

Estudos de Degradação Forçada do Omeprazol nos medicamentos de referência, genérico e similar

Geanni Rívia X. Moura Lima (1); Newton Nascimento Ciraulo (2); Ivaldo de Souza Marinho (3);
Steno Lacerda de Oliveira (1) *;

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba FCM-PB, geannirivia@gmail.com

Resumo: Numa sociedade globalizada e de hábitos alimentares e medicamentosos nada apropriados, desenvolver hábitos saudáveis, especialmente quando se fala em alimentação não tem sido de fácil manutenção para a sociedade contemporânea, ainda que se tenha uma variada gama de informações a respeito das diversas consequências desses péssimos hábitos. No entanto, é significativo e reconhecido o avanço dos tratamentos de doenças gastrointestinais ao redor do mundo. Dentre as diversas classes de medicamentos já desenvolvidas pela indústria farmacêutica, tem-se a classe dos antiulcerosos, onde o omeprazol é utilizado em grande escala. O desenvolvimento e a formulação apropriados da forma farmacêutica requerem a consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas, portanto, este trabalho tem por objetivo realizar um estudo comparativo do perfil do Rf (Fator de retenção), por cromatografia em camada delgada analítica (CCD) e câmara de ultravioleta (UV) com comprimento de onda de 254 nm, entre comprimidos de medicamentos genérico, similar e de referência do omeprazol, antes e após serem submetidos a condições de degradação forçada por temperatura e fotólise. A matéria-prima sólida foi submetida a estudos de degradação térmica por espalhamento de uma fina camada do fármaco em um vidro de relógio, expondo-a diretamente a uma temperatura que variou de 30 a 60 °C, em estufa, com coletas em temperaturas determinadas, em triplicata, e posteriormente com análise por cromatografia em camada delgada analítica. As temperaturas usadas foram de 30°C à 60 °C. As amostras analisadas mantiveram suas características, indicando que o não houve alteração ou modificação do omeprazol. As amostras de referência, similar e padrão do omeprazol no estado sólido, antes de serem submetidas ao processo de estresse fotolítico, se apresentavam como grânulos na cor branca e a do genérico marrom. Após serem submetidas à radiação ultravioleta por um período de 30, 60 120 e 150 minutos, 24 e 48 horas, observou-se que houve mudança visual de coloração do fármaco, de branco para um pó amarelado e no genérico um pó marrom mais escuro, evidenciando a fotossensibilidade do mesmo. Logo, a CCD mostrou ser um método adequado na determinação do perfil de degradação do omeprazol, sendo um método simples, rápido e de baixo custo, podendo ser aplicado para análise qualitativa de omeprazol na forma de ensaios. Para que não comprometa a eficácia e a estabilidade da forma farmacêutica final.

Palavras-chave: Estabilidade; Degradação forçada; Omeprazol.

Introdução

Nos últimos anos houve um interesse crescente a respeito das doenças inflamatórias gastrointestinais, que são entendidas como consequência da interação entre diversos fatores como os ambientais, genéticos e imunológicos (Capatani, 2009).

O trato gastrointestinal (TGI) é complexo, e muitos fatores fisiológicos relacionados com esse sistema podem afetar a absorção de fármacos à medida que eles transitam por este trato (Aulton, 2016).

A relação etiopatogênica entre doenças do TGI, como *H. pylori*, gastrite crônica e úlcera péptica tem sido amplamente demonstrada (Coelho et al., 2004). A úlcera péptica é uma das patologias mais frequentes em todo o mundo, e aproximadamente 5 a 10% da população mundial desenvolverá esta doença durante a sua vida. Ela ocorre mais em pessoas entre os 30 e 60 anos. Caracteriza-se pelo aparecimento de uma lesão ou ferida na mucosa do trato gastrointestinal, que se encontra exposta ao HCl, ocorrendo mais frequentemente no estômago ou no duodeno (Ramos, 2009).

Diante do exposto, foi desenvolvida uma classe de medicamentos pela indústria farmacêutica, para tratamento destas patologias, que é a classe dos antiulcerosos,

onde o omeprazol é utilizado em grande escala (Silva, 2009).

O omeprazol foi o primeiro inibidor da bomba de prótons usado na prática clínica. Sua importância já é descrita por inúmeros profissionais médicos e farmacêuticos, pois alivia os transtornos causados ao TGI (Valente, 2010).

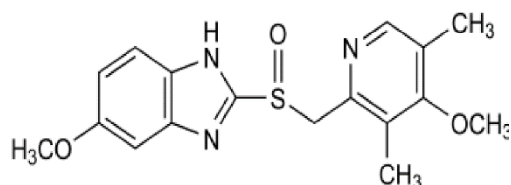


Figura 1. Estrutura do omeprazol

A absorção do omeprazol ocorre no intestino delgado e o pico de concentração plasmática ocorre entre as 0,5 e 3,5 horas. Cerca de 20% de omeprazol sofre um metabolismo de primeira passagem. A biodisponibilidade é de apenas 30-40%, mas após dose repetida, aumenta para cerca de 60%. A sua ligação a proteínas plasmáticas é de, aproximadamente, 95% (Ramos, 2009).

No mercado brasileiro o omeprazol encontra-se comercialmente em 24 especialidades farmacêuticas, sendo a maioria (18) na forma de cápsulas contendo micro grânulos (pellets) gastroresistentes. Também são encontradas quatro especialidades na forma de injetáveis, uma na forma de comprimidos contendo micro grânulos esféricos revestidos e apenas uma na forma de comprimidos revestidos contendo omeprazol magnésio (Valente, 2010).

Uma das grandes preocupações é com a eficácia do tratamento que depende de quão estável é o medicamento, ainda que submetido a condições não tão favoráveis de conservação, armazenamento, umidade e temperatura (Murakami, 2009).

O desenvolvimento e a formulação apropriados da forma farmacêutica requerem a consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todos os princípios ativos e de todas as matérias-primas usados na elaboração do produto. Portanto, fármaco e excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si a fim de que possam gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. Devem ser compatíveis também com a via de administração (Moreira Júnior, 2012).

A realização dos estudos de degradação forçada (estudos de estresse), bem como o desenvolvimento do método analítico, são de extrema importância no auxílio da determinação da estabilidade intrínseca e identificação dos produtos de degradação, sendo portanto, fundamentais para as indústrias farmacêuticas, pois no momento da pré-formulação, registro, pós-registro e renovação o estudo de estresse, acompanhado de sua análise crítica deverá ser contemplada, inclusive para o desenvolvimento de medicamentos genéricos e similares (Silva, 2009).

Nesta perspectiva, o uso da Cromatografia em Camada Delgada (CCD) torna-se uma ferramenta analítica consolidada, de fácil aplicação, custo baixo e sensibilidade compatível com as necessidades da indústria farmacêutica (Maluf, 2008; Tótolli, 2013). Fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens também são analisados (Brasil, 2005).

A realização do teste de estresse, assim como o desenvolvimento do método analítico para a identificação e quantificação dos produtos de degradação é de extrema importância para as indústrias farmacêuticas, pois no momento do registro, pós-registro e renovação, o estudo de estresse, acompanhado de sua análise crítica deverá ser contemplada (SILVA, 2009).

Metodologia

Teste de Estresse

O teste de estresse é definido como um teste de estabilidade para fármacos e medicamentos sob condições extremas. Este teste é importante dentro do planejamento para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, pois a investigação da

estabilidade intrínseca do fármaco fornece informações acerca de formulação e direciona na escolha dos tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto. Demonstrando assim, que o conhecimento do comportamento químico do fármaco e excipientes pode ser usado para garantir a estabilidade da forma farmacêutica desejada (REYNOLDS et al., 2002; AULTON, 2005).

No Brasil, a ANVISA, através do Informe Técnico nº1, esclarece procedimentos a serem seguidos no item 2.8 da RE nº 398/2004 – regulamentações específicas sobre estudos de estabilidade, vigentes à época, além dos estudos de fotoestabilidade exigidos no item 2.6 da Resolução RE nº 398/2004, assim como as recomendações para a sua realização no Anexo II da mesma (BRASIL, 2005).

Este procedimento inclui a realização de testes sob condições de estresse especificadas pela ANVISA, através do Informe Técnico nº1 de 15 de julho de 2008 (Tabela 1), que resultaram na apresentação da análise dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração com a forma farmacêutica final.

Tabela 1. Condições de estresse para realização de degradação forçada.

| | |
|-------------|-------|
| Aquecimento | 60 °C |
|-------------|-------|

| | |
|-------------------|----------------------------------|
| Umidade | 75% UR ou maior |
| Solução ácida | 0,1 M HCl |
| Solução básica | 0,1 M NaOH |
| Solução oxidativa | 3% H ₂ O ₂ |
| Fotolítica | UV-B fluorescente |

Fonte: ANVISA, 2008.

Teste de degradação por degradação térmica

As reações de degradação termolítica são aquelas que ocorrem geralmente devido à exposição a temperaturas elevadas ou ao calor (Lima; Reis; Melo, 2012).

O aumento da temperatura é um método característico para acelerar a decomposição química de drogas. No entanto, para realização do estudo de degradação forçada utiliza-se temperatura maior do que a utilizada no estudo de estabilidade acelerada (>40°C) para que degradações que poderiam ocorrer após um longo tempo de armazenamento sejam aceleradas e ocorram durante o estudo, com objetivo de verificar se o produto irá manter suas características durante o tempo de armazenamento da vigência do prazo de validade (Florence; Attwood, 2003).

Para realização deste teste, foram realizados estudos de degradação forçada do medicamento no estado sólido. A matéria-

prima sólida foi submetida a estudos de degradação térmica por espalhamento de uma fina camada do fármaco em um vidro de relógio, expondo-a diretamente a uma temperatura que variou de 30 a 60 °C, em estufa, com coletas em temperaturas determinadas, em triplicata, e posteriormente com análise por cromatografia em camada delgada analítica (ICH, 1996).

Teste de degradação por fotólise

Para realização do teste, foi utilizada uma cápsula tanto da matéria-prima, quanto dos medicamentos genéricos, similar e de referência do omeprazol para serem submetidos a estudos fotolíticos. Após pulverizadas as amostras, estas foram transferidas e espalhada uma fina camada em um vidro de relógio, a 25 °C e expondo-a diretamente a uma combinação de luz UV e fluorescente em uma câmara escura de luz UV. As amostras foram coletadas nos tempos 30, 60, 120 e 150 minutos, 24 e 48 horas, em triplicata, para análise em CCD (ICH, 1996).

Preparo da amostra

Foram trituradas cada cápsula em um gral, o pó resultante da trituração foi transferido para um vidro de relógio e espalhado em uma fina camada, expondo-as diretamente a uma temperatura média de 30°C e a partir desta, aumentou gradativamente até a

variação máxima (60°C) em estufa por período de 30 minutos.

As coletas foram feitas de acordo com a variação do tempo, ou seja, a cada 30 minutos foram coletadas as amostras. A temperatura foi monitorada durante todo o período de análise. Foi realizado um teste em relação a temperatura, para comparação da amostra a uma temperatura constante de 60°C durante um período de 24 e 28 horas. As amostras coletadas, foram solubilizadas em um béquer de 25 mL, utilizando 2 mL de metanol. Com auxílio de capilares de vidro, foram aplicados em quantidades de 10µL diretamente na placa de sílica. Esta foi colocada na cuba para eluição dos compostos, após eluição, esperou secar para fazer a leitura na câmara de luz UV, para análise do perfil cromatográfico na CCDA (figura 2)

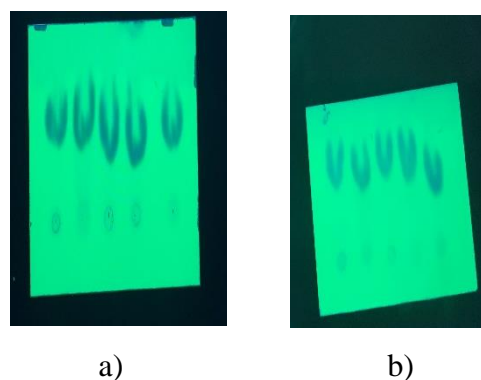
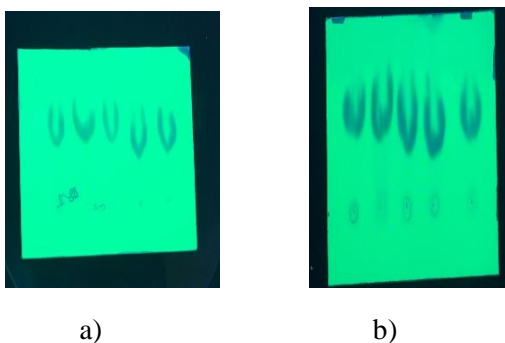


Figura 2: a) Perfil cromatográfico (CCDA) das amostras matéria prima (MP), genérico (G), similar (S) e referência (R) e padrão sem degradação do omeprazol, submetidas à degradação térmica à temperatura de 60°C por 30 minutos; b) 60 minutos.

Resultados e Discussão

Através da análise térmica é possível medir as mudanças químicas ou físicas de uma substância em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Para o estudo de estabilidade térmica seguiu uma cinética de ordem zero, que ocorre quando a velocidade da reação é independente da concentração da substância ativa, não dependendo desse reagente (Aulton, 2005). Nesse tipo de reação o fator limitante é outro que não a concentração do fármaco, como por exemplo, a solubilidade ou a absorção da luz em certas reações fotossensíveis (Ansel, 2000)

Com propósito de avaliar o efeito da associação de dois fatores como temperatura e tempo, as amostras foram deixadas em temperatura de 60°C por um período de 24 e 48 horas (figura 3).

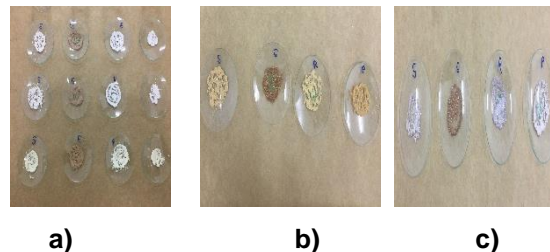


Fonte: (Geanni, 2017).

Figura 3: a) Perfil cromatográfico (CCDA) das amostras matéria prima (MP), genérico (G), similar (S) e referência (R) do omeprazol e padrão sem degradação, submetidas à

degradação térmica à temperatura de 60°C por 24 horas; b) 48 horas.

As amostras do omeprazol no estado sólido antes de serem submetidas ao processo de estresse fotolítico, se apresentavam como grânulos brancos nas apresentações padrão, referência e similar, e marrom no genérico após serem submetidas à radiação ultravioleta por um período de 48 horas, observou-se que houve mudança visual de coloração do fármaco, de branco para um pó amarelado e no genérico, marrom mais intenso, evidenciando a fotossensibilidade do mesmo. Já ao comparar as amostras quando submetida a luz comum, foi observado que não houve mudanças visuais significativas (Figura 4).



Fonte: (Geanni, 2017).

Figura 4: a) Amostra do omeprazol antes de ser submetida à teste de degradação fotolítica; b) Amostra do omeprazol após 48 horas de exposição na luz ultravioleta; c) após 48 na luz fluorescente.

Conclusão

De acordo com os resultados, concluiu-se que ao analisar o perfil cromatográfico das amostras do omeprazol, observou-se variações nas manchas, consequentemente variação no R_f o que leva também a relacionar possíveis interações com excipientes das formulações,

ou até mesmo a degradação do fármaco diante deste teste.

Foi possível observar que o perfil cromatográfico da amostra do medicamento de referência, genérico e similar do omeprazol, mostrou-se idêntico.

A utilização de cromatografia em camada delgada analítica mostrou-se eficiente para verificar o perfil de degradação do omeprazol, sendo necessárias técnicas analíticas mais sensíveis para identificação dos produtos de degradação.

A CCD para análise do omeprazol demonstrou ser um método simples, rápido e de baixo custo, podendo ser aplicado para análise qualitativa de omeprazol forma farmacêutica de cápsulas em ensaios de rotina do Controle de Qualidade deste fármaco para garantir a segurança e eficácia do fármaco.

REFERÊNCIAS

AULTON, M. E. **Pré-formulação farmacêutica: delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; p. 677, 2005.

ANSEL, H. C, POPOVICH, N.G, ALLEN, J. R. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução RDC nº 01 de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [acesso em 2017]. Disponível em: anvisa.gov.br.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe Técnico nº 01, de 15.07. 2008. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 julho 2008.

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária vol. 2, 5ª ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 02 jun 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>>. Acessado em: 10/03/2016.

BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo,

Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>>. Acessado em: 10/03/2016.

CASTRO, P. A. CHINCHILA, I. **Estudo de estabilidade para pedido de registro e pós-registro de medicamentos genéricos e similares.** [acesso em 2017]. Disponível em: www.cpgls.pucgoias.edu.br/

GUIMARÃES, J. CORVELO, T.C., BARILE, K. A. **Helicobacter pylori: fatores relacionados à sua patogênese.** [acesso em 2017]. Disponível em: www.scielo.br.

LEITE, E. G. **Estabilidade: um importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos.** [acesso em 2017]. Disponível em: revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_7_Jessica_mirco.pdf.

MURAKAMI, F. S. **Omeprazol sódico: caracterização das propriedades físico-químicas e desenvolvimento de comprimidos gastroresistentes** [dissertação] Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2009.

MURARO, C. L. P., CUNHA, H. A. V., FREITAS JÚNIOR, C. E. **Síndrome de Zollinger-Ellison.** RCBC. 2000 maio; 22 (27): 1-3. [acesso em 2017 mar 17]. Disponível em: www.scielo.br.

OLIVEIRA JÚNIOR. **Princípios da farmacologia básica: em ciências biológicas e da saúde.** 2.ed. São Paulo: Rideel, 2012.

MALUF, D. F., NAGATA, N., FARAGO, P. V., ZAMORA, P. G. P. **Determinação simultânea de paracetamol e cafeína por espectrometria UV-Vis associada a ferramentas matemáticas.** Rev. Bras. Farm., 89(1): 39-43, 2008.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** São Paulo: Atheneu. p.75-95. 2000.

RAMOS, M. M. **Complexos omeprazol-ciclodextrina: estudos de estabilidade e de atividade bioquímica.** [acesso em 2017 mar 13]. Disponível em: repositorio.ul.pt/bitstream/10451/4235/1/ulfc055594_tm_Margarida_Ramos.pdf.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J.M.,
GARDNER, P. **Farmacologia**. Elsevier, 6^a
ed. 2007.

Resolução RDC nº 12, 02 de janeiro de 2001.

Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/12_01r
dc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/12_01r
dc.htm)>. Acesso em: 27 de março de 2016.

REYNOLDS, D. W.; FACCHINE, K. L.;
MULLANEY, F. J.; ALSANTE, K. M.;
HATAJIK, T. D.; MICHEL, M. G. **Available
guidance and best practices for conducting
forced degradation studies**. Pharm Technol.
26(2):48-56, 2002.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES,
M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.;
ROLIM NETO, P. J. **Modelos de Avaliação
da Estabilidade de Fármacos e
Medicamentos para a Indústria
Farmacêutica**. Rev Ciênc Farm Básica
Apl.,; 30(2):129-135, 2009.

TESTA, C. G. **Avaliação comparativa do
perfil de dissolução *in vitro* de micro
grânulos gastroresistentes de omeprazol de
diferentes fabricantes para
desenvolvimento de medicamento similar**
[monografia] Rio de Janeiro: Instituto de
Tecnologia em Fármacos; 2013.

VALENTE, B. R. **Desenvolvimento de
comprimidos de liberação entérica**

contendo omeprazol. [acesso em 2017].

Disponível em:

<https://repositorio.ufsc.br/handle>.