

UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA

MILENA BÁRBARA REIS LUZ

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL

UBERABA

2021

MILENA BÁRBARA REIS LUZ

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade de Uberaba como parte dos requisitos para a conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Renato Bortocan

UBERABA

2021

MILENA BÁRBARA REIS LUZ

EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade de Uberaba como parte dos requisitos para a conclusão do Curso de Farmácia.

Orientador: Renato Bortocan

Renato Bortocan

UBERABA

2021

Dedico este trabalho a Deus e meus pais que sempre me incentivaram, e que desde cedo, me ensinaram que não há limites para a busca de um sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Agradeço ao meu orientador Renato Bortocan por aceitar e conduzir o meu trabalho de pesquisa, apesar da intensa rotina de sua vida acadêmica. As suas valiosas indicações fizeram toda a diferença.

Agradeço a todos os meus professores do curso de Farmácia da Universidade de Uberaba pela excelência da qualidade técnica de cada um.

Agradeço meus pais Ademir e Érica e os demais familiares que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.

Agradeço aos meus amigos, em especial minha amiga e companheira de curso Jessica, que não está mais comigo na conclusão dessa jornada mais que vai estar sempre em meu coração.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

“No meio da confusão, encontre a simplicidade. No meio da discórdia, encontre a harmonia. No meio da dificuldade, reside a oportunidade”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Quando se fala em equivalência farmacêutica, associa-se o fato que ambos os fármacos possuam o mesmo fármaco (mesmo sal, base ou éster da molécula terapêutica ativa), dosagem de fármaco e forma, podendo ser avaliada por testes *in vitro* (Shagel e Yu, 1999; OMS, 1999). Pode-se considerar a bioequivalência um indicador de estudo entre medicamentos, embora não garantido. O omeprazol é um fármaco pertencente a classe dos inibidores da bomba de prótons ($H^+ / K^+ - ATPase$), que age diminuindo a secreção gástrica através da ligação irreversível nesta bomba localizada nos canalículos das células parietais do estômago e serve para tratar certas condições em que haja muita produção de ácido no estômago. O trabalho teve como objetivo avaliar a equivalência farmacêutica de cápsulas de omeprazol 20mg de uma farmácia de manipulação de Araxá-MG e uma indústria farmacêutica. Para isso foram realizados os testes de peso médio, desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010). As cápsulas de omeprazol 20mg manipuladas e as industriais foram aprovadas em todos os testes ambas validam a equivalência farmacêutica, atingindo o objetivo proposto por este trabalho.

Palavras chaves: Omeprazol; Equivalência Farmacêutica; Cápsulas; Manipulação.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1. Estrutura química do omeprazol.....	03
Figura 2. Conversão do omeprazol em sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal.....	05
Figura 3. Balança analítica utilizada para a realização do teste de peso médio	11
Figura 4. Desintegrador utilizado para a realização do teste de desintegração.....	12
Figura 5. Dissolutor utilizado para a realização do teste de dissolução.....	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas.....	11
Tabela 02. Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP).....	13
Tabela 3. Peso médio das cápsulas manipuladas de omeprazol.....	14
Tabela 4. Desintegração de cápsulas magistrais e industriais de omeprazol 20mg	15
Tabela 5. Resultados do teste de dissolução das cápsulas de omeprazol.....	15
Tabela 6. Avaliação da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 20 mg...	16
Tabela 7. Apresentação dos resultados do valor de aceitação das cápsulas de omeprazol.....	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RDC Resolução da Diretoria Colegiada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Omeprazol.....	02
1.2 Equivalência Farmacêutica.....	05
1.3 Cápsulas duras.....	06
1.4 Métodos gerais aplicados ao controle de qualidade de medicamentos.....	07
1.4.1 Peso médio.....	07
1.4.2 Desintegração.....	07
1.4.3 Dissolução.....	07
1.4.4 Uniformidade de doses unitárias.....	08
2 OBJETIVO	09
3 MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1 Aquisição das cápsulas.....	10
3.2 Peso médio.....	10
3.3 Desintegração.....	11
3.4 Dissolução.....	12
3.5 Uniformidade de doses unitárias.....	13
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
4.1 Peso médio.....	14
4.2 Desintegração.....	14
4.3 Dissolução	15
4.4 Uniformidade de doses unitárias	15

5 CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

A equivalência farmacêutica entre dois fármacos está relacionada à evidência de que ambos contêm o mesmo fármaco (mesma base, sal ou éster da mesma molécula terapeuticamente ativa), mesma forma e dosagem do fármaco, podendo ser avaliada por testes *in vitro* (Shagel e Yu, 1999; OMS, 1999). Portanto, pode ser considerado um indicador de bioequivalência entre os medicamentos em estudo, mas não pode ser garantido.

O omeprazol é um inibidor da bomba de prótons que reduz a acidez gástrica ao inibir a $H^+ / K^+ -ATPase$, enzima chamada bomba de prótons, que é responsável pela secreção de ácido clorídrico na cavidade gástrica e está localizada nos canalículos das células parietais do estômago, ela quem leva Íons H^+ das células parietais para o lúmen gástrico. Ao inibir essa bomba de prótons, a acidez gástrica diminuirá (MORI et al., 2016).

Este medicamento é usado para tratar a secreção excessiva de suco gástrico que acontece em algumas condições, como úlceras gástricas que ocorrem no estômago ou úlceras duodenais e refluxo gastroesofágico que ocorrem no início do intestino. Também é usado no tratamento de úlceras associadas a infecções causadas por *Helicobacter pylori* em combinação com antibióticos. O omeprazol também pode ser usado em pacientes com doença de Zollinger-Ellison, quando há hiperacidez. Também é usado para tratar uma outra condição que causa acidez estomacal, azia, indigestão ou arrotos, chamada dispepsia. (OMEPRAZOL, 2021)

A matéria-prima do omeprazol é mais frequentemente vendida na forma de microgrânulos gastroresistentes (pellets), porque é instável em pH ácido e, portanto, não pode ser degradada rapidamente em pH baixo, como é o pH estomacal e os pellets possibilitam a veiculação do fármaco para a administração adequada e efeito terapêutico ao paciente (STORPIRTIS, et al., 2018)

Dentre as formas farmacêuticas sólidas disponíveis, as cápsulas de gelatina dura vêm em diferentes tamanhos e são as mais manipuladas. Boa aceitabilidade relacionada ao uso pelo paciente, facilidade de produção e versatilidade, baixo custo e facilidade de administração estão entre as vantagens dessas formulações. As cápsulas duras são compostas por duas conchas, um corpo e uma tampa, com

extremidades arredondadas, cheias de substâncias ativas sólidas e excipientes. (FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA 2ª ed., 2012).

As farmácias magistrais brasileiras reapareceram no final da década de 1980, com um diferencial mais econômico, fazendo com que se destacasse das demais. Em 8 de outubro de 2007, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC N°67, que dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias e oferece garantias de segurança para o uso de medicamentos manipulados. (ANVISA, 2007).

Em comparação com os medicamentos industrializados, a farmácia magistral apresenta algumas vantagens, como tratamento individualizado, menor custo e administração que pode ser facilitada. Porém, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é impossível garantir o mesmo controle de qualidade na indústria farmacêutica e nas farmácias magistrais. Com essa realidade em mente, é importante implantar padrões rígidos e avaliações de qualidade para que as farmácias não percam sua credibilidade e possam garantir a equivalência dos medicamentos aos pacientes. A RDC 67/200710 estabelece as medidas necessárias para a implementação adequada desses controles.

Diante do exposto, o trabalho teve como objetivo avaliar a equivalência farmacêutica de cápsulas de omeprazol 20mg de uma farmácia de manipulação de Araxá-MG e uma indústria farmacêutica. Para isso foram realizados os testes de peso médio, desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010)

1.1 Omeprazol

O omeprazol é um fármaco que pertence a classe dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBP), eles inibem a secreção de ácido gástrico, por meio do bloqueio específico e irreversível da bomba de prótons (H⁺/K⁺ATPase) presente na célula parietal gástrica (CFF, 2012).

Em 1988 o omeprazol foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration), agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, após demonstrar resultados satisfatórios em humanos e foi considerado o

fármaco mais vendido, em todo o mundo, nos anos 90. Desde 1960 que a empresa farmacêutica Astra® procurava um fármaco capaz de inibir a fase final da produção gástrica: a bomba de prótons das células parietais do estômago (INACIO, 2012).

Os fármacos inibidores da bomba de prótons, são os mais potentes supressores da secreção de ácido gástrico. Além do omeprazol temos mais quatro fármacos para uso clínico: pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol e rabeprazol. Esses fármacos em doses típicas, diminuem a produção diária de ácido em 80 a 95% (BRUNTON, LAZO e PARKER, 2010).

Este fármaco pertence à família dos benzimidazóis, é um 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, cuja fórmula empírica é $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ e apresenta um peso molecular de 345,42 (AstraZeneca, 2012). Por ser uma base fraca, ele se dirige e acumula em compartimentos ácidos; sua característica lipofílica lhe permite penetrar, facilmente, as membranas celulares; e é altamente instável em pH ácido, por isso é revestido por uma cápsula gastro-resistente, que libera o fármaco somente após a passagem pelo estômago (INACIO, 2012).

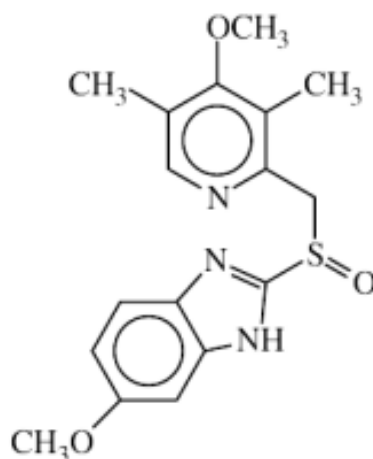


Figura 1. Estrutura química do omeprazol

Fonte:<http://www.pergamum.univale.br/pergamum/tcc/Avaliacaodasprescricoescontendoomeprazoleassociacoesnafarmaciapublicadegovernadorvaladares.pdf>. Acesso em 19 de outubro, 2021.

A sua estrutura química, representada na figura 1, contém um grupo sulfóxido, o que lhe confere o estatuto de mistura racémica, constituída por 2 isómeros, R e S (moléculas de forma idêntica, mas invertida, sobreponíveis em frente ao espelho), numa proporção de um para um. O isómero S do omeprazol está associado, no humano, a uma biodisponibilidade e potencialidade para inibir a secreção gástrica bastante superior (INACIO, 2012).

O omeprazol é administrado como pró-fármaco inativo. Como é um fármaco instável em PH ácido, ele é administrado na forma de microgrânulos gastrorresistentes para proteger o fármaco na passagem pelo estômago. O revestimento entérico se dissolve e o pró-fármaco é absorvido após passar através do estômago para o intestino. (STORPIRTIS, et al., 2018).

Uma vez que o omeprazol possui características básicas fracas, este se difunde prontamente através das membranas lipídicas dos canalículos secretores ácidos das células parietais. Dentro dos canalículos, o pró-fármaco é ativado por um processo catalisado por prótons, rapidamente sofrendo conversão à molécula ativa: uma sulfenamida tiofílica ou ácido sulfênico. Essa forma ativa reage com a enzima H⁺/K⁺ATPase, inativando-a irreversivelmente (Figura 2). O omeprazol também inibe seletivamente a anidrase carbônica da mucosa gástrica, o que pode contribuir para as suas propriedades de supressão ácida (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2005).

As cápsulas de omeprazol 20mg devem ser administradas por via oral, antes das refeições, preferencialmente pela manhã. O omeprazol possui uma meia-vida em torno de 1,5 horas. Mas a inibição da secreção de ácido alcança 24 horas devido a inativação irreversível da bomba de prótons. São necessárias pelo menos 18 horas para a síntese de novas moléculas da bomba de H⁺, K⁺- ATPase. Para que o fármaco inative as bombas de prótons é necessário em torno de 3 a 4 dias para garantir todo potencial inibidor do ácido (KATZUNG, 2010).

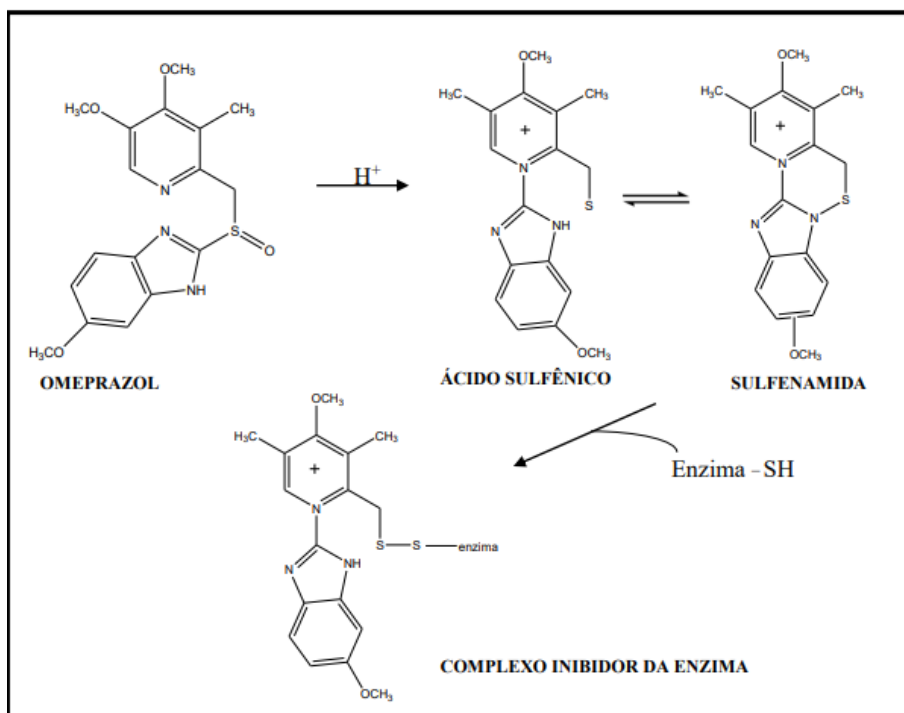


Figura 2. Conversão do omeprazol em sulfenamida nos canalículos ácidos da célula parietal.

Fonte: (GILMAN;HARDMAN; LIMBIRD, 2005).

1.2 Equivalência Farmacêutica

Segundo a RDC nº 31/2010 que dispõe a definição de equivalentes farmacêuticos e de ensaios informativos:

Equivalentes Farmacêuticos: são medicamentos que possuem mesma forma farmacêutica, mesma via de administração e mesma quantidade da mesma substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, desde que bem estabelecidos para a função destinada. Devem cumprir com os mesmos requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, normas ou regulamentos específicos aprovados/referendados pela Anvisa ou, se não encontrados, utilizar outros parâmetros para atestar a qualidade e desempenho.

Para a produção do medicamento, o fabricante deve seguir com as mesmas especificações *in vitro*, em relação ao medicamento de referência. Desde que essas diferenças não comprometam a bioequivalência entre os produtos, a formulação e o processo de fabricação podem não ser idênticos, o que geralmente ocorre devido

aos diferentes fornecedores de matérias-primas e equipamentos. (STORPIRTIS, et al., 2018)

1.3 Cápsulas duras

De acordo com a ANVISA forma farmacêutica é definida como o estado final de apresentação das substâncias ativas após uma ou mais operações farmacêuticas executadas com ou sem adição de excipientes, a fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, com características apropriadas a uma determinada via de administração. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010), classifica-se as formas farmacêuticas em: líquidas, sólidas, semissólidas e gasosas.

As cápsulas gelatinosas duras, ganham destaque entre as formas farmacêuticas sólidas por serem manipuladas e disponíveis no mercado nos mais diversos tamanhos, possuem grandes vantagens o que faz com que sejam mais aceitáveis pelo paciente. As cápsulas duras são formadas por dois invólucros, corpo e tampa, com extremidades arredondadas, e o seu preenchimento se dá com a substância ativa e excipientes na forma sólida (FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA 2ª ed., 2012).

A produção de cápsulas pelas farmácias magistrais tem como método de produção de cápsulas, a mistura das matérias-primas, em seguida a transferência da mistura dos pós para o tabuleiro onde já estão as cápsulas para no fim distribuir entre elas a mistura de matérias-primas (ALLEN et al., 2007). Esse processo pode apresentar alguns pontos críticos como falta de uniformidade de dose e teor de princípio ativo entre as unidades, acarretando inefetividade de tratamento com sub ou superdosagem. Por isso, faz-se necessário o controle de qualidade para assim evitar e corrigir essas não-conformidades (SILVA, 2007; FERREIRA, 2008; LAPORTA et al., 2013).

Na produção de cápsulas devem ser cumpridas as especificações exigidas nas Farmacopeias e Compêndios Oficiais, que estabelecem limites mínimos de aceitabilidade e ensaios que devem ser realizados para garantir sua qualidade. De acordo com a RDC nº 67 de 2007, para preparações das formas sólidas, as farmácias magistrais e oficinais, no mínimo, devem realizar os seguintes ensaios

descrição, aspecto, características organolépticas e peso médio. (BRASIL, 2007; GIANOTTO et al., 2008).

1.4 Métodos gerais aplicados ao controle de qualidade de medicamentos

1.4.1 Peso médio

O teste de determinação de peso é aplicável a formas de dosagem sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos e revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios) e formas de dosagem sólidas embaladas em recipientes para dose unitária (pó estéril, pó liofilizado, pós para injeção e pós para reconstituição de uso oral) e formas farmacêuticas sólidas e semissólidas (grânulos, pós, géis, cremes, pomadas e pós reconstituídos) embalados em recipientes para doses múltiplas. Com esse teste, há possibilidade de averiguar o peso uniforme em unidades de um mesmo lote. (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010).

1.4.2 DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração é aplicável a comprimidos não revestidos, comprimidos revestidos por filme, comprimidos, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e cápsulas moles. No entanto, não se aplica a comprimidos e cápsulas de liberação controlada (liberação prolongada) (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010). Este teste permite que você verifique se os comprimidos e cápsulas se desintegram dentro de um limite de tempo especificado. O teste é definido como o estado em que nenhuma cápsula ou comprimido de teste permanece na tela metálica de um dispositivo denominado desintegrador, exceto por fragmentos insolúveis do revestimento do comprimido ou do invólucro da cápsula (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª ed., 2010).

1.4.3 Dissolução

Define-se teste de dissolução como o processo pelo qual o fármaco fica disponível para absorção pelo corpo e conseqüentemente promover efeito terapêutico. Este teste pode determinar a quantidade de ingredientes ativos

dissolvidos no meio de dissolução quando o meio de dissolução é submetido à ação de um dispositivo denominado dissolutor. O método e o tempo de dissolução estão especificados na monografia do fármaco (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª edição, 2010).

1.4.4 Uniformidade de doses unitárias

O teste de uniformidade de dose unitária permite avaliar o teor de substância ativa de cada unidade do lote e verificar se a quantidade é uniforme na unidade testada. Este teste é aplicável a formas farmacêuticas contendo um único medicamento ou vários ingredientes ativos (Farmacopéia Brasileira 5ª Edição, 2010).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo avaliar a equivalência farmacêutica de cápsulas de omeprazol de 20mg industrializadas e manipuladas através de testes peso médio, desintegração, dissolução e uniformidade de doses unitárias pelo método uniformidade de conteúdo conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010).

3.MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Aquisição das cápsulas

As amostras do omeprazol de 20mg foram adquiridas em uma farmácia de manipulação do município de Araxá-Mg. Amostras manipuladas e uma caixa com cápsulas industrializadas com o intuito de avaliar a sua qualidade. Os testes de controle de qualidade foram realizados no Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade de Uberaba, Campus Aeroporto. Realizou-se os seguintes testes:

3.2 Peso médio

De acordo com o preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010), as determinações do Peso Médio das cápsulas foram feitas através da pesagem individual de 20 unidades de cápsulas de omeprazol, em seguida o conteúdo de cada uma foi removido, limpou adequadamente e pesou novamente em balança analítica (Figura 2). O peso médio do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Não são toleradas fora dos limites especificados mais que duas unidades conforme Tabela 1. Em se tratando do peso médio do conteúdo, nenhuma unidade deverá estar abaixo ou acima do dobro das porcentagens indicadas. Os valores do peso médio foram obtidos através da equação 1.

Equação 1:

$$\text{Peso Médio} = \frac{\text{Somatório do peso individual de cada cápsula}}{n}$$

Em que n é o nº de unidades pesadas.



Figura 3. Balança analítica utilizada para a realização do teste.

Fonte: <https://www.gehaka.com.br/produtos/linha-pesagem/balancas-analiticas/aq200>. Acesso em 27 de outubro, 2021.

Tabela 1. Critério de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas.

Formas farmacêuticas	Peso médio	Limites de variação
Cápsulas duras e moles	menos que 300 mg	$\pm 10,0\%$
	300 mg ou mais	$\pm 7,5\%$

Fonte: Tabela adaptada da Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010a)

3.3 Desintegração

O teste foi realizado com três cápsulas de cada formulação. Foram colocadas três cápsulas manipuladas e três industriais em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador (Nova Ética, Brasil), (Figura 3) nas seguintes condições: meio (água ultrapura), temperatura (37 ± 1 °C), tempo máximo (30 minutos). Todas as cápsulas

devem estar completamente desintegradas, ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole (FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ªed., 2010).



Figura 4. Desintegrador utilizado para a realização do teste.

Fonte: <https://www.ocompra.com/brasil/item/dissolutor-desintegrador-de-comprimidos-3-provas-nova-etica-878228468/>. Acesso em: 27 de outubro, 2021.

3.4 Dissolução

O perfil de dissolução das amostras foi determinado utilizando um dissolutor automático (Nova Ética, Modelo 299, Brasil) (Figura 3) e executado nas seguintes condições: meio de dissolução: ácido clorídrico (HCl) 0,1 M, 500 mL, à temperatura constante de $37 \pm 0,5$ °C, aparelhagem cestas, 138 rpm, e tempo de 30 minutos. Alíquotas de 50 mL foram coletadas após 30 minutos. Após o ensaio, as amostras foram filtradas em filtro de membrana 0,45 µm (PTFE) e analisadas por CLAE.



Figura 5. Dissolutor utilizado para a realização do teste.

Fonte: <https://produto.mercadolivre.com.br/MLB-1611348085-dissolutor-de-comprimidos-nova-etica-mod-299-no-estado- JM> Acesso em: 27 de outubro, 2021.

3.5 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. A aplicação de cada método considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Aplicação do método de Uniformidade de Conteúdo (UC) ou de Variação de peso (VP).

Forma farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			≥ 25 mg e $\geq 25\%$	<25 mg e $<25\%$
Cápsulas	Duras		VP	UC
	Moles	Suspensões, emulsões ou géis	UC	UC
		soluções	VP	VP

Fonte: Tabela adaptada da Farmacopeia Brasileira V (2010a).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Peso médio

O peso médio constitui um parâmetro importante para o controle de qualidade de rotina das farmácias de manipulação e indústrias farmacêuticas, pois esta ferramenta visa informar a homogeneidade em cada forma farmacêutica produzida e ainda detecta desvio de qualidade na técnica empregada na manipulação. A não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE et al., 2007).

As determinações do peso médio, maior e menor peso encontrado das amostras estão representadas na Tabela 3.

Tabela 3. Peso médio das cápsulas manipuladas de omeprazol.

<i>Amostras</i>	<i>Peso médio (g) (± limite de variação)</i>	<i>Menor peso encontrado (g)</i>	<i>Maior peso encontrado (g)</i>
<i>Manipulado</i>	0,2446 (+0,2690 e 0,2202)	0,2310	0,2571
<i>Industrial</i>	0,2387 (+ 0,2625 e 0,2149)	0,2292	0,2456

Fonte: Próprio autor.

É possível observar que as amostras das cápsulas de omeprazol manipuladas e industriais encontra-se dentro dos limites de variação permitidos, assim demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas, ou seja, o processo de encapsulação foi realizado de forma correta.

4.2 Desintegração

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ªed (2010), o tempo máximo permitido para a desintegração de cápsulas duras é de 45 minutos. Os resultados obtidos na desintegração das amostras são demonstrados na

Tabela 4. Observou-se que as amostras cumpriram com as especificações do teste. Comparando-se o tempo máximo de desintegração das amostras do fármaco industrializado e manipulado, obteve: 13 minutos e 05 segundos para o fármaco Industrializado e o mínimo foi de 12 minutos e 08 segundos para o fármaco manipulado.

Tabela 4. Desintegração de cápsulas magistrais e industriais de omeprazol 20 mg.

<i>Amostras</i>	<i>Tempo de desintegração</i>
<i>Manipuladas</i>	12 min e 08 seg
<i>Industriais</i>	13 min e 05 seg

Fonte: Próprio autor.

4.3 Dissolução

Este teste quantifica a substância ativa dissolvida no meio. Este ensaio está relacionado com a biodisponibilidade do fármaco no organismo (DEFÁVERI, 2012).

Foram calculadas as concentrações de três cápsulas manipuladas e três industriais após 45 minutos empregando água como meio de dissolução e agitação constante de 105 rpm. O teste foi realizado empregando o cesto de dissolução para cápsulas. O doseamento foi feito por Espectrofotometria UV-Vis

Tabela 5. Resultados do teste de dissolução das cápsulas de omeprazol.

<i>Tempo</i>	<i>Cápsulas manipuladas</i> <i>(Teor médio %)</i>	<i>Cápsulas industriais</i> <i>(Teor médio %)</i>
<i>45 minutos</i>	99,5	99,75

Fonte: Próprio autor.

4.4 Uniformidade de doses unitárias

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada (DIAS, 2012).

Com o teste de determinação de conteúdo unitário das cápsulas manipuladas e industrializadas em questão, foi possível encontrar o Teor estimado (Tabela 5).

Tabela 6. Avaliação da uniformidade de dose das cápsulas de omeprazol 20 mg.

CÁPSULAS INDUTRIAS (n)	Teor (%)	Cápsulas manipuladas (n)	Teor (%)
1	101,5%	1	102,8%
2	97,9%	2	97,7%
3	97,5%	3	99,7%
4	99,5%	4	95,0%
5	99,6%	5	101,0%

Fonte: Próprio autor.

As concentrações médias de ativo encontrada nas cápsulas industriais apresentaram valor de 99,2% enquanto para as cápsulas manipuladas o valor foi de 99,24%. A variação aceitável é de $\pm 10\%$, sendo estabelecido o intervalo de concentração de 90% a 110%.

O Valor de Aceitação calculado para as 10 primeiras unidades testadas não deve ser maior que L1 ($L1 = 15$), conforme Farmacopeia Brasileira (2019). O doseamento foi realizado empregando o Método de Variação de Peso através de análise por Espectrofotometria UV-Vis.

Tabela 7. Apresentação dos resultados do valor de aceitação das cápsulas de omeprazol

Amostra	Manipulado	Industrial
Valor de aceitação	6,4	3,4

Fonte: Próprio autor.

5. CONCLUSÃO

Os testes físico-químicos garantem a segurança e eficácia do medicamento para o uso dos pacientes, gerando assim a aceitação e a confiança, extremamente relevantes para a saúde pública. Conclui-se que as cápsulas de omeprazol 20mg manipuladas adquiridas em uma farmácia magistral da cidade de Araxá-Mg e as industriais foram aprovadas em todos os testes físico-químicos realizados. Ambas validam a equivalência farmacêutica, atingindo o objetivo proposto por este trabalho.

REFERÊNCIAS

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

BRASIL, 2007. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução – RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007: Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 08 de outubro de 2007.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Vol.1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª ed. Vol.2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2010.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.** Ed. McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 11.ed.2006.

CFF, Conselho Federal de Farmácia. **Uso racional de inibidores da bomba de prótons (IBP),** 2012. [Internet] disponível em: <<http://www.cff.org.br/pagina.php?id=486&menu=3&titulo=Cebrim+Informa%3A+01%2F2012>>. Acesso 03/11/2021.

DEFÁVERI, M. A. S; LAPORTA, L. V.; et al. Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disc. Scientia.** v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

DIAS, I.L.T.; ZANOTTI, A. C.; CREVELIN, C. A. **Revista Eletrônica de Farmácia,** Vol. IX (4), 1 - 19, 2012.

FERREIRA, A. O. **O Guia prático de Farmácia Magistral.** 3ª ed. Juiz de Fora: Pharmabooks; 2008.

GIANOTTO, E.A.S.; MACHADO, H.T.; MIGLIORANZA, B.; FREGONEI-NERY, M.M. Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina Manipuladas em Farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy;** 27(5):727-733, 2008.

GILMAN, A.G.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. (Ed.). **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. 1647 p.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10ª edição Porto Alegre: AMGH, p. 921-924, 2010.

LAPORTA, L. V.; BRUM, T. F.; PONS-JR, F. R.; SANTOS, M. R.; GONÇALVES, C.A.. Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 34(2):235-244, 2013.

MORI, Natacha Cossetin et al. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE OMEPRAZOL PRODUZIDAS EM FARMACIAS MAGISTRAIS. **Saúde (santa Maria)**,v. 42, n.1, p. 165-172,2016.

OMEPRAZOL: cápsulas. Responsável técnico Dr. Ronoel Caza de Dio. Hortolândia/SP: EMS S/A, 2021. 1 bula de remédio. 2 p. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_omeprazol_10118_1139.pdf. Acesso em: 22 set. 2021.

SHARGEL, L. & YU, A.B.C. – **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics**. 4a. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999.

SILVA, R. F. Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para aplicação em farmácias de manipulação. 2007. 115 f. **Dissertação (Mestre em Sistemas de Gestão)** -Universidade Federal Fluminense, Niterói.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. In Vitro Evaluation of Dissolution Properties and Degradation Products of omeprazole in Enteric-Coated Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 11, p.1101-1107, 1998.

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma**. V.19, nº 1/2, 2007.