

Avaliação da qualidade de cápsulas de piroxicam comercializadas no Brasil

Quality evaluation of piroxicam capsules sold in Brazil

Natalia R. Scandolara¹, Samuel L. de Marco¹, Miriam T. Knorst² & Andréa I. H. Adams³

RESUMO – O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de piroxicam, provenientes de três indústrias farmacêuticas (A, B e C), sendo as cápsulas A o medicamento de referência e as cápsulas B e C medicamentos genéricos. A identificação da substância ativa foi efetuada por espectrofotometria. As amostras foram avaliadas com relação ao peso médio e uniformidade de conteúdo de acordo com metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira. A quantificação da substância ativa foi efetuada por espectrofotometria a 353nm. De acordo com os resultados, todos os produtos avaliados foram aprovados nos teste de identificação e peso médio. Com relação ao teor de piroxicam, apenas o produto A atendeu aos limites especificados (92,5% a 107,5%). Somente os produtos A e B cumpriram os requisitos estabelecidos para a uniformidade de conteúdo. Somente o produto A preencheu todas as especificações farmacopêicas.

PALAVRAS-CHAVE – Piroxicam; produtos genéricos; controle de qualidade.

SUMMARY – This study evaluates the piroxicam capsules quality manufactured by three pharmaceutical industries (A, B and C) being A the reference product and B and C as generic. The drug identification was performed by spectrophotometry. The samples were evaluated with relationship to the average weight and uniformity content in accordance with methodologies in the Brazilian Pharmacopoeia. The quantitative drug evaluation was performed by spectrophotometry at 353nm. All the evaluated products were approved in the identification test and average weight. About the drug concentration, the A product fulfilled the pharmacopoeia requirements (92.5% a 107.5%); A and B fulfilled the requirements to uniformity content and A product was in accordance with all official specifications.

KEYWORDS – Piroxicam, generic products, quality control.

INTRODUÇÃO

A população brasileira, principalmente idosos e pessoas que apresentam doenças crônicas e, portanto, fazem uso contínuo de medicamentos, gastam um percentual elevado de sua renda com a aquisição de medicamentos. Em virtude disso, os medicamentos genéricos representam, para o cidadão brasileiro, uma alternativa farmacêutica de qualidade e uma considerável redução de custos com a saúde (Monteiro *et al.*, 2005).

Atualmente, a Lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999, estabelece o medicamento genérico no País, além de definir que o genérico é aquele medicamento capaz de ser intercambiável com o medicamento de referência, com comprovada qualidade, eficácia e segurança, designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou na ausência desta, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (Brasil, 1999).

A resolução RDC n° 135 de 29 de maio de 2003 aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos, o qual deve ser cumprido pelas empresas que pretendem registrar um medicamento como genérico, realizando para tanto, testes de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade e bioequivalência (Brasil, 2003a).

Com a finalidade de que os medicamentos sejam produzidos com a devida eficácia e segurança, as indústrias farmacêuticas estabelecidas em território nacional devem cumprir com o estabelecido pela RDC n° 210 de 04 de agosto de 2003, a qual determina que as empresas de medicamentos devam trabalhar em cumprimento com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). As BPF são normas que asseguram os parâmetros básicos de qualidade e visam, entre outros, à diminuição de riscos inerentes ao produto, através da utilização de processos que estejam validados para a produção e assim garantam a obtenção de um produto que atenda aos padrões de qualidade, segurança e eficácia, exigidos para o fim a que se destina (Brasil, 2003b; Pinto; Kaneko; Ohara, 2000).

O piroxicam é um fármaco classificado como agente antiinflamatório não-esteróide (AINE), derivado do oxicam e possui atividades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas. Como vários outros AINES o piroxicam age por inibir as enzimas ciclooxigenases COX-1 e COX-2, de forma não seletiva. Este fármaco é prescrito no tratamento de patologias como artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos, dismenorréia, dor pós-operatória e gota (Burke; Smyth; Fitzgerald, 2006).

Recebido em 26/6/2007

¹ Discente do 5° ano da Farmácia/UPF/RS, Bolsista de Iniciação Científica (PIVIC/UPF)

² Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas/UFRGS, Doutora em Farmácia (Halle/S, Alemanha), docente do Curso de Farmácia/UPF/RS.

³ Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFRGS), docente do Curso de Farmácia/UPF/RS

Face ao exposto, este estudo avaliou, comparativamente, a qualidade de três especialidades farmacêuticas comercializadas no Brasil contendo 20mg de piroxicam sob a forma de cápsulas, com a finalidade de averiguar possíveis diferenças entre os produtos.

MATERIAL E MÉTODOS

Substância química de referência (SQR)

A substância química de referência (piroxicam, teor 100%) foi obtida da firma Sigma Aldrich (Lote 03K1501).

Especialidades farmacêuticas

Foram avaliados três produtos farmacêuticos comercializados sob a forma de cápsulas de gelatina dura, contendo 20mg de piroxicam: um medicamento de referência (Produto A) e dois produtos genéricos (Produtos B e C).

Identificação da substância ativa

As amostras foram identificadas por espectrofotometria, efetuando-se varredura do espectro na região do UV (espectrofotômetro modelo Perkin-Elmer Lambda 40). Para tanto, foi utilizada solução de piroxicam (SQR) 20,0µg/mL em tampão fosfato pH 7,4. As soluções-amostra foram preparadas conforme descrito no item referente à avaliação da uniformidade de conteúdo. As concentrações das amostras utilizadas foram de aproximadamente 8µg/mL para as oriundas dos Produtos A e C e de aproximadamente 5µg/mL para a oriunda do produto B.

Peso médio

O peso médio foi determinado a partir da pesagem individual de 20 cápsulas (Farmacopéia, 1988).

Curva padrão

Para a obtenção da curva padrão foram preparadas soluções de piroxicam em solução tampão fosfato pH 7,4 (Farmacopéia, 1988) nas concentrações de 4,0; 8,0; 12,0; 16,0; e 20,0µg/mL. A leitura das absorbâncias das soluções foi feita a 353nm utilizando-se como branco, a solução tampão fosfato de pH 7,4.

Doseamento

A quantificação do piroxicam foi efetuada por espectrofotometria de acordo com metodologia previamente descrita na literatura (Do Canto, 1997). O cálculo das concentrações de piroxicam nas amostras foi feito com base nos valores da curva padrão. Os resultados obtidos representam a média de três determinações.

Uniformidade de conteúdo

Foram separadas 30 unidades de cada produto, das quais foram retiradas aleatoriamente 10 unidades para a análise. O conteúdo de cada cápsula foi transferido para balão volumétrico de 100mL. A seguir foi adicionado aproximadamente 60mL de tampão fosfato pH 7,4 e os balões foram submetidos à agitação em agitador orbital (Edmund Bühler, KL-2) por 40min a 350rpm. Após, foi completado o volume das soluções e procedida à sua filtração. Uma alíquota de 5,0mL do filtrado foi transferida para balão volumétrico de 100mL, completando-se o volume com tampão fosfato pH 7,4. Uma solução padrão foi preparada de forma idêntica. A leitura das absorbâncias das soluções foi efetuada conforme descrito anteriormente para o doseamento (Farmacopéia, 1988).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No teste de identificação, foi constatado que em todas as amostras avaliadas, a substância ativa encontrada correspondeu ao piroxicam (Figura 1). A maior intensidade na absorção do padrão ocorreu em função deste encontrar-se em maior concentração (20,0µg/mL) em relação às amostras dos produtos A, C (cerca de 8µg/mL) e B (cerca de 5µg/mL).

Os resultados da avaliação do peso médio estão descritos na Tabela I. Observou-se que todos os produtos obedeceram aos limites especificados pela Farmacopéia (1988). O teste do peso médio indica como foi realizado o procedimento de enchimento das cápsulas, porém, não traz os reais valores da concentração de substância ativa presente em cada cápsula.

Com relação ao teor de piroxicam, apenas o produto A atendeu aos limites farmacopêicos (92,5% a 107,5%) (USP, 2000), apresentando teor de 95,7%. Os produtos B e C apresentaram teores de 90,6% e 86,9%, respectivamente (Tabela II).

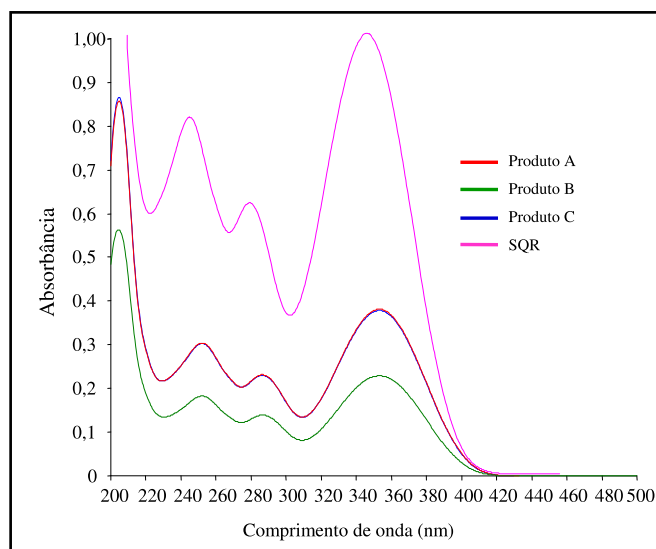


FIG. 1 - Espectro de absorção na região do UV do piroxicam contido nas amostras dos produtos A, C (cerca de 8µg/mL) e B (cerca de 5µg/mL) e do piroxicam referência (SQR) (20,0µg/mL).

TABELA I
Peso médio das amostras de cápsulas dos produtos A, B e C

	Produto A	Produto B	Produto C
Peso Médio (mg)	379,8	306,4	355,7
Variação Permitida (%)	7,5	7,5	7,5
Limite Inferior (mg)	351,3	283,4	329,0
Limite Superior (mg)	408,3	329,3	382,4

TABELA II
Teor de piroxicam (%) nas amostras de cápsulas dos produtos A, B e C

Amostra	Produto A (%)	Produto B (%)	Produto C (%)
1	95,8	90,9	86,6
2	94,7	89,3	87,6
3	96,6	91,6	86,4
Média	95,70	90,59	86,85
DPR	1,03	1,26	0,73

DPR: Desvio Padrão Relativo

TABELA III
Percentual de piroxicam nas amostras de cápsulas dos produtos A, B e C, submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo

Amostra	Produto A (%)	Produto B (%)	Produto C (%)
1	93,2	92,7	80,4
2	94,3	92,9	84,3
3	90,9	94,2	88,5
4	95,6	91,2	90,3
5	91,6	90,2	89,4
6	90,1	91,6	88,5
7	94,4	92,9	90,9
8	94,8	88,9	88,1
9	93,8	90,3	89,2
10	93,8	91,6	81,6
Média	93,3	91,7	87,12
DPR	1,93	1,72	4,22

DPR: Desvio Padrão Relativo

TABELA IV
Percentual de piroxicam nas amostras de cápsulas do produto C, submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo

Amostra	Resultado (%)	Amostra	Resultado (%)
1	80,4	11	84,7
2	84,3	12	89,5
3	88,5	13	90,4
4	90,3	14	84,1
5	89,4	15	83,5
6	88,5	16	87,8
7	90,9	17	89,3
8	88,1	18	86,4
9	89,2	19	86,2
10	81,6	20	90
Média		87,2	
DPR		3,55	

DPR: Desvio Padrão Relativo

A avaliação da uniformidade de conteúdo procura verificar a distribuição da substância ativa em unidades testadas individualmente. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Farmacopéia, 1988), o produto cumpre o teste se a quantidade de substância ativa em cada uma das 10 unidades testadas estiver situada entre 85,0% e 115,0%; se nenhuma estiver fora de faixa de 75,0% e 125,0% do teor declarado e se o desvio padrão relativo (DPR) não for maior que 6,0%. Se alguma dessas especificações não for cumprida, deve-se repetir o teste com mais 20 cápsulas e então, de 30 unidades no máximo, três podem estar fora dos limites de 85,0% a 115,0% do teor declarado; nenhuma cápsula pode estar fora do limite de 75,0% a 125,0% e o DPR deve ser menor ou igual a 7,8%.

Os resultados obtidos na avaliação da uniformidade de conteúdo a partir de amostras dos produtos A, B e C constam nas Tabelas III e IV e demonstram que somente as cápsulas dos produtos A e B cumprem o teste de 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 o produto C o teste foi repetido com mais 10 unidades, pois três unidades apresentaram teor inferior a 85,0% (Tabela III). A análise dos resultados (Tabela IV) evidencia que as cápsulas do produto C não cumprem com os requisitos, pois na análise das unidades de ordenação de 11 a 20, constatou-se que mais três cápsulas apresentaram valores inferiores a 85,0%. Sendo assim, para um universo de 20 cápsulas, 6 já se apresentavam fora dos limites, o que implica na reprovação do produto neste teste, sem que seja analisado o total de 30 cápsulas.

Para os produtos B e C observou-se que a variação no teor das unidades que compõem o lote é aceitável, pelos baixos valores de DPR encontrados no ensaio de uniformidade de conteúdo. Porém, os teores encontrados no doseamento e na uniformidade de conteúdo são inferiores ao permitido.

CONCLUSÕES

Todos os produtos avaliados foram aprovados nos teste de identificação e peso médio. Somente os produtos A e B cumpriram os requisitos estabelecidos para a uniformidade de conteúdo. Com relação ao teor de piroxicam, apenas o produto A atendeu aos limites especificados. Sendo assim, somente o produto A (referência) preencheu todas as especificações farmacopéicas. Estes resultados indicam que as BPF não estão sendo cumpridas em sua totalidade pelos laboratórios dos produtos B e C, visto que produtos sem a requerida qualidade para consumo humano estão liberados para o mercado.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de Passo Fundo, pela concessão de bolsa de iniciação científica (PIVIC/UPF).

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lei nº. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº. 135 de 29 de maio de 2003a.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº. 210 de 04 de agosto de 2003b.
4. Burke, A.; Smyth, E.; Fitzgerald, G.A. Analgesic-Antipyretic Agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Brunton, L. L. (Coord.) Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th. ed. New York: McGraw Hill, 2006. Cap. 26, p. 671-715.
5. Do Canto, G.S. Piroxicam encapsulado em lipossomas para aplicação tópica: caracterização, liberação *in vitro* e avaliação da atividade antiinflamatória. 1997. Dissertação de Mestrado, UFSM, RS.
6. Farmacopéia Brasileira. 4a. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
7. Monteiro, W.M.; Melo, G.C.De; Massunari, G.K.; Hübner, D.V.; Tasca, R.S. Avaliação da disponibilidade de medicamentos genéricos em farmácias e drogarias de Maringá (PR) e comparação de seus preços com os de referência e similares. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2005 (41): 333-343.
8. Pinto, T.J.A.; Kaneko, T.M.; Ohara, M.T. Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. São Paulo: Atheneu, 2000. 309p.
9. The United States Pharmacopeia. 24th. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000. 2569p.

Endereço para correspondência

Miriam T. Knorst
 Inst. de Ciências Biológicas, Curso de Farmácia, Univ. de Passo Fundo (UPF)
 Campus I, CP 611, Passo Fundo/RS – Brasil - 99001-970
 E-mail: miknorst@upf.br