



AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE NIFEDIPINO CÁPSULAS MANIPULADAS EM FARMÁCIAS

Kelvin Alves Araujo¹
Wilsione José Carneiro²

Resumo: Cápsulas contendo nifedipino do medicamento referência e de 6 (seis) farmácias localizadas no estado de Mato Grosso/Brasil foram avaliadas, a fim de verificar a qualidade físico-química dos medicamentos manipulados. Foram realizados testes de peso médio, umidade, desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução, conforme descrito pela Farmacopeia Brasileira 5^a Edição. Utilizou-se o controle estatístico do processo para o peso médio, através das ferramentas da carta controle e o índice capacidade do processo. Algumas amostras manipuladas não apresentaram conformidade com os parâmetros avaliados. Os resultados obtidos no ensaio de dissolução das amostras manipuladas de nifedipino apresentaram porcentagens de liberação abaixo do especificado. A partir dos dados encontrados é verificada a necessidade de revisão dos processos de manipulação e da escolha dos excipientes adequados, porque isso contribuirá para uma resposta terapêutica desejada.

Palavras-chave: Nifedipino. Avaliação da qualidade. Farmácias magistrais.

QUALITY ASSESSMENT PHYSICAL-CHEMICAL OF NIFEDIPINE CAPSULES MANIPULATED IN PHARMACIES

Abstract: Capsules containing nifedipine from the reference drug and from six (6) pharmacies located in the state of Mato Grosso / Brazil were evaluated in order to verify the physico-chemical quality of the manipulated drugs. Tests of mean weight, humidity, disintegration, assay, content uniformity and dissolution were performed, as described by the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition. Statistical process control was used for the mean weight, through the control chart tools and the process capability index. Some samples manipulated did not comply with the evaluated parameters. The results obtained in the dissolution test of the manipulated samples of nifedipine presented below-specified percentages of release. From the data found it is verified the need to review the manipulation processes and the choice of the appropriate excipients, because this will contribute to a desired therapeutic response.

Keywords: Nifedipine. Quality assessment. Magistral pharmacy.

¹ Farmacêutico. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso, Barra do Garças, MT, Brasil.
e-mail: kelyinaraajo-ufmt@hotmail.com.

² Doutor em Ciências da Saúde. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Mato Grosso, Barra do Garças, MT, Brasil. e-mail: wilsione.carneiro@hotmail.com.



Introdução

No decorrer dos anos as farmácias magistrais desempenharam um papel essencial na saúde da população brasileira, tornando as fórmulas oficiais e magistrais além de acessíveis, opções ao cumprimento das ofertas terapêuticas adequadas (BARROS, 2013).

A crescente demanda da população por medicamentos manipulados ocasionou no rápido crescimento de estabelecimentos de farmácias de manipulação no Brasil (Leal et al., 2014) e entre 1998 a 2002, passaram de 2.100 para 5.200 farmácias de manipulação (Brasil, 2005). De acordo a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), os levantamentos realizados em 2015 mostraram que existem cerca de 7.800 farmácias de manipulação (SEBRAE, 2015).

Os medicamentos manipulados apresentam certas vantagens em relação aos medicamentos industrializados, tais como facilidade posológica e o indutivo baixo custo, que por várias vezes, é o que determina na escolha de sua utilização pelos consumidores. Porém, apenas uma parte da população procura os serviços de manipulação, ao mesmo tempo em que outra parte não tem confiança nos produtos manipulados, devido à suposta escassez de um controle de qualidade rigoroso das matérias-primas e dos produtos acabados (LEAL et al., 2014; SCHESHOWITSCH et al., 2007).

Garantir a qualidade e a segurança dos produtos manipulados é de inteira responsabilidade do estabelecimento manipulador, dessa forma, as farmácias magistrais devem acatar as designações sugeridas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BARROS, 2013; MARTELETO; VICENTINO; GOMES, 2010).

A regulamentação das Boas Práticas de Manipulação ocorreu com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 33 de 19 de abril de 2000, que dispõe a respeito o Regulamento Técnico Sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias e seus Anexos (BRASIL, 2000), o qual foi substituída pela RDC atualmente vigente, a RDC nº 67 de 8 de outubro de 2007, que Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias (Brasil, 2007), sendo ela com alterações posteriores, RDC nº 87 de 2008, e RDC nº 21 de 2009.

A RDC 67 (BRASIL, 2007) passou a exigir das farmácias a padronização de excipientes para as formulações de acordo com embasamento técnico-científico, e a submissão de análises de uniformidade de conteúdo e teor dos princípios ativos de fórmulas,

ao menos uma vez a cada três meses para cápsulas com quantidade igual ou inferior a 25,0 mg de fármaco.

É evidente a preocupação com a qualidade dos medicamentos manipulados, as exigências das autoridades sanitárias são cada vez maiores. Mesmo com as vantagens do medicamento manipulado, há a falta de credibilidade decorrente de desvios na qualidade de alguns medicamentos, sendo parte também à suposição de que o mesmo não procede aos devidos critérios rígidos de controle de qualidade do medicamento industrializado, portanto não teria mesma eficácia e garantia (BARROS, 2013; BONFILIO et al., 2011).

A administração de um medicamento seguro e com qualidade é primordial para que o resultado terapêutico pretendido seja obtido, tendo em vista a cura ou controle da doença vivente, o que concede melhoria da qualidade de vida do indivíduo (MARTELETO; VICENTINO; GOMES, 2010).

O nifedipino cujo nome oficial é éster 3,5-dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico (figura 1), é um fármaco derivado das dihidropiridinas, que atua farmacologicamente por antagonismo competitivo dos canais de cálcio. É utilizado no tratamento da angina e da hipertensão (RANG; RITTER, DALE, 2011).

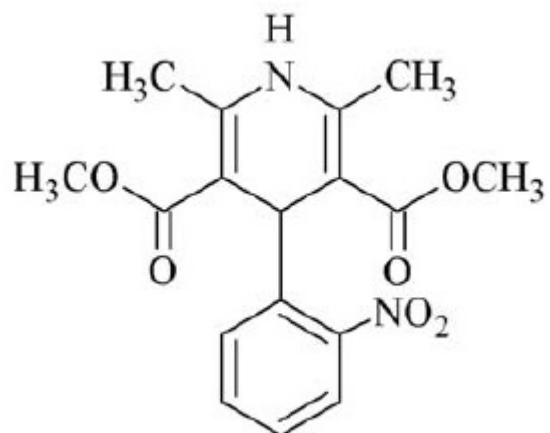


Figura 1. Fórmula estrutural do Nifedipino (ANVISA, 2010).

Existem diferentes técnicas analíticas para identificar e quantificar o nifedipino em formulações farmacêuticas e são encontradas análises por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) (Faria; Carvalho, 2012; Maria; Santinho, 2008; Miotto Júnior; Adams, 2004), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho (Leite, 2014). A monografia da Farmacopeia Brasileira 5^a edição (ANVISA,



2010) para determinação de nifedipino em cápsulas propõe a leitura das amostras por espectrofotometria na região do UV como prova de quantificação do fármaco.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade físico-química de cápsulas de nifedipino 10,0 mg, manipuladas em farmácias de Barra do Garças e Primavera do Leste do estado de Mato Grosso/Brasil, por meio da descrição do produto, determinação do peso médio, capacidade do processo, umidade, desintegração, doseamento, uniformidade de conteúdo e dissolução, tendo em vista certificar a qualidade dos medicamentos comercializados à população.

2 Material

A substância química de referência (SQR) de nifedipino com potência declarada de 100,8% foi obtido por doação e é um padrão secundário. As cápsulas do medicamento referência de nifedipino 10,0 mg (R) foram fabricados pela indústria farmacêutica e obtidas em drogaria. As cápsulas manipuladas de nifedipino 10,0 mg foram adquiridas de 6 diferentes farmácias de manipulação dos municípios de Barra do Garças/MT e Primavera do Leste/MT e foram denominadas de F1, F2, F3, F4, F5 e F6. Os reagentes metanol, cloreto de sódio, ácido clorídrico e hidróxido de sódio, foram obtidos pela Tédia LTDA, Brasil. Todos os reagentes utilizados apresentaram grau analítico.

O fluido gástrico simulado (sem pepsina) utilizado como meio de dissolução deste estudo, foi preparado pela dissolução de 2,0 g de cloreto de sódio em 100,0 mL de água destilada, adicionou-se 7,0 mL de ácido clorídrico e diluiu-se para 1000,0 mL com água purificada. O pH foi ajustado para $1,2 \pm 0,1$.

Para a realização dos ensaios foi utilizada balança analítica (Celtac, mod. FA2104N), balança analisadora de umidade por infravermelho (Gehaka, mod. IV2000), banho de ultrassom (Unique, mod. USC – 2800), desintegrador (Nova Ética, mod. 301AC/03), dissolutor (Nova Ética, mod. 299 – 6TS) e espectrofotômetro (Biospectro, mod. SP – 220).



3 Métodos

Os ensaios de controle de qualidade físico-químico de nifedipino em cápsulas foram executados de acordo com a metodologia estabelecida pela Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (ANVISA, 2010). Foram realizados: descrição do produto, determinação de peso médio, capacidade do processo, umidade, teste de desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e teste de dissolução. Os dados obtidos durante os testes de controle de qualidade foram avaliados.

3.1 Descrição do produto

A avaliação do aspecto das cápsulas foi realizada visualmente, a fim de observar as seguintes características: tamanho, cor e conteúdo.

3.2 Determinação de peso médio

Mediante a pesagem individual de 20 unidades das diferentes formulações, removeu-se o conteúdo de cada uma e pesou-se novamente. As cápsulas do medicamento referência previamente pesadas, foram cortadas com lâmina e retirado o conteúdo, lavando os invólucros com metanol e deixando-os à temperatura ambiente, até completa evaporação do solvente. Pela diferença entre o peso das cápsulas cheias e das cápsulas vazias foi obtido o peso do conteúdo de cada cápsula para a determinação do peso médio e dos desvios individuais em relação ao peso médio.

Foi utilizado a ferramenta da qualidade denominada de carta controle para a representação do peso médio das cápsulas e foi calculado os valores de Capacidade do processo (C_p) a partir da coleta dos dados de todas as apresentações farmacêuticas analisadas.

O índice C_p é definido pela Equação 1.

$$C_p = \frac{LSE - LIE}{6\sigma} \quad (\text{Equação 1})$$

Na qual: LSE é o limite superior de especificação; LIE é o limite inferior de especificação e σ é o desvio-padrão encontrado na determinação do peso médio.



3.3 Determinação da umidade

Foi realizada na balança analisadora de umidade por infravermelho a porcentagem de água em 1,0 g de pó do conteúdo das cápsulas. Foi medida a umidade de cada apresentação farmacêutica em triplicata a uma temperatura de 105 °C por um intervalo de tempo de 5 minutos, em seguida foi obtido a média do valor da umidade presente nos pós analisados.

3.4 Teste de desintegração

Utilizou 6 cápsulas de cada apresentação farmacêutica. A água purificada foi mantida a 37°C ± 1°C como líquido de imersão no aparelho desintegrador e foi observado a desintegração das cápsulas gelatinosas duras ao longo de 45 minutos e das cápsulas gelatinosas moles no intervalo de 30 minutos.

3.5 Doseamento

Realizado ao abrigo da luz, foi transferido o conteúdo das 10 cápsulas de cada amostra para balão volumétrico de 100,0 mL. Completou-se o volume com metanol e agitou mecanicamente por 15 minutos. Em seguida a solução foi filtrada. Procedeu-se com a diluição em metanol até concentração de 0,005% (m/v) de nifedipino. A solução contendo a SQR de nifedipino foi preparada na mesma concentração, utilizando-se o mesmo solvente. Realizou-se a leitura das amostras no espectrofotômetro e o comprimento de onda utilizado foi de 350 nm, sendo o metanol utilizado para ajuste do zero. Este ensaio foi realizado em triplicata para cada apresentação farmacêutica avaliada. Foram realizados os cálculos da quantidade de nifedipino nas cápsulas a partir das leituras obtidas, pela Equação 2.

$$Teor\% = \frac{\bar{X} ABS\ A}{\bar{X} ABS\ SQR} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

Em que \bar{X} ABS A: média das absorbâncias das leituras realizadas para a amostra; \bar{X} ABS SQR: média das absorbâncias das leituras realizadas para a SQR.

3.6 Uniformidade de conteúdo

Foram separadas 30 unidades de cada especialidade farmacêutica, sendo retiradas de forma aleatória 10 unidades para análise. Pesou-se cada cápsula, foi transferido o conteúdo



para balão volumétrico de 200,0 mL, completou-se o volume com metanol e homogeneizou. Foram transferidos 5,0 mL para um balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com metanol, obtendo-se uma concentração final de nifedipino de 0,00025% (m/v). A solução contendo a SQR de nifedipino foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Foram medidas as absorbâncias das soluções resultantes em 350 nm. O metanol foi utilizado para ajuste do zero. Em seguida, foram realizados os cálculos da quantidade de nifedipino nas cápsulas e, calculou-se o valor de aceitação (VA) a partir da média das doses unitárias (\bar{X}). O VA foi calculado de acordo com as equações 3, 4 e 5 abaixo, em que, DP corresponde ao desvio padrão da \bar{X} :

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

3.7 Teste de dissolução

Foi utilizado um volume de 900,0 mL de fluido gástrico simulado (sem pepsina) pH de 1,2 ($\pm 0,1$) como meio de dissolução, aparelhagem cestas, 50 rpm, tempo de dissolução de 20 minutos mantida a 37 °C e foi analisado 6 unidades de cada apresentação farmacêutica. Após o intervalo de tempo estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 5ª Ed. (ANVISA, 2010), retirou e filtrou uma alíquota de 20,0 mL, não sendo necessária a diluição da alíquota e foi obtida uma concentração final de nifedipino de 0,00111% (m/v). Mediram-se as absorbâncias das soluções em 340 nm, utilizando o meio de dissolução como branco. Foi calculada a quantidade de nifedipino dissolvido no meio de dissolução, comparando com as leituras obtidas com a da solução que contém a SQR de nifedipino na mesma concentração, preparada no mesmo solvente. A porcentagem dissolvida de nifedipino (Q) foi obtida pela Equação (6).

$$Q\% = \frac{\bar{X} \text{ ABS A}}{\bar{X} \text{ ABS SQR}} \times 100 \quad (\text{Equação 6})$$

Na qual, \bar{X} ABS A: média das absorbâncias das leituras realizadas para a amostra;
 \bar{X} ABS SQR: média das absorbâncias das leituras realizadas para a SQR.

3.8 Avaliação estatística dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada através da resposta dos resultados de cada teste avaliado, por meio da análise de média, desvio padrão e desvio padrão relativo. A avaliação estatística dos resultados foi realizada utilizando o software Excel® 2015.

4 Resultados e discussão

Em relação a descrição dos produtos, o medicamento referência é comercializado na forma de cápsula gelatinosa mole, alongada, de cor laranja, o seu conteúdo é preenchido com nifedipino e excipientes em estado líquido. As amostras magistrais eram cápsulas gelatinosas duras, bicolores ou transparentes, preenchidas com nifedipino homogeneizado com excipientes na forma sólida e de coloração amarela. Foi observado uma falta de padronização em relação ao tamanho das cápsulas utilizadas pelas farmácias magistrais.

Considerando o peso médio do conteúdo das cápsulas, a Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (ANVISA, 2010) estabelece que a variação individual do peso médio permitido para cápsulas gelatinosas duras com peso inferior a 300 mg é de $\pm 10\%$, e para cápsulas moles com peso de 300 mg ou mais é de $\pm 7,5\%$, podendo ser toleradas não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio. Entretanto, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira – FNFB (Brasil, 2012) estabelece que desvio padrão relativo (DPR) calculado não deve ser maior que 4% para ensaios de peso médio em cápsulas magistrais.

As formulações R (peso médio= 388,52 mg; DPR= 0,93%), F1 (peso médio= 111,75 mg; DPR= 3,62%) e F6 (peso médio= 115,19 mg; DPR= 2,28%;) estão de acordo com os limites especificados para variação de peso médio em relação ao DPR. Conforme os limites especificados para variação de peso médio, as formulações F2 (peso médio= 91,94 mg; DPR= 7,34%) e F4 (peso médio= 21,79 mg; DPR= 7,97%) apresentaram mais de duas unidades fora da variação permitida. Em relação ao DPR as formulações F2, F3 (peso médio = 96,02 mg; DPR= 4,47%), F4 e F5 (peso médio= 162,96 mg; DPR= 5,41 %) apresentaram valores maiores do que o valor limite de 4%, indicando a falta de homogeneidade nessas cápsulas. Os

pesos individuais e os resultados obtidos nos ensaios de peso médio das cápsulas de nifedipino 10 mg estão representados em forma de carta controle na Figura 2.

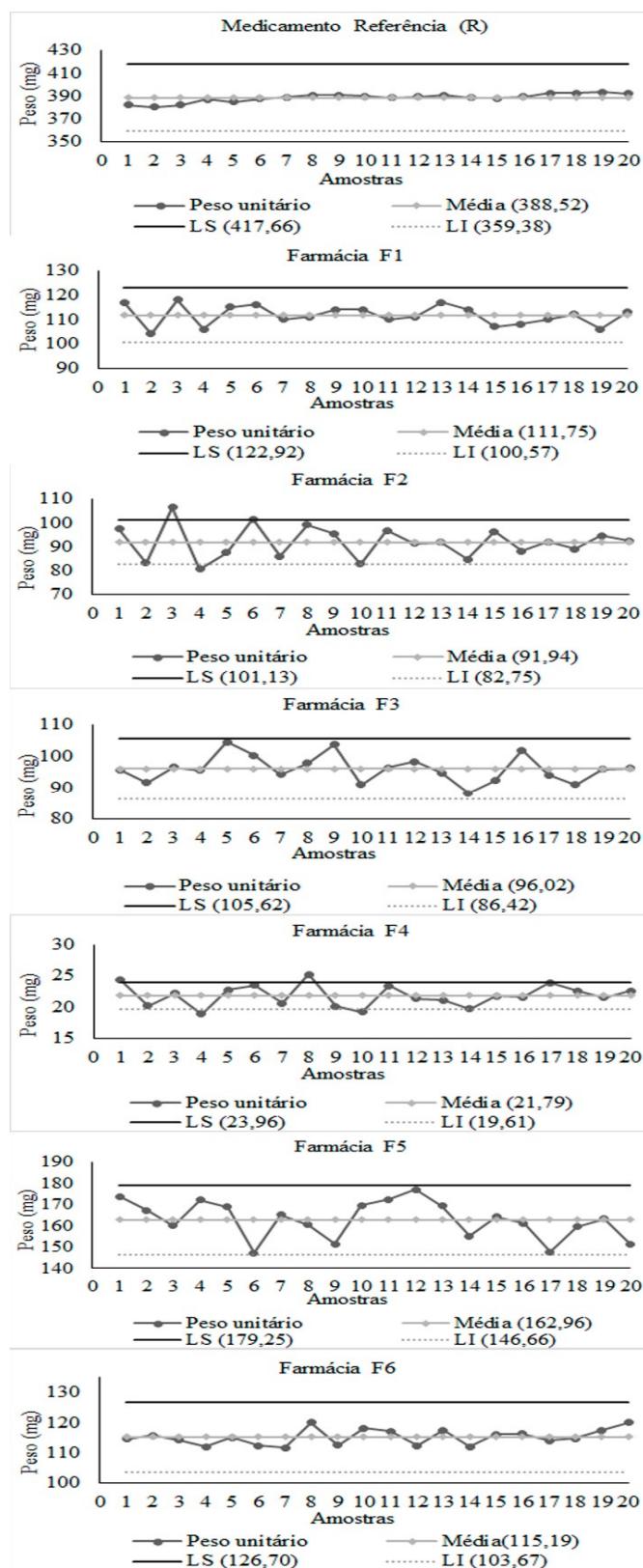


Figura 2. Representação gráfica de controle dos medicamentos R, F1, F2, F3, F4, F5 e F6 que avalia a massa individual de cada cápsula de nifedipino 10 mg no ensaio de peso médio.

Alencar et al. (2005), priorizam a carta controle como uma das principais ferramentas no controle estatístico do processo, e este tem o objetivo de detectar desvios de parâmetros representativos do processo de produção, reduzindo seu custo e a quantidade de produtos fora das especificações.

Conceição et al. (2012), compararam cápsulas de diacereína manipuladas em dois métodos diferentes (saco plástico; gral e pistilo); os pesquisadores concluíram que o método de preparo das cápsulas por homogeneização em saco plástico não é adequado e não é recomendado na prática magistral. Nesta prática é recomendado o preparo de cápsulas utilizando o método de homogeneização em gral e pistilo, pois esta técnica apresenta resultados consistentes de peso médio e DPR.

O índice de C_p avalia se o processo é capaz de produzir resultados dentro dos limites de sua especificação, e com isso tem-se, que quanto maior for o valor de C_p , maior será a capacidade do processo em satisfazer às suas especificações, e um valor de C_p baixo resultará em uma maior probabilidade de produzir itens fora da especificação (CORREIA; SILVA; MOURA, 2015; GONÇALVES; WERNER, 2009). De acordo com Gonçalves e Werner (2009), quando $C_p < 1$ o processo é incapaz, se $1 \leq C_p \leq 1,33$ o processo é aceitável ou relativamente capaz, porém, quando $C_p \geq 1,33$ o processo é potencialmente capaz.

Em relação a C_p das amostras do R ($C_p = 2,67$) e da F6 ($C_p = 1,45$), pode-se observar que os resultados encontrados apresentaram valores que classifica o processo de produção das cápsulas como capaz. Nessas amostras não foram encontrados pesos individuais de cápsulas fora da especificação estabelecida pela Farmacopeia Brasileira e FNFB. A representação da carta controle do R e da F6 está demonstrada na Figura 2, respectivamente.

As amostras F1 ($C_p = 0,91$), F2 ($C_p = 0,45$), F3 ($C_p = 0,74$), F4 ($C_p = 0,41$) e F5 ($C_p = 0,61$) apresentaram valores de C_p insatisfatórios. Sendo assim, o processo de produção pode ser considerado como não capaz, podendo produzir um grande número de unidades fora da especificação para o parâmetro de peso médio.

Ao avaliar a C_p para a determinação do peso médio de cápsulas manipuladas de carvedilol, Correia, Silva e Moura (2015), encontraram o resultado de capacidade do processo



de 0,69. Neste estudo o peso médio das cápsulas manipuladas estava dentro do limite estabelecido pelos compêndios oficiais, porém, ao avaliar o peso individual de cada unidade no teste do peso médio, foi possível observar que algumas cápsulas apresentaram altas variações de DP em relação ao valor encontrado do peso médio.

A alta variação de DP da produção de cápsulas de carvedilol resultou em um baixo valor de C_p , e isto classificou o processo como incapaz, semelhante aos resultados obtidos para as amostras F1, F2, F3, F4, F5 deste estudo. As representações de pesos individuais para cada teste do peso médio estão demonstradas por carta controle na figura 2.

Estudos realizados por Lopes, Correa e Silva (2012), demonstraram que a produção de uma mesma formulação ao longo de um período de tempo pode resultar em um processo estável, controlado, porém, pouco capaz, em que os resultados de C_p reforçam a tese da dificuldade de reproduzibilidade no processo de encapsulamento manual. Os autores concluíram que a análise de C_p se mostra útil no sentido de utilizar uma ferramenta de controle de processo na avaliação da produção de medicamentos manipulados, permitindo melhorar a percepção sobre um processo de produção em que o uso desta metodologia não é frequente.

De acordo com o critério estabelecido pelos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (ANVISA, 2010) o teor de umidade não pode ser maior que 5%. Entre as amostras analisadas, somente F6 ($U= 2,4\%$) apresentou teor de umidade abaixo do estabelecido, as demais F1 ($U= 10,0\%$), F2 ($U= 5,7\%$), F3 ($U= 6,7\%$), F4 ($U= 7,8\%$) e F5 ($U= 5,7\%$) apresentaram resultados acima do estabelecido. Não foi realizado este teste no medicamento referência, porque a sua formulação é líquida.

O excesso de umidade em uma formulação farmacêutica favorece a degradação das matérias primas e possibilita a proliferação e o desenvolvimento microbiológico. As condições de umidade devem ser definidas, monitoradas e registradas, proporcionando melhor qualidade ao produto acabado (Silva; Bergold, 2010; Brasil 2007).

Segundo Diefenbach (2007), a determinação da umidade em formas farmacêuticas é um teste de relevada importância, visto que a água contida junto ao fármaco e aos excipientes pode interferir no peso médio, teor, uniformidade, estabilidade, desintegração e dissolução do fármaco podendo alterar a segurança e qualidade do medicamento.

Após o tempo estabelecido para o ensaio de desintegração todas as cápsulas estavam completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos de consistência mole e úmida



quando palpável. A desintegração ocorreu em tempo inferior ao especificado para todas as amostras do R ($T_{desint.} = 55$ segundos), F1 ($T_{desint.} = 1$ minuto e 5 segundos), F2 ($T_{desint.} = 50$ segundos), F3 ($T_{desint.} = 1$ minuto e 10 segundos), F4 ($T_{desint.} = 56$ segundos), F5 ($T_{desint.} = 1$ minuto e 3 segundos) e F6 ($T_{desint.} = 48$ segundos) cumprindo com o teste de desintegração.

A desintegração está relacionada com a liberação do conteúdo da forma farmacêutica no organismo. Desta maneira, este teste tem como objetivo determinar o tempo necessário para a cápsula se dissolver após ser administrada por via oral (Correia et al., 2015).

As cápsulas de nifedipino devem ter no mínimo 90,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de fármaco, conforme a Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (ANVISA, 2010). Foi obtido os seguintes resultados para o ensaio de doseamento: R (Teor = 97,1%), F1 (Teor = 97,4%), F2 (Teor = 101,8%), F3 (Teor = 102,8%), F4 (Teor = 111,6%), F5 (Teor = 102,6%) e F6 (Teor = 93,3%). Das amostras analisadas, somente a F4 (Teor = 111,6%) não apresentou conformidade com as exigências farmacopeicas, pois, o percentual de teor obtido foi superior ao permitido, o que acarreta uma sobredose do fármaco. Resultados semelhantes de desvio de qualidade de cápsulas manipuladas de nifedipino com teor declarado de 10,0 mg, foram relatados anteriormente por Faria e Carvalho (2012), os quais, obtiveram em seus estudos cápsulas com o teor de nifedipino de 89,4%.

A sobredose de um fármaco pode levar o paciente a desenvolver quadros de toxicidade, principalmente no caso de fármacos de uso contínuo. A subdose também pode ocasionar danos ao paciente, dosagens menores podem levar a uma perda da eficácia terapêutica, e até a morte, especialmente no caso das doenças crônicas. Esse desvio de dosagem prejudicará a qualidade, segurança e a eficácia do produto farmacêutico magistral. Diante disso, é necessária muita atenção no processo de produção de medicamentos magistrais, no treinamento dos manipuladores e na calibração dos instrumentos de pesagem (Couto e Tavares, 2011). Cabe ressaltar que o controle nas diferentes etapas de produção tende a minimizar os erros magistrais, o que possibilita obter formulações com maior segurança e qualidade.

A uniformidade de conteúdo permite avaliar a quantidade de substância ativa em cápsulas testadas individualmente e confirmar se esta quantidade é uniforme nas unidades avaliadas. Os resultados relativos à uniformidade de conteúdo das amostras avaliadas estão apresentados na Tabela 1. Neste teste, as amostras R (VA = 2,42), F1 (VA = 10,87), F5 (VA = 12,73) e F6 (VA = 10,15) apresentaram VA menor que 15 (L1 – valor máximo permitido para

o valor de aceitação), desta forma, os resultados estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (2010). Por outro lado, as amostras F2 (VA = 21,99), F3 (VA = 15,44), F4 (VA = 31,37) apresentaram VA maior que o valor máximo permitido (VA ≥ 15), resultados insatisfatórios para o ensaio.

Tabela 1. Determinação da uniformidade de conteúdo das cápsulas de nifedipino 10 mg referente as apresentações farmacêuticas R, F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Cápsulas	Amostras (%)						
	R	F1	F2	F3	F4	F5	F6
1	97,63	104,00	90,04	107,55	104,59	100,21	97,06
2	97,09	91,67	106,01	103,33	117,04	106,28	92,29
3	98,86	94,31	96,78	105,87	97,85	100,96	94,88
4	98,24	103,12	115,79	93,10	125,86	102,32	92,78
5	99,32	95,19	107,75	103,86	109,26	94,70	90,60
6	100,49	96,95	87,65	101,75	118,08	102,03	92,13
7	99,09	97,84	95,91	110,40	102,00	103,47	90,76
8	99,19	93,43	104,71	96,68	110,82	110,85	93,02
9	99,37	96,95	102,86	95,95	121,19	97,14	93,99
10	99,80	100,48	110,67	109,45	109,26	107,97	95,45
\bar{x}	98,90	97,39	101,81	102,79	111,59	102,59	93,29
DP	1,01	4,07	9,04	5,91	8,87	4,85	2,06
VA	2,42	10,87	21,99	15,44	31,37	12,73	10,15

\bar{x} = Média da uniformidade de conteúdo; DP = Desvio padrão; VA = Valor de Aceitação.

Portanto, as cápsulas avaliadas F2, F3 e F4 apresentaram uma distribuição heterogênea do fármaco em cada dose unitária da sua apresentação farmacêutica, confirmando estudos realizados anteriormente por Miotto Júnior e Adams (2004), com nifedipino manipulados em farmácias magistrais de Passo Fundo (RS). Estes autores relataram em seu estudo que a não uniformidade de dose unitária pode estar associada à má distribuição do fármaco nas cápsulas, porque o mesmo lote de cápsulas apresentou desvios no teste de peso médio.

No teste de dissolução de cápsulas de nifedipino, a Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (ANVISA, 2010) determina que a porcentagem de fármaco dissolvida no meio de dissolução não deve ser menor que 80% + 5% em 20 minutos. A concentração da solução de nifedipino

no ensaio de dissolução estabelecida pela Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. é de 0,005% (ANVISA, 2010). Neste estudo foi utilizada uma solução com concentração de 0,00111%. Foi analisada esta concentração de nifedipino no meio de dissolução, porque as dosagens das apresentações farmacêuticas deste estudo não permitiram diluições na concentração descrita pela Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. (0,005%).

As quantidades dissolvidas de nifedipino no teste de dissolução das apresentações farmacêuticas analisadas encontram-se descritos na Tabela 2. Dessa maneira, apenas a amostra do R apresentou resultados de acordo com as especificações. Os valores obtidos das amostras manipuladas F1, F2, F3, F4, F5 e F6 apresentaram porcentagens dissolvidas do fármaco entre 20 a 40%, apresentando diferença de dissolução em relação ao R. Essa diferença pode ser atribuída pela característica da apresentação do medicamento referência, o qual continha nifedipino e excipientes encapsulados no estado líquido e dissolvidos. Nas cápsulas manipuladas foi observado que todas as matérias primas estavam presentes na formulação no estado sólido, portanto não dissolvidos.

Estudos de Souza et al., 2014, relataram que o nifedipino é um fármaco praticamente insolúvel em água, com solubilidade menor que 10 µg/mL, de baixa e irregular dissolução depois da administração oral. Após analisar a dissolução de cápsulas de nifedipino das apresentações farmacêuticas deste estudo foi comprovado a baixa solubilidade do fármaco, semelhante ao estudo realizado pelos pesquisadores em 2014.

Tabela 2. Resultados do teste de dissolução das cápsulas de nifedipino 10 mg referente as apresentações farmacêuticas R, F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Cápsulas	Cubas (% dissolvida)					
	1	2	3	4	5	6
R	98,52	101,97	98,02	102,46	100,98	103,94
F1	34,48	38,91	43,84	39,9	39,4	42,36
F2	18,71	22,16	20,68	24,63	22,66	22,16
F3	24,13	18,71	24,63	29,06	20,68	23,64
F4	24,13	26,6	25,12	26,6	23,15	24,63
F5	34,97	25,61	36,45	33,49	34,97	38,42
F6	35,46	31,01	33,49	35,46	33,49	32,51



Resultados insatisfatórios foram encontrados por Maria e Santinho (2008), quando avaliaram cápsulas contendo nifedipino. Todos os medicamentos manipulados avaliados liberaram um percentual de nifedipino em torno de 40 a 50% do seu conteúdo, apresentando diferença significativa quando comparado com o R estudado, estando em desacordo com as especificações farmacopeicas, no quesito dissolução.

Souza, Aléssio e Gomes (2009), também apresentaram estudos de dissolução com cápsulas de nifedipino fora da especificação, quando realizaram estudos para desenvolver um excipiente específico para este medicamento preparado de forma magistral, no qual, pode-se observar a dificuldade em encontrar um excipiente adequado para o nifedipino, mesmo após testarem 6 composições diferentes não foi possível obter 80 % + 5 % da quantidade declarada dissolvida em 20 minutos. Os autores concluíram que a escolha dos excipientes tem papel decisivo no processo de dissolução do nifedipino.

O estudo dos excipientes é importante para garantir a obtenção de uma forma farmacêutica adequada ao uso e para obter o efeito terapêutico desejado. Portanto, sua caracterização precisa ir além dos testes simples de identidade, pureza e concentração relacionados normalmente nas monografias farmacopeicas. Os testes de qualidade devem ser estendidos para avaliação da funcionalidade tecnológica dos excipientes, ou seja, das suas propriedades físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas (RAMOS; MORAIS, 2013).

Considerações finais

Através dos resultados obtidos, conclui-se que as cápsulas que continham 10 mg de nifedipino e que foram manipuladas pelas farmácias de Barra do Garças e Primavera do leste, que estão localizadas no estado de Mato Grosso/Brasil, não atenderam neste estudo as especificações de controle de qualidade físico-químico que são recomendadas pela Farmacopeia Brasileira 5^a Ed. Isto não foi observado no medicamento referência, porque este cumpriu com todos os parâmetros farmacopeicos avaliados. Algumas apresentações farmacêuticas referentes aos medicamentos manipulados apresentaram resultados insatisfatórios em relação ao peso médio, capacidade do processo, teor de umidade, doseamento e uniformidade de conteúdo. No ensaio de dissolução foi observado que as cápsulas manipuladas não liberaram o fármaco no intervalo de tempo preconizado pelo



compêndio oficial. Diante disso, a quantidade liberada de nifedipino no teste de dissolução para as cápsulas manipuladas não apresentaram o mesmo comportamento *in vitro* quando comparado com o seu respectivo ensaio de doseamento.

Um dos motivos desta diferença pode estar relacionado ao fato de que as cápsulas manipuladas são comercializadas com nifedipino e excipientes em estado sólido o que pode alterar a velocidade de solubilização do fármaco no meio de dissolução.

Deste modo, essas observações indicam a necessidade de estudos relacionados ao controle de qualidade físico-químico dos medicamentos manipulados e referentes a escolha de excipientes apropriados para as formulações farmacêuticas magistrais. É necessário realizar a padronização nos procedimentos de manipulação, pesagem, homogeneização, encapsulação e armazenamento, a fim de melhorar os processos magistrais do medicamento manipulado.

Por fim, a avaliação físico-química das formas farmacêuticas tem implicação direta na qualidade e segurança dos medicamentos, e isso deve ser considerado pelos profissionais de saúde para salvaguardar a terapêutica dos pacientes e inspecionar os produtos que estão disponíveis no mercado farmacêutico.

Referências

ALENCAR, J.R.B.; SOUZA JÚNIOR, M.B.; ROLIM NETO, P.J.; LOPES, C.E. Uso de controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farm. Bonaerense**, v.24, nº 3 p. 426 – 435, 2005.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 e 2. 5^a Ed. Brasília 2010.

BARROS, R.B. Controle de qualidade das cápsulas de fluoxetina industrializadas e manipuladas sendo comercializadas no município de João Pessoa – PB. 2013. 82 p. Monografia (Bacharelado em Farmácia Generalista), Centro de Ciências da Saúde, Universidade da Paraíba, João Pessoa, 12 de abr. 2013.

BONFILIO, R.; EMERICK, G.L.; NETTO, A.J.; SALGADO, H.R.N. Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana Saúde Pública**, v. 34, n. 3, p. 653-664, 31 mar. de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (FNFB)**. 2^a ed. Brasília, 2012.



_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de outubro de 2007. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 out. de 2007.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 33, de 19 de abril de 2000. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 8 jan. de 2001.

_____. Ministério da Saúde. O X da Manipulação: Regras para farmácias magistrais acendem discussão sobre segurança de medicamentos. **Boletim Informativo Anvisa**, nº 56, p. 6-8. Brasília, DF, 2005.

CONCEIÇÃO, C.P.; VIDAL, F.V.N.; SANTOS, E.P.; RICCI-JÚNIOR, E. Controle de qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína. **Rev. Bras. Farm.**, v. 93, n. 2, p. 265-269, 12 jun. de 2012.

CORREIA, J.M.S.; SILVA, R.F.; MOURA, L.L. Controle estatístico de processo para avaliar a produção de medicamentos sob a forma de cápsulas. **Jurnal of Engineering and Technology Innovation**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 39 – 53, jan.-abr., 2015.

CORREIA, L.F.; GOUVÉA, M.M.; MACEDO, E.V.; PEREGRINO, C.A.F.; MOURÃO, S.C. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do Rio de Janeiro. **Rev. Bras. Farm.**, v.96, n. 2, p. 1266 – 1284, 2015.

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. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 32, n. 1, p. 263-268, 2011.

DIEFENBACH, I.C.F. Sibutramina: validação de metodologia e avaliação biofarmacotécnica. 2007. 109 p. Dissertação de mestrado (Mestre em Ciências Farmacêuticas), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 17 de agosto de 2007.

FARIA, D.P.; CARVALHO, M.M. Controle de qualidade de cápsulas de nifedipino manipuladas na região da zona da mata mineira. **REMAS**, v. 5, n. 1, p. 82-93, 2012.

GONÇALVES, P.U.; WERNER, L. Comparação dos índices de capacidade do processo para distribuição não-normais. **Gest. Prod.**, São Carlos, v. 16, n. 1, p. 121-132, 2009.

LEAL, A.S.; MELO, F.P.S.; GOMES, T.C.B.; SANTANA, A.S.; CUNHA, L.H.; SAIKI, M. Avaliação da Qualidade da Sinvastatina Comercializada por Farmácias de Manipulação em Belo Horizonte/MG. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 1, p. 69 -74, 2014.

LEITE, H.D. Métodos indicativos de estabilidade para determinação do besilato de anlodipino, nifedipino e nimodipino considerados inibidores do canal de cálcio. 2014. 104 p. Tese (doutorado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.



LOPES, L.M.; CORREA, J.M.S.; SILVA, R.F. Utilização do controle estatístico de processo na avaliação do processo de produção de medicamentos manipulados sob a forma de cápsulas. **Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia**, IX, Resende, Brasil, 2012.

MARIA, E.K.; SANTINHO, A.J.P. Nifedipina manipulada ou especialidade farmacêutica? Estudo in vitro. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 2, p. 31-36, 2008.

MARTELETO, B.S.; VICENTINO, R.S.; GOMES, S.F.O. Análise de cápsulas de captopril provenientes de farmácias de manipulação do município de Barbacena. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 20, n. 3, p. 31- 35, 2010.

MIOTTO JÚNIOR, S.; ADAMS, A.I.H. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). **Infarma**, v. 16, nº 1-2, p. 68-72, 2004.

RAMOS, G; MORAIS, D.C.M. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. **Foco: caderno de estudos e pesquisas**, Ano 4, n. 5, p.11-26, 2013.

RANG, M.M.; RITTER, H.P.; DALE, J.M. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2011.

SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, A.; CRUZ, A.; SILVA, M.A.S.; STULZER, H.K. Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, nº 5, p. 645 - 651, 2007.

SEBRAE. Ideias de negócios: Como montar uma farmácia de manipulação. Disponível em: <<http://www.sebrae.com.br/sites/PortalSebrae/ideias/Como-montar-uma-farm%C3%A1cia-de-manipula%C3%A7%C3%A3o#naveCapituloTopo>>. Acesso em: abr. 2015.

SILVA, D.S.; BERGOLD, A.M. Comparação de métodos de determinação de umidade em matérias-primas de uso farmacêutico. 2010. 11 p. Monografia (Bacharelado em Farmácia), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, nov. 2010.C.

SOUZA, K.J.; ALÉSSIO, P.V.; GOMES, A.J.P.S. Desenvolvimento de excipientes específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, nº 3, p. 257-261, 2009.

SOUZA, L.F.G.; NITZ, M.; GARJULLI, F.; TARANTO, O.P. Efeito de diferentes excipientes e de desintegrante na formulação de pellets de nifedipino produzidos por extrusão-esferonização. **Congresso Brasileiro de Engenharia Química**, XX, São Paulo, Brasil, 2014.