

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS E CÁPSULAS MANIPULADAS DE NIFEDIPINO COM LIBERAÇÃO RETARDADA.

INGRID KOWALSKI ¹
GIANE MÁRCIA CORRÊA ²

1. Acadêmica do Curso de Farmácia Habilitação Farmacêutico Industrial em Medicamentos da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ.
2. Mestre em Ciências Farmacêuticas, docente do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ.

Autor responsável: I. Kowalski.
E-mail: ingridkowalski@ibest.com.br

INTRODUÇÃO

O Controle da Qualidade é o processo regulador através do qual a indústria mede o desempenho de qualidade real, compara-o com padrões estabelecidos e atua sobre as diferenças (ANSEL, 2000).

Para as Indústrias está em vigência a RDC 210/2003 a qual estabelece as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diz esta, que a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade dos mesmos com relação aos fins para os quais tenham sido produzidos, não colocando os pacientes em risco, em função de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia. A produção de medicamentos de alta qualidade e a conservação desta, durante todo o processo de comercialização, interessa tanto aos fabricantes, quanto aos consumidores (BRASIL a, 2003).

Já para as farmácias de manipulação vigora a RDC 67/2007 a qual preconiza as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácia. Tendo por objetivo principal garantir a qualidade, segurança, efetividade e promoção do uso seguro e racional das preparações.

Os medicamentos administrados por via oral em forma seca, cápsulas e comprimidos, são os usados com maior frequência. São eficientes e proporcionam facilidade de manipulação, identificação e administração para o paciente (ANSEL, 2000).

Para muitas enfermidades, o regime terapêutico ideal é aquele em que a concentração terapêutica do fármaco requerida é atingida de modo imediato no local de ação, e depois é mantida constante durante o tempo previsto para o tratamento. No entanto, existem muitos casos em que há necessidade de fazer uso de sistemas de liberação

modificados, visando eliminar ou reduzir as concentrações plasmáticas cíclicas observadas após a administração de sistemas de liberação convencionais de fármacos em pacientes, de acordo com um regime terapêutico especificado (AUTON, 2005).

A aplicação de revestimento a comprimidos e cápsulas baseia-se normalmente em: mascarar sabor, cheiro ou a cor de algum fármaco; conferir uma proteção física ou química ao fármaco; controlar a liberação do fármaco; proteger o fármaco no estômago do seu meio com um revestimento entérico gastro-resistente; entre outros (LACHAMAN, 2001).

O revestimento entérico é caracterizado por tolerar bem o pH ácido do estômago e por desintegrar-se rapidamente no pH intestinal. Esta forma de revestimento tem sido muito empregada, normalmente às formas farmacêuticas comprimidos, granulados e cápsulas (FERREIRA, 2006).

Há vários tipos de revestimentos utilizados e a cada dia novas formas são pesquisadas e testadas. Para assim, conseguir um revestimento com mais qualidade, segurança, boa aparência e aceitação. Revestimentos esses que devem atender a certos critérios para posterior utilização e dispensação (LACHMAN, 2001).

As formas farmacêuticas gastro-resistentes também conhecidas por enterossolúveis ou de liberação retardada, são aquelas que devem resistir sem alterações, a ação do suco gástrico, ou seja, impedir o ataque do medicamento pelo suco gástrico durante a permanência no estômago, que em alguns casos pode ser de até mais de duas horas, e somente desagregar-se no suco intestinal (FERREIRA, 2000; PRISTA, 1995). Entre alguns dos materiais usados nos revestimentos entéricos encontram-se goma laca, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetoftalato de polivinil, acetoftalato de celulose, e em proporções menores o formaldeído.

Goma Laca

A goma laca encontra-se disponível na forma de flocos ou pó insípido com leve odor ou inodoro. Quando utilizada para fins farmacêuticos deve ser purificada ou alvejada. Devido a sua origem natural, a goma laca constitui um material de revestimento entérico adequado para fitofármacos e aditivos alimentares, onde muitas vezes o uso de polímeros sintéticos é incompatível com a imagem do produto. A natureza dos componentes da goma condiciona a sua solubilidade em pH alcalino (FERREIRA, 2006).

A goma laca como revestimento entérico não é sempre segura, podendo originar perturbações intestinais ao se transformar em resinatos alcalinos. Por outro lado, como a sua desintegração só ocorre quando há uma apreciável alcalinidade no meio, podendo vir a dissolver-se somente na porção terminal do jejuno, pode prejudicar, eventualmente, a absorção do fármaco (PRISTA, 1995). A adição de aditivos hidrofílicos, como o ácido sórbico, que atua como um plastificante, tem demonstrado reduzir a temperatura de transição vítrea dos filmes da goma, diminuindo efetivamente os tempos de desintegração simulados em tampão fosfato pH 6,8, enquanto o comportamento em HCl 0,1 N permaneceu inalterado (FERREIRA, 2006).

Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulose

Outros três polímeros gastro-resistentes foram desenvolvidos através da esterificação do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose NF com anidro ftálico, e são comercializados como HPMCP 50, 55 e 55S, também conhecidos como HP-50, HP-55 e HP-55S. Estes polímeros dissolvem-se para valores de pH mais baixos, entre 5 e 5,5. Para as preparações gastro-resistentes recomenda-se a HP-55 (LACHMAN, 2001).

Acetoftalato de Polivinil

O PVAP é fabricado por esterificação do acetato de polivinilo parcialmente hidrolisado. Este polímero é idêntico a HP-55 quanto à estabilidade dependendo a sua solubilidade do pH. É fornecido como sistema gastro-resistente pronto a usar ou pronto a dispersar (LACHMAN, 2001; WADE & WELLER, 1994).

Acetoftalato de Celulose

O acetoftalato de celulose (CAP) tem sido bastante usado na indústria. Tem a desvantagem de dissolver unicamente em pH 6 e de retardar a absorção dos fármacos. Também é higroscópico e relativamente permeável a unidade e aos meios gástricos em comparação com outros polímeros entéricos. Os filmes de acetoftalato de celulose são quebradiços, normalmente formulados com materiais

que promovam a formação do filme de natureza hidrofóbica ou de adjuvantes para alcançar um melhor filme gastro-resistente (LACHMAN, 2001; WADE & WELLER, 1994).

Formaldeído

Outro método utilizado para tornar cápsulas gastro-resistentes é a utilização de substâncias desnaturantes como o formaldeído, sais de ferro e de cromo.

A princípio se utilizava as soluções de formaldeído bastante concentradas, mas foi observado que esta técnica originava um endurecimento imediato dos invólucros gelatinosos, como conseqüência os respectivos tempos de desintegração eram inconstantes e, por vezes, bastante elevados o que *in vivo* poderia significar uma não desintegração das cápsulas a nível entérico afetando a biodisponibilidade e eficácia do fármaco veiculado. Por este motivo, recomenda-se a utilização de soluções de formol menos concentradas, na forma de soluções alcoólicas contendo de 1 a 5% de formaldeído (PRISTA, 1995).

O nifedipino pertence a um grupo de substâncias conhecidas como bloqueadores de canal de cálcio, ou seja, inibem a entrada de cálcio para o interior das células estriadas cardíacas e lisas das coronárias e redes arteriais sistêmicas. Atua principalmente como vasodilatador, diminuindo a resistência à passagem do sangue. Assim, o sangue corre mais livre pelas veias e artérias, e isso faz diminuir a pressão. O tratamento da pressão alta diminui o risco de ocorrerem complicações no coração, no cérebro e nos vasos sanguíneos. O nifedipino, conforme Figura 1, serve também para tratar a dor no peito, conhecida como angina do peito da doença coronária, porque essa substância ativa faz com que chegue mais sangue ao coração (HARVEY, 1998).

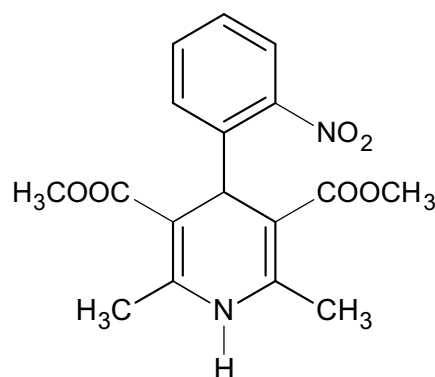


Figura 1. Estrutura química do nifedipino.

Fonte: Farmacopéia Brasileira IV, 1996.

O tratamento com esse medicamento deve, na medida do possível, ser individualizado levando em consideração a intensidade da doença e a resposta do paciente. De-

pendendo de cada caso, as doses devem ser introduzidas gradualmente. No caso de disfunção hepática, deve-se ter cautela nas administrações, podendo até ter uma redução na dosagem (ACHÉ, 2004).

O objetivo principal desse trabalho foi avaliar a qualidade nos comprimidos de referência, similar e cápsulas manipuladas do fármaco nifedipino 20mg, liberação retardada. Cabe salientar que as cápsulas manipuladas são também designadas de medicamento similar. Esse estudo visou determinar se realmente esses medicamentos não desintegrariam em pH ácido, ou seja, no estômago como determina a literatura. Ainda, verificar a existência ou não de diferenças entre as apresentações analisadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados comprimidos e cápsulas manipuladas de nifedipino 20mg, de liberação retardada. O medicamento similar (cápsulas) utilizado nesse trabalho foi manipulado e revestido com formaldeído a 2%, em Farmácia Magistral, as outras duas amostras, comprimidos de referência e similar foram adquiridas em uma farmácia comercial.

Procedeu-se uma ampla revisão bibliográfica sobre o revestimento de comprimidos e cápsulas de liberação retardada. Em seguida realizou-se um estudo experimental para avaliar a qualidade desses medicamentos. As amostras foram assim denominadas: amostra R (comprimidos de referência), amostra S (comprimidos similar) e amostra M (cápsulas manipuladas).

Curva de calibração

Linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais a concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, cinco concentrações diferentes (BRASIL b, 2003).

Para elaborar a curva de calibração, pesou-se exatamente, 0,01 g de nifedipino matéria prima adquirida da distribuidora Galena com lote nº0608040701, transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com metanol. A seguir, retiraram-se alíquotas de 4,0; 8,0; 12; 16; e 20 mL, respectivamente, que foram diluídas em balões volumétricos de 50 mL, obtendo-se concentrações 8,0; 16; 20; 24 e 28 µg/mL.

A leitura das absorvâncias das amostras foi realizada por espectrofotometria na região do ultravioleta. O procedimento foi realizado em triplicata. Os dados obtidos foram analisados no Excel 7.0, sendo que o valor obtido com a curva, quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear definida entre as variáveis X (concentração) e Y (absorvância) (VIEIRA, 1989; VOGEL, 1992).

Tanto a técnica de doseamento quanto a curva de calibração foram realizadas nas condições conforme descreve a Tabela 1.

Tabela 1. Condições experimentais utilizadas para a execução do método por espectrofotometria na região do Ultra-Violeta.

Características	Descrição
Diluyente	Metanol
Cubeta	Quartzo com 1 cm de percurso ótico
Comprimento de onda	350 nm

Peso Médio

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos e cápsulas de cada amostra em balança analítica (OHAUS modelo AS200S). Após determinação dos pesos individuais foram calculados o peso médio, o desvio padrão, o coeficiente de variação, o limite inferior e o limite superior de confiança. Os resultados obtidos foram comparados às especificações da Farmacopéia Brasileira IV (1988), conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2. Limite de variação de peso em formas farmacêuticas

Forma farmacêutica	Peso médio ou valor nominal declarado	Limite de variação
Cápsulas gelatinosas Duras	Até 300mg Acima de 300mg	± 10% ± 7,5%
Comprimidos Revestidos	Até 25 mg Entre 25 e 150mg Entre 150 e 300mg Acima de 300mg	± 15% ± 10% ± 7,5% ± 5,0%

Fonte: FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 1988.

Teste Tempo de Desintegração para Formas de Liberação Entérica

O teste tempo de desintegração foi realizado em um desintegrador (Nova Ética modelo 301 AC) conforme descrito na Farmacopéia Brasileira IV (1988). Durante o teste os comprimidos e cápsulas são colocados individualmente em cada um dos seis tubos da cesta e, com um dispositivo mecânico, a cesta é suspensa e mergulhada no líquido de imersão apropriado, com frequência entre 29 e 32 ciclos por minuto.

A Farmacopéia Brasileira IV (1988) estabelece que comprimidos e cápsulas de liberação entérica não devem se desintegrar, após 60 minutos de teste em HCl 0,1M, a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, e devem se desintegrar totalmente na solução de tampão fosfato, pH 6,8, findo o tempo estabelecido na monografia, ou 45 minutos.

Doseamento

O doseamento consiste em comparar as absorvâncias de soluções de referência e das amostras, preparadas nas concentrações especificadas nas monografias, em condições experimentais idênticas.

A técnica de doseamento utilizada será por Espectrofotometria de Absorção na região do ultravioleta, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira IV (1996).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira IV (1996), as cápsulas de nifedipino devem conter no mínimo 90% e, no máximo, 110% da quantidade indicada de $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Para os comprimidos, mantêm-se os valores supracitados de acordo com a USP 29 (2006).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A curva de calibração é muitas vezes considerada como uma maneira de estabelecer a exatidão de um sistema de medição, ou seja, o grau de concordância entre o resultado de uma medição e um valor verdadeiro convencional do mensurando (MODELAGEM, 2003).

Na obtenção da curva de calibração foram utilizadas cinco concentrações de nifedipino (Galena) e suas respectivas absorvâncias, como mostra a Figura 2. O coeficiente de correlação obteve valor igual a 0,9954, indicando a linearidade do método pois está próximo de 1 como exige a monografia.

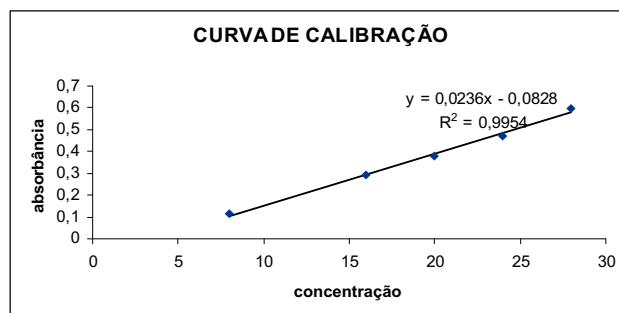


Figura 2. Representação gráfica da curva de calibração do nifedipino obtida através do método espectrofotométrico na região do ultravioleta.

Os resultados de peso médio (Tabela 3) indicam que os comprimidos e cápsulas das três amostras cumpriram com as especificações propostas pela Farmacopéia Brasileira IV (1988). Dentre as amostras estudadas, as cápsulas (amostra M) apresentaram o maior coeficiente de variação, 2,77%; as amostras R e S, 1,31% e 2,5%, respectivamente.

Na Tabela 4, pode-se verificar que em relação ao tempo de desintegração, tratando-se do meio ácido, a amostra S foi a única que cumpriu com as especificações preconizadas pela Farmacopéia Brasileira IV (1988), sendo que as amostras R e M desintegraram em menos de 10 minutos. Em meio básico, os resultados das três amostras mantiveram-se, com isto, a amostra S deixa de cumprir as especificações do compêndio oficial supracitado.

Testes realizados por outros autores em comprimidos retard, também apontam divergências com os resultados obtidos

Tabela 3. Resultados do peso médio, desvio padrão, CV%, LS e LI dos comprimidos e cápsulas manipuladas de nifedipino de liberação retardada 20 mg.

	Referência (R)	Similar (S)	Manipulado (M)
Média	0,0917	0,1716	0,1602
DP	0,0012	0,0043	0,0044
CV %	1,31	2,5	2,77
LS	0,1054	0,1968	0,1762
LI	0,0779	0,1458	0,1441

Legenda: DP – desvio padrão; CV% – coeficiente de variação; LS – limite superior; LI – limite inferior.

De acordo com Barroso (2007), a qual avaliou a capacidade de gastroresistência de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio 50mg, no teste tempo de desintegração, segundo a USP 23/ NF 18, onde foram analisadas cinco amostras de diferentes fabricantes, quando submetidas ao fluido gástrico simulado, não houve sinal de desintegração durante o período estipulado, o que provou a resistência gástrica dos comprimidos. Já, os mesmos comprimidos quando submetidos ao fluido intestinal, das cinco amostras analisadas, três, não se desintegraram no tempo preconizado, e, portanto, não passaram no teste de qualidade, pois também indicam que provavelmente não atingiriam os efeitos terapêuticos desejados.

Porém Ferreira (2006) obteve resultados satisfatórios ao produzir cápsulas retard de diclofenaco de sódio, previamente seladas com solução alcoólica a 50 % e revestidas com uma solução orgânica contendo acetoaftalato de celulose ou com Eudragit L 100. Ele conclui a viabilidade da obtenção magistral de cápsulas de liberação entérica com relativa estabilidade, no entanto é imprescindível a verificação da qualidade das mesmas através da realização do teste de desintegração e/ou do teste de dissolução para confirmar sua estabilidade.

Tabela 4. Resultados obtidos na desintegração de comprimidos e cápsulas manipuladas nas apresentações de referência e similar.

Meio	Referência (R)	Similar (S)	Manipulado (M)
Ácido	D	ND	D
Básico	D	ND	D

Legenda: D – Desintegrou; ND – Não Desintegrou.

Na técnica de doseamento, conforme os resultados apresentados na Tabela 5, a amostra R cumpriu com as especificações da literatura. As amostras S e M não cumpriram com as exigências estabelecidas na monografia oficial do fármaco.

Tabela 5. Resultados obtidos na determinação do teor de princípio ativo, através da espectrofotometria na região do ultravioleta.

Referência (R)	Similar (R)	Manipulado (M)
101,85 %	113 %	127,5 %

Observação: o teste foi realizado em triplicata.

CONCLUSÃO

Este trabalho de pesquisa teve como objetivo avaliar a qualidade de comprimidos e cápsulas manipuladas de nifedipino 20 mg, retard adquiridos em farmácias de Santo Ângelo e Ijuí, através da realização dos testes de peso médio, tempo de desintegração e teor do princípio ativo, verificando a conformidade do medicamento com as especificações farmacopeicas, procurando detectar desvios quanto à qualidade, segurança e eficácia.

A Curva de Calibração demonstrou que existe uma correlação entre concentração e absorvância, sendo o método linear.

Em relação ao teste de peso médio, observa-se que as três amostras tiveram resultados satisfatórios estando em conformidade com a Farmacopéia Brasileira IV.

No ensaio tempo de desintegração de comprimidos e cápsulas manipuladas, nenhum resultado esteve de acordo com o preconizado com a Farmacopéia Brasileira IV. Para serem considerados medicamentos retard, os mesmos não devem desintegrar-se em meio ácido (meio estomacal) e a desintegração deve ocorrer em meio básico (intestinal). Ocorreu a desintegração das amostras R e M no meio ácido, isto significa que desintegrariam no estômago, o que não é desejado, pois, o objetivo do revestimento é para que a desintegração ocorra no intestino. A amostra S não desintegrou no meio ácido o que seria desejável, no entanto, a mesma igualmente não desintegrou no meio básico. Isso indica que essa amostra passou intacta no trato gastro intestinal, não liberando o princípio ativo, conseqüentemente o medicamento não atingiria o efeito terapêutico desejado.

Os resultados obtidos no doseamento do teor de princípio ativo demonstraram que somente a amostra R foi aprovada, com um teor de 101,85 %, estando de acordo com as especificações da monografia do fármaco que permite uma variação de 90 a 110 %.

Verifica-se a importância das indústrias e farmácias magistrais de realizarem o controle de qualidade para detectarem possíveis não conformidades nos medicamentos. Dessa forma, cabe ressaltar a importância desses estabelecimentos seguirem as exigências conforme as Boas Práticas de Fabricação Medicamentos (RDC 210/03) e Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinais para uso Humano em Farmácia (RDC 67/07).

Os medicamentos devem ser utilizados somente quando estão dentro das especificações estabelecidas por compêndios oficiais, devem ser seguros e não podem colocar em risco a vida do paciente. Ainda, tem que ter eficácia e o efeito terapêutico preconizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHÉ. **P.R Vade-Mécum**. Ed Especial 2004/05. São Paulo: Soriak Comércio e Produções S.A, 2004.
2. ANSEL, H. C.; POPIVICH, N.G.; ALLEN Jr. L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. p.175-250.
3. AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.299-313.
4. BARROSO, P.O.; GONÇALVES. D. L.; SILVA, E. M.; LOPES, MICHELLE, L. S. L. Verificação da Capacidade de gastroresistência de cápsulas revestidas de diclofenaco de sódio industrializados. Revista Científica da FARMINAS –Muriaré – v. 3, n.1, sup.1, jan-abr. 2007. p.87
5. BRASIL a. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 210, de 04 de fevereiro de 2003. Boas Práticas para Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=22321&word=>. Acesso em: mai. 2008
6. BRASIL b. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&mode=PRINT_VER_SION. Acesso em: jun. 2008.
7. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC 67, de 08 de outubro 2007. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácia. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=28806&word=>. Acesso em: mai. 2008.
8. FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.
9. FARMACOPÉIA Brasileira. 4. ed. Parte II. São Paulo: Atheneu, 1996.
10. FERREIRA, Anderson O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. Juiz de Fora, 2000.
11. FERREIRA, Anderson O. **Desenvolvimento Magistral de Cápsulas Gelatinosas Duras de Liberação Entérica**. 2006. 163f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro.
12. HARVEY, Richard A.; CHAMPE, Pamela C. **Farmacologia Ilustrada**. 2. ed. Porto Alegre: Artemed Editora, 1998.
13. LACHAMAN, L.; LIEBERMANN, H. A.; KANIG, J. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Vol. I e II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.599-648.
14. MODELAGEM da Curva de Calibração. PUC – Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: http://www.maxwell.lambda.ele.puc-rio.br/cgi-in/PRG_0599.EXE/4058_4.PDF?NrOcoSis=8458&CdLinPrg=pt. Acesso em: 15 jan. 2008.
15. PRISTA, Nogueira; ALVES, Correia. A.; MORGANO, Rui. **Tecnologia Farmacêutica**. 5 ed. I Vol. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. p.2025-2053.
16. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. The National Formulary, USP 29 NF 24. Philadelphia: National Publishing, 2006.
17. VIEIRA. S; HOFFMANN. R. **Estatística Experimental**. São Paulo: Atlas. 1989. 179p.
18. VOGEL, A. I. **Análise Química Quantitativa**. 5. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1992. 712p.
19. WADE, A; WELLER, P. J. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 2. ed. American Pharmaceutical Association. 1994, 651p.