

PERFIS DE DISSOLUÇÃO COMPARATIVOS ENTRE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL E O MEDICAMENTO REFERÊNCIA¹

*COMPARATIVE PROFILES OF DISSOLUTION BETWEEN
CLORIDRATE OF PROPANOLOL MANIPULATED PILLS
AND THE INDICATED MEDICINE*

**Flábio Pons Júnior²,
Ana Laura Venquiaruti Escarrone³, Celso F. Bittencourt⁴,
Marcos Roberto Santos⁵ e Luciane Varini Laporta⁵**

RESUMO

O cloridrato de propranolol é um antagonista dos receptores b, utilizado no tratamento da hipertensão arterial, cardiopatia isquêmica e em certas arritmias. As formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as mais prescritas, devido à conveniência no momento da administração, conforto do paciente e estabilidade do medicamento, porém geram problemas de biodisponibilidade em função dos aspectos ligados à formulação e ao processo de fabricação. Neste trabalho, o objetivo principal foi comparar, através do perfil de dissolução, cinco amostras manipuladas em farmácias da cidade de Santa Maria-RS, com o medicamento referência. As análises foram realizadas em conformidade com a monografia do cloridrato de propranolol comprimidos, descrita na Farmacopéia Brasileira (2001). Com base nos dados obtidos, podemos concluir que as cápsulas produzidas por três farmácias apresentaram o mesmo perfil de dissolução que o medicamento referência e que as cápsulas produzidas por duas farmácias apresentaram problemas em relação ao teor de fármaco liberado no meio de dissolução, devido a sua elevada concentração.

Palavras-chave: controle de qualidade, cápsulas manipuladas, cloridrato de propranolol, perfil de dissolução.

¹ Trabalho de Iniciação Científica - PROBIC.

² Acadêmico do Curso de Farmácia - UNIFRA.

³ Orientadora - PUCS.

⁴ Co-orientadora - UFSM.

⁵ Orientadora - UNIFRA.

ABSTRACT

The cloridrate of propranolol is an antagonist of β -receptors, it is used in the treatment of arterial hypertension, congenital heart defect and in some arritmias. The solid pharmaceutical forms of oral use are the most prescribed, for the easy way to take them, patient's comfort and also for the medication stability, but they bring bioavailability problems as a result of aspects related to the production of these drugs. In this work, the main goal was to compare, through the dissolution profile, five manipulated samples in pharmacies from Santa Maria – RS, to the indicated medicine. The samples were conducted in accordance with the monograph of propranolol hydrochloride tablets, described in the Brazilian Pharmacopoeia (2001). Based on obtained data, we can conclude that the pills produced by three pharmacies have the same profile of dissolution that the drug reference and that the capsules produced by two pharmacies have problems with the contents of drug released in the mode of dissolution, due to its high concentration.

Keywords: *quality control; manipulated pills; cloridrate of propranolol; profile of dissolution.*

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma patologia clínica de natureza multifatorial caracterizada por níveis de pressão arterial elevados, sendo um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular, contribuindo, mundialmente, com mais de 500 mil acidentes cerebrovasculares (AVC), 150 mil mortes por hemorragia cerebral e, aproximadamente, um milhão de infartos do miocárdio (IAM). No Brasil, estima-se que cerca de 20% dos indivíduos adultos possam ser rotulados como hipertensos, aumentando essa ocorrência com a idade (LOLIO, 1990, p.425-432; BARACAT et al., 2001, p.19-24; PAGE et al., 2004, p.395-408).

O objetivo do tratamento da hipertensão arterial é reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular. O tratamento tem demonstrado ser particularmente útil para prevenir acidentes cerebrovasculares, preservar a função renal e prevenir ou retardar a progressão da insuficiência cardíaca. A mudança do estilo de vida tem demonstrado ser efetiva em reduzir a pressão arterial, embora, na maioria das vezes, torna-se necessária a associação de tratamento farmacológico

(FRANCISCHETTI; OIGMAN, 1987, p. 51-74; LOLIO, 1990, p. 425-432; BARACT et al., 2001, p. 19-24).

Existe uma ampla variedade de medicamentos disponíveis para a redução da pressão arterial. Todavia, o tratamento medicamentoso precisa ser adaptado a cada indivíduo, uma vez que a hipertensão é uma doença crônica, com tratamento prolongado e que requer adesão e continuidade (KÜLKAMP; SILVA, 2004).

Os β -bloqueadores como, por exemplo, o cloridrato de propranolol, são fármacos de escolha para hipertensos idosos que tiveram infarto prévio do miocárdio, pois reduzem o risco de eventos subseqüentes e morte súbita (BODANESE, 1998, p. 194-199).

O cloridrato de propranolol, por agir bloqueando os receptores β -adrenérgicos, é um dos fármacos mais utilizados no controle da hipertensão arterial, sendo que uma das suas principais características é não produzir hipotensão postural proeminente. Na hipertensão grave, o cloridrato de propranolol é particularmente útil, pois previne a taquicardia reflexa que ocorre, com freqüência, em consequência do tratamento com vasodilatadores diretos (KATZUNG, 2003, p.127-232).

É comercializado nas formas farmacêuticas de comprimidos, nas concentrações de 10, 40 e 80 mg e solução injetável, na concentração de 1 mg/ml. A dose diária média pode variar de 10 a 160 mg, até a obtenção da resposta terapêutica adequada, com a dose mínima eficaz (KOROLKOVAS, 2006, p.8;9-8;11). Podemos encontrá-lo também, na forma de cápsulas, produzidas em farmácias magistrais, o que se constitui numa alternativa para os pacientes que requerem tratamento específico, com doses individualizadas (KÜLKAMP; SILVA, 2004).

Sabe-se que a concentração do fármaco a ser utilizado no tratamento da hipertensão varia de indivíduo para indivíduo. Sendo assim, deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, aumentando-as gradativamente até que seja suficiente para permitir o controle da pressão arterial (FUCHS et al., 2006, p.668-683). Durante a etapa de implantação da terapia, muitas vezes, os médicos não encontram as doses ideais para o seu paciente, necessitando, então, manipular ou particionar medicamentos.

Os comprimidos produzidos em escala industrial devem passar por estudos de bioequivalência, biodisponibilidade e estabilidade. Os produtos elaborados em farmácias magistrais também devem apresentar qualidade satisfatória, para que sejam eficazes e não ofereçam riscos a saúde dos consumidores. O governo regulamentou as atividades desse setor através da RDC 33, recentemente revogada, pela RDC 67, que trata das Boas Práticas de Manipulação. Entre os principais problemas

38 *Disciplinarum Scientia*. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 6, n. 1, p.35-43, 2005. encontrados nos medicamentos manipulados que podemos citar são: incompatibilidades físicas e químicas, uniformidade de conteúdo e estabilidade, entre outros (PRISTA et al., 1999, p. 456-467; LACHMAN et al., 2001, p. 1357-1438).

De uma maneira geral, os medicamentos manipulados sofrem com algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada. É fundamental ressaltar que diferenças em relação às características físicas e fisico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação, podem gerar diferenças na biodisponibilidade e podem comprometer a intercambialidade (BRASL, 2001; STORPIRTS; CONSIGLIERI, 1995, p. 63).

Tanto os medicamentos industrializados como os manipulados necessitam ser analisados por um processo de controle de qualidade. Trata-se de um conjunto de operações (programação, coordenação e execução), que tem por objetivo verificar a conformidade das preparações, visando a assegurar as características do produto, de modo que cada uma de suas unidades esteja de acordo com as especificações vigentes na legislação (BRASIL, 2001; MARTINELLI et al., 2005, p. 137-143; PEIXOTO et al., 2005, p. 69-73).

Além da quantificação do princípio ativo presente na forma farmacêutica, outro teste vem ganhando destaque, devido a sua importância em demonstrar, *in vitro*, o possível desempenho *in vivo*, dos fármacos. O teste de dissolução, que foi introduzido inicialmente como uma forma de caracterizar o perfil de liberação de fármacos pouco solúveis, atualmente, faz parte das monografias de quase todas as formas farmacêuticas sólidas (MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPEIA, 1996).

Ele determina a quantidade de princípio ativo declarado no rótulo, livre no meio de dissolução, dentro do período de tempo especificado na monografia de cada produto, quando o mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O teste visa a demonstrar se o produto atende às exigências constantes da monografia do medicamento para comprimidos e cápsulas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Com base nessas considerações gerais, os ensaios de dissolução *in vitro*, para comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento depois de determinadas alterações (BRASIL, 2004).

O teste de perfil de dissolução teve origem no teste de dissolução

de um único ponto, incluído na maioria das farmacopéias, sendo utilizado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, por ser uma forma de comparar e avaliar a equivalência farmacêutica do medicamento de referência com o medicamento em estudo (STORPIRTIS et al., 2004).

MATERIAL E MÉTODOS

AMOSTRAS E SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA (SQR)

Foram avaliadas cápsulas de cloridrato de propranolol 10 mg, produzidas por cinco diferentes farmácias de manipulação da cidade de Santa Maria, denominadas A, B, C, D e E, e o medicamento referência. Utilizou-se substância química de referência produzida pela Farmacopéia Brasileira - lote 1044.

REAGENTES

Ácido clorídrico MERCK; água ultrapura.

PERFIL DE DISSOLUÇÃO

O teste foi realizado no aparelho de dissolução, PHARMA TEST, modelo PTWS-3E, segundo parâmetros estabelecidos na monografia do cloridrato de propranolol comprimidos, descritos na Farmacopéia Brasileira (2001), que utiliza, como meio de dissolução, 900 ml de ácido clorídrico 1% (V/V), agitação por meio de cestas a 100 rpm e temperatura do meio a 37 °C. Retiraram-se alíquotas do meio de dissolução nos seguintes tempos: 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos. O volume retirado foi repostado, empregando-se o mesmo meio, na mesma temperatura. As amostras foram filtradas em papel de filtro faixa azul e determinou-se o teor de cloridrato de propranolol dissolvido no meio de dissolução, utilizando-se espectrofotômetro SPECTRONIC, modelo Genesys II, no comprimento de onda de 289 nm, cubetas de quartzo de 1 cm e ácido clorídrico 1% (V/V), para ajuste do zero. Utilizou-se o método de curva de calibração, elaborado, previamente, com cloridrato de propranolol SQR.

Para a análise estatística dos dados, serão utilizados os modelos dependentes que se baseiam no fator de diferença (f_1) e de similaridade (f_2), conforme legislação em vigor (BRASIL, 2004).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para que os medicamentos possam exercer seu efeito terapêutico, é necessário que as moléculas do fármaco sejam dissolvidas nos fluidos gastrintestinais e, dessa forma, estejam disponíveis para a absorção (GONZÁLES et al., 1995, p. 79-83). Embora os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes, do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco (VILLANOVA, 1999, p. 87-93).

Os resultados médios, referentes ao perfil de dissolução do medicamento referência e das cinco amostras analisadas de cloridrato de propranolol 10 mg, encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1. Porcentagem média de cloridrato de propranolol dissolvido no meio de dissolução, nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos.

Amostras	Porcentagem média dissolvida					
	5 (min)	10 (min)	15 (min)	20 (min)	30 (min)	60 (min)
Medicamen- to referência	89,35	86,45	85,58	84,38	83,10	84,11
Farmácia A	53,33	103,10	105,56	104,60	102,13	103,79
Farmácia B	102,34	127,16	130,40	130,81	133,69	133,33
Farmácia C	72,61	103,37	104,71	104,64	103,98	102,21
Farmácia D	72,26	100,20	101,71	102,40	95,93	100,13
Farmácia E	118,60	120,48	114,76	112,22	112,76	108,25

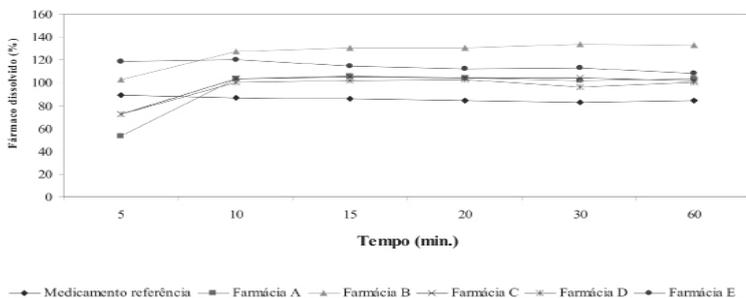


Figura 1. Representação gráfica da quantidade de fármaco dissolvido (%) *versus* tempo (min).

Todas as amostras testadas apresentaram mais que 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, conforme descrito na tabela 2. Sendo assim, os fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2) não precisam ser calculados, pois perdem seu poder discriminativo. Nesse caso, a dissolução não é um fator limitante para a absorção (BRASIL, 2004).

Tabela 2. Porcentagem de cloridrato de propranolol dissolvido no meio de dissolução, no tempo de 15 minutos.

Amostras	Porcentagem de cloridrato de propranolol dissolvido em 15 minutos
Medicamento referência	85,58
Farmácia A	105,56
Farmácia B	130,40
Farmácia C	104,71
Farmácia D	101,71
Farmácia E	115,54

As farmácias B e E apresentaram valores acima dos limites máximos permitidos, provavelmente, devido à elevada quantidade de princípio ativo na formulação, confirmada pelo teste de doseamento.

CONCLUSÃO

As cápsulas de propranolol 10 mg, produzidas pelas farmácias A, C e D, cumpriram com os requisitos mínimos do teste de dissolução e apresentaram perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência.

As cápsulas produzidas pelas farmácias B e E apresentaram problemas em relação ao teor de fármaco liberado no meio de dissolução, devido a sua elevada concentração, ocasionada, possivelmente, por um erro no momento da manipulação.

Os desvios de qualidade encontrados na manipulação das cápsulas adquiridas, nas Farmácias B e E, podem colocar em risco a terapia do paciente, em função de sua inadequabilidade em termos de dosagem, segurança, qualidade e eficácia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARACAT, M. M. et al. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol, **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 22, p. 19-24, 2001.

BODANESE, L. C. Hipertensão arterial no idoso. **Rev. Bras. Clin. Terap.** Porto Alegre, v. 24, n. 5, p. 194-199, 1998.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, dia 08 de janeiro de 2001.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu,1988.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. Fascículo 3. São Paulo: Atheneu, 2001.

FRANCISCHETTI, E. A.; OIGMAN, W. Hipertensão arterial. **Rev. Bras. Med.**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 10, p. 51-74, 1987.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GONZÁLES, M. S et al. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propranolol. **Revista Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 31, n. 2, p.79-83, 1995.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia básica e clínica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KOROLKOVAS, Andrejus. **Dicionário Terapêutico Guanabara 2006/2007**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KÜLKAMP, I. C.; SILVA, M. A. S. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 88f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Curso de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

LACHMAN, Leon; LIEBERMAN, Hebert A.; EKANIG, Joseph L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LOLIO, C. A. Epidemiologia da hipertensão arterial. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 24, n. 5, p.425-432, 1990.

MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPEIA. **Rittenhouse Book Distributors**, 32th edition, 1996.

MARTINELLI, H. K. et al. Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, Maringá, v. 27, n. 2, p.137-143, 2005.

PAGE, C. et al. **Farmacologia integrada**. 2.ed. São Paulo: Manole, 2004.

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Pharmacia Brasileira**, Brasília, 47, mar./abr./maio, p. 69-73, 2005.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.

STORPIRTIS, Silvia; CONSIGLIERI, Vladi Olga. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquim.**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 63, 1995.

VILLANOVA, J. C. O et al. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 35, n.1, p. 87-93, 1999.

