

NIFEDIPINA MANIPULADA OU ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA? ESTUDO *IN VITRO*.

Extemporaneous preparation of nifedipine or pharmaceutical specialty? In vitro study.

Eliane Kliench de Maria¹, Ana Julia Pereira Santinho^{2*}

¹ Acadêmica do curso de Pós-Graduação lato sensu em Farmácia Magistral do Curso de Farmácia da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil.

² Docente da disciplina de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica Industrial, Curso de Farmácia da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil.

*Autor para correspondência: e-mail: ajpsant@unoeste.br

Recebido em 21/05/2008 - Aceito em 23/08/2008

RESUMO: Vários grupos de pesquisa têm investigado diferentes formas de apresentação da nifedipina com a finalidade de oferecer aos clínicos uma opção que permita uma ação farmacológica mais eficiente e eficaz no tratamento de pacientes hipertensos e anginopatas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da manipulação sobre o comportamento *in vitro* da nifedipina considerando o teor e a porcentagem liberada a partir de cápsulas industrializadas e magistrais. Foram empregadas cápsulas de nifedipina de 10 mg, sendo dois lotes diferentes do medicamento de referência e dois lotes diferentes de produtos manipulados em três Farmácias de Manipulação de Presidente Prudente-SP. Para tanto, amostras foram submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo para determinação do teor e ao teste de dissolução para determinação da porcentagem de substância ativa liberada, de acordo com a Farmacopéia Brasileira. Os dados obtidos demonstraram que não houve diferença significativa entre o teor de nifedipina do medicamento de referência e dos produtos manipulados. Entretanto, uma das farmácias apresentou o produto com teor abaixo da faixa preconizada pela Farmacopéia Brasileira. O teste de dissolução mostrou que todos os produtos manipulados exibiram % de nifedipina significativamente inferior ao medicamento de referência. Isto pode ser atribuído à natureza e a concentração dos excipientes farmacêuticos utilizados que aumentaram o tempo de dissolução de tais cápsulas devido à grande variação em suas características funcionais, além da sensibilidade desta substância ativa à luz. Em conclusão, pode-se observar que as cápsulas de nifedipina manipuladas em farmácias de Presidente Prudente-SP, Brasil, não apresentaram comportamento *in vitro* adequado no teste de dissolução em comparação com o medicamento de referência, permitindo-nos afirmar que a administração destes produtos corresponderia à ingestão oral de aproximadamente 4 – 5 mg de nifedipina, dosagem inadequada para ser utilizada como anti-hipertensivo antecessor da elevação da pressão arterial.

PALAVRAS-CHAVE: nifedipina, hipertensão, estudo *in vitro*.

ABSTRACT: Several research groups have been investigated different pharmaceutical dosage forms of nifedipine with purpose to offer physicians an option able to permit more efficient pharmacological effect on treatment of hypertenses and angiopates patients. To evaluate the effect of extemporaneous preparation on *in vitro* behavior of nifedipine considering amount and % released from industrialized capsules and from extemporaneous preparation. Ten milligrams nifedipine capsules were used, being two different batches from reference pharmaceutical dosage form and two different batches from extemporaneous preparation in three masterly drugstores at Presidente Prudente-SP, Brazil. Samples were submitted at content uniformity test to determine the amount and at dissolution test to determine % released drug in accordance to 4th Brazilian Pharmacopoeia. It was demonstrated that there was not significance difference between nifedipine amount of reference pharmaceutical dosage form and extemporaneous preparations. However, one of the masterly drugstores presented the product with amount below the range recommended by 4th Brazilian Pharmacopoeia. Dissolution test displayed that all the extemporaneous preparations exhibited % nifedipine significantly lower than reference pharmaceutical dosage form. This could be attributed to nature and concentration of pharmaceutical excipients employed which extended dissolution time of such capsules due to the great variation on theirs function features, besides the sensibility of this drug to the light. In conclusion, the extemporaneous preparation of nifedipine capsules in masterly drugstores at Presidente Prudente-SP, Brazil, did not present adequate *in vitro* behavior on dissolution test in comparison of reference

pharmaceutical dosage form allowing us stating that the administration of these products would correspond to oral ingest of around 4 – 5 mg of nifedipine, unsuitable dosage to be employed as antecessor anti-hypertensive of the increase of arterial pressure.

KEYWORDS: nifedipine, hypertension, *in vitro* study

INTRODUÇÃO

De acordo com FERGUSON (1989), elevações da pressão arterial ocorrem diariamente em pacientes com hipertensão arterial leve, que não estão adequadamente controlados. Além disto, sabe-se que a elevação da pressão arterial sistêmica que não constitui em crise hipertensiva, não requer redução imediata da pressão arterial, conceito sustentado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Hipertensão durante o II Consenso Brasileiro para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial ocorrido em 1997.

Na verdade, a facilidade de administração de substâncias ativas anti-hipertensivas de ação rápida por via oral ou sublingual contribuiu para que os médicos passassem a prescrevê-las precedendo a elevação da pressão arterial (FERGUSON, 1989).

Em 2001, MACEDO *et al.* relataram que 95,7% de pacientes hipertensos usaram nifedipina como medicamento anti-hipertensivo por via oral, antecedendo a elevação da pressão arterial em um Hospital Universitário (MACEDO *et al.*, 2001).

A nifedipina está aprovada na angina estável crônica vasoespástica e na hipertensão; é também usada na enxaqueca, na síndrome de Raynald, na insuficiência cardíaca congestiva e na miocardiopatia (FRANZ, 2004).

Vários grupos de pesquisa têm investigado diferentes formas de apresentação da nifedipina com a finalidade de oferecer aos clínicos uma opção que permita uma ação farmacológica mais eficiente e eficaz no tratamento de pacientes hipertensos e anginopatas (PABST *et al.*, 1986).

Em paralelo, a procura por produtos manipulados tem aumentado nos últimos anos, pois é uma alternativa ao medicamento de referência devido à redução de custos. No entanto, nem sempre o medicamento manipulado magistralmente atende aos requisitos de equivalência farmacêutica em relação ao medicamento de referência como ocorre com um produto genérico, que normalmente também é industrializado. Segundo a legislação brasileira, o medicamento genérico deve ser equivalente farmacêutico ao seu respectivo medicamento de referência, ou seja, deve conter o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica. Diante disto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem exigido maior rigor nos procedimentos de preparo de produtos manipulados através de legislação específica, objetivando a padronização e, em consequência, a melhoria da qualidade desde a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 33 de abril de 2000 (PALUDETTI, 2000).

Atualmente, o setor magistral é regulamentado de acordo com a RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007, que versa sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e dispõe sobre o monitoramento do processo magistral conforme o item 9 do Anexo 1 desta RDC, trazendo a necessidade da realização de análises trimestrais de teor e uniformidade de conteúdo dos princípios ativos de fórmulas, cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg (BRASIL, 2006). Os resultados destas análises trimestrais inevitavelmente mostrarão que há necessidade de se empregar excipientes específicos para compor fórmulas compostas por diferentes fármacos.

Tendo em vista que o produto industrializado contendo nifedipina é encontrado na forma de cápsulas com preenchimento líquido e que a farmácia magistral oferece esta mesma substância ativa em cápsulas com preenchimento sólido, torna-se interessante avaliar comparativamente o desempenho biofarmacotécnico desses produtos. Adicionalmente, sabe-se que a nifedipina degrada quando exposta à luz do dia (USP 24/NF19, 2000). Nos últimos anos, tem sido freqüente encontrar trabalhos sobre a fotodegradação da nifedipina (OHTUBO *et al.*, 1992; GRUNDY *et al.*, 1994; AMAN & THOMA, 2002; BAYOMI *et al.*, 2002; JAVIDNIA *et al.*, 2003; SHAMSIPUR *et al.*, 2003; MAGGI *et al.*, 2003).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o comportamento biofarmacotécnico de cápsulas de nifedipina industrializadas e magistrais.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Nifedipina (DEG, lote DM04N1206). Duas amostras de lotes diferentes de cápsulas de nifedipina 10 mg de um medicamento de referência, denominados amostra A1 e amostra A2. Duas amostras de lotes diferentes de cápsulas de nifedipina 10 mg, obtidas a partir de três Farmácias de Manipulação de Presidente Prudente-SP, Brasil, denominadas amostras B1, B2, C1, C2, D1 e D2. Metanol (Nuclear). Ácido Clorídrico (Synth). Aparelho de dissolução Nova Ética modelo 299. Espectrofotômetro Quimis UV-VIS modelo 108 U 2 M.

Métodos

Foram utilizadas cápsulas de nifedipina de 10 mg, sendo duas amostras de lotes diferentes do medicamento de referência (A1 e A2) e duas amostras de lotes diferentes de produtos manipulados em três Farmácias de Manipulação de Presidente Prudente-SP (B1, B2, C1, C2, D1, e D2) preparadas durante o segundo semestre de 2003. As amostras, em triplicata, foram submetidas ao teste de uniformidade de conteúdo para determinação do teor, em mg, e ao teste de dissolução para determinação da porcentagem de substância ativa liberada, de acordo com recomendações da Farmacopéia Brasileira (1996), como segue:

Teste de uniformidade de conteúdo

Inicialmente, foi confeccionada uma curva padrão de nifedipina em metanol a partir de uma solução estoque contendo 1 mg/mL, nas seguintes concentrações: 4, 8, 10, 12 e 16 µg/mL.

As amostras do produto de referência (cápsulas gelatinosas moles) foram perfuradas com agulha (0,7 mm x 25 mm) para auxiliar a coleta da maior parte de seus conteúdos, os quais foram recolhidos num béquer. Em seguida, foram cortadas ao meio e enxaguadas com pequenas porções de metanol, reunindo-se os produtos deste enxágüe num balão volumétrico de 100 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. Em seguida, foi transferida uma alíquota de 1 mL para um balão volumétrico de 10 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. A leitura da absorvância foi realizada nos comprimentos de ondas de 236 nm, usando metanol como branco.

Já as amostras provenientes das Farmácias de Manipulação (cápsulas gelatinosas duras), foram abertas num béquer e as duas partes foram enxaguadas com metanol, reunindo-se os produtos deste enxágüe num balão volumétrico de 100 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. Em seguida, foi transferida uma alíquota de 1 mL para um balão volumétrico de 10 mL envolvido com papel alumínio, onde o volume foi completado com metanol. As absorvâncias foram mensuradas nos comprimentos de ondas de 236 nm, usando metanol como branco.

Teste de Dissolução

Inicialmente, foi confeccionada uma curva padrão de nifedipina em HCl 0,1 mol/L a partir de uma solução estoque contendo 1 mg/mL, nas seguintes concentrações: 2, 4, 10, 12 e 16 µg/mL.

As cubas foram preenchidas com 900 mL de suco gástrico simulado sem pepsina (HCl 0,1 mol/L), usando o aparato nº 2 (cesta), sob temperatura de 37 °C e 50 rpm durante 20 minutos. Ao final do teste, foram coletadas alíquotas de 5 mL e as absorvâncias foram mensuradas nos comprimentos de ondas de 236nm, usando HCl 0,1 mol/L como branco.

Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (\pm DP) e submetidos à análise de variância (one-way ANOVA) e subseqüentemente ao teste de comparações múltiplas denominado Tukey utilizando o softwer PRISMA 3.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Os resultados obtidos a partir do teste de uniformidade de conteúdo demonstraram que não houve diferença significativa entre o medicamento de referência (A) e os produtos manipulados (B, C e D), como pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Quantidade de nifedipina encontrada no medicamento de referência (A) e nos produtos manipulados (B, C e D) através do teste de uniformidade de conteúdo.

Amostra	Quantidade de Nifedipina (em mg) \pm DP
A	9,67 \pm 0,36
B	9,37 \pm 0,66
C	
	9,94 \pm 0,97
D	8,96 \pm 1,01

DP: desvio padrão da média

Já os resultados obtidos a partir do teste de dissolução demonstraram que os produtos manipulados liberaram um percentual de nifedipina em torno de 40-50% de seu conteúdo, apresentando diferença significativa em relação ao medicamento de referência (A), conforme mostra a Figura 1.

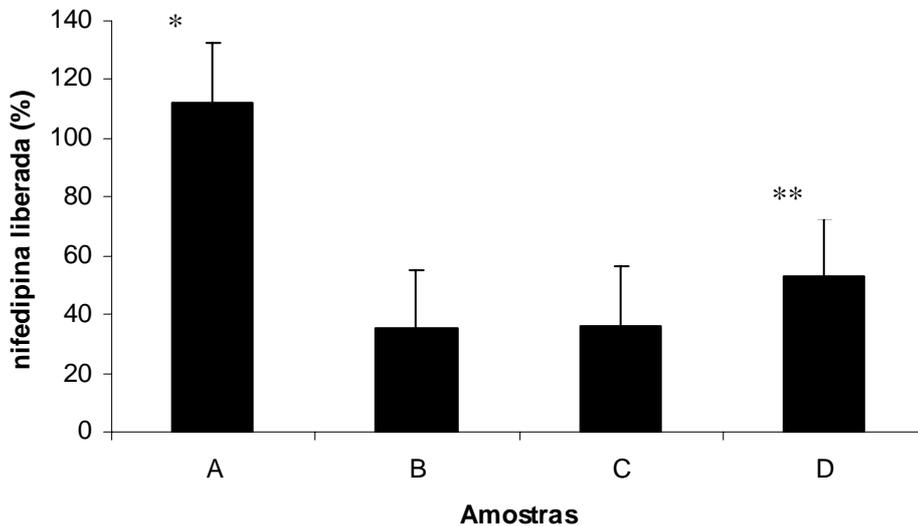


Figura 1: Porcentagem de nifedipina liberada após o teste de dissolução (20 minutos).*:Diferença significativa em relação às amostras magistrais (B, C e D); **: Diferença significativa em relação à amostra B.

DISCUSSÃO

O teste de uniformidade de conteúdo tem a finalidade de indicar a quantidade, em mg, de substância ativa no produto (cápsula). Neste trabalho ficou demonstrado que não houve diferença significativa entre o teor de nifedipina presente no medicamento de referência e nos produtos manipulados. Entretanto, a amostra da farmácia D apresentou quantidade de nifedipina (8,96 mg) abaixo da faixa preconizada pela Farmacopéia Brasileira (1996); que é de 90 – 110%, correspondendo a 9 mg, como pode ser observado na Tabela 1, e portanto deve se rejeitada.

Em paralelo, o teste de dissolução mostrou que todos os produtos manipulados exibiram porcentagem de nifedipina no meio receptor inferior aquela do medicamento de referência como mostra a Figura 1, sendo que os produtos das farmácias B, C e D liberaram em torno de 40 – 50% de seu teor, demonstrando uma diferença significativa em relação ao medicamento de referência (A), uma vez que a porcentagem de liberação esperada no tempo estabelecido para o teste (20 minutos) é de 100%. A Figura 1 também revela que as amostras da farmácia D liberaram porcentagem de nifedipina significativamente maior que as amostras da Farmácia B. Isto pode ser atribuído à natureza e a concentração dos excipientes utilizados pelas farmácias de Presidente Prudente-SP, que aumentaram o tempo de dissolução de tais cápsulas.

A propósito, BUENO *et al.* (2000) compararam a qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias de Porto Alegre com a especialidade farmacêutica. Neste caso, solicitaram dados sobre diluentes, metodologia de produção e laudos técnicos das matérias-primas. Constataram, pois, que cápsulas manipuladas com amido como excipiente apresentaram valores de peso médio fora dos limites da Farmacopéia Brasileira (1988). Já cápsulas contendo lactose e aerosil como excipientes apresentaram valores de peso médio exatamente no limite máximo permitido pela Farmacopéia Brasileira (1988). Em contrapartida, cápsulas preparadas com carbonato de cálcio como excipiente não são recomendadas devido a sua ação farmacológica. Concluíram, por fim, que a composição mais adequada do excipiente nesse caso seria amido e silicone líquido por atender os requisitos farmacopéicos, sendo esta a composição do medicamento de referência, que por sua vez é exclusiva da indústria farmacêutica que a produz (BUENO *et al.*, 2000).

Diante deste contexto, sugere-se que diferentes excipientes podem interferir no tempo de dissolução, pois existe uma ampla variação em suas características funcionais (BANKER & ANDERSON, 2001; ALLEN JR *et al.*, 2007). Em virtude da natureza dos excipientes utilizados para completar o volume das cápsulas de nifedipina, já era esperada uma certa diferença entre os resultados do medicamento de referência e das preparações magistrais. Na verdade, as cápsulas industrializadas são preenchidas com "nifedipina líquida", ao passo que nas

Farmácias de Manipulação, a nifedipina é homogeneizada com excipientes sólidos (FERREIRA, 2008). Pode-se questionar, então, se o tipo de excipiente utilizado por cada farmácia no preenchimento do volume destas cápsulas, não estaria influenciando o tempo de liberação do fármaco em questão, pois as farmácias B e D declararam usar um único tipo de excipiente padronizado como diluente para todos os tipos de cápsulas, cuja composição não fora revelada, enquanto a Farmácia C declarou usar uma mistura de amido, talco e aerosil. Sugere-se, pois, que seja realizada uma padronização em relação ao excipiente ou mistura de excipientes, bem como a concentração de cada componente, visando alcançar tempos de dissolução semelhantes ao do medicamento de referência. Os resultados indicam que nenhum dos produtos manipulados analisados poderia ser aprovado pelo Controle de Qualidade, pois não atenderam o requisito de dissolução (B, C e D) descrito para a nifedipina na Farmacopéia Brasileira (1996). Em especial, o produto preparado pela Farmácia D, que apresentou teor de nifedipina inferior ao mínimo exigido.

Outro parâmetro que pode ter influenciado no momento da manipulação é o tempo de exposição da nifedipina à luz, uma vez que a estabilidade desta substância ativa depende da não exposição à luz do dia. É válido comentar que pode haver perda parcial (~25%) em 3 horas ou perda completa em 7 dias, fato atribuído a sua foto-sensibilidade (SHAMSIPUR et al., 2003), ocasionando a formação de diidronifedipina e nitrosodiidronifedipina, que possuem pouca ou nenhuma atividade farmacológica (MIOTTO JR & ADAMS, 2004) resultando em concentrações de nifedipina abaixo do limite estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (1996), que no caso das cápsulas de nifedipina é de 90 – 110%. Justificando, assim, a não conformidade dos produtos preparados em algumas farmácias de Presidente Prudente-SP.

CONCLUSÕES

Em conclusão, pode-se dizer que apesar das cápsulas manipuladas apresentarem teor de nifedipina semelhantes aqueles do medicamento de referência, não apresentaram o mesmo comportamento *in vitro* conforme demonstrado pelo teste de dissolução, indicando que a preparação magistral de cápsulas de nifedipina em Presidente Prudente-SP não atendeu um dos requisitos descritos na Farmacopéia Brasileira (1996), sugerindo que a administração destes produtos corresponderia à ingestão oral de aproximadamente 4 – 5 mg de nifedipina, dosagem inadequada para ser utilizada como anti-hipertensivo antecessor da elevação da pressão arterial. Fica a certeza da importância do conhecimento da substância ativa, da escolha do excipiente, da rotina do processo de manipulação e do treinamento de pessoal qualificado para que o produto manipulado ofereça desempenho terapêutico semelhante ao de um medicamento de referência. Sugere-se ainda que seja realizada uma padronização em relação ao excipiente ou mistura de excipientes, bem como a concentração de cada componente, visando alcançar tempos de dissolução semelhantes a cada medicamento de referência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

AMAN, W.; THOMA, K. The influence of formulation and manufacturing process on the photostability of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. v.243, n.1-2, p.33-41, 2002.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

BAYOMI, M. A.; ABANUMAY, K. A.; AL-ANGARY, A. A. Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state. *International Journal of Pharmaceutics*. v.243, p.107-117, 2002.

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA Nº 67, Anexo 1, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre o regulamento técnico de Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de outubro de 2007. Disponível: <http://www.anvisa.gov.br> [capturado em 18 de dezembro 2007].

BUENO, F.; TODESCHINI, B. H.; BERGOLD, A. M. Comparação entre cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias de Porto Alegre e especialidades farmacêuticas. *International Journal of Pharmaceutics. Compounding (Edição Brasileira)*. v. 2, n.1, p.34-55, 2000.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4^a edição. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4^a edição. Parte II. São Paulo: Atheneu, 1996.

FERREIRA, A. O. Guia prático de farmácia magistral. 3^a edição. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FERGUSON, R. K.; VLASSES, P. H. How urgent is "urgent" hypertension? Archives of Internal Medicine. v.149, p.257-258, 1989.

FRANZ, D. N. Medicamentos cardiovasculares. In: GENNARO, A. R. Remington: A ciência e a prática da farmácia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

GRUNDY, J. S.; KHERANI, R.; FOSTER, R.T. Photostability determination of commercially available nifedipine oral dosage formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v.12, n.12, p.1529-1535, 1994.

JAVIDNIA, K. et al. Photostability determination of commercially available nifedipine oral dosage forms in Iran. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. v.2, p.111-115, 2003.

MACEDO, C. R. B. et al. Frequência de prescrição de anti-hipertensivos por via oral precedendo elevação da pressão arterial sistêmica em pacientes hospitalizados. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v.77, p.324-327, 2001.

MAGGI, L. et al. Photostability of extended-release matrix formulations. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. v.55, n.1, p.99-105, 2003.

MIOTTO JR., S.; ADAMS, A. I. H. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS), Infarma, v.16, n.1-2, p.68-72, 2004.

OHTUBO, T.; NORO, H.; SUAWARA, K. High-performance liquid chromatographic determination of nifedipine and a trace photodegradation product in hospital prescriptions. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v.10, n.1, p.67-70, 1992.

PABST, G. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of three different galenic nifedipine preparations. Arzneimittelforschung. v.36, n.2, p.256-260, 1986.

PALUDETTI, L. A. Resolução 33 – Definidas as boas práticas de manipulação em farmácias. International Journal of Pharmaceutics. Compounding (Edição Brasileira). v.2, n.2, p.54-55, 2000.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention XXIV, 2000. CD-ROM.

SHAMSIPUR, M. et al. A study of the photo-degradation kinetics of nifedipine by multivariate curve resolution analysis. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v.3, n.5, p.1013-1019, 2003.

Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de hipertensão. II Consenso Brasileiro para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v.69, p.359-372, 1997.

VIANNA-JORGE, R. et al. Comparative pharmacokinetics of different oral nifedipine preparation in healthy Brazilian volunteers. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. v.25, n.4, p.385-391, 1992.