

DESENVOLVIMENTO DE CÁPSULAS DE NIFEDIPINO MICRONIZADO PELA TÉCNICA HOMEOPÁTICA E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS E REFERÊNCIA

Ana Cláudia Sales Ritter¹
Aline Marques Rosa²
Wilsione José Carneiro³

Resumo:

O nifedipino é um fármaco vasodilatador utilizado para tratar doenças como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e angina de peito. O desenvolvimento de formulações farmacêuticas é importante para gerar novas opções terapêuticas. Com isso, os objetivos deste trabalho foram desenvolver formulações em cápsulas magistrais contendo nifedipino micronizado pela técnica da trituração proposta por Hahneman, e avaliar a qualidade físico-química dos medicamentos manipulados e referência de acordo com a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira. Após a realização dos testes, notou-se que em sua maioria, as amostras apresentaram resultados dentro dos parâmetros exigidos pelo compêndio oficial para os parâmetros de descrição, peso médio, uniformidade de doses unitárias, umidade, desintegração e doseamento. Para o teste de dissolução, foi possível observar que as amostras analisadas não obtiveram resultados satisfatórios e a liberação do insumo farmacêutico ativo no meio de dissolução foi abaixo do especificado pela Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. A quantidade de fármaco liberada em 20 (vinte) minutos no meio de dissolução para as formulações A (5,78 a 6,85 %), B (5,57 a 7,85 %) e C (6,50 a 7,09%) e para os medicamentos REF 1 (21,66 a 22,33 %) não atingiram os 80,0 + 5 % que é o estabelecido pelo compêndio oficial. Pelos estudos realizados e encontrados na literatura, sugere-se uma revisão no ensaio de dissolução proposto pela monografia de nifedipino cápsulas da Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., para que os laboratórios de saúde possam realizar os testes de controle de qualidade físico-químico deste medicamentos de maneira segura e confiável.

Palavras chave: Controle de qualidade. Nifedipino. Solubilidade.

¹ Graduada em Farmácia. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Campus Universitário do Araguaia (CUA). ORCID: 0009-0006-3261-5239. E-mail: anasales1@hotmail.com. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2986048655521148>.

² Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). ORCID: 0009-0009-4063-1062. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1050352401874943>.

³ Doutor em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Campus Universitário do Araguaia (CUA). ORCID: 0009-0007-9738-8505. E-mail: wilsione.carneiro@ufmt.br. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5779208233851255>.

DEVELOPMENT OF MICRONIZED NIFEDIPINE CAPSULES USING THE HOMEOPATHIC TECHNIQUE AND ASSESSMENT OF THE PHYSICO-CHEMICAL QUALITY OF MANIPULATED AND REFERENCE DRUGS

Abstract:

Nifedipine is a vasodilator drug used to treat conditions such as high blood pressure, heart failure and angina pectoris. The development of pharmaceutical formulations is important to generate new therapeutic options. Therefore, the objectives of this work were to develop formulations in magisterial capsules containing nifedipine micronized by the trituration technique proposed by Hahneman, and to assess the physical-chemical quality of the compounded and reference drugs according to the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia. After carrying out the tests, it was noted that most of the samples presented results within the parameters required by the official compendium for the parameters of description, average weight, uniformity of unit doses, humidity, disintegration and dosage. For the dissolution test, it was possible to observe that the analyzed samples did not obtain satisfactory results and the release of the active pharmaceutical ingredient in the dissolution medium was below that specified by the Brazilian Pharmacopoeia 6th Ed. The amount of drug released in 20 (twenty) minutes in the dissolution medium for formulations A (5.78 to 6.85%), B (5.57 to 7.85%) and C (6.50 to 7.09%) and for REF 1 drugs (21.66 to 22.33%) did not reach the 80.0 ± 5% established by the official compendium. Based on the studies carried out and found in the literature, a review of the dissolution test proposed by the monograph of nifedipine capsules of the Brazilian Pharmacopoeia 6th Ed. is suggested, so that health laboratories can carry out the physical-chemical quality control tests of these drugs in a safe and reliable way.

Keywords: Quality control. Nifedipine. Solubility.

DESARROLLO DE CÁPSULAS DE NIFEDIPINA MICRONIZADA MEDIANTE LA TÉCNICA HOMEOPÁTICA Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FISICOQUÍMICA DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS Y DE REFERENCIA

Resumen:

La nifedipina es un fármaco vasodilatador que se usa para tratar afecciones como la presión arterial alta, la insuficiencia cardíaca y la angina de pecho. El desarrollo de formulaciones farmacéuticas es importante para generar nuevas opciones terapéuticas. Por lo tanto, los objetivos de este trabajo fueron desarrollar formulaciones magistrales en cápsulas que contengan nifedipina micronizada por la técnica de trituración propuesta por Hahneman, y

evaluar la calidad físico-química de los medicamentos compuestos y de referencia de acuerdo con la 6ª edición de la Farmacopea Brasileña. Luego de realizadas las pruebas, se observó que la mayoría de las muestras presentaron resultados dentro de los parámetros exigidos por el compendio oficial, para los parámetros de descripción: peso promedio, uniformidad de dosis unitarias, humedad, disgregación y dosificación. Para la prueba de disolución, fue posible observar que las muestras analizadas no obtuvieron resultados satisfactorios y la liberación del ingrediente farmacéutico activo en el medio de disolución estuvo por debajo de lo especificado por la Farmacopea Brasileña 6ª Ed. La cantidad de fármaco liberado en 20 (veinte) minutos en el medio de disolución para las formulaciones A (5,78 a 6,85%), B (5,57 a 7,85%) y C (6,50 a 7,09%) y para los fármacos REF 1 (21,66 a 22,33%) no alcanzó el 80,0 + 5% establecido por el compendio oficial. Con base en los estudios realizados y encontrados en la literatura, se sugiere una revisión de la prueba de disolución propuesta por la monografía de las cápsulas de nifedipina de la Farmacopea Brasileña 6ª Ed., para que los laboratorios de salud puedan realizar las pruebas de control de calidad físico-químicas de estos medicamentos de manera segura y confiable.

Palabras-clave: Control de calidad. Nifedipina. Solubilidad.

Introdução

O Nifedipino (NIF) (Figura 1) é um potente vasodilatador e é empregado no tratamento de diversas doenças cardiovasculares e pode ser preparado magistralmente, o que relaciona este fato ao desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas. Este insumo farmacêutico ativo age nos canais de cálcio dependentes de voltagem, ou nos canais do retículo sarcoplasmático na recaptação ou liberação de Ca^{2+} com o objetivo de relaxar a musculatura lisa vascular (BRASIL, 2019b; RANG & DALE, 2012).

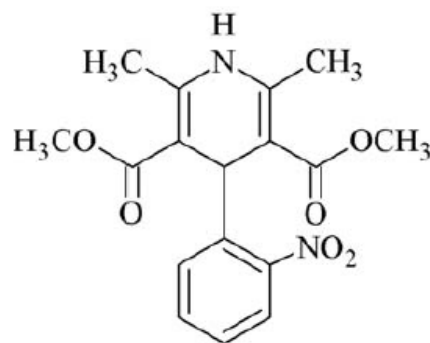


Figura 1: Estrutura química de Nifedipino (BRASIL, 2019b).

A administração de NIF é por via oral e sua biodisponibilidade pode chegar até 86 % devido ao metabolismo de primeira passagem. O metabolismo é hepático e intestinal e ocorre por processos de oxidação e a excreção de seus metabólitos é realizada via renal e em menor quantidade pela bile (GOODMAN E GILMAN, 2012).

O desenvolvimento de novas formulações permite estudar o comportamento dos fármacos para torna-los mais seguros e viáveis aos pacientes. A utilização de excipientes é um fator chave durante o período de desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Características físico-químicas também devem ser levadas em consideração para o desenvolvimento adequado de uma nova formulação. (MIRANDA, CARDOSO, MORAES, 2013; GOMES, SOUZA, VIDAL, 2015).

O desenvolvimento de novas tecnologias farmacêuticas é alvo de grande estudo e seu principal objetivo é a inclusão de medicamentos eficazes com técnicas eficientes e por um baixo custo benefício. Estudos de compatibilidade do fármaco com o excipiente é um fator de suma importância para entender as possíveis interferências que ocorrem em uma formulação de novas formas farmacêuticas (MATOS, 2012).

Tanto os medicamentos magistrais quanto os produzidos através de outras técnicas devem ser seguros, pois erros de doses podem afetar de forma grave a homeostasia do organismo do paciente. Órgãos como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentam e fiscalizam os estabelecimentos de saúde para assegurar a qualidade ofertada pelos diversos setores farmacêuticos (ANVISA, 2005).

O NIF, apresenta nome químico de éster 3,5-dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil) -3,5-piridinadicarboxílico, e possui a fórmula molecular $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

É encontrado na forma de cristais amarelos insolúveis em água e solúvel em acetato de etila. (BRASIL, 2019b; RANG & DALE, 2012).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o NIF é um fármaco de classe II, ou seja, a sua dissolução é comprometida porque apresenta baixa solubilidade. Com isto, ao se desenvolver uma formulação farmacêutica, emprega-se excipientes que facilitem a sua dissolução, ou até mesmo uma mistura destes (SOUZA, ALÉSSIO, GOMES, 2009).

Um mecanismo importante no controle de qualidade é avaliar a solubilidade e esta pode ser definida como a capacidade do fármaco de se dissolver em um meio específico. Diversos fatores afetam a solubilidade das substâncias, dentre eles pode-se citar a velocidade de dissolução, o tamanho das partículas, a temperatura, a natureza do meio de dissolução, a presença de interferentes e sua estrutura molecular (AULTON, 2005).

A micronização é uma técnica empregada para diminuir o tamanho das partículas, o que confere uma maior solubilidade do fármaco devido a um tamanho reduzido das partículas e um aumento da superfície de contato com os fluidos biológicos. Somado a estes fatores, a micronização permite uma rápida dissolução (MARCOLONGO, 2003). Os estudos de Teixeira (2011), demonstram que o método farmacotécnico de dinamização proposto por Hahneman de drogas insolúveis é constituído por triturações e raspagens constantes, e isto contribui para aumentar a solubilização e dissolução dos insumos farmacêuticos ativos.

A avaliação da qualidade físico-química do medicamento permite estabelecer o comportamento *in vitro* dos produtos farmacêuticos e relaciona-los com características observadas *in vivo*. O controle de qualidade das formulações farmacêuticas é um meio de assegurar que todo o processo magistral é realizado de maneira adequada e segura. (MARCOLONGO, 2003).

Avaliar os parâmetros de qualidade dos produtos farmacêuticos são medidas imprescindíveis na segurança dos medicamentos magistrais e por isso devem ser alvo de estudos contínuos, para que os resultados encontrados alcancem a comunidade científica, pois assim, os laboratórios que manipulam medicamentos sempre serão cobradas e terão seriedade ao desenvolver uma formulação farmacêutica, garantindo assim uma terapia adequada ao paciente (MARTELETO, VICENTINO, GOMES, 2010).

A espectrofotometria com absorção da região ultravioleta é um instrumento analítico utilizado no controle de qualidade para quantificar o NIF. Além desta ferramenta, é

encontrada na literatura análises de NIF por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para realizar testes de identificação, doseamento e dissolução (BRASIL, 2019a; LEITE, 2014).

Diante disso, os objetivos deste trabalho foram desenvolver formulações em cápsulas magistrais contendo 20 mg de NIF micronizado pela técnica da trituração proposta por Hahneman, e avaliar a qualidade físico-química dos medicamentos manipulados e referência, por meio dos testes de descrição do produto, peso médio, umidade, desintegração, uniformidade, doseamento e dissolução.

Materiais e método

Substância Química de Referência, Amostras, Soluções e Reagentes

Foi utilizado por doação a Substância Química de Referência de NIF com grau de pureza de 99,90 %. Foram desenvolvidas três (3) diferentes formulações farmacêuticas contendo 20,00 mg de NIF por cápsula. Estas unidades foram manipuladas para conter um peso médio de 250,00 mg. As especialidades farmacêuticas desenvolvidas e manipuladas foram denominadas de A, B e C.

Os excipientes empregados nas manipulações foram: manitol, glicolato amido de sódio, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e aerosil (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000; VILLANOVA, DE SÁ, 2009). Preparou-se uma formulação placebo, isenta de fármaco, nas mesmas concentrações das especialidades farmacêuticas A, B e C.

Foi adquirido no mercado farmacêutico cápsulas gelatinosa mole, denominadas de REF 1, com dosagem de 10 mg de NIF.

A solução de fluido gástrico simulado (sem enzima) utilizado como meio de dissolução foi preparado dissolvendo 2,00 gramas de cloreto de sódio em 100,00 mL de água purificada. Em seguida, foi adicionado 7 mL de ácido clorídrico (37%) e diluiu a solução para 1.000,00 mL com água purificada. O pH foi ajustado para $1,2 \pm 0,1$ com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio a 10 M.

Os reagentes utilizados (metanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico e hidróxido de sódio), eram de grau de pureza analítica (p.a).

Equipamentos

Balança analítica (Celtac, mod. FA2104N e Shimadzu, mod. AY220), balança analisadora de umidade por infravermelho (Gehaka, mod. IV2000), banho de ultrassom (Unique, mod. USC – 2800), desintegrador (Nova Ética, mod. 301AC/03), dissolutor (Dissolution tester LS – Logen Scientific), pHmetro (Hanna mod. Edge) e espectrofotômetro UV-VIS (Biospectro, mod. SP – 220 e Thermo Fischer Scientific mod. Evolution 60).

Método

Micronização do fármaco

Para o desenvolvimento das formulações, realizou-se o processo de micronização do fármaco com o objetivo de aumentar a sua dissolução, visto que o NIF é um fármaco que pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, em que a solubilidade é um fator limitante no desenvolvimento magistral (SOUZA, ALÉSSIO, GOMES, 2009).

O processo foi realizado de acordo com a técnica Hahnemanniana, um método contínuo de uma hora constituído de triturações e raspagens. O fármaco foi dividido em três partes iguais e a técnica foi realizada com auxílio de gral e pistilo. Adicionou-se individualmente cada parte no gral, e em cada partição, triturou-se o fármaco por 6 minutos e raspou-se por 4 minutos. O mesmo procedimento foi realizado duas vezes para cada parte dividida (BRASIL, 2011).

Desenvolvimento das formulações e manipulação das cápsulas

Desenvolveu-se três formulações de cápsulas duras denominadas de A, B e C contendo 20,00 mg de NIF, e a escolha dos excipientes foi realizada através dos estudos de Miranda (2013), em que o autor afirmou que para melhorar a dissolução devem ser empregados excipientes que facilitem a solubilização do fármaco no meio de dissolução.

Após a escolha dos excipientes, desenvolveu-se as formulações conforme a tabela 1, que representa a concentração em porcentagem de NIF micronizado e dos adjuvantes utilizados nas formulações A, B e C.

Tabela 1. Composição e concentrações das matérias primas utilizadas nas formulações farmacêuticas A, B e C das cápsulas com 20,00 mg de NIF micronizado.

FORMULAÇÕES	A	B	C
	%	%	%
NIF micronizado	18,5	18,5	18,5
Manitol	77,3	75,5	73,5
Amido glicolato de sódio	3,0	4,0	5,0
Estearato de magnésio	0,5	1,0	1,5
Lauril sulfato de sódio	0,2	0,5	1,0
Aerosil	0,5	0,5	0,5

A mistura dos pós foi realizada com o auxílio de grau e pistilo e em um tabuleiro número três, realizou-se separadamente o encapsulamento das formulações até a obtenção das cápsulas (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000).

Avaliação da qualidade físico-química das cápsulas

Para a realização dos testes de controle de qualidade físico-químico das cápsulas de NIF, utilizou-se a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a). Todas as cápsulas foram submetidas aos seguintes ensaios: descrição do produto, determinação do peso médio, uniformidade, umidade, desintegração, doseamento e dissolução.

Descrição do produto

Analisou-se de forma visual as cápsulas para observar as características de cor, tamanho, odor e conteúdo.

Determinação do peso médio

Para cada formulação, pesou-se separadamente 20 cápsulas, removeu o conteúdo das unidades e depois pesou-se novamente, porém para as cápsulas moles, após a remoção do líquido, lavou-se o interior das cápsulas individualmente com porções de metanol e as deixou expostas a temperatura ambiente para evaporação completa do solvente, e então pesou-se as cápsulas vazias. O peso do conteúdo foi obtido através da diferença de valores entre as cápsulas cheias e as vazias e a partir destes resultados foi possível calcular o desvio padrão relativo das unidades avaliadas.

Uniformidade

Para realizar o teste separou 30 cápsulas de cada amostra, e aleatoriamente foram escolhidas 10 unidades para realizar o ensaio. Pesou-se as cápsulas e o conteúdo foi transferido, individualmente, para um balão volumétrico de 200,00 mL, em seguida o volume foi completado com metanol e homogeneizado. Transferiu-se 5,00 mL de cada amostra para um balão volumétrico de mesmo volume, e completou-se o volume com metanol, e ajustou-se a concentração para 0,005 % (p/v). A solução contendo a SQR foi preparada na mesma condição e concentração e o metanol foi utilizado para ajuste do zero.

As absorbâncias foram medidas em 350 nm, conforme estabelecido pela monografia e foram realizados os cálculos da quantidade de NIF em cada dose unitária. A partir da média (\bar{X}) do teor das doses unitárias, calculou-se o valor de aceitação (VA), conforme as equações 1, 2 e 3. O desvio padrão (DP) corresponde ao desvio padrão da média \bar{X} .

- Se $98,5 \% \leq \bar{X} \leq 101,5 \% \rightarrow VA = 2,4 \times DP$ (Equação 1)
- Se $\bar{X} < 98,5 \% \rightarrow VA = 98,5 - \bar{X} + 2,4 \times DP$ (Equação 2)
- Se $\bar{X} > 101,5 \rightarrow VA = \bar{X} - 101,5 + 2,4 \times DP$ (Equação 3)

Umidade

Para a determinação de umidade nas formulações, utilizou-se uma balança analisadora de umidade por infravermelho e foi acrescentado uma quantidade aproximada de 1 g da

formulação a uma temperatura de 105°C por 5 minutos. Todos os testes foram realizados em triplicata para aumentar a confiabilidade dos resultados, e a partir disso, calculou-se a média de umidade para cada formulação analisada.

Desintegração

A desintegração das cápsulas ocorreu a partir da escolha aleatória de 6 unidades de cada formulação. As cápsulas duras foram observadas por 45 minutos e as cápsulas gelatinosas moles por 30 minutos, ambas no aparelho desintegrador com água purificada a uma temperatura de 37° C ± 1° C.

Doseamento

De acordo com o compêndio oficial, foram selecionadas 10 cápsulas de cada amostra, e realizou-se o teste ao abrigo da luz. Após a remoção do conteúdo das cápsulas, o interior de cada unidade foi lavado com porções de metanol. Os líquidos de lavagem juntamente com o conteúdo das cápsulas foram inseridos individualmente em um balão volumétrico de 100,00 mL, em seguida completou o volume com metanol e agitou mecanicamente por 15 minutos. Realizou-se diluições sucessivas com metanol até a concentração de 0,005 % (p/v).

Para a leitura das amostras, foi ajustado o zero no espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda de 350 nm. A solução contendo a SQR foi preparada na concentração de 0,005 % (p/v). A leitura das amostras foram realizadas em triplicata, e calculou-se o teor a partir da equação 4.

$$\text{Teor \%} = \frac{\bar{X} \text{ ABS } A}{\bar{X} \text{ ABS } SQR} \times 100$$

(Equação 4)

Em que $\bar{X} \text{ ABS } A$: média das absorvâncias das leituras realizadas para a amostra e $\bar{X} \text{ ABS } SQR$: é a média das absorvâncias das leituras realizadas para a SQR.

Dissolução

As cubas do dissolutor foram completadas com 900 mL de fluido gástrico sem pepsina. Para a realização do teste, utilizou-se o método de cestas com rotação de 50 rpm na temperatura de 37 °C. Após o tempo de 20 minutos, retirou-se uma alíquota de 20 mL do meio de dissolução e filtrou a solução em papel de filtro faixa preta.

Para as cápsulas do REF 1, com dosagem de 10 mg, a concentração encontrada após o teste de dissolução foi de 0,001 % (p/v), e para as amostras com dosagem de 20 mg, a concentração final obtida foi de 0,002 % (p/v), ambas as concentrações das soluções eram menores do que a especificada pela monografia do produto. Foram preparadas soluções contendo a SQR nas concentrações de 0,001 % e 0,002 % para a leitura das amostras.

Em seguida, as soluções foram levadas para leitura no espectrofotômetro na região UV e o comprimento de onda utilizado foi de 340 nm. Realizou a leitura do branco com o uso do meio de dissolução. A quantidade (Q) de NIF dissolvida foi calculada através da equação 5.

$$Q \% = \frac{\bar{X} ABS A}{\bar{X} ABS SQR} \times 100 \quad \text{(Equação 5)}$$

Em que: $\bar{X} ABS A$ corresponde às absorvâncias de leitura das amostras e $\bar{X} ABS SQR$ corresponde às absorvâncias de leitura da SQR.

Avaliação dos dados

A análise dos dados foi realizada com o software Excel 2016, e a partir deste programa, foi calculado todos os resultados e os dados foram analisados individualmente.

Resultados e Discussão

O sucesso do desenvolvimento de formulações farmacêuticas também está diretamente relacionado com o processo de escolha dos excipientes utilizados. Os excipientes das formulações A, B e C foram selecionados de acordo com os estudos de Miranda, Cardoso e Moraes em 2013, que discorre acerca dos diferentes excipientes empregados para cada uma

das classes do SCB. Para o NIF, o objetivo principal dos excipientes é auxiliar na solubilidade do fármaco, porque este insumo farmacêutico ativo pertence à classe II do SCB.

As cápsulas em geral, como medicamentos sólidos, são descritas por Rafael e Faria (2013), como as formas farmacêuticas de maior aceitação e utilização pela população, por mascararem sabores e odores desagradáveis e manterem uma posologia mais adequada do que quando comparadas à outras formas farmacêuticas.

A padronização de cores das cápsulas das formulações desenvolvidas pode ser um fator positivo no tratamento de idosos hipertensos, pois evita que eles troquem as medicações, o que resulta em uma terapia medicamentosa bem-sucedida. Como Silva (2017) relatou, há diferentes mecanismos que são adotados por idosos para se lembrarem de todas as medicações tomadas durante o dia. Isso se dá devido ao grande número de doenças crônicas que acometem a terceira idade, o que contribui para que os pacientes desta classe sejam, em sua maioria, polimedicados.

As amostras REF 1 encontradas na forma de cápsulas gelatinosas moles podem ser descritas como alongadas e de cor laranja, que contém o fármaco e os excipientes na forma líquida, com cor laranja e leve odor de menta. As formulações A, B e C propostas neste trabalho, são na forma de cápsulas gelatinosas duras, bicolores (branco e verde) de tamanho nº 3, que contém o fármaco e os excipientes em pó, na cor amarela, o que demonstra uma padronização do tamanho das cápsulas para a sua manipulação.

O peso médio encontrado para a amostra REF 1 foi $578,8 \pm 0,72$ mg. As formulações manipuladas obtiveram pesos médios diferentes, sendo que para a formulação A o peso médio foi de $187,19 \pm 3,71$ mg, ao passo que para B, foi de $163,04 \pm 3,88$ mg. Por último, para a amostra C foi encontrado uma massa de $168,28 \pm 5,89$ mg (Tabela 2). Para as cápsulas com mais de 300 mg a variação aceitável é de $\pm 7,50$ % e, para as formulações com menos de 300 mg a variação é de $\pm 10,00$ %, conforme especificado pela monografia do produto. Os valores de peso médio das amostras analisadas estão de acordo com as especificações da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira.

Júnior e Adams (2004), em seus resultados sobre o peso médio de cápsulas magistrais, demonstraram irregularidade de peso entre as diferentes farmácias analisadas. Isso demonstra que muitas vezes a etapa de espalhamento de pó pelo tabuleiro realizada pelas

farmácias de manipulação pode ser ineficaz ou insuficiente, o que permite uma variação do peso.

Por sua vez, Awada *et al.* (2014) avaliaram se as diferentes metodologias empregadas no processo de mistura dos pós durante a manipulação de cápsulas interferiam no peso médio obtido, e concluíram que os diferentes pesos médios encontrados não tinham relação com o processo utilizado pelas farmácias analisadas.

Os gráficos de dispersão para os diferentes pesos médios das amostras analisadas apresentaram uma grande variação dos pontos entre a média e os limites superior e inferior. As amostras que apresentaram uma unidade fora dos limites superior e inferior foram as formulações farmacêuticas A e C (Figura 2). Nenhuma das formulações farmacêuticas (REF 1, A, B e C) apresentaram mais que duas unidades fora do especificado pela monografia oficial (Figura 2).

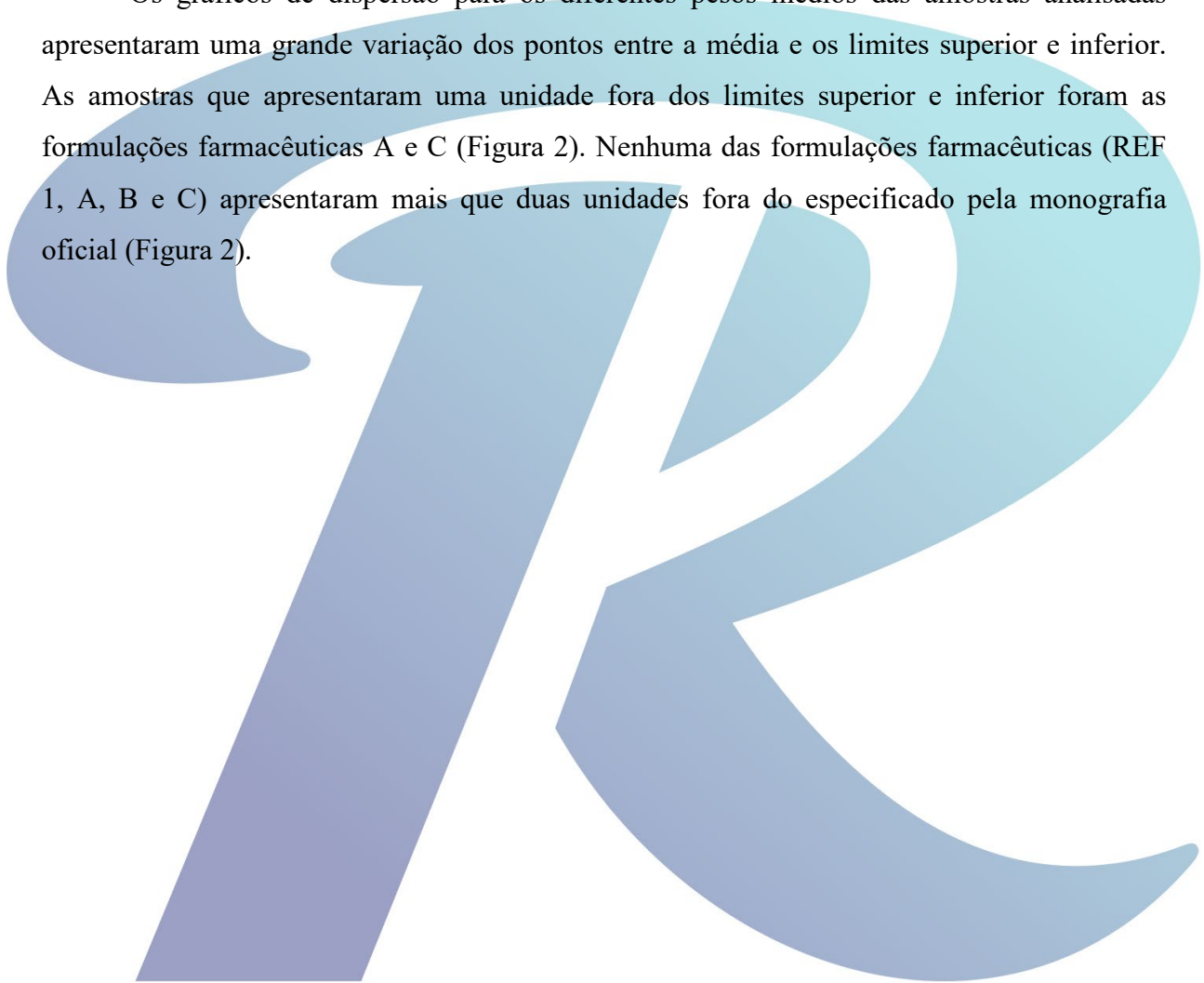
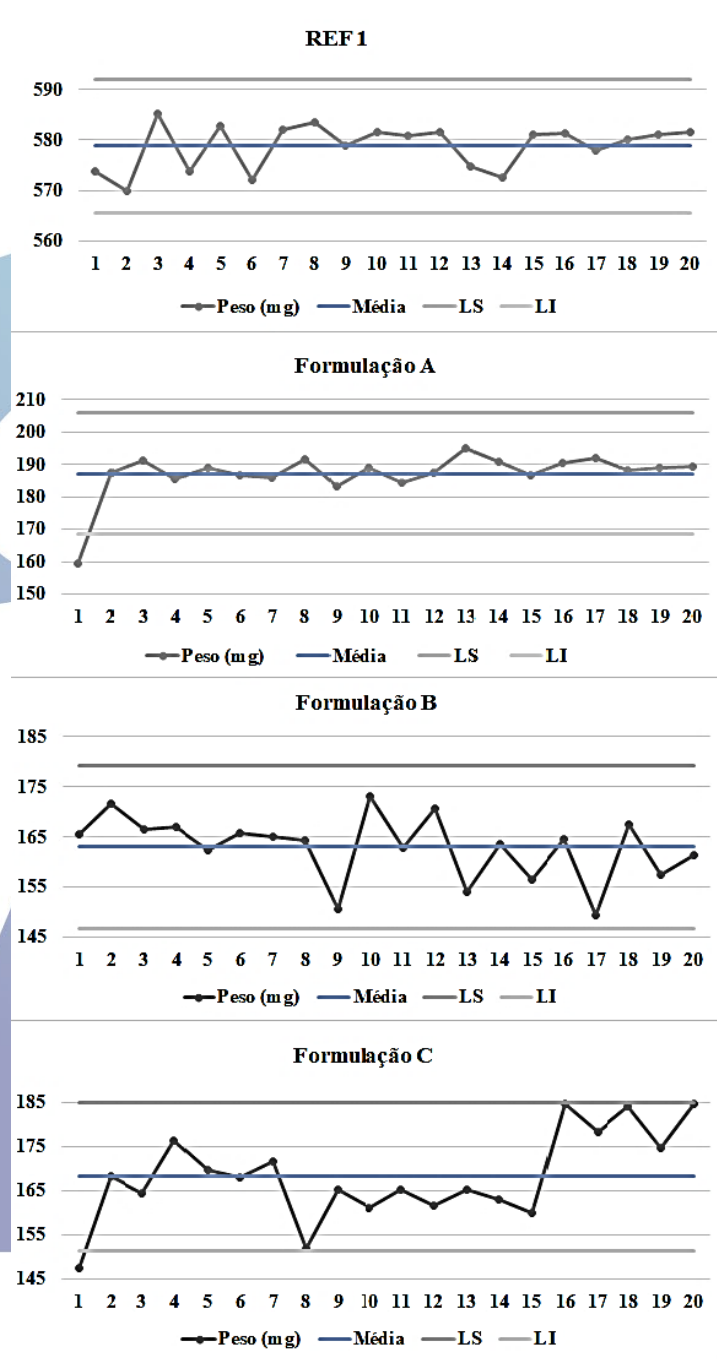


Figura 2: Gráficos de dispersão de pontos encontrados após a realização do ensaio de peso médio de cada uma das amostras analisadas.



Os resultados encontrados para o ensaio de uniformidade de conteúdo se mostraram de acordo com as especificações do compêndio oficial, ou seja, com um Valor de Aceitação (VA) menor que 15,0 (L1 – valor máximo permitido para o VA). O REF 1 obteve um VA = 14,74. Já as formulações desenvolvidas neste trabalho (A, B e C) obtiveram um VA de 8,67; 7,09 e 7,75, respectivamente (Tabela 2).

Os ensaios de uniformidade, visam estabelecer a quantidade em mg de fármaco presente em cada unidade analisada. Este é um meio de assegurar que as cápsulas tenham dosagens semelhantes, para que os pacientes sejam tratados de forma segura e sem variações significativas de dosagens (MARIA, SANTINHO, 2008).

Pereira e Oliveira (2017), em seus estudos demonstraram a importância da uniformidade de conteúdo nas doses unitárias, pois quando esta não é compatível com as especificações da legislação, os pacientes correm risco de vida ao utilizar o medicamento. Em sua discussão, eles abordaram o caso de um paciente que ao ingerir cápsulas de um medicamento manipulado acima da dosagem, o mesmo veio a óbito após 4 horas de entrada no hospital.

O controle de qualidade a partir do teste de umidade, realizado em triplicata, tem resultados satisfatórios para as formulações A, B e C, com valores encontrados de 1,6 %, 1,8 % e 2,5 %, respectivamente, visto que é aceitável até 5 % de umidade na formulação, de acordo com a 6ª Ed. da Farmacopeia Brasileira. Para o REF 1, não foi realizado este teste, porque o produto é envasado em cápsulas moles (Tabela 2).

Altos teores de umidade em fármacos podem provocar uma instabilidade físico-química da formulação e alterar a qualidade, segurança e eficácia terapêutica do medicamento. Além disso o NIF é um fármaco altamente reativo, que pode sofrer processos de oxidação se expostos a um determinado tempo em temperatura ambiente. Tudo isso está relacionado com as condições de armazenamento e manipulação dentro do laboratório farmacêutico (SILVA *et al.*, 2017).

O tempo de desintegração das cápsulas teve como resultado para as formulações A, B e C, respectivamente: 130 segundos (s); 140 s e 125 s. Já para o medicamento REF 1, o resultado encontrado foi 110 s (Tabela 2). A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que todas as cápsulas cumpriram o teste, de acordo com a monografia do produto.

O tempo de desintegração e a biodisponibilidade do fármaco estão diretamente correlacionados, pois caso o medicamento não esteja totalmente desintegrado, o fármaco não conseguirá atingir o seu sítio de absorção, e isso comprometerá a biodisponibilidade do fármaco (FEITOSA, 2015).

O doseamento para cada uma das amostras apresentou resultados satisfatórios, pois de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, as formas farmacêuticas de NIF devem apresentar um teor de 90,00 a 110,00 % (BRASIL, 2019a). Os teores encontrados para as formulações A (99,68 %), B (99,52 %) , C (109,46 %) e REF 1 (95,93 %) estão dentro dos parâmetros estabelecidos pela monografia do produto (Tabela 2). Pelos resultados encontrados podemos observar que o processo de micronização de NIF pode ter contribuído para a solubilização do fármaco.

As amostras analisadas neste estudo, apresentaram resultados de teor dentro do especificado pela monografia, o que comprova a capacidade das cápsulas de produzirem o efeito terapêutico desejado. De acordo com Matsutani e Mitraud (2017), este parâmetro de qualidade permitem uma administração segura do medicamento, evita subdosagens ou dosagens que são tóxicas.

Há diversos estudos que demonstram o doseamento de medicamentos magistrais, e em sua maioria os estudos são positivos em seus resultados, ou seja, é possível dizer que as farmácias analisadas por diferentes autores estão de acordo com o parâmetro de qualidade para teor imposto pela legislação vigente (PEREIRA, OLIVEIRA, 2017).

Tabela 2: Resultados dos ensaios de peso médio, uniformidade, umidade, desintegração e doseamento das cápsulas de NIF referente as amostras REF 1, A, B e C.

AMOSTRAS	REF 1	A	B	C
TESTES				
P.M. (mg)	578,8	187,19	163,04	168,28
DPR (%) do P.M.	0,72	3,71	3,88	5,89
VA	14,74	8,67	7,09	7,75
Umidade (%)	-	1,6	1,8	2,5
Desintegração (s)	110	130	140	125
Doseamento (%)	95,93	99,68	99,52	109,46

Legenda: Miligramas (mg); peso médio (P.M.); valor de Aceitação (V.A.), porcentagem (%) e segundos (s).

A dissolução de NIF é um fator limitante na sua absorção e os resultados obtidos neste trabalho exemplificaram a baixa solubilidade deste fármaco no meio de dissolução proposto pela Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. A quantidade de fármaco liberada para o meio de dissolução e especificada pela monografia do produto é de 80,0 + 5 % do declarado pela dosagem de NIF. A quantidade de NIF micronizado liberada para o meio, após o tempo de dissolução das amostras A (Q = 5,78 a 6,85 %), B (Q= 5,57 a 7,85 %) e C (Q = 6,50 a 7,09 %), foi abaixo do especificado pela monografia do insumo farmacêutico ativo, isso também foi observado para o REF 1 (Q= 21,66 a 22,33 %) (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados do teste de dissolução das cápsulas de NIF referente as apresentações farmacêuticas REF1, A, B e C em fluido gástrico simulado (sem enzima) pH= 1,2.

	CUBA	CUBA	CUBA	CUBA	CUBA	CUBA
AMOSTRAS	1	2	3	4	5	6
	%	%	%	%	%	%
REF 1	22,22	22,00	22,22	22,33	21,66	21,66
A	6,57	5,92	6,28	6,85	5,85	5,78
B	5,57	6,35	6,07	6,9	7,14	7,85
C	7,09	6,50	6,52	6,78	6,52	7,05

Legenda: Porcentagem dissolvida (%).

O NIF é um fármaco com solubilidade reduzida, e isto interfere diretamente em sua dissolução. Os estudos de Marcolongo (2003) demonstraram que nem sempre o pH em que ocorre a absorção do fármaco é o mesmo pH em que o fármaco é solúvel. Maria e Santinho (2008), também demonstraram uma baixa quantidade de nifedipino liberada após o tempo de dissolução estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, o que mais uma vez comprovou a baixa solubilidade de NIF em meio ácido.

Apesar do desenvolvimento das formulações deste estudo serem específicos para auxiliar na dissolução de NIF, não foi possível encontrar uma formulação que mais se adequou aos parâmetros de dissolução. Os mesmos resultados foram encontrados por Souza, Aléssio e Gomes (2009), ao tentarem desenvolver um excipiente específico para o NIF.

Garbacz *et al.* (2009), apresentam resultados da avaliação da solubilidade de diferentes apresentações comerciais de NIF com condições iguais de temperatura e aparatos, porém meios de dissolução com diferentes valores de pH (pH = 1,2; 4,5 e 6,8) e demonstraram que conforme o pH foi aumentado, o fármaco foi encontrado mais solúvel no meio, o que reforça a solubilidade deste insumo farmacêutico ativo em meio básico.

Há no mercado muitas apresentações farmacêuticas que apresentam o NIF como fármaco e muitos estudos de dissolução demonstram uma melhor solubilidade do insumo farmacêutico ativo em tampão fosfato, o que está comprovado no trabalho realizado por

Grundy *et al.* em 1997, que propuseram um modelo de dissolução denominado sistema terapêutico gastrointestinal, e que possibilitou a solubilização do fármaco na solução tampão fosfato.

César (2006) em sua discussão acerca do método Hahnemanniano evidenciou a eficácia da técnica da trituração, e descreveu que este processo contribui para aumentar a solubilidade dos fármacos utilizados no tratamento de doenças crônicas. Hahneman ao utilizar a técnica de trituração notou um aumento na solubilização das drogas quando dissolvidas em água ou em álcool.

O NIF possui dificuldade de solubilização por ser da classe II do SCB, e é comprovado pela literatura que a técnica de trituração homeopática de Hahneman que é empregada para micronizar drogas contribui para a solubilização de fármaco em um solvente adequado. Neste trabalho ficou evidente a baixa solubilidade de NIF micronizado no fluido gástrico simulado (sem enzima) pH=1,2, e isso também pode ser observado pelos estudos realizados por Maria e Santinho (2008), Garbacz *et al.* (2009) e Souza, Aléssio e Gomes (2009), que também demonstraram que a solubilidade de NIF em meio ácido não é adequada para realizar o ensaio de dissolução para medicamentos que contém NIF como fármaco.

Considerações Finais

Os resultados encontrados para peso médio, umidade, desintegração, uniformidade e doseamento cumpriram com os seus parâmetros de qualidade propostos pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição.

Pelos resultados encontrados no ensaio de teor podemos observar que o processo de micronização realizado pela técnica de trituração homeopática de Hahneman pode ter contribuído para a análise e solubilização de NIF.

É possível perceber, após a análise de todos os resultados, que as formulações farmacêuticas magistrais A, B e C apresentaram qualidade semelhante quando comparadas com o medicamento industrial, porém pelo ensaio de dissolução do fármaco proposto pela Farmacopeia Brasileira, é observado que todas as formulações apresentaram a quantidade de fármaco dissolvida no meio abaixo do especificado pela monografia do produto, e isso é um fator limitante no desenvolvimento de uma formulação farmacêutica.

Pelos estudos realizados e encontrados na literatura, sugere-se uma revisão no ensaio de dissolução proposto pela monografia de NIF cápsulas da Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, para que os laboratórios de saúde possam realizar os testes de controle de qualidade físico-químico deste medicamento de maneira segura e confiável.

Diante disso, a avaliação da qualidade das formas farmacêuticas tem implicações para a qualidade e segurança dos medicamentos, e isso deve ser considerado pelos profissionais de saúde para salvaguardar a terapêutica dos pacientes e inspecionar os produtos disponíveis no mercado farmacêutico.

Agradecimentos

À farmácia de manipulação Barra Pharma por doar todo o material necessário para o desenvolvimento das formulações utilizadas neste trabalho. À empresa de biodiesel Bio Vida por fornecer o metanol que foi utilizado para a realização dos testes. Ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul por realizar o ensaio de dissolução deste trabalho.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Subsídios à discussão sobre a proposta de regulação para as farmácias magistrais. **Rev. Saúde Pública** [online] 2005, [acessado em 2018 Jan 17]; 39(4): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v39n4/25547.pdf>.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, J. R. L. V. **Farmácia: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier; 2000.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

AWADA, M. A, BANDEIRA, P. A. F, BELIZÁRIO, G. S., MAZZEO, L. B., MENDES, A. R., PALERMO, J. M., RODRIGUES, B. S., SANTANA, L. O., TACCONI, I. D. R. G.B., UETA, B. M., OLIVEIRA, A. C., FARIA, L. G., FERRARINI, M. Avaliação dos métodos de manipulação de cápsulas utilizados em farmácia magistral. **III Simpósio de Assistência Farmacêutica**; 2014 24 de Maio; São Paulo.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Volume 2. 6ª ed. Brasília, 2019b.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Volume 1. Brasília: ANVISA; 6ª ed., 2019a.

BRASIL. **Farmacopeia Homeopática Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Farmacopeia Homeopática Brasileira. Brasília: ANVISA; 3ª edição; 2011.

CÉSAR, A. T. A Qualidade do Medicamento Homeopático. **International Journal of High Dilution Research**. 2006 Jan; 5(14):14-21.

FEITOSA, L.R. **Desenvolvimento de sistema autonanoemulsificante de Ibuprofeno e avaliação do perfil de liberação in vitro [tese]**. Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2015

GARBACZ, G., GOLKEA, B., WEDEMEYER, R. S., AXELL, M., SÖDERLIND, E., ABRAHAMSSON, B., WEITSCHIES, W. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 2009; 38(2): 147-155.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas terapêuticas**. 12ª ed. – Porto Alegre: AMGH, 2012.

GOMES, P. T. C., SOUZA, A. B., VIDAL, A. T. Alerta de tecnologias novas e emergentes: o desafio de informar a sociedade. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde** [periódico na internet]. 2015 Outubro [acessado 2018 Jan 17];6(4): [cerca de 16 p.]. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5560371.pdf>

GRUNDY, J. S., ANDERSON, K. E., ROGERS, J. A., FOSTER RT. Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. I. description of a two phase in vitro dissolution test. **Journal Control. Release** 1997; 48(1):1-8.

JÚNIOR, S. M., ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Infarma** [periódico na internet]. 2004 [acessado 2018 Jan 22];6(1-2): [cerca de 5 p.]. Disponível em: http://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/82/i05-infarma_005.pdf

LEITE, H. D. **Métodos indicativos de estabilidade para determinação do besilato de anlodipino, nifedipino e nimodipino considerados inibidores do canal de cálcio [tese]**. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2014.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica [tese]**. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2003.

MARIA, E. K., SANTINHO, E. J. P. Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Um estudo in vitro. **Revista Eletrônica de Farmácia** [periódico na internet]. 2008 [acessado 2018 Jan 26];5(2): [cerca de 6 p.]. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/5151>

MATOS, A. P. **Estudos de compatibilidade fármaco-excipientes e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas [especialização]**. Rio de Janeiro. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos; 2012.

MATSUTANI, G. C., MITRAUD, C. S. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio. **Revista Científica UMC** [periódico na internet]. 2017

Agosto [acessado 2018 Jan 28];2(2): [cerca de 14 p.]. Disponível em:
<http://seer.umc.br/index.php/revistaumc/article/view/120/121>

MIRANDA, L. P, CARDOSO, M.G, MORAES, A.J. Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica. **Rev. Eletrônica da Reunião Anual de Ciência** [periódico na internet]. 2013 [acessado 2018 Jan 17];3(1): [cerca de 16 p.]. Disponível em:
<http://www.computacao.unitri.edu.br/erac/index.php/e-rac/article/view/180/256>

PEREIRA, N. F, OLIVEIRA, C. M. R. C. M. Análise do Teor de Captopril em Farmácia de Manipulação no Município de Brumado. Id on Line **Rev. Mult. Psic** [periódico na internet]. 2017 [acessado 2018 Jan 23];11(38): [cerca de 11 p.]. Disponível em:
<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/906/1277>

RAFAEL, K., FARIA, M. G. I. Controle de qualidade dos comprimidos de captopril: uma breve revisão literária. **Revista Uningá** [periódico na internet]. 2013 [acessado 2018 Jan 22];16(2): [cerca de 5 p.]. Disponível em:
<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1467/1079>

RANG & DALE. **Farmacologia**. 7ªed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SILVA CH. **Framework conceitual sobre o uso de múltiplos medicamentos por idosos autônomos com elementos visuais de ajuda** [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2017.

SILVA, F. C., RIBEIRO, A. B., RIBEIRO, P. R. S. Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no município de Imperatriz, Maranhão. **Scientia Plena** [periódico na internet]. 2017 [acessado 2018 Jan 28];13(2): [cerca de 9 p.]. Disponível em:
<https://www.scientiaplena.org.br/sp/article/view/3285/1656>

SOUZA, K. J, ALÉSSIO, P. V., GOMES, A. J. P. S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Rev. Ciênc. Básica Apl** [periódico na internet]. 2009 [acessado 2018 Jan 23];30(3): [cerca de 5 p.]. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1277/876

TEIXEIRA, M. Z. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. **Int J High Dilution Res** [periódico na internet]. 2011 [acessado 2018 Jan 28];10(34): [cerca de 19 pg.]. Disponível em: <http://www.feg.unesp.br/~ojs/index.php/ijhdr/article/view/421/459>

VILLANOVA, J. C. O, DE SÁ, V. R. **Excipientes: guia prático para padronização: formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas**. 2ª ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.