RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº. 67, DE 08 DE OUTUBRO DE 2007.....	33
6.2	QUALIDADE DE FÁRMACOS.....	34
7	MATERIAIS E MÉTODOS	36
7.1	PADRÕES DE REFERÊNCIA, MEDICAMENTOS MANIPULADOS, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS.....	36
7.2	METODOLOGIA.....	36
7.2.1	Análises dos fármacos alopatas	37
7.2.2	Análises dos fármacos manipulados	38
8	RESULTADOS E DISCUSSÕES	40
8.1	ANÁLISES PRELIMINARES.....	40
8.1.1	Análises dos padrões de itraconazol	41
8.1.2	Análises do itraconazol manipulado	42
8.1.3	Análise do itraconazol alopata	43
9	CONCLUSÃO	44
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

A radiação eletromagnética é uma espécie de energia que se propaga em ondas, sem a exigência de um meio material, sendo que, no vácuo, se lança a uma velocidade de 300.000 km/s.

De acordo com Skoog et al., (2008, p.671) “a radiação eletromagnética é uma forma de energia que é transmitida através do espaço a velocidades enormes”.

Esta energia possui uma característica dual, se comportando em determinados momentos como onda e em outros como partícula.

Seu comportamento ondulatório se deve às suas propriedades como comprimento de onda, frequência, velocidade e amplitude. Em contrapartida, referindo-se ao comportamento de partícula, observamos seus fenômenos de absorção e emissão de energia radiante, considerando a radiação eletromagnética como “pacotes de energia” ou partículas denominadas fótons.

Porém ao analisarmos a radiação tal como onda outrora como matéria, isso não significa uma propriedade que priva a necessidade da outra, pelo contrário, elas se completam em várias particularidades, como a exigência da energia de um fóton ser diretamente proporcional a sua frequência, ou seja, a característica dual se entrelaçando.

A partir das particularidades apresentadas pela radiação eletromagnética é que podemos entender suas interações em relação à matéria e analiticamente determinarmos compostos, estruturas e quantificarmos espécies químicas numa análise instrumental, pois segundo Skoog et al., (2008) “eles são baseados na medida da quantidade da radiação produzida ou absorvida pelas moléculas ou pelas espécies atômicas de interesse”.

De acordo com Ewing (1972, p.5) “a principal classe de métodos analíticos baseia-se na interação da energia radiante com a matéria”.

Como afirma Skoog et al., (2008, p. 675) “os espectroscopistas empregam as interações da radiação com a matéria para obter informações sobre uma amostra. Muitos elementos químicos foram descobertos por meio da espectroscopia”.

Em virtude da abrangência da relação entre a radiação eletromagnética e a química analítica, muitos estudos e desenvolvimentos de modelos espectroscópicos foram feitos e empregados para a determinação de várias estruturas moleculares.

A espectroscopia desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento da teoria atômica moderna e tem sido a ferramenta mais amplamente empregada na explicação de

estruturas moleculares e na determinação quanti e qualitativa de compostos orgânicos e inorgânicos. (SKOOG et al., 2008).

Este trabalho visa à determinação qualitativa e quantitativamente através de Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível do princípio ativo itraconazol, sem levar em consideração o controle de qualidade do medicamento. E para mostrar o emprego da técnica espectroscópica em análise de princípio ativo de fármacos. Esta droga é usada principalmente no tratamento de infecções fúngicas e atualmente sendo muito solicitado nas farmácias como medicamento de manipulação. A análise instrumental será feita pelo uso de um espectrofotômetro de ultravioleta e visível, modelo Femton 800 XI disponível no laboratório de química da Universidade Sagrado Coração e a realização do procedimento analítico será através de metodologia própria inspirada nas determinações instrumentais de M. M. Abdel-Khalek^a, M. S. Mahrous^a, H. G. Daabees^a e Y. A. Beltagy^a.

2 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA E VISÍVEL

Atualmente existem inúmeros modelos de espectrofotômetros no mercado dos mais variados preços e atendendo às mais diversas necessidades e alguns foram projetados para cobrir a região do ultravioleta e do visível, que se estende de 185 até 800 nm.

Consiste num aparelho para análise instrumental de caráter quali e quantitativo de espécies químicas através do uso da radiação eletromagnética combinada a determinados componentes ópticos.

Os espectrofotômetros para a região do ultravioleta e visível geralmente possuem um alcance de 165 a 1000 nm. (EWING, 1972).

A natureza da medida ocorre pela atenuação de energia eletromagnética proveniente de uma fonte ideal, devido à absorvância de espécies químicas presentes na amostra.

O espectrofotômetro UV/VIS possui cinco partes elementares que constituem o instrumento:

- 1 - Uma fonte de energia radiante
- 2 - Um seletor de comprimento de onda
- 3 - Recipiente de amostra
- 4 - Detector de radiação
- 5 - Um dispositivo eletrônico para mensurar os resultados obtidos

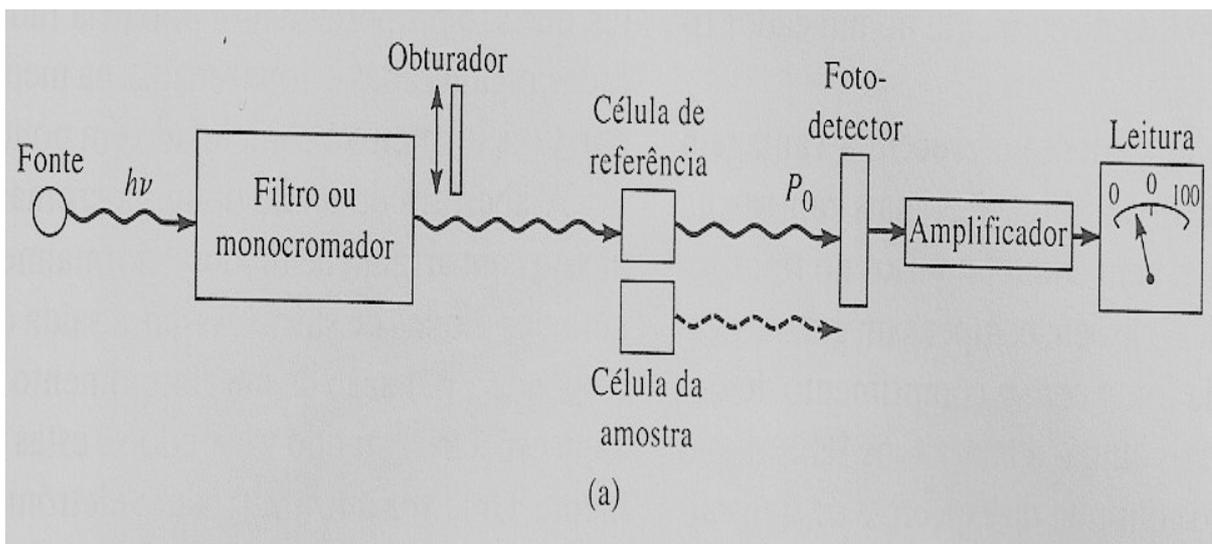


Figura 1- Espectrofotômetro de feixe único
Fonte: Skoog et al., 2002, p.289.

2.1 FONTES DE RADIAÇÃO ELETROMAGNÉTICA

São lâmpadas constituídas de um elemento químico específico que devem emitir radiação eletromagnética contínua de maneira eficiente.

Segundo Ewing (1972, p.15) “de um ponto de vista puramente físico é conveniente classificar as fontes de acordo com o fato de elas produzirem espectros contínuos ou descontínuos”.

As fontes num instrumento de espectroscopia são classificadas em: fontes contínuas, de linhas, ininterruptas e pulsadas.

“As mais largamente empregadas na faixa do UV/VIS são as lâmpadas de tungstênio que distribui comprimento de onda de 320 a 2500 nm, operando numa temperatura cerca de 2900k”. (SKOOG et al., 2008, p.707).

Uma fonte contínua no ultravioleta pode ser obtida com uma descarga em gás de alta pressão como, por exemplo, descargas contínuas de deutério a uma voltagem de 10 torr, obtendo-se faixas no ultravioleta, abrangendo comprimentos de onda menores que 300 nm. (EWING, 1972).

2.2 SELETORES DE COMPRIMENTO DE ONDAS

Também conhecidos como monocromadores, são instrumentos que selecionam uma faixa estreita de comprimento de onda que deverá atingir a amostra. Quanto mais estreita for esta faixa, maior seletividade e sensibilidade possuirá o aparelho, reduzindo bastante as chances de desvios na Lei de Beer devido à radiação policromática e de interferências espectrais.

Para Harris (2005, p.458) “um monocromador dispersa a radiação nos comprimentos de onda que a compõe e seleciona uma faixa estreita de comprimento de onda para passar pela amostra ou pelo detector”.

Este dispositivo possui na maioria das vezes uma rede de difração composta de muitas ranhuras que dispersam a radiação de diferentes comprimentos de onda de acordo com o ângulo de reflexão. Além de possuírem espelhos côncavos que colimam os feixes de entrada e focalizam a banda selecionada para a saída.

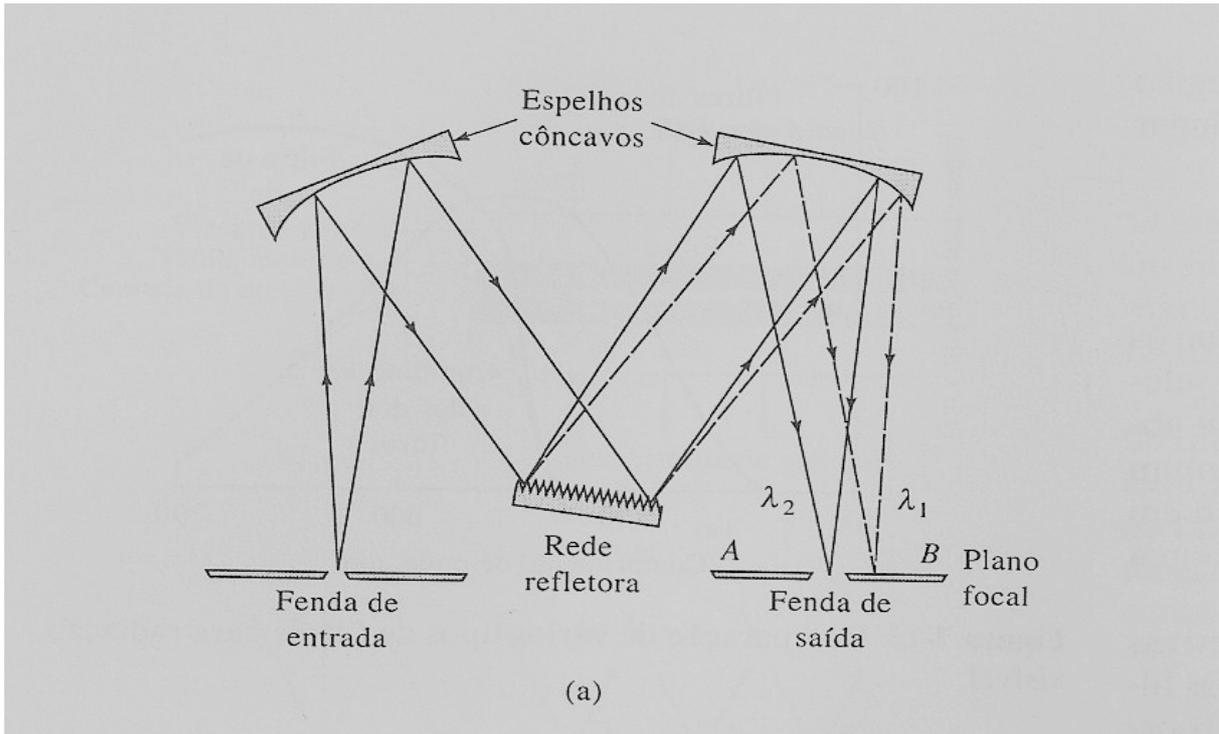


Figura 2 – Monocromador de rede Czerny-turner
 Fonte: Skoog et al., 2002, p.152.

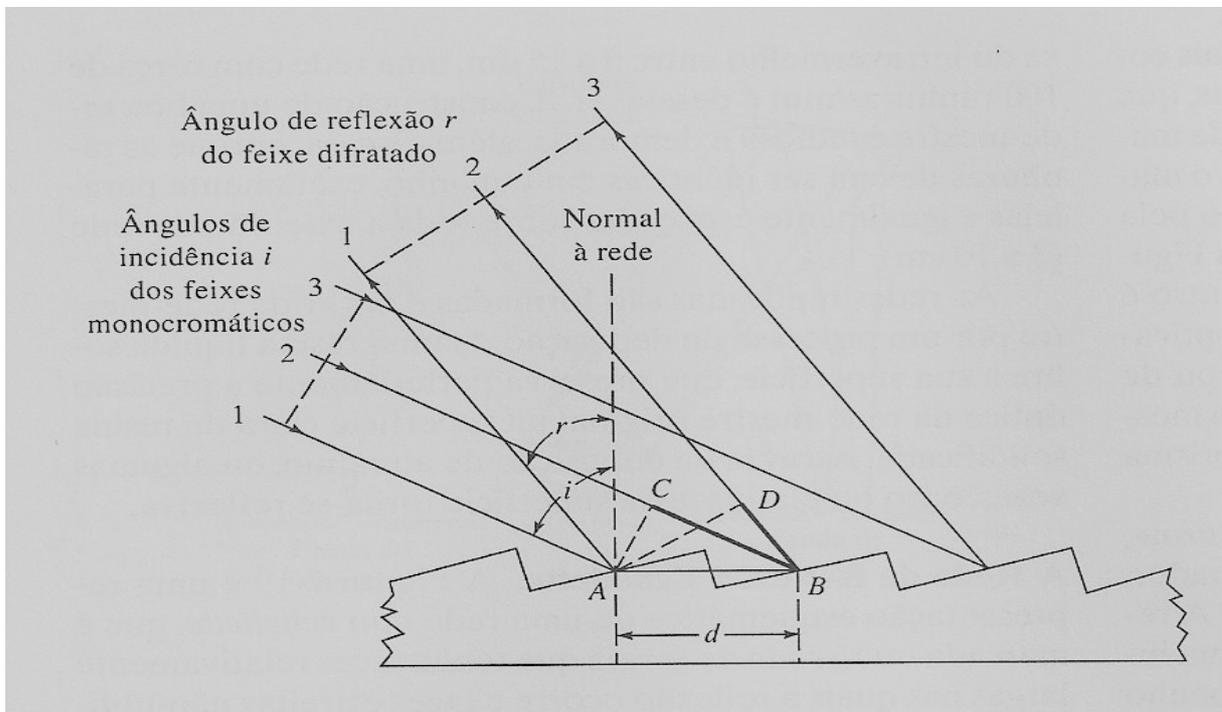


Figura 3 – Mecanismo de difração
 Fonte: Skoog et al., 2002, p.154.

2.3 PORTA AMOSTRA

São recipientes onde deverão ficar as amostras, todavia deve-se ter grande cuidado ao manipulá-los para não haver resquícios de impressões digitais, gorduras ou alguma outra sujidade que possa comprometer a transmissão.

Na espectroscopia de UV/VIS empregam-se mais comumente células ou cubetas de quartzo ou sílica fundida. Entretanto, o vidro silicato também é uma opção devido ao baixo custo, bem como as células de plástico. (SKOOG et al., 2008).

É importante que o material utilizado para a cubeta porta amostra seja transparente ao comprimento de onda utilizado, dependendo assim da região espectral em análise, pois cubetas porta amostra de vidro silicato não são utilizadas em análises ultravioleta, devido a sua absorção de comprimentos de ondas nesta região, sendo mais úteis, neste caso, as cubetas de quartzo.

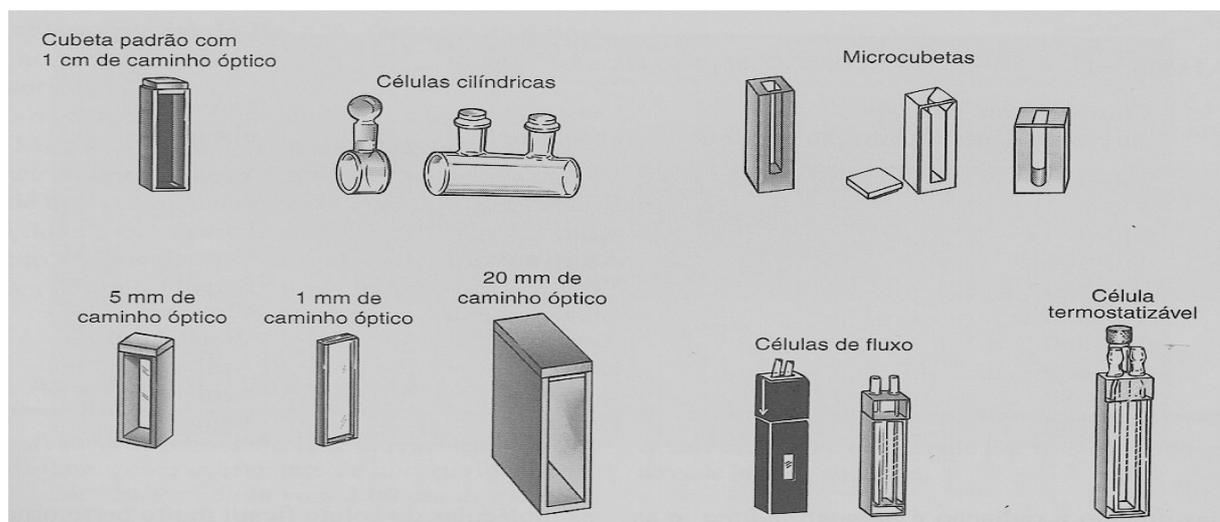


Figura 4 – Cubetas para a região do ultravioleta e visível
Fonte: THOMAS, apud HARRIS, 2005, p.404.

2.4 DETECTORES

Existem diversos detectores atualmente empregados na espectroscopia, cada um com seu princípio de funcionamento, porém todos com a mesma função como os fototubos, os tubos fotomultiplicadores, os fotodiodos de silício e o arranjo de fotodiodos.

De acordo com Skoog et al., (2008, p. 719) “um detector é um dispositivo que indica a existência de algum fenômeno físico”.

Os fototubos e os tubos fotomultiplicadores se fundamentam no efeito fotoelétrico e o funcionamento deste equipamento ocorre da seguinte maneira: a radiação ultravioleta e visível ao atingir uma superfície fotossensível carregada negativamente emite elétrons que se deslocam através do vácuo em direção a um eletrodo carregado positivamente chamado coletor que proporciona uma corrente elétrica proporcional a intensidade da radiação. (HARRIS, 2005).

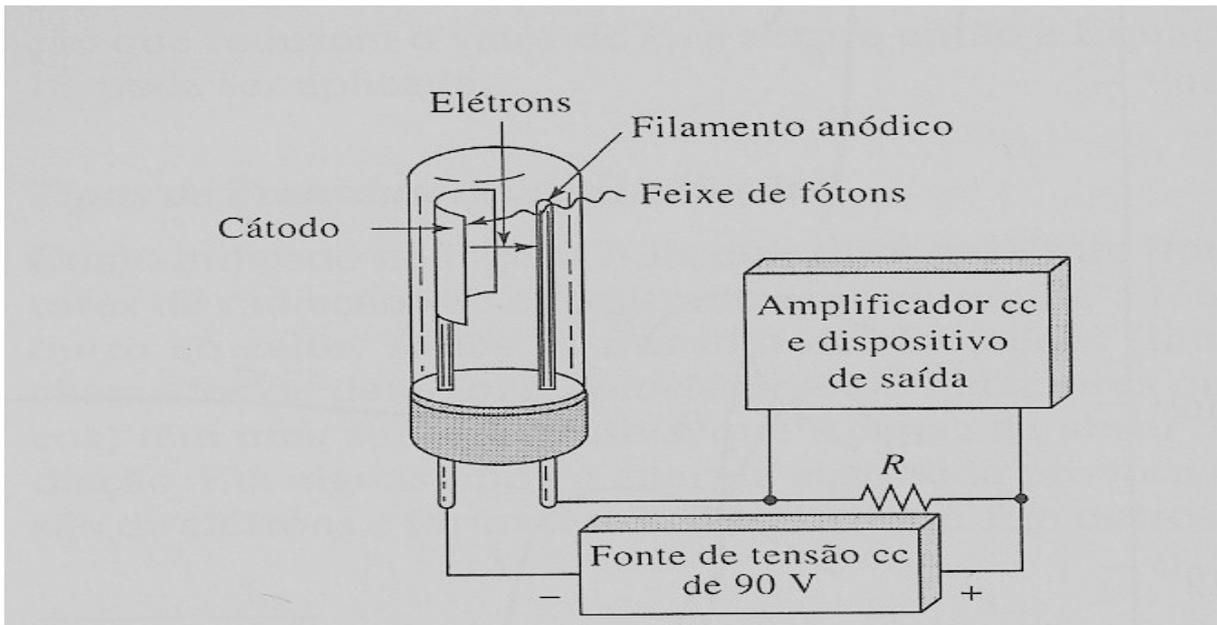


Figura 5 – Um fototubo e um circuito acessório
Fonte: Skoog et al., 2002, p.162.

2.5 DISPOSITIVO ELETRÔNICO

Segundo Skoog et al. (2008, p.727) “um processador de sinal ordinariamente é um dispositivo eletrônico que amplifica o sinal elétrico proveniente de um detector [...]”.

Nos espectrofotômetros atuais usa-se como dispositivo eletrônico mensurador um computador acoplado ao aparelho que converte os sinais elétricos do detector em números e gráficos de absorvância por comprimento de onda.

3 A LEI DE BEER-LAMBERT NA ESPECTROSCOPIA

A lei de Beer relaciona a quantidade de radiação eletromagnética que é transmitida pela quantidade absorvida em função do tamanho do caminho óptico e a concentração do analito, onde a absorvância é diretamente proporcional a concentração da espécie química.

Tida como o coração da química analítica, Skoog et al., (2008, p. 678) a define como: “A lei de absorção, também conhecida como lei de Beer-Lambert ou somente como lei de Beer, nos diz quantitativamente como a grandeza da atenuação depende da concentração das moléculas absorventes e da extensão do caminho sobre o qual ocorre a absorção”.

$$A = \Sigma b c$$

Onde:

A: absorvância

b: tamanho do caminho óptico

c: concentração

Σ : absortividade molar, utilizada por convenção quando $b = 1 \text{ cm}$ e $c = \text{mol/l}$

Σ é a absorvância de uma solução na concentração de 1 mol por litro, num cubeta de 1 cm. Os valores de Σ de espectros distintos podem ser confrontados entre si, mesmo que tenham sido usadas concentrações diferentes para alcançar duas curvas espectrais. (SHRINER et al., 1983).

Se, contudo o caminho óptico não estiver em cm e a concentração em mol/l, apenas alteramos a constante ‘ Σ ’ para ‘a’, e determinamos com os valores preponderantes.

É importante salientar que a absortividade molar é propriedade da substância e a absorvância é uma propriedade de alguma amostra e variará em virtude do caminho óptico e com a concentração da espécie química. (EWING, 1972).

3.1 LIMITAÇÕES DA LEI DE BEER

A lei de Beer falha em alguns aspectos, dentre os principais podemos destacar:

- Apenas se aplica a luz monocromática e numa análise real há uma pequena % de erro, pois a luz incidente é policromática.

- Não se aplica em altas concentrações em virtude da interação pela proximidade das espécies absorvente, interagindo de modo imprevisível com a luz incidente (limitação física).

Numa análise em que as concentrações do analito se encontram altas, suas moléculas sofrem interações consideráveis, que implicam em alterações diretamente relacionadas à geometria molecular e à distribuição eletrônica da molécula absorvente.

- A espécie absorvente não pode estar participando de ionizações, dissociações e associações (limitação química).

3.2 PROCESSOS DE ABSORÇÃO

Segundo Harris (2005, p.406) “para um composto ser analisado por espectrofotometria, ele deve absorver luz, e essa absorção deve ser distinguível daquela devida à presença de outras substâncias na amostra”.

Silverstein et al., (1994, p.263) cita que “há uma vantagem na seletividade da absorção no ultravioleta: grupos característicos podem ser reconhecidos em moléculas de complexidade bastante variável”.

A amostra está em seu estado fundamental, ou seja, estado de menor energia, porém ao ocorrer à interação com a radiação eletromagnética, algumas espécies do analito sofrem uma transição para um estado de maior energia ou estado excitado. Conseguimos então obter informações sobre o analito decorrente dessa absorção de energia.

A intensidade da absorção pode ser elucidada através da transmitância (T) definida como:

$$T = \frac{P}{P_0} \times 100, \text{ onde:}$$

P_0 : Intensidade de energia radiante que incide na amostra.

P: Intensidade de radiação que emerge da amostra.

Ou pode ser apresentada em escala logarítmica pela equação:

$$A = -\log T$$

A: Absorbância

T: Transmitância (valores entre 0 e 1)

De acordo com Ewing (1972, p.42) “a absorção da energia radiante nas regiões do espectro visível e ultravioleta depende primeiramente do número e arranjo dos elétrons nas moléculas ou íons absorventes.”

Os compostos que possuem duplas ligações e aqueles que possuem duplas conjugadas absorvem fortemente na região do visível e ultravioleta, pois quanto maior for o sistema de duplas, maiores serão os comprimentos de onda em que ocorre a absorção.

Para Ewing (1972, p.42) “se o sistema se estende suficientemente longe, a absorção entra na região do visível e resulta em cor”.

O sistema conjugado completo de um composto ou cromóforo é comumente observado em estruturas moleculares dos mais diversos princípios de fármacos, atribuindo à técnica da espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível, um instrumento de grande utilidade para suas determinações em virtude dessa característica.

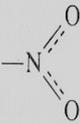
Grupo cromóforo	Sistema	Exemplo	λ_{\max} (nm)	ϵ_{\max}	Transição	Solvente
Etileno	RCH=CHR	Etileno	165	15.000	$\pi \rightarrow \pi^*$	Vapor
			193	10.000	$\pi \rightarrow \pi^*$	
Alquino	R—C≡C—R	Acetileno	173	6.000	$\pi \rightarrow \pi^*$	Vapor
Carbonila	RR ₁ C=O	Acetona	188	900	$\pi \rightarrow \pi^*$	n-Hexano
			279	15	$n \rightarrow \pi^*$	
Carbonila	RHC=O	Acetaldeído	290	16	$n \rightarrow \pi^*$	Heptano
Carboxila	RCOOH	Ácido acético	204	60	$n \rightarrow \pi^*$	Água
Amida	RCONH ₂	Acetamida	<208		$n \rightarrow \pi^*$	
Azometino	>C=N—	Acetoxima	190	5.000	$\pi \rightarrow \pi^*$	Água
Nitrila	—C≡N	Acetonitrila	<160		$\pi \rightarrow \pi^*$	
Azo	—N=N—	Azometano	347	4,5	$n \rightarrow \pi^*$	Dioxano
Nitroso	—N=O	Nitroso-butano	300	100		Éter
			665	20		
Nitrato	—ONO ₂	Nitrato de metila	270	12	$n \rightarrow \pi^*$	Dioxano
Nitro		Nitro-metano	271	18,6	$n \rightarrow \pi^*$	Álcool
Nitrito	—ONO	Nitrito de amila	218,5	1.120	$\pi \rightarrow \pi^*$	Éter de petróleo
			346,5 ^a		$n \rightarrow \pi^*$	
Sulfóxido	S=O	Ciclo-hexil-metil-sulfóxido	210	1.500		Álcool
Sulfona		Dimetil-sulfona	<180			

Figura 6 – Dados de absorção para cromóforos isolados

Fonte: GILLAM AND STERN, apud SILVERSTEIN, 1994, p.269.

Nome	Limites de comprimento de onda		Limites de frequência, Hz**	Limites de número de onda, cm ⁻¹ **
	Unidades usuais	Metros		
Raios X	10 ⁻² –10 ² Å	10 ⁻¹² –10 ⁻⁸	10 ²⁰ –10 ¹⁶	
Ultravioleta afastado	10–200 nm	10 ⁻⁸ –2 × 10 ⁻⁷	10 ¹⁶ –10 ¹⁵	
Ultravioleta próximo	200–400 nm	2 × 10 ⁻⁷ –4,0 × 10 ⁻⁷	10 ¹⁵ –7,5 × 10 ¹⁴	
Visível	400–750 nm	4,0 × 10 ⁻⁷ –7,5 × 10 ⁻⁷	7,5 × 10 ¹⁴ –4,0 × 10 ¹⁴	25.000–13.000
Infravermelho próximo***	0,75–2,5 μ	7,5 × 10 ⁻⁷ –2,5 × 10 ⁻⁶	4,0 × 10 ¹⁴ –1,2 × 10 ¹⁴	13.000–4.000
Infravermelho médio***	2,5–50 μ	2,5 × 10 ⁻⁶ –5,0 × 10 ⁻⁵	1,2 × 10 ¹⁴ –6,0 × 10 ¹²	4.000–200
Infravermelho afastado***	50–1000 μ	5,0 × 10 ⁻⁵ –1 × 10 ⁻³	6 × 10 ¹² –10 ¹¹	200–10
Microondas	0,1–100 cm	1 × 10 ⁻³ –1	10 ¹¹ –10 ⁸	10–10 ⁻²
Ondas de rádio	1–1000 m	1–10 ³	10 ⁸ –10 ⁵	

*A omissão de um fator numérico é devida à precisão da delimitação da região não permitir um grande número de algarismos significativos.

**Calculado de $v = c/\lambda$, onde $c = 3,0 \times 10^8$ m/s.

***Os limites para a subdivisão do infravermelho seguem as recomendações da *Triple Commission for Spectroscopy; J. Opt. Soc. Am.*, 52: 476 (1962).

Figura 7 – Regiões do espectro eletromagnético
Fonte: Ewing, 1972, p.7.

3.3 ESPECTROS DE ABSORÇÃO

Como cita Silverstein et al., (1994, p.263) “um espectro de ultravioleta obtido diretamente de um instrumento nada mais é do que um gráfico de comprimento de onda (ou de frequência) versus a intensidade da absorção (absorbância ou transmitância)”.

Para Allinger et al., (1976, p.711-712) os espectros no ultravioleta e visível, registrados para as moléculas, são espectros de absorção. São obtidos colocando-se as substâncias em um espectrômetro que analisa a energia transmitida e a compara com a energia incidente, a cada comprimento de onda.

Hoje em dia, com o avanço da tecnologia, computadores modernos nos dão os espectros das análises com muita propriedade e facilitam muito o trabalho dos químicos.

Segundo Skoog et al., (2008, p. 684) “muitos espectrofotômetros modernos de varredura produzem espectros de absorbância diretamente”.

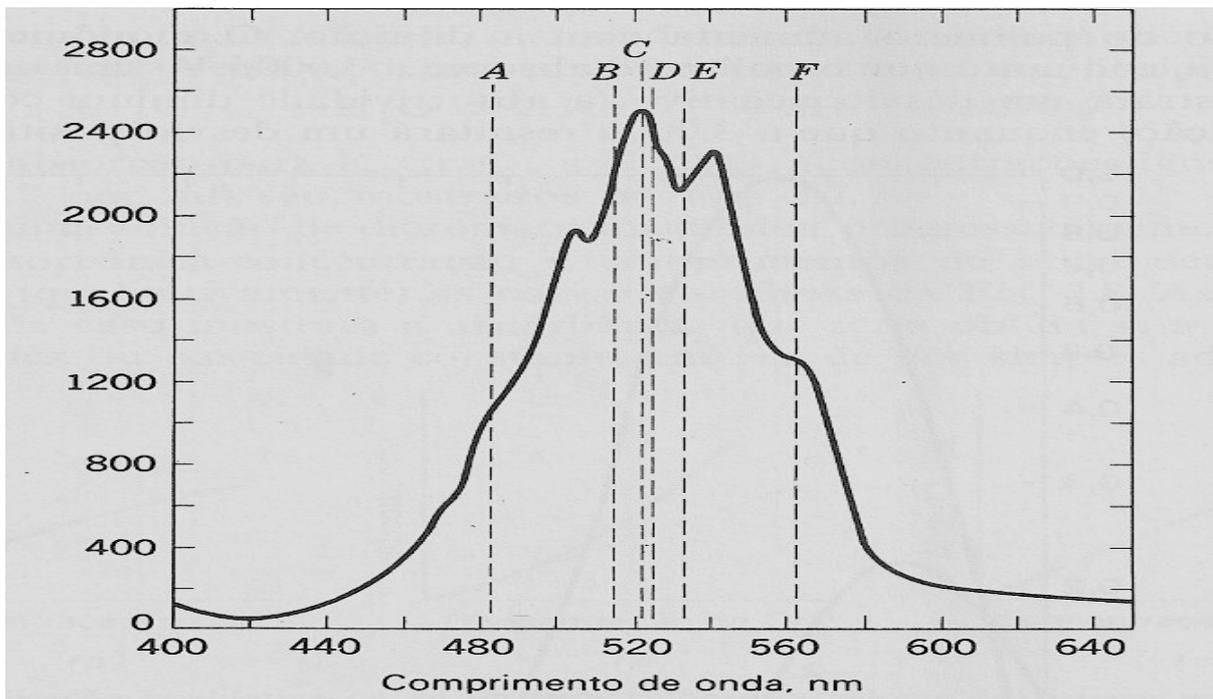


Figura 8 – Espectro de absorção do permanganato de potássio em solução aquosa
Fonte: Ewing, 1972, p.53.

4 HISTÓRICO DOS AGENTES ANTIFÚNGICOS

De acordo com Korolkovas e Burckhalter (1988), embora introduzidos mais recentemente na medicina, os agentes antifúngicos foram divididos em três eras distintas: a era do enxofre (até 1882), a era do cobre (1882 a 1934) e a era dos fungicidas orgânicos (1934 em diante).

“Desde épocas muito antigas que alguns agentes micóticos são conhecidos, como por exemplo, o enxofre, que segundo Homero no século VIII a.C, era empregado como purificante”. (VALLE et al., 1991, p.679).

Mais tarde foi a vez de Dioscórides, médico grego do primeiro século da nossa era, se atentar ao emprego do unguento de enxofre. Compostos como arsênio, cloreto de zinco, glicerídeos, mercúrio e sulfato de cobre já apareciam naqueles tempos com suas propriedades fungicidas. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Com a criação da calda bordalesa (4 partes de sulfato de cobre, 8 partes de óxido de cálcio para 100 partes de água) se inicia a segunda era. Houve uma grande procura por formas de cobre menos tóxicas dando início aos fungicidas de cobre fixos, divididos em quatro grupos: sulfatos básicos, cloretos básicos, óxidos e muitos grupos de silicatos de cobre, fosfatos e zeólitos. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Estes últimos são minerais da família dos aluminossilicatos hidratados, descobertos há 250 anos pelo sueco Cronstedt que possuem propriedades de adsorção e de permuta iônica, além de serem utilizados em catálises.(GUISNET; RIBEIRO, 2004).

Segundo Korolkovas e Burckhalter (1988) a terceira era a partir de 1934 teve início com o desenvolvimento de fungicidas orgânicos altamente competentes, devido a melhores técnicas de seleção de fungicidas potenciais. Os primeiros inseridos foram os ditiocarbamatos, conhecidos como: tiram, ferbam e ziram. Ao longo de 1938 a 1961 foram surgindo outros fungicidas como: cloranil, diclona, gliodina, captana, dodina e folpeto.

Através de estudos em 1939, Peck e colaboradores desenvolveram o propionato de sódio derivado da propriedade antifúngica de ácidos graxos e seus sais, pesquisa que resultou da criação em 1944 do ácido undecilênico. Em 1956 foi desenvolvido a triacetina, um derivado do ácido acético e em 1963 foi sintetizado e estudado no Japão o tolnaftato. (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988).

Segundo Valle et al., (1991, p.679) “diversos antibióticos foram introduzidos na clínica como agentes fungitóxicos, destacando-se o griseofulvina, em 1958, a nistatina, em 1951; candidicina, em 1953, e anfotericina, em 1955”.

5 AS INFECÇÕES FÚNGICAS SUPERFICIAIS

Como cita Page et al., (1999), os fungos que infectam a pele, chamados de dermatófitos, são rotulados de acordo com o sítio ecológico predominante: geofílicos (solo), zoofílicos (animais) e antropofílicos (pele humana). Poucas espécies de fungos são patogênicas e causam: produção de micotoxinas, alergenicidade e invasão tecidual.

As infecções por fungos são chamadas de micoses e podem ocorrer de maneira superficial (pele, unha, couro cabeludo e mucosas) ou sistêmica (tecidos e órgãos internos).

Silva (1998) menciona que as micoses simples superficiais são de fácil tratamento, entretanto as sistêmicas disseminadas a vários órgãos podem ser fatais.

Antigamente eram relativamente raras, pelos menos em países de clima frio, entretanto pode-se observar um significativo aumento de ordem mundial quando se trata das chamadas dermatomicoses.

Segundo Rang et al., (2001) houve nos últimos trinta anos um aumento nas infecções fúngicas sistêmicas secundárias graves, devido ao aumento do consumo de antibióticos de amplo espectro que diminui as populações não patogênicas que concorrem com os fungos, a utilização da quimioterapia contra o câncer e a ampliação de pessoas contaminados com AIDS o que dificulta a uma resposta do sistema imunológico já que indivíduos imunocompetentes combatem facilmente as infecções fúngicas.

As infecções fúngicas superficiais podem ser classificadas em dermatomicoses e candidíase. As dermatomicoses são infecções da pele, dos cabelos e das unhas causadas por dermatófitos. As mais comuns são produzidas por microorganismos do gênero *Tinea*, responsáveis por vários tipos de “tinha”. *Tinea capitis* afeta o couro cabeludo, *Tinea cruris*, virilha, *Tinea pedis*, o pé (causando “pé de atleta”) e *Tinea corporis*, o corpo. Na candidíase superficial, o microorganismo leveduriforme infecta as mucosas da boca (“afta”) ou da vagina ou a pele. (RANG et al., 2001, p.605).

De acordo com Trabulsi et al., (2002) as dermatomicoses podem ser transmitidas por pessoas e animais, ou ainda entrando em contato com objetos contaminados como pisos de banheiro, toalhas de banho. Todavia as candidíases têm origem de fontes endógenas ou exógenas quando transmitidas de um indivíduo a outro.

5.1 FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS SINTÉTICOS: OS AZÓIS

Para Mingoia (1967), um antimicótico apropriado deve obedecer aos seguintes critérios:

- 1- Deve ser fungistático e preferencialmente fungicida
- 2- Penetrar na camada córnea da pele para atacar o fungo parasita
- 3- Ter atividade bactericida evitando infecções secundárias nas dermatomicoses
- 4- Não irritar a pele
- 5- Não provocar sensibilização cutânea
- 6- Não deve absorver-se pela pele e produzir efeitos tóxicos gerais

De acordo com Valle (1991), os fármacos antifúngicos combatem infecções micóticas e possuem propriedades fungistáticas ou fungicidas.

Antimicóticos (do grego, anti= contra e múkes= fungo) são fármacos que agem nas infecções provocadas por fungos patogênicos; normalmente dividem-se em fungistáticos, que inibem o crescimento de fungos, e fungicidas, aqueles que os destroem. (MINGOIA, 1967, p.729).

Zanini e Oga (1994, p.533) citam que “na última década, surgiram numerosos derivados azólicos (...) quase todos para uso tópico e com indicação na candidíase e diversas formas de tinha”,

“Os azóis constituem um grupo de agentes fungistáticos sintéticos, com amplo espectro de atividade”. (RANG et al., 2001, p.607).

Para Thomas (2003, p.123) “eles são ativos contra a maioria dos fungos que infectam a pele e a membrana mucosa”.

Segundo Craig e Stitzel (1996, p.583) “os azóis contêm um anel azólico de cinco elementos ligados a outras estruturas químicas por uma ligação N-C”.

Diversos medicamentos estão incluídos na classe dos azóis, sendo o maior grupo os imidazólicos onde se encontram os compostos cetoconazol, clotrimazol, miconazol, econazol, tioconazol, oxiconazol, sulconazol. Já os triazóis são formados pelas substâncias terconazol, itraconazol e o fluconazol.

“Os imidazóis têm dois átomos de nitrogênio no anel azólico, ao passo que os triazóis têm três átomos de nitrogênio no núcleo azólico”. (CRAIG; STITZEL, 1996, p.583).

5.1.1 Mecanismo de ação dos azóis

De acordo com Craig e Stitzel (1996, p.583) “todos os azóis têm o mesmo mecanismo de ação”.

“Em comum com a maioria dos fármacos, acredita-se que os azóis atuam em vários sítios diferentes, todos os quais contribuem para sua ação fungicida”. (THOMAS, 2003, p.123).

Os fármacos antifúngicos provenientes de derivados triazóis alteram a membrana do fungo danificando vários de seus sistemas.

Segundo Page et al., (1999), os imidazóis e os triazóis agem inibindo a síntese principalmente do ergosterol nas membranas e intervêm nas enzimas oxidativas dos fungos, começando pela 14 α desmetilase microssômica P-450 dependente, ocorrendo um acúmulo de 14 α metil esteróis que podem romper as cadeias acil dos fosfolipídeos e interferir diretamente no crescimento e nos sistemas enzimáticos.

Referente ao acúmulo de 14 α metil esteróis, Thomas (2003, p.123) relata que “[...] o nitrogênio na posição 3 dos anéis imidazol e o nitrogênio na posição 4 das anéis triazol ligam-se ao ferro das unidades heme encontradas na enzima e, assim bloqueiam a ação da enzima”, levando ao acúmulo dos esteróis.

Este metil esteróis deve interromper o empacotamento fechado das cadeias acil dos fosfolipídeos, prejudicando o funcionamento do sistema de crescimento enzimático seguro da membrana tal como ATPase e o sistema de transporte de elétrons das enzimas, e ambos inibindo o crescimento do fungo. (GOODMAN & GILMAN'S et al., 1996, p.1180).

Rang et al., (2001) ainda menciona que ergosterol é o principal esterol encontrado na membrana das células fúngica.

Segundo Silva (2006, p. 1075) “os imidazóis apresentam menor grau de especificidade do que os triazólicos, o que explica sua maior incidência de interação de drogas e de efeitos adversos”.

Os estudos de estrutura-ação mostraram que os anéis fracamente básicos 1, 2, 4-triazol substituídos somente na posição N-1 são essenciais para a atividade. O substituinte deve ter um caráter lipofílico e geralmente conter um ou mais sistemas de anéis de 5 ou 6 membros, alguns dos quais podem estar ligados à cadeia de carbono por um grupamento éter, amina secundária, ou tio-éter. Os compostos mais potentes possuem dois ou três substituintes aromáticos, que nos compostos mais potentes estão unicamente

multiclorados, ou fluorados nas posições 2, 4 e 6. Estas estruturas não-polares dão aos compostos um alto grau de lipofilicidade e, por conseguinte, solubilidade na membrana. (THOMAS, 2003, p.124).

A vantagem dos triazólicos e azólicos é que eles agem seletivamente, inibindo a célula fúngica, a 14 α desmetilase, portanto a toxicidade em mamíferos é mais reduzida. (PRÁTICA HOSPITALAR, [200-?]).

5.1.2 Interações medicamentosas

De acordo com Page et al., (1999, p.482) “os azóis aumentam as concentrações de fenitoína, de hipoglicemiantes orais, de anticoagulantes e de ciclosporina, potencializam a miotoxicidade da sinvastatina e aumentam a cardiotoxicidade dos anti-histamínicos e da cisaprida”.

No que se refere à absorção de azóis, ela se reduz na administração de antiácidos, cimetidina ou rifampina e aumentada por diuréticos tiazida. (PAGE et al., 1999).

5.2 ITRACONAZOL

É um pó fino constituído em pequenas unidades esféricas denominadas pellets na cor branco a bege amarelado, com peso molecular 705,6, e praticamente insolúvel em água e muito levemente em álcool. Possuem fórmula molecular $C_{35} H_{38} Cl_2 N_8 O_4$ e denominação científica de 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metóxi]fenil]-1-piperazinil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-1. (SINTÉTICA..., [200-?]).

O itraconazol é um fármaco antifúngico com característica química de um bis-triazólico resultante da substituição do anel imidazólico por triazólico, o que favoreceu amplo espectro de ação e seletividade para o citocromo P 450 da célula fúngica. (SCIELO, [200-?]).

Itraconazol é um antifúngico sistêmico e superficial com estrutura química muito semelhante ao ketocanazol. (PHARMACOTÉCNICA, [200-?]).

“(…) um derivado triazólico, apresenta um amplo espectro de ação. Estudos in vitro demonstraram que o itraconazol inibe o crescimento de um amplo espectro de fungos patogênicos aos seres humanos (...)”. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

Segundo Page et al., (1999, p. 482) “esta droga é 99% proteína ligada e é concentrada em tecidos como pulmão, fígado e ossos, mas tem pouca penetração em nível de CSF”.

O itraconazol é altamente lipofílico ($pK_a = 3,7$), apresentando baixa solubilidade em soluções aquosas e rápida absorção oral. (SCIELO, [200-?]).

Para Craig e Stitzel (1996, p.585) “em tecidos lipofílicos, a concentração da droga é 2 a 20 vezes mais que as concentrações plasmáticas”.

Itraconazol é ativo em infecções causadas por dermatófitos, como *Trychophyton* sp, *Microsporum* sp e *Epidermophyton floccosum*. Mostra também atividade em leveduras (*Candida albicans*, *Pityrosporum* sp), *Aspergillus* sp e várias outras espécies de fungos. Não tem atividade antiandrogênica. Itraconazol trata micoses sistêmicas (aspergilose, blastomicose, candidíase, cromomicose, esporotricose, histoplasmose e paracoccidioidomicose) e micoses superficiais (candidíase oral, candidíase vulvovaginal, ceratite micótica, dermatofitoses, onicomicose, pitíriase versicolor, tinea corporis, tinea cruris, tinea manuum e tinea pedis). (PHARMACOTÉCNICA, [200-?]).

Os principais tipos de fungos que não são inibidos pelo itraconazol são Zygomycetes (por exemplo, *Rhizopus* spp, *Rhizomucor* spp, *Mucor* spp e *Absidia* spp), *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, e *Scopulariopsis* spp. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

Em virtude de sua propriedade farmacológica vem sendo bastante empregado na terapêutica das micoses superficiais e sistêmicas. (SCIELO, [200-?]).

O itraconazol é rapidamente absorvido após a administração oral e possui picos de concentração plasmática inalterado 2 a 5 horas após a administração de uma dose oral. A biodisponibilidade máxima ocorre quando ingeridos após as refeições. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

Sofre metabolismo hepático extenso, originando como principal metabólito o hidróxi-itraconazol cuja concentração plasmática é o dobro do fármaco inalterado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

Uma vez terminado o tratamento, a concentração plasmática de itraconazol diminui a uma concentração quase indetectável em 7 dias. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

Cerca de 35% do itraconazol é excretado através de metabólitos inativos na urina em uma semana e cerca de 54% é excretado com as fezes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

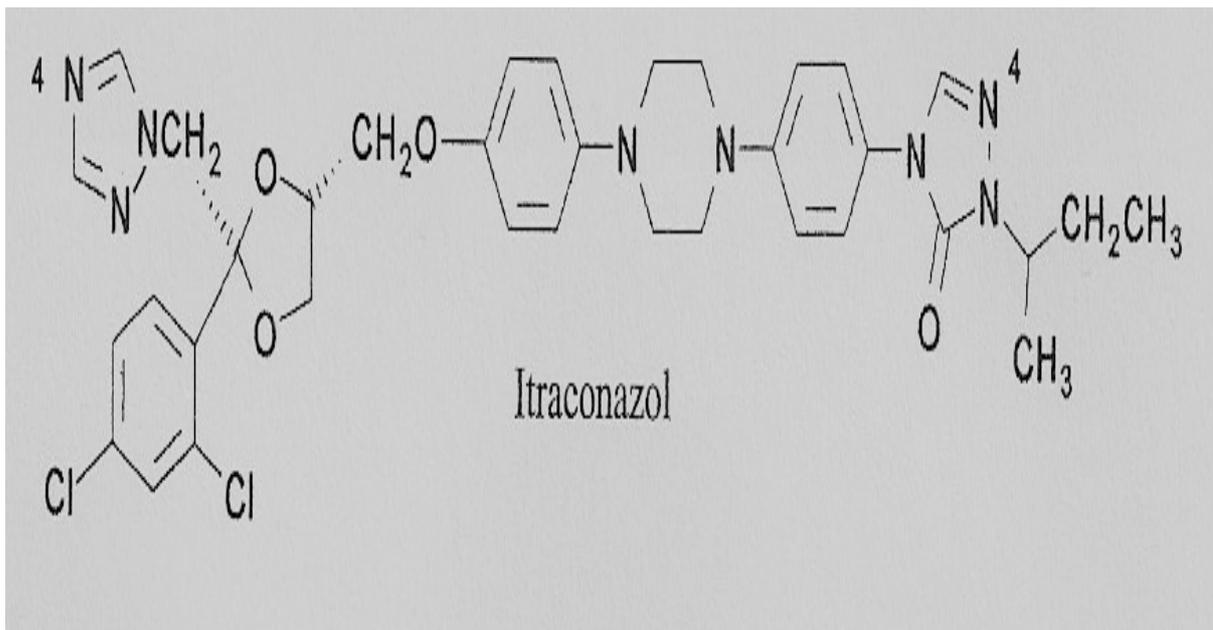


Figura 9 – Estrutura química do itraconazol
 Fonte: Thomas, 2003, p.124.

5.2.1 Mecanismo de ação do itraconazol

Segundo Silva (2006, p. 1076), “como outros azóis lipossolúveis, o itraconazol interage com as enzimas microssômicas, em menor grau do que o cetoconazol”.

O itraconazol tem propriedades lipofílicas, o que lhe confere atividade especial nas membranas celulares dos tecidos corpóreos. (ANAIS DE DERMATOLOGIA, [200-?]).

Esse medicamento segundo Silva (1998, p.1088) “atua inibindo a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática dos fungos”.

Estudos *in vitro* demonstraram que o itraconazol inibe a síntese do ergosterol em células fúngicas. A inibição da sua síntese tem como última consequência um efeito antifúngico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [200-?]).

A consequência do bloqueio da síntese do ergosterol é um aumento da permeabilidade da membrana celular, desencadeando alterações morfológicas que resultam em necrose celular. (SCIELO, [200-?]).

Seu mecanismo de ação se deve a inibição seletiva do citocromo P-450 das células fúngicas, o que resulta na inativação da 14-alfa-desmetilase e consequente bloqueio na conversão de lanosterol; o ergosterol da membrana celular, e criam alterações na permeabilidade celular, afetando o crescimento e viabilidade da célula fúngica. (ANAIS DE DERMATOLOGIA, [200-?]).

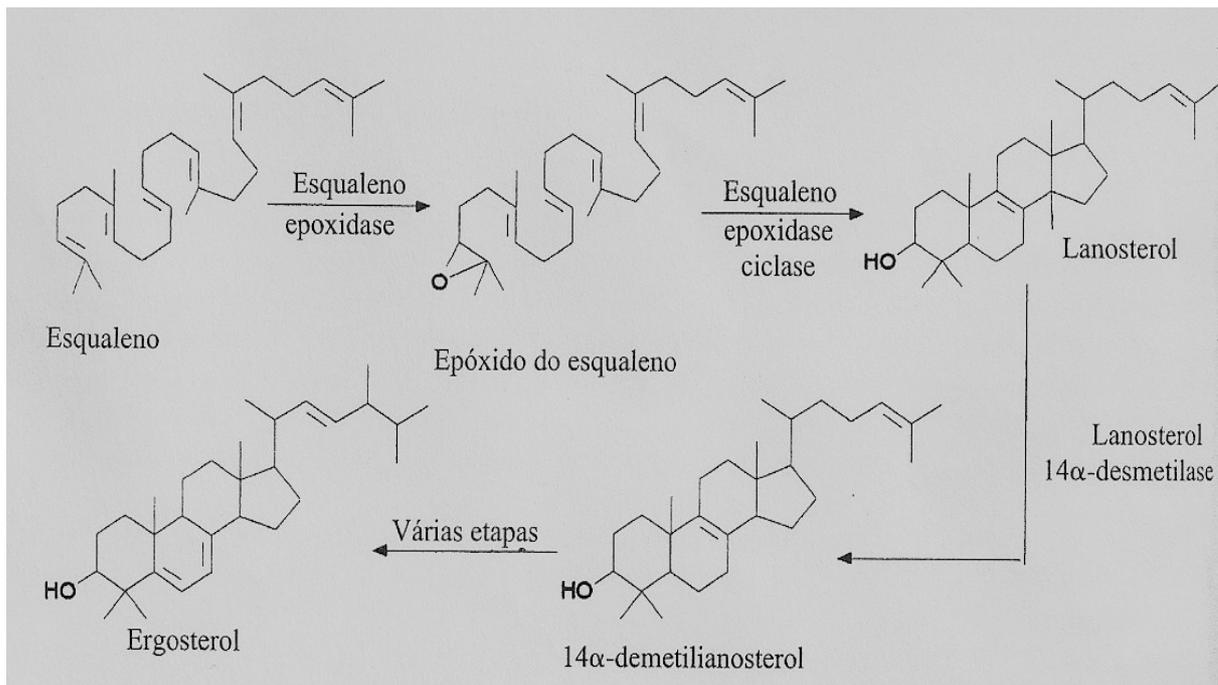


Figura 10 – Via de biossíntese do ergosterol
 Fonte: Thomas, 2003, p.124.

Segundo Craig e Stitzel (1996, p.586), “um metabólito do itraconazol, o hidróxi-itraconazol retém atividade antifúngica”.

A inibição seletiva do citocromo P-450 fúngico poupa o citocromo P-450 das células humanas, o que justifica a não ocorrência de alterações hepáticas e hormonais conhecidas [...]. (ANAIS DE DERMATOLOGIA, [200-?]).

5.2.2 Desvantagem do itraconazol

Aqui no Brasil esta droga só é disponível em forma de cápsulas, entretanto em outros países há soluções intravenosas e orais. A cápsula não apresenta níveis plasmáticos adequados em todos pacientes e a absorção vai depender do pH da mucosa gástrica, entre outros fatores. (PRÁTICA HOSPITALAR, [200-?]).

Para Silva (2006, p. 1076), “quando aplicado concomitantemente com as rifamicinas, a biodisponibilidade do itraconazol é reduzida”.

Segundo Page et al., (1999, p. 482) “o itraconazol é bem tolerado embora tenham sido relatados efeitos como náusea, vômito, cefaléia, dores abdominais e elevações transitórias das enzimas hepáticas”.

6 MEDICAMENTOS MANIPULADOS

“Os medicamentos manipulados são obtidos seguindo fórmulas magistrais ou oficinais, onde a preparação cabe às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico”.(INFARMED, [200-?]).

A resolução 67 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define manipulação como sendo um conjunto de operações farmacotécnicas, com a finalidade de elaborar preparações magistrais e oficinais e fracionar especialidades farmacêuticas para o uso humano. (ANVISA, 2007, apud FERREIRA, 2008, p.20).

Podem ser apresentados como:

-Fórmula Magistral onde é preparado em farmácias de oficina ou serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento de destina.

-Preparado Oficinal onde é disposto segundo indicações compendiais, de uma farmacopéia ou formulário, em farmácia ou oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado diretamente ao doente assistido por essa farmácia ou serviço. (INFARMED, [200-?]).

Preparação magistral semi-acabada segundo Ferreira (2008) é aquela preparada e mantida no laboratório da farmácia, identificada e obedecendo à ordem de manipulação de uma formulação de uso freqüente e/ou com complexidade farmacotécnica relevada, aguardando a prescrição correspondente para acabamento e dispensação.

Medicamentos manipulados são elaborados com o princípio ativo existente numa medicação de marca, a única diferença é que são preparados nas próprias farmácias e não em escala industrial.

De acordo com Ferreira (2008), diferenciamos a atividade magistral daquela realizada em indústrias, estabelecendo uma diferenciação entre o processo artesanal de manipulação de medicamentos e o processo industrial.

A manipulação abrange a preparação, mistura, transformação, embalagem ou rotulagem de um medicamento ou insumo em função de uma prescrição ou de uma iniciativa baseada no relacionamento prescritor/paciente/farmacêutico no curso da prática profissional, ou com propósito de pesquisa, ensino, análise química e não para revenda ou dispensação. (USP PHARMACIST'S PHARMACOPEIA, 2005, apud FERREIRA, 2008, p. 24).

É uma opção que tem sido de grande valia para o consumidor, desde o âmbito econômico devido à acessibilidade nos preços, por dispensar intermediações no processo de comercialização, como nos aspectos em que se produz o medicamento de acordo com a necessidade do paciente.

Para Ferreira (2008, p.24) “o medicamento manipulado permite o ajuste de doses ou concentrações, do fármaco à forma farmacêutica”.

Uma farmácia de manipulação produz medicação em vários segmentos como dermatológico, ginecológico, gastroenterologia, endocrinologia e podem até tratar problemas cardíacos, pressão alta e depressão. (CIA DAS FÓRMULAS, [200-?]).

“Através da manipulação é possível resgatar medicamentos que foram descontinuados pelos laboratórios por não serem economicamente viáveis ou interessantes ao mercado”. (FERREIRA, 2008, p.25).

Medicamentos que tratam câncer e AIDS também poderiam ser manipulados nas farmácias, porém devido aos problemas das patentes esses remédios só podem ser produzidos pelo laboratório que a detém e os fornecedores das matérias-primas dificultam a venda dos compostos uma vez que não se compra em grandes quantidades. (CIA DAS FÓRMULAS, [200-?]).

Em virtude dos fatos apresentados Ferreira (2008) alega que o menor número de mediadores na cadeia comercial e o menor custo com marketing formam os principais motivos do menor custo de medicamento manipulados. Sendo assim é uma opção de extremo valor a população que necessita administrar fármacos periodicamente com a alternativa de um valor menos agregado do produto.

6.1 RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 67, DE 08 DE OUTUBRO DE 2007

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária a RDC nº67 dispõe sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias e adota os seguintes artigos:

Art. 1º Aprovar o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias e seus Anexos.

Art. 2º A farmácia é classificada conforme os 6 (seis) grupos de atividades estabelecidos no Regulamento Técnico desta Resolução, de acordo com a complexidade do processo de manipulação e das características dos insumos utilizados, para fins do atendimento aos critérios de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF).

Art. 3º O descumprimento das disposições deste Regulamento Técnico e seus anexos sujeita os responsáveis às penalidades previstas na legislação sanitária vigente, sem prejuízo da responsabilidade civil e criminal cabíveis.

Art. 4º Em caso de danos causados aos consumidores, comprovadamente decorrentes de desvios da qualidade na manipulação de preparações magistrais e oficiais, as farmácias estão sujeitas às penalidades previstas na legislação sanitária vigente, sem prejuízo das responsabilidades civil e criminal cabíveis dos responsáveis.

Art. 5º Fica concedido um prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias, a partir da data de publicação desta Resolução de Diretoria Colegiada, para o atendimento dos itens 2.7 e 2.8. do Anexo III e 180 (cento e oitenta) dias para atendimento dos demais itens do Anexo III; dos itens 7.1.3, 7.1.7 (letra “c”), 7.3.13, 9.2 do Anexo I e dos itens 2.13 e 2.14 do Anexo II.

Art. 6º A partir da data de vigência desta Resolução ficam revogadas a Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000, a Resolução-RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003 e a Resolução – RDC nº 214, de 12 de dezembro de 2006.

Art. 7º A partir da publicação desta Resolução, os novos estabelecimentos devem atender na íntegra às exigências nela contidas, previamente ao seu funcionamento.

Art. 8º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

6.2 QUALIDADE DE FÁRMACOS

A qualidade de um medicamento deve ser inócua e extremamente eficaz, uma vez que nossas próprias vidas dele dependem.

De acordo com (ANVISA, 2007 apud FERREIRA, 2008, p. 22) a garantia da qualidade é o “esforço organizado e documentado dentro de uma empresa no sentido de assegurar as características do produto, de modo que cada unidade esteja de acordo com suas especificações”.

Para Santoro (1988, p.7) “a qualidade é algo que se obtém como resultado da consideração de todos os fatores que, de uma maneira ou outra, entram na concepção, desenvolvimento, produção, distribuição e uso do fármaco”.

Segundo Gil (2007, p.30) “em um sistema de qualidade eficiente há invariavelmente a participação efetiva de todos os envolvidos na cadeia produtiva”.

De acordo com Santoro (1988, p.11) a fiscalização exercida no decorrer da fabricação e da dispensação é feita considerando-se os aspectos qualitativos dos princípios ativos declarados. Variações destas características como ausência ou substituição de qualquer componente da fórmula, alteração das características físicas e organolépticas, falhas no acondicionamento e embalagem, motivam a abertura de processos de falsificação.

A qualidade de um fármaco objetivando seu emprego na população deve oferecer segurança, eficácia e aceitabilidade para que o produto possa ser comercializado.

De acordo com Korolkovas (1988, p. 06) “o fabricante deve ser responsável pela qualidade dos medicamentos que produz, pois só ele está em condições de evitar erros e contratempos mediante atenta vigilância de seus processos de fabricação e inspeção”.

“É tolerado pela fiscalização um intervalo de 10%, para mais ou para menos, do teor declarado do princípio ativo.” (SANTORO, 1988, p.11).

Para Storpirtis et al., (2007, p.124) “o padrão de desempenho desejável deve ser o de “zero defeito”, princípio a ser incorporado à maneira de pensar dos colaboradores e dirigentes, na busca da perfeição em suas atividades”.

Segundo Santoro (1988, p.14) “o problema da qualidade só poderá ser resolvido satisfatoriamente se todas estas funções forem consideradas como um sistema global e não individualmente”.

Entretanto não podemos ver o erro apenas como punição, mas também como uma oportunidade de melhoria no processo de trabalho, pois o custo de prevenção é menor que o de correção.

7 MATERIAIS E MÉTODOS

7.1 PADRÕES DE REFERÊNCIA, MEDICAMENTOS MANIPULADOS, SOLVENTES E EQUIPAMENTOS

A substância química de referência utilizada foi a solução padrão de itraconazol, Pfizer, E.U.A.

O princípio ativo itraconazol 100 mg em pellets encapsulados foram obtidos em três farmácias de manipulação, os quais denominaremos de amostras 1, 2, e 3.

Os solventes utilizados foram metanol, Dinâmica, Brasil, P.A e ácido clorídrico, Dinâmica, Brasil, 36 %.

Foi empregado um Espectrofotômetro de absorção na região do ultravioleta e visível Femton, Brasil, série 800 XI, cubetas porta amostra de quartzo, que são transparentes nesta região do espectro e uma balança semi-analítica modelo Marte AY 220.

7.2 METODOLOGIA

Com a substância química padrão já originalmente dissolvida em metanol, preparou-se uma solução com 500 ppm e posteriormente três soluções padrão denominadas A, B e C com suas respectivas concentrações, da seguinte maneira:

Foi transferida uma alíquota de 2 ml para um balão volumétrico de 25 ml, e completo com metanol, obtendo uma solução de concentração 40 ppm. O mesmo procedimento ocorreu com alíquotas de 5 ml do balão de 40 ppm para um balão volumétrico de 10 ml alcançando concentração de 20 ppm e 5 ml do balão de 20 ppm para outro balão de 10 ml, obtendo concentração de 10 ppm.

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2$$

$$500 \text{ ppm} \cdot 2 \text{ ml} = C_2 \cdot 25 \text{ ml}$$

$$C_2 = 40 \text{ ppm}$$

$$40 \text{ ppm} \cdot 5 \text{ ml} = C_2 \cdot 10 \text{ ml}$$

$$C_2 = 20 \text{ ppm}$$

$$20 \text{ ppm} \cdot 5 \text{ ml} = C_2 \cdot 10 \text{ ml}$$

$$C_2 = 10 \text{ ppm}$$

Primeiramente foi estabelecida como linha base, a água, e procedemos analisando o itraconazol em metanol a 40 ppm através de varredura. Em seguida foi efetuada outra análise com uma solução de metanol e água (2:1) e linha base de água para avaliarmos o espectro de varredura e confrontarmos os resultados.

As três soluções padrão de itraconazol com suas respectivas concentrações foram analisadas com linha base de metanol pelo espectrofotômetro de UV/VIS e construída sua curva de calibração analítica utilizando os valores de concentração por absorvância.

Tabela 1 – Concentrações das soluções químicas padrão

Padrões de itraconazol	Concentração (ppm)
Solução A	10
Solução B	20
Solução C	40

7.2.1 Análises dos fármacos alopatis

Em princípio as cápsulas contendo o itraconazol proveniente da indústria farmacêutica, foram abertas e seu conteúdo colocado em um becker com o solvente metanol para observação de sua dissolução e posterior tentativa de análise pelo espectrofotômetro UV/VIS.

7.2.2 Análises dos fármacos manipulados

Inicialmente foram pesados integralmente o conteúdo das cápsulas dos medicamentos manipulados na forma de pellets em balança semi-analítica e os resultados registrados segundo a tabela:

Tabela 2 – Massas integrais das cápsulas manipuladas

Cápsulas do medicamento	Massas (mg)
Amostra 1	525 mg
Amostra 2	530 mg
Amostra 3	535 mg

Em seguida foram pesados rigorosamente 7 mg de itraconazol das cápsulas separadamente e dissolvidos em aproximadamente 10 ml de metanol e 1 gota de ácido clorídrico para a obtenção de um caráter mais ácido e facilitar sua dissolução.

Após completa dissolução, foram transferidas as soluções para balões volumétricos de 25 ml e completos com o metanol, alcançando uma concentração de 280 ppm, e em seguida, transferidos 1 ml destes balões para outros de 10 ml e completos com metanol para uma concentração de 28 ppm.

$$\text{ppm} = \text{mg/L}$$

$$\text{ppm} = 7\text{mg} / 25 \cdot 10^{-3}$$

$$\text{ppm} = 280$$

$$280 \text{ ppm} \cdot 1 \text{ ml} = C_2 \cdot 10 \text{ ml}$$

$$\text{ppm} = 28$$

As três amostras de concentração 28 ppm foram analisadas com linha base de metanol e ácido clorídrico pelo espectrofotômetro UV/VIS e seus dados de absorvância e concentração registrados.

Tabela 3 – Concentrações das dissoluções das cápsulas de itraconazol manipulado

Solução de itraconazol	Concentração (ppm)
Amostra 1	28
Amostra 2	28
Amostra 3	28

8 RESULTADOS E DISCUSSÕES

8.1 ANÁLISES PRELIMINARES

Em princípio foi analisada a varredura de itraconazol em metanol com faixa de comprimento de onda de 190 a 320 nm, tratamento matemático direto e incremento de varredura de 5 nm, para estudo do espectro e possível confirmação de absorções como mostrado abaixo:



Gráfico 1 – Espectro de varredura do itraconazol em metanol

Houve uma absorvância constante de 3 no intervalo de 190 a 210 nm e uma banda intensa em 260 nm com absorvância de 1,643.

O espectro apontou duas ocorrências de absorvâncias, entretanto sem prova analítica de qual banda pertencia à qual composto. Com esta necessidade foi realizada uma nova análise com linha base de água e uma solução de 2 ml de metanol e 1 ml de água nos mesmos parâmetros da análise anterior e alcançou-se o seguinte espectro:

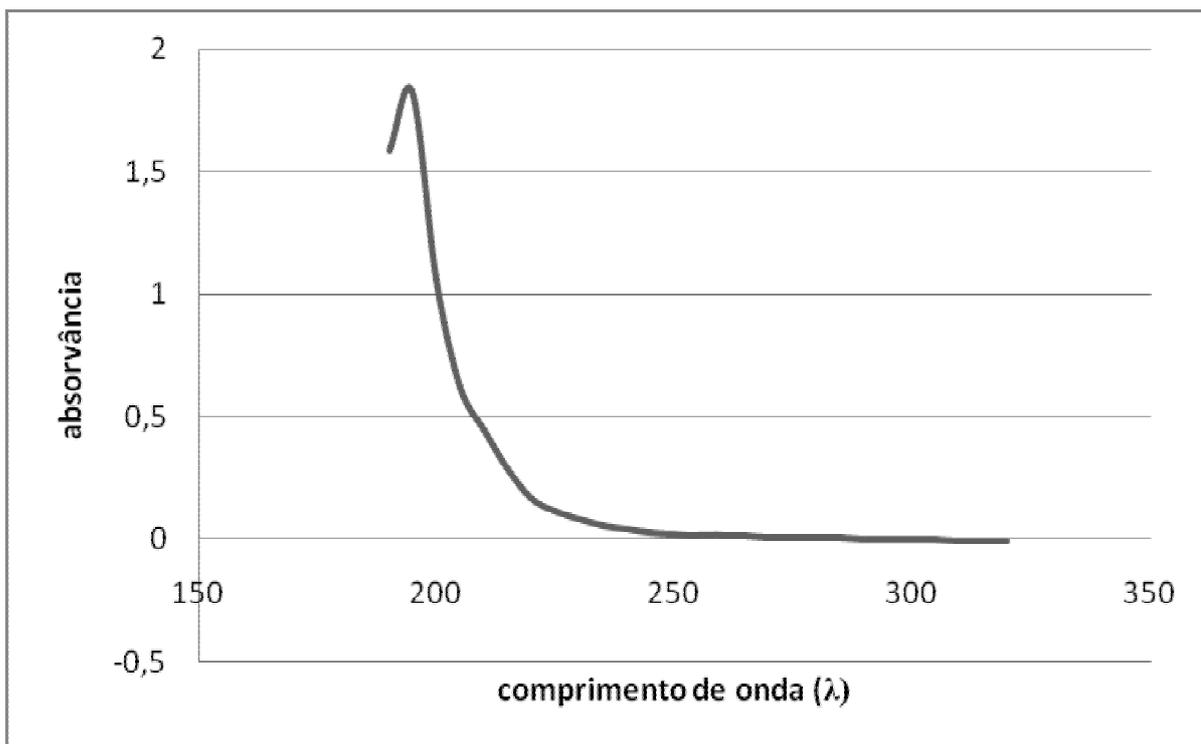


Gráfico 2 – Espectro de absorvância do metanol

O espectro acusou que a absorvância que estava ocorrendo na faixa de 190 a 210 nm da análise anterior pertencia ao metanol, pois, houve uma absorvância intensa em 195 nm e, portanto a banda em 260 nm estava relacionada à presença do itraconazol na solução.

8.1.1 Análises dos padrões de itraconazol

Com os dados obtidos anteriormente das análises padrão, foi usado linha base de metanol e comprimento de onda em 260 nm, alcançando os seguintes resultados e curva analítica de calibração.

Tabela 4 – Absorvâncias das soluções padrão

Padrões de itraconazol	Absorvâncias
Solução A	0,332
Solução B	0,663
Solução C	1,380

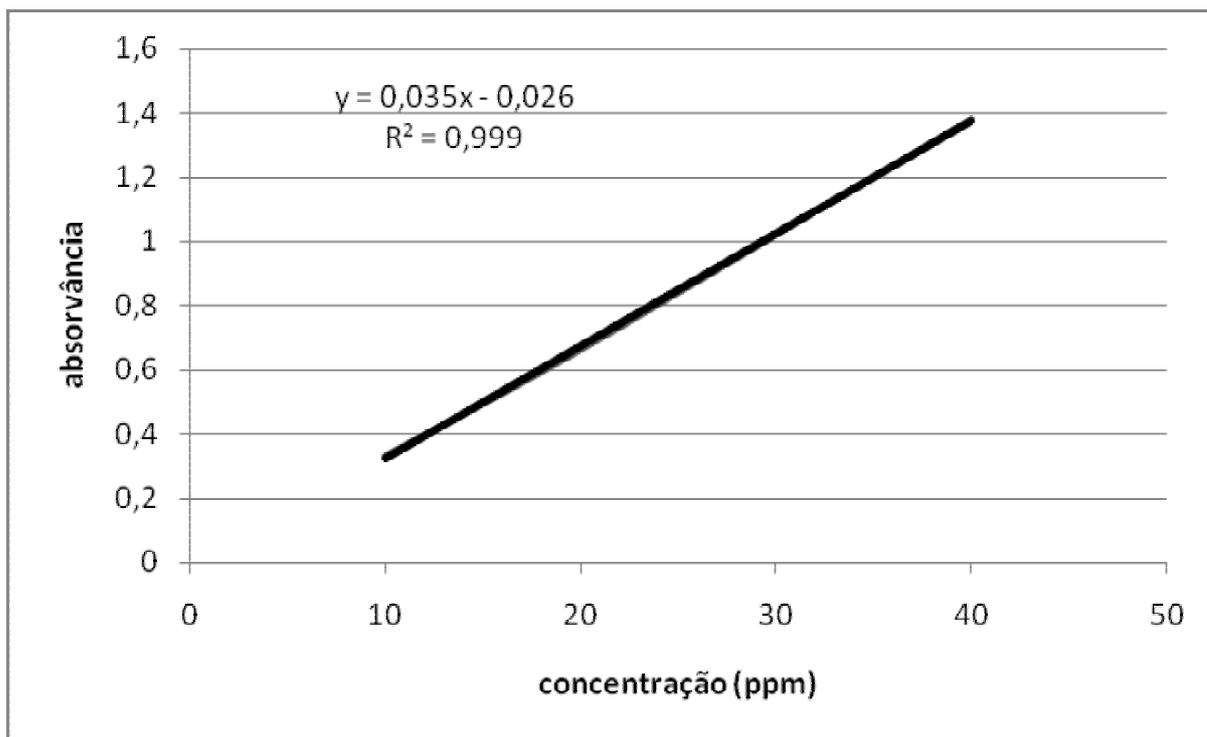


Gráfico 3 – Curva analítica de calibração

A absorvância dos padrões ocorreu com apropriada linearidade, demonstrado pelo adequado coeficiente de correlação obtido que, assegurou a confiabilidade e garantiu a legitimidade das análises seguintes do itraconazol manipulado.

8.1.2 Análises do itraconazol manipulado

Com a linha padrão já obtida, prosseguiram-se efetuando as análises referentes ao teor de itraconazol presentes nas respectivas cápsulas dos manipulados, elucidando as seguintes leituras pelo espectrofotômetro:

Tabela 5 – Cápsulas manipuladas, concentrações e absorvâncias

Itraconazol Manipulado	Concentrações (cápsulas)	Absorvância
Amostra 1	7,53 mg/L	0,231
Amostra 2	6,71 mg/L	0,202
Amostra 3	6,99 mg/L	0,212

8.1.3 Análises do itraconazol alopata

Com a dissolução obtida do itraconazol da indústria farmacêutica, foi realizada uma análise de varredura pelo espectrofotômetro com linha base de metanol e seus resultados confrontados com as análises dos fármacos manipulados.

O itraconazol pertencente à indústria farmacêutica não obteve sucesso em sua dissolução devido à quantidade superior de excipientes utilizados em sua formulação, e sua análise pelo espectrofotômetro reproduziu um espectro largo e contínuo, sem banda característica na faixa de comprimento de onda esperado.

9 CONCLUSÃO

Devido à grande quantidade de excipientes utilizados na formulação industrial do itraconazol, sua análise pelo espectrofotômetro reproduziu um espectro largo e contínuo, sem banda característica na faixa de comprimento de onda esperado, o que impediu a obtenção de resultados analíticos. Também se notou a baixa solubilidade do material de análise no metanol. Portanto, ficou evidenciado que esta técnica analítica é inadequada para este objetivo e que se faria necessária outra via de análise como, por exemplo, derivatizações químicas.

Com os parâmetros analisados através da Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível, podemos confirmar que as amostras dos medicamentos manipulados eram realmente do princípio ativo itraconazol e suas respectivas concentrações se apresentaram de maneira pertinente a realidade de uma análise meramente informativa e nunca na intenção de buscar resultados referentes ao controle íntegro da idoneidade do fármaco manipulado apoiado em alguma legislação ou farmacopéia.

Portanto:

530 mg (1 cápsula) _____ 100 %

100 mg (itraconazol declarado) _____ X %

X= 18,87 % (itraconazol teórico)

Com base nesta analogia, as cápsulas apresentaram os seguintes valores, expressos na tabela:

Tabela 6 – Porcentagem de itraconazol teórica nas cápsulas

Massa integral das cápsulas (mg)	Itraconazol teórico (%)
525	19,04
530	18,87
535	18,69

Partindo desse pressuposto, foi efetuados cálculos com os valores de concentração dados pela absorvância do itraconazol a 28 ppm, mostrando sua quantidade real numa cápsula da seguinte maneira:

28 mg/L (medicamento) _____ 100 %
 6,71 mg/L (itraconazol) _____ X %

X = 23,96 % (itraconazol real)

Desta maneira representaram-se as porcentagens reais de itraconazol nas cápsulas pela seguinte tabela:

Tabela 7 – Massa teórica versus massa real nas cápsulas manipuladas (%)

Massa teórica de itraconazol nas cápsulas (%)	Massa real de itraconazol nas cápsulas (%)
19,04	26,89
18,87	23,96
18,69	24,96

Foi observado, que há uma média de 6,4 % do princípio ativo itraconazol a mais do que o especificado nas embalagens dos medicamentos manipulados.

Tabela 8 – Quantidade excedente de princípio ativo por amostra

Itraconazol (100 mg)	Quantidade excedente (%)
Amostra 1	7,85
Amostra 2	5,09
Amostra 3	6,27

Com base nos procedimentos metodológicos aplicados e levando em consideração a quantidade de itraconazol pellets pesados e os possíveis desvios de aproximadamente 0,0001 g referentes a utilização de balança semi-analítica, podemos concluir que a determinação experimental por espectroscopia de absorção na região do ultravioleta e visível obteve êxito em seus resultados e evidenciou de maneira satisfatória a presença do princípio ativo itraconazol nas cápsulas, bem como suas respectivas concentrações.

REFERÊNCIAS

- CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- EWING, G. W. **Métodos Instrumentais de Análise Química**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blucher, 1972.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.
- GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007.
- GUINET, M.; RIBEIRO, F. R. **Zeólitos. Um Nanomundo ao Serviço da Catálise**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2004.
- HARRIS, D. C. **Análise Química Quantitativa**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.
- KOROLKOVAS, A. **Análise Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- MINGOIA, Q. **Química Farmacêutica**. São Paulo: Melhoramentos, 1967.
- PAGE, C. P. et al. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Manole, 1999.
- RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER J. M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- SANTORO, M. I. M. **Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo: Atheneu, 1988.
- SHRINER, R. L. et al. **Identificação Sistemática dos Compostos Orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1983.
- SILVA, P. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- _____. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1994.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

SKOOG, D.A. et al. **Fundamentos de Química Analítica**. 8. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2008.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

THOMAS, G. **Química Medicinal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

TRABULSI, L. R. et al. **Microbiologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2002.

VALLE, L. B. S. et al. **Farmacologia Integrada**. São Paulo: Atheneu, 1991. 2. v.

ZANINI, A. C.; OGA, S. **Farmacologia Aplicada**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994.

GOODMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9. ed. New York: McGraw-Hill Companies, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa. Bulário Eletrônico. [200-?]. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25827-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25827-1-0].PDF)>. Acesso em: 23 set. 2009.

PHARMACOTÉCNICA. Matéria-prima. [200-?]. Disponível em: <http://www.pharmacotecnica.com.br/?:=matéria_prima&tt=atd&i=1&c=240>. Acesso em: 23 set. 2009.

SCIELO. SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica para Determinação de Itraconazol em Produtos Farmacêuticos por CLAE. **Revista Química Nova**, v. 30, n. 4. [200-?]. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n4/a04v30n4.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2009.

ANVISA. RDC nº. 67, de 8 de outubro de 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm#>. Acesso em: 19 ago. 2009.

INFARMED. Manipulados. [200-?]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCA_DO/INSPECCAO/MEDICAMENTOS_MANIPULADOS/MANIPULADOS>. Acesso em: 08 set. 2009.

CIA DAS FÓRMULAS. Farmácia. [200-?]. Disponível em: <<http://www.ciadasformulas.com.br/manipulacao.php>>. Acesso em: 10 set. 2009.

PRÁTICA HOSPITALAR. Infectologia - Triazólicos de Segunda Geração: avanços na terapêutica antifúngica. [200-?]. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2030/paginas/materia%2005-30.html>>. Acesso em: 23 set. 2009.

ANAIS DE DERMATOLOGIA. Itraconazol no Tratamento da Esporotricose – Relato de 3 casos. **Farmacologia Clínica**, v. 68, n. 2, 1993. [200-?]. Disponível em:

<<http://www.anaisdedermatologia.org.br/public/artigo.aspx?id=100054>>. Acesso em: 23 set. 2009.

SINTÉTICA DISTRIBUIDORA E IMPORTADORA QUÍMICA E FARMACÊUTICA.

Itraconazol Pellets Farm. [200-?]. Disponível em:

http://www.sintetica.com.br/produtos_literatura.asp?literatura=itraconazol%20pellets%20farm. Acesso em: 23 set. 2009.