

QUALIDADE DE CÁPSULAS MAGISTRAIS DE PREDNISONA 5MG COMERCIALIZADAS EM CIDADES DO OESTE DO PARANÁ.

BERTUZZI, Adielly.¹
FONTANA, Gabriela.²
CORRÊA, Pamela H.³
LUSITANI, Rafaela.⁴
ZANIN, Giovane D.⁵

RESUMO

Os ensaios de controle de qualidade são importantes a fim de comprovar que os medicamentos manipulados possuem as características de um produto seguro. A prednisona é um glicocorticoide sintético de ação intermediária que apresenta grande potência anti-inflamatória, é biologicamente inerte, sendo convertida no fígado em sua forma ativa, a prednisolona. Como o tratamento medicamentoso é específico para cada paciente, podem ser necessárias doses diferentes das apresentações comerciais existentes, sendo assim a manipulação de medicamentos é uma ótima opção. Realizaram-se testes conforme monografia da Prednisona, encontrados na Farmacopeia Brasileira V (2010) para a caracterização físico-química da substância química de referência (SQR) e das amostras. Foi possível observar que as três farmácias obtiveram resultados aceitáveis demonstrando uma qualidade adequada nos testes de desintegração, doseamento, peso médio e uniformidade de conteúdo. Já o teste de variação de peso não atendeu os valores preconizados na Farmacopéia e houve desconformidade no teste de dissolução.

PALAVRAS-CHAVE: manipulação, prednisona, glicocorticoide, qualidade.

1. INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas são o grupo de doenças mais frequentes da raça humana e representam um importante problema médico social e econômico. Sendo um conjunto de enorme impacto quer no indivíduo doente e sua família, quer ao nível social. As doenças reumáticas são um dos primeiros motivos de consulta nos cuidados de saúde primários e são também a principal causa de incapacidade temporária para o trabalho. Assim as doenças reumáticas têm um importante impacto negativo em termos de saúde pública, com tendência crescente, tendo em conta os atuais estilos de vida e o aumento de longevidade das populações. (BRANCO, 2011).

Os corticoides foram introduzidos na prática médica em 1949, para o tratamento da artrite reumatoide. Suas indicações, desde então, se espalham pelas diversas especialidades médicas, incluindo a dermatologia, a endocrinologia, a oncologia e a oftalmologia. (FINAMOR et al., 2002). A prednisona é um glicocorticoide sintético de ação intermediária

¹ Adielly Bertuzzi. E-mail: adiellybertuzzi@hotmail.com
² Gabriela Fontana. E-mail: gabriela.fontana10@hotmail.com
³ Pamela H. Corrêa. E-mail: pamela_correa@hotmail.com
⁴ Rafaela Lusitani. E-mail: rafaela_lusitani@hotmail.com
⁵ Giovane D. Zanin. E-mail: Giovane@fag.edu.br

que apresenta grande potência anti-inflamatória. A prednisona é biologicamente inerte, sendo convertida no fígado em sua forma ativa, a prednisolona (MACDONALD, 2004; COHN, 2006).

O excesso dos glicocorticoides (exógeno ou endógeno) suprime a resposta imunológica normal, sendo esta propriedade imunossupressora a que melhor caracteriza as suas indicações terapêuticas para o tratamento dos processos inflamatórios, doenças autoimunes e para a viabilização de transplantes (MCEVOY, 1996).

Como o tratamento medicamentoso é específico para cada paciente, podem ser necessárias doses diferentes das apresentações comerciais existentes, sendo assim a manipulação de medicamentos é uma ótima opção (KULKAMP, 2003). Além de proporcionarem à população o acesso a fórmulas oficinais e personalizadas, o medicamento manipulado apresenta um menor custo em relação ao industrializado, o que faz com que cada vez mais consumidores busquem as farmácias magistrais como uma alternativa para aquisição de medicamentos. Portanto aumentando cada vez mais a procura por medicamentos manipulados (JÚNIOR; ADAMS, 2004; PINHO et al, 2011).

Devido o aumento nessa área, cresceu-se também a preocupação em atender os requisitos de qualidade para o produto final manipulado. A avaliação da qualidade de fármacos manipulados é de fundamental importância no contexto atual, uma vez que as farmácias magistrais devem cumprir os requisitos básicos, conforme a legislação vigente, de segurança, qualidade e eficácia durante a manipulação de medicamentos para garantir a saúde dos pacientes (SANTOS, 2014).

Desta maneira, os ensaios de controle de qualidade são importantes a fim de comprovar que os medicamentos manipulados possuem as características de um produto seguro (ANFARMAG, 2006).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho é avaliar a qualidade em relação aos medicamentos manipulados de prednisona 5 mg e assim comparar se os resultados estarão dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

2. METODOLOGIA

2.1 LOCAL

As análises foram realizadas no laboratório de produção de medicamentos e de química do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

2.2 AMOSTRAS

As amostras foram adquiridas nos municípios de Cascavel - PR e Cafelândia - PR. A seleção das farmácias foi realizada de acordo com a popularidade. As cápsulas adquiridas nas farmácias continham Prednisona 5 mg, sendo denominadas de amostra 1, 2 e 3.

2.3 DETERMINAÇÃO DE PESO

Pesaram-se individualmente dez unidades de cápsulas manipuladas íntegras e determinou o peso das cápsulas em gramas, e assim calculou-se peso médio, desvio padrão e desvio padrão relativo.

2.4 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Utilizaram-se seis comprimidos no teste para cada amostra, sendo colocado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta e acionado o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Após ter colocado os medicamentos no aparelho observou-se o tempo que a cápsula levou para se desintegrar totalmente.

2.5 DOSEAMENTO

Pesou-se 10 cápsulas e pulverizou-se e transferiu-se quantidade de pó equivalente a 5 mg de prednisona para balão volumétrico de 50 mL e adicionado 30 mL de etanol. Agitou mecanicamente por 15 minutos e completou volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se. Diluiu a amostra com etanol até uma concentração de 0,001% (p/v).

A solução padrão foi preparada nas mesmas condições das amostras, porém foram diluídas em cinco concentrações diferentes (0,0004; 0,0008; 0,001; 0,0012; 0,0016). Após mediu-se as absorbâncias das soluções em 239 nm, utilizando o etanol para ajuste do zero. O

teor foi calculado comparando as absorvâncias obtidas e com a equação obtida pela curva de calibração do padrão.

2.6 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Pesou-se 10 cápsulas, preservando a identidade de cada uma. Removeu-se cuidadosamente o conteúdo e pesaram-se as cápsulas vazias. Os cálculos do peso do conteúdo de cada cápsula foram calculados a partir do resultado do doseamento e os resultados foram expressos individuais em porcentagem da quantidade declarada.

2.7 DISSOLUÇÃO

O meio de dissolução utilizado foi água. A aparelhagem foi pás, 50 rpm e tempo de 30 minutos. Retiraram-se alíquotas do meio de dissolução no tempo de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, filtrou-se e diluiu em água até concentração adequada. Mediu as absorvâncias em 242 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Calculou-se a quantidade de prednisona dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a solução de prednisona SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A procura por medicamentos preparados nas farmácias magistrais se deve a sua ampla diversificação de produtos para as necessidades específicas de cada paciente, além de serem produzidos em pequena escala, com tecnologia simples e com menos testes de qualidade realizados, o que pode tornar o produto mais acessível para a população. Outras vantagens incluem produção de associações, dosagens e formas farmacêuticas não disponíveis no mercado (LACERDA, 2014; FERNANDES, 2015). Os produtos manipulados devem seguir as boas práticas de manipulação (BRASIL, RDC 67/2007). Sabe-se que a realização do controle de qualidade das formulações magistrais é importante para comprovação da segurança e eficácia destes medicamentos. A dose incorreta do medicamento pode levar à ineficácia terapêutica do produto manipulado, bem como ao aumento dos efeitos adversos e/ou tóxicos (COUTO; TAVARES, 2010).

Uma das formas farmacêuticas mais utilizadas pelas farmácias de manipulação são as cápsulas duras, devido à facilidade de produção e de ajuste às necessidades de cada paciente. Outro importante fator é a boa biodisponibilidade das cápsulas que rapidamente são dissolvidas, liberando o fármaco mais rápido para chegar ao seu local de ação. O processo acontece em torno de 10 a 20 minutos ao contrário dos comprimidos que levam mais tempo para se dissolverem (LE HIR, 1995; VILLA-JATO, 1997). Dentre os testes importantes de serem realizados para garantir a qualidade de cápsulas estão determinação de peso médio, teste de desintegração, dissolução, doseamento (teor), uniformidade de doses e variação de peso.

3.1 DETERMINAÇÃO DE PESO

De acordo com os limites preconizados pelo Formulário Nacional para avaliar a variação de peso em comprimidos não revestidos, todas as amostras ficaram dentro do limite estabelecido, ou seja, todas estavam de acordo com a variação admitida para cápsulas duras de peso inferior a 300 mg, que é de $\pm 10\%$, com desvio padrão relativo menor que 4%. Os resultados relativos à determinação do peso médio são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores obtidos na determinação de peso médio das amostras 1, 2 e 3.

Cápsulas	Amostra 1		Amostra 2		Amostra 3	
	Peso	Variação	Peso	Variação	Peso	Variação
1	146,0	3,54%	268,3	0,29 %	274	1,19%
2	147,0	4,25%	267,3	0,07 %	275,1	0,79%
3	143,0	1,41%	265,4	0,78 %	270,6	2,41%
4	140,0	0,70%	266,4	0,41 %	284,3	2,53%
5	143,0	1,41%	263,1	1,64 %	277,7	0,14%
6	145,0	2,83%	265,9	0,6 %	282,2	1,62%
7	145,0	2,83%	268,2	0,25 %	281,4	1,37%
8	145,0	2,83%	272,2	1,75 %	276	0,47%
9	145,0	2,83%	271,9	1,64 %	277,7	0,14%
10	141,0	0,0%	266,4	0,41 %	273,3	1,44%
Média	141,0	-	267,51	-	277,23	-
Desvio Padrão	0,0022		2,8160		4,3256	
Desvio Padrão Relativo	1,54 %		1,05 %		1,56 %	

Fonte: Os Autores (2018)

O peso médio constitui um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação, pois esta ferramenta visa informar a homogeneidade por unidade do lote e indicar a ineficiência da técnica de manipulação empregada. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE et al., 2007).

3.2 TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, as cápsulas devem desintegrar no máximo em 30 minutos (BRASIL, 2010). Os resultados obtidos neste teste encontram-se na tabela 2 abaixo:

Tabela 2. Desintegração de cápsulas magistrais de Prednisona 5 mg.

Amostras:	Tempo de desintegração (min):
1	2 min e 30 seg
2	3 min e 15 seg
3	3 min e 40 seg

Fonte: Os Autores (2018)

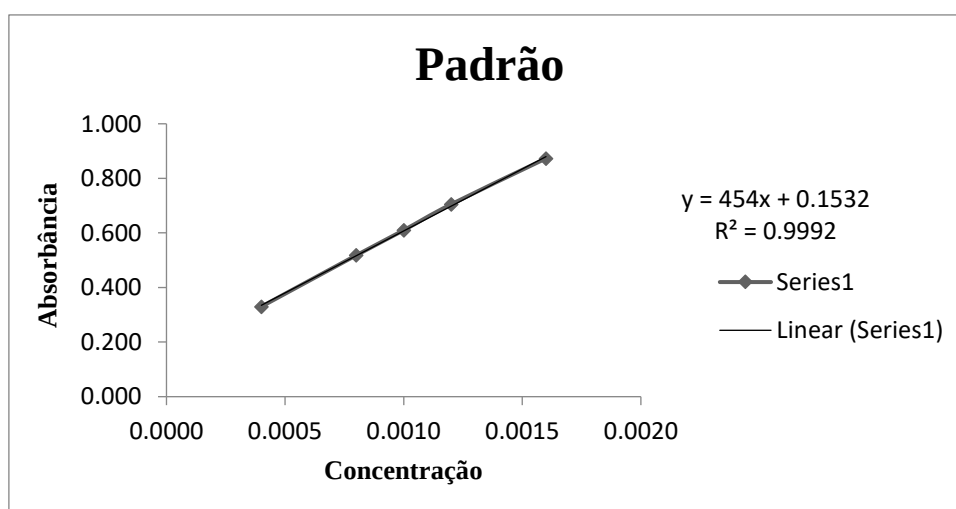
Quanto a este parâmetro, todas as amostras cumpriram com as especificações oficiais, pois se desintegraram em tempo menor que 30 minutos.

3.3 DOSEAMENTO

Doseamento Espectrometria de absorção no UV

Os resultados da curva padrão demonstraram que o método utilizado para a determinação de prednisona 5 mg em preparações farmacêuticas é linear.

Gráfico 1: Curva de calibração da SQR de PD.



Fonte: Os Autores (2018)

De acordo com a especificação preconizada pela Farmacopéia Brasileira os comprimidos de prednisona devem conter no mínimo 95,0 % e no máximo 105,0% da quantidade declarada de ativo. Os resultados obtidos encontram - se na tabela 3 abaixo:

Tabela 3: Valores experimentais referentes à determinação de teor de prednisona nas preparações farmacêuticas (amostras 1,2 e 3), por espectrofotometria no UV.

AMOSTRAS:	VALORES DA ABS:	VALORES DA [] EM %
1	0,589	96 %
2	0,618	102,4 %
3	0,598	98%

Fonte: Os Autores (2018)

Segundo os cálculos realizados para concentração de princípio ativo, as 3 amostras estão dentro da faixa estabelecida pela monografia do fármaco, sendo assim as amostras estão aprovadas .

3.4 VARIAÇÃO DE PESO

Para verificar se as cápsulas cumprem o teste de uniformidade de doses, é necessário o cálculo de variação de peso.

Tabela 4 –Variação de peso das cápsulas de Prednisona 5 mg.

Amostra 1		Amostra 2		Amostra 3	
Cápsulas	Teor %	Cápsulas	Teor %	Cápsulas	Teor %
1	85,1	1	79,1	1	83,1
2	85	2	78,2	2	83
3	84	3	77	3	82
4	82	4	78,4	4	80
5	89,5	5	76	5	87,5
6	86,6	6	78,2	6	84,6
7	88,6	7	77,4	7	86,3
8	87,5	8	80,3	8	85,5
9	86	9	79	9	84
10	83,6	10	77,6	10	81,6

Fonte: Os Autores (2018)

Os testes de teor e variação de peso têm por objetivo avaliar se a concentração do fármaco na cápsula está correta, para garantir e assegurar que a dose esteja correta comparada com a dose declarada. O teor é avaliado a partir da mistura do conteúdo de diversas cápsulas. A uniformidade de doses unitárias tem como objetivo avaliar se a distribuição da substância ativa está uniforme em cada unidade do lote analisado.

3.5 UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

O valor máximo permitido para o valor de aceitação para que as cápsulas sejam consideradas aprovadas é de 15, considerando a análise de 10 cápsulas inicialmente. Como podemos verificar na tabela 5, as amostras avaliadas das 3 farmácias ficaram dentro do valor limite de aceitação, sendo consideradas aprovadas. A farmácia 3 teve o valor de aceitação mais elevado em comparação com as outras farmácias, porém ainda dentro do limite.

Tabela 5 – Uniformidade de conteúdo das cápsulas de Prednisona 5 mg

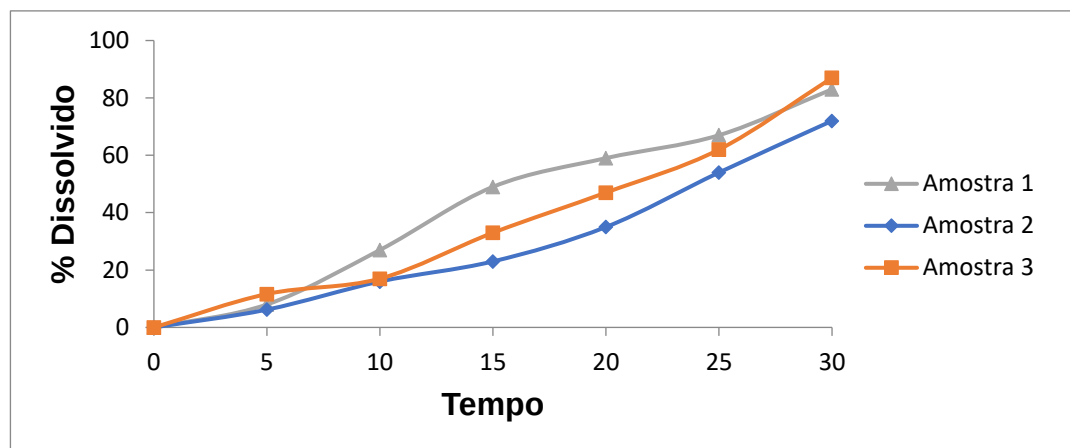
Amostras:	Valor:
1	2,50
2	6,75
3	10,88

Fonte: Os Autores (2018)

3.6 DISSOLUÇÃO

A tolerância para o teste de dissolução, segundo a Farmacopéia, é de não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de prednisona seja dissolva em 30 minutos.

Gráfico 2: Porcentagem de Prednisona dissolvido nos tempos determinados



Fonte: Os Autores (2018)

Com o gráfico elaborado após o teste de dissolução, é possível observar que as amostras 1 e 3 ultrapassaram a tolerância de não menos que 80% no tempo 30 minutos. Já amostra 2 teve no tempo 30 minutos 72% do ativo dissolvido.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos testes realizados com as amostras de prednisona 5 mg foi possível observar que as três farmácias obtiveram resultados aceitáveis demonstrando uma qualidade adequada nos testes de desintegração, doseamento, peso médio e uniformidade de conteúdo. Já o teste de variação de peso não atendeu os valores preconizados na Farmacopéia.

A desconformidade no teste de dissolução pode ser devido à amostra ter aderido às pás do equipamento formando um aglomerado. Isso pode estar relacionado a fatores, como a composição dos excipientes de cada produto, uma vez que, não se teve acesso a composição dos excipientes das formulações magistrais, pois estas informações não foram divulgadas. Além da prednisona ser um fármaco hidrofóbico.

No entanto vale ressaltar que a realização do controle de qualidade é indispensável para a garantia de medicamentos seguros e eficazes para a população. Sendo importante as farmácias seguirem as Boas Práticas de Manipulação para assegurar a qualidade e eficácia dos medicamentos manipulados.

5. REFERÊNCIAS

ANFARMAG. **Controle de Qualidade na Farmácia Magistral - Especificação de Matérias primas, Leitura Crítica dos Certificados de Análise.** 2006.

BATISTELA, C. G.; LAPORTA L. V.; SANTOS, M. R. Determinação quantitativa de gliclazida em comprimidos por espectrofotometria no ultravioleta. **Revista de Ciências da Saúde**, Santa Maria, RS, v. 14, n. 1, p. 47-59, 2013.

BRANCO, J. C. **Estudo epidemiológico das doenças reumáticas em Portugal – EPIREUMAPT.** Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia – Acta Reumatol Port. 2011,36. 203-204

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira.** 5 ed. 2010.

BRASIL. ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008** – Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias.

Brasil. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012.

COHN, L.A. **Glucocorticoid therapy.** In: ETTINGER SJ, F.E. (Ed.).2006.

COUTO, A. G.; TAVARES, R. C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Apl.**, v. 32, n. 1, p. 263-268, 2011.

FERNANDES, Cristiane K. C. **Análise do perfil de utilização de medicamentos manipulados no município de Goiânia/GO.** Dissertação (Especialização), 95 f. Faculdades Alves Faria – ALFA, Goiânia, 2015.

FINAMOR, L. P.; FINAMOR, F. JR.; MUCCIOLI, C. **Corticoterapia e uveítes.** Arquivo Brasileiro de Oftalmologia, 65. Ed., São Paulo, p. 483-486, 2002.

JÚNIOR, S. M.; ADAMS, A. I. H. **Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS).** Infarma, Passo Fundo, RS, v.16, n. 1-2, jan./fev. 2004.

Disponível em:

<<http://revistas.cff.org.br/?Journal=infarma&page=article&op=view&path%5D=333&path%5B%5D=322>> Acesso em: 18 jul. 2018.

KULKAMP, I. C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de anti-hipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica.** 2003. 230f. Dissertação (Mestrado em Farmácia).

LACERDA, Caroline D. **Controle de Qualidade de Medicamentos Manipulados.** 2014.

LE HIR, A. **Farmaciagalênica.** Barcelona: Masson, S.A., 1995.

MACDONALD, J.M. **Corticoterapia.** In: ETTINGER S.J. (Ed.). Tratado de medicina interna veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.323-333

MCEVOY, GK, LITVAK, K, Welsh OH, editors. **AHFS Drug information.** Bethesda, Md: American Society of Health-Systems Pharmacists, 1996. – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, SC. 2003.

PINHO, J. J. R. G.et al. Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina. **HU Revista, Juiz de Fora, MG**, v. 37, n. 1, p. 69-76, jan. /mar. 2011.

SANTOS, B. W. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais.** 2014. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF. 2014.

VILLA-JATO, J. L. **Tecnologia farmacêutica.** Formas Farmacêuticas. Vol I e II.Madrid. Síntesis, 1997.

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. **Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS).** Infarma. V.19, nº 1/2, 2007.