

## ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS PARA CONTROLE DE QUALIDADE DO OMEPRAZOL EM CÁPSULAS DE FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO DE CIDADES DO INTERIOR DE MINAS GERAIS.

Elaine de Barros Conceição\*

Juliana Neves de Paula e Souza\*\*

### RESUMO

Esta pesquisa apresentou como tema análises físico-químicas para controle de qualidade do omeprazol em cápsulas manipuladas. O omeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ) é um benzimidazol, utilizado para o tratamento do distúrbio gastrointestinal. Em relação à qualidade dessas formas magistrais, é importante ter um rigoroso Controle de Qualidade nas farmácias e assegurar o cumprimento dos parâmetros dos Compêndios Oficiais, o que garantirá a segurança desses medicamentos. Este estudo foi realizado com objetivo de identificar os desvios nos parâmetros físico-químicos encontrados em cápsulas manipuladas de omeprazol. A questão norteadora foi: Quais desvios encontrados nos parâmetros físico-químicos em cápsulas de omeprazol de farmácias de manipulação do interior de Minas Gerais? Para isso realizou-se uma pesquisa de natureza experimental, na qual foram realizadas análises físico-químicas de quatro amostras de omeprazol em cápsulas, através da utilização de métodos analíticos de bancada. Os dados da pesquisa foram alcançados por meio de ensaios de determinação de peso, com análise estatística de Peso Médio e teste de Doseamento por titulação potenciométrica. Os resultados demonstraram que as quatro farmácias analisadas apresentaram o Peso Médio, Coeficiente de Variação e Desvio Padrão dentro dos limites Farmacopeicos, mas em relação à dose indicada do medicamento nenhuma das farmácias foi aprovada no teste de Doseamento, estando todas abaixo do limite especificado que é de 90% a 110%. Sendo assim destaca-se a importância da realização de ensaios físico-químicos em farmácias magistrais para o Controle de Qualidade, garantindo aos pacientes a qualidade do medicamento e do tratamento.

Palavras-chave: Controle de Qualidade, Farmácia de manipulação, análises físico-químicas, omeprazol.

### ABSTRACT

*This research presented as a subject the physico-chemical analysis for the quality control of omeprazole in manipulated capsules. Omeprazole ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ) is a benzimidazole, used for the treatment of gastrointestinal disorders. With regard to the quality of these master forms, it is important to have a strict quality control in pharmacies and ensure compliance with the parameters of the official Compendium, which will guarantee the safety of these medicines. This study was carried out to identify the deviations in the physical-chemical parameters found in the manipulated omeprazole capsules. The guiding question was: What deviations were found in the physical-chemical parameters in the capsules of omeprazole with respect to the manipulation of pharmacies in the interior of Minas Gerais? To this end, an experimental investigation was carried out, in which physico-chemical analysis of four samples of omeprazole in capsules was carried out using analytical bench methods. The research data was obtained through weight determination tests, with statistical analysis of the valuation test of the average weight and potentiometric weight. The results showed that the four pharmacies analyzed presented the average weight, the coefficient of variation and the standard deviation within the limits of the pharmacopoeia, but in relation to the indicated dose of the drug, none of the pharmacies was approved in the dosage test, all below the specified limit. From 90% to 110%. Being that way stands out the importance of physical-chemical tests in quality control journals is emphasized, guaranteeing patients the quality of medicine and treatment.*

*Key words: Quality Control, Pharmacy Manipulation, Physico-chemical Analysis, Omeprazol.*

\*Graduanda em Farmácia pela Faculdade Ciências da Vida.

E-mail: elaine.bc83@hotmail.com

\*\* Farmacêutica pela UFOP, Mestre em Toxicologia pela FCFRP –USP.

E-mail: junepa@gmail.com

## 1 INTRODUÇÃO

A Farmácia de manipulação é atuante no campo da saúde, exercendo suas atividades por meio da manipulação de diferentes fórmulas magistrais e oficinais, fármacos, entre outros. A manipulação por se tratar de um ato de grande responsabilidade, apresenta como principal preocupação a manutenção da qualidade e para atingir tal objetivo, esses estabelecimentos devem trabalhar conforme exigências da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). É importante ressaltar a importância em se ter o controle de qualidade, principalmente para assegurar a segurança do medicamento, sendo ferramenta importante na garantia da eficácia do tratamento farmacoterapêutico.

Diante disso, faz-se necessário caracterizar e analisar alguns dos parâmetros fundamentais para se obter a qualidade do medicamento manipulado, e para isso, o fármaco teste de escolha foi o omeprazol 20 mg em cápsula, o qual foi submetido aos ensaios propostos no tema desse trabalho, quais sejam análises físico-químicas. O fármaco omeprazol é um inibidor de bomba de prótons ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase), e assim classificado como um benzimidazol, que age na última fase de produção da secreção ácida, por meio das células parietais da mucosa gástrica, o que reduz as secreções de ácidos gástricos através da inibição da enzima ATPase  $H^+/K^+$  dependente. Essa inibição é irreversível (HIPÓLITO *et al.*, 2016). O medicamento mais prescrito no tratamento de distúrbios estomacais é o omeprazol, fazendo parte da RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS). (MELO, 2013).

O presente trabalho justifica-se pela importância da realização de análises de Controle de Qualidade das cápsulas manipuladas, uma vez que as fórmulas manipuladas podem apresentar alterações no teor de ativos, principalmente por se tratar de processo manual, o que pode ocasionar a propagação do erro humano, tanto no momento da pesagem, bem como na execução de cálculos de ativos e inertes, impactando a efetividade do fármaco. (MOTA *et al.*, 2017). Para tal, o presente estudo apresenta o seguinte problema: Quais os desvios encontrados nos parâmetros físico-químicos em cápsulas de omeprazol de farmácias de manipulação do interior de Minas Gerais? Dessa forma, tem-se como objetivo geral a identificação de desvios que podem ocorrer nos parâmetros físico-químicos de cápsulas de omeprazol de farmácias magistrais do interior de Minas Gerais. Como objetivos específicos têm-se a determinação do peso médio das cápsulas de omeprazol, e também a avaliação do

teor do omeprazol contido nas cápsulas, por meio de titulação potenciométrica. Em relação à metodologia, trata-se de uma pesquisa cuja abordagem é quantitativa e quanto ao objetivo, classifica-se como descritiva. Quanto à técnica de coleta de dados essa pesquisa também se classifica como experimental, no qual foram realizadas análises físico-químicas obtidas por meio do teste de teor por titulação potenciométrica e de determinação do peso médio. A partir dos resultados dessas análises foi possível demonstrar que todas as amostras estudadas apresentaram Peso Médio, Coeficiente de Variação e Desvio Padrão dentro dos limites Farmacopeicos, mas em relação à dosagem recomendada do medicamento nenhuma das farmácias foi aprovada no teste de Doseamento, ficando todas abaixo do limite especificado que é de 90% a 110%.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 FARMÁCIAS MAGISTRAIS NO BRASIL**

A farmácia pode ser descrita como um estabelecimento que atua no campo da saúde e dentre suas atividades está a dispensação e manipulação de fármacos, de diferentes fórmulas officinais e magistrais, e também o atendimento a assistência médica (FIAIS, 2014; HIPOLITO *et al.*, 2015). De acordo com a RDC 33/00 – ANVISA/MS (Ministério da Saúde), a farmácia de manipulação necessita adotar medidas que tragam segurança para o adequado transporte e armazenamento dos fármacos, dispensação de seus produtos manipulados, e assim garantir a qualidade dos medicamentos nos quais manipula.

Além da finalidade de elaboração de preparações, tanto magistrais quanto officinais, a manipulação também tem como intuito o fracionamento de certas especialidades farmacêuticas nas quais são voltadas para o uso humano. Essa pode diferenciar-se em dois tipos: tem-se a preparação magistral, sendo preparada na farmácia, mediante uma prescrição médica específica para um determinado paciente, no qual deve haver informação sobre composição, posologia e forma farmacêutica, e a outra é preparação officinal, na qual a preparação também é realizada na farmácia, contudo a fórmula já faz parte do Formulário Nacional ou de Formulários Internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2007).

De acordo com a ANFARMAG - Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais, o Brasil tem atualmente 7.545 farmácias de manipulação. Esse setor cresceu 8,8%, entre janeiro de 2014 e abril de 2018, gerando um número elevado de farmácias de manipulação em operação. Ocorre que as formulações manipuladas, podem ser elaboradas de forma específica para cada paciente, atendendo a necessidade de cada paciente, e também o custo desse produto geralmente é menor, assim a utilização desses tem-se elevado no Brasil (CUPERTINO *et al.*, 2017; MANGANELLI *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2018).

## 2.2 QUALIDADES DOS MEDICAMENTOS MANIPULADOS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS

É muito importante que os medicamentos adquiridos pelos clientes nas farmácias de manipulação exerçam o efeito desejado e com irrestrita qualidade, sendo necessário também que depois do medicamento pronto, exista um rigoroso controle de qualidade. Existem metodologias analíticas cuja finalidade é confirmar quais métodos analíticos para determinar o teor de ativos em produtos farmacêuticos. (CAMPOS, 2017; RIBEIRO, 2014).

Para que o controle de qualidade esteja de acordo com o proposto na farmacopeia, esse precisa possuir atividades destinadas à amostragem, documentação, organização de matéria-prima, e também avaliação da mesma, sendo o farmacêutico o responsável pelo controle, bem como da garantia da qualidade. (CARVALHO *et al.*, 2014; SOUZA; LOPES, 2015; SANGUINETE, 2015).

A ANVISA instituiu o princípio das Boas Práticas de Manipulação dos Medicamentos nas farmácias, por meio da Resolução 33/2000. Esse princípio tem o intuito de estabelecer parâmetros mais rígidos de qualidades durante as etapas da produção de uma fórmula manipulada em farmácias magistrais. As Boas Práticas de Fabricação (BPF) garante a qualidade de forma sistemática e eficaz, o que a torna indispensável para evitar possíveis irregularidades na qualidade durante o processo de fabricação dos medicamentos e a consequente ineficácia destes (ALVES *et al.*, 2014; SILVA; SILVA, 2014).

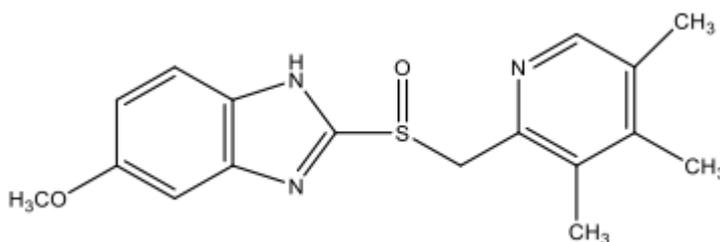
A RDC 33/2000, estabelece que “A farmácia deve assegurar a qualidade microbiológica, química e física de todos os produtos reembalados, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação.” Já a RDC 67/2007, que revogou a RDC 33/00, por meio da Diretoria Colegiada da ANVISA,

instituiu quais ensaios deverão ser realizados em quaisquer das preparações tanto officinais quanto magistrais, sendo que nas preparações de formas sólidas, são necessários os ensaios de descrição, peso médio, caracteres organolépticos, bem como do aspecto, e nas preparações semissólidas e líquidas são importantes os ensaios de Ph, descrição, peso, volume da formulação antes do envase, caracteres organolépticos e aspectos.

### 2.3 MEDICAMENTO EM ESTUDO

O omeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ) (Figura 1) é um benzimidazol, que inibe a bomba de prótons ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase), atuando na última fase de produção da secreção ácida pelas células parietais da mucosa gástrica, assim, há uma diminuição nas secreções de ácidos gástricos através da inibição de forma irreversível da enzima ATPase  $H^+/K^+$  dependente. Além do omeprazol outros medicamentos dessa classe incluem lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol (LIMA, 2015). É mais utilizado no tratamento do distúrbio gastrintestinal. Por ser um “pró-fármaco”, é necessário que o mesmo seja ativado dentro das células parietais, com o ambiente em meio ácido, formando uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico (HIPÓLITO *et al.*, 2016; OLIVEIRA, 2018; MARQUES *et al.*, 2008).

**Figura 1.** Estrutura química do omeprazol



O omeprazol pode ser administrado por via oral e pela via intravenosa em ph baixo, porém tem-se como principal, a via oral e geralmente essa é a via de escolha pelo paciente. As cápsulas possuem uma camada externa de gelatina, nas quais possuem em seu interior grânulos com cobertura entérica, e nas formas comprimidos, que são de revestimento entérico, o que evita a rápida degradação do fármaco em ph baixo, como é o do trato gastrintestinal, o que garantirá sua dissolução adequada e sua liberação, fazendo com exerça sua ação (MELO, 2013; CONGIO *et al.*, 2013).

O surgimento do fármaco omeprazol ocorreu em 1980 e determinados estudos relatam que esse é o medicamento mais utilizado atualmente. Entre os pacientes que fazem uso do omeprazol, estão os portadores da Síndrome de Zollinger-Ellison, de úlcera péptica, os que estão em terapia para esofagite de refluxo e infecções por *Helicobacter pylori*. (MORI *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2018; TESTA, 2013). Sobre a segurança do uso por longo período do omeprazol, ainda não há estudos completos que possam garantir com certeza se esse medicamento é seguro, todavia alguns autores defendem que há segurança no uso prolongado de omeprazol, e outros já levantam pontos que o uso em um longo período de tempo pode causar danos no revestimento do estômago como doença péptica (BRAGA, 2018).

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

A presente pesquisa caracteriza-se por apresentar uma abordagem quantitativa, no qual foram feitas análises de amostras de cápsulas manipuladas de omeprazol ( $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ ) 20 mg, nos quais foram adquiridas em farmácias de manipulação do interior de Minas Gerais. Os resultados obtidos por meio dos experimentos realizados nas amostras selecionadas puderam ser elucidados de forma quantitativa, através de testes pressupostos. (GERHARDT *et al.*, 2009; PRODANOV, 2013).

Quanto aos objetivos essa pesquisa classifica-se como descritiva, uma vez que foram descritas as características do objeto de estudo, bem como dos ensaios realizados para identificar os possíveis desvios físico-químicos das cápsulas analisadas, conseguindo dessa maneira, alcançar o objetivo pretendido. “Uma pesquisa descritiva possui como principal fundamento descrever as características de certo fenômeno ou população, podendo também indicar correlação entre as variáveis presentes”. (GIL, 2002, p.28).

Quanto à técnica de coleta de dados, essa pesquisa também se classifica como experimental, no qual foram realizadas análises físico-químicas do fármaco omeprazol em cápsulas manipuladas, por meio da realização de métodos de bancada em dois laboratórios do interior de Minas Gerais, que permitiram um ensaio pré-analítico e conclusivo das amostras. (BRUCHÊZ *et al.*, 2018).

Para a realização do presente trabalho, foram avaliadas quatro amostras de cápsulas de omeprazol gelatinosas duras, contendo 20 mg cada. Essas amostras foram obtidas de diferentes farmácias magistrais de cidades do interior de Minas Gerais, na quantidade de 30 cápsulas por farmácia. Para o desenvolvimento da pesquisa as farmácias não foram identificadas por questões de ética e assim nomeadas como C1, C2, C3 e C4. Para exame de dados foi empregada a técnica estatística descritiva univariada, utilizando-se de software Microsoft Excel. Os resultados foram organizados em tabelas e gráficos, que representaram de forma favorável os dados obtidos (OLIVEIRA, 2011).

### 3.2 ENSAIOS REALIZADOS

Foi realizada a determinação do Peso Médio (PM) das amostras, e o presente ensaio foi realizado no Laboratório de Manipulação de uma farmácia da cidade de Matozinhos-MG. Foram pesadas 20 cápsulas de omeprazol 20 mg de cada uma das quatro amostras, individualmente, conforme preconiza o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição, anotando-se os resultados encontrados (ANVISA, 2012). Foi utilizada uma pinça para manejo das cápsulas, evitando a contaminação destas. As amostras foram colocadas em vidraria específica, béquer, e posteriormente pesadas em balança analítica nº 226023, modelo Marte ALL 500, de alta precisão, o que possibilitou a obtenção do peso exato de cada cápsula. Vale ressaltar, que o desvio de PM permitido pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, é de 10% dentro do limite máximo e mínimo, limite este válido para cápsulas com até 300 mg (ANVISA, 2000). Em seguida foi realizada uma Análise Estatística de PM por meio da determinação do Coeficiente de Variação e do Desvio Padrão das cápsulas (AGLIO, 2016).

O teste de doseamento foi realizado por meio de Titulação Potenciométrica, conforme Gongio *et al.*, (2013), no Laboratório de Manipulação de uma farmácia da cidade de Sete Lagoas-MG,. Para a realização deste ensaio foram utilizados equipamentos como chapa aquecedora modelo 119, da marca Nova Ética, barra magnética, pHmêtro da marca Hanna Instruments – pH 21 pH/mV meter, bureta de 50 mL, suporte para bureta e béquer. Foi pesado cerca de 1,1 g de cada amostra de omeprazol, o que correspondeu a seis cápsulas de 20 mg de cada uma das amostras em análise e posteriormente, essas foram dissolvidas em uma mistura de água e etanol (1:4) sob agitação (barra magnética). Depois de dissolvida a amostra, foi acoplada a esta um pHmêtro e a variação de pH foi determinada a partir da titulação com

ácido clorídrico (HCl) 0,1M, em um intervalo de adição de 0,5mL de HCl. (CONGIO *et al.*, 2013). Com o resultado no qual foi determinado potenciométricamente, foi possível confeccionar uma curva de titulação e determinar a segunda derivada para cada amostra, o que permitiu a determinação do teor dessas.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 PESO MÉDIO

O Peso Médio é calculado a partir da realização da média aritmética de 20 (vinte) unidades das cápsulas manipuladas, em gramas (Figura 2), e comparadas com os valores fornecidos pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição (2012).

$$P_{\text{médio}} = \frac{P_{\text{caps. 1}} + P_{\text{caps. 2}} + P_{\text{caps. 3}} + \dots + P_{\text{caps. 20}}}{20}$$

**Em que:**  $P_{\text{caps. 1}} + P_{\text{caps. 2}} + P_{\text{caps. 3}} + \dots + P_{\text{caps. 10}}$  corresponde ao peso de cada unidade de cápsula manipulada.

**Figura 2.** Fórmula para cálculo do Peso Médio para cápsulas manipuladas.

O peso médio de cápsulas gelatinosas duras pode ser inviável em virtude de sua natureza destrutiva, dessa maneira, utiliza-se o ensaio não destrutivo por meio de três parâmetros, quais sejam Peso Médio das cápsulas manipuladas, Coeficiente de Variação e Desvio Padrão. Dentre as amostras há uma tolerância de que 02(duas) amostras estejam fora dos limites especificados, não podendo essas estar abaixo ou acima do dobro das porcentagens recomendadas. (Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira, 2ª edição).

Referente ao Peso Médio, as cápsulas manipuladas que foram analisadas de todas as quatro farmácias, estavam dentro do limite especificado pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição (2012), respeitando o desvio de 10% do limite superior e inferior, para cápsulas com conteúdo sólido inferior a 300 mg.

Segundo a RDC 67/2007, toda vez que for realizado o teste de Peso Médio, deverá realizar também Coeficiente de Variação e Desvio Padrão. O coeficiente de variação é

entendido como a associação percentual dentre a estimativa do Desvio Padrão e a média dos valores obtidos. E o Desvio Padrão (DP) é demonstrado em porcentagem e o cálculo feito a partir dos valores encontrados no Peso Médio (Figura 3), sendo que o DP não deverá ultrapassar 4% conforme o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 5ª edição. (ALVES *et al.*, 2018).

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{cápsula\ i} - P_{Médio})^2}{n-1}}$$

**Em que:**  $P_{cápsula\ i}$  corresponde ao peso de cada uma das cápsulas manipuladas e  $n$ =número de cápsulas duras manipuladas utilizadas na determinação do peso médio.

**Figura 3.** Fórmula para cálculo do Desvio Padrão do Peso Médio.

Os resultados encontrados confirmaram que o Desvio Padrão em todas as amostras estava dentro dos parâmetros farmacopeicos, não sendo superior a 4% e o Coeficiente de Variação se mostrou satisfatório, pois os valores encontrados estão baixos, demonstrando que as amostras estavam homogêneas (ALVES *et al.*, 2018). Os dados obtidos sobre o Peso Médio, bem como os valores encontrados do Coeficiente de Variação e Desvio Padrão podem ser observados na tabela 1.

**TABELA 1.** Resultados do Peso Médio em gramas, dos cálculos do Coeficiente de Variação e do Desvio Padrão.

Amostra	C1	C2	C3	C4
Peso Médio	0,267	0,291	0,316	0,275
Desvio Padrão	0,5%	1,1%	0,8%	0,7%
CV %	1,9%	3,7%	2,5%	2,5%
Limite Inferior	0,240	0,261	0,284	0,247
Limite Superior	0,293	0,320	0,347	0,302
Conforme	Sim	Sim	Sim	Sim

CV- Coeficiente de Variação

Silva *et al.*, (2014) destacam em seu estudo que a não conformidade do Coeficiente de Variação e Desvio Padrão constitui critério para reprovação do produto, não sendo necessário a continuidade de outros testes. E em suas cinco amostras analisadas verificaram conformidade em quatro farmácias e reprovação em uma, tendo como motivo, limite superior a 4% no Desvio Padrão. Segundo Mori *et al.*, (2016), há uma relação direta entre peso médio e o teor de substância ativa existente nas cápsulas. Seu estudo demonstrou

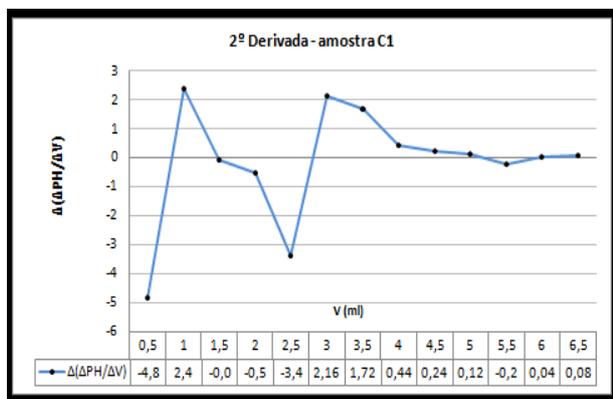
conformidade em todas as seis amostras avaliadas que continha omeprazol, referente ao Peso Médio.

#### 4.2 DOSEAMENTO

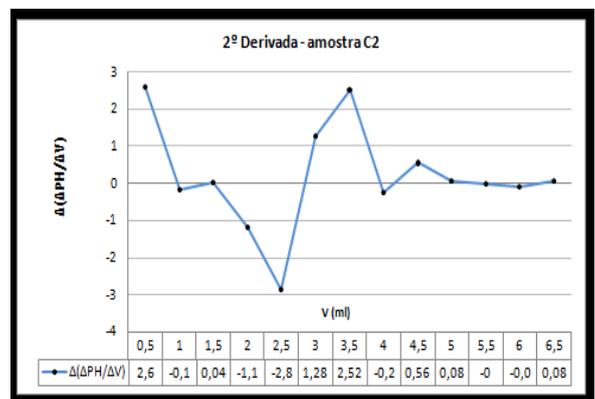
Segundo Aglio (2016), é de grande importância o ensaio de doseamento, pois este define a quantidade de fármaco encontrado em um medicamento. Um medicamento quando administrado em concentração acima ou abaixo do indicado pode importar complicações à saúde do paciente como intoxicação ou então ineficiência terapêutica para esse. A titulação potenciométrica fundamenta-se pela mudança de pH durante o processo de titulação. A partir dessa mudança de pH, e de cálculos matemáticos de derivadas consegue-se calcular o teor de fármacos nas formas farmacêuticas. Essa técnica de doseamento apresenta algumas vantagens como simplicidade, baixo custo e, além disso, quando comparada a titulação ácido base, essa se faz mais efetiva uma vez que não emprega indicadores, o que permite maior exatidão sobre a determinação do ponto final. Os resultados do doseamento das quatro amostras podem ser visualizados abaixo na tabela 2 e nos gráficos 1,2,3 e 4.

**TABELA 2.** Volume gasto em mL de titulante (HCl) e variação do pH.

Valor de HCl(mL)	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0
Amostra C1	6,30	6,70	5,89	5,68	5,45	5,09	3,88	3,21	2,97	2,84	2,77	2,73	2,64	2,56	2,50
Amostra C2	6,08	6,05	5,95	5,81	5,68	5,26	4,13	3,32	3,14	2,90	2,80	2,72	2,64	2,54	2,46
Amostra C3	6,20	5,99	5,94	5,92	5,75	5,71	5,66	5,61	5,56	5,46	5,37	5,28	5,15	5,01	4,92
Amostra C4	6,39	6,08	5,97	5,80	5,59	5,45	4,09	3,21	2,95	2,78	2,72	2,62	2,57	2,50	4,43



**GRÁFICO 1.** Segunda derivada da amostra C1.



**GRÁFICO 2.** Segunda derivada da amostra C2

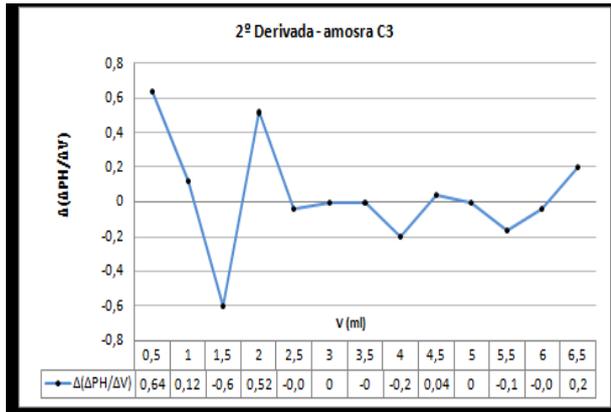


GRÁFICO 3. Segunda derivada da amostra C3.

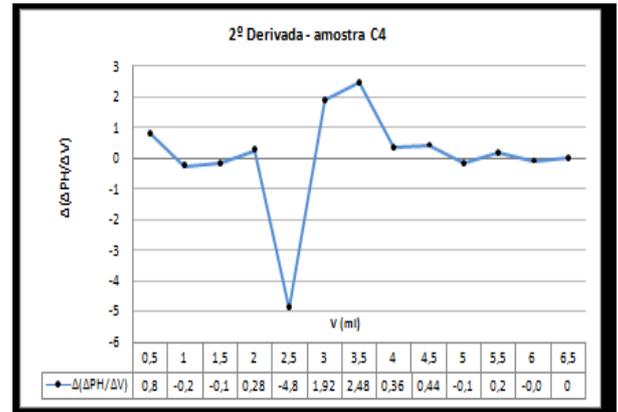


GRÁFICO 4. Segunda derivada da amostra C4.

A partir dos dados encontrados através da titulação potenciométrica, foi possível a determinação do cálculo do teor, por meio da construção do gráfico de segunda derivada. Esse forneceu o volume de titulante (HCl 0,1M) gasto em cada uma das titulações. Para o cálculo do teor de omeprazol em cada uma das amostras, utilizou-se a seguinte fórmula (MARQUES *et al.*, 2008).

$$\text{Teor (\%)} = [V \times (34,542/M)] \times 100$$

Na qual V corresponde ao volume de titulante gasto em mL, e M a massa da amostra pesada em mg (120 mg, correspondente a 6 cápsulas de 20 mg cada).

Assim sendo, os resultados podem ser visualizados na tabela 3 abaixo:

TABELA 3. Teor de omeprazol encontrado por meio da titulação potenciométrica

Amostra	Volume gasto de HCl 0,1 M	Teor (%)
C1	2,85	82,0372
C2	2,85	82,0372
C3	1,75	50,3737
C4	2,80	80,5980

A variabilidade do teor do fármaco (omeprazol), indicado no compêndio Oficial Farmacopeia Brasileira 5ª edição, é de 90 a 110%. A partir dessa inferência é possível concluir que as quatro amostras analisadas, encontram-se fora do especificado, sendo a amostra C3 a mais crítica entre elas.

O método empregado na presente pesquisa não permite a identificação de prováveis agentes desse desvio, pois as cápsulas analisadas foram adquiridas de distintas farmácias de manipulação nas quais não foi possível o acesso aos processos produtivos, dessa forma sugere-se que a falha humana durante o processo de manipulação, pode ser um dos fatores

que levam a propagação de erros que impactam no teor do ativo. A não padronização dos procedimentos de produção de cápsulas (pesagem, encapsulamento, homogeneização e compactação do pó) também são fatores que podem determinar o insucesso no alcance do teor correto de fármaco especificado pela monografia oficial vigente (CARVALHO *et al*, 2014).

Mori *et al.*(2016), em sua pesquisa para avaliação de cápsulas de omeprazol, realizaram a determinação de teor através do método de espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) cujo comprimento de onda foi de 305 nm. Em seus resultados, das seis amostras analisadas três foram reprovadas e três aprovadas em relação ao teor de fármaco existente nas amostras. Para eles, a condição da matéria prima que se utiliza, está relacionada com a quantidade do ativo contido nas amostras e destacam também que pode haver uma possível degradação do princípio ativo no decorrer do tempo, o que é um agravante, pois essa degradação pode levar a alterações na estrutura do ativo reduzindo sua atividade terapêutica.

Marques *et al.*(2008) dedicaram a estudar cápsulas contendo pantoprazol, sendo esse da mesma classe do omeprazol. Em sua pesquisa para determinação de teor de pantoprazol, o teste escolhido foi por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), no qual foram avaliadas dez amostras. Seus resultados obtidos demonstraram que das dez cápsulas analisadas sete estavam dentro do limite especificado, ou seja, entre 90 % e 110% e três estavam abaixo desse limite. Marques *et al.* (2008) ressaltam que o campo da manipulação necessita de adequações e que as especificações referente a manipulação de cápsulas gastro-resistentes devem ser cumpridas.

Lima (2015) escolheu como fármaco teste o Lanzoprazol para sua pesquisa. Para realização do teste de doseamento utilizou titulação fundamentada em imagem digital e por potenciometria, no qual foram analisadas cinco amostras. Em seus resultados não foram observados nenhum desvio em relação ao limite especificado, estando todas as amostras no intervalo de confiança de 95%, conforme descreveu em seu artigo. Lima (2015) demonstra em seu estudo uma nova metodologia para se determinar o teor de ativos, sendo uma opção apropriada a utilização do método DIB (baseado em imagem digital).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Após realização do presente estudo, foi possível verificar que podem existir desvios em preparações magistrais que contenham omeprazol. A partir dos ensaios realizados as

amostras de cápsulas de omeprazol das quatro farmácias analisadas apresentaram o Peso Médio, Coeficiente de Variação e Desvio Padrão dentro dos limites Farmacopeicos, mas em relação a dose indicada do medicamento nenhuma das farmácias foi aprovada no teste de doseamento por meio de titulação potenciométrica, sendo a amostra C3 a mais crítica dentre elas.

Os resultados dessa pesquisa corroboram com o pressuposto levantado no presente estudo, pois a quantidade do fármaco omeprazol existente dentro das cápsulas, difere dos dados Farmacopéicos, estando todas as amostras com teor abaixo do indicado, alterando dessa maneira, a eficácia do tratamento com este ativo. Vale ressaltar, que apesar do método de titulação potenciométrica ser de grande valia para análise de doseamento, outros métodos mais sensíveis, como exemplo a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), poderiam permitir um resultado diferente.

Esse estudo limitou-se a analisar quatro farmácias de cidades do interior de Minas Gerais e a realizar dois ensaios para o Controle de Qualidade, muito embora sejam testes essenciais para o controle de cápsulas manipuladas contendo omeprazol. Dessa forma, sugere-se a realização de pesquisa com um número maior de farmácias de manipulação, permitindo uma percepção mais significativa referente à qualidade das formulações magistrais. Além disso, a realização de testes diferentes dos propostos nesse estudo, para avaliação de outros parâmetros tanto físico-químicos quanto microbiológicos. Assim sendo, esses resultados contribuirão para novas pesquisas sobre Controle de Qualidade do fármaco omeprazol em cápsulas manipuladas, o que garantirá ao paciente melhor qualidade do medicamento em uso, bem como do tratamento.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Fundação Oswaldo Cruz. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 1 - 5ª edição, Brasília 2010.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Fundação Oswaldo Cruz. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 2 – Monografias. 5ª edição, Brasília 2010.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 33**, de 19 de abril de 2000.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC N° 67**, de 8 de outubro de 2007.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2.ed. Brasília: ANVISA, 2012.

Aglio, T.C. **Determinação de Peso Médio, Desintegração e Teor de Cápsulas de Hidroclorotiazida manipuladas em Farmácias Magistrais de Juiz de Fora**. Universidade Federal de Juiz de Fora – Faculdade de Farmácia – Graduação em Farmácia, 2016.

Alves, V.G. *et al.* **Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Pó de Guaraná (*Paullinia cupana kuntch*), Manipuladas e Comercializadas por Farmácias Magistrais**. Revista Eletrônica de Farmácia, vol. XI, 2014.

Alves, A.O.Z. *et al.* **Controle de Qualidade do Omeprazol em Farmácias Magistrais**. FACIDER – Revista Científica, Colider, n. 11, 2018.

Associação Nacional de Farmacêuticos Registrados - ANFARMAG. **Panoramas das Farmácias Magistrais no Brasil perfil, perspectiva e insights para o empresário**. Ano 2018. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/ler-comunicado/um-setor-que-cresceu-e-apareceu>, Acesso em 06 de dez. 2018.

Braga, A.L. **Avaliação Toxicogenética do Omeprazol em Estudos não Clínicos**. Universidade Federal do Piauí - Campus Universitário Ministro Petrônio Portella Centro de Ciências da Saúde - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina – Piauí, fev/2018.

Bruchêz, A. *et al.* **Metodologia de Pesquisa e Dissertações sobre Inovação: Análise Bibliométrica**. XV Mostra de iniciação Científica, pós-graduação, pesquisa e extensão, programa de pós-graduação em administração – UCS, Desafio online, Campos Grande, v.6, n.1, jan/abril 2018.

Campos, I.C. **Validação de Método analítico de Dissolução de Microgrânulos Gastrorresistentes de Lansoprazol**. Fundação Oswaldo Cruz - Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos - Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, RJ 2017.

Carvalho, G.K. *et al.* **Determinação do teor de fluconazol em cápsulas industriais e magistrais**. Revista Faculdade Montes Belos (FMB), V.7, N° 2, 2014.

Congio, J.Z. *et al.* **Determinação do Teor de Omeprazol em Cápsulas Manipuladas e Industrializadas e Análise Microbiológica do Omeprazol Manipulado**. VIII EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica, outubro/2013.

Cupertino, L.H. *et al.* **Avaliação do Controle de Qualidade Empregado na Manipulação do anti-hipertensivo enalapril em uma Farmácia de Ipatinga-MG.** Única Cadernos Acadêmicos, vol.3, 2017.

Defáveri, M.A.S. *et al.* **Avaliação da Qualidade das Cápsulas do Cloridrato de Sibutramina Manipuladas em Farmácias.** Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

Fiais, E.C.S. **Manipulação de Medicamentos não estéreis em Farmácia Magistral: Análise da produção científica brasileira.** Universidade Federal da Bahia – UFBA, Repositório Institucional, 2014.

Fernandes, A.M. *et al.* **Metodologia de Pesquisa de Dissertações sobre Inovação: Análise Bibliométrica.** Escola de Administração e Negócios da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul ESAN/UFMS. Desafio Online, v.6, n.1, art.8 Jan./Abr., 2018.

Gil, A.C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social.** Editora Atlas S.A, 6ª Edição, São Paulo, 2008.

Hipólito, P. *et al.* **Perfil de usuários com prescrição de omeprazol em uma Unidade Básica de Saúde do Sul do Brasil: Considerações sobre seu uso racional.** Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, 2016.

Hipólito, P.C.M.S. *et al.* **Análises de Cápsulas de Captopril Manipuladas em Farmácias de Manipulação.** Faculdades Integradas de Maria Imaculada – FMI, Revista Foco – Caderno de Estudos e Pesquisas, n.9, 2015.

Lima, A.F. **Determinação de Lansoprazol em Cápsulas Utilizando Metodologia Baseada em Imagens Digitais.** Universidade Federal do Amazonas Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos – PPGCTRA, Itacoatiara, 2015.

Manganelli, D.K. *et al.* **Determinação de teor e uniformidade de doses de Cápsulas de Besilato de Anlodipino Manipuladas em Farmácias de Venâncio Aires – RS.** Univastes – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Revista Destaques Acadêmicos, v.8, n.3, 2016.

Melo, F.P.S. **Avaliação de Qualidade dos Medicamentos Omeprazol e Fluoxetina Manipulados em algumas Farmácias Magistrais de Belo Horizonte.** Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear – Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais, Belo Horizonte/MG, 2013.

Mori, N.C. *et al.* **Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Omeprazol produzidas em Farmácias Magistrais.** Saúde (Santa Maria), v.42, n.1, jan./jun.2016.

Mota, V.A.M. *et al.* **O Controle da Contaminação Microbiológica de Produtos Magistrais**. Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM, vol.29, n 1, julho 2017.

Oliveira, C.C. **Desenvolvimento de uma Metodologia Analítica por Cromatografia Gasosa Capaz de Identificar os Solventes Residuais Provenientes da Rota de Síntese do Omeprazol 8,5 % Pellets e Comprovar Seletividade**. Centro Universitário de Formiga – UNIFOR/MG, Curso de Engenharia Química, ano 2018.

Prodanov, C.C. *et al.* **Metodologia do Trabalho Científico: Métodos e Técnicas da Pesquisa e do Trabalho Acadêmico**. Novo Hamburgo – Rio Grande do Sul, Brasil 2ª Edição, 2013, Apostila.

Ribeiro, R.P. **Controle de Qualidade de Insumos Farmacêuticos em Farmácias de Manipulação**. Universidade Estadual da Paraíba – Centro de Ciências e Tecnologia, Departamento de Química, Química Industrial, Campina Grande – PB, 2014.

Sanguinete, G.H. *et al.* **Qualidade de Cápsulas de Sibutramina manipuladas em três Farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil**. Faculdade Pitágoras Infarma Ciências Farmacêuticas, v.27, e. 4, 2015.

Silva, R.L.; Silva, L.O. **Controle de Qualidade quanto à Determinação de peso nas Cápsulas Manipuladas em Farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP**. Faculdades Integradas Maria Imaculada – FIMI, Revista Foco – Caderno de Estudos e Pesquisas, ano 5, nº 7 – julho/dezembro 2014.

Silva, J.S. *et al.* **Análise da Qualidade de Cápsulas de Cáscara Sagrada (*Rhamnuspurshiona*) provenientes de Farmácias Magistrais de Teresina – PI**. Universidade Federal do Piauí: Campus Ministro Petrônio Portella – Boletim Informativo Geum, V.5, N.2, abr./jun. 2014.

Souza, A.G.; LOPES, M.I. **Avaliação de Qualidade de Produtos Fármacos**. ERQ – 5º Encontro Regional de Química e 4º Encontro Nacional de Química. Blucher Chemistry Proceedings, n.1, vol.3, nov/2015.

Testa, C.G. **Avaliação Comparativa do Perfil de Dissolução in vivo de Microgrânulos Gastroresistentes de Omeprazol de diferentes fabricantes para desenvolvimento de medicamento similar**. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, FIOCRUZ/RJ, 2013.