



QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICO DE CÁPSULAS DE IBUPROFENO DAS FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DA CIDADE DE CASCAVEL-PR

BASSEGIO, Luana Arielli.

BIASSOTTO, Sonia de Souza.

CECCATO, Jennifer .

ROSA, Flávia Barbosa.

ZANIN, Giovane Douglas.

Resumo

O controle de qualidade em farmácia de manipulação visa garantir a segurança e a qualidade de seus produtos antes de serem disponibilizados no mercado, assim sendo devem ser implantados a política de gestão da qualidade onde o controle de qualidade abrangem desde as matérias-primas até os produtos finais os quais, devem ser testados e avaliados. O objetivo deste estudo foi analisar os parâmetros físico-químicos de três amostras de ibuprofeno cápsulas 600 mg adquiridas em três farmácias magistrais de Cascavel, sendo uma amostra cada farmácia e comparar os resultados obtidos com os parâmetros da farmacopeia. As farmácias magistrais manipulam várias categorias de medicamentos, entre elas estão os anti-inflamatórios como ibuprofeno que pertence a classe dos AINES anti-inflamatório não-esteroidal com propriedades antitérmicas e analgésicas e inibidor eficaz da ciclooxigenase COX-1 e COX-2, seus principais efeitos terapêuticos estão relacionados com a inibição da produção da prostaglandina.

Metodologia: Análises em triplicata de peso médio, teste de desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo.

Conclusão: As amostras A e C foram reprovadas na análise de uniformidade de conteúdo.

Palavras chave: Análises de qualidade. Ibuprofeno. Manipulação.

Introdução

Atualmente, no Brasil, uma ampla discussão a respeito da atuação das farmácias de manipulação, e a crescente regulamentação desse setor, com a reformulação do Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias (BRASIL, 2000).

A manipulação de medicamentos em farmácias passou por um longo período de decadência provocada pela profunda alteração no processo tecnológico de produção dos medicamentos. O advento da industrialização dos processos de produção de medicamentos, a utilização de fármacos oriundos de sínteses químicas e a possibilidade de uma produção padronizada e em larga escala podem, em parte, explicar a crise que se abateu sobre a atividade de manipulação em fins da década de 1920, agudizadas nas décadas do pós-guerra (SANTOS 1993; SANTOS, 1999; BERMUDEZ et al., 2000; THOMAZ, 2001; EDLER, 2006).

Somente no início dos anos 1980, a atividade de manipulação começou a dar sinais de recuperação, voltada fundamentalmente à manipulação de formulações dermatológicas não disponíveis no mercado. Além disso, outros fatores contribuíram, tais como: a revalorização da medicina dita alternativa (homeopatia) e tradicional (fitoterápicos) (SANTOS 1993).

Os medicamentos manipulados classificados como farmacopeicos, são aqueles que possuem sua fórmula inscrita no Formulário Nacional (FN) ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA. São assim, passíveis de padronização, permitindo a antecipação da sua manipulação à prescrição. No Brasil, os medicamentos farmacopeicos são aqueles preparados a partir das fórmulas inscritas na 1ª Edição do FN de acordo com a RDC ANVISA nº 222/2005 (BRASIL, 2005c). Além da fórmula, constam do FN as orientações para o preparo, embalagem e armazenamento, advertências, indicações terapêuticas e modo de usar. Essas fórmulas, devido a sua estabilidade e ao seu uso consagrado representam menor risco em termos de segurança e eficácia quando comparadas às fórmulas magistrais.

Os potentes efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) elevam estes fármacos a uma condição de destaque no tratamento de lesões osteomioarticulares provenientes da rotina de treinamento e competições de atletas de diversas modalidades esportivas. Uma vez que são substâncias permitidas pelo World Anti-Doping Agency (WADA), os AINEs acabam por ser

utilizados em elevada frequência, ou mesmo de forma crônica, por um número considerável de atletas. Além disso, é cada vez maior o índice de atletas que adota o uso profilático dos AINEs com a intenção de prevenir a dor e a inflamação antes mesmo que elas sejam geradas pelo exercício (GORSKI T, CADORE EL, PINTO SS,).

Como todo medicamento, o ibuprofeno necessita de um padrão de qualidade antes mesmo de ser disponibilizado no mercado, sendo ele um derivado do ácido propiônico, trata-se de um anti-inflamatório não-esteroidal, popularmente conhecido como AINE, o qual é classificado como anti-inflamatório não seletivo, com propriedades antitérmicas e analgésicas (ROBERTS II et al., 2003).

Os anti-inflamatórios são divididos em duas classes, os esteroides (AIEs) e os não esteroidais (AINEs). Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem um grupo terapêutico de interesse, pois têm propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias, sendo uma das classes mais consumidas no mundo (OLIVEIRA & CAMPOS, 2014).

O ibuprofeno (ácido α metil-4- (2metilpropil) benzeno acético) é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) muito utilizado e que apresenta várias formas farmacêuticas. Em sua classe é considerado um fármaco seguro (GÓMEZ et al., 2010). Utilizado para redução de temperaturas altas, artrite e cólica menstrual, tem efeitos colaterais no sistema gastrointestinal (náusea, dor gástrica e úlceras), e em algumas doenças relacionadas ao coração (arritmias, infarto, isquemia e insuficiência) (MARTÍNEZ et al., 2010).

Os principais efeitos terapêuticos do ibuprofeno são oriundos da sua capacidade de inibir a produção de prostaglandinas. Esta inibição ocorre devido ao fato de uma competição reversível, onde o ibuprofeno se liga de uma forma reversível à enzima COX, competindo com o substrato natural, o ácido araquidônico. Sendo assim ocorre à diminuição da conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, então faz com que o ibuprofeno faça a inibição específica da COX (NETO et al., 2007).

O ibuprofeno é um pó cristalino branco ou quase branco, com odor característico e fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$ (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Após administração oral do medicamento ele é rapidamente absorvido, e suas concentrações plasmáticas são atingidas em torno de 15 a 30 minutos no máximo. Ele possui meia-vida de 2 horas. A sua excreção ocorre rapidamente e de uma forma completa, cerca de 90% da dose administrada é excretada pela urina sob a forma de metabólitos ou de seus conjugados. (MORROW, et al 2003).

O uso prolongado de ibuprofeno pode provocar gastrite ou úlcera no estômago, pelo fato de bloquear a produção da barreira de proteção da mucosa gástrica. Deve-se por isso consultar o médico se sentir-se dor na região do estômago. Existe a probabilidade, ainda que pequena, da toma de ibuprofeno poder ainda desencadear reações alérgicas que se manifestam por dificuldade em respirar, manchas na pele, por vezes tipo urticária, ou edema da face, pelo que se deve estar sempre atento ao aparecimento destes sintomas. Os efeitos tóxicos do ibuprofeno estão aumentados quando se utiliza em associação com diuréticos. Este fármaco não deve ser utilizado em associação com Ácido Acetilsalicílico, mas pode ser administrado alternadamente com o Paracetamol. Quando tomado em quantidade excessiva, o ibuprofeno pode provocar um quadro grave, com vômitos, diarreia, dificuldade em respirar e taquicardia (bater rápido do coração), que obriga a vigilância e intervenção médica imediata. (LUÍSA MARQUES 2003).

Para garantir a segurança e a qualidade dos seus produtos antes de ser disponibilizada no mercado, a indústria farmacêutica devem ter implantada uma política de Gestão da Qualidade Farmacêutica, onde o controle de qualidade de seus produtos, desde as matérias-primas utilizadas para a fabricação até os produtos finalizados, necessitam ser testados. Os testes de qualidade dos medicamentos são efetivados com frequência na rotina dos laboratórios das indústrias, pois é uma questão crucial para garantir a qualidade do medicamento, ou seja, para uma maior segurança da população que irá consumir este produto (GIL, 2007).

O controle de qualidade deve assegurar a qualidade microbiológica, química e física dos produtos antes da sua dispensação, sendo assim um conjunto de medidas destinadas a conferir a qualidade dos medicamentos e demais produtos, para que possam satisfazer os princípios de pureza, eficácia, atividade e inocuidade (FERREIRA, 2011).

A terminação ensaio de qualidade é bastante abrangente, tendo por meta julgar se determinadas propriedades ou características do medicamento ou produto estão em concordância com especificações instituídas pelo próprio fabricante ou apontadas pelo próprio consumidor (FERRARINI, 2009).

O objetivo do presente trabalho é avaliar se as cápsulas manipuladas na cidade de Cascavel estão dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia.

Materiais e métodos

As amostras foram compradas no comércio da cidade de Cascavel – PR Seguindo padrões da metodologia preconizados em monografia oficial Farmacopeia Brasileira volume 2 e volume 1. As análises foram realizadas em triplicata no laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz.

Na determinação do peso, foram pesados 10 cápsulas de ibuprofeno 600 mg individualmente em uma balança analítica, calculando-se, em seguida, o peso médio e a variação de peso de cada cápsula em relação ao peso médio. Podendo tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados de $\pm 7,5\%$, e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro de um limite de tempo especificado, seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem, cada um sendo colocado em um dos seis tubos da cesta do aparelho desintegrador. Foi adicionado um disco a cada tubo, e utilizada água destilada mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Para aprovação no teste o tempo de desintegração não deve ultrapassar o máximo 5 minutos.

Foi realizado o doseamento das três amostras em triplicata através do método de Titulometria. Como descrito na Farmacopeia Brasileira, V edição, volume II (2010). Pesou-se quantidade de pó equivalente a 0,5 g de ibuprofeno, adicionando 100 ml de etanol usando fenolftaleína SI como indicador. Titulou-se com hidróxido de sódio 0,1 M SV até a viragem para rosa. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV equivale a 20,628 mg de C₁₃H₁₈O₂.

Para realizar a uniformidade de doses unitárias utilizou-se o método de variação de peso, de acordo com a Farmacopeia Brasileira, V edição (2010). Foi realizado o teste para as três amostras analisadas. Pesaram-se 10 cápsulas de cada amostra, individualmente. A partir do resultado do doseamento, calculou-se o teor de ibuprofeno em cada uma das cápsulas. Os resultados foram analisados comparando-se a quantidade de fármaco em cada uma das 10 unidades testadas com o intervalo de aceitação preconizado pela Farmacopeia Brasileira.

Resultados e Discussões

Determinação do Peso Médio

Os valores do ensaio da determinação de peso estão representados na Tabela 1, assim como a média, o valor máximo e mínimo de peso e o desvio padrão relativo (DPR) de cada amostra.

TABELA 1: Determinação de peso de cápsulas.

AMOSTRA	AMOSTRA A		AMOSTRA B		AMOSTRA C	
Nº	Massa/mg	Desvio ²	Massa/mg	Desvio ²	Massa/mg	Desvio ²
1	681,4	148,5961	510,8	8,1225	487,3	115,1329
2	663,6	31,4721	496,3	135,7225	503,1	25,7049
3	674,6	29,0521	513	25,5025	506,7	75,1689
4	667,6	2,5921	508,6	0,4225	495,7	5,4289
5	658,4	116,8561	509,9	3,8025	488,5	90,8209
6	663,1	37,3321	515	49,7025	499,2	1,3689
7	672,4	10,1761	518	101,0025	502,7	21,8089
8	659,7	90,4401	497,2	115,5625	498,2	0,0289
9	673	14,3641	502,8	26,5225	501,1	9,4249
10	678,3	82,6281	507,9	0,0025	497,8	0,0529
Média	669,21	S=7,9127	507,95	S=7,1984	498,03	S=6,1908
Máximo	681,4	101,8215%	518,0	101,9785%	506,7	101,5838%
Mínimo	658,4	98,3846%	496,3	97,7064%	487,3	97,8455%
DPR	-	1,18%	-	1,4%	-	1,24%
Resultados	Aprovado		Aprovado		Aprovado	

DPR: desvio padrão relativo

Analisando os valores obtidos observou-se que houve pouca variação de peso entre as unidades farmacotécnicas e a média de todos os medicamentos averiguados sabendo-se que as amostras B e C eram em duas cápsulas para se ter a dose necessária do medicamento, conforme indicado nos rótulos dos mesmos.

O processo manual de preenchimento das cápsulas podem ser os responsáveis por esse desvio em relação ao processo industrial que ocorre de forma automática e com maior sensibilidade de ajuste das compressoras (PIRES et., al, 2017).

Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se cápsulas se desintegram dentro de um limite de tempo pré-estabelecido e próprio para cada medicamento o limite que padroniza a farmacopeia é de 5 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

O tempo em que as amostras demoraram para se desintegrarem estão demonstrados na tabela 2 abaixo.

TABELA 2: Determinação de tempo para desintegração de cápsulas.

AMOSTRA	TEMPO
A	2,98 minutos
B	2:16 minutos
C	2:18 minutos

Através dos valores obtidos no processo de desintegração e levando em consideração o tempo máximo preconizado pela Farmacopeia Brasileira, observou-se que todas as amostras permaneceram dentro do tempo máximo exigido, desintegrando-se em no máximo 5 minutos, restando na cesta metálica, apenas pequenos fragmentos dos invólucros de cápsulas.

Ainda que, haja estudos onde se reconheça que o teste de desintegração in vitro não guarde necessariamente relação com a ação in vivo, especificamente da forma farmacêutica sólida, o mesmo oferece um meio de controle, no qual assegura lote a lote, o comportamento de uma formulação quanto à sua desintegração (NUNAN et al., 2003 apud PAULO et al., 2011).

Doseamento

A determinação do doseamento das cápsulas de ibuprofeno 600 mg, encontra-se ilustrados na tabela 3.

TABELA 3: Resultados obtidos pelo doseamento de cápsulas de ibuprofeno 600 mg.

Amostras	Teor (%)*	Teor (mg)*	DP (mg)	DPR (%)
A	96	482,01	10,5	2,18
B	101	506,42	27,9	5,5
C	93	469,81	27,9	5,9

Legenda: DP – Desvio Padrão; DPR – Desvio Padrão Relativo; *Resultados referentes à média de três determinações.

Conforme estipulado pela Farmacopeia Brasileira V ed., cada cápsula deverá conter no mínimo de 90% e no máximo de 110% da quantidade declarada no rótulo do produto.

O teor de fármaco para as cápsulas analisadas variou entre 93% e 101%. Sendo assim, observou-se que as três amostras testadas encontraram-se dentro dos padrões estabelecidos.

A análise de doseamento tem como finalidade a garantia de que as matérias primas obtenham determinadas especificações, e que o produto final obtenha a qualidade adequada para fins comerciais, através da quantificação do teor de substância ativa presente no medicamento (GIL, 2010).

Sendo assim, a não conformidade deste parâmetro diminui a confiabilidade do produto avaliado e pode até mesmo acometer em um tratamento ineficaz com relação à dose, uma vez que se encontra abaixo das taxas recomendadas. Desta forma, é de suma importância a atenção durante o processo de manipulação, visando desde o controle de qualidade da matéria prima até ao controle de qualidade do produto acabado.

Uniformidade de Dose Unitária

Os resultados referentes ao teste de uniformidade de dose unitária estão ilustrados na tabela 4.

TABELA 4: Resultados obtidos da determinação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de ibuprofeno 600 mg.

Amostras	A	B	C
Nº	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	93,1	100	93,3
2	98,6	101,9	95,2
3	93,7	100,8	94,1
4	94,9	102,4	95,6
5	97,6	102,1	95,3
6	98,5	102,6	95,8
7	94,2	101,4	94,7
8	97,6	98,7	92,1
9	95,5	98,8	92,2
10	95,8	100,8	94,1
Média	96	101	94,2
VA*	27	13,9	19,9

VA= Valor de Aceitação.

O teste de uniformidade de doses unitárias permite verificar a quantidade de componente ativo em unidades individuais de cada amostra e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. A uniformidade de dose unitária pode ser avaliada por Variação de Peso (VP) ou Uniformidade de Conteúdo (UC).

Sendo que apenas a amostra B está aprovada nas análises realizadas de uniformidade de conteúdo, as amostras A e C estão reprovadas.

Abaixo ou acima do limite inferior determinado pela literatura. Esse desvio da qualidade dos produtos pode estar relacionado ao processo de pesagem errada do princípio ativo, ao uso de balanças descalibradas, à atuação de manipuladores não treinados ou a perda de fármaco durante o processo de encapsulação (SILVA 2014).

A dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Portanto, garantir a dose unitária dos fármacos por meio das análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que assegura a quantidade de princípio ativo a ser administrada no organismo (COUTO & TAVARES, 2011 apud BULHÕES et al., 2011).

Conclusão

As três amostras de cápsulas de 600 mg de ibuprofeno estão aprovadas nas análises de peso médio, desintegração e doseamento, porém, na análise e de uniformidade de conteúdo apenas a mostra B foi aprovada, as amostras A e C estão fora dos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia. O teste de uniformidade de doses garante a administração de doses corretas, cada lote de medicamentos deve conter ativos declarados no rótulo.

Portanto as amostras A e C estão reprovadas, não correspondem aos parâmetros estabelecidos pela farmacopeia.

Referências bibliográficas

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. O Acordo Trips da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos, Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ENSP, 2000. p. 23 – 39.

BRASIL. Consulta Pública ANVISA nº 31, de 15 de abril de 2005. Consulta Pública para apresentação de críticas e sugestões relativas à proposta de Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. 2005a. Disponível em:

COUTINHO, M. P. L.; GONTIÊS, B.; ARAÚJO, L. F.; SÁ, R. C. N. Depressão, um sofrimento sem fronteira: Representações sociais entre crianças e idosos. Psico-USF. v. 8, n. 2. Jul./Dez., 2003.

EDLER, F. C. Boticas & Pharmacias: uma história ilustrada da farmácia no Brasil. Rio de Janeiro: Casa da Palavra, 2006. 160 p. il

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed.. Volume II. Resolução da diretoria colegiada - RDC n. 49, de 23 de novembro de 2010. São Paulo: Atheneu, 2010. 545 p.

GIL, E.S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p

GIL, Eric S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2º.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GÓMEZ, S. M.; MATÍNEZ, J. A.; MARTÍNEZ, F. Validación de un Método analítico empleando cromatografía líquida de alta eficiencia para la determinacion de ibuprofeno em médios biorrelevantes. Quim. Nova, 33 (8): 1794-1799, 2010. 41

GORSKI T, CADORE EL, PINTO SS, da SILVA EM, CORREA CS, BELTRAMI FG, et al. Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. Br J Sports Med 2010. [in pres

MARTÍNEZ, L. G.; ACEVEDO, A. O.; MEDINA, A. I. L.; COLLAZO, J. A.; ÁLVAREZ, J. L. Acciones cardiovasculares del ibuprofeno. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, 29 (3): 331-338, 2010.

NETO, J. P. L.; SILVEIRA, L. T. G.; DIB, M. S. Medicamentos com ação nas condições inflamatórias. 2007. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) – Curso de Farmacoterapia e Interações Medicamentosas em Farmácia Clínica, Associação Farmacêutica de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, 2007.

OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudos de equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. Cadernos da Escola de Saúde- UNIBRASIL, 11: 56-64, 2014.

PAULO, G. D.; MAZZUCO, A. P.; RODOLPHO, J. C.; SALGADO, H. R. N.; MORENO, A. H. Estudo Comparativo de cápsulas contendo Amoxicilina obtidas de algumas Farmácias Magistrais. Revista Uniara, v.14, n.2, 2011.

ROBERTS II, L. J.; MORROW, J. D. Analgésico-antipiréticos, agentes antiinflamatórios e fármacos utilizados no tratamento da gota. In: GILMAN, A. G Goodman e Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: McGraw-Hill, 2003. 1647 p

SANTOS, M. R. C. Profissão farmacêutica no Brasil: história, ideologia e ensino. Ribeirão Preto: Holos, 1999. p. 37 - 76.

SANTOS, M. R. Do boticário ao bioquímico: as transformações ocorridas com a profissão farmacêutica no Brasil, Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 1993. p. 15 - 79. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro. 175 p.

THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. International Journal of Pharmaceutical Compounding. São Paulo, v. 3, n. 1, p. 10-16, jan./fev. 2001.