

**ANÁLISE DA QUALIDADE DE BENZILPENICILINA INJETÁVEIS
COMERCIALIZADAS NA CIDADE DE CUSTÓDIA – PE**

*ANALYSIS OF INJECTABLE BENZYL PENICILLIN QUALITY COMMERCIALIZED IN PHARMACIES
IN THE CITY OF CUSTÓDIA - PE*

Joyce Lagos Magalhães, Júlia Monteiro de Freitas, Mirela Maris Costa
Silva, Risonildo Pereira Cordeiro.

Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita)

Email: risonildocordeiro@asces.edu.br

RESUMO

A realização do controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas é de suma importância para assegurar a qualidade, segurança, eficácia e credibilidade dos seus medicamentos. A avaliação da qualidade dos produtos apresenta duas vertentes fundamentais de igual importância: a segurança do consumidor e a estabilidade dos produtos. Medicamentos não devem ser veículos transmissores de doenças e a eficácia e segurança dos mesmos deve ser garantida, o controle de qualidade na indústria farmacêutica é uma arma poderosa contra a concorrência, visto que superar seus níveis de excelência exige uma atitude distinta em relação à qualidade, para qual a melhoria contínua é essencial. O objetivo ao longo deste estudo foi determinar a qualidade dos antibióticos benzilpenicilina na forma de injetáveis, para verificar seus parâmetros de potência e características físico-químicas, encontrados na cidade de Custódia em Pernambuco. Realizou-se um estudo para a obtenção da qualidade do antibiótico escolhido diante das marcas que são comercializadas na cidade, com a realização de procedimentos descritos na farmacopéia Brasileira. Como resultado, verificou-se que devido a baixa procura comercial apenas duas marcas são vendidas em Custódia, Pernambuco, sendo uma marca de referência e a outra o seu equivalente genérico. Foram observadas baixas variações dos fármacos obtidos nas farmácias comerciais em relação a amostra padrão do medicamento, podendo então ser descartados erros de produção na análise da qualidade dos antibióticos apresentados.

Palavras – chave: Antibióticos, referência, genérico, controle;

Abstract

Conducting quality analysis in the pharmaceutical industries is of extrem importance to ensure the quality, safety, efficacy and credibility of medicines. The evaluation of product quality has two

fundamental aspects of equal importance: consumer safety and product stability. Drugs should not be disease-transmitting vehicles and their efficacy and safety must be guaranteed, quality analysis in the pharmaceutical industry is a powerful weapon against competition, since exceeding their levels of excellence requires a distinct attitude towards quality, for which continuous improvement is essential. The objective of this study was to determine the quality of the benzylpenicillin antibiotics in the form of injectables, to verify their parameters of potency and physico-chemical characteristics, found in the city of Custódia in Pernambuco. A study was carried out to obtain the quality of the antibiotic chosen within the brands that are commercialized in the city, with the accomplishment of procedures described in the Brazilian pharmacopoeia. As a result, it was found that due to low commercial demand only two brands are sold in Custódia, Pernambuco, being a reference brand and the other its generic equivalent. Low variations of the drugs obtained in commercial pharmacies were observed in relation to the standard sample of the drug, and production errors could be discarded in the analysis of the quality of the antibiotics presented.

Resumen

La realización Del control de calidad em las industrias farmacéuticas es de suma importancia para asegurar La calidad, seguridad, eficacia y credibilidad de sus medicamentos. La evaluación de La calidad de los productos presenta dos vertientes fundamentales de igual importancia: La seguridad del consumidor y La estabilidad de los productos. Los medicamentos no deben ser vehículos transmisores de enfermedades y La eficacia y seguridad de los mismos debe ser garantizada, el control de calidad em La industria farmacéutica es un arma poderosa contra La competencia, ya que superar sus niveles de excelencia exige una actitud distinta enrelación a lalocalidad, para La

cual la mejora continua es esencial. El objetivo a lo largo de este estudio fue determinar la calidad de los antibióticos benzilpenicilina en la forma de inyectables, para verificar sus parámetros de potencia y características físico-químicas, encontrados en la ciudad de Custodia en Pernambuco. Se realizó un estudio para la obtención de la calidad del antibiótico escogido frente a las marcas que se comercializan en la ciudad, con la realización de procedimientos descritos en la farmacopea brasileña. Como resultado, se verificó que debido a la baja demanda comercial sólo dos marcas se venden en Custodia, Pernambuco, siendo una marca de referencia y la otra su equivalente genérico. Se observaron bajas variaciones de los fármacos obtenidos en las farmacias comerciales en relación a la muestra estándar del medicamento, pudiendo entonces descartarse errores de producción en el análisis de la calidad de los antibióticos presentados.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, as indústrias têm desenvolvido métodos cada vez mais eficientes para a garantia da qualidade de seus medicamentos. A área do controle de qualidade é de suma importância para garantir um produto eficaz e seguro para o consumidor, além de ser um fator que determina a credibilidade da indústria diante a sociedade ⁽¹⁾.

A população brasileira está entre as que mais consomem remédios falsos em todo o mundo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) identifica dentro dessa categoria como medicamentos contrabandeados, pirateados ou ainda que não possuam registro, no Brasil o órgão responsável por garantir a segurança e qualidade dos medicamentos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁽²⁾.

Os medicamentos devem ter qualidade compatível com determinações apresentadas por códigos oficiais que possui o objetivo de garantir o seu uso. A qualidade do fármaco é proveniente das matérias-primas empregadas nas fórmulas assim alcançando a eficiência e segurança ⁽³⁾.

O controle de qualidade dos medicamentos visa a garantia do produto com boa estabilidade, eficácia e que não traga riscos à saúde. Os antibióticos, por exemplo, exigem um maior cuidado, pois sua baixa qualidade pode ocasionar risco a saúde do consumidor, gerando uma bactéria multirresistente, o que pode levar ao óbito do paciente ⁽²⁾.

O manual de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPFM) surgiu para evitar danos à saúde do consumidor através da contaminação de medicamentos. O BPFM traz um conjunto de procedimentos a serem seguidos para que se obtenha a qualidade desejada para os padrões exigidos ao medicamento. São feitos testes para avaliar os materiais e produtos, afim de que os mesmos sejam liberados apenas se houver a qualidade atestada satisfatória. A regulamentação sanitária atua fiscalizando e inspecionando as indústrias, para observar se está sendo seguidas as normas de boas práticas de fabricação de medicamentos. Quando ocorre a falta de cumprimento destas normas, o produto geralmente não é certificado dentro dos padrões de exigências de qualidade. O manuseio inadequado, armazenamento impróprio, matérias-primas ruins, embalagens de má qualidade, entre outros fatores, afetam a eficácia e a estabilidade dos medicamentos ⁽²⁾.

No estudo dos antimicrobianos e no tratamento das doenças infecciosas, os conceitos de sensibilidade e resistência bacteriana se fundamentam na correlação entre a concentração inibitória mínima (CIM) e os níveis plasmáticos alcançados com o antimicrobiano administrado. De certa forma, o CIM é correlacionado com as

concentrações plasmáticas obtidas após a administração do antimicrobiano, afirmando-se que a sensibilidade quando o CIM for inferior a essas concentrações ⁽⁴⁾.

Para a análise de antibióticos a Farmacopeia Brasileira recomenda a utilização de procedimentos microbiológicos para a determinação da potência dos antibióticos nas apresentações farmacêuticas. A determinação da potência dos antimicrobianos é importante no controle e na garantia da qualidade das preparações farmacêuticas e faz-se necessário o desenvolvimento de procedimentos práticos e econômicos que possam ser validados e aplicados no doseamento desses fármacos ⁽⁵⁾.

O antibiótico conhecido como benzilpenicilina é da classe da penicilina G benzatina. Este grupo possui uma estrutura química ácida (6-APA), e na sua cadeia lateral o grupo 6-amino. O núcleo penicilínico é uma estrutura que se destaca, também chamado de beta lactâmico é o quesito principal para a ação antimicrobiana nesta classe de medicamento. Infecções causadas pelo streptococcus anaeróbios e aeróbios geralmente a droga escolhida para trata-las é a penicilina G, com dessemelhança de maior atividade contra bacilos gram-negativos, a ampicilina e os agentes tendem a ter um espectro de ação equivalente com a penicilina G ⁽⁶⁾.

Duas drogas são bioequivalentes se ambos atingirem a circulação sistêmica semelhante, atingirem os mesmos níveis sanguíneos, isto é, que são igualmente biodisponíveis e, portanto, a sua eficácia e segurança são a mesma. Os estudos de bioequivalência devem ser feitos em formulações de novos fármacos, nas reformulações de produtos do mercado ou a produtos genéricos ⁽⁷⁾.

Supõem-se que os ensaios de bioequivalência de um fármaco genérico são intercambiáveis com outro fármaco inovador, o produto inovador é aquele medicamento cujo que está estreando ao mercado

com autorização de comercialização para a demonstração da eficácia e segurança com base nos ensaios clínicos obtidos. Esses ensaios clínicos de bioequivalência de medicamentos precisam da solicitação de um planejamento criterioso ao que se diz respeito a garantia e confiabilidade dos resultados atingidos. Esse planejamento abrange todas as fases: clínica, estatística e analítica ⁽⁷⁾.

Considerando a necessidade do controle da boa qualidade dos medicamentos injetáveis objetivou-se, efetivar um estudo sobre a determinação da qualidade de amostras da benzilpenicilina, quanto aos parâmetros de potência e características físico-químicas, comercializadas por farmácias da cidade de Custódia – PE.

MÉTODOS

Foram obtidas todas as amostras presentes nas farmácias comerciais do município de Custódia-PE, que representam 100% das ampolas comercializadas do antimicrobiano benzilpenicilina, identificadas por A1, A2 e a amostra padrão como P. Como referência foi utilizada benzilpenicilina padrão USP obtida de fornecedor idôneo, mediante apresentação de receituário especial. Para as análises foram feitas diluições da amostra e o ensaio microbiológico de difusão em ágar utilizando cilindros.

A determinação da densidade das benzilpenicilinas foi dado a partir dos cálculos empregados para densidade de massa e para densidade relativa. Para densidade de massa foi calculada a razão da massa por seu volume a uma temperatura de 20°C, já a densidade relativa foi calculada pela a razão de sua massa por massa igual de volume de água, ambas às 20°C.

A análise da solubilidade, foi realizada considerando o princípio de solubilidade por fases, onde o procedimento consiste na adição de

porções crescentes de amostra a volumes constantes de solventes no qual a substância analisada demonstra apenas ligeira solubilidade, visando à obtenção da solução saturada dessa substância.

O método analítico biológico empregado foi a difusão em ágar-cilindro em placas, com aplicação de diferentes concentrações dos antimicrobianos. Para a benzilpenicilina utilizou-se o meio de cultura ágar Mueller-Hinton e o microrganismo-teste *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538p). A solução padrão foi preparada com 50mg de benzilpenicilina em um balão volumétrico de 50 ml, diluída com tampão fosfato de pH 6,0⁽⁸⁾.

No preparo do inóculo, foi feita uma suspensão bacteriana em solução de cloreto de sódio a 0,9%. A concentração do inóculo foi padronizada comparando-se a turbidez do inóculo com o padrão 0,5 da escala de MacFarland. Essa turvação foi semelhante a padronizada para o antibiograma e o resultado da absorvância de estar entre 0,08 e 0,10. Para o preparo das placas foram adicionados 15ml do ágar Mueller-Hinton nas placas, homogeneizou-se e se esperou solidificar. Para as amostras das benzilpenicilina testadas e o padrão foram preparadas soluções em soro fisiológico nas concentrações de 10mg/ml, 20mg/ml, 30mg/ml e 40mg/ml respectivamente, sendo estas pipetadas na quantidade de 100µl para os cilindros previamente preparados sob as placas de Petri com o microrganismo padrão. Sendo estas posteriormente levadas à incubação por 18 horas em estufa a 37°C ⁽⁸⁾.

Os resultados obtidos e analisados em programa de computador (Excel 2016), em gráficos e tabelas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As amostras estudadas foram obtidas nas farmácias comerciais da cidade de Custódia-PE. Foram analisadas as características gerais da benzilpenicilina sendo os parâmetros, a presença ou ausência de cor e solubilidade dos mesmos. As amostras da benzilpenicilina apresentaram-se como um pó de cor branca, com concentrações de 4 mL o que foi observado em 100% delas, Tabela 1.

Para que seja aceito, a qualidade do resultado terapêutico do antibiótico vai depender de vários fatores, adquirindo um resultado de uma antibioticoterapia, sendo necessário levar em considerações as dosagens e os aspectos organolépticos⁽⁹⁾.

Como observado nas concentrações menores também foi encontrado ação inibitória com baixas variações em relação ao padrão ou referência, assim demonstrando um poder de inibição de eficiência nas amostras analisadas, Tabela 2.

Diante do exposto nos gráficos a seguir é possível observar os comparativos na formação de halos entre as amostras de referência e genérico do medicamento (Gráfico 1), onde vê-se que ambos tiveram efeitos bastante semelhante e também pode ser observado que em menores concentrações o genérico apresentou uma eficácia ligeiramente maior. Em relação ao evidenciado entre o medicamento de referência e o padrão (Gráfico 2) há uma mínima variação nos valores das formações dos halos. A atividade do antibiótico genérico comparada com a atividade do padrão se deu de maneira muito semelhante, com mínimas variações (Gráfico 3).

A relação entre o medicamento referência e o genérico (A e B), demonstrou um nível de inibição correspondente, a equivalência de atividade do padrão, o equilíbrio de formação foram mais próximo

do medicamento referência. Todos os genéricos tiveram ação inibitória com a formação de halos próximos ao medicamento referência, assim comprovando efeito de inibição (Gráfico 4).

Atualmente os testes de bioequivalência são de extrema importância para ser observada a qualidade dos medicamentos genéricos, principalmente para soluções injetáveis, pois tal forma farmacêutica é diretamente administrada na corrente sanguínea do paciente estando 100% biodisponível, fazendo-se necessária a garantia da qualidade da equivalência farmacêutica para que seja aprovado o uso do genérico como de fato equivalente ao medicamento de referência ⁽¹⁰⁾.

A regulamentação sanitária atua fiscalizando e inspecionando as indústrias, para observar se está sendo seguido as normas de boas práticas de fabricação de medicamentos. Quando ocorre a falta de cumprimento destas normas, o produto geralmente não é certificado dentro dos padrões de exigências de qualidade. O manuseio inadequado, armazenamento impróprio, matérias-primas ruins, embalagens de má qualidade, entre outros fatores, afetam a eficácia e a estabilidade dos medicamentos ⁽¹¹⁾.

O medicamento de escolha encontra-se em desuso devido à pouca procura comercial, isso explica o motivo de apenas duas marcas, referência e genérico, serem comercializadas na cidade. Além também da escassez de produtores de matéria prima que pode ser observada em todo o mundo ⁽¹¹⁾.

CONCLUSÃO

Conforme os resultados obtidos foram observados que as duas amostras encontradas na cidade de Custódia - PE uma sendo o medicamento de referência e a outra o medicamento genérico ambas estavam dentro dos parâmetros desejados.

Os resultados afirmam a eficácia de todos os medicamentos de benzilpenicilina comercializados nas drogarias da cidade, concluindo-se que a amostra de referência obteve uma eficiência ligeiramente maior comparada com o medicamento genérico.

De acordo com o obtido evidencia-se que os produtos de benzilpenicilina comercializados apresentam boa qualidade, contudo para o acompanhamento desta qualidade faz-se necessário contínuos estudos.

REFÊRENCIAS

- 1 ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. Rev UNINGÁ Review, Vol.20,n.2,pp.97-103.Maringá-PR. 2014.
- 2 ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; 2012.
- 3 ARNILLAS E. A. P. Obtenção e Caracterização de Formulação Fitoterápica Contendo Tintura e Extrato Padronizados de Arnica Montana I. e AesculusHippocastanum I. Belém – PA 2015.
- 4 Resolução RDC N.º 17, DE 16 DE Abril DE 2010

- 5 ESMERINO, L. A.; PEREIRA, A. V.; ADAMOWICZ, T.; BORGES, D. M.; TALACIMON, E. A.; SCHELESKY, M. E. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. UEPG. Ponta Grossa- PR. 2004.
- 6 BARROS E., BITTENCOURT H., CARAMIRI M. L., MACHADO A. Antimicrobianos: Características das drogas antimicrobianas. Arimed editora. 3º edição.
- 7 CONSIGLIERI V. O., STORPIRTIS, S. Bioequivalência de medicamentos: objetivos, parâmetros farmacocinéticos, delineamento experimental e critérios de avaliação. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo. 2000.
- 8 Farmacopeia Brasileira. 2nd ed. Brasília: Anvisa, 2012.
- 9 Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010.
- 10 STORPIRTIS S.; MARCOLONGOR. ; GASPAROTTOF. S.; VILANOVA C. M. A Equivalência Farmacêutica no contexto da Intercambialidade entre medicamentos Genéricos e de Referência: Bases Técnicas e Científicas. Infarma v.16, nº 9 a 10. São Paulo. 2004.
- 11 ANVISA. "Desabastecimento de penicilina no Sistema Único de Saúde"; 2017.