

Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina

Comparative analysis of *in vitro* dissolution profile of amoxicillin capsules

COSTA, A.L.O.*; GONÇALVES, C.A.A.; FERNANDES, D.A.; REIS, P.K.A.

Centro Universitário UNA, Belo Horizonte/MG, Brasil

Autor Correspondente: *André Lima de Oliveira Costa

Rua dos Guajaras, 175, Belo Horizonte/MG, CEP: 30180-100 | Contato: (31) 3508-9121 | E-mail: sodioepotassio@hotmail.com

Recebido em 14/03/2019; Aceito em 04/04/2019

Resumo

A eficácia, a segurança e a credibilidade dos medicamentos magistrais dependem do estabelecimento das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias, porém a aplicação integral das análises de qualidade farmacopeicas é limitada nesses estabelecimentos. Os estudos de perfil de dissolução não são exigidos aos medicamentos magistrais, mas fornecem um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica e evitar a resistência bacteriana, no caso dos antimicrobianos. Neste estudo, os perfis de dissolução de três produtos magistrais de cápsulas de 500 mg de amoxicilina foram obtidos e comparados com o perfil de dissolução do medicamento referência. Todos os produtos avaliados atenderam ao critério de dissolução mínima de 80% (Q) em 90 minutos, estabelecido na Farmacopeia Brasileira. Apenas um dos medicamentos manipulados apresentou fator de semelhança superior a 50 em relação ao referência, critério mínimo para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes.

Palavras-chave: amoxicilina, manipulação, perfil de dissolução, cápsulas.

Abstract

Pharmacopoeia analysis have limited application to manufactures individual product on pharmacies. The efficacy, safety and credibility of these medicines depend mainly on of Good Manufacturing Practice Guidelines, defined by regulatory Agencies. The dissolution profile provides an indication of drug bioavailability. This is essential requirement to ensure effectiveness therapeutic and avoid microbial resistance in case of antibiotics. In this study, the dissolution profiles were performed for amoxicillin capsules 500 mg obtained from three pharmacies in Belo Horizonte/MG, Brazil. The profiles were compared to the reference drug. All evaluated products attended the criteria for dissolution according Brazilian Pharmacopoeia - 80% (Q) in 90 minutes. However, only one product demonstrated similar profile to the reference product.

Keywords: amoxicillin, manufactures, dissolution profile, capsules.



INTRODUÇÃO

Na terapia antimicrobiana, a escolha do fármaco, a adequação da dose, a adesão do paciente e a qualidade do medicamento formam os pilares essenciais para garantir a efetividade do tratamento. Por outro lado, o uso inadequado e abusivo pode acarretar na resistência bacteriana, levando a uma preocupação crescente e de monitoramento constante da Organização Mundial de Saúde (OMS) (ABRANTES et al., 2007; OMS, 2018).

A amoxicilina é um antimicrobiano beta-lactâmico de amplo espectro, usualmente indicada no tratamento de infecções respiratórias, otite média aguda, faringite bacteriana e infecção urinária (MELO et al., 2012; PAULO et al., 2011). A amoxicilina tri-hidratada em forma farmacêutica sólida é recomendada na 20ª lista de Medicamentos Essenciais da OMS (OMS, 2017), sendo frequentemente administrada na forma de cápsulas e manipulada em farmácias magistrais.

Estudos demonstram que a farmácia magistral apresenta melhor custo benefício para o usuário, quando comparado com outros setores farmacêuticos. Além do diferencial de preços, outros benefícios, como o tratamento personalizado e a exclusividade dos produtos, justificam a crescente demanda pelos medicamentos manipulados (BONFILIO et al., 2010; SCHESHOWITSCH et al., 2007).

A eficácia, a segurança e a credibilidade dos medicamentos magistrais dependem do estabelecimento das Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF). A aplicação integral das análises de qualidade farmacopeicas é limitada nas farmácias de manipulação. Entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece os ensaios mínimos exigidos ao controle da qualidade das preparações magistrais e officinais. Outros testes mais específicos são aplicáveis nos casos de manipulação de estoque mínimo ou análises trimestrais, como

forma de monitoramento do processo magistral (BARQUETTE et al., 2017; BRASIL, 2007).

Apesar dos produtos magistrais serem isentos dos ensaios relacionados à biodisponibilidade e à intercambialidade de medicamentos, os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral. Nesse sentido, o perfil de dissolução dos produtos manipulados fornece um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica, e, no caso dos antimicrobianos, evitar a resistência bacteriana (BRANDÃO, 2006; MARCOLONGO, 2003; SOUZA et al., 2007).

Neste estudo, o perfil de dissolução foi realizado para o medicamento referência de amoxicilina 500 mg cápsulas e para três produtos magistrais, obtidos em diferentes farmácias de manipulação em Belo Horizonte, MG.

METODOLOGIA

A determinação do perfil de dissolução foi realizada com seis cápsulas do medicamento referência (R), Amoxil® 500 mg (Lote: 2435). O ensaio também foi realizado com seis cápsulas dos medicamentos teste (T1, T2 e T3), correspondentes a três produtos magistrais de amoxicilina 500 mg, obtidas de três diferentes farmácias de manipulação em Belo Horizonte, MG.

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência foram obtidos de acordo com as especificações do teste de dissolução da Farmacopeia Brasileira (2010). O meio de dissolução foi 900 mL de água purificada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, com aparelhagem de cestas em velocidade de 100 rpm. Após o início do ensaio, foram coletadas alíquotas de 10 mL do meio nos tempos de 5, 10, 20, 30, 45, 60 e 90 minutos. A quantidade total de amoxicilina

dissolvida foi determinada em cada tempo de coleta, sem a reposição do meio, utilizando a técnica espectrofotométrica de absorção a 272 nm.

A amoxicilina tri-hidratada (IffectChemphar, lote: IFAM150511) foi utilizada como padrão de trabalho para construção da curva analítica. A curva foi construída com sete soluções, em triplicata, na faixa de concentração de 50,09 a 751,31 µg/mL de amoxicilina (Tabela 1), obtidas a partir da diluição da

solução estoque. A equação da reta foi estabelecida por regressão linear pelo método dos mínimos quadrados com auxílio do software Excel®.

Para o preparo da solução estoque, foi utilizado 360 mg do padrão de trabalho de amoxicilina tri-hidratada (equivalente a 313,05 mg de amoxicilina) dissolvidos em 250 mL de água purificada ($C_{\text{estoque}} = 1252,18 \mu\text{g/mL}$ amoxicilina).

Tabela 1 - Diluições para construção da curva analítica de amoxicilina.

Solução	Volume da solução estoque (mL)	Balão volumétrico qsp (mL)	Concentração (µg/mL)
1	1,0	25,0	50,09
2	2,5	25,0	123,22
3	5,0	25,0	250,44
4	7,5	25,0	375,66
5	10,0	25,0	500,90
6	12,5	25,0	626,09
7	15,0	25,0	751,31

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste foram comparados ao do medicamento referência utilizando o cálculo do fator f_2 (Figura 1), sendo n o número de tempos de coleta, R_t o valor de porcentagem dissolvida no tempo t obtido com o medicamento de referência e T_t o valor de porcentagem dissolvida no tempo t obtido com o medicamento teste. O fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens de fármaco dissolvidas entre dois produtos (BRASIL, 2010).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Figura 1 - Fórmula para o cálculo de f_2 .

Todas as análises foram realizadas nos Laboratórios de Química e de Farmacotécnica do Centro Universitário UNA, equipados com dissolutor marca Nova Ética, balança Gehaka BK300 e espectrofotômetro Femto 800 XI.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amoxicilina na forma tri-hidratada é normalmente utilizada na manipulação de formas farmacêuticas sólidas por ser a forma mais estável do fármaco. Ela é um sólido cristalino branco e pouco solúvel em água (entre 1 a 10 mg/mL a 25°C) (THAMBAVITA et al., 2017; OMS, 2018).

A biodisponibilidade absoluta para amoxicilina está compreendida entre 89,4 e 97%, quando administrada

em doses de 125 a 1000 mg via oral (THAMBAVITA et al., 2017). Essa biodisponibilidade pode ser alterada em decorrência de características do indivíduo e do medicamento. Nesse sentido, a padronização de uma formulação estável é fundamental para garantir a biodisponibilidade adequada e o sucesso na terapia farmacológica (SOUZA et al., 2007).

O perfil de dissolução é um ensaio *in vitro* que permite a construção da curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. Esse ensaio fornece um indicativo de biodisponibilidade de formas farmacêuticas sólidas, sendo indispensável seu estudo em medicamentos que são submetidos ao estudo de bioequivalência (BRASIL, 2010).

Vários fatores influenciam a dissolução de ativos, tais como a solubilidade, a forma cristalina, o tamanho de

partícula, a estrutura molecular, o grau de ionização, as características de difusão no meio de dissolução e a higroscopicidade (FONSECA, 2007; STORPIRTIS et al., 2004). Sendo assim, o método de dissolução deve ser discriminativo, de forma a ser capaz de detectar alterações significativas nas formulações e nos processos de fabricação dos medicamentos (MACHADO, 2012; CHORILLI et al., 2010).

Os perfis de dissolução dos medicamentos teste e referência (Figura 2) foram obtidos utilizando as condições estabelecidas no teste de dissolução descrito na Farmacopeia Brasileira (2010). O meio de dissolução foi água purificada e a quantificação do fármaco nas alíquotas foi realizada por técnica espectrofotométrica a 272 nm, a partir da curva analítica construída na faixa de concentração de 50,09 a 751,31 mcg/mL de amoxicilina (Figura 3).

Os valores de absorvância demonstraram relação linear com a concentração de amoxicilina no intervalo estudado. O coeficiente de correlação (r) foi superior a 0,99, conforme critério mínimo de linearidade, recomendado pela ANVISA (BRASIL, 2003).

A dissolução média de amoxicilina foi superior a 75% em 45 minutos para todos os medicamentos. Essa é uma característica típica de formas farmacêuticas de liberação imediata. No caso dos medicamentos R, T2 e T3, a dissolução pode ser considerada rápida, pois atinge patamares superiores a 85% da quantidade de fármaco dissolvida em 30 minutos do teste (BRASIL, 2010).

O teste de dissolução é um ensaio farmacopeico utilizado no controle de qualidade lote-a-lote da fabricação de medicamentos. Já o perfil de dissolução é aplicável, principalmente, nos casos de desenvolvimento de formulações, isenção do estudo de bioequivalência e alterações pós-registro (SOUZA et al., 2007; SILVA, 2000).

Todos os produtos avaliados atenderam ao critério de dissolução mínima de 80% (Q) em 90 minutos,

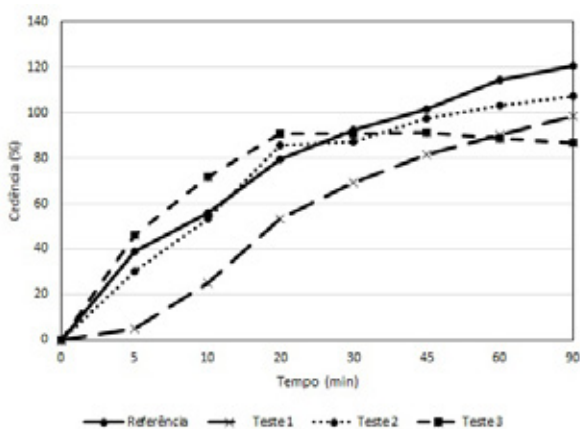


Figura 2 - Perfis de dissolução de cápsulas de amoxicilina 500 mg.

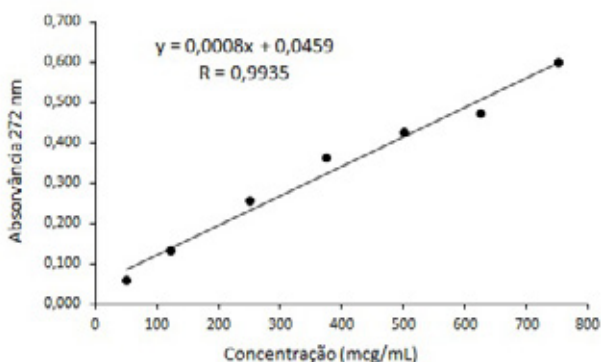


Figura 3 – Curva analítica de amoxicilina.



estabelecido na Farmacopeia Brasileira (2010). O fator de semelhança f_2 foi calculado para comparação dos perfis de dissolução dos medicamentos teste com o medicamento referência (Tabela 2). Pelos resultados, apenas o medicamento T2 apresentou um fator superior a 50, critério mínimo para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes (BRASIL, 2010).

Tabela 2 - Valores de f_2 dos medicamentos teste em relação ao medicamento referência.

	Teste 1	Teste 2	Teste 3
f_2	28,52	60,52	8,93

Em estudo da qualidade de medicamentos, CAIAFFA et al. (2002), analisaram 2 medicamentos manipulados e 3 medicamentos industriais de amoxicilina cápsulas, dos quais um dos medicamentos manipulados não cumpriu as especificações farmacopeicas. Em outro estudo similar, SCHESHOWITSCH et al. (2007), avaliaram os perfis de dissolução de cápsulas magistrais de piroxicam, desta vez comparadas ao medicamento de referência e ao genérico. Três produtos foram analisados e apenas um medicamento não apresentou similaridade, diante do resultado de dissolução muito inferior ao preconizado na Farmacopeia.

PAULO et al. (2011) realizaram um estudo comparativo do perfil de dissolução de cápsulas de amoxicilina obtidas em três farmácias magistrais com a formulação genérica do medicamento. Os pesquisadores verificaram que apenas um dos produtos apresentou conformidade com a Farmacopeia Brasileira. As diferenças nos perfis de dissolução foram atribuídas ao baixo teor das matérias-primas, à presença de impurezas e aos excipientes utilizados no preparo das cápsulas.

A amoxicilina é um fármaco que apresenta sua classificação no Sistema de Classificação

Biofarmacêutica (SCB) de acordo com a dose administrada. Os produtos que contêm doses menores ou iguais a 850 mg apresentam características da classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade). A dose de 1000 mg demonstra características da classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), enquanto que, doses superiores a 1000 mg, apresentam um comportamento típico da classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) (THAMBAVITA et al., 2017).

O SCB é utilizado como ferramenta regulatória que permite isentar os estudos de bioequivalência no registro de medicamentos, desde que sejam conduzidos os estudos de dissolução *in vitro* em substituição. Nessa classificação, os fármacos da classe I são os principais candidatos à bioisenção, quando formulados de modo que ocorra a rápida dissolução. Isso porque apenas a velocidade de esvaziamento gástrico será fator limitante para a absorção, sem a influência dos aspectos ligados à solubilidade e à permeabilidade (STORPIRTIS et al., 2004; BRASIL, 2011).

Os medicamentos manipulados não podem ser dispensados em substituição a medicamentos industrializados, sejam de referência, genéricos ou similares. Eles não possuem registro nos órgãos sanitários reguladores e são isentos dos ensaios de aferição ou indicação de intercambialidade. Entretanto, os estudos das formulações padronizadas nas farmácias de manipulação devem ser incentivados, de forma a assegurar a qualidade do processo magistral, do produto dispensado e garantir a efetividade na terapia com medicamentos magistrais.

CONCLUSÃO

Todos os produtos avaliados (R, T1, T2 e T3) apresentaram dissolução típica de forma farmacêutica de liberação imediata e atenderam à especificação do teste de dissolução preconizado na Farmacopeia Brasileira. Já na análise comparativa do perfil de



dissolução, apenas um dos produtos manipulados (T2) apresentou perfil considerado semelhante ao do medicamento referência. Considerando as características do fármaco e o desempenho da formulação, há evidência de que a biodisponibilidade de amoxicilina seja adequada na administração das cápsulas do produto T2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, P.M.; MAGALHÃES, S.M.S.; ACURCIO, F.A.; SAKURAI, E. Avaliação da qualidade das prescrições de antimicrobianos dispensadas em unidades públicas de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2002. *Cad. Saúde Públ.* 23(1): 95-104, 2007.
- BARQUETTE, B.C.; BELO, M.C.C.; SILVA, R.M.C.; COSTA, A.L. O. Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. *Infarma Cien. Farm.*, 29(2): 124-132, 2017.
- BONFILIO, R.; EMERICK, G.L.; NETTO JÚNIOR, A.; SALGADO, H.R.N. Farmácia Magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev. Baiana Saúde Públ.*, 34(3): 653-664, 2010.
- BRANDÃO, S.M.C. Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução. 2006. Rio de Janeiro. 48p. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária), Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 899, de 29 de Maio de 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 67, de 8 de Outubro de 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de Agosto de 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 37, de 03 de Agosto de 2011.
- CAIAFFA, M.C.; OLIVEIRA, D.L.; PINHEIRO, V.A.; GUERRA, M.O.; PINBO, J.J.R.G. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais: cinética de dissolução. *Rev. Lecta. Brag. Paulista*, 20(1): 77-90, 2002.
- CHORILLI, M.; SOUZA, A.A.; CORRÊA, F.; SALGADO, H.R.N. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Rev. Ci. Farm. Básica Apl.*, 31(1): 69-73, 2010.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa: Fundação Oswaldo Cruz, 2010. 2v.
- FONSECA, L.B. Desenvolvimento e validação de método de dissolução aplicado a suspensões orais de nimesulida. 2007. Rio de Janeiro. 159 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro.
- MACHADO, J.C. Desenvolvimento e validação de método discriminativo de dissolução para comprimidos revestidos de atorvastatina cálcica associado a dados in vivo. 2012. Porto Alegre. 86p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.
- MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. São Paulo. 127 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo.
- MELO, V.V.; DUARTE, I.P.; SOARES, A.Q. Guia de antimicrobianos. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2012. 62p.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). *ModelListofEssential Medicines*. 20.ed. Geneva: World Health Organization, 2017.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report Early implementation, 2016-2017*. Geneva: World Health Organization, 2018.
- PAULO, G.D.; MAZZUCO, A.P.; RODOLPHO, J.C.; SALGADO, H.R.N.; MORENO, A.H. Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. *Rev. Bras. Multidisc.*, 14(2): 50- 60. 2011.
- SCHESHOWITSCH, K.; PEREIRA, A.; CRUZ, A.; SILVA, M.A.S.; STULZER, H.K. Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de piroxicam. *Lat. Am. J. Pharm.*, 26(5): 645-6451. 2007.
- SILVA, A.C.P. O laboratório oficial na avaliação analítica. In: Rozenfeld S. *Fundamentos da Vigilância Sanitária*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 271-301 p.
- SOUZA, J.; FREITAS, Z.M.F.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da



relação dissolução/absorção. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, 43(4): 515-522, 2007.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.; RODRIGUES, D.; MARANHOS, D.A. equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma Cien. Farm.*, 16(9-10): 51-56, 2004.

THAMBAVITA, D.; GALAPPATTHY, P.; MANNAPPERUMA, U.; JAYAKODY, L.; CRISTOFOLETTI, R.; ABRAHAMSSON, B.; GROOT, D.W.; LANGGUTH, P.; MEHTA, M.; PARR, A.; POLLI, J.E.; SHAH, V.P.; DRESSMAN, J. Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. *J. Pharm. Sci.*, 106(10): 2930-2945, 2017.