

Avaliação da qualidade da matéria-prima cloridrato de femproporex de farmácias de manipulação da cidade de Guarapuava – PR

Assessment of femproporex hydrochloride raw material quality of compounding pharmacies in the municipality of Guarapuava-PR

Aline Santos da Silva¹, Cássia Cristina Thomaz², Fávero Reisdorfer Paula³

Resumo

O femproporex é um derivado anfetamínico utilizado na terapêutica da obesidade, pela ação anorexígena. Este fármaco, cloridrato de femproporex, encontra-se disponível comercialmente em drogarias, e é amplamente produzido e dispensado por farmácias de manipulação. O presente trabalho objetivou o doseamento do princípio ativo cloridrato de femproporex na matéria-prima, de farmácias de manipulação da cidade de Guarapuava, empregando a técnica de volumetria de neutralização em meio não-aquoso, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 3ª edição. Os resultados das análises em amostras das farmácias de manipulação participantes do estudo estão de acordo com o critério de aceitação de 98% a 102%. As análises de doseamento como as realizadas neste trabalho são essenciais para garantir a segurança e eficácia de produtos farmacêuticos industriais e magistrais.

Palavras-chave: obesidade, cloridrato de femproporex, farmácias de manipulação e controle de qualidade.

¹Professora Colaboradora do Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste/UNICENTRO. E-mail: alifarma@yahoo.com.br

²Aluna do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste/UNICENTRO

³Professor Doutor do Departamento de Farmácia da Universidade Estadual do Centro-Oeste/UNICENTRO

Endereço para correspondência: Aline Santos da Silva, Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Campus CEDETEG, Rua Simeão Varela de Sá 03, Bairro Vila Carli, CEP 85040-080, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava-PR.

Abstract

Femproporex, an amphetamine derivative with anorexic effect, is used in the treatment of obesity. This drug is commercially available in drugstores and widely formulated by compounding pharmacies. The aim of this study was the determination of femproporex hydrochloride in raw material of compounding pharmacies located in the municipality of Guarapuava – Paraná. Femproporex levels were determined by volumetric analysis based on acid-base titration as described by the 3rd edition of Brazilian Pharmacopeia. The results showed that all samples analyzed presented drug levels between 98% to 102%. Quality control analyses are essential to assure the safety and efficacy of pharmaceutical products, particularly those formulated by compounding pharmacies.

Key words: obesity, femproporex hydrochloride, compounding pharmacy and quality control.

INTRODUÇÃO

A sociedade atual busca atingir padrões estéticos de emagrecimento e culto ao corpo em proporções exageradas, fato que decorre de características sócio-culturais relacionadas à saúde e perfeição pessoal. Por outro lado, os hábitos de vida moderna estão associados à incidência de estresse, sedentarismo, má-alimentação e obesidade que geram, em muitos casos, o desenvolvimento de diversas doenças.

A obesidade é um problema de saúde pública que atinge diversos grupos populacionais em todo o mundo ⁽¹⁾. No Brasil estima-se mais de quarenta milhões de obesos ⁽²⁾, quadro que vem crescendo rápido nos últimos anos. Este estado fisiológico predispõe o indivíduo obeso ao surgimento de diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares ⁽³⁾.

Segundo Monego e colaboradores (1996) o tratamento da obesidade deve consistir em perda de peso, através do emprego de dietoterapia combinada com exercício físico e, em alguns casos, de farmacoterapia ⁽⁴⁾. Entre os medicamentos utilizados para o tratamento da obesidade, com a finalidade de perda de peso, citam-se os laxantes/catárticos, hormônios, fitoterápicos e anorexígenos sintéticos ⁽²⁾.

Os anorexígenos constituem grupo de substâncias moderadoras de apetite de grande emprego atualmente. Estes medicamentos são em sua

maioria aminas simpatomiméticas como a anfetamina e seus derivados. O derivado anfetamínico femproporex, figura 1, após a absorção oral, é biotransformado no organismo à anfetamina, que produzirá uma variedade de efeitos no sistema nervoso central (SNC) e autônomo (SNA) ^(5,6).

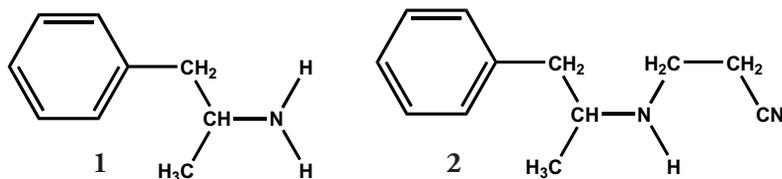


Figura 1. Estrutura molecular da anfetamina (1) e do femproporex (2).

A ação terapêutica dos derivados anfetamínicos consiste em provocar a inibição do centro da fome localizado no hipotálamo. Estas substâncias apresentam ação estimulante no organismo por meio de interação fraca com os receptores adrenérgicos no SNC e SNA ⁽⁷⁾.

Adicionalmente, estes compostos têm ação simpaticomimética indireta, por meio de estímulo à liberação do neurotransmissor noradrenalina no sistema nervoso ⁽⁸⁾. A similaridade estrutural existente entre a anfetamina e seus derivados com a noradrenalina resulta em captação destas para dentro das vesículas de armazenamento de neurotransmissores nos neurônios. O deslocamento das anfetaminas para o interior das vesículas presentes nas terminações nervosas resulta em deslocamento da noradrenalina para a fenda sináptica, que produzirá o estímulo nos receptores adrenérgicos do SNC e SNA. Estima-se que outros neurotransmissores como a serotonina e a dopamina também possam ser liberados neste processo ⁽⁷⁾.

No Brasil o consumo de medicamentos anorexígenos como o femproporex cresce a cada dia, o que insere o país no quarto lugar do *ranking* de consumo mundial de medicamentos anorexígenos ⁽⁹⁾.

É comum encontrar relatos de uso indiscriminado das anfetaminas e de seus derivados devido as suas propriedades estimulantes. O uso acentuado destas substâncias causa efeitos tóxicos e o desenvolvimento de dependência em seus usuários^(5,10). Desta forma, estas substâncias têm seu uso controlado por legislação específica e deve ser administrado sob monitoração e com os devidos cuidados a pacientes obesos⁽¹⁰⁾.

O medicamento femproporex, produzido na forma de sal de cloridrato, é disponibilizado comercialmente pelo nome de Desobesi-M[®]. Entretanto, é comum encontrar número elevado de prescrições médicas do fármaco em sua forma magistral, que são aviadas por farmácias de manipulação.

Estes estabelecimentos se caracterizam por proporcionar maior acessibilidade aos consumidores de medicamentos, devido ao fato de serem produzidos de maneira personalizada, e na quantidade e necessidades do consumidor⁽¹¹⁾. Soma-se a estes fatores o preço competitivo dos medicamentos manipulados, em geral mais baratos que os medicamentos produzidos pelas indústrias farmacêuticas. No Brasil tem sido observada a expansão do mercado de farmácias de manipulação, sendo estimados cerca de 7.500 estabelecimentos em funcionamento⁽¹²⁾. Entretanto, este ramo farmacêutico, de serviços e promoção à saúde, ainda apresenta baixa credibilidade junto ao consumidor, pelo fato de algumas farmácias de manipulação não apresentarem controle de qualidade de produção de medicamentos bem estabelecido ou se encontrar em fase de adequação⁽¹¹⁾.

Neste cenário, a qualidade dos produtos e medicamentos oriundos de farmácia de manipulação é requisito fundamental para a manutenção da saúde da população. O cumprimento das normas de Boas Práticas de Manipulação visa assegurar que os produtos manipulados sejam corretamente produzidos e controlados com padrões de qualidade apropriados para o uso pretendido e requerido na prescrição médica⁽¹³⁾.

A realização de controle de qualidade da matéria-prima e de produto acabado é uma exigência regulatória que tem o objetivo de

verificar as respectivas conformidades com padrões de qualidade. Embora a realização da análise de doseamento de matérias-primas quando do seu recebimento pelas farmácias de manipulação não seja uma exigência regulatória e nem a realidade de todas as farmácias brasileiras, seu emprego demonstra relevância, e deveria ser uma prática de rotina a ser realizada.

A garantia da utilização de matérias-primas com teor adequado e grau de pureza aceitável pressupõe que os produtos manipulados a partir das matérias-primas terão qualidade adequada para fins terapêuticos. Desta forma, a avaliação quantitativa da matéria-prima cloridrato de femproporex é etapa importante do controle de qualidade para garantir ao consumidor a segurança e a eficácia terapêutica para o tratamento da obesidade.

No presente estudo avaliou-se o teor do princípio ativo cloridrato de femproporex na matéria-prima, de 50% das farmácias de manipulação da cidade de Guarapuava, Paraná. A realização da análise quantitativa da matéria-prima cloridrato de femproporex, utilizada nestas farmácias, permite ter indícios da qualidade dos insumos utilizados nas farmácias de manipulação na cidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Utilizou-se como amostra a matéria-prima cloridrato de femproporex de três farmácias de manipulação da cidade de Guarapuava-PR, que foram identificadas neste trabalho como Farmácia 1, Farmácia 2 e Farmácia 3.

Reagentes e soluções

Foram utilizados os seguintes reagentes e soluções: Ácido acético glacial, biftalato de potássio, solução de acetato de mercúrio SR, solução de violeta cristal SI, solução de ácido perclórico 0,1N em ácido acético

glacial. Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram de grau analítico, e todas as soluções utilizadas neste estudo foram preparadas conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 3ª edição (1977).

Para a padronização da solução de ácido perclórico 0,1N, pesou-se 700 mg de biftalato de potássio previamente triturado e dessecado a 120°C durante 2 horas e dissolveu-se em 50 mL de ácido acético glacial em frasco de 250 mL. Juntou-se 2 gotas do indicador violeta cristal SI e titulou-se com solução de ácido perclórico até a viragem do violeta ao verde-azulado. Deduziu-se o volume de ácido perclórico consumido em 50mL do ácido acético e calculou-se o Fator de correção. Cada 20,42 mg de biftalato de potássio equivalem a 1mL de ácido perclórico 0,1N ⁽¹⁴⁾.

Método analítico

A matéria-prima cloridrato de femproporex foi analisada quanto ao teor utilizando o método clássico de volumetria de neutralização ácido-base em meio não-aquoso. As amostras, cerca de 400 mg, foram dissolvidas em 50 mL de ácido acético glacial onde adicionou-se 5 mL de solução de acetato de mercúrio SR, 1 gota de violeta cristal SI e titulou-se com ácido perclórico 0,1N (SV), até viragem do violeta ao verde-azulado. Cada mL de ácido perclórico 0,1N (SV) equivale a 22,47 mg de cloridrato de femproporex ⁽¹⁴⁾.

A amostra de cada farmácia foi analisada em triplicata, e para a determinação do teor (%) utilizou-se o seguinte cálculo, onde V = Volume gasto da solução titulante, ácido perclórico 0,1N (mL), FC = Fator de correção da solução titulante, Pa = Peso da amostra (mg).

$$\% \text{ Teor} = \frac{V \times FC \times 22,47 \times 100}{Pa}$$

RESULTADOS

Os resultados obtidos com a realização das análises de doseamento do teor de cloridrato de femproporex nas matérias-primas das farmácias

de manipulação da cidade de Guarapuava participantes do estudo estão descritos na tabela 1. A fim de expressar a precisão das medidas foi calculado o Desvio Padrão Relativo (%) de cada conjunto de determinações.

Tabela 1. Resultados da análise do teor do princípio ativo cloridrato de femproporex matéria-prima, analisadas conforme método analítico descrito na Farmacopéia Brasileira 3ª edição (1977).

Matéria prima	Peso da amostra (g)	Volume gasto de Ác. Perclórico 0,1 N (mL)	Teor (%)	Média (%)	DPR (%)
Farmácia 1	0,3985	17,70	100,58	100,67	0,01
	0,3982	17,70	100,66		
	0,3978	17,70	100,76		
Farmácia 2	0,4050	18,55	103,72	101,95	1,63
	0,4036	17,90	100,43		
	0,4075	18,30	101,70		
Farmácia 3	0,3902	17,45	101,27	100,65	0,60
	0,3938	17,50	100,63		
	0,3938	17,40	100,06		

DISCUSSÃO

Para a realização da técnica, primeiramente realizou-se a padronização da solução titulante ácido perclórico 0,1N conforme descrito em materiais e métodos. Após a realização da padronização do

ácido perclórico 0,1N calculou-se o fator de correção da solução titulante. O valor encontrado foi 1,0078, e foi utilizado no cálculo da análise do teor das amostras avaliadas.

Após esta etapa, realizou-se a titulação em meio acético, titulando-se a amostra cloridrato de femproporex, fármaco de caráter básico, com ácido perclórico, que é ácido forte. O ponto de viragem foi observado visualmente na condição de equilíbrio da neutralidade pela utilização de solução indicadora ⁽¹⁵⁾.

Segundo Velghe e colaboradores (1973) este método de análise apresenta a vantagem de ser um método rápido, de fácil execução e alta sensibilidade, principalmente para matéria-prima ⁽¹⁶⁾. Métodos analíticos por volumetria são simples, econômicos e de fácil acesso, principalmente, para farmácias de manipulação ⁽¹⁷⁾.

A Farmacopéia Brasileira 3ª edição não especifica o critério de aceitação da análise do teor na monografia do princípio ativo cloridrato de femproporex. Devido a este fato, adotou-se como referência para a verificação da conformidade, a especificação de 98% a 102%, conforme descrito nos laudos dos fornecedores de cada matéria-prima avaliada.

De acordo com os resultados obtidos a partir da análise realizada no estudo, observa-se que as amostras das Farmácias 1, 2 e 3 encontram-se dentro do critério de aceitação adotado para a verificação da conformidade do teor. Todas as amostras foram avaliadas em triplicata e demonstraram-se adequadas quanto à reprodutibilidade, com desvio padrão relativo, DPR %, abaixo de 2,0%. O método analítico utilizado neste estudo permitiu a determinação do teor do cloridrato de femproporex com relativa facilidade, precisão e exatidão.

Os resultados obtidos nestas análises sugerem que as farmácias de manipulação da cidade de Guarapuava estão em conformidade em relação à qualidade de seus insumos. Ações simples de controle de qualidade como as análises realizadas neste estudo, produzem uma maior confiabilidade às farmácias de manipulação. Dessa forma busca-se evitar a comercialização de produtos fora das especificações de qualidade, o que permite ao paciente o acesso a medicamentos seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO – World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 251p, 1997.
2. Azeredo FS, Guimarães IR, Paula RJ. Validação de técnica analítica em cromatografia em camada delgada comparativa para identificação de fármacos anorexígenos sintéticos em produtos fitoterápicos. Revista eletrônica de Farmácia, 1: 17-24, 2004.
3. Gigante DP, Barros FC, Post CLA, Olinto MTA. Prevalência de obesidade em adultos e seus fatores de risco. Revista de Saúde Pública, 31: 236-246, 1997.
4. Monego ET, Peixoto MRG, Jardim PCV, Souza ALL, Braga VLN, Moura MF. Diferentes Terapias no Tratamento da Obesidade em Pacientes Hipertensos. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 66: 343-347, 1996.
5. Yonamine M. A saliva como espécime biológico para monitorar o uso de álcool, anfetamina, metanfetamina, cocaína e maconha por motoristas profissionais. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
6. Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. In. Metabolismo e Nutrição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 13.1-13.33, 2007.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. In. Transmissão noradrenérgica. Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 168-188, 2007.
8. Silva P. Farmacologia. In. Adrenérgicos e Antiadrenérgicos. Ed., L.J. Miziara. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 241-264, 2002.
9. INCB-International Narcotic Control Board. Psychotropic substances: statistics for 1996. s.n.t. 258p.
10. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 – Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. <http://www.e-legis.brs.br/leis>. Acessado em: 10 de outubro de 2008.
11. Ferreira, AO. Guia Prático de Farmácia de Manipulação. In. Introdução. São Paulo: Pharmabooks, 1:19-28, 2008.

12. CRF – Conselho Regional de Farmácia: Número de Farmácias de Manipulação dobram no Paraná. <http://www.crf-pr.org.br/st682.php>. Acessado em 29 de setembro de 2008.
13. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC, nº 67, de 08 de outubro de 2007- Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. <http://www.e-legis.brs.br/leis>. Acessado em: 10 de outubro de 2008.
14. Farmacopéia Brasileira 3ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1977.
15. Gil ES, Orlando RM, Matias R, Serrano SHP. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. In. Métodos Clássicos de doseamento. Eds. Gil ES e Matias R. Campo Grande: UNIDERP, pp. 161-179, 2005.
16. Velghe N, Claeys A. Titrimetric Determination of Amphetamine Sulphate in Tablets. *The Analyst*, 98: 372-375, 1973.
17. Henriques BG, Sousa VP, Volpato NM, Garcia S. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43: 39-45, 2007.