

Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS

Physicochemical evaluation of diazepam capsules prepared in compounding pharmacies from Passo Fundo/RS

Leonardo Zanchetti Meneghini¹ & Andréa Inês Horn Adams²

RESUMO – O controle de qualidade é etapa imprescindível no processo de manufatura de medicamentos, independentemente da escala de produção. Para formas farmacêuticas sólidas contendo baixas quantidades de substância ativa, como o diazepam, esta etapa é ainda mais importante, tendo em vista as dificuldades inerentes à sua produção. O presente trabalho teve por objetivo verificar alguns parâmetros de qualidade, como identificação de substância ativa, peso médio, teor de substância ativa e uniformidade de conteúdo de cápsulas de diazepam de 5 mg. Foram avaliados 4 lotes adquiridos em 4 farmácias do município de Passo Fundo (um lote por estabelecimento). As amostras foram analisadas conforme métodos descritos na monografia da Farmacopéia Brasileira IV (1996). Todas as amostras foram aprovadas no teste de peso médio e no teste de identificação. No entanto, apenas duas amostras cumpriram os requisitos de todos os testes. As reprovações foram associadas a erros nas etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas. Estes resultados evidenciam problemas que podem ocorrer na preparação de formas farmacêuticas de baixa dosagem e a necessidade de avaliações mais freqüentes dos produtos manipulados, a fim de corrigir eventuais falhas no preparo dos mesmos e evitar a dispensação de medicamentos inadequados para o consumo.

PALAVRAS-CHAVE – Cápsulas de diazepam, controle de qualidade, farmácias magistrais.

SUMMARY – The quality control is an indispensable stage in the production of pharmaceutical products, independently of the production scale. For solid pharmaceutical forms containing low quantities of drug substance, as diazepam capsules, the quality control is still more important, to warrant its safety and efficacy. This research aimed to verify some quality parameters of diazepam capsules, as identification and content of active substance, weight and uniformity of dosage units. The capsules were acquired in four compounding pharmacies. They were analyzed according the Brazilian Pharmacopoeia IV (1996). All the samples were approved in identification and weight tests. However, only two samples met all the tests specifications. The reproofing was related to mistakes in the weighting, mixing and filling processes. These results indicate usual problems found in the preparation of pharmaceutical forms of low dosage and the need of more frequently evaluations of manipulated products. So, occasional lacks of quality will be detected and the release of improper products will be avoided.

KEYWORDS – Diazepam capsules, quality control, compounding pharmacies.

INTRODUÇÃO

O controle de qualidade sempre esteve presente na indústria farmacêutica, visto o alto padrão de qualidade que os produtos farmacêuticos devem possuir (Watson, 2003). 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 final (Pinto *et al.*, 2000).

Neste contexto, as farmácias magistrais têm por obrigação garantir que os produtos manipulados possuam qualidade adequada à sua utilização. A atividade das farmácias magistrais atualmente é regulamentada pela Resolução RDC 214, de 12 dezembro de 2006 (Brasil, 2006).

Os benzodiazepínicos, classe de fármacos a qual pertence o diazepam, são os fármacos de escolha na farmacoterapia da ansiedade, distúrbios emocionais e

distúrbios do sono. São empregados também como anticonvulsivantes e como pré-anestésicos em cirurgias (Neumeyer & Booth, 1995; Isaacson, 1998). Em estudos realizados em regiões do Brasil nas últimas décadas, os benzodiazepínicos são a classe de psicofármacos mais consumidos em relação às demais classes, sendo o diazepam um dos benzodiazepínicos com alta taxa de prescrições (Almeida, 1994; Notoa, 2002; Rodrigues, 2006).

Farmacodinamicamente, o diazepam é um ansiolítico que exerce sua ação ao se ligar a um sítio periférico das células fazendo com que estas apresentem maior afinidade pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor de natureza inibitória (Chaney *et al.*, 2001; Rang *et al.*, 2003; Fucks *et al.*, 2004).

O diazepam é considerado um fármaco apolar, lipofílico e fracamente básico (Isaacson, 1998). Após a administração oral, é rápida e completamente absorvi-

Recebido em 11/12/2006

¹ Farmacêutico Industrial, formado pela Universidade de Passo Fundo/RS

² Professora do Curso de Farmácia da Universidade de Passo Fundo/RS

do, atingindo concentração plasmática máxima em duas horas. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é elevada e o fármaco é bem distribuído ao SNC (Neumeyer *et al.*, 1995).

Considerando que a ansiedade é uma patologia muito freqüente entre a população, que o diazepam é amplamente prescrito para o tratamento deste distúrbio e que sua baixa dosagem pode estar relacionada a dificuldades durante a preparação de formulações sólidas, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de diazepam de 5mg, manipuladas em farmácias de Passo Fundo, RS. As formulações foram submetidas aos seguintes testes: peso médio, identificação de substância ativa, doseamento e uniformidade de conteúdo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras

De um total de 6 estabelecimentos com autorização especial no município, foram escolhidas aleatoriamente (sorteio) 4 farmácias, tendo sido adquirido um lote de 70 cápsulas de cada farmácia para a aplicação dos testes, na dose de 5mg.

Substância química de referência (SQR)

Empregou-se diazepam com teor de 99,1% (Henri-farma). O mesmo foi usado apenas no teste de identificação, visto que nos ensaios quantitativos empregou-se o valor de $A_{1\%, 1\text{cm}}$, como referência (Farmacopéia, 1996).

Peso médio

Foram pesadas 20 cápsulas de cada lote. A partir dos pesos individuais, calcularam-se o peso médio e os limites de variação superior e inferior permitidos, considerando-se um desvio de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio (Farmacopéia, 1988).

Identificação

As amostras foram preparadas conforme descrito no item *Doseamento*. Realizou-se varredura do espectro de ultravioleta e as amostras foram identificadas pela observação de dois picos de absorção máxima, em 242 e 284nm, e pela comparação dos espectros das amostras com espectro da SQR (Farmacopéia, 1996).

Doseamento

Removeu-se e misturou-se o conteúdo de 10 cápsulas de cada lote. Pesou-se exatamente a quantidade equivalente a 10mg de substância ativa, em balão volumétrico de 100ml. Adicionaram-se 10ml de água purificada e manteve-se em repouso por 15min. A seguir, foram adicionados 50ml do diluente (solução metanólica de ácido sulfúrico 0,5%, *p/v*) e submeteu-se à agitação mecânica por 15 min. Completou-se o volume com o diluente, filtrou-se e transferiu-se alíquota de 10,0ml do filtrado para balão volumétrico de 100ml, completando-se o volume com o diluente. Obteve-se solução com concentração final de $10\mu\text{g/ml}$. Estas soluções foram quantificadas em espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Lambda 20, em 284nm. Os valores de absorvância foram comparados ao valor de $A_{1\%, 1\text{cm}} = 450$. Como limites, consideraram-se os teores de 92,5% e 107,5% de substância ativa, conforme monografia do fármaco (Farmacopéia, 1996). O ensaio foi realizado em triplicata.

Uniformidade de conteúdo

Para este teste, separaram-se 30 unidades de cada lote. O procedimento foi realizado conforme descrito no item *Doseamento*; porém, cada unidade foi testada individualmente. Inicialmente, foram analisadas 10 unidades. Para o lote ser aprovado, devem ser obedecidos os seguintes requisitos: o teor em 9 das 10 unidades deve situar-se entre 85,0 e 115,0% do valor declarado; nenhuma unidade deve estar fora de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o desvio-padrão relativo (DPR) entre as unidades testadas deve ser igual ou inferior a 6%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0%, mas não fora da faixa de 75,0% a 125,0% ou o DPR for maior que 6,0%, testam-se mais 20 unidades. O lote é aprovado se não mais que 3 das 30 unidades testadas estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% e nenhuma unidade fora da faixa de 75,0% a 125,0% da quantidade declarada e o DPR das 30 unidades testadas não for maior que 7,8% (Farmacopéia, 1996).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Peso médio

Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), a variação individual de peso permitida para cápsulas duras com peso inferior a 300mg é de $\pm 10\%$, em relação ao peso médio. Os resultados relativos à determinação do peso médio são apresentados na **Tabela I**. Verificou-se que todas as amostras cumpriram as especificações farmacopéicas em relação a este teste. No entanto, observou-se que as cápsulas da amostra B apresentaram peso mais heterogêneo, sendo que três unidades (peso de 151,0; 150,8 e 152,2mg) apresentaram peso próximo ao limite inferior (150,8mg). É interessante observar a grande diferença entre o peso do conteúdo das cápsulas (cerca de 120 a 150mg, descontando-se o peso da cápsula) em relação à dose de substância ativa (5mg).

Identificação

As amostras foram identificadas pela comparação dos espectros de absorção na região do ultravioleta (**Figura 1**). Foram observados dois máximos de absorção, em 242 e 284nm, conforme preconizado pela Farmacopéia (1996), bem como, semelhança entre os perfis dos espectros no UV da SQR e das amostras. Este teste evidenciou a presença do diazepam em todas as amostras avaliadas.

Doseamento

Os resultados relativos ao doseamento são apresentados na **Tabela II**. A amostra A foi reprovada nesse teste, devido ao teor elevado, o que pode ser atribuído a erro de pesagem no início do processo de preparação das cápsulas.

TABELA I
Peso médio das formulações avaliadas

	Amostra A	Amostra B	Amostra C	Amostra D
Peso médio (mg)	195,6	167,5	179,4	176,5
Variação permitida (%)	10	10	10	10
Peso máximo permitido (mg)	215,2	184,3	197,3	194,1
Peso mínimo permitido (mg)	176,0	150,8	161,4	158,8
Resultado	Aprovada	Aprovada	Aprovada	Aprovada

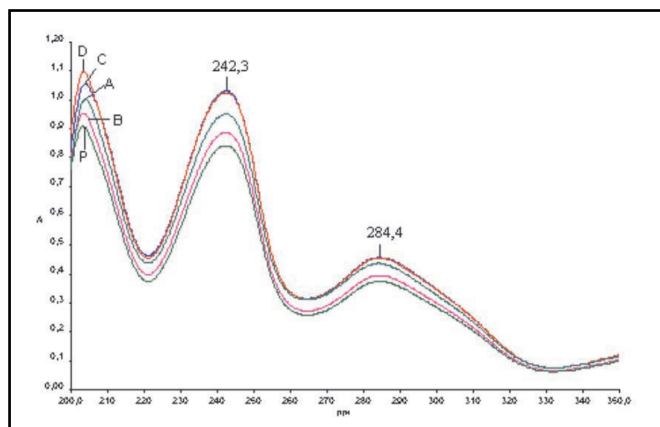


FIG. 1 - Espectro na região do ultravioleta da SQR (P) e as amostras (A, B, C e D), na concentração de 10µg/ml.

TABELA II
Resultados do doseamento das amostras A, B, C e D

Amostra	Concentração teórica ^a	Concentração experimental ^b	Teor percentual ^b	DPR ^c	Resultado ^d
A	5	5,53	110,6	0,42	Reprovada
B	5	4,88	97,5	1,88	Aprovada
C	5	5,29	105,7	0,90	Aprovada
D	5	5,23	104,6	1,77	Aprovada

^amg/cápsula; ^bcada valor é a média de 3 determinações; ^cdesvio-padrão relativo; ^despecificação: 92,5 a 107,5% (Farmacopéia, 1996).

Uniformidade de conteúdo

Apesar de não solicitado na monografia específica, considerou-se a recomendação do capítulo geral da Farmacopéia (1996), o qual recomenda que o teste seja realizado para cápsulas que contenham dose inferior a 50mg de substância ativa. Adicionalmente, o conteúdo de cada cápsula analisada foi pesado previamente ao ensaio, para que fosse possível relacionar seu peso e teor. Os resultados relativos à uniformidade de conteúdo das amostras A, B, C e D, são apresentados na Tabela III.

A análise dos resultados da amostra A permite inferir que houve erro de pesagem da substância ativa já referido no doseamento, visto que 8 cápsulas apresentaram teor superior a 115,0%. Observou-se que não há relação proporcional entre o conteúdo das cápsulas e o teor de substância ativa, visto que há cápsulas com baixo peso e teor alto ou vice-versa (como exemplo, cápsulas 4 e 7). Supõe-se, então, que além de erro de pesagem, tenha ocorrido segregação entre o pó dos excipientes e o pó da substância ativa durante o processo de mistura. Os resultados obtidos descartaram a possibilidade de reteste.

Em relação à amostra B, das 10 unidades testadas inicialmente, três unidades apresentaram teor fora dos limites de 85,0% a 115,0% e o DPR foi de 12,9%, dados que indicaram grande dispersão na distribuição da substância ativa nas unidades que compõem o lote. Seguindo especificações vigentes (Farmacopéia, 1996; USP, 2000), foram avaliadas mais 20 unidades. Refazendo-se os cálculos para um universo de 30 unidades, obteve-se um DPR de 15,7%, com 15 unidades fora dos limites de 85,0% a 115,0%, sendo que destas, 13 unidades apresentavam teor superior a 115,0% (Tabela IV).

TABELA III
Teor percentual e peso do conteúdo das unidades avaliadas no teste de uniformidade de conteúdo das amostras A, B, C e D

Cápsula	Amostra A		Amostra B		Amostra C		Amostra D	
	teor (%)	conteúdo (mg)	teor (%)	conteúdo (mg)	teor (%)	conteúdo (mg)	teor (%)	conteúdo (mg)
1	124,8	147,5	78,5	97,3	99,0	129,2	113,0	132,3
2	120,9	158,7	107,1	133,6	105,0	137,8	108,3	132,9
3	122,9	160,2	102,7	119,6	102,6	136,2	104,9	134,0
4	130,1	137,8	106,6	117,2	101,6	133,7	116,5	146,1
5	115,3	151,2	101,7	125,1	103,6	134,9	108,9	141,2
6	117,3	142,1	86,5	117,0	108,3	134,1	104,0	131,8
7	116,5	158,9	83,6	110,6	102,4	126,2	105,5	131,9
8	121,0	151,9	109,1	138,0	113,7	145,0	108,0	138,9
9	114,4	150,2	88,0	112,4	112,9	151,6	107,1	136,2
10	108,3	141,7	115,2	133,9	103,3	134,7	104,3	131,2
DPR (%)	7,0	5,21	12,9	10,4	4,6	5,4	3,7	3,7
Resultado	Reprovada		Testar mais 20 unid.		Aprovada		Aprovada	

TABELA IV
Valores individuais de teor e peso do conteúdo das unidades testadas na uniformidade de conteúdo da amostra B

Cápsula	Teor (%)	Conteúdo (mg)	Cápsula	Teor (%)	Conteúdo (mg)
1	78,5	97,3	16	115,6	176,0
2	107,1	133,6	17	128,7	163,6
3	102,7	119,6	18	122,8	161,8
4	106,6	117,2	19	144,6	178,6
5	101,7	125,1	20	144,2	167,9
6	86,5	117,0	21	120,1	156,6
7	83,6	110,6	22	90,0	140,7
8	109,1	138,0	23	99,0	144,1
9	88,0	112,4	24	112,5	164,4
10	115,2	133,9	25	95,8	139,7
11	115,1	121,8	26	117,4	173,0
12	112,2	115,1	27	98,8	151,2
13	137,9	131,8	28	117,8	173,1
14	122,4	115,5	29	94,6	163,1
15	104,4	114,1	30	118,9	181,2
DPR (%)			15,7		
Resultado	Reprovada				

Este resultado parece ter a mesma causa do problema verificado na amostra A: erro de pesagem, já que das 30 unidades testadas, 13 unidades apresentaram teor superior a 115,0%, e problemas no processo de mistura, uma vez que também não há proporcionalidade entre conteúdo da cápsula e teor de substância ativa.

As amostras C e D foram aprovadas no teste de uniformidade de conteúdo (Tabela III). Pode-se observar boa homogeneidade entre os teores individuais, o que resulta em baixos valores de DPR. A aprovação neste teste indica que os processos envolvidos na manufatura das cápsulas foram conduzidos de forma adequada.

Com relação à homogeneização, pode-se dizer que uma adequada operação de mistura proporciona uma uniformidade de material em qualquer ponto do pó (Hickey & Ganderton, 2001). Estes autores afirmam que, quando se tem a mistura de dois materiais sólidos, sendo um deles em pequena proporção, a etapa de mistura é ainda mais crítica e a tendência de ocorrer uma falta de uniformidade em certas partes da mistura do pó é grande. A situação descrita pelos autores parece bem próxima do que se observou nos resultados, já que o peso médio do conteúdo das cápsulas de todos os lotes analisados é muito superior à dose de diazepam, fazendo com que o processo de homogeneização dos pós seja uma etapa crítica.

Vale ressaltar ainda, a importância do teste de uniformidade de conteúdo, visto que a amostra B foi aprovada no doseamento, e foi reprovada neste teste. No primeiro, o resultado representa a média do teor das unidades do lote, visto que a análise é feita a partir da mistura do conteúdo de várias cápsulas. No segundo, cada cápsula é analisada individualmente, o que permite verificar a distribuição da substância ativa nas unidades que compõem o lote. Este teste é exigido para formulações com baixa dosagem, entre outras, e poderia ser adotado como prática corrente no momento de estabelecer as condições ideais para o preparo de cápsulas, entre elas a escolha de excipientes e suas proporções e principalmente na determinação do tipo e do tempo de mistura.

CONCLUSÃO

Todas as amostras foram aprovadas no teste de peso médio e na identificação de substância ativa. Porém, apenas as amostras C e D foram aprovadas em todos os testes.

Esses resultados demonstram que é possível o preparo de produtos magistrais que atendam às especificações farmacopéicas; porém, evidencia que alguns estabelecimentos não alcançam um nível de qualidade aceitável.

Desta forma, são necessárias avaliações mais frequentes dos produtos manipulados a fim de corrigir eventuais falhas no seu preparo, evitando assim, a dispensação de medicamentos inadequados para o consumo.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Passo Fundo, pela concessão dos materiais necessários para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Almeida, L. M.; Coutinho, E. S. F.; Pepe, V. L. E. Consumo de psicofármacos em uma região administrativa do Rio de Janeiro: A Ilha do Governador. 1994;10 (1): 05-16. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v10n1/v10n1a02.pdf>>. Acesso em: 10 de out. de 2006.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 214, de 12 de dezembro de 2006.
3. Chaney, D. S.; Mihic, S. J.; Harris, R.A. Hypnotics and Sedatives. In: Hardman, J.G.E.; Limbird, L.E.E. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th. ed. New York: McGraw Hill, 2001. p. 403-410
4. Farmacopéia Brasileira 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1996. p. 23.1.
5. Farmacopéia Brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. p. V.1.1.1-V.1.1.2.
6. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M.B.C. (Coord.). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. , p. 565- 569.
7. Hickey, A.J.; Ganderton, D. *Pharmaceutical Process Engineering*. New York: Marcel Decker, 2001, p.198-203.
8. Isaacson, E.I. Central Nervous System Depressants. In: Delgado, J.M.; Remers, W.A. (Ed.). *Wilson and Gisvold's: Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 10th.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 441-442.
9. Neumeyer, J.; Booth, R.G. Neuroleptics and Anxiolytics Agents. In: Foye, W.O.; Lemke, T.L.; Williams, D.A. *Principles of medicinal chemistry*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1995, p.199-232.
10. Notoa, A. R.; Carlinia, E. A.; Mastroianni, P. C.; Alvesa, V. C.; Galduróza, J. C. F.; Kuroiwac, W.; Cszimar, J.; Costac A.; Faria, M. A.; Hoidaloc, S. R.; Assis, D.; Nappoa, S. A. Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil. 2002 24(2):68-73. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v24n2/a06v24n2.pdf>>. Acesso em: 10 de out. de 2006.
11. 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.
12. Rang, H. P.; Ritter, J. M.; Dale, M. M. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2003, p. 536.
13. Rodrigues, M. A. P.; Facchini, L. A.; Lima, M. S. Modificações nos padrões de consumo de psicofármacos em localidade do sul do Brasil. 2006; 40(1):107-114. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n1/27123.pdf>>. Acesso em: 02 de out. de 2006.
14. USP 24. The United States Pharmacopoeia. 24 ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2000. p. 2000-2002.
15. Watson, D.G. *Pharmaceutical analysis*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.p. 1-2.

Contatos

Andréa Inês Horn Adams

E-mail: adams@saude.upf.br