

Controle de qualidade de supositórios de diazepam de 5mg manipulados na cidade de Campos dos Goytacazes – RJ

Quality control of 5mg diazepam suppositories manipulated in the city of Campos Goytacazes – RJ

Renata Aparecida Venturi Canzian*
Fernanda Fraga Pessanha**
Jean Carlos Brandão Storck***

Os supositórios de Diazepam são amplamente utilizados e necessitam de muita atenção no controle de qualidade da manipulação. O objetivo do trabalho foi analisar supositórios de Diazepam manipulados em Campos dos Goytacazes, RJ. Foram analisadas amostras de 5mg, adquiridas em cinco farmácias. Concluiu-se que somente a Farmácia C foi aprovada em todos os testes. As Farmácias A, B, D e E foram aprovadas em alguns testes e reprovadas em um ou mais testes. Portanto, recomenda-se a mudança nas embalagens desses laboratórios, maior rigor na manipulação e controle de qualidade antes da dispensação dos supositórios.

Diazepam suppositories are widely used by children and elderly, and require close attention to quality control because it is a controlled prescription drug. The objective of the study was to analyze diazepam suppositories manipulated in Campos dos Goytacazes, RJ, to verify if they are within the required quality standards, and offer safety and efficiency to patients. We analyzed samples of 5mg diazepam suppositories acquired in five randomly selected pharmacies, identified as Pharmacy A, Pharmacy B, Pharmacy C, Pharmacy D, and Pharmacy E. We ran tests on average weight, organoleptic control, hardness, melting point, and dissolution. Data was analyzed and compared with the requirements of the Brazilian Pharmacopoeia. This analysis was made over a table in Excel. We conclude that only C Pharmacy was approved in all tests, and this is the only laboratory that has analyzed the quality of the product warranty. Laboratories A, B, D and E have been approved in some tests, and failed one or more tests. To ensure quality control, suppositories needed to pass in all tests, which was not the case of these labs. Therefore, we recommended the following procedures to the investigated laboratories: changes in packaging, greater precision in handling, quality control prior to dispensing the product, and efficient pharmaceutical care service.

Palavras-chave: Supositórios. Diazepam. Controle de qualidade.

Key words: Suppository. Diazepam. Quality control.

* Acadêmica do 8º período de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos/RJ – Brasil

** Mestre em Produção Vegetal/UENF. Docente do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos/RJ – Brasil

*** Docente do Curso de Farmácia da Faculdade de Medicina de Campos/RJ – Brasil

Introdução

Os benzodiazepínicos são produzidos por meio da condensação de derivados do ácido malônico e da uréia. São utilizados como sedativos, hipnóticos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, coadjuvantes anestésicos e ansiolíticos. Esta extensa lista de indicações terapêuticas explica a grande incidência de intoxicações por esses fármacos (SPITZ, 2007). Os benzodiazepínicos têm um papel fundamental no tratamento de emergência de algumas doenças, como o estado de mal epilético (EME), tratamento agudo de crises prolongadas e crises repetidas (Cluster). O Diazepam é considerado a medicação de primeira linha porque atravessa a barreira hematoencefálica com relativa facilidade e entra em altas concentrações no Sistema Nervoso Central (SNC), potencializando a inibição GABAérgica, mediante sua ligação específica ao complexo receptor GABA (Ácido Gama Aminobutírico). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e aumenta a condução do íon cloro para dentro da célula pós-sináptica. Sua ação ocorre por aumentar a frequência de abertura do canal de cloro (FARMACOPÉIA, 1988-1996). As concentrações do fármaco podem acumular-se também na gordura corporal, pois são lipossolúveis (SPITZ, 2007).

O uso de benzodiazepínicos pode ser oral, intramuscular, endovenoso, ou retal. Independentemente da via de administração eles passam rapidamente para o sangue, alcançando concentrações plasmáticas máximas em 30 minutos até cerca de 2 horas (em crianças, o pico plasmático é mais rápido). Ao chegar à corrente sanguínea, a maioria dos benzodiazepínicos se liga fortemente a proteínas plasmáticas (por exemplo, o Diazepam se liga numa proporção de 98-99%) e se distribui uniformemente pelos tecidos (SPITZ, 2007). A velocidade da distribuição depende da perfusão tecidual, da ligação às proteínas e das características físico-químicas de cada droga. O volume de distribuição é de, aproximadamente 1,5 kg/L. A biotransformação dos benzodiazepínicos é hepática, com oxidação pelos sistemas enzimáticos microsossomais (citocromo P 450) – relacionado a uma extensa lista de interações medicamentosas. A excreção é principalmente pela via urinária. A meia-vida desses produtos é variável e depende do agente, o que permite uma classificação de acordo com o tempo de ação do produto (SPITZ, 2007).

Os supositórios oferecem uma alternativa de veículo para administração de fármacos de uso sistêmico para pacientes que não podem ingeri-los por via oral, tais como pacientes pediátricos, pacientes inconscientes ou sujeitos a vômito. Os supositórios também constituem uma opção para administração de alguns fármacos que são ineficazes quando administrados por via oral, porque são extensamente metabolizados pela primeira passagem hepática ou podem ser afetados pela ação dos sucos digestivos (FARMACOPÉIA, 1988-1996).

O supositório de Diazepam é amplamente utilizado e, por se tratar de um medicamento controlado, é necessário um rígido controle de qualidade para garantir o sucesso do tratamento (FARMACOPÉIA, 1988-1996). O uso prolongado desse

produto pode levar à dependência física após a utilização de doses muito elevadas. Quando há interrupção abrupta do uso dos benzodiazepínicos podem ocorrer sintomas de abstinência mais graves do que quando a interrupção é gradual (SPITZ, 2007).

De um modo geral, o uso dos benzodiazepínicos precisa ser cercado de uma relativa segurança. Em relação à absorção por via retal, seu índice terapêutico é elevado, o que também justifica a sua larga utilização. Crianças e idosos são mais sensíveis aos seus efeitos e isto pode ser potencialmente perigoso levando-se em consideração que uma grande população de idosos utilizam esses medicamentos. E finalmente, os óbitos são raros, e geralmente estão associados com outros medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central ou depressores do sistema respiratório, ou até mesmo com outros produtos que também tenham esses efeitos, como por exemplo, o álcool (SPITZ, 2007).

Diante desta problemática, o objetivo do trabalho foi verificar se os supositórios de Diazepam comercializados em Campos dos Goytacazes, RJ, encontram-se dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira. Por existirem dificuldades na execução das análises de controle de qualidade dos supositórios, não foi encontrado nenhum trabalho a respeito do assunto, o que justifica a realização desse estudo. Os trabalhos que abordam temas que se referem às problemáticas sobre o controle de qualidade de medicamentos são muito importantes e necessários, pois geralmente os resultados surpreendentes alertam a população, e até mesmo os laboratórios e profissionais da área a realmente questionarem mais sobre os medicamentos, sendo eles presentes ou não no dia a dia de cada um.

Material e método

Foi realizada uma pesquisa descritiva experimental com amostras de supositórios de Diazepam, de 5mg por ser uma dosagem amplamente utilizada em crianças. Os supositórios foram escolhidos aleatoriamente e adquiridos de cinco Farmácias de Manipulação identificadas como: Farmácia A, Farmácia B, Farmácia C, Farmácia D e Farmácia E. Os testes foram realizados no laboratório Annelise Wilken da Faculdade de Medicina de Campos, na cidade de Campos dos Goytacazes – RJ, no mês de setembro de 2010.

Os dados foram registrados em um protocolo de pesquisa após os testes de peso médio, controle organoléptico, ponto de fusão e dissolução.

Testes

Peso Médio

Foram utilizados 20 supositórios de cada farmácia, os quais foram pesados

individualmente em balança analítica. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. O limite de variação para supositórios com a dosagem analisada pode ser no máximo 5% (FERREIRA; BRANDÃO, 2008).

Controle organoléptico

Foram analisados 30 supositórios verificando-se seu aspecto homogêneo na superfície e na profundidade, uma vez que a superfície deve ser única, lisa e brilhante, não podendo, portanto, apresentar fissuras, ter eflorescências esbranquiçadas resultantes de más condições de resfriamento ou a cristalização de ingredientes ativos na superfície. A parte basal (porção final) do supositório deve estar plana e o aspecto do supositório deve ser homogêneo (FERREIRA; BRANDÃO, 2008).

Ponto de fusão

Foram utilizadas 10 amostras de cada farmácia para determinação do ponto de fusão. Aqueceram-se 200 ml de água em um béquer a 37°C, utilizando-se um agitador magnético com aquecimento a 50rpm. Em seguida, adicionou-se uma unidade do supositório preparado na água do béquer e colocou-se um termômetro para monitoramento da temperatura. Após 30 minutos, registraram-se as observações a respeito da fusão do supositório (FERREIRA; BRANDÃO, 2008).

Dissolução

Para a realização deste teste foram utilizadas 10 amostras de cada farmácia, conforme descrito no Guia Prático de Farmácia Magistral, procedendo-se da forma idêntica à realizada no teste de fusão. Após 30 minutos, foi observado se a forma farmacêutica dissolveu. Para a maioria dos solventes hidrossolúveis, o tempo de dissolução varia de 5 a 20 minutos (FERREIRA; BRANDÃO, 2008).

Os dados foram comparados com a Farmacopéia Brasileira e apresentados em tabela elaborada no programa Excel.

Resultados

Tabela 1 – Testes de controle de qualidade dos supositórios de Diazepam

FARMÁCIAS / TESTES	Peso Médio (g)	Controle Organoléptico	Ponto de Fusão	Dissolução
Farmácia A	1,1439 ± 0,033	Reprovado	Fundiu-se	Dissolveu-se
Farmácia B	1,1108 ± 0,051	Reprovado	Fundiu-se	Dissolveu-se
Farmácia C	0,7573 ± 0,012	Aprovado	Fundiu-se	Dissolveu-se
Farmácia D	1,0787 ± 0,087	Reprovado	Fundiu-se	Dissolveu-se
Farmácia E	1,1357 ± 0,051	Aprovado	Fundiu-se parcialmente	Dissolveu-se parcialmente

Farmácia A – Supositórios brancos. As embalagens plásticas brancas indicam que os supositórios foram moldados na fôrma que também é utilizada como embalagem. Neste laboratório houve certa dificuldade com relação à abertura dessas embalagens individuais dos supositórios. Ocorreu a quebra de vários supositórios na hora da abertura. Os supositórios não possuíam a superfície muito lisa conforme especificado na Farmacopéia Brasileira, portanto está reprovado no teste de controle organoléptico. Seu peso médio, dureza, ponto de fusão e dissolução encontram-se dentro dos padrões estabelecidos, embora dentro destas especificações, o supositório do laboratório analisado não tenha garantido a dosagem do medicamento devido à quebra no momento de abertura do supositório para sua administração.

Farmácia B – Supositórios brancos. Os aspectos com relação às características organolépticas dos supositórios deste laboratório não foram muito diferentes dos supositórios analisados do laboratório A. As embalagens desse laboratório tinham as mesmas características do laboratório A, porém o local de abertura diferente. Devido à dificuldade encontrada na abertura das embalagens, os supositórios deste laboratório quebraram com maior frequência que os do laboratório A e começavam a se desintegrar mais rapidamente. Apesar de possuírem uma superfície mais lisa conforme especificado pela Farmacopéia Brasileira, alguns esfarelavam não demonstrando tanta consistência. Fundiram-se e se desintegram no tempo correto, foram reprovados no teste de controle organoléptico e ficaram dentro da média com relação ao peso médio especificado. Com isso, os supositórios manipulados neste laboratório também não garantem a dosagem descrita do medicamento.

Farmácia C – Supositórios brancos. Os supositórios analisados deste laboratório demonstraram perfeição em todos os testes. As embalagens são diferentes das observadas nos laboratórios A e B. Os supositórios não precisam ser retirados das embalagens como nos casos anteriores, pois as mesmas são individuais e do tipo sachê. Este laboratório teve o cuidado de já desenformar o supositório e embalar um a um proporcionando um melhor acondicionamento do supositório tanto para abertura e manuseio, quanto para a conservação de seu estado. As características organolépticas foram excelentes, todos os supositórios estavam inteiros, não houve quebra e possuíam toda a superfície lisa conforme especificações da Farmacopéia Brasileira. O peso médio, ponto de fusão e dissolução estavam dentro dos padrões, se dissolveram e fundiram dentro da média. Este laboratório foi aprovado em todos os testes podendo, assim, garantir a dosagem esperada do medicamento.

Farmácia D – Supositórios brancos. As embalagens dos supositórios analisados deste laboratório são iguais às dos laboratórios A e B, ocorrendo a quebra de alguns supositórios. Analisando-se as características organolépticas foram identificadas, em alguns supositórios, rachaduras, formações internas de bolhas de ar vazias; já outros supositórios do mesmo lote possuíam a superfície lisa e estavam de acordo com as características estabelecidas. Os testes de ponto de fusão, dissolução e peso médio, atenderam às médias especificadas pela Farmacopéia, porém foi reprovado no teste de controle organoléptico. Sendo assim, os supositórios analisados deste laboratório não garantem a dosagem descrita do medicamento.

Farmácia E – Supositórios brancos. Neste laboratório também ocorreu o problema de abertura das embalagens. Com isso, alguns supositórios se partiram durante a abertura. As características organolépticas foram boas em relação aos laboratórios A, B e D. A superfície apresentou-se lisa e apresentou boa consistência, o teste de peso médio ficou dentro do estipulado. Mas, apesar de ter sido aprovado no controle organoléptico e ponto de fusão, sua dissolução parcial mostrou formação de precipitado no fundo do béquer. Devido ao que ocorreu, não é possível dizer se os supositórios analisados garantem ou não a dosagem esperada do medicamento. O que se pode afirmar é que a quebra na hora da abertura das embalagens, além de dificultar sua administração, não garante a dosagem esperada.

Discussão

Os testes realizados mostraram uma diferença significativa de um laboratório para outro. O primeiro teste realizado de peso médio revelou que os laboratórios mostraram uma variação do peso de um para outro. Mesmo assim, todos os laboratórios

foram aprovados nesse teste mantendo-se dentro dos limites aceitos pela Farmacopéia Brasileira.

O teste de controle organoléptico, muito importante e o segundo a ser realizado, mostrou que somente os supositórios dos laboratórios C e E foram aprovados e possuíam uma homogeneidade, com a superfície lisa e brilhante, não apresentavam fissuras, cristalização e outras anormalidades. Já nos laboratórios A, B e D, na maioria dos supositórios analisados, foram encontrados formas de cristalização, espaços vazios como formação de bolhas internas de ar, outros se esfarelavam na superfície, possuíam a superfície pouco lisa, não garantindo a homogeneidade que é importante para a garantia da igual concentração em cada supositório.

Nos últimos testes realizados, o ponto de fusão e dissolução dos laboratórios A, B, C e D apresentaram um excelente desempenho, fundiram-se todos em menos de 5 minutos. Na dissolução, estes laboratórios também atingiram o tempo correto, dissolvendo-se e desintegrando-se totalmente. Com o laboratório E foi um pouco diferente, os supositórios analisados fundiram-se e dissolveram-se parcialmente, e embora aprovados no controle organoléptico que demonstra a homogeneidade da fórmula, ocorreu a formação de precipitados no fundo do béquer, levando este laboratório à reprovação nesses testes. Os resultados mostraram a necessidade de existirem mais informações sobre a manipulação dos supositórios e mais rigidez no controle de qualidade. A dificuldade encontrada na abertura das embalagens dos laboratórios A, B, D e E foi fundamental para a reprovação da qualidade dos supositórios, já que a quebra dos mesmos foi fator determinante a não garantir a dosagem esperada do medicamento.

Conclusão

Os supositórios de Diazepam de 5mg, manipulados na cidade de Campos dos Goytacazes, RJ, para amostra analisada, somente os supositórios do laboratório C foram aprovados em todos os testes realizados. Os demais laboratórios A, B, D e E obtiveram reprovação em um ou mais testes realizados, portanto não se encontram dentro dos padrões exigidos pela Farmacopéia Brasileira com relação aos parâmetros de qualidade, a fim de proporcionarem a eficácia correta e esperada do medicamento. Com isso, podemos afirmar que somente os supositórios manipulados no laboratório C garantem a dosagem do medicamento e sua qualidade. Os supositórios de Diazepam precisam passar por um controle rígido de qualidade por ser se tratar de um medicamento de uso controlado, utilizado em grande escala por crianças e idosos. Portanto, em primeiro lugar, sugere-se a troca das embalagens dos supositórios analisados a fim de garantir a dosagem correta a ser administrada, pois na abertura da embalagem ocorreram as maiores perdas do medicamento. Em segundo lugar, os laboratórios A, B e D reprovados no controle organoléptico, precisam buscar um maior rigor na manipulação

dos supositórios, pois esta característica garante a uniformidade do princípio ativo do medicamento, de modo que seja igual em cada supositório promovendo assim o sucesso do tratamento. Recomenda-se, também, o serviço de atenção farmacêutica nas farmácias de manipulação, com intuito de orientar os pacientes quanto à abertura das embalagens de supositórios e o manuseio dos mesmos.

Referências

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988 – 1996. v.7.

FERREIRA, A.O.; BRANDÃO, M. *Guia Prático de Farmácia Magistral*. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 2.

SPTIZ, L.; BRASIL, M. A. *O uso dos benzodiazepínicos na prática clínica*. Disponível em: <<http://www.medcenter.com/medscape/Content.aspx?id=3253>>. Acesso em: 15 out. 2010.

Artigo recebido em: 31 jul. 2012

Aceito para publicação em: 20 ago. 2012