



**COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA
COORDENAÇÃO DE MONOGRAFIA
ARTIGO CIENTÍFICO**

**ESTUDO DA INCOMPATIBILIDADE DA FLUOXETINA E ALGUNS EXCIPIENTES,
NA FARMÁCIA MAGISTRAL, ATRAVÉS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE
VARREDURA**

ILHÉUS - BAHIA

2024

ANA CARLA PESSOA DE OLIVEIRA

**ESTUDO DA INCOMPATIBILIDADE DA FLUOXETINA E ALGUNS EXCIPIENTES,
NA FARMÁCIA MAGISTRAL, ATRAVÉS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE
VARREDURA**

Monografia – Artigo Científico -
apresentado como pré-requisito para
obtenção do título de graduação em
Farmácia pela Faculdade de Ilhéus –
CESUPI.

Área de concentração: Tecnologia
Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Lucilla S. Oliveira
Mendonça.

ILHÉUS - BAHIA

2024

**ESTUDO DA INCOMPATIBILIDADE DA FLUOXETINA E ALGUNS EXCIPIENTES,
NA FARMÁCIA MAGISTRAL, ATRAVÉS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE
VARREDURA**

ANA CARLA PESSOA DE OLIVEIRA

Aprovada em: 11/1/2024

BANCA EXAMINADORA

Lucilla S. Oliveira Mendonça
Faculdade de Ilhéus - CESUPI
Profª Drª Lucilla Silva Oliveira Mendonça

Clissiane S. V. Pacheco
Faculdade de Ilhéus - CESUPI
Profª Me. Clissiane Soares Viana Pacheco

Ana Dalva Sampaio Lima
Faculdade de Ilhéus - CESUPI
Profª Me. Ana Dalva Sampaio Lima

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos que fizeram parte da minha trajetória acadêmica, bem como a todos aqueles a quem esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

“Não diga, pois, no teu coração que foi a tua capacidade e força das mãos que promoveram estas bênçãos, antes te lembrarás do Senhor, o teu Deus, pois Ele é quem te dá a capacidade de produzir bênçãos” Deuteronômio 8:17-18 – adaptado por mim.

Primeiramente agradeço a Deus. Sem Ele nada disso seria possível.

Sou grata pelo apoio de colegas, amigos e familiares, em especial aos meus pais, Ana Kilza e Carlos Antônio, e ao meu noivo Messias Carvalho, pela motivação, cuidado e amor dispensado a mim.

Aos meus colegas de trabalho da Pharma Vida Farmácia de Manipulação. Em especial ao Dr. Fillipe Boniães, pela paciência, compreensão e experiência trocada.

Agradeço imensamente à minha orientadora Dra. Lucilla Mendonça, por ter aceitado me acompanhar neste percurso e por ter cumprido sua função com toda maestria.

À UESC, na pessoa da Dra. Simone Setúbal, pela grande oportunidade oferecida para eu aprimorar meus conhecimentos e desenvolver o projeto.

Aos professores que fizeram parte da minha graduação. Obrigada por todo conhecimento partilhado.

Cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade.

(Marie Curie)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Excipientes: nome, tipo e função.	10
Quadro 2-Descrição das amostras de acordo com código utilizado na pesquisa	16

LISTA DE TABELA

Tabela 1- Resultados das análises físico-químicos

17

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Imagem estrutural do excipiente amido através do MEV.	19
Figura 2- Imagem estrutural do excipiente celulose microcristalina através do MEV.	19
Figura 3- Imagem estrutural do excipiente estearato de magnésio através do MEV.	19
Figura 4- Imagem estrutural do excipiente talco através do MEV	19
Figura 5- Imagem estrutural do excipiente lactose através do MEV.	20
Figura 6 – Imagem estrutural do fármaco Fluoxetina através do MEV. I- Visualização na escala de 200µm. II - Visualização na escala de 100 µm.	20
Figura 7- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Amido através do MEV na escala de 200µm.	21
Figura 8- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Celulose através do MEV na escala de 200µm.	21
Figura 9- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Estearato de Magnésio através do MEV na escala 200µm.	22
Figura 10- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Lactose através do MEV na escala de 200µm.	23
Figura 11- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Talco através do MEV na escala de 100 e 200µm.	23

LISTA DE IMAGEM

Imagem 1- Mecanismo de ação da fluoxetina

9

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CME	Centro de Microscopia Eletrônica
CESUPI	Centro de Ensino Superior de Ilhéus
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
ISRSs	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria do Colegiado
UESC	Universidade Estadual de Santa Cruz

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	8
2.REFERENCIAL TEORÍCO	9
2.1 Princípio ativo: fluoxetina	9
2.2 Excipientes	10
2.2.1 Amido	11
2.2.2 Celulose Microcristalina	11
2.2.3 Estearato de Magnésio	11
2.2.4 Lactose	11
2.2.5 Talco	12
2.3 Fórmula padrão de excipiente	12
2.4 Estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas	12
2.5. Estabilidade	13
2.5.1 Estabilidade Física	13
2.5.1.1 Adsorção	13
2.5.1.2 Flutuações de temperatura e umidade	13
2.5.1.3 Vibrações e impactos	14
2.5.2 Estabilidade Química	14
2.5.2.1 Hidrólise	14
2.5.2.2 Isomerização	14
2.5.2.3 Desidratação	14
2.5.2.4 Oxidação/Oxirredução	15
2.5.2.5 Fotodegradação/Fotólise	15
2.5.2.6 Polimerização	15
2.6 Interações físico-química do fármaco-excipiente	15
3. METODOLOGIA	16
3.1 Procedimentos experimentais	17
4. RESULTADOS E DISCUSÃO	19
5. CONCLUSÃO	24
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
7. APÊNDICE	28

ESTUDO DA INCOMPATIBILIDADE DA FLUOXETINA E ALGUNS EXCIPIENTES, NA FARMÁCIA MAGISTRAL, ATRAVÉS DA MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA

ANA CARLA PESSOA DE OLIVEIRA¹

LUCILLA SILVA OLIVEIRA MENDONÇA²

RESUMO

Uma fórmula manipulada é composta pelo princípio ativo e excipiente, o qual atua como adjuvante farmacotécnico. Embora a função do excipiente seja aparentemente a de um simples facilitador, ele não deve ser considerado apenas como um ingrediente inativo ou placebo, visto que quando associado inadequadamente a alguns insumos farmacêuticos ativos (IFAs), o excipiente pode alterar toda farmacoterapia. Por isso, é de suma importância que antes de desenvolver a formulação, seja considerada as características físico-químicas individuais e compostas dos princípios ativos e seus excipientes. O estudo de incompatibilidade é uma das formas de analisar as interações físico-químicas entre esses compostos. Este estudo permitirá a seleção dos componentes ideais para o desenvolvimento de uma formulação eficaz e segura através da análise de misturas físicas de um fármaco com excipiente. Este projeto de pesquisa tem por objetivo a identificação da(s) incompatibilidade(s) especificamente na formulação do cloridrato de fluoxetina, fármaco muito utilizado no tratamento da depressão, e os seus excipientes comumente empregados.

Palavras-chave: Excipientes. Fluoxetina. Incompatibilidade físico-química. MEV. Microscopia Eletrônica de Varredura.

ABSTRACT

A manipulated formula is composed of the active ingredient and excipient, or which acts as a pharmacotechnical adjuvant. Although the function of the excipient is apparently that of a simple facilitator, it should not be considered only as an inactive ingredient or placebo, since when associated with some active pharmaceutical ingredients (IFAs), the excipient can alter the entire pharmacotherapy. Therefore, it is extremely important that before developing a formulation, the individual and composite physicochemical characteristics of the active ingredients and their excipients are considered. The incompatibility study is one of the ways to analyze the physicochemical interactions between these compounds. This study will allow the selection of the ideal components for the development of an effective and safe formulation through the analysis of physical mixtures of a drug with an excipient. This research project aims to identify incompatibility(s) specifically in the formulation of fluoxetine hydrochloride, a drug widely used in the treatment of depression, and its commonly used excipients.

Keywords: Excipients. Fluoxetine. Physicochemical incompatibility. MEV. Scanning Electron Microscopy.

¹ Aluna do curso de Farmácia – Faculdade de Ilhéus (CESUPI)

² Doutora em Biologia e Biotecnologia de Microrganismos – UESC

1. INTRODUÇÃO

O cloridrato de fluoxetina é um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (OMS, 2009), neurotransmissor sedativo e calmante, que inibe de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (Moreno; Moreno; Soares, 1999). A fluoxetina permite que o neurotransmissor fique por mais tempo na fenda sináptica, melhorando o humor do paciente (Marinho; Nascimento; Nicoletti, 2019).

Este fármaco pode ser apresentado na forma de comprimido, xarope e cápsula, sendo que em cápsula ele é mais produzido através da farmácia de manipulação (Bertholdi; Bueno; Bergold, 2001). Na farmácia de manipulação, além do princípio ativo, a formulação contém também diversos excipientes pré-formulados. As matérias-primas utilizadas para elaboração do excipiente padrão podem influenciar significativamente na ação terapêutica dos fármacos, dessa forma há a necessidade de se realizarem estudos de pré-formulação (Jackson *et al. apud* Stulzer; Tagliari, 2006). Por esse motivo, indagam-se quais os excipientes, utilizados na farmácia magistral, que são incompatíveis com a fluoxetina? E quais os excipientes mais adequados para este tipo de formulação?

É possível constatar que os excipientes não devem ser visto apenas como uma substância inerte, pois possuem a sua importância na formulação de um medicamento manipulado, uma vez que são adjuvantes farmacotécnicos, os quais se adicionados adequadamente ao(s) princípio(s) ativo(s) facilitam a administração, promovendo uma melhor biodisponibilidade do fármaco, protegendo da degradação e garantindo a eficácia do manipulado (Aulton, 2005). Entretanto, se na formulação for utilizado algum adjuvante inadequado, como por exemplo, um polímero, o efeito do princípio ativo pode se tornar ineficaz e a farmacoterapia comprometida, o que permite afirmar que há importância do estudo de compatibilidade para a área farmacêutica.

Analisando esse contexto, os objetivos específicos deste experimento é encontrar os excipientes mais adequados, definir qual adjuvante deve ser evitado e sugerir uma fórmula padrão de excipiente para fluoxetina. A escassez de informações sobre esse tema torna essa pesquisa relevante a população usuária,

farmácias de manipulação, profissionais da saúde e aos futuros estudos científicos farmacêuticos.

2. REFERENCIAL TEORICO

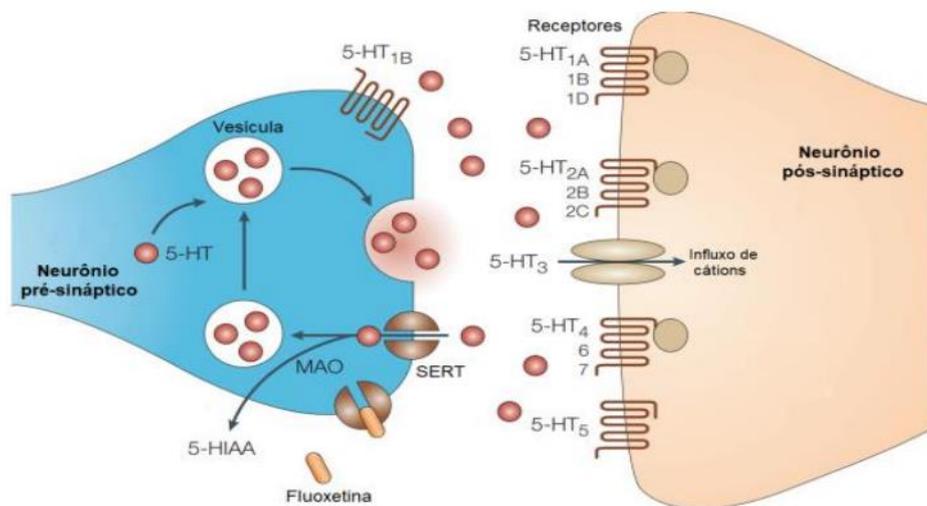
2.1 Princípio ativo: fluoxetina

O cloridrato de fluoxetina é um insumo farmacêutico ativo (IFA) antidepressivo tricíclico da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), possuindo estrutura química composta: (Nmetil-3-fenil-3-(4-(trifluormetil)fenoxi)propan-1- amina), considerado um medicamento de origem sintética, o qual é utilizado no tratamento da depressão (Bellis *apud* Marques, 2023).

A fluoxetina é absorvida pelo trato gastrointestinal, não sofrendo interferência pela presença de alimentos. Sua biodisponibilidade oral é de 72%. Apresenta um pico de concentração plasmática entre 6 a 8 horas após a ingestão. Sendo que 95% da fluoxetina liga-se às proteínas plasmáticas, com sua meia vida de 1 a 4 dias (Paulino *apud* Marques, 2023).

O mecanismo de ação da fluoxetina é impedir a recaptação da serotonina para dentro do neurônio pré-sináptico, por uma ligação efetiva com a proteína transportadora desse neurotransmissor, deixando a serotonina liberada na sinapse (Walker *apud* Marques, 2023).

Imagem 1- Mecanismo de ação da fluoxetina



Fonte: Adaptado de Wong e colaboradores (WONG; PERRY; BYMASTER, 2005)

2.2 Excipientes

Excipientes são adjuvantes farmacotécnicos, os quais adicionados ao(s) princípio(s) ativo(s) facilitam a administração, promovendo uma melhor biodisponibilidade do fármaco e protegendo da degradação (Aulton, 2005).

Conforme RDC 34/2015 da ANVISA (Brasil), o excipiente farmacêutico se enquadra a qualquer componente, que não seja substância ativa, adicionado intencionalmente à formulação de uma forma farmacêutica.

Apesar de muitas vezes o foco da formulação ser o IFA, as propriedades físico-químicas dos excipientes são fatores de suma importância que determinam sua utilização, e por este motivo devem ser criteriosamente avaliadas (Oliveira; Lima, 2006).

O Quadro 1 mostra o tipo e a função dos excipientes, conforme Pezzini; Silva; Ferraz (2007). Os excipientes apresentados foram utilizados neste estudo.

Quadro 1 – Excipientes: nome, tipo e função.

NOME	TIPO	FUNÇÃO
Amido	Aglutinante (umectante)	Obter uma liga dos pós, permitindo a formação de grânulos.
	Desagregante (desintegrante)	Promover ou acelerar a ruptura da forma farmacêutica, após contato com a água.
Celulose Microcristalina	Diluyente	Aumentar o volume de pós, permitindo a obtenção de uma forma farmacêutica de tamanho adequado.
	Desagregante (desintegrante)	Promover ou acelerar a ruptura da forma farmacêutica, após contato com a água.
Estearato de Magnésio	Lubrificante	Melhorar o escoamento de pós e granulados.
Lactose	Diluyente	Aumentar o volume de pós, permitindo a obtenção de uma forma farmacêutica de tamanho adequado.
Talco	Lubrificante	Melhorar o escoamento de pós e granulados.

2.2.1 Amido

Constituindo a forma molecular $(C_6H_{10}O_5)_n$, o amido é um pó branco, fino, variando suas características de tamanho e formato das partículas de acordo com sua origem botânica: amido de milho, batata, arroz e trigo, dentre outros. Possui baixas propriedades de fluxo, sendo, também, bastante higroscópico e pode conter até 15% de umidade. O amido é relativamente estável, não sendo relatadas incompatibilidades com componentes, sendo utilizado em formas farmacêuticas sólidas, com funções características de polímeros, que a depender da concentração pode promover liberação controlada, visto que quimicamente é uma mistura de polímeros (Brasil, 2019).

2.2.2 Celulose Microcristalina

Representado pela fórmula molecular $(C_6H_{10}O_5)_n$, a celulose é um pó cristalino, branco, insípido, inodoro, constituído de partículas porosas. É bastante estável e não são relatadas incompatibilidades farmacotécnicas na literatura, sendo utilizada como um polímero importante na liberação controlada de medicamentos (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

2.2.3 Estearato de Magnésio

Representado pela fórmula molecular $C_{36}H_{70}MgO_4$, o estearato de magnésio é um pó fino, branco, impalpável. É incompatível com ácidos, álcalis e sais de ferro. Sendo um composto hidrofóbico, é capaz de retardar a dissolução de formas farmacêuticas sólidas, devendo ser usado na menor concentração possível. Sua eficácia de lubrificação pode ser afetada pelas suas características físicas, podendo, portanto, variar de fornecedor para fornecedor. O tempo de mistura do estearato de magnésio deve ser controlado (Reis, 2013).

2.2.4 Lactose

Representado pela fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$, a lactose é um pó branco a ligeiramente amarelado, sendo utilizada em formas farmacêuticas sólidas é, em geral, monohidratada. Apresenta baixa fluidez. A lactose pode apresentar grandes variações na distribuição do tamanho de partículas, bem como de suas propriedades de fluxo, de acordo com a origem do produto. Pode escurecer durante o armazenamento. É incompatível com compostos que contenham grupo amino

primário, originando produto de coloração castanha (reação de Maillard), sendo esta catalisada em meio alcalino (lubrificantes). Incompatível com aminoácidos, aminofilina e anfetaminas (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

2.2.5 Talco

Representado pela fórmula molecular $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$, o talco é um pó branco ou ligeiramente acinzentado, muito fino, inodoro e untuoso. É bastante estável, entretanto, incompatível com sais de amônio quaternário (Pezzini; Silva; Ferraz, 2007).

2.3 Fórmula Padrão de Excipiente

O sistema de gestão de uma farmácia magistral geralmente sugere determinados excipientes no ato da inclusão da fórmula, no entanto, não é um método seguro seguir o que consta na ordem de manipulação, uma vez que existe a possibilidade de uma incompatibilidade com o fármaco. Fatores ligados às suas propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na formulação, são considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar sua biodisponibilidade (Gibaldi *apud* Bonamici, 2009). Para isso, é necessário que o farmacêutico faça uma análise detalhada do IFA e o excipiente que é mais indicado para se unir ao ativo, como a fluoxetina, na composição.

A padronização de excipientes utilizados no desenvolvimento de fórmulas magistrais é uma opção que confere segurança e ajuda a diminuir erros farmacotécnicos, além de promover melhor eficácia e qualidade das preparações. Neste sentido, conforme as legislações sanitárias relacionadas às Boas Práticas de Manipulação, a padronização de excipientes devem ser baseadas em aspectos técnico-científicos (Lamolha *et al.*, 2014).

2.4 Estudos de compatibilidade de formulações farmacêuticas

Os estudos de compatibilidade de formulações sólidas envolvem análises das propriedades das matérias-primas, das quais, se destacam as seguintes: cristalinidade e morfologia; solubilidade e dissolução; ponto de fusão; densidade; higroscopicidade; processabilidade; estabilidade e compatibilidade (Brittain *apud*

Matos, 2013). A descrição das propriedades superficiais e o estudo do estado sólido pela Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) são fundamentais para avaliar e garantir o comportamento dos excipientes em uma formulação (Pifferi *et al apud* Matos, 2013). Conforme Matos (2013), o estudo de compatibilidade fármaco-excipiente pode ser feito através de diferentes desenhos de estudo dependendo do objetivo deste, podendo ser exploratório (misturas binárias ou terciárias), investigativo (desenho n-1) ou exploratório investigativo (mini-formulações).

Os estudos de pré-formulação visam melhorar o entendimento do comportamento do fármaco e do medicamento final objetivando o desenvolvimento de formulações mais eficazes e seguras (Maximiliano *et al.apud* Matos, 2013)

2.5 Estabilidade

A estabilidade de medicamento consiste na resistência da degradação química ou física que pode ocorrer na interação entre os componentes da formulação (Souza, 2014).

2.5.1 Estabilidade Física

A estabilidade física se refere à integridade do produto. E esta é afetada quando interações ocorrem e modificam a solubilidade (tempo de dissolução), devidas às forças de atração entre o fármaco e os excipientes ou à adsorção de excipientes na superfície de fármacos e a biodisponibilidade (eficácia e segurança). As interações físicas mais comuns vistas entre fármacos e excipientes são: vibrações e impactos, flutuações de temperatura e umidade e adsorção (Mirco; Rocha, 2007).

2.5.1.1 Adsorção

Evento no qual há pouca passagem do IFA para a corrente sanguínea. Podem ser através das interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio ou forças de Van der Waals (Oliveira; Lima, 2006).

2.5.1.2 Flutuações de temperatura e umidade

As variações de temperatura bem como umidade podem provocar problemas na estabilidade molecular, pois acarretam reações físicas alterando a consistência, características organolépticas, sabor, odor, turvação e desintegração (Mirco; Rocha, 2007).

2.5.1.3 Vibrações e impactos

Estes eventos podem prejudicar a integridade física do medicamento, ocasionando a friabilidade e rachadura nos medicamentos. Esta interação é mais ocorrente e prejudicial em medicamentos na forma farmacêutica como comprimido, drágea, pastilhas, entre outras, uma vez que para serem feitos precisam de compressão. E podem ocorrer por falta da resistência mecânica adequada (Ferraz, 2012).

2.5.2 Estabilidade Química

A estabilidade química se refere à identidade molecular e conformação espacial (Mirco; Rocha, 2007). E estas são afetadas quando duas ou mais matérias-primas comprometem a eficácia da formulação final. As interações químicas mais comuns vistas entre fármacos e excipientes são: hidrólise, isomerização, desidratação, oxidação/oxirredução, fotodegradação/fotólise e polimerização. Segundo estudos, estas interações podem acontecer devido a diversos fatores, como a temperatura, pH, umidade, luz, oxigênio, forma física e tamanho de partícula dos materiais. Esses tipos de interação podem causar degradação do IFA e/ou aparecimento de impurezas (Matos *apud* Narang *et al.*, 2013).

2.5.2.1 Hidrólise

Evento químico no qual uma molécula é quebrada em moléculas menores na presença de água. É conhecido como clivagem pela água (Andrade, 2019).

2.5.2.2 Isomerização

Fenômeno em que ocorre a transformação de uma substância em seu isômero (estrutura química diferente), logo pode ser de dois tipos: a plana ou constitucional e a espacial ou estereoisomeria (Queiroz; Batista, 1998).

2.5.2.3 Desidratação

Esta interação consiste na remoção de água das substâncias, originando um produto com uma nova fórmula química. É conhecida como Hidrogênese de Zimmer (Bastos, 2023).

2.5.2.4 Oxidação/Oxirredução

Esta reação é catalisada tanto pela luz como pela temperatura, gerando a degradação de fármacos, ou seja, perda ou ganho de elétrons (Mirco; Rocha, 2007).

2.5.2.5 Fotodegradação/Fotólise

Reação que se dá nos fármacos através de processos oxidativos avançados utilizando fonte de irradiação artificial e solar (Trovó, 2009).

2.5.2.6 Polimerização

Evento em que as interações intermoleculares podem levar à formação de espécies diméricas e de maior peso molecular (Abrantes, 2015).

2.6 Interações físico-química do fármaco-excipiente

É sabido que a influência de excipientes comuns não era analisada no passado, mas conforme o passar do tempo, verificou-se que a presença de determinados excipientes podem alterar a velocidade e extensão da absorção de fármacos (Chen *et al apud* Bonamici, 2009). As interações do IFA e excipiente podem ser benéficas ou maléficas, podendo ser classificadas como interações físicas ou químicas (Abrantes, 2015).

Além disso, estudos têm demonstrado que os excipientes não estão isentos do risco de causar reações adversas. Apesar de conceitualmente inertes, não existe ausência de risco comprovada na utilização de adjuvantes farmacêuticos. Sendo relatado que os excipientes possuem propriedades termodinâmicas próprias e, assim, podem interagir com o fármaco ou até com outros excipientes (Araújo e Borin, 2012).

Sendo assim, o estudo de compatibilidade torna-se importante para o conhecimento das interações físicas-químicas entre fármacos e excipientes, as quais podem influenciar a natureza química, a estabilidade, a solubilidade, a absorção *in vivo* do fármaco (Mura *et al.apud* Matos, 2013), a segurança e a eficácia do medicamento (Dousa *et al.apud* Matos, 2013).

3. METODOLOGIA

A pesquisa realizada é do tipo exploratória, experimental e sua abordagem qualitativa. As diversas etapas do desenvolvimento da pesquisa foram realizadas na CESUPI - Faculdade de Ilhéus e no CME (Centro de Microscopia Eletrônica) da UESC.

O princípio ativo (cloridrato de fluoxetina) e os excipientes (amido, celulose microcristalina, estearato de magnésio, lactose e talco), bem como as cópias dos laudos dos fornecedores foram cedidos por farmácias de manipulação.

As análises organolépticas, físicas e químicas foram realizadas através da visualização (aspecto e cor), pH e solubilidade. Já as análises microscópicas de superfície das substâncias foram realizadas com a utilização do equipamento de Microscopia Eletrônica de Varredura, através das imagens de alta resolução da superfície das amostras. Nesse sentido, os excipientes listados para o estudo, bem como o IFA e as misturas binárias 1:1 (m/m) do fármaco com cada excipiente, foram submetidas a ensaios para se avaliar o comportamento do princípio ativo e excipientes e a estabilidade da mistura do fármaco com cada excipiente.

Além disso, como base desta pesquisa foi pesquisado artigos científicos já publicados e livros sobre o tema. O processo de busca dos artigos ocorreu pelo Google Scholar, PubMed e SciELO, com auxílio dos operadores booleanos *and*, *or* ou *and not*. Os critérios de inclusão foram os artigos que abordavam sobre incompatibilidade de fármaco-excipiente e estabilidade de formas farmacêuticas sólidas. Os critérios de exclusão foram artigos que não abordavam diretamente os critérios citados anteriormente.

A amostragem experimental foi organizada de forma que o número de amostras foi igual a 11 (onze), conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2 – Descrição das amostras de acordo com código utilizado na pesquisa

CÓDIGO	DESCRIÇÃO
AMOSTRA A	Cloridrato de Fluoxetina
AMOSTRA B	Amido
AMOSTRA C	Celulose Microcristalina (CMC)
AMOSTRA D	Estearato de Magnésio
AMOSTRA E	Lactose
AMOSTRA F	Talco
AMOSTRA A+B	Cloridrato de Fluoxetina + Amido
AMOSTRA A+C	Cloridrato de Fluoxetina + Celulose Microcristalina
AMOSTRA A+D	Cloridrato de Fluoxetina + Estearato de

	Magnésio
AMOSTRA A+E	Cloridrato de Fluoxetina + Lactose
AMOSTRA A+F	Cloridrato de Fluoxetina + Talco

3.1 Procedimentos experimentais

Para os procedimentos experimentais foram utilizados a balança semi-analítica e outras vidrarias e utensílios, como tubo de ensaio e vidro relógio, papel indicador de pH, saco plástico transparente 15x30, suporte para tubos de ensaio, espátula com colher, microtubos e *stubs*.

A identificação das matérias-primas foi realizada na CESUPI. As análises organolépticas das substâncias foram feitas de forma individual. Foi observado o aspecto do pó, bem como coloração. Em seguida foram realizados os testes físico-químicos, como solubilidade (em água e álcool) e teste de pH. Para o teste de pH foi pesado 0,1g da substância e colocado em um tubo de ensaio, em seguida foi acrescentado 5mL de água e agitado o tubo de ensaio. Depois foi adicionado a fita indicadora de pH no tubo e verificado a faixa correspondente. Além disso, foi observando a solubilidade em água. Em continuação a análise, foi pesado mais 0,1g da substância e colocado em outro tubo de ensaio, em seguida foi acrescentado 5mL de álcool 70% e agitado o tubo de ensaio, a fim de verificar a solubilidade também em álcool.

Quanto às análises microscópicas de superfície, realizadas no Centro de Microscopia Eletrônica da UESC, foram preparadas as amostras por processo de mistura do fármaco e um tipo de excipiente em um saco pequeno e depois manipulada individualmente em cápsula com capacidade para 120mg (nº4), também foi manipulada uma cápsula com a mesma quantidade de cloridrato de fluoxetina, sem adição de adjuvantes, totalizando cinco amostras de fármaco-excipiente e uma amostra do fármaco puro. Após um período de 15 dias de acondicionamento, observadas cuidadosamente o armazenamento e utilização de sílica no frasco, a mistura contida dentro da cápsula foi pulverizada levemente sobre um *stub*, com fita de carbono em sua superfície, de forma individual. Em seguida estes seis *stubs* foram submetidos a avaliação no MEV para visualização de alta resolução estrutural das amostras.

O Microscópio Eletrônico de Varredura utilizado na UESC foi do tipo *FEI Quanta 250*.

4. RESULTADOS E DISCUSÃO

Os resultados obtidos após as análises organolépticas, bem como os outros testes realizados estão expressos na tabela 1.

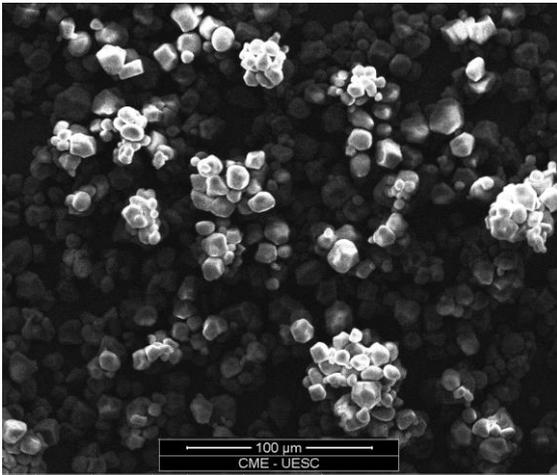
Tabela 1– Resultados das análises físico-químicos.

Amostras	Análises Organolépticas	Solubilidade água e álcool	pH
Cloridrato de Fluoxetina (AMOSTRA A)	Pó cristalino, branco a quase branco.	 Ligeiramente solúvel em água (esquerdo) e facilmente solúvel em álcool (direito).	5,0
Amido (AMOSTRA B)	Pó branco ou quase amarelo bem claro.	 Ligeiramente solúvel em água (esquerdo) e insolúvel em álcool (direito).	5,0
Celulose Microcristalina (AMOSTRA C)	Pó fino, branco ou quase branco.	 Insolúvel em água (esquerdo) e ligeiramente solúvel em álcool (direito).	6,0
Estearato de Magnésio (AMOSTRA D)	Pó fino branco untuoso ao toque.	 Insolúvel em água (esquerdo) e insolúvel em álcool (direito).	6,0
Lactose (AMOSTRA E)	Pó fino e branco.	 Solúvel em água (esquerdo) e insolúvel em álcool (direito).	5,0

Talco (AMOSTRA F)	Pó cristalino, muito fino, branco ou quase acinzentado.		Insolúvel em água (esquerdo) e insolúvel em álcool (direito).	5,0
----------------------	--	--	--	-----

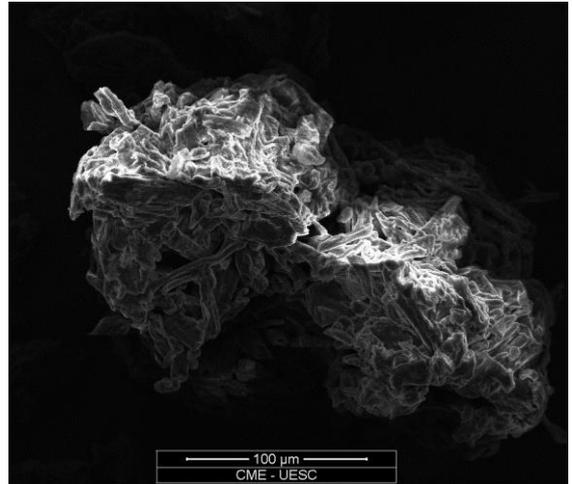
A visualização estrutural dos polímeros de forma segregada, através do MEV, possibilitou observar a dimensão e características peculiares de cada um destes excipientes, conforme mostrado nas figuras 1, 2, 3, 4 e 5.

Figura 1- Imagem estrutural do excipiente amido através do MEV.



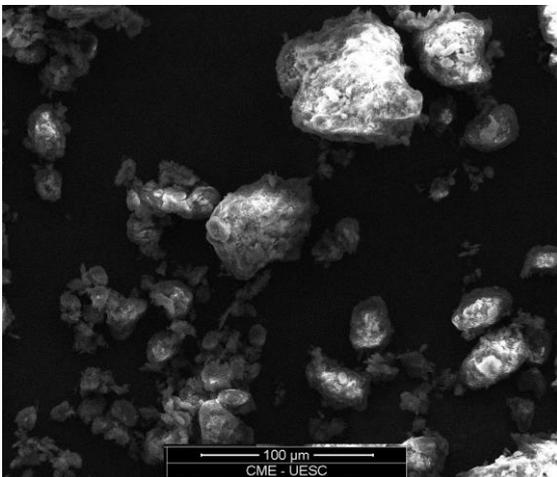
Fonte: Arquivo do autor

Figura 2- Imagem estrutural do excipiente celulose microcristalina através do MEV.



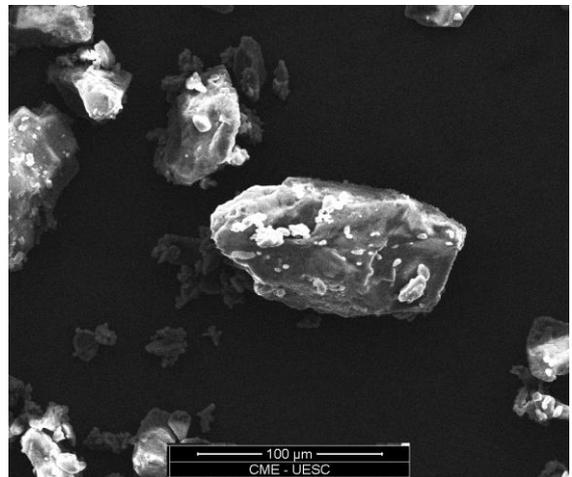
Fonte: Arquivo do autor

Figura 3- Imagem estrutural do excipiente estearato de magnésio através do MEV.



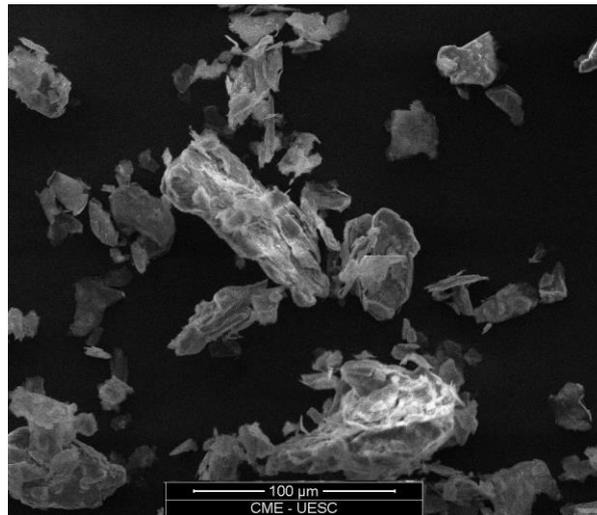
Fonte: Arquivo do autor

Figura 4- Imagem estrutural do excipiente lactose através do MEV.



Fonte: Arquivo do autor

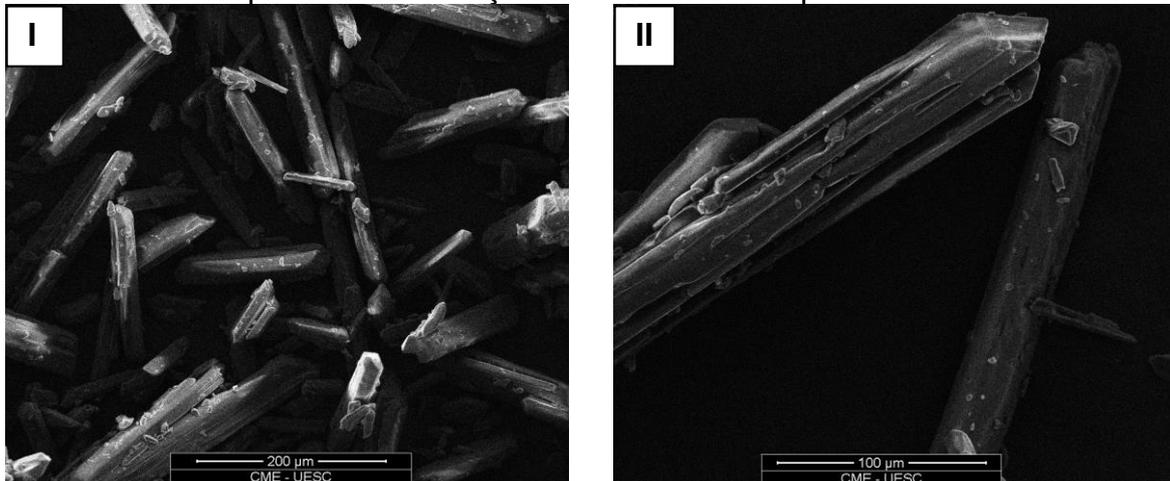
Figura 5- Imagem estrutural do excipiente talco através do MEV.



Fonte: Arquivo do autor

Através da visualização em 100 e 200μm do cloridrato de fluoxetina, foi possível observar que a mesma é de estrutura linear, em formato de agulhas, rígida e com fragmentos próprios em sua estrutura, conforme mostrado na figura 6.

Figura 6 – Imagem estrutural do fármaco Fluoxetina através do MEV. I- Visualização na escala de 200μm. II - Visualização na escala de 100 μm.

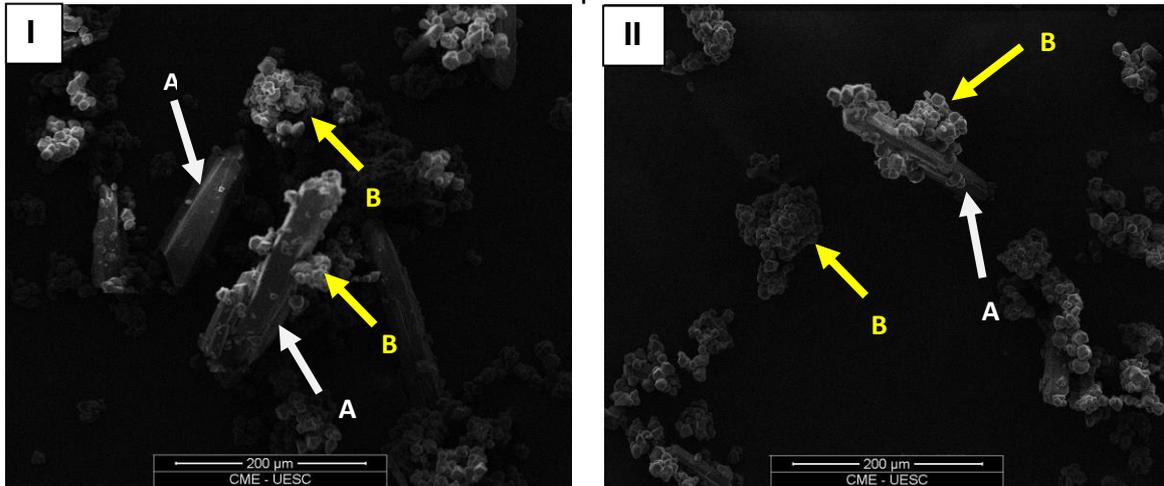


Fonte: Arquivo do autor

Visualizar a estrutura do fármaco fluoxetina de forma isolada tornou mais fácil a identificação das mudanças e alterações que ocorreram após manipulação do fármaco com os excipientes.

No segundo momento foi visualizado o fármaco misturado ao amido (Figura 7).

Figura 7- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Amido através do MEV na escala de 200µm.

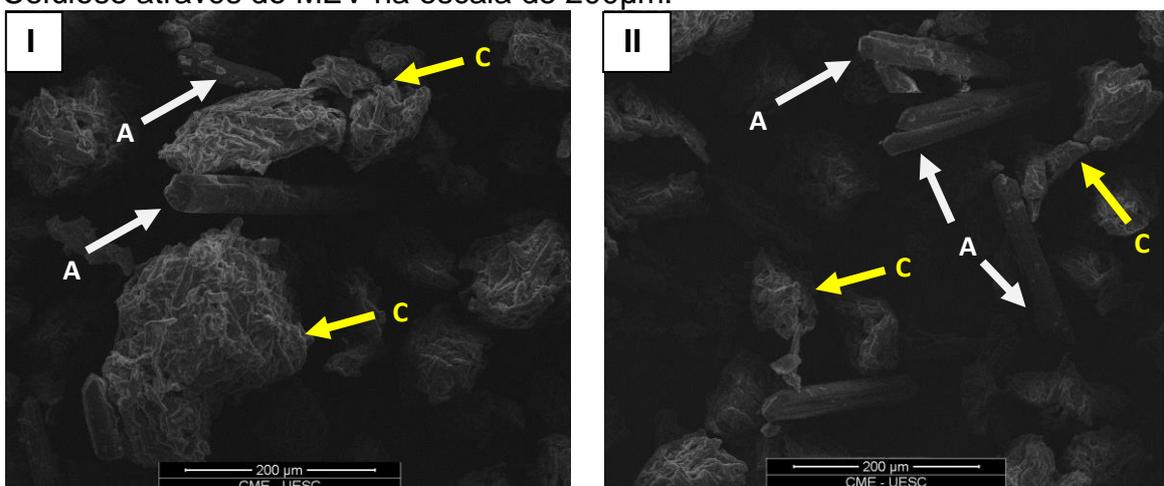


Fonte: Arquivo do autor

Pode-se observar que o amido exerceu a sua função como excipiente, aglutinando-se ao redor da estrutura do fármaco, permitindo a formação de grânulos em uma espécie de proteção e envolvimento ao ativo. É possível notar que não há alteração física na estrutura original da fluoxetina. Na ilustração acima as setas brancas indicam o ativo, enquanto as setas amarelas sugerem a interação do amido envolto à fluoxetina.

O terceiro *stub* a ser observado foi o que continha o fármaco misturado a celulose. A interação ativo-excipiente está demonstrado na Figura 8.

Figura 8- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Celulose através do MEV na escala de 200µm.



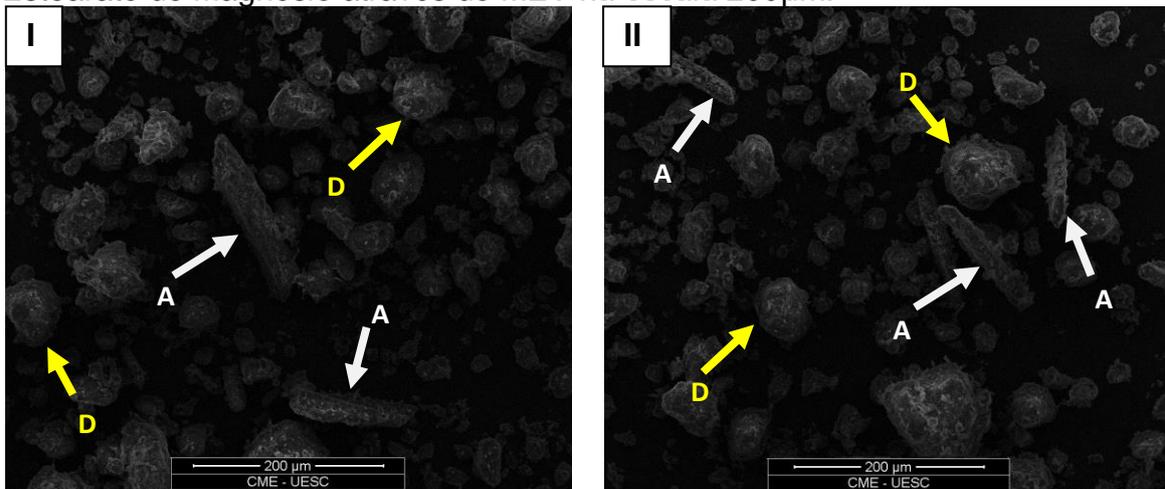
Fonte: Arquivo do autor

Pode-se observar que a celulose também, por estar em maior quantidade que o ativo, se comportou de forma a incorporar a fluoxetina, sem realizar alteração

na estrutura original do fármaco. Na ilustração acima as setas brancas indicam o ativo, enquanto as setas amarelas sugerem a interação da celulose próxima à fluoxetina.

O quarto *stub* a ser observado foi o que continha o fármaco misturado ao estearato de magnésio, a visualização da interação do fármaco-excipiente está representada na Figura 9.

Figura 9- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Estearato de Magnésio através do MEV na escala 200µm.

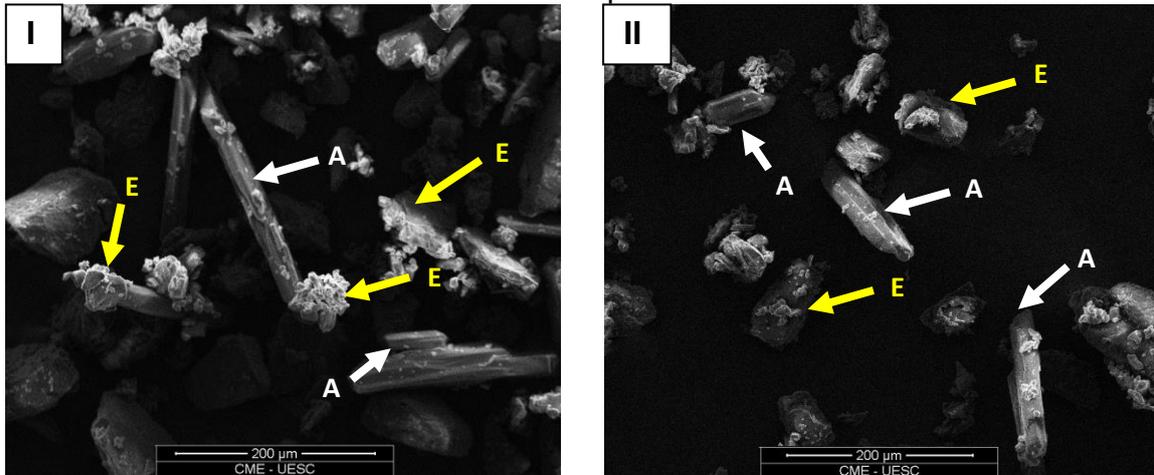


Fonte: Arquivo do autor

Através da observação estrutural do ativo incorporado ao excipiente, ficou sugerido que o estearato de magnésio alterou a estrutura original da fluoxetina. Percebe-se que houve uma diminuição do tamanho da partícula, sugerindo uma degradação em sua estrutura física, o que também pode ser observado devido aos pedaços de fragmentos nos campos de visualização. Na ilustração acima as setas brancas indicam o ativo, enquanto as setas amarelas sugerem a interação do estearato de magnésio com a fluoxetina.

O quinto *stub* a ser observado foi o que continha o fármaco misturado a lactose, conforme apresentado na Figura 10.

Figura 10- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Lactose através do MEV na escala de 200µm.

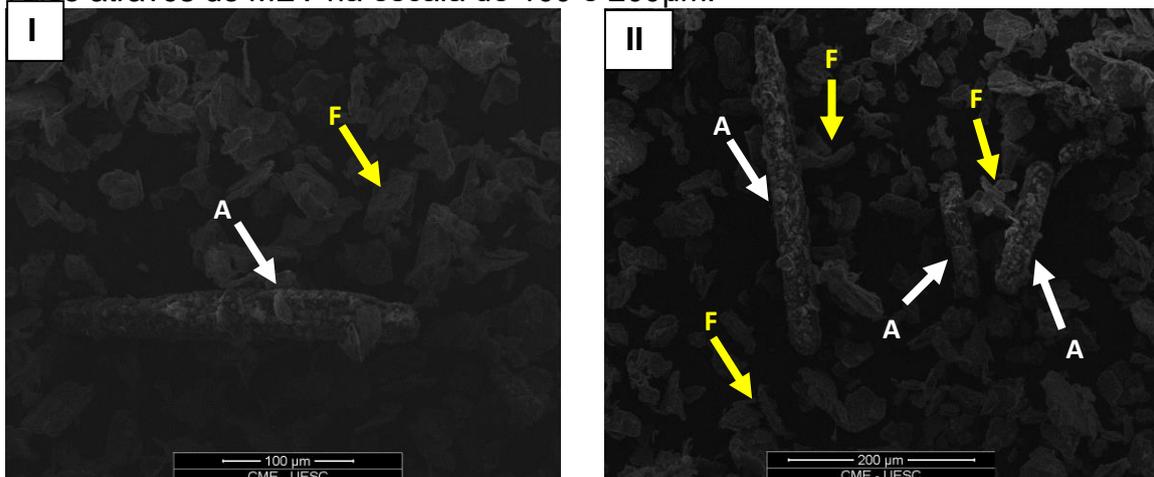


Fonte: Arquivo do autor

Através da visualização dos campos, observou-se uma leve alteração da estrutura original da fluoxetina, sugerindo que a lactose realiza interação física com a fluoxetina modificando a estrutura do cristal. Percebe-se que houve quebra em algumas das moléculas do fármaco em relação a sua estrutura original. Na ilustração acima as setas brancas indicam o ativo, enquanto as setas amarelas sugerem a interação da lactose aglomerado na estrutura da fluoxetina.

O sexto *stub* a ser observado foi o que continha o fármaco misturado ao talco, que está representado na Figura 11.

Figura 11- Imagem estrutural da mistura do fármaco Fluoxetina e o excipiente Talco através do MEV na escala de 100 e 200µm.



Fonte: Arquivo do autor

É possível observar que o talco interagiu com a estrutura original da fluoxetina, promovendo uma alteração estrutural. Percebe-se que houve uma aglomeração do

excipiente, sugerindo mudança na conformação do fármaco, muito semelhante ao que ocorre na Figura 9 (com o estearato de magnésio). Vale ressaltar que ambos excipientes (talco e estearato de magnésio) tem como maior atributo a lubrificação. Na ilustração acima as setas brancas indicam o ativo, enquanto as setas amarelas apontam para o talco.

Embora sejam necessárias outras análises complementares para o estudo de incompatibilidade, pode-se notar que há uma interação negativa entre os excipientes talco, estearato de magnésio e lactose com o fármaco fluoxetina. Além disso, apesar de a literatura indicar que o amido influencia na degradação da fluoxetina (Wyttenbach, N. *et al.*, 2005), a presente pesquisa realizada não mostrou alteração na conformação estrutural do fármaco. Já o excipiente celulose microcristalina, bem como o amido, não expressou qualquer alteração na formulação.

5. CONCLUSÃO

Com base no desenvolvido desta pesquisa, o estudo da incompatibilidade fármaco-excipiente se mostrou muito importante no desenvolvimento de uma formulação magistral e no estudo das interações entre os componentes de um futuro medicamento.

O resultado da análise através do método de MEV nos sugere que ocorreu degradação na interação de alguns excipientes com o princípio ativo. No entanto, são necessárias outras análises complementares a este estudo de estabilidade e elucidar o mecanismo de incompatibilidade. Desta forma, sugerimos as técnicas de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC); Termogravimétrica (TG); Difração de Raios X por Policristais (DRXp), Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e Espectroscopia no Infravermelho (FTIR).

Assim sendo, o estudo de incompatibilidade fármaco-excipiente desempenha um papel fundamental para o entendimento das interações e incompatibilidades físico-químicas das formulações farmacêuticas magistrais, com o objetivo de descobrir as incompatibilidades farmacêuticas possíveis, e conseqüentemente promover o desenvolvimento de formulações mais eficazes, estáveis e seguras.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANTES, C. F. G. Segurança dos excipientes utilizados pela indústria farmacêutica. Dissertação em Farmácia na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa, 2015.

ANDRADE, J. C. Química Analítica Básica: Generalizando os conceitos de ácidos e bases. Rev. Chemkeys, Campinas, SP, v.1, 2019.

ARAUJO ACF, BORIN MF. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. Brasília Med 2012;49(4):267-278

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas, 2ª Ed., São Paulo: Artmed, 2005.

BASTOS, C. S. P. Conservação dos Alimentos – Calor. Disponível em: <<https://animalbusiness.com.br/artigo-conservacao-dos-alimentos-calor/>>. Acesso em 9 novembro 2023.

BERTHOLDI, K, G. BUENO, F. BERGOLD, A. M.; Doseamento da fluoxetina por clae em diferentes fomulação. Acta Fannackutica Bonaerense - vol. 20 no 3 - año 2001.

BONAMICI, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenções. Dissertação para obtenção do grau de Mestre da Universidade de São Paulo. São Paulo. 2009

BRASIL, ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 2. Monografias. Insumos Farmacêuticos e Especialidades. 6ª Ed. Brasília, 2019.

BRASIL, Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 34, de 7 de agosto de 2015. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Excipientes Farmacêuticos.

FERRAZ; H. G., Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e comprimidos revestidos. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), [S. l.], p. 1-9, 24 maio 2012.

LAMOLHA, M. A. et al. Excipientes pré-fórmulados para a manipulação de cápsulas: uma realidade magistral. *Farmacotécnica. Rev. Anfarmag*, pg 48-52, 2014.

MARINHO, T. N.; NASCIMENTO, L. M.; NICOLETTI, C. D. Depressão entre universitários: revisão integrativa dos medicamentos antidepressivos mais utilizados entre os acadêmicos de universidades no Brasil. *SEMIOSES: Inovação, Desenvolvimento e Sustentabilidade* | Rio de Janeiro | ISSN 1981-996X | v. 13. | n. 4. | out./dez. 2019

MARQUES; M. J. C. Relação entre fluoxetina e depressão: uma revisão integrativa de literatura. 2023. Centro Universitário Ritter dos Reis.

MATOS, A. P. S. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. 2013. Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Farmanguinhos. Rio de Janeiro.

MIRCO, J.; ROCHA, M. S. Estudo de estabilidade de medicamentos. *Rev Acadêmica Oswaldo Cruz*, v. 2, n. 7, 2007.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *RevBraz. J. Psychiatry. Depressão* - vol. 21 - maio 1999.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás. *Revista Eletrônica de Farmácia Vol 3 (1)*, 29-35, 2006.

OMS. Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. World Health Organization 2009. Capítulo 4, página 22. ISBN 978 92 4 154769 7 (NLM classification: QV 77.2).

PAULINO, P. H.S. Estudo teórico da fluoxetina. 2018. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) – Coordenadoria de Química, Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, 2018.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* vol. 43, n. 4, out./dez., 2007.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Isomerismo cis-trans: de werner aos nossos dias. QUÍMICA NOVA, 21(2) (1998) 193

REIS, D. C. N. S. P. Importância do estudo da área superficial específica e porosidade do estearato de magnésio para o setor farmacêutico. 2013. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.

SOUZA, J. N. Estudo de estabilidade: fatores que influenciam na estabilidade do medicamento. 2014. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P. Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral. 2006.

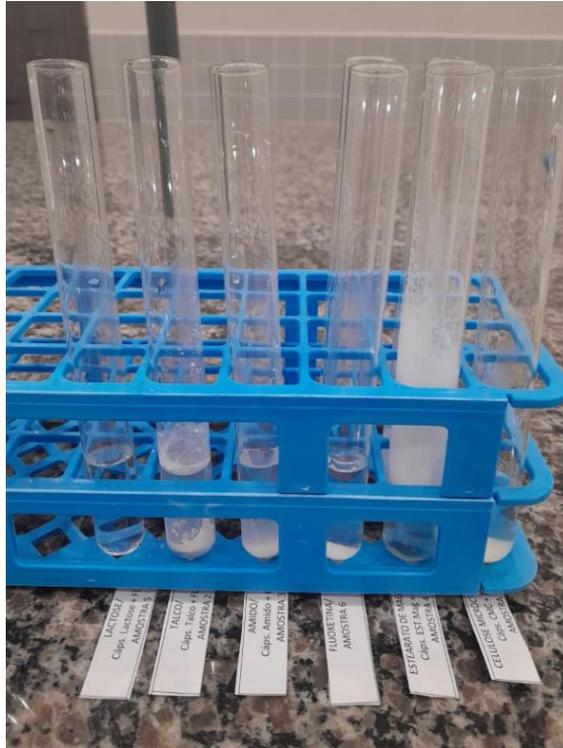
TROVÓ, A. G. Fotodegradação de fármacos por procesos oxidativos avançados utilizando fonte de irradiação artificial e solar: avaliação química e toxicológica. 2009. Disponível em: <<https://bv.fapesp.br/pt/dissertacoes-teses/84354/fotodegradacao-de-farmacos-por-procesos-oxidativos-avancados>>. Acesso em 9 novembro 2023.

WONG, D. T., PERRY, K. W., & BYMASTER, F. P. (2005). The Discovery of Fluoxetine Hydrochloride (Prozac). Nature Reviews Drug Discovery, 4, 764-774. doi:10.1038/nrd1821

WYTTENBACH, N. BIRINGER, C. ALSENZ, J. KUENTZ, M. Drug-Excipient Compatibility Testing Using a High-Throughput Approach and Statistical Design. Pharmaceutical Development and Technology, 10:499–505, 2005. DOI: 10.1080/10837450500299875

7. APÊNDICES

Apêndice A – Análises físico-químicas.



Apêndice B – Frascos com as amostras separadas



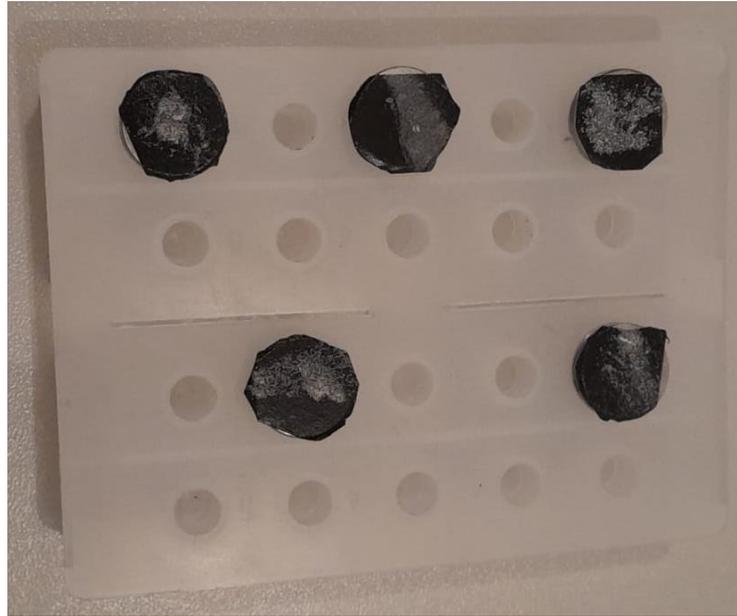
Apêndice C – Preparação das amostras para o *stub*.



Apêndice D – Os *stubs* sendo preparados em bancada.



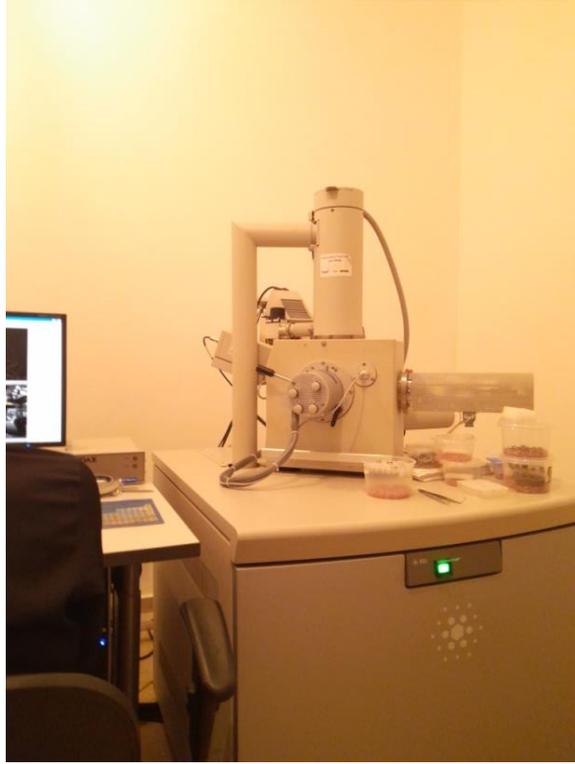
Apêndice E – Amostras pulverizadas sob o *stub* para posterior análise.



Apêndice F – Entrada da sala de instalação do MEV.



Apêndice G – Equipamento de microscopia eletrônica de varredura.



Apêndice H – Observação do campo da amostra.



Apêndice I – Entrada do CME, localizado no Departamento de Ciências Biológicas, da UESC.



Apêndice J- Da esquerda para direita: Dra. Lucilla Mendonça, Docente Ana Carla e Dra. Simone Setúbal.

