

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO FARMÁCIA
LAÍS TEREZINHA SPIRANDELI**

**CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE CÁPSULAS DE
HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM 10 MG MANIPULADAS EM
FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE UBERABA/MG**

UBERABA/MG
2020

LAÍS TEREZINHA SPIRANDELI

CONTROLE FÍSICO-QUÍMICO DE CÁPSULAS DE HEMITARTARATO DE
ZOLPIDEM 10 MG MANIPULADAS EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DE
UBERABA/MG

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba,
como parte dos requisitos para conclusão do curso
de graduação em Farmácia.
Orientador: Prof. Renato Bortocan.

UBERABA/MG
2020

RESUMO

A insônia é, sem dúvida, na atualidade, o distúrbio do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população. Envolve dificuldade de iniciar o sono, permanecer dormindo ou ter um sono restaurador, com consequentes sofrimentos e prejuízos de desempenho. O hemitartrato de zolpidem é um medicamento sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, da classe das imidazopiridinas, indicado para o tratamento do transtorno da insônia. Além de se apresentarem em fórmulas oficinais também é possível realizar o tratamento através de medicamento manipulado. A realização do controle de qualidade nas farmácias de manipulação é de suma importância para que a qualidade microbiológica e físico-química dos insumos utilizados e dos produtos acabados seja assegurada, garantindo eficácia, segurança e credibilidade dos medicamentos manipulados e dispensados à população. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo determinar o peso médio, tempo de desintegração e dissolução, e a uniformidade de dose das cápsulas de zolpidem provenientes de duas farmácias da cidade de Uberaba/MG, afim de verificar se as mesmas, estão dentro das especificações exigidas, garantindo qualidade, eficácia e segurança à população. Todas as amostras cumpriram com as especificações, indicando que as mesmas foram produzidas seguindo as boas práticas de fabricação. Conclui-se então que o controle de qualidade é indispensável para o bom funcionamento e segurança nas farmácias de manipulação.

Palavra-chave: insônia, zolpidem, controle de qualidade;

ABSTRACT

Insomnia is undoubtedly the most common sleep disorder today, affecting 10 to 50% of the population. It involves difficulty initiating sleep, will remain asleep or have restorative sleep, with consequent suffering and impaired performance. Zolpidem hemitartrate is a non-benzodiazepine sedative-hypnotic medication, of the imidazopyridine class, indicated for the treatment of insomnia disorder. In addition to being presented in workshop formulas, it is also possible to carry out the treatment using the manipulated medication. Carrying out quality control in handling pharmacies is of paramount importance so that the microbiological and physical-chemical quality of the inputs used and the finished products is ensured, guaranteeing the efficacy, safety and credibility of the drugs handled and dispensed to the population. Therefore, the present work aims to determine the average weight, time of disintegration and dissolution, and the uniformity of dose of the zolpidem capsules from two pharmacies in the city of Uberaba / MG, in order to verify whether they are within the required specifications, guaranteeing quality, efficiency and safety to the population. All of them complied with the specifications, indicating that they were produced following good manufacturing practices. It is concluded, then, that quality control is indispensable for the proper functioning and safety in handling pharmacies.

Keyword: insomnia, zolpidem, quality control;

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVOS	9
2.1 OBJETIVO GERAL	9
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
3 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1 MATERIAIS	10
3.2 METODOLOGIA	10
3.2.1 Peso médio	10
3.2.2 Desintegração	12
3.2.3 Uniformidade de dose	13
3.2.4 Dissolução	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	16
4.1 RESULTADOS	16
4.1.1 Peso médio	16
4.1.2 Desintegração	18
4.1.3 Uniformidade de dose	18
4.1.4 Dissolução	23
4.2 DISCUSSÃO	25
4.2.1 Peso médio	25
4.2.2 Desintegração	26
4.2.3 Uniformidade de dose	27
4.2.4 Dissolução	28
5. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

A insônia é, sem dúvida, na atualidade, o distúrbio do sono mais comum, afetando de 10 a 50% da população (CLAUDINO, et al, 2010). A etimologia da palavra insônia vem do latim in-somnia, que é falta de sono (son-i, somnus) (HOUAISS, 2001, apud KUBOTA, A. M.A, 2013).

Ao contrário do que muitos pensam, insônia não é “não dormir” ou “dormir pouco”. (GUIMARÃES, F. S, 2010). É uma condição aflitiva caracterizada por alterações na iniciação ou manutenção do sono, além da diminuição da sua qualidade, levando a prejuízos clinicamente variados no dia seguinte, tais como na área social, profissional, acadêmica ou comportamental.

Para ser caracterizado como insônia, os sintomas, como por exemplo, dificuldade na iniciação ou manutenção do sono, despertar várias vezes na noite, irritabilidade, queda no desempenho, cansaço, dentre outros, devem rescindir três vezes por semana por no mínimo três meses. (STOLLER, 1994; MARTINEZ, 2009, apud KUBOTA, A. M.A, 2013).

A insônia é classificada em: insônia aguda, transitória ou de ajustamento (classificação quanto à duração). (PEREIRA, T. S, 2019). A importância de se realizar a diferenciação dos tipos de insônia em primária ou secundária se faz presente no momento da definição do tratamento deste paciente, uma vez que a insônia primária é solucionada apenas com tratamentos alternativos através de remédios caseiros e medidas não farmacológicas, já a secundária necessita de maior atenção, uma vez que está associada a outras doenças e, desta forma pode ser mais difícil de ser tratada (PEREIRA, T. S, 2019).

Devido a insônia ser considerada como um transtorno crônico, a psicofarmacologia que faz um estudo sobre os efeitos dos medicamentos no comportamento psicológico, começou a buscar um hipnótico que seja seguro para uso a longo prazo, e que mantenha um sono fisiológico, reparador e vital para a saúde humana, visto que o sono depende do equilíbrio psíquico, hormonal e neurológico, e o fato de dormir bem é fundamental para manter-se saudável e melhorar a qualidade de vida (CLAUDINO, et al, 2010).

Um dos principais fármacos que atendeu na necessidade em auxiliar no tratamento da insônia é o hemitartrato de zolpidem o qual é um medicamento sedativo-hipnótico não benzodiazepínico, da classe das imidazopiridinas. (KATZUNG, B. G, 2006).

O zolpidem apresenta-se na forma de pó cristalino higroscópico branco ou quase branco, ligeiramente solúvel em água, praticamente insolúvel em diclorometano; moderadamente solúvel em álcool metílico. Deve ser armazenado em recipientes hermeticamente fechados, protegidos da luz (MARTINDALE,1999).

É quimicamente denominado como hemitartrato de N, N-dimetil-2- [6-metil-2-(4-metilfenil) imidazo [1,2- α] piridin-3-il] acetamida, apresenta formula molecular $C_{19}H_{21}N_3O$, e pode ser observada sua formula estrutural na *Figura 1*. Seu peso molecular é 307,397 g/mol (DANG et al, 2011).

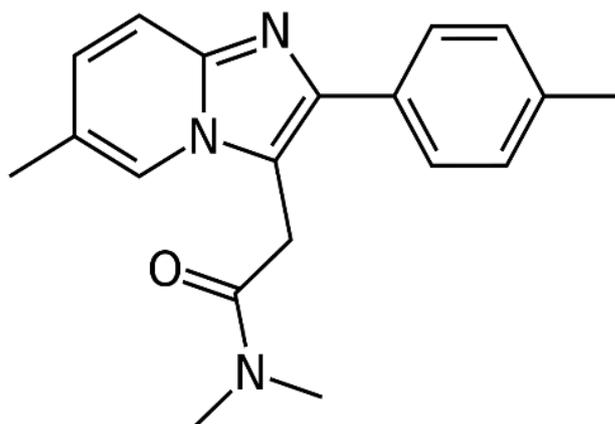


Figura 1 - Formula estrutural do zolpidem

Fonte: (PubChem, 2018.)

Os efeitos colaterais comuns da droga incluem sonolência (5%), tontura (5%), dor de cabeça (3%), sintomas gastrointestinais (4%), problemas de memória (1% a 2%), pesadelos (1% a 2%) e confusão (1% a 2%). Poucos outros efeitos colaterais incluem ataxia ou má coordenação motora, dificuldade em manter o equilíbrio, euforia e / ou disforia, aumento do apetite, aumento da libido, julgamento e raciocínio prejudicados, extroversão desinibida em ambientes sociais ou interpessoais e aumento da impulsividade (DANG et al, 2011).

O zolpidem é administrado por via oral e comercializado nas apresentações de comprimidos revestidos, comprimidos sublinguais e comprimidos de liberação modificada, nas concentrações de 5 mg, 6,25 mg, 10 mg e 12,5 mg.

Além de se apresentarem em fórmulas oficinais também é possível realizar o tratamento através de medicamento manipulado, que apresenta como vantagem a adequação de dose de acordo com o perfil de cada paciente, além de apresentar um menor custo se comparado ao industrializado, o que faz com que cada vez mais consumidores busquem as farmácias magistrais como uma alternativa para aquisição de medicamentos. (ADAMS, 2004; PINHO et al, 2011 apud SANTOS, B.W.L, 2014).

Devido ao grande aumento na procura por este tipo de medicamento, cresceu-se também a preocupação em atender os requisitos de qualidade para o produto final manipulado. O controle de qualidade na farmácia de manipulação é indispensável para assegurar a qualidade físico-química e microbiológica das matérias-primas e produtos acabados garantindo eficácia, segurança, qualidade e credibilidade aos medicamentos magistrais que são dispensados aos consumidores. (KOROLKOVAS, 1984)

As etapas para a produção dos medicamentos manipulados envolvem a pesagem do ativo e dos excipientes, tamisação, mistura de pós por ordem geométrica, enchimento das cápsulas, acondicionamento e rotulação das embalagens. São nas etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas em que há a maior ocorrência de desvios da qualidade (ANFARMAG, 2006).

Dentre os fatores que dificultam a realização do controle de qualidade nas farmácias magistrais, pode-se citar o alto custo, necessidade de investimento para adequação da área física e aquisição de equipamentos, realização de treinamento contínuo dos profissionais, complexidade de algumas análises, entre outros (BARBOSA, 2001 apud MARTINELLI, H.K et al, 2001)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo analisar as cápsulas de hemitartrato de zolpidem 10 mg, manipuladas em duas farmácias magistrais, do município de Uberaba/MG, afim de verificar se as mesmas, estão dentro das especificações exigidas, garantindo qualidade, eficácia e segurança à população.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar testes que permitem aprovar ou reprovar o fármaco, avaliando os parâmetros: uniformidade de dose, peso médio, perfil de dissolução e desintegração utilizando os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira 6º edição (2019).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os testes foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico da Universidade de Uberaba, utilizando cápsulas duras, contendo 10 mg de hemitartrato de zolpidem, manipuladas por 2 farmácias magistrais da cidade de Uberaba/MG, que por questões éticas serão designadas pelas letras A e B.

3.1 MATERIAIS

Para realização dos testes de controle de qualidade foram utilizados: papel manteiga, pinça, vidro de relógio, pipeta volumétrica e de graduação, pera de sucção, béquer, balão volumétrico de 250 ml, filtro de papel, funil, erlenmeyer

Dentre os equipamentos utilizados pode-se citar: Espectrofotômetro (FEMTO - Modelo 482); Balança analítica (AND - Modelo AG-200; Desintegrador - Nova Ética: 301/AC; Dissolutor – Nova ética – 299/6;

Reagentes e amostras: O reagente utilizado foi água. Foi utilizada como padrão uma matéria-prima de hemitartrato de zolpidem cedida por uma farmácia da cidade de Uberaba/MG. Foram adquiridas 60 cápsulas de zolpidem 10 mg, provenientes de duas farmácias de manipulação da cidade de Uberaba – MG. As amostras foram identificadas como: A e B .

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Peso médio

As pesagens são feitas em balanças de sensibilidade adequada, conforme a figura 2.

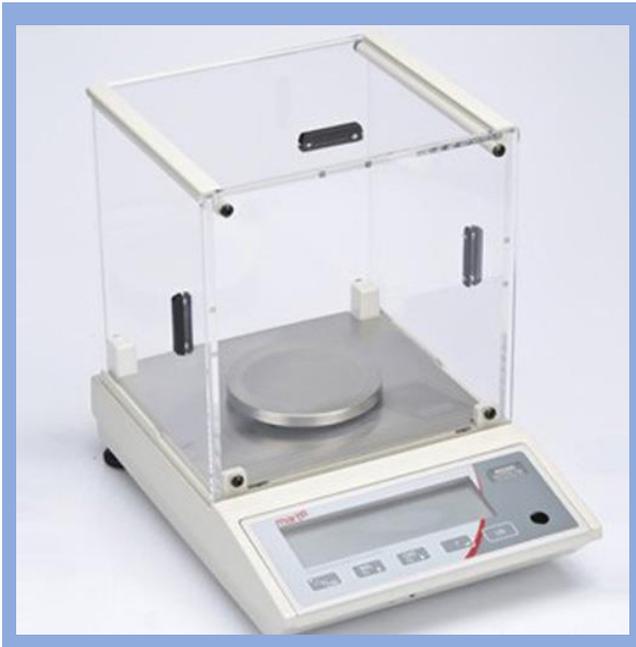


Figura 2 – Balança analítica
Fonte: (Marte Científica, 2018)

Em uma balança analítica, utilizando vidro de relógio e pinça, pesou-se 20 cápsulas de zolpidem manipuladas pela farmácia A e 20 cápsulas manipuladas pela farmácia B, em seguida, removeu todo o conteúdo das cápsulas e após limpeza adequada, pesou -se novamente estabelecendo a diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia.



Figura 3 – Determinação do peso Médio
Fonte: Arquivo Pessoal

3.2.2 Desintegração

Para realização do teste, utilizou-se o equipamento desintegrador.



Figura 4 – Desintegrador

Fonte: (Universidade de Uberaba,2020)

Utilizou-se dois béqueres de vidro adicionando 600ml de água destilada e colocou no aparelho, até atingir a temperatura de 37 ± 1 °C , em seguida, introduziu-se seis cápsulas de zolpidem manipuladas pela Farmácia A e pela Farmácia B em cada um dos tubos das cestas. Em seguida, acionou o aparelho, utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão, assim que as cápsulas se desintegraram cessou-se o movimento da cesta observando o tempo gasto.

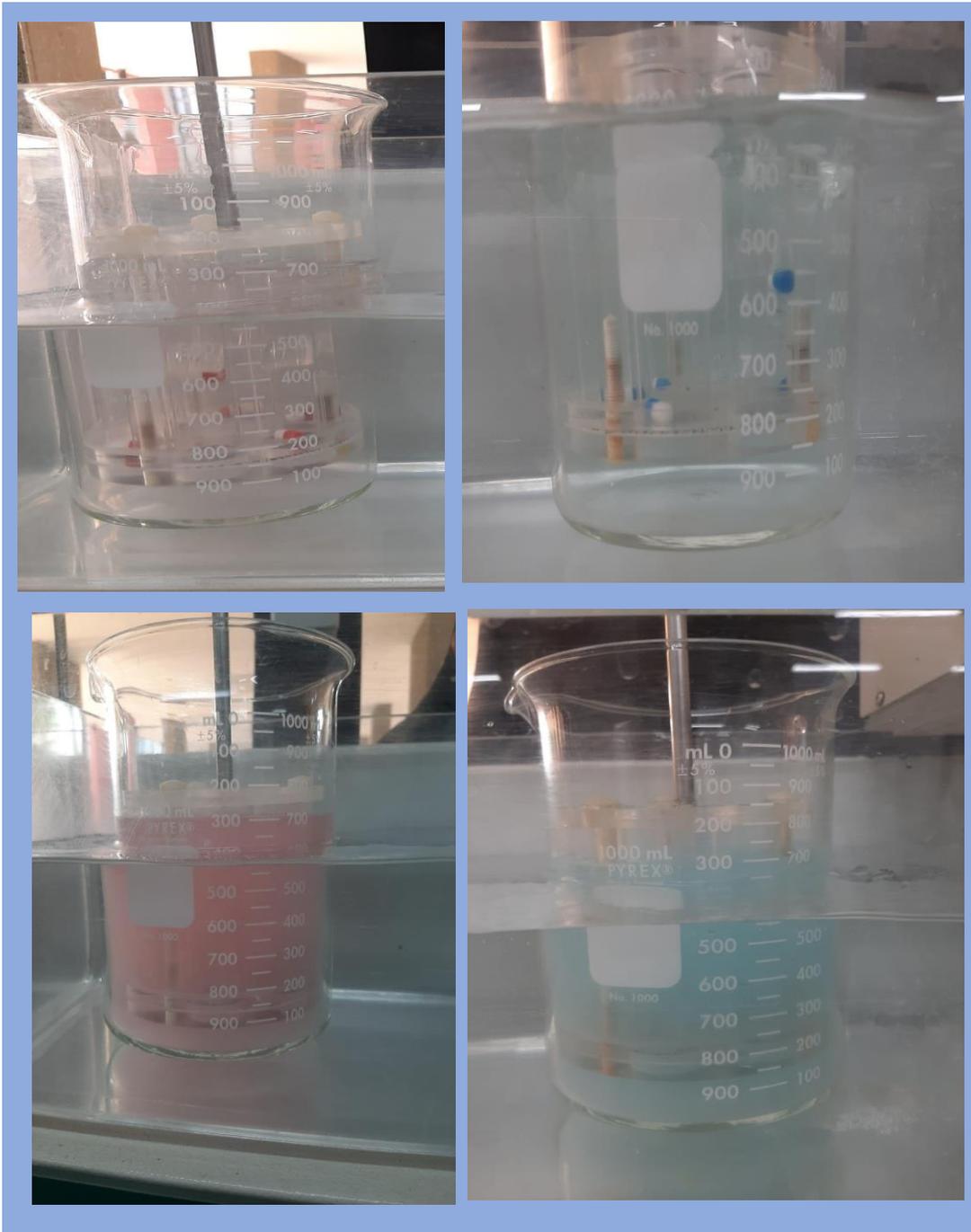


Figura 5 – Teste de desintegração

Fonte: Arquivo Pessoal

3.2.3 Uniformidade de dose

Iniciou-se pesando 10mg do padrão de zolpidem introduzindo no balão volumétrico de 250 ml. Pesou-se individualmente 10 cápsulas de cada farmácia, em seguida, foi retirado todo

o conteúdo das cápsulas, transferindo para um balão volumétrico de 250 ml e adicionou-se água até o menisco. Realizou-se a agitação dos balões por 5 minutos para solubilização, após solubilizar, foram filtradas em erlenmeyer e realizou-se as leituras das absorvâncias no espectrofotômetro em comprimento de onda (λ) de 254 nm.

3.2.4 Dissolução

Para realização desse teste, utilizou-se o aparelho dissolutor.



Figura 6 - Dissolutor

Fonte: (Ethik technology, 2018)

Foi adicionado 500 ml de água no recipiente do aparelho de dissolução, após, ligou-se o equipamento por meia hora para atingir a temperatura ($37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$), colocou-se as cápsulas manipuladas pela Farmácia A e B no copo do dissolutor, disparando o cronômetro do aparelho, foi realizado coletas seriadas ao completar 20 e 25 minutos, pipetando a amostra da região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto, sempre mantendo a agitação, e em seguida mediu-se a absorvância no espectrofotômetro.

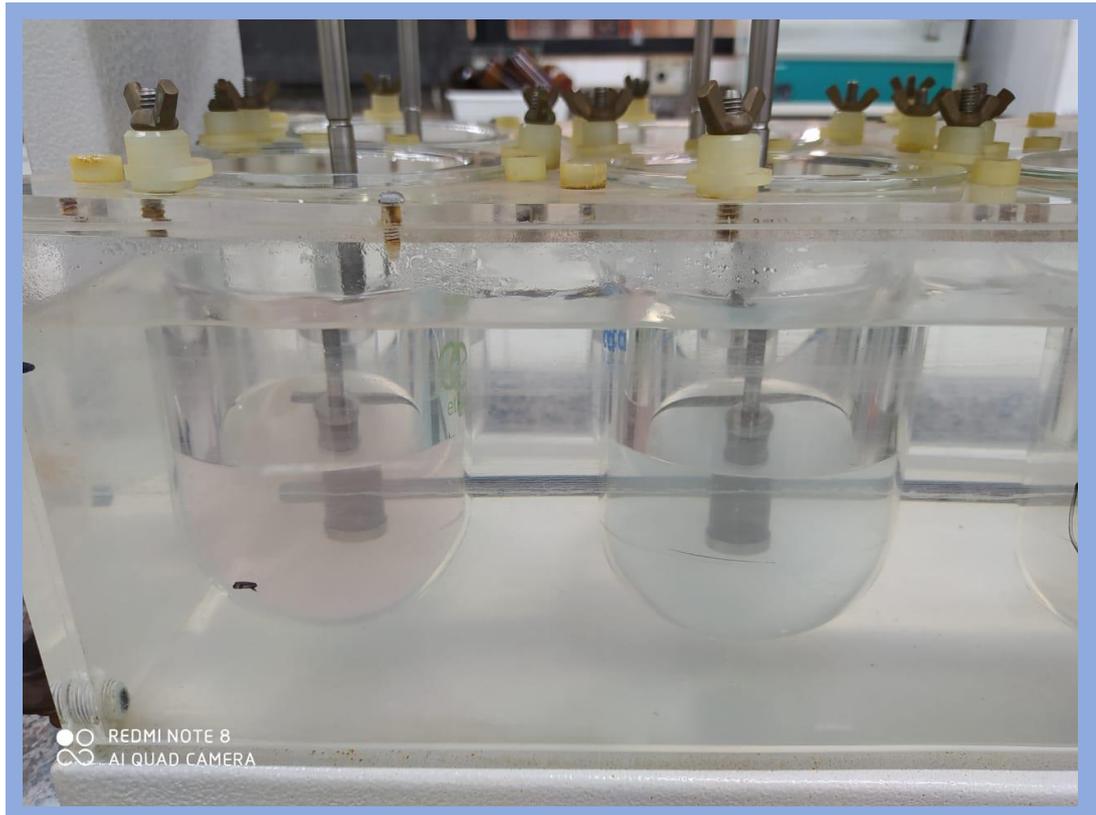


Figura 7– Teste de dissolução

Fonte: Arquivo Pessoal

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 RESULTADOS

4.1.1 Peso médio

O peso médio foi calculado estabelecendo a diferença de peso da cápsula cheia e vazia, em seguida, divide-se por 20 que é o total de cápsulas pesadas.

Tabela 1 : Valores de Peso médio da Farmácia A.

FARMÁCIA A		
CÁPSULA CHEIA	CÁPSULA VAZIA	DIFERENÇA DE PESO
0,1378	0,0403	0,0975
0,1351	0,0401	0,0950
0,1377	0,0398	0,0972
0,1327	0,0402	0,0925
0,1372	0,0393	0,0979
0,1373	0,0407	0,0966
0,1328	0,0393	0,0935
0,1363	0,0379	0,0984
0,1385	0,0415	0,0970
0,1358	0,0415	0,0943
0,1370	0,0396	0,0974
0,1373	0,0399	0,0974
0,1356	0,0387	0,0971
0,1358	0,0401	0,0957
0,1349	0,0403	0,0946
0,1327	0,0403	0,0924
0,1388	0,0380	0,1008
0,1380	0,0399	0,0981
0,1369	0,0400	0,0969
0,1355	0,0406	0,0949

Fonte: Próprio autor

$$\text{MÉDIA: } \frac{1,9252}{20} = 0,0962$$

$$+10\% = 0,1058$$

$$-10\% = 0,0865$$

Tabela 2: Valores de Peso médio da Farmácia B.

FARMÁCIA B		
CÁPSULA CHEIA	CÁPSULA VAZIA	DIFERENÇA DE PESO
0,1364	0,0391	0,0973
0,1310	0,0389	0,0921
0,1311	0,0388	0,0923
0,1390	0,0396	0,0994
0,1324	0,0385	0,0939
0,1316	0,0383	0,0933
0,1336	0,0391	0,0945
0,1353	0,0383	0,0970
0,1292	0,0390	0,0902
0,1343	0,0380	0,0963
0,1350	0,0391	0,0959
0,1306	0,0393	0,0913
0,1379	0,0388	0,0991
0,1279	0,0392	0,0887
0,1351	0,0387	0,0964
0,1349	0,0382	0,0967
0,1298	0,0385	0,0913
0,1345	0,0385	0,0960
0,1356	0,0393	0,0963
0,1303	0,0392	0,0911

Fonte: Próprio autor

$$\text{MÉDIA : } \frac{1,8891}{20} = 0,0944$$

$$+10\% = 0,1038$$

$$-10\% = 0,0849$$

4.1.2 Desintegração

O tempo gasto para que as cápsulas se desintegrassem estão registradas na tabela 3.

Tabela 3: Tempo de desintegração da Farmácia A e B.

AMOSTRA	TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO
Farmácia A	18 minutos e 42 segundos
Farmácia B	17 minutos e 51 segundos

Fonte: Próprio autor

4.1.3 Uniformidade de dose

Dados:

Absorbância Padrão: 0,420

Volume do balão: 250 ml

Massa do ativo: 10 mg

$$c = m/v$$

$$c = 10/250$$

$$c = 0,04 \text{ mg/mL}$$

$$\text{Abs} = \epsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,420 = \epsilon \cdot 0,04 \cdot l$$

$$\epsilon = \frac{0,420}{0,04}$$

$$0,04$$

$$\epsilon = 10,5$$

FARMÁCIA A

Tabela 4 : Valor unitário das cápsulas da Farmácia A.

C1:	0,0950	Abs:0,405
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$		
0,405= 10,5. c .l		
c = $\frac{0,405}{10,5}$	m= c. v	10 mg _____ 100%
c= 0,0385 mg/mL	m= 0,0385 . 250	9,64 mg _____ X
	m= 9,64 mg	X= 96,4%

C2:	0,0972	Abs:0,410
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,410= 10,5. c .1 c = <u>0,410</u> 10,5 c= 0,0390 mg/mL	m= c. v m= 0,0390 . 250 m= 9,75 mg	10 mg _____ 100% 9,75 mg _____ X X= 97,5%
C3:	0,0979	Abs:0,412
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,412= 10,5. c .1 c = <u>0,412</u> 10,5 c= 0,0392 mg/mL	m= c. v m= 0,0392 . 250 m= 9,8 mg	10 mg _____ 100% 9,8 mg _____ X X= 98%
C4:	0,0966	Abs:0,406
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,406= 10,5. c .1 c = <u>0,406</u> 10,5 c= 0,0386 mg/mL	m= c. v m= 0,0386 . 250 m= 9,65 mg	10 mg _____ 100% 9,65 mg _____ X X= 96,5%
C5:	0,0984	Abs:0,422
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,422= 10,5. c .1 c = <u>0,422</u> 10,5 c= 0,0401 mg/mL	m= c. v m= 0,0401 . 250 m= 10,02 mg	10 mg _____ 100% 10,02 mg _____ X X= 100,2%
C6:	0,0970	Abs:0,409
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,409= 10,5. c .1 c = <u>0,409</u> 10,5 c= 0,0389 mg/mL	m= c. v m= 0,0389 . 250 m= 9,72 mg	10 mg _____ 100% 9,72 mg _____ X X= 97,2%

C7:	0,0974	Abs:0,411
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,411= 10,5. c .1 c = <u>0,411</u> 10,5 c= 0,0391 mg/mL	m= c . v m= 0,0391 . 250 m= 9,77 mg	10 mg _____ 100% 9,77 mg _____ X X= 97,7%
C8:	0,0971	Abs:0,409
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,409= 10,5. c .1 c = <u>0,410</u> 10,5 c= 0,0389 mg/mL	m= c . v m= 0,0389 . 250 m= 9,72 mg	10 mg _____ 100% 9,72 mg _____ X X= 97,2%
C9:	0,0981	Abs:0,421
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,421= 10,5. c .1 c = <u>0,421</u> 10,5 c= 0,0400 mg/mL	m= c . v m= 0,0400 . 250 m= 10 mg	10 mg _____ 100% 10 mg _____ X X= 100%
C10:	0,0969	Abs:0,408
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,408= 10,5. c .1 c = <u>0,408</u> 10,5 c= 0,0388 mg/mL	m= c . v m= 0,0388 . 250 m= 9,7 mg	10 mg _____ 100% 9,7 mg _____ X X= 97%

Fonte: Próprio autor.

Média das porcentagens (\bar{X}) = 97,80% desvio padrão = 0,9059

Se $\bar{X} < 98,5\%$ então $M = 98,5$

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

$VA = 98,5 - 97,80 + 2,4 \cdot 0,9059$

$VA = 0,7 + 2,17$

$VA = 2,87$

FARMÁCIA B**Tabela 5:** Valor unitário das cápsulas da Farmácia B.

C1: 0,0973		Abs:0,412
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,412= 10,5. c .1 $c = \frac{0,412}{10,5}$ c= 0,0392 mg/mL	m= c. v m= 0,0392 . 250 m= 9,8 mg	10 mg _____ 100% 9,8 mg _____ X X= 98%
C2: 0,0994		Abs:0,427
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,427= 10,5. c .1 $c = \frac{0,427}{10,5}$ c= 0,0406 mg/mL	m= c. v m= 0,0406 . 250 m= 10,15 mg	10 mg _____ 100% 10,15 mg _____ X X= 101,5%
C3: 0,0945		Abs:0,401
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,401= 10,5. c .1 $c = \frac{0,401}{10,5}$ c= 0,0381 mg/mL	m= c. v m= 0,0381 . 250 m= 9,52 mg	10 mg _____ 100% 9,52 mg _____ X X= 95,2%
C4: 0,0970		Abs:0,408
Abs= $\varepsilon \cdot c \cdot l$ 0,408= 10,5. c .1 $c = \frac{0,408}{10,5}$ c= 0,0388 mg/mL	m= c. v m= 0,0388 . 250 m= 9,7 mg	10 mg _____ 100% 9,7 mg _____ X X= 97%

C5:	0,0991	Abs:0,425
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,425= 10,5. c .1 c = <u>0,425</u> 10,5 c= 0,0404 mg/mL	m= c. v m= 0,0404 . 250 m= 10,1 mg	10 mg _____ 100% 10,1 mg _____ X X= 101%
C6:	0,0963	Abs:0,404
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,404= 10,5. c .1 c = <u>0,404</u> 10,5 c= 0,0384 mg/mL	m= c. v m= 0,0384 . 250 m= 9,6 mg	10 mg _____ 100% 9,6 mg _____ X X= 96%
C7:	0,0964	Abs:0,406
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,406= 10,5. c .1 c = <u>0,406</u> 10,5 c= 0,0386 mg/mL	m= c. v m= 0,0386. 250 m= 9,65 mg	10 mg _____ 100% 9,65 mg _____ X X= 96,5%
C8:	0,0967	Abs:0,405
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,405= 10,5. c .1 c = <u>0,405</u> 10,5 c= 0,0385 mg/mL	m= c. v m= 0,0385 . 250 m= 9,62 mg	10 mg _____ 100% 9,62 mg _____ X X= 96,2%
C9:	0,0960	Abs:0,402
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,402= 10,5. c .1 c = <u>0,402</u> 10,5 c= 0,0382 mg/mL	m= c. v m= 0,0382 . 250 m= 9,55 mg	10 mg _____ 100% 9,55 mg _____ X X= 95,5%

C10: 0,0963	Abs:0,403
Abs= $\epsilon \cdot c \cdot l$ 0,403= 10,5. c .1 c = <u>0,403</u> 10,5 c= 0,0383 mg/mL	m= c. v m= 0,0383 . 250 m= 9,57 mg 10 mg _____ 100% 9,57 mg _____ X X= 95,7%

Fonte: Próprio autor

Média das porcentagens (\bar{X}) = 97,24% desvio padrão = 1,37

Se $\bar{X} < 98,5\%$ então M = 98,5

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

$$VA = 98,5 - 97,24 + 2,4 \cdot 1,37$$

$$VA = 1,26 + 3,29$$

$$VA = 4,55$$

4.1.4 Dissolução

Após as coletas seriadas, realizou-se espectrofotometria para avaliar os valores de material liberado.

Absorbância padrão : 0,420

$$C = \frac{m}{v}$$

$$C = \frac{10}{500}$$

$$C = 0,02 \text{ mg/ml}$$

$$\text{Abs} = \epsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,420 = \epsilon \cdot 0,02 \cdot 1$$

$$\epsilon = \frac{0,420}{0,02}$$

$$\epsilon = 21$$

FARMÁCIA A

Tabela 6 : Valores do teste de dissolução da Farmácia A.

TEMPO	ABSORBÂNCIA
20 min	0,360
25 min	0,414

Fonte: Próprio autor

Tempo 20 minutos:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,360 = 21 \cdot C \cdot 1$$

$$C = 0,360 / 21 = 0,0171 \text{ mg/mL}$$

$$0,0171 \text{ mg} \text{ ---- } 1\text{mL}$$

$$X \text{ ---- } 500 \text{ mL}$$

$$X = 8,57 \text{ mg}$$

$$10 \text{ mg} \text{ ----- } 100\%$$

$$8,57 \text{ mg} \text{ ----- } X$$

$$X = 85,7 \%$$

Tempo 25 minutos:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,414 = 21 \cdot C \cdot 1$$

$$C = 0,414 / 21 = 0,0197 \text{ mg/mL}$$

$$0,0197 \text{ mg} \text{ ---- } 1\text{mL}$$

$$X \text{ ---- } 500 \text{ mL}$$

$$X = 9,85 \text{ mg}$$

$$10 \text{ mg} \text{ ---- } 100\%$$

$$9,85 \text{ mg} \text{ ---- } X$$

$$X = 98,5 \%$$

FARMÁCIA B

Tabela 7 : Valores do teste de dissolução da farmácia B.

TEMPO	ABSORBÂNCIA
20 min	0,372
25 min	0,403

Fonte: Próprio autor

Tempo 20 minutos:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,372 = 21 \cdot C \cdot 1$$

$$C = 0,372 / 21 = 0,0177 \text{ mg/mL}$$

$$0,0177 \text{ mg} \text{ ---- } 1\text{mL}$$

$$X \text{ ---- } 500 \text{ mL}$$

$$X = 8,85 \text{ mg}$$

$$10 \text{ mg} \text{ ----- } 100\%$$

$$8,85 \text{ mg} \text{ ----- } X$$

$$X = 88,5\%$$

Tempo 25 minutos:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot l$$

$$0,403 = 21 \cdot C \cdot 1$$

$$C = 0,403 / 21 = 0,0191 \text{ mg/mL}$$

$$0,0191 \text{ mg} \text{ ---- } 1\text{mL}$$

$$X \text{ ---- } 500 \text{ mL}$$

$$X = 9,59 \text{ mg}$$

$$10 \text{ mg} \text{ ---- } 100\%$$

$$9,59 \text{ mg} \text{ ---- } X$$

$$X = 95,9 \%$$

4.2 DISCUSSÃO

A formulação de hemitartrato de zolpidem das duas farmácias de manipulação estão aprovadas nos testes de controle de qualidade.

4.2.1 Peso médio

O teste possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Para realizar o teste, é necessário determinar, previamente, o peso médio de unidades do lote. Se aplica a formas farmacêuticas: comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles, supositórios, pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis, pós para reconstituição de uso oral, granulados, géis, cremes, pomadas. Cada forma farmacêutica apresenta um procedimento especificado (FARMACOPEIA 6ª Edição, 2019).

Os resultados obtidos indicam conformidade quanto ao teste. Todas as formulações apresentaram-se dentro da faixa especificada, seguindo o limite de variação permitido para cápsulas duras, segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), que é de $\pm 10\%$ podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora dessa faixa.

Tabela 8: Peso médio

<i>Formas farmacêuticas em dose unitária</i>	<i>Peso médio</i>	<i>Limites de variação</i>
Comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, comprimidos efervescentes, comprimidos sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	80 mg ou menos mais que 80 mg e menos que 250 mg 250 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5% ± 5,0%
Comprimidos com revestimento açucarado (drágeas)	25 mg ou menos mais que 25 mg e até 150 mg mais que 150 mg e menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 15,0% ± 10,0% ± 7,5% ± 5,0%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5%
Supositórios e óvulos	independente do peso médio	± 5,0 %
Pós estéreis, pós liofilizados e pós para injetáveis	mais que 40 mg*	± 10,0%
Pós para reconstituição (uso oral)	menos que 300 mg 300 mg ou mais	± 10,0% ± 7,5%

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019.

O limite de variação aceitável para a farmácia A é de 0,1058 para menos e 0,0865 para mais, e para a farmácia B é de 0,1038 para menos e 0,0849 para mais.

4.2.2 Desintegração

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), o teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, indicando se o medicamento foi aprovado ou não. Como critério de aprovação, as cápsulas duras devem estar completamente desintegradas, não restando nenhum resíduo no aparelho, a não ser fragmentos insolúveis de consistência mole como, por exemplo, os invólucros.

As duas amostras submetidas ao teste de desintegração cumpriram a especificação estabelecida pela Farmacopeia Brasileira (2019), estando completamente desintegradas antes do tempo final de 45 minutos. O tempo de desintegração das duas amostras testadas, apresentaram valores próximos, podendo indicar diferentes condições de armazenamento dos invólucros e utilização de diferentes excipientes na formulação, que interferem no seu tempo de desintegração.

4.2.3 Uniformidade de dose

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas, assegurando a administração de doses corretas (FARMACOPEIA 6ª Edição,2019).

Pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. A aplicação de cada método será de acordo com a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco (FARMACOPEIA 6ª Edição,2019).

Tabela 9: Uniformidade de conteúdo

<i>Forma farmacêutica</i>	<i>Tipo</i>	<i>Subtipo</i>	<i>Dose e proporção do fármaco</i>	
			≥ 25 mg e $\geq 25\%$	< 25 mg ou $< 25\%$
Comprimidos	não-revestidos		VP	UC
	revestidos	filme	VP	UC
		outros	UC	UC
Cápsulas	duras		VP	UC
		moles	UC	UC
		suspensões, emulsões ou géis	UC	UC
		soluções	VP	VP

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019

Devido ao medicamento zolpidem apresentar peso de 10 mg, foi realizado o teste pela uniformidade de conteúdo, visto que apresenta peso < 25 mg . O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o *Valor de Aceitação (VA)* calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que $L1$ ($L1 = 15$), portanto, ambas as cápsulas estão aprovadas.

4.2.4 Dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução, ou seja, quantifica o material que está sendo liberado pela cápsula. O resultado é expresso em porcentagem (FARMACOPEIA 6ª Edição, 2019).

As condições experimentais vão depender do líquido de dissolução (precisa garantir a solubilidade e liberação do ativo) e o tipo de acessório que pode ser as cestas (utilizada para qualquer tipo de formulação, seja com densidade maior ou menor que o líquido de dissolução) e as pás (só podem utilizar em formulações com densidade maior que o líquido de dissolução).

Pela farmacopeia o tempo ideal de dissolução é o tempo para a cápsula liberar no mínimo 75% do seu ativo, portanto, ambas as cápsulas estão aprovadas neste teste.

5. CONCLUSÃO

Os resultados dos ensaios de controle de qualidade demonstraram que as cápsulas manipuladas de zolpidem provenientes das farmácias A e B foram aprovadas em todos os testes, indicando que os mesmos foram manipulados seguindo as boas práticas de fabricação, com a escolha correta dos excipientes, calibração dos instrumentos de pesagem, mistura adequada dos pós, encapsulação apropriada e armazenamento correto das formulações magistrais, visando obter produto com qualidade, garantindo eficácia e segurança.

Conclui-se então que o controle de qualidade é indispensável para o bom funcionamento e segurança nas farmácias de manipulação, sendo fundamental a realização de estudos de pré-formulação do medicamentos manipulados, além de um controle de qualidade rigoroso, garantindo aos consumidores medicamentos com equivalência terapêutica.

REFERÊNCIAS

ANFARMAG. **Controle de Qualidade na Farmácia Magistral - Especificação de Matérias primas, Leitura Crítica dos Certificados de Análise.** 2006. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/files/artigo-tecnico/20130725_111837_02519.pdf> Acesso em: 22 de abril de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007.**

BRASIL. ANVISA. **Farmacopeia Brasileira.** Brasília, v 1, 5ª ed, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>> Acesso em: 07 de maio de 2020.

CLAUDINO, L.S, et al. **Novos sedativos hipnóticos.** São Paulo, v.32, n.3, p. 288-293, 2010. Disponível em: < < <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v32n3/14.pdf> > Acesso em: 04 de maio de 2020.

DANG A, et al. **Role of zolpidem in the management of insomnia.** CNS Neurosci Ther. 2011. Disponível em : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6493830/>> Acesso em: 15 de abril de 2020.

FARKAS R. H et al. **Zolpidem and Driving Impairment — Identifying Persons at Risk.** N Engl J Med 2013. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1307972>> Acesso em: 05 de maio de 2020.

GUIMARÃES, F.S. Hipnóticos e ansiolíticos. In: FUCHS, F. D; WANNMACHER, L; **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional.** 4 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2010. Cap. 47, p. 711-729.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 9ª ed. Rio de Janeiro (RJ) : Guanabara Koogan, 2006.

KOROLKOVAS, A. **Análise farmacêutica.** Rio de Janeiro (RJ) : Guanabara Dois, 1984.

KUBOTA, A. M.A. **Aspectos da insônia no adulto e a relação com o desempenho ocupacional.** Brasília/ DF, 2013. Disponível em: <<https://www.bdm.unb.br/bitstream/10483/8091/1/2013>> Acesso em: 22 de abril de 2020.

MARTINDALE, W. **The complete drug reference**. 32 ed. Massachusetts: Pharmaceutical Press, 1999.

MARTINELLI, H.K et al. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná**. Maringá, v. 27, n. 2, p. 137-143, 2005. Disponível em: <file:///C:/Users/laiss/Downloads/1378-Texto%20do%20artigo-3713-1-10-20080326.pdf> Acesso em: 30 de abril de 2020.

PEREIRA, T. S. **Estudo de biodisponibilidade comparativa de hemitartrato de zolpidem comprimido sublingual vs comprimido orodispersível em participantes sadios de ambos os sexos, em jejum**. Campinas / SP, 2019. Disponível em: <http://taurus.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/333800/1/Pereira_ThaisDaSilva_M.pdf> Acesso em: 18 de maio de 2020.

SANTOS, B.W.L. **Estudo da qualidade físico-química de comprimidos similares e genéricos de nimesulida 100 mg e validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais**. Brasília, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/17436/1/2014_BeatrizWerneckLopesSantos.pdf> Acesso em: 02 de maio de 2020.