



QUALIDADE DAS CÁPSULAS DE CAPTOPRIL 25 MG MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE CASCATEL-PR

GRAPIGLIA, Rafaela.¹
BARROS, Carolina Fernanda de.²
ZANIN, Giovane Douglas.³

RESUMO

O controle de qualidade é o conjunto de atividades realizadas por técnicos treinados e destinadas a assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o material não seja disponibilizado para uso e venda até que o mesmo cumpra com as especificações pré-estabelecidas. O captopril, um potente vasodilatador, é um dos fármacos utilizados na terapia anti-hipertensiva e também no tratamento da insuficiência cardíaca. Sendo o primeiro fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) desenvolvido. As cápsulas de três farmácias de manipulação de CascateL-PR foram analisadas: aspecto visual, peso médio, doseamento, perfil de dissolução e desintegração. De modo geral pode se observar que as amostras reprovadas obtiveram resultados bem próximos aos limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, porém como se trata de um medicamento utilizado em larga escala por hipertensos no Brasil, esses pequenos desvios podem incorrer em falhas na terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: Controle de qualidade, cápsulas.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente as farmácias de manipulação têm sido à procura de muitos consumidores pela possibilidade de terem fórmulas personalizadas ou até igualmente encontradas no mercado por um preço mais acessível (BRANDÃO, 2000).

Apesar de inúmeras vantagens em relação aos medicamentos industrializados, tais como baixo preço e posologia facilitada, mas apenas uma pequena parcela da população procurar esse setor, a outra ainda não dá credibilidade aos produtos manipulados, em função da suposta ausência de controle de qualidade da matéria prima e dos produtos acabados (BRANDÃO, 2000).

Uma ferramenta indispensável na qualidade de medicamentos é o controle de qualidade, que apresenta um alto custo, necessidade de adequação de área física, aquisição de equipamentos e treinamento contínuo de pessoas. Estas características dificultam a execução do controle de qualidade nas farmácias de manipulação, que em muitos casos não dispõem de recursos suficientes para a execução de tais onerosas práticas, o que leva a um questionamento a respeito da qualidade dos produtos manipulados (MARTINELLI et.al,2005).

¹Discente do 9º período de Farmácia do Centro Universitário FAG. E-mail: rafagrapiiglia@hotmail.com

²Discente do 9º período de Farmácia do Centro Universitário FAG. E-mail: carolinafb@hotmail.com

³Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário FAG. E-mail: Giovane@fag.edu.br



O controle de qualidade é o conjunto de atividades realizadas por técnicos treinados e destinadas a assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o material não seja disponibilizado para uso e venda até que o mesmo cumpra com as especificações pré-estabelecidas (ANTUNES,2002).

A qualidade do medicamento produzido nas farmácias com manipulação depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas (SILVA, 2007).

Considerando que a hipertensão arterial é uma das doenças de maior prevalência na população mundial e brasileira, e representa um fator de risco associado à mortalidade mundial. O controle inadequado da hipertensão pode gerar graves complicações, sendo um importante problema de saúde pública que gera grande impacto econômico aos cofres públicos (BRASIL, 2007).

A pressão arterial elevada provoca alterações patológicas nos vasos sanguíneos e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Como consequência, a hipertensão é a principal causa de AVC, levando a doenças das artérias coronárias com infarto do miocárdio e morte cardíaca súbita. É também a principal contribuinte para insuficiência cardíaca, renal e aneurisma dissecante da aorta (JACKSON e GARRISON, 1996).

O captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos, é considerado fármaco de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial, devido a sua potente redução da resistência vascular sistêmica. É um dos anti-hipertensivos mais consumidos no Brasil, pertencendo, inclusive, ao elenco da assistência farmacêutica básica do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2010).

Este fármaco é indicado no tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. Na terapia anti-hipertensiva é considerado o medicamento de escolha devido à eficácia terapêutica e reduzida toxicidade (BRASIL, 2010).

Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal, apresentando biodisponibilidade de 62-65%. A excreção é realizada predominantemente pelos rins, através da filtração glomerular e secreção tubular. Sua metabolização gera metabólitos inativos (SOARES et.al, 2006).

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª Edição (2011), no controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, em preparações sólidas: descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio. Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio.

Desta forma, os dados obtidos tendem a contribuir para a população como comprovação de credibilidade ou não dos medicamentos produzidos em farmácias de Cascavel-PR.

2. METODOLOGIA

Foram escolhidas três farmácias aleatórias do município de Cascavel-PR, denominadas aqui de A, B e C. Pedimos para manipular 60 cápsulas.

2.1. Aspecto visual

As cápsulas são examinadas a olho nu para a descrição de suas características relacionadas à superfície, se está amassada ou quebrada, e à cor da cápsula.

2.2. Peso médio

De acordo com o formulário nacional da Farmacopeia Brasileira, a determinação do peso médio se dá através da pesagem individual de 10 (dez) cápsulas, seguida da determinação da variação percentual do conteúdo da cápsula em relação à média, então se calcula o desvio padrão e coeficiente de variação (ANVISA, 2011).

$$P_{\text{Médio}} = \frac{P_{\text{cáps.1}} + P_{\text{cáps.2}} + P_{\text{cáps.3}} + \dots + P_{\text{cáps.10}}}{10}$$

em que:

$P_{\text{cáps.1}}, P_{\text{cáps.2}}, P_{\text{cáps.3}}, P_{\text{cáps.10}}$ = pesos de cada unidade de cápsulas manipuladas

Forma Farmacêutica	Peso Médio	Limites de Variação
Cápsulas duras	menos que 300 mg	± 10,0%
	300 mg ou mais	± 7,5%

O desvio padrão não pode ser maior que 4% (quatro). É dado em porcentagem e é calculado conforme as equações que se seguem:

$$DPR = \frac{DP}{P_{Médio}} \times 100$$

em que:

DP é o desvio padrão do $P_{Médio}$

O desvio padrão do *Peso médio* ($P_{Médio}$) é calculado aplicando-se a seguinte equação:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{cáps.i} - P_{Médio})^2}{n - 1}}$$

em que:

$P_{cáps.i}$ = peso de cada unidade de cápsulas manipuladas

n = número de cápsulas duras manipuladas empregadas na determinação do peso médio

2.3. Teste de desintegração

Avaliaram-se 6 (seis) cápsulas de cada formulação, nas seguintes condições: meio (água), temperatura (37 +/- 2°C), tempo máximo (45 minutos). Este ensaio avaliou o tempo de desintegração relacionado ao processo de desagregação da forma farmacêutica. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2012).

Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

2.4. Perfil de Dissolução

O meio de dissolução utilizado para esse teste foi ácido clorídrico 0,1 M, em um dissolutor a 50 rpm por 20 minutos.

Após o tempo determinado retiramos alíquota do meio de dissolução e diluir, se necessário, com ácido clorídrico 0,1 M até concentração adequada. Medimos as absorbâncias em 212 nm, utilizando o mesmo solvente para o ajuste do zero. Calculamos a quantidade de captopril dissolvida no meio, comparando as leituras obtidas com a da solução de captopril na concentração de 0,0025% (p/v), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

A tolerância do teste é de não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de captopril se dissolvem em 20 minutos.

2.5. Doseamento

Transferiremos, exatamente, cerca de 0,15 g de amostra para erlenmeyer de 125 mL e dissolvemos em 50 mL de água. Titulamos com iodo 0,05 M. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de Captopril.

3. ANÁLISES E DISCUSSÕES

Todas as cápsulas analisadas estavam integras e sem amassados, as farmácias A e C dispensaram o medicamento na cápsula de número 4, já a farmácia B na número 3.

O peso médio e coeficiente de variação das cápsulas foram calculados a partir no peso de 10 cápsulas e os resultados estão dispostos na tabela abaixo.

	PESO MÉDIO (G)	DESVIO PADRÃO	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (%)
AMOSTRA A	0,2073	3,5791	1,73
AMOSTRA B	0,2969	7.8625	2,64
AMOSTRA C	0,1960	5,2763	2,68

Como preconiza a Farmacopeia Brasileira V edição, para cápsulas duras com menos de 300mg o limite de variação de peso é de 10% para mais ou para menos, como nas três amostras não ocorreram variações que extrapolassem esse limite, foram então aprovadas nessa análise.

O coeficiente de variação que segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira não deve ser maior que 4% também não foram ultrapassados pelas amostras, sendo todas aprovadas.

Para as análises de desintegração, as amostras foram aprovadas, tendo sua desintegração completa dentro do limite estipulado pela Farmacopeia Brasileira que é de até 45 minutos. Os resultados para cada amostra seguem abaixo na tabela 2.

Amostra	Tempo de desintegração
A	9:30 minutos
B	9:00 minutos
C	9:10 minutos

Para que o fármaco seja liberado e possa realizar seu efeito é necessário que ocorra a desintegração da forma farmacêutica, levando ao aumento da superfície de contato do princípio ativo com o meio de dissolução, para que assim ocorra a absorção e distribuição do fármaco no organismo. (PEIXOTO *et al.*, 2005).

A absorção de um fármaco está intimamente ligada a sua liberação da forma farmacêutica e dissolução em condições fisiológicas além da sua permeabilidade no trato gastrointestinal. Qualquer fator que possa vir a alterar esses processos irá interferir diretamente sob a biodisponibilidade, sendo assim, os testes realizados *in vitro* são fundamentais para avaliar as propriedades biofarmacotécnicas das formulações (AZEVEDO, 2008)

No teste de dissolução de acordo com a Farmacopeia Brasileira as amostras devem ter no mínimo 80% da concentração de captopril dissolvida no período de 20 minutos, nessa análise apenas a amostra B foi aprovada, tendo 88,88% do fármaco dissolvido, as amostras A e C foram reprovadas com resultados de 79,76% e 78,36% respectivamente.

Em análises semelhantes realizadas por Bernardes *et al.* (2010), foi observado que os níveis de cedência podem estar relacionadas ao excipiente utilizado, segundo Azevedo (2007), o amido que é comumente usado como excipiente atuando como diluente e desagregante tem grande impacto na dissolução. No caso da amostra B, ficou evidente o uso de maior quantidade de excipiente por conta do tamanho da capsula apresentada, que pode ter contribuído para o melhor resultado dessa amostra.

O doseamento foi realizado por titulometria onde o titulante foi o iodo 0,05%. Sabendo que cada uma das capsulas teoricamente possui 25mg de captopril prosseguiu-se com a titulação, em que foi dissolvida uma capsula em 50 ml água. Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de Captopril, como nossa solução de iodo é a 0,051 M SV, ela irá reagir com 22,16 g de Captopril.

Temos então que precisaremos de 1,12ml de iodo 0,051 M SV para reagir com o Captopril existente na solução. Após as titulações obtivemos os seguintes resultados. (Tabela 3).

Amostra	Concentração de Captopril
Amostra A	22,32 mg
Amostra B	24,55mg
Amostra C	24,55mg



De acordo com a monográfica do Captopril na Farmacopeia Brasileira as capsulas devem conter entre 90% a 110% da quantidade declarada, reprovando assim a amostra A que possui 89,28% da quantidade declarada. As amostras B e C apresentaram 98% do conteúdo sendo aprovadas.

Através do teste de doseamento é possível conhecer o teor de princípio ativo contido na formulação e assim identificar se as amostras apresentam a concentração descrita teoricamente. O uso de medicamentos com concentrações superior ou inferior a indicada pode oferecer riscos a saúde do paciente, desde de falha na terapêutica em casos de dosagens e baixas e intoxicações para doses mais elevadas afetando o quadro clínico do paciente (PEIXOTO *et al.* 2005).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As amostras apresentaram resultados aceitáveis para o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação e desintegração. Já no teste de dissolução somente a amostra B foi aprovada. Nas análises de doseamento a amostra A foi reprovada.

Erros podem ocorrer na manipulação, sejam eles durante pesagem, homogeneização do princípio ativo com os excipientes, encapsulamento, e até mesmo na armazenagem das matérias primas, e deve-se tentar evita-los ao máximo pois levarão as desvios na qualidade do produto final.

Por se tratar de um medicamento utilizado em larga escala por hipertensos no Brasil, esses pequenos desvios podem incorrer em falhas na terapêutica. Por tanto torna-se necessário a realização do controle de qualidade para que se possa garantir a segurança e eficácia dos medicamentos que virão a ser utilizados pela população.

5. REFERÊNCIAS

ANTUNES, D. J. **Farmácia de Manipulação – Noções Básicas**. São Paulo: Tecnopress, 2002;

AZEVEDO, R. C. P. **Estudo da liberação in vitro de captopril cápsulas magistrais por cromatografia líquida de alta eficiência**. 2007;

AZEVEDO, R.C.P; RIBEIRO, G.P; ARAUJO, M.B. **Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE**. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo , v. 44, n. 2, p. 261-269, Junho 2008;



BERNARDES, M; *et al.* **Desenvolvimento e controle de qualidade de capsulas contendo captopril 25mg.** Interbio v.4 n.1 2010;

BRANDÃO, M.F. “**Controle de qualidade na farmácia magistral**”, em “Guia prático da farmácia magistral” (A.O. Ferreira, ed.), Juiz de Fora, 2000;

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010.** Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução;

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 1º edição**, 2010;

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira 2º edição**, 2012;

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - **RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007.** Aprova regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação. Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

BRASIL. **Resolução RDC n. 210 de 04 de agosto de 2003.** Diário Oficial da União, 14 ago 2003;

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.** 2010;

JACKSON, E. K.; GARRISON, J. C. **Renina e angiotensina.** In: GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. McGraw-Hill Interamericana, 1996;

LACHMAN, L.; HANNA, S. A.; LIN, K. **Controle e garantia de qualidade.** In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001;

MARTINELLI H.K, CASTELLANI A.M, GONÇALVES J.E, GONÇALVES R.A.C. **Avaliação do controle de qualidade realizado nas farmácias de manipulação e homeopáticas de Maringá, Estado do Paraná.** Acta Sci. Health Sci. 2005;

PEIXOTO, M.M.; JÚNIOR, A.F.S; SANTOS, C.A.A; JÚNIOR, E.C. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA.** *Pharm. Bras.*, n.47, p.69-73, 2005;



RANG HP, DALE MM, RITTER JM. **Farmacologia**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001;

SILVA, R.F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação. 2007.** Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – UFF. Niterói, Rio de Janeiro;

SOARES, A.K.A. et al. **Biodisponibilidade comparativa de doses únicas de formulações de captopril**. 2006;

USP. **UNITED STATES PHARMACOPEIA**, 35. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2012.