

# Avaliação da qualidade de anticoncepcionais injetáveis.

Ellen Gameiro HILINSKI, Blanca Elena Ortega MARKMAN, Maria Regina Walter KOSCHTSCHAK, Elizabeth Meihuey Wu

Instituto Adolfo Lutz, Seção de Antibióticos, Serviço de medicamentos, Divisão de Bromatologia e Química

O acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) tem sido usado, desde meados da década de 70 na contracepção por mais de 10 milhões de mulheres em mais de 90 países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>1,2</sup>.

Seu efeito contraceptivo resulta principalmente da inibição da ovulação ao inibir os picos de hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), embora os níveis basais de ambas as gonadotrofinas permaneçam normais. Além disso, o DMPA aumenta a viscosidade do muco cervical, atrofia endometrial e alteração da motilidade da tuba uterina, somatizando a sua eficácia contraceptiva<sup>1</sup>.

O protocolo terapêutico do DMPA consiste numa injeção intramuscular trimestral de 150 mg, acondicionado em ampola de 1 mL. Apresenta baixa solubilidade nos líquidos orgânicos, sendo absorvido lentamente de seu depósito no tecido adiposo. É metabolizado no fígado e seus metabólitos são excretados pela urina<sup>3</sup>.

Sua aplicação trimestral oferece boa segurança, tendo uma eficácia contraceptiva de mais de 99%, talvez a mais alta de todos os métodos reversíveis disponíveis, sendo a taxa de falha de uso anual de 0,3%<sup>1</sup>.

As suspensões são sistemas de duas fases, estando a fase sólida dispersa na fase líquida. Esta forma farmacêutica apresenta atributos que permitem a incorporação de fármacos com baixa solubilidade ou de drogas que se degradam rapidamente em solução aquosa, além de permitir a lenta liberação do DMPA de seu local de depósito. As suspensões injetáveis devem ser facilmente removidas da ampola por aspiração e extrusão, além de apresentar redispersão após agitação, tamanho constante das partículas, aparência homogênea e resistência microbiana, já que formulações com farmacotécnica não adequada podem desencadear modificações na farmacocinética e farmacodinâmica<sup>4</sup>.

Este estudo teve por objetivo avaliar a conformidade farmacopeica de 04 lotes de suspensões injetáveis de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/mL de acordo com as especificações do fabricante. Os ensaios realizados foram aspecto, pH, volume, identificação e teor.

O aspecto foi avaliado através de análise visual de 65 ampolas de cada lote (A, B, C e D) antes e após agitação. Em algumas amostras não foi observada a separação das duas fases da suspensão antes da agitação. Em outras, após a agitação, não houve resuspensão. Entretanto observou-se um depósito no fundo e na parte superior da ampola. Foram encontradas 07 unidades com aspecto gelificado no lote A e B, 02 no lote C e 06 no lote D, estando o resultado

insatisfatório já que o fabricante declara ser o produto uma suspensão homogênea de cor branca. A falta de homogeneidade destas suspensões acarreta problemas na aspiração e extrusão, além de necrose muscular no local de aplicação.

O pH e a identificação do DMPA das amostras estavam em conformidade com a especificação do fabricante.

O volume de cada uma das 10 ampolas de suspensão analisadas por lote, seguindo as indicações da USP, não apresentou conformidade com a referência do fabricante (1,15 a 1,25 mL). O volume mínimo encontrado foi de 0,85 mL e o máximo 1,13 mL. Sendo a concentração do fármaco 150 mg/mL, ampolas com valores abaixo de 1 mL podem comprometer a quantidade de fármaco administrada a paciente.

A determinação do teor de DMPA apresentou uma variabilidade de teor entre o mesmo lote, provavelmente pela falta de uniformidade da suspensão. Para garantir resultados reprodutíveis, a metodologia da preparação da amostra descrita pelo fabricante (pesar exatamente o equivalente a 0,5 mL de amostra, transferir para um balão volumétrico de 50 mL, adicionar 25 mL de diluente, homogeneizar e sonicar por 10 minutos) foi alterada e testada nas seguintes condições, para cada lote: I – uma ampola foi sonicada por 20 minutos, procedendo-se a preparação da amostra conforme o método do fabricante; II – a ampola não foi sonicada, mas o tempo de banho de ultrassom foi alterado para 15 minutos; III – para a tomada de ensaio foi utilizado o volume total conseguido com a aspiração de ampola não sonicada.

Os resultados obtidos no procedimento 01 foram os que apresentaram melhor reprodução dos valores do teor, indicando que uma prévia sonicação da ampola aumenta a solubilização do DMPA e, portanto, o teor. Para o lote A foram encontrados valores de 138,7 mg/mL (92,46%), para o lote B 134,32 mg/mL (90,0%), para o lote C 138,63 mg/mL (92,42%) e para o lote D 133,40 mg/mL (89,0%). Logo, o lote D encontra-se em desacordo com as referências do fabricante, que preconiza valores entre 90 a 115% de DMPA.

Pela definição de lote no Decreto-Lei nº 7909 de 1977, todas as unidades devem apresentar homogeneidade. Entretanto, os 04 lotes analisados apresentaram unidades com desvio de qualidade, principalmente relacionados aos ensaios de volume, teor e aspecto, sendo que esta última alteração contraria a definição de suspensão da literatura farmacotécnica, acarretando comprometimento na farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco com conseqüente prejuízo da atividade anticoncepcional.

---

## REFERÊNCIAS

1. Campos, J. R., Melo, V. H. Depot Medroxyprogesterone Acetate as an Injectable Contraceptive for Adolescents. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [serial on the Internet]. 2001 Apr [cited 2007 Oct 04]; 23(3): 181-186. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032001000300008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032001000300008&lng=en&nrm=iso). doi: 10.1590/S0100-72032001000300008
2. Seuc, A. J. ; Santana, F. P.; González, R. M. S.; Arranz, M. C. C. ; Fernández, G. M. L. Efecto del contraceptivo inyectable Depo-Provera sobre el metabolismo de la glucosa. *Rev. cuba. endocrinol*;11(2):98-104, mayo-ago. 2000.
3. SILVA, P. *Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1369p.
4. **The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceuticals**. 12.ed. London: The Pharmaceutical Pressa, 1944, 1117p.