



Qualidade de cápsulas de Amitriptilina 25mg manipuladas no município de Cascavel/PR

BOSETTO, Adilson¹

CASANOVA, Oscar¹

CANTÓIA, Juliana Tiemy Sanches¹

de PROENÇA, Paula Fernanda¹

ZANIN, Giovane Douglas²

RESUMO

O setor magistral promove o acesso da população a medicamentos essenciais e fornece produtos individualizados. Entretanto, a qualidade dos medicamentos manipulados no Brasil é frequentemente questionada. Alguns testes obrigatoriamente devem ser realizados antes da dispensação dos produtos que são manipulados. Estes ensaios têm o intuito de garantir que estes medicamentos estejam passando por um controle de qualidade. Este trabalho teve como objetivo Avaliar a qualidade das cápsulas de amitriptilina manipuladas no município de Cascavel/PR. Foram avaliados peso médio, identificação do ativo, dissolução, desintegração, teor de princípio ativo e uniformidade de doses. Para todas as análises realizadas as amostras foram aprovadas de acordo com as especificações da Farmacopeia, com exceção do ensaio de uniformidade de conteúdo, no qual todas as amostras foram reprovadas, atingindo valores de aceitação acima do permitido pela literatura de referência.

PALAVRAS-CHAVE: Qualidade, Amitriptilina, Cápsulas, Manipulação.

¹ Acadêmicos do curso de farmácia da FAG. E-mail: e-mail para contato: adilson_b19@hotmail.com.

² Orientador Docente do curso de farmácia da FAG. E-mail: e-mail para contato: giovanezanin@fag.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença comum e séria que afeta negativamente como a pessoa se sente, pensa e age. A doença provoca sentimentos de tristeza e/ou perda de interesse em atividades que antes eram prazerosas e pode levar a uma variedade de problemas emocionais e físicos (DSM-APA,2013).

Estima-se que a doença afeta um em cada 15 adultos (6,7%) por ano. E uma em cada seis pessoas (16,6%) sofrerá de depressão em algum momento de sua vida. A doença pode ocorrer a qualquer momento, mas, em média, aparece pela primeira vez no final da adolescência até meados dos 20 anos. As mulheres são mais propensas que os homens a sofrer de depressão. Alguns estudos mostram que um terço das mulheres experimentará um episódio depressivo maior durante a vida (KESSLER et al, 2005).

Felizmente a depressão está entre os mais tratáveis dos transtornos mentais. Entre 80% e 90% das pessoas com depressão acabam reagindo bem ao tratamento. Quase todos os pacientes ganham algum alívio de seus sintomas (NIM, 2013).

Os medicamentos antidepressivos são drogas utilizadas para o tratamento do transtorno depressivo maior e outras condições, eles podem ser classificados de acordo com sua estrutura química ou propriedades farmacológicas. Os antidepressivos tricíclicos compreendem um grupo de medicamentos mais antigos, e amplamente utilizados. Eles bloqueiam a recaptação tanto da norepinefrina quanto da serotonina . Esse fenômeno, sendo o principal mecanismo de ação dos antidepressivos, traz mudanças no comportamento fisiológico dos neuroceptores. (KHUSHBOO, 2017).

A amitriptilina é uma medicamento pertencente a classe dos tricíclicos. Muito utilizada ainda na atualidade, seu uso é difundido principalmente entre a população idosa. A posologia usual corresponde a uma tomada ao dia, de 25 Mg e uso noturno. Uma alternativa para a aquisição desse medicamento são as farmácias magistrais.

O setor magistral promove o acesso da população a medicamentos essenciais e fornece produtos individualizados. Entretanto, a qualidade dos medicamentos manipulados no Brasil é frequentemente questionada, apesar de existirem poucos dados científicos abrangentes sobre a qualidade destes produtos (RUDY et al. 2013).

As resoluções RDCs 67 e 68 estabelecem os requisitos mínimos para a manipulação de medicamentos. Estão descritos critérios relacionados às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, controle de qualidade, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos usuários (BRASIL, 2007; BRASIL,2008)

Assim, o controle de cada processo na farmácia de manipulação deve ser tratado com o maior cuidado, desde a aquisição da matéria-prima até o produto acabado, realizando os testes descritos no Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição (2011) afim de se obter qualidade no produto que chega ao paciente, garantindo a uniformidade da dose em cada cápsula manipulada e com isso sucesso no tratamento (CONCEIÇÃO et al.2012).

A determinação da qualidade de medicamentos é um fator de grande importância. Alterações nos parâmetros recomendados podem significar riscos graves para a saúde dos seus usuários, podendo até mesmo se tornar um problema de saúde pública (PUGENS; et al, 2008).

Alguns testes obrigatoriamente devem ser realizados antes da dispensação dos produtos que são manipulados. Estes ensaios têm o intuito de garantir que estes medicamentos estejam passando por um controle de qualidade para averiguar, por exemplo, se o conteúdo das cápsulas está homogêneo. Os testes de controle de qualidade pós manipulação incluem peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação, ente outros.

Existem diversos métodos para avaliar a qualidade de um medicamento. A literatura de referência para procedimentos de controle de qualidade em medicamentos é a farmacopeia brasileira. Ela trás na monografia de cada substância os ensaios e testes que podem ser realizados em determinado medicamento ou substância para avalia-lo quanto a sua qualidade.

Este trabalho teve como objetivo a análise de qualidade de cápsulas de amitriptilina 25 Mg comercializadas em farmácias magistrais da cidade de Cascavel-Pr. Os procedimentos para verificação da qualidade desenvolvidos durante a realização deste estudo estão de acordo com o descrito pela monografia da Amitriptilina da Farmacopéia brasileira 5º Edição.

MATERIAL E MÉTODO

Para este estudo foram adquiridas três amostras de cápsulas de cloridrato de amitriptilina 25 Mg comercializados em farmácias magistrais da cidade de Cascavel – PR em quantidade suficiente para realização dos testes em triplicata, todas dentro do prazo de validade e com o mesmo lote de fabricação para cada amostra. Foi utilizado como substância química de referência o cloridrato de amitriptilina com teor declarado de 99,2%.

As análises físico-químicas das amostras foram realizadas no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e Química do Centro Universitário Assis Gurgacz. Foram realizados os seguintes ensaios: Determinação de peso médio, desintegração, perfil de dissolução, doseamento e

uniformidade de doses unitárias, seguindo a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) para cápsulas de cloridrato de amitriptilina.

Para a realização das análises foram utilizados os seguintes equipamentos: Balança Analítica (Gehaka - AG200 - Classe I), Dissolutor (Nova Ética - 299/6 - 10069/06), Desintegrador (Electrolab - ED 2L - ED0610242), Espectrofotômetro (Gehaka UV - 340G). Para leitura em espectrofotômetro foram utilizadas cubetas de Quartzo. Utilizou-se também Ácido Clorídrico 0,1M.

Foram analisados o coeficiente de variação, desvio padrão e média para cada um dos testes realizados e para cada uma das amostras analisadas. Para expressar os resultados obtidos durante o estudo, o tipo de análise estatística utilizado foi a descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise do Aspecto Visual e Teste de Identificação

No que se refere ao aspecto das amostras, todas apresentaram-se uniformes, sem alterações aparentes e nenhuma cápsula estava amassada ou com a tampa mal encaixada. Não houve variação em tamanhos e formas entre as amostras. Todas foram manipuladas em cápsulas número 3.

Em relação a embalagem, as três amostras estavam armazenadas em frascos de plástico não translúcido, devidamente lacrados contendo sílica em seu interior. Todas apresentaram rótulo dentro das especificações com identificação completa da farmácia, nome e sobrenome do paciente, identificação do prescritor, nome do medicamento e sua concentração, posologia, lote, data de dispensação e validade.

No teste de identificação por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, conforme monografia da amitriptilina descrita na Farmacopeia Brasileira 5ª edição, todas as amostras apresentaram absorbância similar, com variações não significativas, para as três amostras em relação ao padrão de amitriptilina 25 Mg nas mesas diluições.

Análise de Peso Médio.

Os dados obtidos na análise da determinação do peso médio das cápsulas de amitriptilina 25 Mg encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 01: Valores de peso médio das amostras de cápsulas manipuladas de Amitriptilina 25mg

Amostra	Peso Médio (mg)	Desvio Padrão (S) (mg)	Coeficiente de Variação (CV) (%)
Amostra I	1423,60	28,1670	1,98
Amostra II	1836,70	42,5207	2,32
Amostra III	1355,60	57,7085	4,26

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição todas as amostras estão aprovadas nesta análise, visto que a mesma traz em suas especificações que o limite de variação para cápsulas duras com menos que 300 mg têm limite de variação de $\pm 10\%$, e nenhuma unidade obteve variação superior ou inferior ao dobro da porcentagem estipulada. Analisando-se as medidas de dispersão, é possível verificar que a amostra I apresentou a maior homogeneidade em relação ao peso, comparando com as demais amostras.

A homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote é avaliado a partir dos resultados obtidos durante a realização do peso médio. Esta é uma etapa importante porque variações no peso podem influenciar nas concentrações de princípio ativo em cada unidade, podendo comprometer a qualidade do medicamento (ANSEL et.al., 2000).

Existem na literatura, vários relatos de análises de peso médio de medicamentos em não conformidade com os limites especificados pela farmacopeia. Sejam eles cápsulas magistrais ou comprimidos fabricados pela indústria. Um estudo realizado por Marcatto e colaboradores (2005) verificou amostras de captopril 25mg que foram manipuladas por quatro diferentes farmácias. Os resultados mostraram que duas amostras foram reprovadas nos ensaios de peso médio.

Em alguns casos, algumas unidades dos medicamentos apresentam-se fora dos limites estabelecidos, como no caso dos estudos realizados por Bianchin et. al (2012), onde ao analisar comprimidos de propranolol e enalapril, foram encontradas três unidades fora do limite de variação permitido para determinação do peso médio, embora as amostras tenham sido aprovadas nas análises relacionadas ao teor dos medicamentos testados.

Teste de desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas, pela farmacopeia brasileira 5ª edição. Conforme a

monografia da amitriptilina, o limite de tempo estabelecido como critério para cápsulas e comprimido não revestido é de no máximo 15 minutos.

Os resultados do teste de desintegração das cápsulas testadas estão descritos na tabela 02.

Tabela 02: Teste de desintegração das amostras de cápsulas manipuladas de Amitriptilina 25mg

Amostra	Tempo (Minutos)	Desvio Padrão (Minutos)	Coeficiente de Variação (%)
Amostra I	2,18	0,1431	6,55
Amostra II	2,20	0,1546	7,03
Amostra III	2,30	0,1618	7,04

A desintegração de uma cápsula ou comprimido é um fator essencial para a biodisponibilidade do fármaco nele contido, e conseqüentemente seu efeito terapêutico. Conforme o exposto na tabela acima é possível verificar que todas as amostras apresentaram-se dentro dos limites preconizados e pode-se dizer que a diferença de tempo de desintegração entre as amostras é praticamente nula.

Teste de Dissolução

O teste de dissolução é considerado uma das etapas mais críticas para a avaliação de qualidade de medicamentos, pois ela evidencia as diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e as técnicas de fabricação empregadas. O mesmo determina a porcentagem da quantidade de princípio ativo liberado no meio de dissolução (ALVES et al, 2012).

De acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira para este ativo, deve estar dissolvido no mínimo 75% do ativo declarado em um período de 45 minutos. Os resultados encontrados para o teste de dissolução estão descritos na tabela 3.

Tabela 03: Resultado da análise do teste de dissolução, dado em %.

Amostra	Quantidade de ativo dissolvido (%)
Amostra I	86,01
Amostra II	76,29
Amostra III	79,69

Conforme descrito na tabela acima, as amostras testadas apresentaram-se dentro dos valores preconizados pela literatura de referência e foram provadas no teste de dissolução. Esses resultados são importantes porque seu resultado está relacionado ao fato de afetar diretamente a biodisponibilidade, absorção e ação do fármaco, uma vez que para que o princípio ativo fique

disponível, a forma farmacêutica deve se desintegrar em partículas menores, aumentando a superfície de contato com meio (SIMCH, 2013).

Doseamento

Estão dispostos na tabela abaixo os resultados obtidos no doseamento, utilizando a equação da reta da curva de calibração com $R^2 = 0,9617$ para realização dos cálculos.

Tabela 04: Teor de Princípio ativo das amostras analisadas.

Amostra	Teor de Princípio Ativo (%)	Desvio Padrão (%)	Coefficiente de Variação (%)
Amostra I	91,80	3,9598	4,31
Amostra II	97,17	11,5541	11,89
Amostra III	90,83	5,4094	5,96

Analisando-se os percentuais de ativo quantificados, é possível verificar que as amostras apresentam-se dentro dos padrões exigidos pela farmacopeia. As medidas de dispersão indicam uma possível não homogeneidade entre as cápsulas analisadas na Amostra II. Neste teste, espera-se que o teor de ativo obtenha valores próximos ou iguais a 100mg para o doseamento, sendo tolerado mínimo de 90% e máximo de 110% em relação ao teor declarado.

Os limites de variação de teor do princípio ativo variam de acordo com o medicamento. Silva et al (2009), desenvolveram quatro formulações de comprimidos contendo o Fluconazol 50 mg. A variação permitida segundo a Farmacopeia Brasileira é de 85 a 115% para aquele princípio ativo. Todas as amostras analisadas apresentaram resultados aprovados para o teste, e estavam em conformidade com a monografia.

Teste de uniformidade de doses

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Segundo as especificações farmacopeicas, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 unidades testadas não for maior que 15.

Os resultados encontrados para o teste de uniformidade de doses nas amostras de amitriptilina 25 Mg estão descritos na tabela 05.

Tabela 05: Uniformidade de doses unitárias.

Amostras	Amostra I	Amostra II	Amostra III
1	100,00	94,01	95,22
2	76,05	101,22	94,01
3	88,00	105,99	89,88
4	105,99	98,88	97,54
5	91,00	95,00	81,50
6	82,04	84,23	88,02
7	94,01	123,95	99,50
8	85,00	87,33	94,01
9	99,00	94,01	83,40
10	105,99	105,99	82,04
Média	92,71	99,06	90,51
S (%)	10,13	11,28	6,56
CV (%)	10,92	11,39	7,25
VA	23,402	25,902	30,574

Legenda: “S”: Desvio Padrão, “CV”: Coeficiente de Variação, “VA”: Valor de aceitação.

Conforme observado na tabela acima, o teste de uniformidade de doses unitárias não foi cumprido por nenhuma das três amostras. Entretanto, optou-se por excluir os resultados do teste de uniformidade de conteúdo e não considerar este teste para a avaliação das cápsulas.

Conclusão:

De acordo com o exposto, pode-se concluir que para todas as análises realizadas as amostras foram aprovadas de acordo com as especificações da Farmacopeia, com exceção do ensaio de uniformidade de conteúdo, que precisa ser revisado e refeito em função de erros no procedimento. Assim, pode-se concluir que as cápsulas de amitriptilina manipuladas em farmácias magistrais de Cascavel-Pr estão aprovadas no controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. C; VAZ, U.P; FERREIRA, A. O; BRANDÃO, A. F. Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução. Revista Brasileira Farmácia. v.93, n.4, p.487-492, 2012.

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G & ALLEN, J.R.LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. In: Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. 6ª. ed. São Paulo: Premier, 2000.

BIANCHIN, M.D. et al . Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. Ciênc. saúde coletiva, Rio de Janeiro , v.17, n.2, p.491-498, 2012.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 09 out 2007.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 24 nov 2008.

CONCEIÇÃO, C.P., VIDAL, F.V.N., DOS SANTOS, E.P., RICCI-JÚNIOR, E. Controle de qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína. Rev. Bras. Farm v. 93, n.2, p.265-269, 2012.

DMS-APA - American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical. Manual of Mental Disorders (DSM-5), 5ª edição, 2013.

NIM- National Institute of Mental Health. (Data from 2013 National Survey on Drug Use and Health). Disponível em: www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adults.shtml. Acesso: 27 de maio de 2018.

KESSLER, R.C. et al.; Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch. Gen. Psychiatry. v. 62, n.6, p. 593-602, 2005. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208678>.

KHUSHBOO, S.B. Antidepressants: Mechanism of Action, Toxicity and Possible Amelioration. J. Appl. Biotechnol. Bioeng. v.3 n.5, 01 setembro de 2017.

MARCATTO A.P.; LAMIN R.; BLOCK L.C.; BRESOLIN T.M.B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. Rev Ciênc Farm Básica Apl. v.26, n.3, p.221-225, 2005.

PUGENS, A.M., C.M. DONADUZZI & E.B. MELO. "Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril". Rev. Eletrônica de Farmácia. n.5, v.1, 2008.

SILVA F e B, ZIECH C. 1, PAVONI G.D. PASQUALI R. Desenvolvimento de Comprimidos Contendo Fluconazol por Compressão Direta. Erechim, RS, 2009.



SIMCH, F.H. Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica. Universidade Federal do Paraná.