



## DETERMINAÇÃO DO TEOR DE OMEPRAZOL EM CÁPSULAS MANIPULADAS E INDUSTRIALIZADAS E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA DO OMEPRAZOL MANIPULADO

*Jessika Zamparoni Congio<sup>1</sup>; Ana Luiza Afonso de Oliveira<sup>2</sup>;  
Rogério Aparecido Minini dos Santos<sup>3</sup>*

**RESUMO:** O omeprazol é um inibidor de bomba de prótons utilizado para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a doença por refluxo gastroesofágico, incluindo esofagite erosiva. A dose indicada do medicamento em cada cápsula é um fator determinante para garantir a qualidade de um medicamento e conseqüentemente sua eficácia no tratamento, sendo dever do fabricante assegurar a qualidade do produto. Além da concentração, a ausência de contaminação microbiológica em medicamentos manipulada também é considerada um fator essencial para a qualidade de medicamentos, sendo que a higienização correta das mãos dos manipuladores é considerado alvo principal para prevenção desses fatores. As amostras analisadas serão de farmácias de manipulação da cidade de Maringá. O método mais comum para o doseamento é a titulação ácido-base, com indicação visual e potenciométrica, avaliando a concentração do medicamento em cada cápsula, bem como a contagem de placas por meio da técnica de superfície, para testes microbiológicos. Este estudo tem o objetivo de determinar a concentração real de omeprazol em cápsulas industrializadas e manipuladas, além de observar possíveis contaminações nas mesmas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Contaminação microbiológica; Doseamento; Omeprazol.

### 1. INTRODUÇÃO

Habitualmente define-se a terapêutica como ciência e arte de tratar o doente, aliviar seu sofrimento, quando possível curá-lo e sempre confortá-lo. Em sentido amplo, a terapêutica ou tratamento emprega vários meios, entre os quais os medicamentos (SILVA, 2006).

O efeito terapêutico de um medicamento está relacionado com a forma farmacêutica, dose indicada no caso clínico, intervalo entre as doses e vias de administração (SILVA, 2006). A eficácia terapêutica do fármaco pode ser melhorada e reduzida a toxicidade, ajustando-se a dose do medicamento (KALANT, 1991).

O omeprazol é um composto benzimidazólico, servindo como agente antissecreatório protótipo, sendo um potente inibidor não-reversível da bomba de prótons gástrica  $H^+/K^+$ -ATPase, que é responsável pela secreção ácida. É uma droga eficaz no tratamento de transtornos de acidez péptica e tem sido utilizado em todo o mundo ao longo das últimas década (MURAKAMI, et al., 2009).

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – Paraná. Bolsista do Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Cesumar (PROBIC). jessika\_k9@hotmail.com

<sup>2</sup> Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – Paraná. ana\_luiza\_oliveira91@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientador, Professor Mestre do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Cesumar – UNICESUMAR. rogeriominini@gmail.com

O medicamento apresenta uma nova abordagem para a efetiva inibição da secreção ácida e do tratamento das doenças relacionadas com ácido, comprovado clinicamente superior aos antagonistas do receptor H<sub>2</sub>. Nenhuma das drogas antissecretórias posteriormente desenvolvidas, incluindo as inibidoras de bomba de prótons, demonstraram ser significativamente superior ao omeprazol na prática clínica (MURAKAMI, et al., 2009).

Este fármaco é utilizado principalmente para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais e para tratar a doença por refluxo gastroesofágico (DRGE), incluindo esofagite erosiva. Na dose típica a produção diária de ácidos é reduzida (basal e estimulada) em 80 a 95% (BATEMAN, et al., 2003; ).

O omeprazol é administrado por via oral, em cápsulas contendo grânulos de desintegração entérica para evitar a desagregação no suco gástrico. Embora ambos sejam estáveis em pH neutro, são destruídos, pelo ácido clorídrico. Por essa razão, e para aumentar a biodisponibilidade, os fármacos inibidores da bomba de prótons devem ser ingeridos pela manhã antes do desjejum. Apesar do omeprazol ser administrado em dose única diária é capaz de afetar a secreção ácido-gástrico durante um período de tempo de 2 a 3 dias (LARINI, 2008).

O omeprazol é ácido-lábil e sensível ao calor, umidade, solventes orgânicos e luz. Então, a alternativa adotada no desenvolvimento farmacotécnico que assegure a estabilidade do fármaco e preserve suas características físico- químicas, deve ser uma forma farmacêutica revestida que permita a passagem incólume do princípio ativo pelo estômago e garanta sua liberação e dissolução em meio alcalino, permitindo sua absorção da mucosa intestinal (MURAKAMI, et al., 2008).

A intercambialidade do medicamento é aceita após estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência. Os estudos de equivalência farmacêutica verificam se o medicamento cumpre com os testes farmacopéicos, destacando-se os testes de identificação da substância ativa e dos produtos secundários, verificação do teor do fármaco, da dissolução e do perfil de dissolução. (FERNANDES, et al., 2003).

Há um certo número de verificações que sempre se devem efetuar nas cápsulas, designadamente o peso, o tempo de desagregação e a umidade. Na indústria farmacêutica, ao lado destas determinações próprias de forma medicamentosa, deve ainda proceder-se a caracterização e dosagem de substâncias ativas, bem como os testes de biodisponibilidade e bioequivalência. A técnica seguida pela maioria das farmacopéias para apreciar a variação de peso consiste em pesar em conjunto e individualmente um número de cápsulas igual ou superior a 10. Determina-se, assim, o peso médio e verifica-se os afastamentos encontrados se enquadram em limites previamente estabelecidos (PRISTA, et al., 2003).

Será utilizado para o doseamento do omeprazol 20 mg titulação ácido-base, com indicação visual e potenciométrica, segundo Marques, et al. (2007), em amostras adquiridas em farmácias magistrais. E para análise microbiológica das amostras manipuladas será utilizada a técnica de contagem de placas pelo método de superfície.

O controle da qualidade microbiológico é importantíssimo para avaliação de pontos críticos de contaminação e estabelecer normas, a fim de se obter produtos de excelente qualidade, estabilidade e confiança. Em relação ao controle de qualidade microbiológico de produtos, nos quais admite-se a presença de carga microbiana limitada, o objetivo imediato desta análise é comprovar a ausência de micro-organismos patogênicos e determinar o número de micro-organismos viáveis, em função da utilização do produto, por exemplo para uso oral. Deve-se ressaltar que carga microbiana elevada pode comprometer a estabilidade do produto, conseqüentemente, pode haver perda da eficácia terapêutica, por degradação do princípio ativo ou por

alteração de parâmetro físico fundamental para a sua atividade, como o pH. Além disso, alterações das propriedades físico-químicas também podem afetar a ação terapêutica, comprometendo a biodisponibilidade do produto e a aceitação do mesmo pelo consumidor (ANDRADE, et al., 2005).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Será determinada a concentração de princípio-ativo em amostras de omeprazol 20 mg manipulados, sendo 10 amostras adquiridas em farmácias magistrais da cidade Maringá. Todas as amostras serão analisadas em triplicata, tanto para o doseamento, quanto para análise da inocuidade microbiana.

O doseamento será realizado no Laboratório de Química da UniCesumar. As amostras serão pesadas, exatamente, a quantidade de 1,1 g. Em seguida, serão solubilizadas em 50 mL de água e tituladas diretamente com solução volumétrica de ácido clorídrico 0,1M, por meio de bureta. A solução indicadora utilizada será o azul de bromofenol e o pH do ponto final da titulação será determinado através de um potenciômetro e eletrodo de vidro combinado com Ag/AgCl. Durante o doseamento será obtida uma curva de titulação para cada amostra, no qual será observada a mudança de pH ao se adicionar 0,5 mL do ácido clorídrico 0,1M, partindo-se do pH no volume zero, além da visualização colorimétrica.

A análise microbiológica será realizada no laboratório de Microbiologia do UniCesumar, através da técnica contagem de placas, segundo a Farmacopéia Brasileira 5 ed., onde 1g das amostras serão diluídas em 9 mL de água peptonada com diluições decimais sucessivas. Essas diluições decimais serão através de 1 mL de amostra colocadas em 9 mL de tampão onde agita-se, logo, retira 1 mL da diluição anterior e coloca-se em 9ml de tampão e agita-se novamente. Repetindo-se assim, até atingir a diluição desejada que neste caso é de  $10^{-3}$ .

Em placas de petri autoclavadas, serão distribuídos 1 mL de cada diluição, preparada como descrito anteriormente. Para os testes serão usados 2 meios de cultura PCA (Plate Count Ágar) e Saboraud Dextrose Ágar. Aonde, os meios de cultura serão resfriados à temperatura compatível com a fisiologia celular (45-48°C), e acerca de 15 mL, serão vertidos sobre cada uma das placas contendo a amostra, seguido de homogeneização com movimentos em S ou 8 sobre a bancada de trabalho, nas quais permanecem até solidificação a temperatura.

As placas contendo PCA (Plate Count Ágar) serão incubadas a 32,5°C +/- 2,5°C durante 3 – 5 dias, a qual, permite o crescimento de microrganismo aeróbicos totais e as placas contendo ágar Sabouraud Dextrose a +/- 22,5°C durante 5-7 dias, aonde permite o crescimento de leveduras e bolores. Os testes serão realizados em duplicatas.

Somente as placas que apresentarem números de colônias inferior a 250 (bactérias) e 50 (bolores e leveduras) por placa serão consideradas para o registro dos resultados. Sendo assim serão tomadas a média aritmética das placas de cada meio e calculados o número de UFC (Unidades Formadoras de Colônias) do produto.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados esperados por meio deste projeto, pretende-se confirmar a quantidade estipulada nas cápsulas manipuladas de omeprazol 20 mg. Espera-se que por meio das análises não haja alterações quantitativas no teor do princípio ativo entre as cápsulas analisadas e também, espera-se que não haja crescimento microbiológico nas

placas de forma que se obtenham produtos de excelente qualidade, estabilidade e confiança por meio de um controle de qualidade adequado para o consumo da sociedade.

Considerando que os medicamentos não passam por testes de biodisponibilidade e bioequivalência, e ainda, que as cápsulas manipuladas podem não conter a dose indicada para cada paciente, por possíveis erros de cálculos ou manipulação, torna-se de extrema importância para a sociedade, que sejam realizadas análises de doseamento destes medicamentos para garantir sua equivalência farmacêutica e evitar o aparecimento de efeitos adversos induzidos pelos medicamentos. Além da análise microbiológica dos manipulados já que os mesmos entram diretamente em contato com a mão de quem os manipula, trazendo maior confiabilidade, segurança e eficácia do medicamento ao paciente que irá adquirí-lo.

#### 4. REFERÊNCIAS

ANDRADE, F. R. O.; SOUZA, A. A.; ARANTES, M. C. B.; PAULA, J. R.; BARA, M. T. F. Análise Microbiológica de Matérias Primas e Formulações Farmacêutica Magistrais. Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. Praça Universitária s/n. 74605-220. Goiânia – GO, Brasil, 2005.

BATEMAN, D N; COLIN-JONES, D; HARTZ, S; LANGMAN, M; LOGAN, R F; MANT, J; MURPHY, M; PATERSON, K R; ROWSELL, R; THOMAS, S; VESSEY, M. **Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole.** An International Journal of Gastroenterology and Hepatology, vol. 2, p. 942-946, 2003.

ENDRENYI, L. Farmacocinética. In: KALANT, Harold; ROSCHLAU, Walter H. G. **Princípios de Farmacologia Médica.** 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 41.

FERNANDES, Christian; CAMPOS, Ligia Maria Moreira de; PIANETTI, Gérson Antônio. **Validação de metodologia para doseamento e estudo de equivalência farmacêutica de comprimidos de lamivudina 150 mg.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Vol. 39, n. 4, out./dez., 2003.

LARINI, Lourival. **Fármacos e medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 282.

MURAKAMI, Fabio S.; LANG, Karen L.; MENDES, Cassiana; CRUZ, Ariane P.; CARVALHO FILHO, Marcos A. S.; SILVA, Marcos A. S. **Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal, spectroscopic and crystallinity studies.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 49, p. 72-80, 2009.

MURAKAMI, Fabio S.; MENDES, Cassiana; BERNARDI, Larissa S.; PEREIRA, Rafael N.; VALENTE, Bruno R.; CRUZ, Ariane P.; FRANCHI, Silvio M.; SILVA, Marcos A. S. **Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol.** Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense). Vol. 27, 2008.

PRISTA, Luis Vasco Nogueira; ALVES, Antonio Correia; MORGADO, Rui Manuel Ramos; LOBO, José Manuel Souza. **Tecnologia Farmacêutica.** 6 ed. Vol I. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

SILVA, Penildon. **Farmacologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 7;24.

