

Avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio dispensados pela rede pública municipal de São Paulo, SP, Brasil

Evaluation of the quality of diclofenac sodium coated tablets provided by the São Paulo Public Health System, SP, Brazil

Recebido em: 05/02/2016

Aceito em: 17/09/2016

Jaqueline Kalleian Eserian, Márcia Lombardo

Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes, Instituto Adolfo Lutz.

Avenida Doutor Arnaldo, 355, Prédio BQ, 5º andar, Cerqueira César, São Paulo, SP. CEP 01246-902, Brasil. E-mail: jkeserian@ial.sp.gov.br

ABSTRACT

Diclofenac is the most prescribed nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI) drug in the world. Diclofenac sodium gastro-resistant tablets were developed for reducing the risk of gastrointestinal adverse effects, commonly associated to NSAI. The Municipal Drug Quality Verification Program of São Paulo, SP, Brazil, evaluates the quality of diclofenac sodium coated tablets distributed by the municipal Public Health System. Therefore, the objective of this study was to evaluate the quality of diclofenac sodium coated tablets distributed in municipal public health units in the year of 2013. The Pharmacopoeal physical-chemical tests performed included aspect, weight variation, diclofenac sodium identification and potency, uniformity of dosage units and dissolution. The analyzed diclofenac sodium samples presented satisfactory results. Monitoring drugs distributed by the Public Health System is an important health surveillance action. The evaluation of diclofenac sodium coated tablets quality is relevant to guarantee the efficacy and safety of the pharmacological treatment, especially because it is a modified release pharmaceutical product.

Keywords: diclofenac, enteric-coated tablets, drug liberation, public health, drug monitoring

RESUMO

O diclofenaco é o anti-inflamatório não esteroidal (AINE) mais prescrito mundialmente. Comprimidos de diclofenaco de sódio com revestimento gastrorresistente foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir o risco de efeitos adversos gastrointestinais comumente associados com o uso de AINE. O Programa Municipal de Verificação da Qualidade de Medicamentos da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo avalia a qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco sódico distribuídos na rede municipal de saúde. O objetivo deste trabalho foi verificar a qualidade de comprimidos de diclofenaco de sódio distribuídos em unidades de saúde municipais de São Paulo, no ano de 2013, por meio de ensaios físico-químicos farmacopeicos. Foram realizados os ensaios de aspecto, variação de peso, identificação e teor de diclofenaco de sódio, uniformidade de doses unitárias e dissolução. As amostras de diclofenaco de sódio analisadas apresentaram resultados satisfatórios. O monitoramento de medicamentos distribuídos pela rede pública de saúde é uma importante ação de vigilância sanitária. A avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio se faz relevante para garantir a eficácia e segurança do tratamento farmacológico, sobretudo por se tratar de uma forma farmacêutica de liberação modificada.

Palavras-chave: diclofenaco, comprimidos com revestimento entérico, liberação controlada de fármacos, saúde pública, monitoramento de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) estão entre os medicamentos mais consumidos mundialmente (1). Uma pesquisa realizada com 100 clientes consumidores de AINE em drogarias privadas do Estado de Goiás, no ano de 2010, revelou que o AINE mais vendido foi o diclofenaco, representando mais de 60% do total de vendas entre os consumidores avaliados (2).

O diclofenaco é um AINE da classe do ácido fenilacético. A ligação dos AINE com as ciclooxigenases (COX) inibe a síntese de prostanoídes. A prostaglandina E2 (PGE2) é o prostanoíde dominante produzido em inflamações, e acredita-se que a inibição de sua síntese pelos AINE seja o principal mecanismo da potente ação analgésica e anti-inflamatória dessas substâncias (3).

Da mesma forma que outros AINE, o diclofenaco está associado a graves efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais dose-dependentes (3).

Indicações terapêuticas específicas para o diclofenaco incluem osteoartrite, artrite reumatoide, polimiosite, espondilite anquilosante, crises de gota, dores de dente, dermatomiosite e controle da dor em casos de cálculo renal e biliar. Também é indicado para dismenorreia, enxaqueca aguda e dor associada a inflamações pós-traumáticas ou pós-operatórias de grau leve a moderada (4).

Estimativas apontam que mais de 30 milhões de pacientes utilizem AINE por dia (5), sendo que somente nos Estados Unidos dispensa-se mais de 30 bilhões de comprimidos por ano (1, 6,7).

O diclofenaco é o AINE mais prescrito mundialmente. Mais de 10 milhões de prescrições foram aviadas nos Estados Unidos no ano de 2012 (3,8). Pode se apresentar sob a forma de diclofenaco de sódio, potássio, dietilamônio, colestiramina e resinato. Além disso, medicamentos contendo diclofenaco são apresentados sob diversas formas farmacêuticas, tais como comprimidos de liberação imediata, comprimidos dispersíveis, comprimidos de liberação modificada (retardada e prolongada), cápsulas, drágeas, suspensão oral, gel e aerossol para uso tópico, solução injetável e solução oftálmica (9).

Os comprimidos revestidos são utilizados com o propósito de proteger o insumo farmacêutico ativo (IFA) e modificar a aparência do produto, ao ofere-

cer textura lisa facilitando a administração, melhorando a aparência estética e possibilitando a rápida identificação do produto, por meio da utilização de diferentes cores (10-13). O revestimento é também utilizado para mascarar sabor e odor desagradáveis (10). O revestimento permite o “design” de comprimidos com perfil de liberação modificada, sendo tanto sua estrutura física quanto química, crítica para o desempenho do produto (14). Além disso, o revestimento também pode gerar vantagens fisiológicas ao reduzir a irritação do estômago associada à exposição de altas doses de medicação (14).

Comprimidos de diclofenaco de sódio com revestimento gastrorresistente foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir o risco de efeitos adversos gastrointestinais comumente associados com o uso de AINE (3).

O Programa Municipal de Verificação da Qualidade de Medicamentos da Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo avalia periodicamente a qualidade de medicamentos de diversas classes terapêuticas distribuídos pela Prefeitura, dentre eles o diclofenaco de sódio na forma de comprimidos revestidos.

Este trabalho teve o objetivo de verificar a qualidade de comprimidos de diclofenaco de sódio distribuídos em unidades de saúde municipais de São Paulo, no ano de 2013, por meio de ensaios físico-químicos farmacopeicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras. Foram analisados comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio 50 mg provenientes de três lotes. As amostras foram coletadas pela Vigilância Sanitária Municipal (Coordenação de Vigilância em Saúde - COVISA) e encaminhadas para o Instituto Adolfo Lutz (Laboratório Central de Saúde Pública do Estado de São Paulo) para a realização das análises fiscais.

Reagentes. Metanol grau PA e ácido clorídrico PA foram adquiridos da Vetec/ Sigma -Aldrich (Duque de Caxias, Brasil), hidróxido de sódio PA e fosfato de sódio tribásico foram comprados da Synth (Diadema, Brasil). Água destilada foi obtida em um destilador de água Quimis Q 341.210 (Diadema, Brasil). Diclofenaco de sódio padrão de referência foi doado pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS, Rio de Janeiro, Brasil). Filtros de papel Unifil foram comprados da Carvalhaes (Alvorada, Brasil).

Ensaio de aspecto. Foi realizado por avaliação visual dos comprimidos. O produto deve estar acondicionado em embalagem lacrada e original do fabricante. Os comprimidos não devem apresentar não-conformidades.

Ensaio de variação de peso. Permite verificar se os comprimidos apresentam uniformidade de peso. Foram pesados individualmente 20 comprimidos em balança analítica (Mettler Toledo, AL204, Columbus, EUA) para determinação do peso médio. Até duas unidades podem estar fora do limite de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio e nenhuma unidade pode estar fora do dobro do limite ($\pm 20\%$) (15).

Ensaio de teor. Os comprimidos utilizados no ensaio de variação de peso foram pulverizados em gral de porcelana. A quantidade de pó equivalente a 50 mg de diclofenaco sódico foi transferida para balão volumétrico de 100 mL, em duplicata. Metanol foi adicionado (aproximadamente metade do volume do balão) metanol. A mistura foi agitada por 20 minutos, e o volume foi completado com metanol. A mistura foi homogenizada e filtrada. Metanol foi usado para a diluição da solução até a concentração ideal para análise. A solução padrão foi preparada utilizando o mesmo solvente para a obtenção de uma curva analítica (16).

As análises foram realizadas em um espectrofotômetro UV-Vis HP 8453 (HP/ Agilent, Santa Clara, EUA). As absorbâncias das soluções amostra e padrão foram medidas em 285 nm, utilizando metanol para o ajuste do zero. O teor de diclofenaco de sódico foi calculado a partir das leituras obtidas. O produto cumpre o teste se apresentar de 90 a 110% da quantidade de diclofenaco de sódico declarada (16).

Ensaio de uniformidade de doses unitárias. Individualmente, 10 comprimidos foram analisados. Foi seguido o mesmo procedimento realizado no teor. O produto cumpre o teste se o valor de aceitação (VA) calculado para as 10 unidades testadas é menor que 15%. Se o VA for maior que 15%, são testados mais 20 unidades. O produto cumpre o teste se o VA das 30 unidades é menor ou igual a 15% e nenhuma unidade apresenta conteúdo fora do intervalo de 75 a 125% da quantidade declarada (15).

Ensaio de identificação de diclofenaco de sódico. O ensaio de identificação do diclofenaco de sódico foi realizado por meio da comparação dos espectros de absorção no ultravioleta, na faixa de 200 a 400 nm,

das soluções amostra e padrão utilizadas nos ensaios descritos acima. O produto cumpre o teste se a identificação é positiva (16).

Ensaio de dissolução. Ensaio de dissolução de um único ponto foi realizado em aparelho dissolutor (Erweka DT 12R, Heusenstamm, Alemanha). Foram empregadas as seguintes condições: volume de meio de 900 mL, temperatura do meio de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, aparato 2 (pás), velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação por espectroscopia na região do ultravioleta empregando espectrofotômetro UV-vis HP 8453 (HP/ Agilent, Santa Clara, USA) no comprimento de 276 nm. Para a aprovação dos lotes, a partir de 6 comprimidos testados, para a etapa ácida, a quantidade de fármaco dissolvida ao final de 120 minutos não deverá exceder a 10% da quantidade declarada; enquanto para a etapa básica, o critério de tolerância (Q) estabelece um mínimo de não menos de 75% (Q+5%) do fármaco dissolvido ao final do ensaio para aprovação do lote no primeiro estágio (S_1) (16).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação ao ensaio de aspecto, os comprimidos apresentaram resultado satisfatório. As amostras apresentaram variação de peso entre -4,49 e +5,55%, conforme Tabela 1.

A identificação de diclofenaco sódico foi positiva em todas as amostras, com perfil no espectro de absorção no ultravioleta correspondente para a amostra e padrão (Figura 1). E a Figura 2 apresenta a curva analítica do diclofenaco sódico obtida no intervalo de 6 a 18 $\mu\text{g/mL}$.

O ensaio de teor permite verificar se o medicamento apresenta concentração do IFA conforme rotulagem. Tanto uma subdosagem quanto uma superdosagem podem vir a acarretar em ineficácia terapêutica e intoxicação, respectivamente, comprometendo o tratamento farmacológico (17). O teor de diclofenaco de sódico variou em torno de 94,78% (Tabela 1).

O ensaio de uniformidade de doses unitárias permite a verificação da quantidade de IFA em unidades individuais, além da verificação da distribuição homogênea do IFA entre as doses unitárias. O maior valor de aceitação observado entre as amostras analisadas foi de 9,48% (Tabela 1). A uniformidade de IFA entre as doses unitárias de um medicamento garante uma administração de doses corretas (15).

Tabela 1: Resultados dos ensaios de variação de peso, teor de diclofenaco sódico e uniformidade de doses unitárias.

Amostra	Variação de peso*		Teor (%)	Uniformidade de doses unitárias	Resultado
	Mínima (%)	Máxima (%)		Valor de aceitação (%)	
1	-4,49	+5,55	97,30	5,16	Satisfatório
2	-2,92	+2,95	94,78	9,48	Satisfatório
3	-4,39	+3,86	92,27	3,05	Satisfatório

* em relação ao peso médio

O ensaio de dissolução é um ensaio físico-químico no qual o fármaco, a partir de sua forma farmacêutica intacta, passa a sua forma solúvel, sendo a liberação do fármaco e a absorção do mesmo, determinadas por meio da velocidade do processo de dissolução (18).

Os ensaios de dissolução *in vitro* são essenciais para garantir a qualidade de formas farmacêuticas orais sólidas. Os ensaios de dissolução de um único ponto possibilitam o controle da qualidade farmacêutico enquanto o perfil de dissolução permite correlações *in vitro/in vivo* (CIVIV) (19).

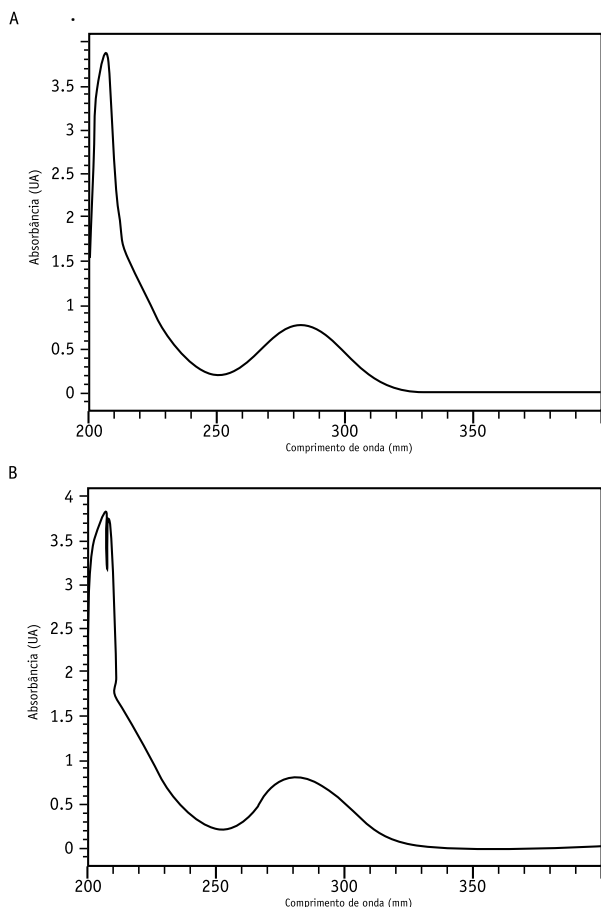


Figura 1: Espectros de absorção no ultravioleta do padrão diclofenaco de sódio (A) e amostra (B)

Comprimidos de liberação imediata liberam o fármaco rapidamente após sua administração (20). Comprimidos de liberação modificada têm como característica a modulação da liberação do fármaco ao prolongar ou retardar sua dissolução (20). Na liberação prolongada, o fármaco é disponibilizado gradualmente a partir do comprimido por um período prolongado (21).

Na liberação retardada, o fármaco é liberado em um tempo diferente do que aquele imediato após sua administração (21). Preparações gastrorresistentes, tais como o diclofenaco sódico analisado neste estudo, são consideradas uma forma de liberação retardada, sendo destinadas a resistir ao fluido gástrico liberando o fármaco no fluido intestinal (21). Para minimizar o dano ao estômago e tornar o regime de doses mais seguro e conveniente para o paciente, formulações de diclofenaco com liberação modificada foram introduzidas no mercado farmacêutico (3).

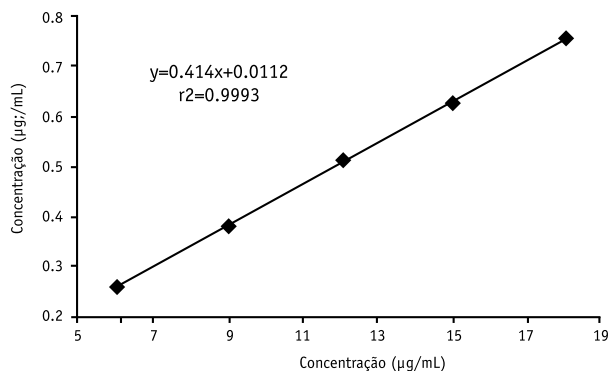


Figura 2: Curva analítica de diclofenaco de sódio obtida por espectroscopia ultravioleta, no intervalo de 6-18 µg/mL

Os comprimidos de diclofenaco sódico com revestimento gastrorresistente foram introduzidos no fim da década de 80, de modo a ser o primeiro produto derivado do diclofenaco com objetivo de reduzir a exposição gástrica ao medicamento. Um revestimento polimérico foi desenvolvido para modificar o local final de liberação no trato gastrointestinal. A barreira sensível

ao pH aplicada a estes comprimidos resiste à dissolução no meio ácido do estômago, mas permite a liberação do diclofenaco ao atingir o meio com pH mais elevado do intestino delgado (3).

Desta maneira, ensaios de dissolução para comprimidos revestidos nos quais o revestimento controle o mecanismo de liberação do IFA com relação ao local,

devem ocorrer em duas etapas, de modo a garantir a liberação do ativo no meio com o pH de interesse.

O ensaio de dissolução foi satisfatório tanto na etapa ácida quanto na básica. Ao final da etapa ácida, a quantidade média de diclofenaco sódico dissolvida foi de 0,46%, enquanto ao final da etapa básica esta quantidade foi de 97,99% (n=6) (Tabela 2).

Tabela 2: Resultados do ensaio de dissolução para comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio

Amostra	Dissolução		Resultado
	Etapa ácida (%)	Etapa básica (%)	
1	0,30; 0,39; 0,34; 0,25; 0,47; 0,40	99,42; 98,75; 98,78; 103,85; 97,73; 96,55	Satisfatório
2	0,49; 0,51; 0,49; 0,51; 0,50; 0,55	98,51; 91,19; 99,63; 97,56; 96,11; 98,68	Satisfatório
3	0,48; 0,50; 0,57; 0,56; 0,51; 0,50	98,90; 98,46; 102,78; 96,10; 94,91; 95,95	Satisfatório

CONCLUSÃO

O monitoramento de medicamentos distribuídos à população pela rede pública de saúde, tal como o diclofenaco de sódio, é imprescindível para a garantia da qualidade dos produtos ofertados à população, além de ser uma importante ação de vigilância sanitária. A avaliação da qualidade de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio se faz relevante para garantir a eficácia e segurança do tratamento

farmacológico, sobretudo por se tratar de uma forma farmacêutica de liberação modificada. As amostras de diclofenaco de sódio analisadas apresentaram resultados satisfatórios. A análise de comprimidos revestidos apresenta particularidades com relação ao ensaio de dissolução, sendo que esse se torna essencial para o controle da qualidade deste tipo de forma farmacêutica, uma vez que possibilita a avaliação da qualidade do revestimento no que diz respeito ao local de liberação do IFA.

REFERÊNCIAS

- Luz TCB, Rozenfeld S, Lopes CS, Faerstein E. Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteróides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2006; 9(4):514-526. DOI 10.1590/S1415-790X2006000400012
- Silva MG, Lourenço EE. Uso indiscriminado de antinflatórios em Goiânia-GO e Bela Vista-GO. *Rev Cient ITPAC.* 2014; 7(4):Pub.9.
- Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015; 75(8):859-877. DOI 10.1007/s40265-015-0392-z.
- Geller M, Karl J, Mezitis SGE, Steinbruch MA, Ribeiro MG, Oliveira L, Cardoso CAF, Fonseca AS, Rzetelna H, Darrigo Jr LG. A comparison of the NSAIDs Diclofenac sodium and Nimesulide in clinical practice: therapeutic efficacy, pharmacology, and safety. *Rev Bras Med.* 2010; 67(6):189-194.
- Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatoum HT, Fries JF. Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med.* 1996; 156:1530-1536. DOI 10.1001/archinte.1996.00440130066007
- Hanlon JT, Schmadler KE, Landerman LR, Horner RD, Fillenbaum GG, Pieper CF et al. Relation of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use to Cognitive Function among Community-Dwelling Elderly. *Ann Epidemiol.* 1997; 7:87-93. DOI 10.1016/S1047-2797(96)00124-X
- Wolfe MM, Lichtenstein R, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med.* 1999; 340:1889-1897. DOI 10.1056/NEJM199906173402407
- Iroko Pharmaceuticals, LLC. Briefing Documents for FDA Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee (AAC) and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSARM). Acesso em: 04 fev. 2016. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisory-Committee/UCM383183.pdf>
- ANVISA. Bulário Eletrônico. Acesso em: 01 fev. 2016. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
- Eserian JK, Lombardo M. Comprimidos revestidos por película: Tipos de não-conformidades e suas causas. *Rev Eletr Farmácia.* 2014; 11(3):32-47.

11. Gibson SHM, Rowe RC, White ETF. Mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking I. Static mechanical measurement. *Int. J. Pharm.* 1988; 48(1-3):63-77. DOI 10.1016/0378-5173(88)90248-7
12. Felton LA. Mechanisms of polymeric film formation. *Int. J. Pharm.* 2013; 457(2):423-457. DOI 10.1016/j.ijpharm.2012.12.027
13. Troy DB. Remington: The science and practice of Pharmacy. 21 ed. Baltimore: Lippincott. 2005.
14. Bikiaris D, Koutri I, Alexiadis D, Damtsios A, Karagiannis G. Real time and nondestructive analysis of tablet coating thickness using acoustic microscopy and infrared diffuse reflectance spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2012; 438(1-2):33-44. DOI 10.1016/j.ijpharm.2012.08.056
15. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª edição, Vol. 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
16. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 4ª edição. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2001.
17. Peixoto MM, Junior AFS, Santos CAA, Junior EC. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma.* 2005; 16(13-14):69-73.
18. Chorilli M, Souza AA, Corrêa F, Salgado HRN. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010; 31(1):69-73.
19. Manadas R, Pina ME, Veiga F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2002; 38(4):375-399. DOI 10.1590/S1516-93322002000400002
20. Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2007; 43(4):491-502. DOI 10.1590/S1516-93322007000400002
21. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. *Diário Oficial da União*, nº 154, 12 de agosto de 2010. p. 36-8.