



Universidade de Federal do Rio de Janeiro
Campus Macaé
Curso de Farmácia



**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE PIROXICAM
MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE MACAÉ-RJ**

ANA CAROLINA NOBRE FAGUNDES

**MACAÉ – RJ
Fevereiro, 2016**

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE PIROXICAM
MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE MACAÉ-RJ**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro-Campus Macaé, como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutica.

ORIENTADOR: Professor Dr. Maximiliano da Silva Sangoi

CO-ORIENTADOR: Professor Dr. Thiago Barth

**MACAÉ – RJ
Fevereiro, 2016**

AGRADECIMENTOS

A Deus por me dar saúde e vontade diante das adversidades e nunca me deixar desistir.

À minha mãe por acreditar em mim, pelo amor, ensinamentos passados, suporte e pelo exemplo de dedicação. Ao meu irmão, pelo carinho e incentivo.

Aos meus amigos, que a UFRJ me deu pelo companheirismo durante esses cinco anos, risadas e apoio.

Aos professores da UFRJ campus Macaé pelos conhecimentos compartilhados.

Ao Max e Thiago, por terem aceitado me orientar neste trabalho, pelo auxílio no laboratório e paciência.

À Thais pela ajuda prestada para o início da realização deste trabalho.

À técnica Anna Karolina pelo auxílio no laboratório.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a minha graduação e realização deste trabalho.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

No início, regulamentada pela Lei Federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, a Farmácia era considerada um estabelecimento comercial. Porém, esta lida com seres humanos, devendo-se sempre preocupar-se com o bem-estar e segurança dos mesmos. Devido a isto, a Farmácia passou a ser considerada um estabelecimento de saúde, através da regulamentação da Lei nº 13.012, de 8 de agosto de 2014. A oferta de medicamentos, pelas farmácias magistrais, a preços inferiores aos industrializados é um fator que contribuiu para que esse setor começasse a competir em vantagem com a indústria em determinados segmentos do mercado. Cabe às autoridades sanitárias assegurar que tanto o medicamento manipulado quanto o industrializado, possuam qualidade garantida, e que a redução do preço não se faça à custa da qualidade do medicamento. O piroxicam é um anti-inflamatório não esteroide comumente prescrito para algumas doenças, como artrite reumatoide e artrose, que geralmente são doenças apresentadas por idosos. Este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade das cápsulas de piroxicam 20 mg manipuladas em três farmácias magistrais de Macaé-RJ e compará-las frente ao medicamento genérico, tendo como parâmetro a legislação vigente para os testes de controle de qualidade, como determinação de peso, desintegração, dissolução, identificação, doseamento e uniformidade de doses unitárias. Na determinação de peso, não foi observado nenhum valor acima dos limites de variação de $\pm 10\%$ para as farmácias, e somente, um valor acima do limite de variação de $\pm 7,5\%$ para o genérico; o teste de desintegração cumpriu a especificação proposta, apresentando tempo inferior a 45 minutos para a desintegração completa das cápsulas. O teste de dissolução apresentou uma média de dissolução de 94,47% para o medicamento genérico, 105,13% para a farmácia X, 80,13% para a farmácia Y e 90,22% para a farmácia Z, todos os valores estão acima do preconizado de 70% pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010); os testes de identificação e doseamento foram realizados utilizando metodologia espectrofotométrica no UV, apresentando teores de 104,51% para o medicamento genérico, 97,09% para a farmácia X, 102,35% para a farmácia Y e 99,78% para a farmácia Z, cumprindo a especificação de teor de 95 a 105% da Farmacopeia brasileira 5ª edição (2010); no teste de uniformidade de doses unitárias por uniformidade de conteúdo, as amostras de cápsulas das farmácias magistrais e do medicamento genérico apresentaram resultados satisfatórios com Valor de Aceitação (VA) abaixo do permitido para L1(L1=15). Todos os testes realizados apresentaram resultados dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira. Desta forma, este trabalho contribui para o domínio tecnológico e científico, aprimorando a área de análises farmacêuticas e comprovando a segurança e eficácia terapêutica de cápsulas de piroxicam comercializadas em Macaé-RJ.

PALAVRAS- CHAVE: Controle de qualidade, Dissolução, Espectrofotometria, Farmácias magistrais, Piroxicam cápsulas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do piroxicam.....	16
Figura 2: Peso médio das cápsulas de piroxicam genérico.....	32
Figura 3: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia X.....	33
Figura 4: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia Y.....	33
Figura 5: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia Z.....	34
Figura 6: Sobreposição dos espectros de absorção no UV das amostras de piroxicam.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físico-químicas do piroxicam.....	17
Tabela 2: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.....	26
Tabela 3: Critério de aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo(UC) ou Variação de Peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.....	29
Tabela 4: Peso médio das cápsulas de piroxicam das Farmácias e do genérico, com o seu respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e DPR.....	32
Tabela 5: Média dos tempos para a desintegração das amostras de cápsulas.....	35
Tabela 6: Percentual de dissolução das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg.....	36
Tabela 7: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg.....	38
Tabela 8: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg da Farmácia X.....	39
Tabela 9: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg da Farmácia Y.....	40
Tabela 10: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg da Farmácia Z.....	41
Tabela 11: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg do medicamento genérico.....	42

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABS	Absorvâncias
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteroides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas em Fabricação
BPFM	Boas Práticas em Farmácia de Manipulação
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
DPR	Desvio Padrão Relativo
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HCl	Ácido clorídrico
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
NaOH	Hidróxido de sódio
RPM	Rotações por minuto
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3.1	AINES.....	15
3.2	Breve histórico dos AINES.....	15
3.3	Piroxicam.....	16
3.3.1	Propriedades físico-químicas.....	16
3.3.2	Usos terapêuticos.....	17
3.3.3	Farmacocinética.....	17
3.3.4	Farmacodinâmica.....	17
3.3.5	Eventos adversos.....	18
3.3.6	Interações medicamentosas.....	18
3.4	Controle de qualidade de medicamentos.....	19
3.4.1	Controle de qualidade em farmácias magistrais.....	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1	Materiais.....	22
4.1.1	Substância química de referência (SQR).....	22
4.1.2	Produtos farmacêuticos.....	22
4.1.3	Reagentes e vidrarias.....	22
4.1.4	Equipamentos.....	22
4.2	Métodos.....	25
4.2.1	Preparo da solução estoque da SQR.....	25
4.2.2	Preparo das soluções das amostras de cápsulas.....	25
4.2.3	Determinação de peso.....	25

4.2.4	Teste de desintegração.....	26
4.2.5	Teste de dissolução.....	26
4.2.6	Espectrofotometria de absorção no UV.....	27
4.2.6.1	Teste de identificação.....	28
4.2.6.2	Doseamento.....	28
4.2.7	Uniformidade de doses unitárias.....	28
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1	Determinação de peso.....	31
5.2	Teste de desintegração.....	35
5.3	Teste de dissolução.....	35
5.4	Teste de identificação.....	36
5.5	Doseamento.....	37
5.6	Uniformidade de doses unitárias.....	38
6	CONCLUSÃO.....	41
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
8	ANEXO.....	45

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente regulamentada pela Lei Federal nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, sendo esta Lei regulamentada pelo Decreto nº 74.170, de 10 de junho de 1974, a Farmácia era considerada um estabelecimento comercial. Porém, a Farmácia lida com seres humanos, sua maior preocupação deve ser, sempre, o bem-estar e segurança dos mesmos. Devido a isto, foi recentemente regulamentada a Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014, na qual a Farmácia passou a ser considerada um estabelecimento de saúde.

Ao contrário do cenário mundial, o aumento do número de farmácias de manipulação no Brasil tem sido impressionante. No ano de 1998, existiam pouco mais de duas mil farmácias magistrais, já em 2002 esse número era superior a cinco mil. Apesar desse crescimento socioeconômico não ser totalmente esclarecido, possivelmente, a oferta de medicamentos a preços inferiores aos dos industrializados é um fator que contribuiu para que esse setor começasse a competir em vantagem com a indústria em determinados segmentos do mercado (PAUMGARTTEN, 2005). Em 2012, eram somadas mais de 7 mil farmácias de manipulação no Brasil. Porém nesse mesmo ano foi observada um estabilização no número de farmácias magistrais, provavelmente devido ao fator regulatório com crescente rigor e fiscalização atuante (CRF-PR, 2012).

Segundo Victor Hugo Travassos, diretor do INCQS/Fiocruz em 2005, as farmácias de manipulação devem complementar o trabalho da indústria e não estabelecer uma competição entre elas, uma vez que a garantia da qualidade sempre serão diferentes, dificultando a opção baseada apenas no custo do consumidor. Para ele, na prática a manipulação farmacêutica é uma ação personalizada, e devido a isso, as dosagens são adequadas ao peso e a idade do paciente, geralmente diferentes das dosagens de medicamentos industrializados. Sendo esta, uma justificativa para que as farmácias magistrais

não disponibilizassem a venda de medicamentos na mesma dosagem oferecida pelas indústrias (PAUMGARTTEN, 2005).

As farmácias magistrais possuem o argumento que os preços inferiores são possíveis devido aos custos reduzidos por não terem a necessidade de investir em propagandas. Entretanto, é improvável que somente este fator explique o menor preço. A escala de produção tem um impacto notório sobre o custo, pois quanto maior ela é, menor o custo da unidade produzida. Por ser personalizado para determinado paciente e tendo que manter o mesmo padrão de qualidade, o custo do medicamento manipulado deveria ser mais elevado que o do medicamento industrializado, pois a escala industrial é muito maior. Sendo assim, cabe às autoridades sanitárias assegurar que tanto o medicamento manipulado quanto o industrializado, possuam qualidade garantida, e que a redução do preço não se faça à custa da qualidade do medicamento (PAUMGARTTEN, 2005).

Devido ao crescimento do setor magistral nos últimos anos e para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos manipulados, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou uma resolução para as BPFM, considerando uma produção de pequena escala. A Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67/2007, regulamenta os requisitos mínimos exigidos de controle de qualidade para a manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação de preparações, magistrais e oficinais, alopáticas e homeopáticas.

Por apresentarem diversas vantagens, as cápsulas de gelatina dura, dentre as formas farmacêuticas manipuladas, são as mais utilizadas. Porém, existem pontos críticos no processo produtivo que podem ocasionar falta de uniformidade de peso e de teor de princípio ativo entre as unidades. Sub ou superdosagem por variação de dose, em seus extremos, podem gerar um risco à saúde do paciente. Com isso, para garantir a segurança e eficácia de um medicamento ao paciente, o controle de qualidade torna-se uma ferramenta indispensável (FERREIRA, 2008).

As cápsulas de gelatina dura, assim como todas as formas farmacêuticas sólidas, em farmácias de manipulação devem ter os seguintes ensaios realizados: descrição, aspecto, características organolépticas e peso

médio, sendo o último de maior importância para análise de qualidade neste tipo de formulação (BRASIL, 2007).

O ensaio de peso médio não tem o intuito e nem a capacidade de assegurar o teor do princípio ativo da formulação, os testes de doseamento e uniformidade de conteúdo também previstos na RDC nº 67/2007 existem para essa finalidade. Estes, como forma de monitoramento do processo magistral devem ser realizados periodicamente por amostragem a cada três meses, podendo ser executados por laboratórios terceirizados em função de necessitarem de metodologias complexas e serem inviáveis financeiramente para as farmácias, como espectrofotometria e cromatografia. Entretanto, o teste de peso médio deve ser realizado em todos os lotes de cápsulas preparados (BRASIL, 2007).

Entre os agentes terapêuticos mais utilizados no mundo, os Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) encontram-se dentre eles, geralmente são prescritos, ou até utilizados sem prescrição para o tratamento de dores menores ou para aliviar queixas musculoesqueléticas. Contudo, praticamente todos os AINES apresentam efeitos adversos, particularmente no indivíduo idoso (RANG et al., 2003; BANDEIRA et al., 2013).

Os idosos são grandes consumidores de AINES. Através de um estudo de revisão em 2010, Batlouni demonstrou o aumento de riscos cardiovasculares. E conforme o autor ressalta, esse risco é maior em indivíduos com predisposição a doenças cardiovasculares. As modificações fisiopatológicas relacionadas à idade podem alterar o processo de absorção nos idosos devido ao aumento do pH gástrico, o que também reduz o volume de distribuição e a capacidade de metabolização dos fármacos (ISSY; SAKATA, 2008; BANDEIRA et al., 2013). Além disso, o declínio da função renal pode prejudicar a excreção de outros medicamentos utilizados pelo idoso (BRASIL, 2006).

O piroxicam é comumente prescrito para algumas doenças, como artrite reumatoide e artrose, que geralmente são doenças apresentadas por idosos. Muitas vezes esses indivíduos possuem outras doenças e são polimedicados, o que aumenta o risco de interação medicamentosa e efeitos adversos. É frequente em uma farmácia magistral, receber receitas onde o piroxicam encontra-se prescrito em associação a outros fármacos. Como já

mencionado anteriormente, uma sub ou superdosagem, pode gerar risco ao paciente, em especial, àqueles que fazem o uso de outros medicamentos.

Diante disso, comparando frente a um medicamento genérico e conforme legislação vigente, tem-se como justificativa para a realização deste trabalho, avaliar o controle de qualidade do piroxicam por este ser um fármaco amplamente manipulado em farmácias magistrais e prescrito, principalmente, à idosos que geralmente já possuem outras doenças não tratadas pelo fármaco avaliado no estudo; por sua monografia estar disponibilizada na Farmacopeia Brasileira 5ª edição de 2010 e também, para mostrar à população de Macaé a qualidade e segurança que algumas de suas farmácias de manipulação apresentam.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade das cápsulas de piroxicam 20 mg manipuladas em três farmácias magistrais de Macaé-RJ e compará-las frente a um medicamento genérico.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar cápsulas de piroxicam de farmácias magistrais de Macaé segundo a RDC 67/2007, Farmacopeia Brasileira e demais Compêndios Oficiais reconhecidos pela ANVISA;
- Realizar testes de identificação, determinação de peso, desintegração, doseamento, dissolução e uniformidade de doses unitárias.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 AINES

Os AINES possuem propriedades analgésicas, antitérmicas, anti-inflamatórias e antitrombóticas. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas, que são substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, através da inativação de iso-enzimas conhecidas como ciclo-oxigenases constitutiva (COX-1) e induzível (COX-2). Essas iso-enzimas competem com o ácido araquidônico pelo mesmo sítio de ligação (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Supõe-se que a COX-1 é responsável na maioria das vezes, mas não exclusivamente, pelos efeitos adversos indesejáveis sobre o trato gastrointestinal. Ao mesmo tempo, a COX-2 é responsável, em grande parte, pelos efeitos antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios seletivos (GOODMAN; GILMAN, 2012).

3.2 Breve histórico dos AINES

Desde os tempos antigos a casca do salgueiro, cujo nome científico é *Salix Alba vulgaris*, já era utilizada como antipirético, ou seja, usada para o tratamento da febre. Em 1829, Leroux isolou e viu que a substância ativa era a salicina. Em 1875, o salicilato de sódio começou a ser utilizado para o tratamento da febre reumática e como antipirético. Porém, esse salicilato de sódio continha muitos efeitos adversos, principalmente, gastrointestinais.

Em 1898, Felix Hoffmann que era químico da Bayer preparou o ácido acetilsalicílico (AAS) tentando reduzir esses efeitos adversos gastrointestinais, e com isso a aspirina começou a ser comercializada e em 1899 ela começou ser usada clinicamente. Em 1900, a Bayer já produzia 4,2 toneladas de ácido acetilsalicílico. O AAS foi o primeiro AINE a ser produzido, é um dos medicamentos mais antigos e utilizados ainda hoje.

Em 1995, a comercialização dos AINES alcançava a cifra de 2,2 bilhões de dólares, com 73 milhões de prescrições anuais em todo o mundo. Seu uso é muito difundido e continua a crescer (WANNMACHER; BREDEMEIER, 2004). Apesar das prescrições dos AINES terem sofrido uma queda de 15% desde 2004 com a retirada do rofecoxibe e valdocoxibe do

mercado, os AINES são a classe de medicamentos mais prescrita na reumatologia (MONTEIRO et al., 2008).

3.3 Piroxicam

O piroxicam é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) derivado oxicam, uma classe de ácidos enólicos. Os derivados do oxicam inibem a COX-1 e COX-2 e tem atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Em geral, são inibidores não seletivos da COX. Os derivados oxicans tem eficácia similar à do ácido acetilsalicílico, da indometacina ou do naproxeno no tratamento a longo prazo da artrite reumatoide ou osteoartrite. Por apresentarem uma longa meia-vida, esses fármacos têm como principal vantagem, a administração de uma única dose diária (GOODMAN; GILMAN, 2012).

3.3.1 Propriedades físico-químicas

Abaixo estão apresentadas a estrutura química do piroxicam (Figura 1), bem como algumas de suas propriedades físico-químicas (Tabela 1).

Figura 1: Estrutura química do piroxicam. Fonte: <http://www.sigmaaldrich.com/>

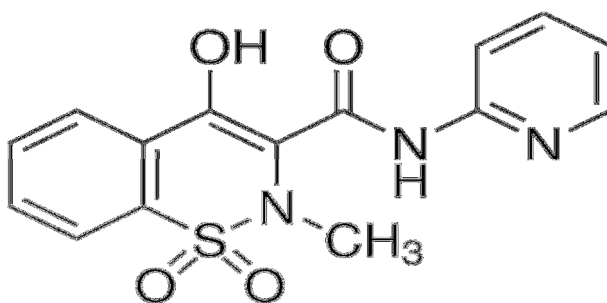


Tabela 1: Propriedades físico-químicas do piroxicam.

Propriedades físico-químicas do piroxicam
Fórmula molecular: C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S
Massa molecular: 331,34642 g/mol
Ponto de fusão: 198-200°C
Solubilidade em água: 0,143 mg/mL
LogP: 3,06
pKa:6,3
SCB: classe II

Fonte: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00554>

3.3.2 Usos Terapêuticos

O piroxicam é um AINE amplamente utilizado para artrite reumatoide, osteoartrite (artrose, doença articular degenerativa), espondilite anquilosante, distúrbios musculoesqueléticos agudos, gota aguda, dor pós-operatória e pós-traumática e para o tratamento da dismenorreia primária em pacientes maiores de 12 anos. (Pfizer, 2014).

3.3.4 Farmacocinética

A concentração plasmática máxima ocorre entre 2 a 4 horas quando o piroxicam é absorvido após administração oral e sofrer recirculação entero-hepática. A absorção pode ser retardada na presença de alimentos. A meia-vida no plasma é variável, a estimativa é que seja, em média, de 50 horas aproximadamente (GOODMAN; GILMAN, 2012).

O piroxicam é extensamente ligado a proteínas plasmáticas (99%), após ser absorvido. No estado de equilíbrio, após 7-12 dias, por exemplo, as concentrações no plasma e no líquido sinovial são similares. Menos de 5% do fármaco é excretado na urina de forma inalterada. A hidroxilação do anel piridil (predominantemente por uma iso-enzima da subfamília do CYP2C do citocromo P450) é a principal transformação metabólica observada em seres humanos. Juntamente com o seu conjugado glicuronídeo, esse metabólito inativo responde por cerca de 60% do fármaco excretado na urina e nas fezes (GOODMAN; GILMAN, 2012).

3.3.5 Farmacodinâmica

O piroxicam exerce sua atividade terapêutica através da inibição da síntese de prostanoídes, incluindo as prostaglandinas, por inibição reversível da enzima ciclo-oxigenase; inibição da liberação das enzimas lisossomais de leucócitos estimulados; inibição da formação do ânion superóxido pelo neutrófilo; redução da produção do fator reumatoide sistêmico e do fluido sinovial em pacientes com artrite reumatoide soro-positiva e inibição da agregação de neutrófilos. O piroxicam interage em diversas etapas da resposta imune e da inflamação, embora seu mecanismo de ação ainda não tenha sido totalmente esclarecido, essa constatação foi obtida em estudos isolados *in vitro* e *in vivo*.

Estudos *in vitro* não revelaram qualquer efeito negativo sobre o metabolismo cartilaginoso. Ainda nesses estudos, ficou estabelecido que o piroxicam não atua pelo eixo hipófise-adrenal. Em estudos clínicos, o piroxicam mostrou-se eficaz como analgésico em dores de várias etiologias (pós-trauma, pós-episiotomia, e pós-operatório), com início de analgesia imediato.

Por ser um potente inibidor da síntese de prostaglandinas, o piroxicam mostrou-se eficaz em reduzir a hipercontratilidade uterina causada na dismenorreia primária devido aos níveis aumentados de prostaglandinas endometriais, que resultam em isquemia e dor (Pfizer, 2014).

3.3.6 Eventos adversos

O piroxicam pode causar alguns efeitos graves, como efeitos cardiovasculares, retenção de líquido e edema, efeitos gastrointestinais, efeitos renais, dentre outros (Pfizer, 2014).

Dos pacientes que fazem o uso do piroxicam, aproximadamente, 20% apresentam efeitos colaterais e 5% interrompem o uso devido a esses efeitos. Em 2007, a *European Medicines Agency* fez um alerta para que o piroxicam não fosse usado como primeira linha, nem para o tratamento de dor aguda (curto prazo) e inflamação. A Agência revisou a segurança do piroxicam administrado por via oral e concluiu que seus benefícios superam os riscos (GOODMAN; GILMAN, 2012).

3.3.7 Interações medicamentosas

O piroxicam pode sofrer interação com ácido acetilsalicílico (assim como outros AINES), anticoagulantes, antiácidos, anti-hipertensivos, glicosídeos cardíacos, cimetidina, colestiramina, corticosteroides, ciclosporina, lítio e outros agentes ligantes a proteínas, metotrexato e talicromo, quando administrados concomitantemente (Pfizer, 2014).

3.4 Controle de qualidade de medicamentos

O controle de qualidade deve estar envolvido em todas as decisões que dizem a respeito da qualidade do produto, não devendo limitar-se às operações laboratoriais. Ele encontra-se vinculado às Boas Práticas de Fabricação (BPF) referente à amostragem, especificações, ensaios, procedimento de organização, à documentação e aos procedimentos de liberação que devem assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, nem os produtos liberados para venda ou fornecimento, até que a qualidade dos mesmos seja julgada satisfatória (CORRÊA, 2003).

O processo de fabricação está diretamente relacionado à qualidade da matéria-prima e aos produtos semielaborados, que podem interferir no mesmo, aumentando ou diminuindo o grau de segurança e eficácia do medicamento. A partir do momento em que o processo de fabricação do medicamento é validado, o controle de qualidade de cada componente da fórmula é determinante na garantia de sua reprodutibilidade. A validação é parte integrante do sistema de qualidade e tem como prioridade a confiabilidade dos processos (CORRÊA, 2003).

As monografias dos compêndios oficiais apresentam metodologia validada para limites especificados de cada material em função das características físicas, físico-químicas e químicas de matérias-primas e insumos, com base na rota de síntese ou nas características dos métodos empregados na produção dos mesmos. Os limites são obtidos na validação de processos de fabricação com base nos ensaios ou análises das provas específicas de identificação, pureza e testes de contaminação microbiológica,

quando necessário. Os critérios de qualidade para a aceitação dos insumos na fabricação de medicamentos estão descritos na forma de monografia em compêndios oficiais como, por exemplo, farmacopeias (CORRÊA, 2003).

3.4.1 Controle de qualidade em Farmácias magistrais

A preocupação com os medicamentos manipulados levou a ANVISA a adotar medidas que resultaram no aumento do rigor com relação aos produtos magistrais. Anteriormente, os altos padrões de qualidade de medicamentos só eram exigidos das indústrias. Os profissionais de saúde e pacientes, frequentemente, possuem dúvidas quanto a qualidade dos produtos a serem utilizados na terapia medicamentosa, devido ao acesso cada vez maior à informação e ao grande arsenal terapêutico atualmente disponível (BONFILIO, 2010).

O controle de qualidade é uma ferramenta indispensável na qualidade de medicamentos, este apresenta um alto custo devido à necessidade de aquisição de equipamentos, adequação de área física e treinamento de pessoas. Essas necessidades dificultam a execução do controle de qualidade nas farmácias de manipulação, que em muitos casos não possuem condições para executar tais práticas dispendiosas, gerando questionamento a respeito da qualidade dos produtos manipulados (BONFILIO, 2010).

Como já dito anteriormente, a RDC nº 67/07 dispõe sobre os requisitos mínimos para a manipulação de medicamentos em farmácias magistrais. A resolução aborda questões relacionadas à equipamentos, instalações, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade de matéria-prima. Além disso, traz as exigências para armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das formulações e atenção farmacêutica aos pacientes (BONFILIO, 2010).

A RDC nº 67 exige a realização de inúmeras análises. A farmácia tem a obrigação de submeter todas as matérias-primas, e por amostragem os produtos acabados aos testes de controle de qualidade exigidos. As análises dependem da forma farmacêutica. Os testes de características organolépticas;

solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análises fabricante/fornecedor e peso médio, devem ser realizados para as matérias-primas na própria farmácia magistral. Já os testes de desintegração; grau ou teor alcoólico; viscosidade; teor do princípio ativo; dissolução e pureza microbiológica, devem ser realizados para os produtos acabados e podem ser executados por laboratórios terceirizados. Também é exigido pela ANVISA que as matérias-primas devam vir acompanhadas dos respectivos certificados de análise encaminhados pelo fornecedor. Somado a isto, testes físico-químicos e microbiológicos devem ser realizados para monitorar a qualidade da água de abastecimento, onde os respectivos registros devem ser mantidos (BONFILIO, 2010).

A farmácia magistral pode optar por realizar ou terceirizar os testes mediante contrato acordado e controlado entre as partes, de modo a evitar equívocos na análise da qualidade. A empresa responsável contratada para realizar os testes deve ser devidamente capacitada para este fim. Com base no que foi apresentado, existe um órgão competente e legislações específicas para assegurar a qualidade dos produtos manipulados. E, além disso, a legislação é flexível quanto à escassez de recursos das farmácias magistrais, permitindo as mesmas terceirizarem esses serviços (BONFILIO, 2010).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Substância química de referência (SQR)

Foi utilizado como SQR piroxicam, produto adquirido no comércio local do município de Macaé-RJ, com teor declarado de 99,5% (China).

4.1.2 Produtos farmacêuticos

As cápsulas de piroxicam 20 mg foram adquiridas de três farmácias magistrais de Macaé, denominadas de farmácia X, farmácia Y e farmácia Z, por questões éticas, a fim de preservar suas identidades. As cápsulas de piroxicam 20 mg genérico foram adquiridas em uma farmácia comercial deste mesmo município.

4.1.3 Reagentes e vidrarias

Foram utilizados béqueres de volumes distintos e vidrarias analíticas para o preparo das soluções, como balões, buretas e pipetas volumétricas.

Para a filtragem das amostras foram utilizados filtros de seringa da marca ALLCROM®, com membrana de nylon com poro de 0,45 µm e 25 mm de diâmetro. Além de papel de filtro quantitativo e funis de vidro.

Como solventes foram utilizados ácido clorídrico com grau analítico P.A (37%), da marca VETEC QUÍMICA®, hidróxido de sódio da marca SIGMA ALDRICH® e água desliada.

4.1.4 Equipamentos

Todos os equipamentos utilizados nos testes de controle de qualidade pertencem ao Laboratório de Análises Farmacêuticas e Controle de Qualidade do Curso de Farmácia da UFRJ-Macaé, campus Professor Aloísio

Teixeira. As análises qualitativas e quantitativas foram realizadas nos seguintes equipamentos:

Balança analítica

Todas as pesagens foram realizadas em balança analítica digital, modelo MSU2245-1CE-DU da fabricante Sartorius do Brasil Ltda.

Desintegrador

O teste de desintegração foi realizado no desintegrador ETHIK TECHNOLOGY, modelo 301-3 que simula o estado real do corpo humano, com controladores microprocessados de tempo e temperatura.

Banho ultrassônico

O banho ultrassônico da marca UNIQUE, modelo Ultracleaner 1600 A foi utilizado para dissolver as amostras.

Espectrofotômetro (UV)

As leituras das absorvâncias das soluções e os espectros de absorção UV foram obtidos no espectrofotômetro PerkinElmer Lambda 35, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico e software PerkinElmer UV WinLab.

Dissolutor

O teste de dissolução foi realizado no dissolutor Nova ética 299-8ATTS. Os aparelhos onde o teste de dissolução é realizado são compostos por um sistema de três componentes, onde o primeiro consiste de recipientes abertos de forma cilíndrica e fundos hemisféricos, denominados de cubas,

feitos em vidro boro silicato, plástico ou outro material transparente e inerte, com aberturas adequadas para o agitador, coleta de amostras e inserção de termômetro. O segundo componente consiste em hastes de aço inoxidável para prover agitação do meio que podem apresentar cestas (método 1) ou pás (método 2). E o terceiro componente consiste em um motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação da haste àquela especificada na monografia individual. A rotação não deve produzir efeitos indesejáveis na hidrodinâmica do sistema (BRASIL, 2010a).

Para a execução do teste, as cubas são imersas em banho de água termostaticado, de material transparente e tamanho adequado, de forma que a temperatura seja mantida a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.2 Métodos

4.2.1 Preparo da solução estoque da SQR

Foram pesados 10 mg da SQR de piroxicam. A substância foi transferida para um balão volumétrico de 10 mL, completando-se o volume com NaOH 0,1 M. A solução foi homogeneizada em banho ultrassônico e posteriormente diluída até obter-se a concentração de 10 µg/mL.

4.2.2 Preparo das soluções das amostras de cápsulas

Os conteúdos das 20 cápsulas de piroxicam genérico e magistrais foram retirados de seus invólucros e pesados, posteriormente sendo calculados os pesos médios. Uma quantidade equivalente a 25 mg de piroxicam foi pesada. E, logo após, transferidas para balão volumétrico de 250 mL completando-se volume com NaOH 0,1M, separadamente. As soluções foram homogeneizadas em banho ultrassônico por 5 minutos e diluídas até obter-se a concentração de 10 µg/mL.

4.2.3 Determinação de peso

Este teste se aplica a formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas duras, e permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso (BRASIL, 2010a). Em balança analítica, foram pesadas individualmente, 20 cápsulas de piroxicam 20 mg genérico e das farmácias X, Y e Z, respectivamente. Após, os conteúdos de todas as cápsulas foram removidos com o auxílio de cotonetes®, para que estas fossem pesadas vazias. O peso médio do conteúdo foi obtido pela diferença das cápsulas cheias e vazias, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Através do programa Excel (Microsoft), a média e o desvio padrão relativo (DPR%) foram calculados, seguindo os critérios apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Formas farmacêuticas em dose unitária	Peso Médio	Limites de Variação
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg	±10%
	300 mg ou mais	±7,5%

*Podem-se tolerar duas unidades fora do limite, porém nenhuma acima ou abaixo do dobro do limite especificado.

4.2.4 Teste de desintegração

Este teste foi realizado colocando-se 6 cápsulas das farmácias X,Y e Z e do genérico em cada um dos 6 tubos da cesta, separadamente. Foi utilizado como líquido de imersão água destilada mantida $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. O desintegrador foi acionado para que as cestas contendo os tubos com as amostras fizessem movimentos verticais para que ao final de 45 minutos, todas as cápsulas estivessem totalmente desintegradas. Os tempos necessários à desintegração de cada uma das 6 cápsulas foram registrados (BRASIL, 2010a).

4.2.5 Teste de dissolução

Em um equipamento dissolutor, foram analisadas seis amostras de cada farmácia e do medicamento genérico. Para o ensaio, foi utilizado aparato cesta com 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M à temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, com aplicação de 100 RPM (BRASIL, 2010b). Após o tempo de 45 minutos do início do teste, foram retiradas alíquotas de 10 mL de cada cuba, para análise. Alíquotas foram coletadas da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto de cada cuba onde estavam as amostras. As alíquotas foram filtradas, através de filtro de papel quantitativo, diluídas até a concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ para quantificação. As amostras tiveram suas absorvâncias medidas no espectrofotômetro em comprimento de

onda de 242 nm. A quantidade de ativo dissolvida no meio de dissolução foi calculada frente à absorvância de uma solução de piroxicam SQR na concentração de 10 µg/mL no espectrofotômetro em comprimento de onda de 242 nm. O produto cumpre o teste, se cada unidade apresentar não menos que 70% (Q) + 5% da quantidade declarada de piroxicam dissolvida em 45 minutos.

O critério de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata apresenta três estágios. Nos estágios um (E1) e dois (E2), seis amostras são testadas em cada um. E no estágio três (E3), são testadas doze amostras. No critério estabelecido para E1 cada unidade deve apresentar resultado maior ou igual a $Q + 5\%$; em E2 a média das doze unidades (E1 + E2) deve ser igual ou maior a Q e nenhuma unidade deve apresentar resultado menor a $Q - 15\%$; e em E3 a média das vinte e quatro unidades (E1 + E2 + E3) deve ser igual ou maior a Q, não mais que duas unidades devem apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade deve apresentar resultado menor a $Q - 25\%$. O termo Q representa a quantidade dissolvida de fármaco expressa como porcentagem da quantidade declarada, especificada na monografia individual (BRASIL, 2010a).

4.2.6 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta

Conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), o teste de identificação de cápsulas de piroxicam foi realizado através da comparação, por sobreposição, dos espectros de absorção molecular no UV e o doseamento foi realizado por essa mesma técnica.

Segundo a Lei de Lambert-Beer, a análise espectrofotométrica quantitativa por absorção tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância. Nas condições de máxima absorção, a intensidade da absorção da luz ultravioleta por substâncias cromóforas, geralmente, é expressa como absortividade molar. Quando a concentração é expressa em mol/L e o caminho óptico em centímetro, têm-se a equação (BRASIL, 2010a):

$$A = \varepsilon b c$$

Onde:

A = absorvância

ε = absortividade molar

b = caminho óptico (cm)

c = concentração

4.2.6.1 Teste de identificação

A identificação de piroxicam nas amostras de cápsulas do medicamento genérico e das farmácias X, Y e Z em espectrofotômetro utilizando ultravioleta foi realizada com uma solução na concentração de 10 µg/mL em NaOH 0,1 M na faixa de comprimento de onda de 200 nm a 400 nm, exibindo máximo de absorção em 354 nm. Como dito anteriormente, o resultado foi obtido conforme Farmacopeia Brasileira, onde as amostras de cápsulas foram comparadas com a SQR através da sobreposição de espectro (BRASIL, 2010b).

4.2.6.2 Doseamento

O teste de doseamento foi realizado através da espectrofotometria no UV, nas mesmas condições metodológicas aplicadas para o teste de identificação. As absorvâncias foram medidas em comprimento de onda de 354 nm. Uma vez que as mesmas fossem obtidas para a SQR, medicamento genérico e farmácias magistrais, o teor de ativo deve conter no mínimo 95% e no máximo 105% da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

4.2.7 Uniformidade de doses unitárias

Este teste pode ser executado pelos métodos de variação de peso ou uniformidade de conteúdo. As amostras de cápsulas de piroxicam

analisadas no presente estudo possuem 20 mg. Seguindo o critério apresentado na Tabela 3, o teste de uniformidade, seguiu a metodologia de Uniformidade de Conteúdo, pois para cápsulas duras cuja dose e proporção do fármaco sejam <25 mg ou <25%, este deve ser o método seguido (BRASIL, 2010a).

Tabela 3: Critério de aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou Variação de Peso (VP) de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco.

<i>Forma Farmacêutica</i>	<i>Tipo</i>	<i>Subtipo</i>	<i>Dose e proporção do fármaco</i>	
			<i>≥25mg e ≥25%</i>	<i><25mg ou <25%</i>
Cápsulas	duras		VP	UC
	moles	suspensões, emulsões	UC	UC
		ou géis soluções	VP	VP

Para a realização do teste, foram pesadas, individualmente em balança analítica, 10 cápsulas de cada farmácia e do medicamento genérico. O conteúdo de cada cápsula foi removido e as mesmas foram pesadas vazias. O peso de cada cápsula foi determinado, e a partir disto, foram pesados o equivalente a 10 mg de piroxicam de cada cápsula. O conteúdo foi transferido para balão de 100 mL e foram feitas diluições em NaOH 0,1 M até a concentração de 10 µg/mL. Posteriormente, 10 unidades foram individualmente analisadas conforme descrito na monografia do piroxicam cápsulas para o doseamento. Os resultados foram expressos através do cálculo do *Valor de Aceitação (VA)*.

Para formas farmacêuticas sólidas o resultado para o teste de uniformidade de doses unitárias é obtido através do cálculo do *Valor de Aceitação (VA)*, cuja equação está representada a seguir:

$$VA = | M - \bar{X} | + ks$$

Onde:

\bar{X} = média dos conteúdos individuais expressos em porcentagem da quantidade declarada;

k = constante de aceitabilidade, se n= 10, então k= 2,4, se n=30, então k= 2;

M = valor de referência da quantidade ou potência declarada na monografia individual do produto, descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição de 2010;

s = desvio padrão da amostra.

O critério para aprovação do teste de uniformidade de conteúdo determina que o produto cumpre o teste se o valor de aceitação (VA) para as primeiras 10 unidades testadas não for maior que L1. Caso o VA seja maior que L1, mais 20 unidades devem ser testadas e o VA calculado novamente. O produto cumpre o teste se o VA final calculado para as 30 unidades testadas não for maior que L2 e a quantidade de princípio ativo de nenhuma unidade individual for menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$. A não ser que seja indicado em monografia individual, L1 é 15,0 e L2 é 25,0 (BRASIL, 2010a).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As indústrias farmacêuticas desenvolvem diversas medidas para garantir, a qualquer momento, a produção de lotes que satisfaçam as normas de atividade, pureza, eficácia e segurança dos medicamentos entregue ao consumo da população. Porém, os medicamentos não são comercializados, somente, pelas indústrias. Somado a elas existem as farmácias magistrais que estão regulamentadas pela RDC nº67/07. Os testes de controle de qualidade destas são distintos aos realizados na indústria e alguns deles, podem ser terceirizado. Em virtude disto, é fundamental avaliar os produtos farmacêuticos obtidos das farmácias magistrais, uma vez que o consumidor não possui elementos para avaliar a qualidade do produto a ser adquirido e desta qualidade depender a promoção, proteção ou a recuperação da saúde (MACHADO, 2002; CORRÊA, 2003).

Nesse contexto, foram realizados testes de controle de qualidade de diferentes amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg obtidas de três farmácias magistrais (X, Y e Z) da cidade de Macaé-RJ e de um medicamento genérico, buscando avaliar se as mesmas cumprem os requisitos farmacopeicos.

5.1 Determinação de peso

O ensaio de peso médio, isoladamente, não assegura o teor do princípio ativo da formulação, para tal necessidade existem os testes de doseamento e uniformidade de dose também previstos na RDC nº 67/07. Porém, por ser de rápida e fácil execução, o teste de peso médio deve ser realizado em todos os lotes de cápsulas preparados (BRASIL, 2007).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), a variação de peso dos conteúdos das cápsulas aceitável para cápsulas duras contendo peso médio inferior a 300 mg é de $\pm 10\%$ e para peso médio superior a 300 mg é de $\pm 7,5\%$. Os resultados obtidos para cápsulas de piroxicam 20 mg manipuladas pelas farmácias e o genérico, estão apresentados na Tabela 4 e Figuras (2, 3, 4 e 5).

Tabela 4: Peso médio das cápsulas de piroxicam das Farmácias e do genérico, com o seu respectivo limite de variação, variação máxima, variação mínima e DPR.

	Genérico	Farmácia X	Farmácia Y	Farmácia Z
Peso médio (mg)	309,8	93,3	97,8	99
Limite de variação (%)	±7,5	±10	±10	±10
Variação máxima	321	102,5	101,6	104,4
Variação mínima	273,5	85,9	93,8	96,7
DPR(%)	4,20	4,10	2,58	1,88
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Figura 2: Peso médio das cápsulas de piroxicam genérico.

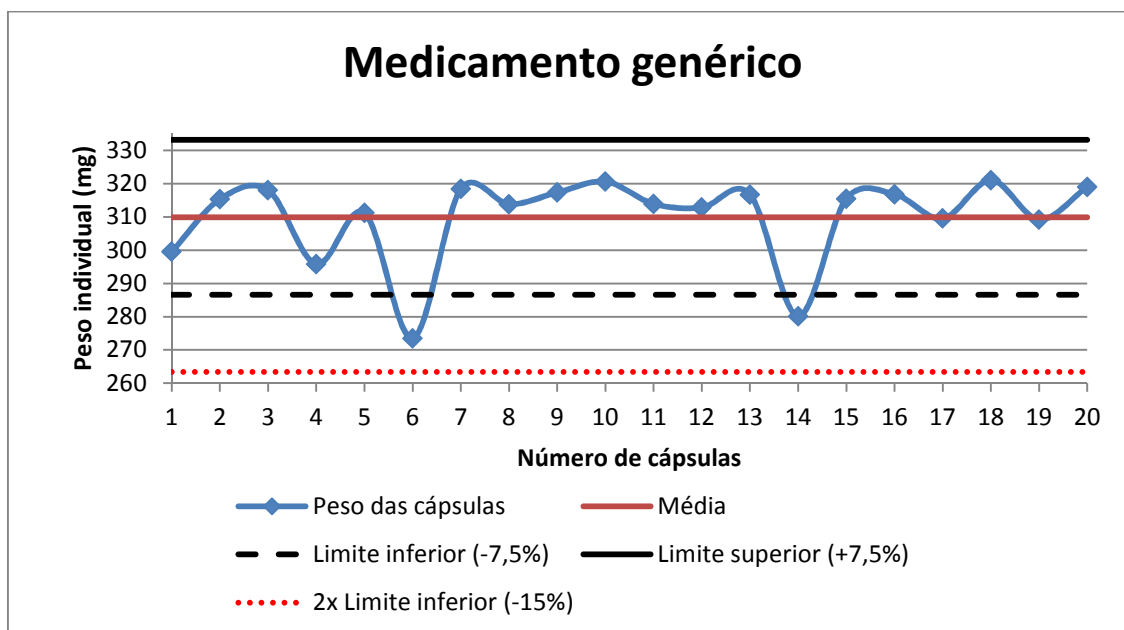


Figura 3: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia X.

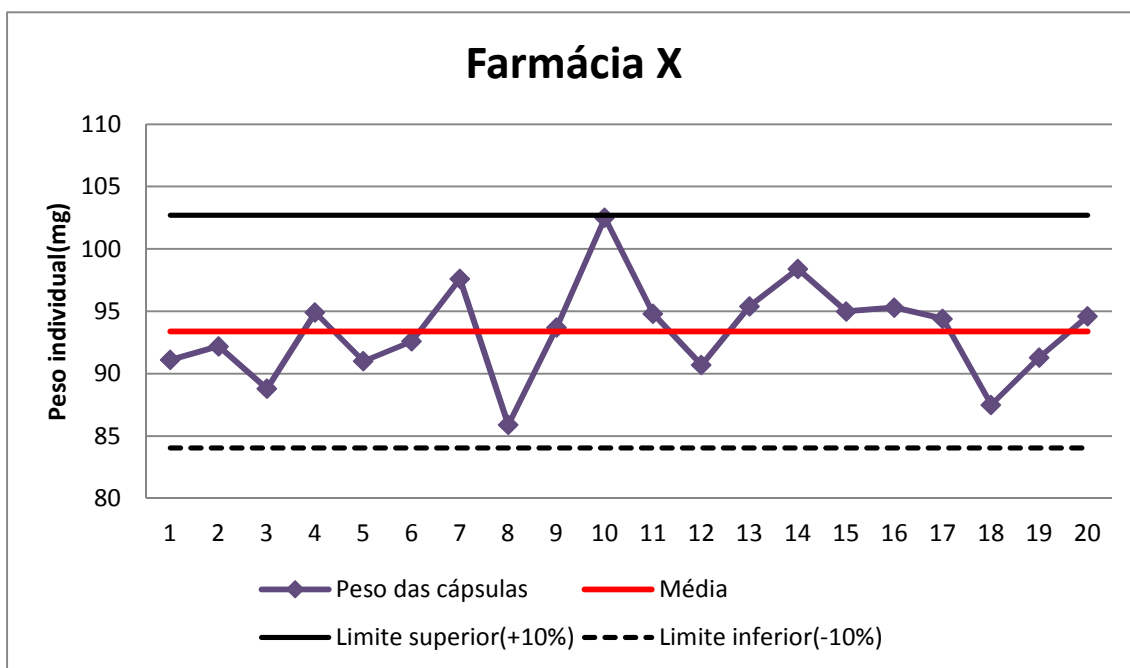


Figura 4: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia Y.

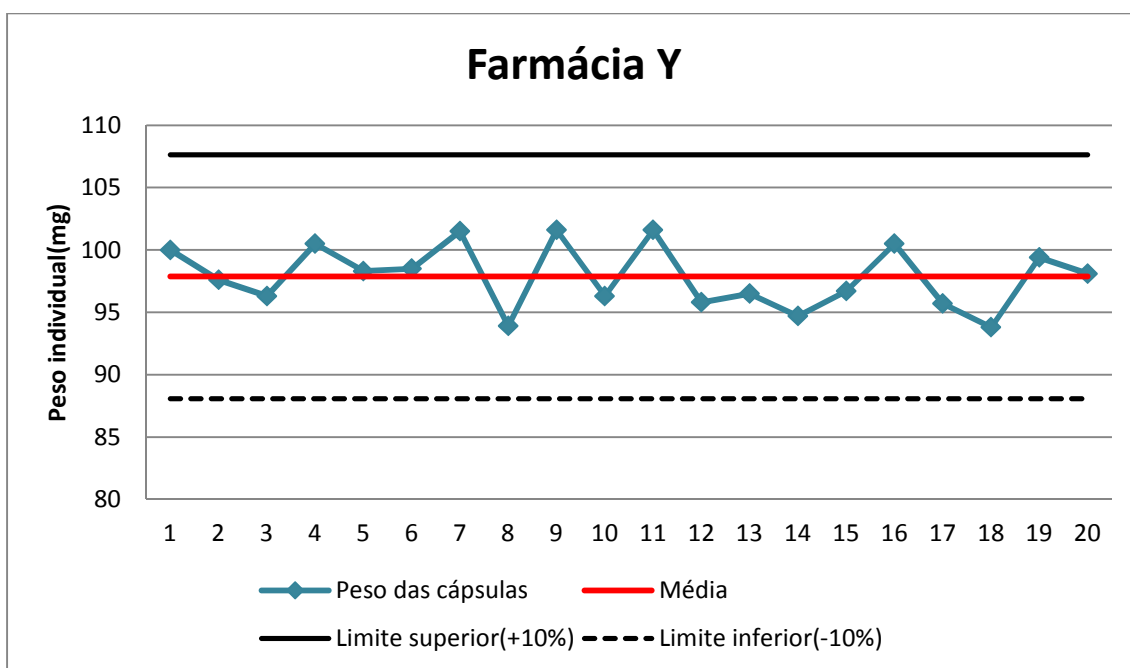
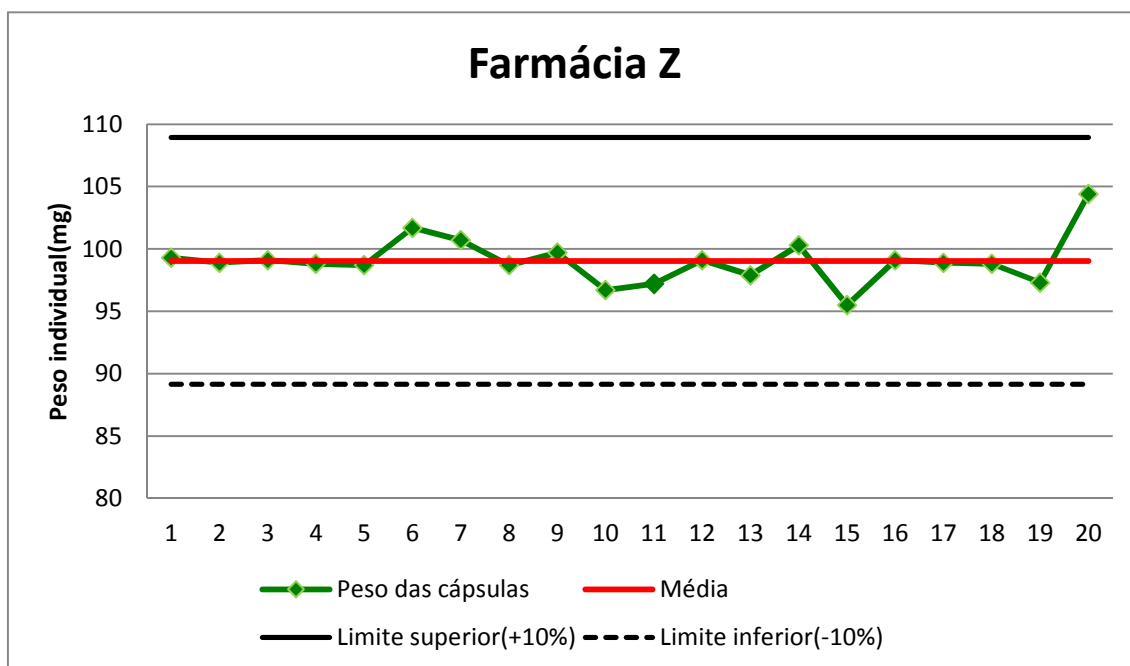


Figura 5: Peso médio das cápsulas de piroxicam da Farmácia Z.



Como é possível observar através das Figuras (2, 3, 4 e 5) e da Tabela 4, a diferença do peso médio dos medicamentos das farmácias magistrais e do genérico é exorbitante. Isso se deve ao fato que o piroxicam genérico deva possui uma quantidade maior de excipientes em sua formulação quando comparado às formulações magistrais. Por isso, o critério de aceitação para o limite de variação do piroxicam foi diferente entre os manipulados e o industrializado.

O ensaio de peso médio realizado para as mesmas apresentou resultados conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), não foram observados valores fora do limite de $\pm 10\%$ para as cápsulas duras de piroxicam das farmácias e para o genérico foram observados dois valores fora do limite de $\pm 7,5\%$, porém nenhum deles está acima ou abaixo do dobro deste limite especificado (Figuras 2, 3, 4 e 5).

5.2 Teste de desintegração

Realizado conforme descreve a Farmacopeia Brasileira (2010), o ensaio de desintegração permite avaliar se quando seis amostras são submetidas ao teste, as mesmas se desintegram dentro de um tempo limite

especificado. Para cápsulas duras, ao final de 45 minutos todas as amostras devem estar desintegradas. No ensaio realizado, todas as amostras estiveram dentro da faixa especificada.

Tabela 5: Média dos tempos para a desintegração das amostras de cápsulas.

	Farmácia X	Farmácia Y	Farmácia Z	Genérico
Tempo de desintegração (média)	2 minutos	5 minutos	3 minutos	5 minutos

5.3 Teste de dissolução

Quando requerido, o teste de dissolução tem como propósito, demonstrar se o produto atende às exigências presentes na monografia do medicamento. Isto é possível porque o teste determina a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sobre condições experimentais descritas. Seu resultado é expresso em porcentagem (BRASIL, 2010).

A dissolução *in vitro* pode ser importante para prever o desempenho *in vivo*, pois a absorção de fármacos através de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral está diretamente relacionada à sua liberação, dissolução ou solubilização em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através do trato gastrointestinal (ANVISA, 2015).

Na monografia do piroxicam cápsulas presente na Farmacopeia Brasileira (2010), o limite de aceitação para a dissolução do fármaco no meio é de 70%, em um período de 45 minutos. Os resultados de dissolução obtidos na análise das cápsulas de piroxicam estão representados na Tabela 6. As amostras foram analisadas em espectrofotômetro na região do UV em comprimento de onda de 242 nm.

Tabela 6: Percentual de dissolução do piroxicam cápsulas de 20 mg.

Cubas	% Dissolução			
	Genérico	Farmácia X	Farmácia Y	Farmácia Z
1	95,4%	114,7%	84,4%	88,6%
2	95,4%	95,4%	78%	94,5%
3	93,1%	103,7%	79,9%	95,2%
4	95,4%	109,8%	79,9%	91,9%
5	93,3%	104,2%	82%	87,7%
6	94,2%	103%	76,6%	83,4%
Média	94,47%	105,13%	80,13%	90,22%
DPR%	1,15	6,24	3,47	4,55

Para este trabalho, somente o estágio 1 (E1) foi realizado. Pois como demonstrado na Tabela 6, todas as amostras de cápsulas estão de acordo com as especificações farmacopeicas para E1, não sendo necessário realizar os demais estágios. Os resultados estão acima de 75% (Q + 5%) da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ dissolvida em 45 minutos.

A partir desses resultados, é possível apontar que as cápsulas podem apresentar comportamento *in vivo* adequado, através da sua biodisponibilidade. Somado a previsão do comportamento *in vivo*, o teste de dissolução pode auxiliar no processo de escolha de excipientes em uma formulação. A escolha inadequada de excipientes ou de matéria-prima de qualidade apropriada pode influenciar, diretamente, em resultados não-conformes (ZARBIELLI et. al, 2006).

5.4 Teste de identificação

Por ser de fácil execução e custo reduzido, os métodos espectrofotométricos são empregados em análises farmacêuticas, frequentemente. Em virtude disto, esta técnica é amplamente utilizada no controle de qualidade de rotina de produtos farmacêuticos. Além da determinação quantitativa, a comparação do perfil espectral permite identificar a substância em análise (ZARBIELLI et. al, 2006).

Os espectros de absorção no ultravioleta na faixa de 200 a 400 nm das amostras do medicamento genérico, farmácias magistrais e piroxicam SQR estão representados, em sobreposição, na Figura 6 com absorção máxima próxima ao comprimento de onda de 354 nm, indicando a presença de piroxicam nos produtos farmacêuticos avaliados.

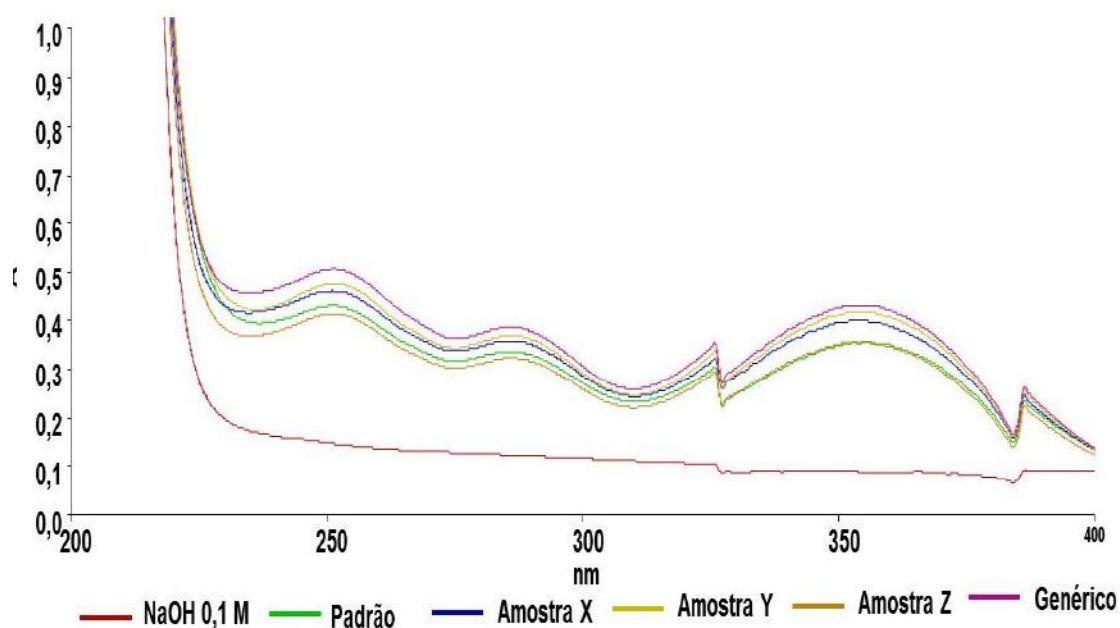


Figura 6: Gráfico de sobreposição dos espectros de absorção no UV das amostras de piroxicam.

5.5 Doseamento

Para um paciente que já se encontra debilitado pela doença, efeitos referentes à sobredosagem ou subdosagem podem ser extremamente prejudiciais aos mesmos. Uma dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento de efeitos adversos, da toxidez e da ineficácia terapêutica. Por isso, o doseamento de fármacos é um teste de extrema importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, uma vez que ele avalia a quantidade de princípio ativo presente na formulação a ser administrada no organismo (ZARBIELLI et. al, 2006).

Os resultados do teste de doseamento, para o medicamento genérico e farmácias magistrais (X, Y e Z), foram obtidos seguindo as especificações

contidas na monografia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição para cápsulas de piroxicam, onde o teor de ativo deve conter no mínimo 95% e no máximo 105% da quantidade declarada de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$. E estão demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados do doseamento por espectrofotometria de absorção molecular no UV das amostras de cápsulas de piroxicam 20 mg.

Amostras	ABS1	ABS2	ABS3	Teor%
X	0,435	0,401	0,401	97,09%
Y	0,458	0,458	0,458	102,35%
Z	0,456	0,457	0,449	99,78%
Genérico	0,475	0,468	0,460	104,51%
SQR	0,449	0,446	0,446	----

Conforme demonstrado na Tabela 7, todas as amostras de cápsulas, tanto as magistrais quanto a industrializada, apresentaram resultados de acordo com as especificações farmacopeicas.

5.6 Uniformidade de doses unitárias

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de princípio ativo em unidades individuais do lote e analisa se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. O presente teste permite assegurar que cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada quando administradas doses corretas (BRASIL, 2010a).

As Tabelas 8, 9,10 e 11 apresentam os resultados obtidos no teste de uniformidade de conteúdo para o presente estudo.

Tabela 8: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20mg da Farmácia X.

Cápsulas	ABS1	ABS2	ABS3	Média	Teor
Cápsula 1	0,473	0,473	0,473	0,473	96,9%
Cápsula 2	0,438	0,437	0,437	0,437	90,9%
Cápsula 3	0,480	0,480	0,480	0,480	98,3%
Cápsula 4	0,504	0,503	0,503	0,503	103%
Cápsula 5	0,497	0,495	0,494	0,495	101,4%
Cápsula 6	0,478	0,476	0,476	0,476	97,5%
Cápsula 7	0,477	0,476	0,476	0,476	97,5%
Cápsula 8	0,470	0,470	0,469	0,460	96,1%
Cápsula 9	0,487	0,486	0,486	0,486	99,5%
Cápsula 10	0,471	0,470	0,471	0,471	96,3%
Padrão	0,488	0,489	0,488	0,488	
Média					97,74%
DP					0,0328
VA					0,84

Tabela 9: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20mg da Farmácia Y.

Cápsulas	ABS1	ABS2	ABS3	Média	Teor
Cápsula 1	0,512	0,512	0,512	0,512	93,6%
Cápsula 2	0,512	0,503	0,503	0,506	92,5%
Cápsula 3	0,509	0,509	0,508	0,509	93%
Cápsula 4	0,525	0,524	0,524	0,524	95,7%
Cápsula 5	0,522	0,522	0,521	0,522	95,4%
Cápsula 6	0,492	0,491	0,491	0,491	89,7%
Cápsula 7	0,568	0,568	0,567	0,568	103,8%
Cápsula 8	0,507	0,509	0,509	0,508	92,8%
Cápsula 9	0,532	0,531	0,532	0,532	97,2%
Cápsula 10	0,511	0,511	0,511	0,511	93,4%
Padrão	0,531	0,556	0,556	0,547	
Média					94,71%
DP					0,0379
VA					0,84

Tabela 10: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20mg da Farmácia Z.

Cápsulas	AB1	ABS2	ABS3	Média	Teor
Cápsula 1	0,373	0,377	0,378	0,376	87,4%
Cápsula 2	0,445	0,445	0,448	0,446	103,7%
Cápsula 3	0,423	0,422	0,422	0,422	98,1%
Cápsula 4	0,414	0,414	0,413	0,414	96,2%
Cápsula 5	0,427	0,426	0,425	0,426	99%
Cápsula 6	0,398	0,398	0,399	0,398	92,5%
Cápsula 7	0,455	0,455	0,456	0,455	105,8%
Cápsula 8	0,426	0,427	0,427	0,427	99%
Cápsula 9	0,455	0,457	0,456	0,456	106%
Cápsula 10	0,323	0,324	0,324	0,324	75,3%
Padrão	0,392	0,398	0,510	0,430	
Média					96,3%
DP					0,0937
VA					2,43

Tabela 11: Resultados do doseamento por espectrofotometria no UV e do teste de uniformidade das amostras de cápsulas de piroxicam 20mg do medicamento genérico.

Cápsulas	AB1	ABS2	ABS3	Média	Teor
Cápsula 1	0,475	0,473	0,474	0,474	95,3%
Cápsula 2	0,476	0,476	0,476	0,476	95,7%
Cápsula 3	0,460	0,460	0,459	0,460	92,5%
Cápsula 4	0,472	0,472	0,475	0,473	95,1%
Cápsula 5	0,501	0,568	0,569	0,508	102,2%
Cápsula 6	0,539	0,468	0,469	0,468	94,1%
Cápsula 7	0,453	0,451	0,452	0,452	90,9%
Cápsula 8	0,447	0,447	0,446	0,447	89,9%
Cápsula 9	0,498	0,496	0,497	0,497	99,7%
Cápsula 10	0,486	0,487	0,486	0,486	97,7%
Padrão	0,497	0,498	0,497	0,497	
Média					95,31%
DP					0,0381
VA					3,28

De acordo com as Tabelas 8, 9, 10 e 11 e com os critérios de aceitação do teste de uniformidade de doses unitárias, onde para a aprovação do produto o valor de aceitação deve ser $VA \leq 15$ para L1, o produto cumpre o teste indicando uniformidade das doses nas cápsulas de piroxicam das farmácias magistrais e do medicamento genérico.

6 CONCLUSÃO

Um medicamento de qualidade é fundamental para a eficácia terapêutica e segurança do paciente. Em virtude disto, cada vez mais são necessárias regulamentação e fiscalização sobre o controle de qualidade de medicamentos pelas agências regulatórias. Tanto para os medicamentos industrializados quanto para os medicamentos manipulados em farmácias magistrais. De acordo com os resultados apresentados no presente estudo, podemos concluir que o medicamento genérico e as farmácias magistrais apresentam medicamentos conformes e de qualidade adequada de acordo com as especificações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição de 2010 para os testes de determinação de peso, desintegração, dissolução, identificação, doseamento e uniformidade de doses unitárias. Embora as amostras das farmácias e do medicamento genérico tenham apresentado resultados distintos entre eles, todos estavam dentro dos limites preconizados, apresentando resultados satisfatórios. Porém, é necessário que fiscalizações constantes sejam realizadas nas mesmas. Desta forma, este trabalho contribui para o domínio tecnológico e científico, aprimorando a área de análises farmacêuticas e comprovando a segurança e eficácia terapêutica dos produtos farmacêuticos comercializados em Macaé-RJ.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M.L.C.; NASCIMENTO, A.P.F. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Revista Brasileira de Farmácia**. V.91, nº3, p. 119-25, 2010.

ANVISA. Manipulação Segura: Farmácias magistrais terão novas regras. **Boletim informativo**, p.6-8, edição nº56, junho, 2005.

ATUALIDADES, EVOLUÇÃO E INOVAÇÃO NA FARMÁCIA MAGISTRAL. Disponível em: www.crf-pr.org.br. Acesso em: 23/02/2016

BANDEIRA, V.A.C.; PAI, C.T.D.; OLIVEIRA, K.R. Uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos atendidos em uma unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento**. V.10, nº2, p.181-192, 2013.

BONFILIO, R. et al. Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**. V.34, nº3, p.653-664, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº67, 8 de outubro de 2007**. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 9 de outubro de 2007, Seção 1.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. v.1**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010a.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. v.2**. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010b.

CORRÊA, J. Qualidade dos Medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz. **Tese de Mestrado**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, 2003.

COSTA, M.R.; VIEIRA, J. Determinação de diferença (f1) e semelhança (f2) de fármacos de diferente classificação biofarmacêutica. Seminário de Iniciação Científica da UNIFENAS, 2010.

DISSOLUÇÃO. RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA (FFSOLI), ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pd. Acesso em: 01/12/2015.

FARIA, C.; SANTOS, S. Revisão da qualidade na farmácia magistral. **Revista Técnica do Farmacêutico**, p.12-13, 2010.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12^a ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill Interamericana editores, p. 989-990.

MARCATTO, A.P. et al. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. V.26, nº3, p. 221-225, 2005.

MONTEIRO, E.C.A. et al. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). **Revista Brasileira de Medicina**, p. 53-63, 2008.

PASSARELLI, M.C.G. Medicamentos Inapropriados para Idosos: Um Grave Problema de Saúde Pública. **Boletim Informativo Farmacovigilância**, nº2, 2006.

PFIZER. **Feldene®(Piroxicam)**. LLD_FELSOL_06, 2014.

SANTOS et.al. Efeito analgésico do piroxicam para o tratamento de dor aguda induzida. **Revista Brasileira Clínica Médica**. V.9, nº2, p.117-20. São Paulo, 2011.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Anti-inflamatórios não-esteroides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de ciclooxigenase. **Uso Racional de Medicamentos**. Vol.1, nº2, p.1-6, 2004.

ZARBIELLI, G.M.; MACEDO, S.; MENDEZ, L.A. Controle de Qualidade de Cápsulas de Piroxicam Manipuladas em Farmácias do Município de Erechim (RS). **Infarma**, v.19, nº 1/2, p.17-23, 2006.