

# **ANÁLISE DA QUALIDADE DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA, COMERCIALIZADAS NA CIDADE DE PALMARES-PE**

*ANALYSES OF THE AMOXICILIN PILLS QUALITY SOLD IN PALMARES CITY, PERNAMBUCO STATE*

*ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE CÁPSULAS DE AMOXICILINA, COMERCIALIZADAS EM LA CIUDAD DE PALMARES-PE*

Letícia Emanuele de Farias Barros - Bacharelanda em Farmácia  
Ádila Priscila Felix do Nascimento - Bacharelanda em Farmácia  
Stephanny de Fátima Alves da Silva - Bacharelanda em Farmácia

Ana Catarina Simonetti - Doutora em Ciências Biológicas

Risonildo Pereira Cordeiro - Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Resumo:** os antibióticos são uma das classes mais importantes da farmacoterapia, sendo a amoxicilina um dos mais prescritos no mundo. A má qualidade dos medicamentos pode causar ao consumidor danos irreparáveis. Assim, este trabalho teve como objetivo estudar o perfil de qualidade das marcas de amoxicilina comercializadas na cidade de Palmares-PE. Todo o estudo, para se determinar a qualidade de cápsulas de amoxicilina, foi baseado na Farmacopeia Brasileira, avaliando-se características organolépticas e físico-químicas e potência antimicrobiana. Utilizou-se o microrganismo *Micrococcus luteus* ATCC 9341, soluções obtidas a partir do pó presente nas cápsulas e o solvente nas concentrações de 5 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml e 0,005 mg/ml, para cada marca. Em relação as características organolépticas e físico-químicas, todas as marcas estavam de acordo com as exigências da Farmacopeia Brasileira. Já quanto a potência apenas uma marca na concentração de 0,5 mg/ml e três marcas na concentração de 5mg/ml estavam dentro dos padrões preconizados. Tendo em vista os resultados obtidos, conclui-se que das marcas ofertadas à população de Palmares-PE, aproximadamente 57% está fora das especificações, enquanto que aproximadamente 43% está dentro dos padrões aceitáveis. Caracterizando-se, contudo, que, em uma certa proporção, produtos fora das condições de uso estão sendo ofertados.

**Descritores:** Antibacterianos, Penicilinas, Análise Qualitativa.

**Abstract:** antibiotics are one of the most important classes of pharmacotherapy, and amoxicillin is one of the most widely prescribed in the world. The poor quality of medicines can cause irreparable damage to

the consumer. This work aimed to study the quality profile of amoxicillin brands commercialized in the city of Palmares-PE. All study to determine the quality of amoxicillin capsules were based on Brazilian Pharmacopeia, evaluating organoleptic and physico-chemical characteristics and antimicrobial potency. We used *Micrococcus luteus* micro-organism ATCC 9341, solutions obtained from the present powder in the capsules and the solvent in concentrations of 5 mg / ml, 0.5 mg / ml, 0.05 mg / ml and 0.005 mg / ml for each brand. Regarding the organoleptic and physico-chemical characteristics, all brands were in accordance with the requirements of the Brazilian Pharmacopoeia. As for the power only one brand at a concentration of 0.5 mg / ml and three marks in a concentration of 5 mg / ml were within the standards set. Considering the obtained results, it is concluded that the brands offered to the population of Palmares-PE, approximately 57% is out of specifications, while approximately 43% is within acceptable standards. It is characterized, however, that in a certain proportion, products outside the conditions of use are being offered.

**Subject Headings:** Anti-Bacterial Agents, Penicillins, Qualitative Analysis.

**Resumen:** Los antibióticos son una de las clases más importantes de la fármaco-terapia y la amoxicilina uno de los más recetados del mundo. La baja calidad de los medicamentos puede resultar daños irreversibles al que la consume. Así, este trabajo tiene como objetivo estudiar el perfil de calidad de las marcas de amoxicilina comercializadas en la ciudad de Palmares-PE. Todo el estudio, para determinar la calidad de cápsulas de amoxicilina, fue basada en la farmacopea brasileña evaluando características organolépticas y físico-químicas y la potencia antimicrobiana. Se utilizó el microorganismo *Micrococcus luteus* ATCC 9341, soluciones obtenidas desde el polvo presente en las capsulas y el solvente en las concentraciones de 5 mg/ml, 0,5 mg/ml, 0,05 mg/ml y 0,005 mg/ml para cada marca. Cuanto a las características organolépticas y físico-químicas, todas las marcas estaban acordes con las exigencias de la farmacopea brasileña. Cuanto a la potencia, solo una marca en la concentración de 0,5 mg/ml y tres marcas en la concentración de 5 mg/ml estaban acordes con el patrón preconizados. Con vistas al resultado obtenido, se concluye que de las marcas ofertadas a la población de Palmares-PE, aproximadamente 57% está abajo de las especificaciones, ya cerca de los 43% están en los patrones aceptables. Caracterizándose, así, que, en cierta proporción, productos abajo de de las condiciones de uso están siendo ofertados.

**Descriptor:** Antibacterianos, Penicilinas, Análisis Cualitativo.

## INTRODUÇÃO

Os antibióticos podem ser descritos como uma das classes de medicamentos mais importantes da farmacoterapia, por contribuir para uma redução notória de mortalidade. Por esse motivo, estes fármacos são utilizados abundantemente por todo o mundo no tratamento de doenças infecciosas por bactérias. São definidos como compostos polares, não voláteis, com estruturas químicas diversas e reações complexas. Suas variadas estruturas químicas contribuem para uma grande atividade química e biológica<sup>(1-2)</sup>.

O resultado terapêutico satisfatório do antibiótico depende de fatores como: concentração adequada do fármaco, no local da infecção, para inibir o crescimento de bactérias ou eliminá-las; a dose do fármaco necessária para produzir o efeito terapêutico; a potência do antimicrobiano, nas apresentações farmacêuticas e administração correta, considerando-se sempre os limites terapêuticos e de toxicidade<sup>(3)</sup>.

Dos antibióticos existentes, um apresenta destaque por sua alta utilização, a amoxicilina. Trata-se de um antibiótico da classe das penicilinas de segunda geração, um fenólico beta-lactâmico, com expressiva ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. Seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que atuam por meio da interferência da síntese da parede celular bacteriana<sup>(4,5)</sup>.

A fórmula molecular da amoxicilina é  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , com sua estrutura química formada por um núcleo básico 6 – aminopenicilâmico, sendo um anel tiazolidínico unido a um anel beta-lactâmico que contém um grupamento amino secundário. Dessa forma, a estrutura química da amoxicilina é bastante semelhante à estrutura química da ampicilina, sendo a presença de um grupamento hidroxila, ao invés de hidrogênio, o ponto de divergência. Por apresentar baixa solubilidade e permeabilidade, a amoxicilina pertence à classe cinco da classificação biofarmacêutica<sup>(6)</sup>.

A amoxicilina é um fármaco que foi desenvolvido para uso oral, tendo estabilidade em ácido. Quando na forma de cápsulas, é formado por constituintes de amoxicilina tri-hidratada que apresentam ou não, um ou alguns, agentes lubrificantes, secantes e diluentes adequados, inclusos em cápsulas de gelatina<sup>(7-8)</sup>.

A qualidade de fármacos não deve ser apenas uma questão de competitividade entre as empresas, deve ser uma obrigação atendida, pois a má qualidade dos fármacos pode gerar implicações gravíssimas na saúde do consumidor. Estas implicações podem ir desde as subdosagens terapêuticas, fazendo com que o tratamento não seja eficaz, até as superdosagens, levando o usuário a um quadro de toxicidade, podendo ambas progredir para um óbito. Para que um medicamento apresente qualidade satisfatória todo o processo de produção deve ser monitorado. A qualidade dos medicamentos pode ser comprometida por fatores como a utilização de matérias-primas e embalagens de baixa qualidade ou que não são compatíveis; a adesão aos processos de fabricação inexatos; a desobediência das Boas Práticas de Fabricação; manuseio e armazenamento incorretos; más condições que alterem a estabilidade farmacológica. Desse modo, com o intuito de garantir a qualidade, segurança e eficácia dos fármacos faz-se necessário o cumprimento da regulamentação sanitária com a realização regular de inspeções e fiscalização, além da realização de testes recomendados pela Farmacopeia Brasileira e outros compêndios oficiais. No caso dos antibióticos, os ensaios de peso médio; tempo de desintegração e dissolução; determinação da potência do princípio ativo por ensaio microbiológico, dentre outros, são recomendados<sup>(9,10)</sup>.

O êxito no tratamento de doenças infecciosas bacterianas advém de diversos fatores, dentre eles a antibioticoterapia de qualidade. Esta pode ser descrita, como a capacidade do antibiótico de se obter uma concentração, no local da infecção, capaz de exercer o efeito biológico desejado e ao mesmo tempo não ser tóxica as células humanas, assim como a necessidade de que a potência do antimicrobiano esteja correta.

Para se determinar esta potência, geralmente, a Farmacopeia Brasileira recomenda que seja por meio de ensaios microbiológicos. Geralmente, a Farmacopeia Brasileira determina para o método microbiológico, a técnica de cilindro em placas. Esta é realizada em uma placa de Petri onde se encontra um cilindro vertical contendo antibiótico, que irá se difundir por este cilindro, através de uma camada de ágar solidificado, em concentrações decrescentes <sup>(11-3)</sup>.

Frente à quantificação de antimicrobianos, o ensaio microbiológico em relação ao ensaio físico-químico apresenta uma grande importância na capacidade de identificar a verdadeira atividade biológica do fármaco. Esta importância pode ser explicada pelo fato de que os ensaios físico-químicos não têm uma capacidade de detectar todas as alterações moleculares dos antibióticos<sup>(12)</sup>.

Neste contexto, considerando o supramencionado, este estudo objetiva estudar o perfil de qualidade de cápsulas de amoxicilina, comercializadas em Palmares-PE, frente às características organolépticas, físico-químicas e potência antimicrobiana.

## **METODOLOGIAS**

Foi realizado um estudo analítico – observacional – descritivo, que visou a aquisição de medidas de qualidades de cápsulas de amoxicilina comercializadas na cidade de Palmares-PE. Este apresentou como vantagem a fácil execução e objetividade na coleta de dados.

Foram analisadas 7 marcas de amoxicilina em cápsulas, sendo 5 genéricas, 1 similar, 1 referência e a amoxicilina padrão, assim com representatividade de 100% das marcas comercializadas no município de Palmares-PE. Todo o estudo de análise de qualidade das cápsulas de amoxicilina comercializadas, na cidade de Palmares – PE, analisando-se as características organolépticas, físico químicas e a potência antimicrobiana, adotaram a Farmacopeia Brasileira, como referência.

O método utilizado no estudo foi o de difusão em ágar-cilindro em placas, aplicando-se variadas concentrações de amoxicilina, a fim de que fosse possível traçar uma curva que relacionasse o diâmetro do halo de inibição com a potência a amoxicilina. Como parâmetro, uma amostra de amoxicilina padrão para controle foi utilizada. O microrganismo adotado para determinar a potência antimicrobiana foi o *Micrococcus luteus* ATCC 9341.

A solução padrão foi preparada com 500mg de amoxicilina, em um balão volumétrico de 1000 mL, diluída com tampão fosfato de pH 6,0.

Para se realizar a avaliação da potência do antibiótico, a bactéria foi semeada no meio de cultura ágar Mueller-Hinton, em placas de Petri. Após semeadura, quatro cilindros em cada placa foram colocados e, em cada um, adicionadas amostras do antibiótico nas concentrações de 5mg/mL, 0,5mg/mL, 0,05mg/mL e 0,005mg/mL. As placas foram então acondicionadas, por um período de 18 horas sob uma constante temperatura de 35°C, para subsequente medição dos halos de inibição.

Todas as amostras foram analisadas em duplicatas, considerando-se o mesmo lote, para as amostras de mesma marca. Além disso, nenhuma amostra adquirida foi excluída do estudo.

A solução padrão foi preparada com 500 mg de amoxicilina, diluída com tampão fosfato de pH 6,0, em um balão volumétrico de 1000 mL.

No preparo do inóculo, inicialmente, fez-se uma suspensão bacteriana, com uma cultura realizada em tampão fosfato de pH 6,0. Em seguida, padronizou-se a concentração deste inóculo, a partir da comparação da turbidez com o padrão de 0,5 da escala de MacFarland, no espectrofotômetro. A turvação estava de acordo com a padronizada. No antibiograma e os resultados da absorbância, estavam em 0,9.

Após ser feita a suspensão, o ágar-inoculo foi preparado em proporção de um 1 mL da suspensão bacteriana para 100 mL do meio de cultura ágar Mueller-Hinton, em estado líquido e em uma faixa de temperatura entre 45-50°C. Para que a água advinda do metabolismo

bacteriano fosse absorvida, papéis de filtro esterilizados nas tampas foram colocados, antes que o meio se vertesse.

No preparo das placas adicionou-se 18 mg de meio de cultura ágar Mueller-Hinton, homogeneizados com água destilada e a solidificação foi esperada. Adicionou-se, então, 5 mL do ágar-inóculo e, em seguida, foi colocado quatro cilindros de aço inoxidável a uma distância de aproximadamente 30 mm um do outro. Os cilindros foram lavados e descansados, em solução ácida para, em seguida, serem submetidos a uma autoclavação de 120°C, por 15 minutos.

Em cada placa, os cilindros foram colocados em solução de padrão diluída, pipetando-se o volume no interior de cada cilindro, a fim de que fosse colocada na estufa.

As amostras das amoxicilinas testadas e o padrão foram preparados, a partir de soluções em soro fisiológico nas concentrações de 5mg/mL, 0,5mg/mL, 0,05mg/mL e 0,005mg/mL. Em seguida, foram pipetadas na quantidade de 200µL para os cilindros anteriormente preparados e encubadas em estufa, por 18 horas a 35°C.

Os resultados foram lidos na forma de halos de inibição, analisados estatisticamente por meio do programa informatizado (Excel 2013) e representados por gráficos e tabelas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram estudadas sete amostras de diferentes laboratórios. Dessas marcas, cinco, representando 71,43% das amostras pesquisadas, eram de medicamentos genéricos. A marca de similar e referência, representaram, individualmente, 14,28% das amostras pesquisadas. Elucida-se a facilidade de se encontrar nas farmácias comerciais, os medicamentos genéricos, assim como a dificuldade de se encontrar o medicamento de referência. Sendo este, encontrado em apenas uma farmácia.

Apesar disto, a venda de genéricos no Brasil, corresponde apenas a aproximadamente 30%. A venda relativamente baixa, pode ser explicada

por diversos fatores, como por exemplo, a falta de conhecimento e orientação dos consumidores para com o produto; consumidores desacreditados, quanto à eficácia deste tipo de medicamento e falta de estímulo advindos dos profissionais médicos <sup>(13)</sup>.

Das amostras de amoxicilina estudadas, todas apresentaram coloração branca, quanto ao estado físico, forma de pó, solúveis em água e inodoras. Quanto à concentração, possuíam 500mg e forma farmacêutica de cápsula (Tabela 1).

Em relação a potência das amostras de amoxicilina genéricas estudadas, na concentração mínima de 0,005 mg/mL, todas apresentaram-se abaixo do padrão preconizado, pelos compêndios oficiais, e nenhuma delas teve ação nesta concentração. Na concentração de 0,05 mg/mL, apenas os genéricos 2 e 4 apresentaram ação, entretanto, nenhuma das amostras genéricas se encontraram dentro dos padrões oficiais. Com relação à concentração de 0,5 mg/mL, apenas o genérico 5 estava de acordo com os padrões. Por fim, na potência máxima de 5mg/mL os genéricos 3, 4 e 5 estavam de acordo com os padrões <sup>(8)</sup> (Gráfico 1 e 2).

A amostra de amoxicilina similar, quanto comparada com a amostra padrão, em nenhuma concentração mostrou-se dentro dos padrões numéricos oficiais exigidos (Gráfico 3).

A amostra de referência comparada com a amostra padrão, apresentou-se fora dos padrões numéricos, oficialmente exigidos pelos compêndios oficiais, variando em valores acima e abaixo, dos determinados, de acordo com as concentrações estudadas (Gráfico 4).

A política de medicamentos genéricos no Brasil, quando implementada, estimulou e permitiu a introdução do conceito de bioequivalência e biodisponibilidade entre os medicamentos intercambiáveis. Atualmente, a legislação nacional define a obrigatoriedade de testes comprobatórios, destes conceitos, frente os medicamentos genéricos, similares e de referência <sup>(14)</sup>.



## **CONCLUSÃO**

De acordo com os resultados obtidos após métodos analíticos, conclui-se que as marcas comercializadas em Palmares-PE apresentaram características organolépticas e físico-químicas semelhantes, entretanto há variações em suas potências. Das amostras estudadas, se encontraram dentro do padrão, de potência antimicrobiana, uma amostra (14,28%) na concentração de 0,5 mg/mL e três amostras (42,85%), na concentração de 5 mg/mL. Com isso, evidencia-se que as demais amostras, nas concentrações estudadas, não estão de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira. Esclarece-se que, em uma relevante porcentagem, medicamentos de má qualidade estão sendo ofertados à população de Palmares-PE.

O êxito na qualidade dos medicamentos depende das técnicas e atividades operacionais realizadas. Qualquer falha na qualidade dos medicamentos pode levar o consumidor a correr risco de morte por ineficácia do tratamento ou toxicidade. Diante disto, a qualidade satisfatória no setor farmacêutico, advém de questões moral e ética. Assim sendo, os fármacos devem ter os aspectos qualidade, eficácia e segurança assegurados pelo órgão sanitário nacional, por meio de fiscalização periódica.

## **REFERÊNCIAS**

1. BERNABÉ EM, FLORES MD, MARTINEZ FM. Análisis de la dispensación de antibióticos en pacientes ambulatorios en una farmacia comunitaria en Murcia, España. *Vitae*. 2013;20(3):203-214.
2. CASTIGLIONI S, FANELLI R, CALAMARI D, BAGNATI R, ZUCCATO E. Methodological approaches for studying pharmaceuticals in the environment by comparing predicted and measured concentrations in River Po, Italy. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2004;39(1):25-32.

3. FARAGO PV, ESMERINO LA, PAULA JP, JACOB JS, SERVAT L. Método Microbiológico para o Doseamento da Potência da Amoxicilina em Suspensões Oraís. *Acta Farm. Bonaer.* 2006;25(1):112-116.

4. REESE RE, BETTS RF, GUMUSTOP B. *Manual de Antibióticos*. 3rd ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koongan AS; 2002.

5. FREITAS SKB, SILVA VL, ARAÚJO AN, MONTENEGRO MCBSM, REIS BF, PAIM APS. A multicommuted flow analysis method for the photometric determination of amoxicillin in pharmaceutical formulations using a diazo coupling reaction. *J. Braz. Chem. Soc.* 2011;22(2):279-285.

6. ALMEIDA JMG, SANTOS CM, MORAES AJ. Proposição de fórmula de excipiente-padrão para o fármaco amoxicilina manipulado em cápsulas. *e-RAC.* 2013;3(1):254.

7. GOODMAN LS, GILMAN AZ. *As Bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman*. 12th ed. Rio de Janeiro: AMGH Editora Ltda; 2012.

8. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA; *Farmacopeia Brasileira*, volume 2. Brasília (Brasil): Anvisa, 2010.

9. KÖHLER LF, NASCIMENTO HD, SCHWENGBER ELL, BANDEIRA ZMP, PAZIN GV, MACHADO SRP. Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. *Rev. Bras. Farm.* 2009;90(4):309-315.

10. PAULO GD, MAZZUCO AP, RODOLPHO JC, SALGADO HRN, MORENO AH. Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. *Rev. Uniara.* 2011;14(2):50-60.

11. TAKAMUNE LF, VIEIRA DCM. Comparação da metodologia para determinação da potência de amoxicilina: método de difusão em ágar e método de espalhamento. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2013;34(4):555-558.

12. SALGADO HRN, LOPES CCGO, LUCCHESI MBB. Microbiological assay for gatifloxacin in pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2006;40(2):443-446.

13. LIRA CAB, OLIVEIRA JNS, ANDRADE MS, VANCINI-CAMPANHARO CR, VANCINI RL. Conhecimentos, percepções e utilização de medicamentos genéricos: um estudo transversal. Einstein. 2014;12(3):667-273.

14. ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE KL, KATO KC, SILVEIRA GS, MACIEL NR, SPÓSITO PA, et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. Rev. Panam. Salud. Publica. 2010;28(6):480-492.