

Avaliação da estabilidade de cloridrato de imipramina em cápsulas manipuladas

Stability evaluation of imipramine hydrochloride in compounded capsules

Viviane Chaves Siqueira¹, Nayara Malaguth Fagundes¹ & Isabela da Costa César²

RESUMO – O objetivo do presente trabalho foi verificar a estabilidade de cápsulas de cloridrato de imipramina 25mg manipuladas. Essas cápsulas foram produzidas a partir de uma matéria prima conservada em geladeira em temperatura de 2°C a 8°C. Após manipuladas, as cápsulas foram armazenadas a temperatura e umidade ambientes, com o objetivo de avaliar se as suas características físico-químicas foram alteradas, comprometendo o teor de cloridrato de imipramina. O método utilizado para determinar o teor das cápsulas foi titulação potenciométrica descrito na Farmacopéia Britânica 2007. Foi feito o doseamento das amostras em três diferentes tempos de armazenamento (0, 30 e 60 dias). Neste trabalho foi demonstrado que não houve diferença significativa no teor das amostras analisadas, ou seja, o armazenamento das cápsulas de cloridrato de imipramina em temperatura e umidade ambientes não promoveu nenhuma alteração no seu teor por até 2 meses, mantendo a qualidade e segurança necessárias para dispensação.

PALAVRAS-CHAVE – Cloridrato de imipramina; estabilidade; doseamento; titulação potenciométrica.

SUMMARY – The aim of the present work was to verify the imipramine hydrochloride capsules' stability with 25mg. These capsules were produced using a raw material kept in a refrigerator, temperature between 2°C to 8°C. After produced, the capsules were kept at ambient temperature and humidity, evaluating whether its physical chemical characteristics were changed, compromising the imipramine hydrochloride content. The method used to determine the capsules content was potentiometric titration described at British Pharmacopoeia 2007. The sample assay was carried out in three different storage times (0, 30 and 60 days). In this work, it was demonstrated that there is no significant difference between the analyzed capsules content, and the imipramine hydrochloride capsules storage at ambient temperature and humidity did not promote any change in its content, keeping the quality and safety required to the dispensing.

KEYWORDS – Imipramine hydrochloride; stability; assay; potentiometric titration.

INTRODUÇÃO

Os antidepressivos são um importante recurso terapêutico, especialmente em depressões de intensidade moderada ou grave, nos quais a apresentação clínica e a história progressiva do paciente sugerem a participação de fatores biológicos (KENNEDY, 2001). A imipramina, amitriptilina, seus derivados N-desmetila e outros compostos similares foram os primeiros antidepressivos bem sucedidos na clínica e têm sido amplamente utilizados para o tratamento da depressão maior. Por causa de suas estruturas, são denominados antidepressivos tricíclicos (Figura 1). A eficácia desses fármacos no alívio da depressão maior está bem estabelecida e está crescendo o suporte para sua utilização em outros distúrbios psiquiátricos (HARDMAN & LÍMBIRD, 2003).

O mecanismo de ação do cloridrato de imipramina consiste em bloquear a captação de aminas pelas terminações nervosas através de sua competição pelo sítio de ligação da proteína transportadora. A maioria dos antidepressivos ini-

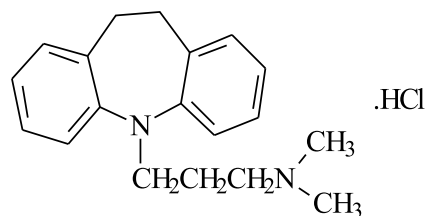


FIG. 1 - Estrutura química do cloridrato de imipramina

be a captação de noradrenalina e da serotonina em nível semelhante, mas sobre a captação da dopamina exercem menos efeito. Os antidepressivos tricíclicos afetam também receptores muscarínicos de acetilcolina, receptores de histamina e receptores de serotonina (RANG *et al.*, 2001).

O cloridrato de imipramina, segundo a Farmacopéia Americana 29ª edição (2006), é um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou praticamente inodoro. Este

Data do aceite: 15/7/2009

¹Farmacêuticas, Especialistas em Manipulação Alopática Magistral

²Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Laboratório de Controle de Qualidade, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais/UFMG

fármaco pode sofrer degradação química pelo mecanismo de oxidação, processo acelerado pela presença de oxigênio, exposição à luz ou combinação com outros agentes químicos (FERREIRA, 2002). Além disso, a degradação dos fármacos geralmente é acelerada pelo aumento da temperatura, sendo aconselhável manter os medicamentos oxidáveis em local fresco (ANSEL *et al.*, 2000).

A indústria farmacêutica possui atualmente uma grande variedade de excipientes, de forma que devem ser observados aspectos importantes como a carga elétrica do fármaco e sua tendência para complexação com materiais ditos inertes de carga oposta, reações químicas com excipientes e/ou adjuvantes e outros aspectos que possam influenciar na biodisponibilidade do medicamento (PRISTA, 1996).

Os testes de estabilidade são empregados no desenvolvimento de medicamentos, visando obter informações sobre o prazo de validade do produto e garantir que os mesmos mantenham suas características físicas, químicas, microbiológicas, organolépticas e toxicológicas durante sua vida útil. O estudo da estabilidade tem a finalidade de avaliar o comportamento dos medicamentos em função do tempo e a influência de uma variedade de condições e fatores, sendo levado em consideração o fármaco e também a mistura de excipientes, assim como a interação entre ambos (STULZER & SILVA, 2006).

O objetivo deste estudo foi avaliar a estabilidade de cápsulas de cloridrato de imipramina manipuladas, buscando uma melhor resposta para definição das condições ideais de armazenamento e do prazo de validade, levando em consideração que sua matéria-prima foi mantida sob refrigeração.

MATERIAIS E MÉTODOS

Matérias-primas e excipientes

Para a manipulação das cápsulas de imipramina 25mg, foi utilizada matéria-prima proveniente do fornecedor Purifarma, lote LH007072005. Os excipientes empregados no processo foram: amido (Pharma Nostra, lote 08030768C), talco (Pharma Nostra, lote 07082071A), celulose microcristalina (Genix, lote 71024) e fosfato de cálcio (All Chemistry, lote ALL26052).

Manipulação das cápsulas de cloridrato de imipramina 25mg

Foram manipuladas 90 cápsulas de cloridrato de imipramina 25mg. A escolha da cápsula se deu a partir do volume aparente do pó a ser acondicionado, sendo utilizados invólucros de tamanho número 4. Para completar a diferença de volume entre o tamanho das cápsulas e o fármaco, foram utilizados excipientes, nas seguintes proporções: talco (10%), celulose microcristalina (20%), amido (45%) e fosfato de cálcio (q.s.p.).

Realizou-se a pesagem de todos os componentes da fórmula em balança semianalítica. Os pós foram transferidos para um gral de porcelana e a homogeneização foi feita por diluição geométrica, em movimentos circulares, até a finalização completa dos excipientes. Em seguida, a mistura foi tamisada em malha 30 e foi feita a transferência para um copo descartável com tampa, acoplado no equipamento Tepron Mixer Plus, onde a mistura ficou em homogeneização por 5min.

Através de uma placa encapsuladora, foi feita a encapsulação da mistura de pós contendo cloridrato de imipramina, onde, manualmente, foram preenchidas 90 cápsulas número 4. As cápsulas foram destampadas e, com auxílio de espátula, toda mistura foi transferida para o encapsulador e espalhada de forma uniforme. Foi realizado o fechamento e limpeza das cápsulas, e as mesmas foram embaladas e rotuladas.

Análise das cápsulas manipuladas

A determinação de peso e uniformidade de doses unitárias das cápsulas foi realizada, segundo o procedimento preconizado pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição. Os limites de variação de peso em cápsulas gelatinosas duras são de $\pm 10,00\%$ para cápsulas com até 300mg de peso médio e $\pm 7,5\%$ para cápsulas com peso acima de 300mg. Para cumprir com os requisitos do teste de uniformidade de conteúdo, a quantidade do fármaco em cada uma das 10 unidades testadas deve estar situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) deve ser igual ou menor do que 6,0%. O procedimento do teste de uniformidade de doses unitárias foi o mesmo empregado no doseamento.

Para avaliação da estabilidade das cápsulas manipuladas, o teor de cloridrato de imipramina nas cápsulas manipuladas foi analisado em três diferentes tempos de armazenamento: 0, 30 e 60 dias após a manipulação. O doseamento das cápsulas foi realizado, empregando-se o método de titulação potenciométrica descrito na Farmacopéia Britânica 2007. Tendo em vista que a imipramina é uma base orgânica nitrogenada, foi adicionado excesso de ácido clorídrico 0,1 N, que reagiu com todo o fármaco presente no meio. Em seguida, o excesso de ácido clorídrico 0,1 N foi titulado com hidróxido de sódio 0,1 N e o ponto final da titulação foi determinado potenciometricamente.

Para o doseamento, uma quantidade do pó das cápsulas contendo o equivalente a 250mg de cloridrato de imipramina foi dissolvida em 50ml de etanol e adicionaram-se 5,0ml de ácido clorídrico 0,1 N. Titulou-se potenciometricamente com solução volumétrica de hidróxido de sódio 0,1 N e calculou-se o volume gasto entre os dois pontos de inflexão. Cada ml de hidróxido de sódio 0,1 N equivale a 31,69g de cloridrato de imipramina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no teste de determinação de peso e uniformidade de doses unitárias estão demonstrados na **Tabela I**. No teste de determinação de peso, o desvio individual foi calculado pela diferença entre o peso individual de cada cápsula e o peso médio das 10 unidades, sendo este valor convertido em porcentagem. O peso médio do conteúdo das cápsulas foi 98,78mg e o desvio individual de todas as unidades em relação ao peso médio foi inferior ao limite máximo preconizado pela Farmacopéia Brasileira ($\pm 10,00\%$ para cápsulas com até 300mg).

No teste de uniformidade de doses unitárias, o teor de cloridrato de imipramina nas cápsulas variou de 96,2% a 110,1%. Apesar da variação consideravelmente ampla, os teores de todas as unidades analisadas permaneceram dentro da faixa preconizada pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição (85,0% a 115,0% do valor declarado). O desvio padrão relativo entre as 10 unidades no teste de uniformidade

TABELA I
Resultados dos testes de determinação de peso e uniformidade de doses unitárias das cápsulas de cloridrato de imipramina 25mg

Unidade	Peso do conteúdo (mg)	Desvio individual (%)	Teor (%)
1	101,6	+2,8	96,3
2	99,6	+0,8	98,7
3	97,7	-1,1	97,8
4	97,6	-1,2	100,3
5	103,9	+5,1	96,2
6	101,1	+2,3	100,0
7	90,8	-8,0	110,1
8	91,9	-6,9	101,2
9	100,7	+1,9	100,5
10	102,9	+4,1	99,5
Peso médio	98,8mg		

de doses unitárias foi 3,92%, valor abaixo do limite máximo permitido (6,0%), demonstrando a conformidade das cápsulas em relação às especificações do teste de uniformidade de conteúdo. Este parâmetro é importante para garantir tanto a eficácia quanto à segurança do medicamento ao longo do tratamento.

O teste de doseamento foi realizado em triplicata, em três tempos de armazenamento: 0, 30 e 60 dias após a manipulação das cápsulas. Foram obtidos valores estatisticamente equivalentes, nos três tempos de análise, por análise de variância ($p > 0,05$). A primeira análise foi realizada imediatamente após a manipulação das cápsulas e o teor de cloridrato de imipramina obtido foi 100,09%; na segunda análise, realizada após 30 dias da manipulação, 99,17% e na terceira análise (após 60 dias), o teor obtido foi 101,08%. Todos os teores obtidos se encontram dentro dos limites especificados pela Farmacopéia Britânica 2007, que é de 90,0% a 110,0% do valor rotulado. Uma representação gráfica dos resultados do doseamento está demonstrada na **Figura 2**.

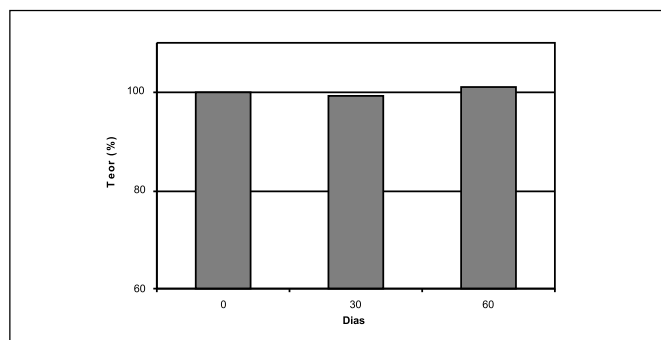


FIG. 2 - Representação gráfica dos resultados obtidos no doseamento das cápsulas de cloridrato de imipramina 25mg manipuladas após 0, 30 e 60 dias.

Pode-se observar que os teores de cloridrato de imipramina nos três diferentes tempos de análise não apresentaram variação significativa, o que indica que o fármaco apresentou estabilidade adequada nas cápsulas armazenadas a temperatura (cerca de 25°C) e umidade (cerca de 60%) ambientes, por até 60 dias após a manipulação. Não foram verificadas alterações nas características organolépticas do pó das cápsulas manipuladas, possíveis indícios de degradação, em nenhum tempo de análise, indicando que o cloridrato de imipramina se manteve estável durante todo o tempo do estudo.

CONCLUSÕES

Após a realização do estudo, pode-se concluir que o armazenamento das cápsulas de cloridrato de imipramina em temperatura ambiente não promoveu alteração significativa em seu teor até 60 dias após sua manipulação. Este fato indica que a formulação empregada para a manipulação das cápsulas garante a estabilidade do cloridrato de imipramina por no mínimo dois meses e que, durante este tempo, as cápsulas não precisam, necessariamente, ser armazenadas sob refrigeração. Estudos futuros são necessários para a determinação precisa do prazo de validade das cápsulas de cloridrato de imipramina manipuladas, assim como para a avaliação da estabilidade deste fármaco em diferentes condições de armazenamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G. & ALLEN, L.V. *Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistema de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 525 p.
2. BRITISH PHARMACOPEIA. London: Her Majesty's Stationary Office; 2007.
3. FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
4. FERREIRA, A.O. *Guia Prático da Farmácia Magistral*. 2. ed. Juiz de Fora, 2002. p.482-483.
5. HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E. (ed). *Goodman & Gilman, As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2003. 1647 p.
6. KENNEDY, S.H. Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. Medications and other biological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*. v. 46, n. 1, p. 38S-58S, 2001.
7. PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C. & MORGADO, R.M.R. *Tecnologia Farmacêutica*. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996. 2189 p.
8. RANG, H.P.; DALE, M.M. & RITTER, J.M. *Farmacologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 462-463.
9. STULZER, H.K. & SILVA, M.A. *Estudo de Estabilidade de Grânulos revestidos e comprimidos contendo Captopril*. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
10. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 29. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2006.

Endereço eletrônico
 Isabela da Costa César
 e-mail: isaccesar@bol.com.br