

Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS)

SÉRGIO MIOTTO JÚNIOR¹
ANDRÉA INÊS HORN ADAMS²

1. Graduando do Curso de Farmácia-UPF.
2. Professora de Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos - UPF. Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Passo Fundo-UPF. Caixa postal 567, 99010-080, Passo Fundo (RS). Autor responsável e-mail: adams@saude.upf.tche.br

INTRODUÇÃO

A produção de medicamentos de alta qualidade e a conservação desta qualidade, durante todo o processo de comercialização, interessam tanto aos fabricantes, quanto aos consumidores. De acordo com o conceito atual de Controle Total de Qualidade, a qualidade é algo que se constrói, durante todo o processo de fabricação de um medicamento, e não apenas alcançada por inspeção do produto final⁸.

As farmácias com manipulação têm representado uma alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos, pois, além de proporcionarem à população o acesso a fórmulas oficiais e a fórmulas personalizadas, manipulam fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas, por preços muito mais acessíveis.

Segundo as Boas Práticas para a Fabricação de Produtos Farmacêuticos², 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.

O nifedipino (Figura 1), um éster dimetílico de ácido derivado da diidropiridina ligada ao grupo 2-nitrofenila, pertencente ao grupo farmacológico dos bloqueadores seletivos do canal de cálcio⁶, é preparado em farmácias magistrais sob forma de cápsulas. É usado principalmente no tratamento da hipertensão, na angina do peito crônica estável e no tratamento da Síndrome de Reynaud's^{6,7}.

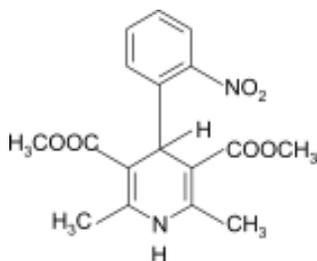


FIGURA 1. Estrutura química do nifedipino.

O fármaco é altamente sensível à foto-oxidação, mudando da cor amarela para marrom quando exposto à luz. Exposição à luz ultravioleta resulta na formação do deidronifedipino. Quando exposto à luz ultravioleta-visível, o nifedipino degrada para o análogo nitroso do deidronifedipino (Figura 2). O nifedipino é afetado pela luz no comprimento de onda abaixo de 450 nm. Os produtos de degradação possuem pouca ou nenhuma atividade farmacológica^{1,5}.

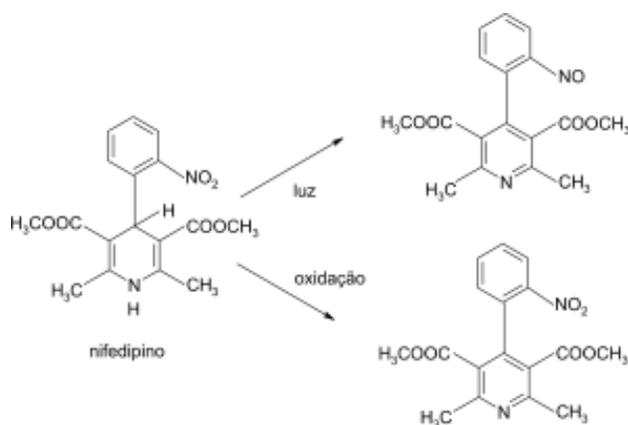


FIGURA 2. Reações de degradação do nifedipino¹.

O objetivo do presente trabalho é de avaliar cápsulas de nifedipino, produzidas em farmácias magistrais da cidade de Passo Fundo (RS), e comprimidos da especialidade farmacêutica de referência, em relação aos testes de peso médio, identificação, uniformidade de conteúdo e doseamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Substância química de referência: como substância química de referência (SQR), utilizou-se matéria-prima procedente da distribuidora Henrifarma (Brasil). A mesma foi identificada por espectrofo-

tometria no infravermelho⁹ e quantificada, através de método volumétrico por cerimetria³. Também, se realizaram testes de perda por dessecação, ponto de fusão e solubilidade³.

Amostras: as cápsulas foram obtidas em três farmácias magistrais da cidade, denominadas farmácias A, B e C. A especialidade farmacêutica utilizada foi Adalat Retard[®]. O teor declarado dos produtos avaliados era de 10 mg de nifedipino em cada cápsula ou comprimido revestido, e foram obtidas cerca de 80 a 100 unidades de cada amostra. Todas as amostras foram avaliadas quanto ao peso médio, identificação, uniformidade de conteúdo, doseamento e cuidados com a fotoestabilidade.

Peso médio: para comprimidos (especialidade farmacêutica), foram pesadas individualmente 20 unidades e determinou-se o peso médio. De acordo com o peso médio obtido, a variação individual permitida foi de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio. Para cápsulas duras (manipuladas) fez-se o mesmo procedimento. A variação individual permitida, de acordo com os pesos médios obtidos, foi de $\pm 10\%$ (farmácias A e B) e $\pm 7,5\%$ (farmácia C)⁴.

Identificação: as amostras avaliadas foram identificadas, através de cromatografia em camada delgada (CCD)³. Como fase estacionária, empregaram-se placas de sílica gel Merck F₂₅₄. A fase móvel constituiu-se de mistura de 40 volumes de acetato de etila R e 60 volumes de ciclo-hexano R. Prepararam-se soluções da SQR e das amostras com concentração de 1 mg/ml em metanol e aplicaram-se 5 ml de cada solução. As manchas obtidas foram examinadas sob luz ultravioleta, em comprimento de onda de 254 nm.

Uniformidade de conteúdo: separaram-se 30 unidades para a determinação, das quais foram retiradas aleatoriamente 10 unidades para a análise. Recolheu-se o conteúdo de cápsulas ou comprimidos para balão volumétrico âmbar de 50 ml. Completou-se o volume com metanol e filtrou-se. Do filtrado, transferiu-se alíquota de 5 ml para balão volumétrico âmbar de 50 ml, a fim de obter concentração final de 20 mg/ml. Preparou-se solução da SQR na mesma

concentração. Fez-se a leitura da absorvância em 350 nm, usando metanol como branco, em espectrofotômetro Perkin Elmer modelo Lambda 20. Calculou-se o teor de nifedipino em cada cápsula ou comprimido revestido. Procedeu-se ao abrigo da luz⁴.

Doseamento: pesou-se, exatamente, o equivalente a cerca de 25 mg de nifedipino, transferidos para balão volumétrico âmbar de 50 ml. Adicionou-se metanol até completar o volume. Filtrou-se. Foram transferidos 5,0 ml do filtrado para um segundo balão volumétrico de 50 ml e completou-se o volume com metanol, de modo a obter concentração final de 50 mg/ml. Preparou-se solução da SQR na mesma concentração. A leitura foi feita em espectrofotômetro Perkin Elmer modelo Lambda 20, no comprimento de onda de 350 nm, usando-se metanol como branco. Procedeu-se ao abrigo da luz⁴.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da comparação das manchas e medidas de R_f obtidas pela CCD, foi possível identificar o fármaco em todas as amostras avaliadas (resultados não apresentados).

Os resultados obtidos no teste do peso médio das formulações avaliadas estão representados na Tabela 1.

A especialidade farmacêutica e as cápsulas da farmácia A encontraram-se dentro dos limites especificados. Para as amostras das farmácias B e C, o teste foi repetido com mais 20 cápsulas, pesando-se a cápsula cheia, após remoção do conteúdo. O peso do conteúdo foi obtido pela diferença entre a cápsula cheia e a cápsula vazia. Pode-se tolerar apenas duas unidades fora dos limites especificados, porém nenhuma poderá estar abaixo ou acima do dobro das percentagens indicadas.

Para a farmácia B, duas unidades encontraram-se fora dos limites, entretanto nenhuma ultrapassou o dobro das percentagens indicadas, cumprindo, então, com os requisitos do teste. Para a farmácia C, todas as unidades encontraram-se dentro dos limites permitidos, estando, portanto, aprovada neste teste.

TABELA 1. Peso médio das amostras avaliadas

	Especialidades Farmacêuticas	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Peso médio (g)	0,0839	0,1356	0,1632	0,3728
Varição permitida (%)	10	10	10	7,5
Peso máximo permitido (g)	0,0923	0,1492	0,1795	0,4008
Peso mínimo permitido (g)	0,0755	0,1220	0,1469	0,3448
Resultado	Cumprir os requisitos	Cumprir os requisitos	2 unidades abaixo do limite	2 unidades abaixo do limite

Os resultados para o teste de uniformidade de conteúdo estão descritos na Tabela 2.

TABELA 2. Percentual de nifedipino nas amostras de cápsulas e comprimidos revestidos, obtidos no teste de uniformidade de conteúdo.

Amostra nº	Espec. Farm. (%)	Farmácia A (%)	Farmácia B (%)	Farmácia C (%)
1	101,20	92,00	90,90	93,65
2	98,54	88,02	91,10	91,20
3	104,64	101,46	85,45	88,30
4	100,74	92,64	93,65	89,20
5	102,40	97,74	89,30	94,90
6	105,95	98,10	112,40	91,00
7	97,98	104,68	95,75	111,10
8	95,03	92,94	100,95	106,05
9	94,45	98,93	95,65	88,55
10	94,35	90,28	114,25	105,20
Média	99,5	95,7	96,9	95,9
DPR	4,18	5,54	9,90	8,72

DPR: desvio padrão relativo.

A especialidade farmacêutica e as cápsulas da farmácia A cumprem o teste para uniformidade de conteúdo, uma vez que o teor das unidades testadas encontrou-se entre 85,0 e 115,0 %, e o DPR foi

inferior a 6,0 %. Para as farmácias B e C, o teste foi repetido com mais 20 unidades ⁴. Os resultados do teste são apresentados nas Tabelas 3 e 4, juntamente com os resultados obtidos na primeira análise.

TABELA 3. Percentual de nifedipino nas amostras de cápsulas da farmácia B, obtidos no reteste de uniformidade de conteúdo

Amostra	Resultado (%)	Amostra	Resultado (%)
1	90,90	16	90,95
2	91,10	17	109,65
3	85,45	18	107,50
4	93,65	19	94,80
5	89,30	20	96,25
6	112,40	21	130,80
7	95,75	22	90,30
8	100,95	23	105,60
9	95,65	24	96,95
10	114,25	25	105,70
11	97,45	26	81,55
12	90,70	27	83,65
13	95,20	28	90,50
14	92,50	29	90,40
15	102,90	30	109,15
Média	97,7		
DPR	10,59		

DPR: desvio padrão relativo.

De acordo com as especificações⁴, no reteste da uniformidade de conteúdo, nenhuma unidade entre as 30 testadas poderá apresentar teor fora da faixa de 75,0 a 125,0 % e o DPR não deverá ser superior a 7,8 %. A análise dos resultados evidencia que as cápsulas da farmácia B não cumprem com os dois requisitos, estando, assim, reprovadas. Este resultado parece estar associado à má distribuição do

conteúdo nas cápsulas, e não à pouca homogeneidade do pó, uma vez que este lote de cápsulas também apresentou problemas no teste de peso médio.

Considerando-se os mesmos critérios, as cápsulas da Farmácia C foram aprovadas, conforme pode ser observado a partir dos resultados da Tabela 4. Os teores individuais variaram entre 85,9 e 111,10 %.

TABELA 4. Percentual de nifedipino nas amostras de cápsulas da farmácia C, obtidos no reteste de uniformidade de conteúdo.

Amostra	Resultado (%)	Amostra	Resultado (%)
1	93,65	16	107,50
2	91,20	17	96,45
3	88,30	18	104,80
4	89,20	19	96,05
5	94,90	20	88,30
6	91,00	21	94,55
7	111,10	22	95,90
8	106,05	23	110,95
9	88,55	24	98,90
10	105,20	25	99,20
11	95,10	26	95,40
12	111,00	27	85,90
13	102,00	28	99,75
14	94,80	29	92,85
15	110,10	30	102,80
Média	98,0		
DPR	7,60		

DPR: desvio padrão relativo.

Os resultados do doseamento da especialidade farmacêutica e das cápsulas manipuladas de nifedipino podem ser observados na Tabela 5.

TABELA 5. Teor de nifedipino nas amostras de cápsulas e comprimidos revestidos.

N	Espec. farm. (%)	Farmácia A (%)	Farmácia B (%)	Farmácia C (%)
1	99,50	100,49	91,51	93,92
2	99,60	100,69	91,46	96,46
3	98,75	99,80	91,76	95,94
Média	99,3	100,3	91,6	95,4

Uma vez que a faixa permitida para o doseamento é de 90,0 a 110,0 % do valor rotulado, todas as mostras cumpriram o teste. A farmácia B, no entanto, apresentou teor muito próximo ao limite mínimo permitido. Neste caso, constatou-se diferença entre as médias obtidas no doseamento (91,6 %) e no teste da uniformidade de conteúdo (97,7 %). Verificando-se as percentagens individuais do teste de uniformidade de conteúdo (Tabela 3), observa-se que, das 30 unidades testadas, 14 apresentaram teor entre 81 e 95 %, cujo teor médio é de 89,7 %, o que pode justificar a média obtida no doseamento.

A análise dos espectros de ultravioleta revela que os excipientes, mesmo no caso da amostra da farmácia C, na qual estava presente em maior quantidade, não interferiram no comprimento de onda utilizado para o doseamento (Figuras 3 e 4).

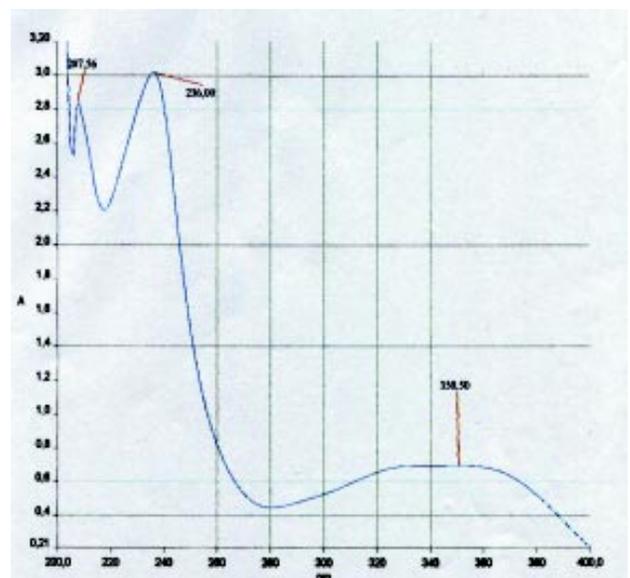


FIGURA 3. Espectro UV-Vis do nifedipino referência, 50 µg/ml.

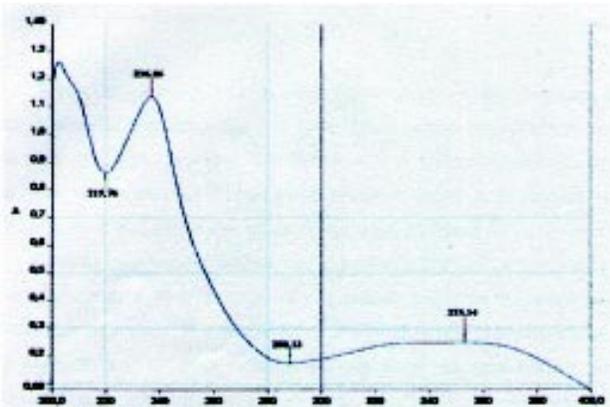


FIGURA 4. Espectro de UV-Vis do nifedipino contido nas cápsulas da farmácia C, na concentração de 20 µg/ml.

A ausência de manchas secundárias na CCD, a semelhança entre os espectros de ultravioleta da SQR e das amostras, bem como o teor obtido, sugerem que todas as amostras avaliadas não apresentavam produtos de degradação. Apesar de a espectrofotometria no UV não ser um método indicado para avaliar presença de produtos de degradação, devido à sua baixa especificidade, sabe-se que, nas condições empregadas nos ensaios realizados, o derivado nitroso, produto da degradação fotoquímica, absorve em cerca de 280 e 310 nm¹, sendo 350 nm o comprimento de onda da análise.

Quanto aos cuidados em relação à fotoestabilidade, observou-se que todas as cápsulas manipuladas encontravam-se em frascos plásticos brancos-leitosos. As farmácias A e C apresentavam o produto em cápsulas transparentes, e a farmácia B em cápsulas escuras. Nenhuma das três farmácias alertava sobre a fotoestabilidade do fármaco. O laboratório produtor da especialidade farmacêutica acondiciona os comprimidos revestidos em blisters vermelhos e orienta para que os comprimidos não sejam partidos e para que sejam retirados da embalagem somente no momento do uso. Uma vez que a luz vermelha não é absorvida pelo nifedipino e conseqüentemente não tem influência em sua decomposição¹, supõe-se que a embalagem vermelha é usada para proteger o medicamento da luz.

CONCLUSÕES

A especialidade farmacêutica e todas as cápsulas manipuladas foram aprovadas nos testes de peso médio, identificação e doseamento. Porém, o teor obtido nas cápsulas da farmácia B foi baixo (cerca de 91%), estando muito próximo do limite mínimo permitido. Os comprimidos e cápsulas das farmácias A e C cumpriram os requisitos do teste de unifor-

midade de conteúdo. As cápsulas da farmácia B não cumpriram com as especificações do teste, sendo que o teor na cápsulas oscilou entre 81,6% e 130,8%. Observou-se que as farmácias A, B e C não têm alertado o consumidor quanto à fotoestabilidade do fármaco.

Devido à ineficácia do produto oriundo da degradação fotoquímica do nifedipino, sugere-se às farmácias magistrais que manipulem esta substância ativa ao abrigo da luz, empreguem cápsulas escuras, as acondicionem em frascos escuros e alertem aos pacientes para que as removam da embalagem apenas no momento do uso.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Dra. Ana Maria Bergold, da Faculdade de Farmácia da UFRGS, e Dr. Flávio Reginato, da UPF, pelo apoio dado, durante a execução do trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALI, S.L. Nifedipine. In: Florey, K. (Ed.) *Analytical profiles of drug substances*. San Diego: Academic Press, 1989. v.18, p.218-288.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. *Boas Práticas para a Fabricação de Produtos Farmacêuticos*. RDC nº 134, de 13 de julho de 2001.
3. BRITISH Pharmacopeia. London: The Stationary Office, 2000. v.1 e 2, p. 1095-1096, 2123-2124.
4. FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. v. 1 e 2.
5. GRUNDY, J.S.; KHERANI, R.; FOSTER, R.T. Photostability determination of commercially available nifedipine oral dosage formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.2, n. 12, p. 1529-1535, 1994.
6. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário Terapêutico Guanabara 2002-2003*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 8.15-8.17.
7. PARFITT, K. (Ed). *Martindale. The Complete Drug Reference*. 32ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p. 916-922.
8. PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. *Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos*. São Paulo: Atheneu. 2000. 309 p.
9. THE UNITED States Pharmacopeia. 25ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002. p. 1227-1229.