

Análise de cápsulas de captopril provenientes de farmácias de manipulação do município de Barbacena

Analysis of captopril capsules proceeding from manipulation pharmacies in the town of Barbacena

Beatriz Simões Marteleto¹, Rosimary Souza Vicentino², Sérgio Fernando de Oliveira Gomes³

RESUMO

Introdução: A expansão do número de farmácias de manipulação tem levado ao desenvolvimento de estudos voltados à análise dos produtos manipulados, de modo a permitir a obtenção de dados específicos sobre a qualidade dos medicamentos produzidos por estes estabelecimentos. Estes dados podem ser indicativos sobre a real segurança com que os produtos manipulados vêm sendo dispensados à população. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi verificar se as farmácias de manipulação do município de Barbacena estavam em conformidade com o regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação. **Método:** As amostras, que consistiam em um lote de cada uma das cinco farmácias avaliadas, foram submetidas aos ensaios de identificação, determinação de peso médio e doseamento do princípio ativo. Este foi realizado com solução de iodo 0,025 M, pelo método titrimétrico. Foi utilizado como substância química de referência um padrão secundário de captopril, com teor declarado de 99,8%. **Resultados:** Todas as amostras avaliadas cumpriram as especificações dos testes. Entretanto, um resultado encontrado no doseamento estava muito próximo do limite mínimo permitido para o ensaio. **Conclusão:** Os resultados obtidos foram satisfatórios, entretanto sugerem a necessidade de constante avaliação da qualidade dos medicamentos manipulados. Dessa forma, possíveis deficiências no processo de manipulação podem ser detectadas e solucionadas; garantindo, assim, a dispensação de fármacos eficazes e seguros. **Descritores:** Captopril. Controle de qualidade. Boas Práticas de Manipulação.

¹ Farmacêutica, especialista em Farmacologia Clínica, pela Universidade Estadual de Montes Claros Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais, Centro Hospitalar Psiquiátrico de Barbacena
² Farmacêutica, especialista em Farmacologia Clínica, pela Universidade Estadual de Montes Claros
³ Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Minas Gerais
Professor Adjunto Centro Universitário Newton Paiva

ABSTRACT

Introduction: Expanding the number of pharmacies has led to the development of studies analyzing the products handled, to allow the achievement of specific data on the quality of medicines produced by these establishments. These data may be indicative of the real security that the products are being handled dispensed to the population. **Objective:** This study sought to verify whether the pharmacies in the city of Barbacena were in accordance with the technical regulation establishing the Good Manipulation Practices. **Method:** The samples were formed by a lot for pharmacy. Five pharmaceutical establishments of manipulation were analysed. The capsules were submitted to identification tests, determination of average weight and determination of active principle dosage. This was done with 0,025 M iodine solution, by titrimetric assay. A secondary standard of captopril, with declared content of 99.8% was used as reference substance. **Results:** All samples met the specifications of the tests. However, a result found in the assay was very near the minimum allowed for the test. **Conclusion:** The results were satisfactory, however suggest the need for constant evaluation of the quality of compounded drugs. Thus, possible deficiencies in the handling process can be detected and resolved, thus ensuring the dispensation of drugs are effective and safe. **Keywords:** Captopril. Quality control. Good Manipulation Practices.

Instituição:
Pesquisa desenvolvida na Universidade
Presidente Antônio Carlos, de Barbacena

Endereço para correspondência:
Beatriz Simões Marteleto
Rua: Paulo de Oliveira Costa, 115
Bairro: Santa Cecília
Barbacena, MG – Brasil
CEP: 36201-522
E-mail: biamarteleto@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Na era da qualidade total, a confiabilidade em produtos e serviços é indispensável para satisfazer às necessidades do consumidor. A garantia da qualidade dos medicamentos objetiva assegurar que esses estejam dentro dos padrões exigidos pelos órgãos reguladores competentes, confirmando que os mesmos estejam adequados à finalidade a que se destinam e não ofereçam risco aos pacientes que deles se utilizam.¹

Qualidade é um tema bastante controverso quando o produto em questão é manipulado. A inexistência de um rígido controle de qualidade das matérias-primas utilizadas e do monitoramento do processo magistral abalam a credibilidade do segmento.²

Apesar disso, é notório o crescimento do número de farmácias com atividade de manipulação no Brasil. Isto se justifica pela flexibilização da dosagem, algumas vezes não disponibilizada pela indústria, ou personificação do produto, através de associação de fármacos ou adaptação da forma farmacêutica a públicos diferenciados, principalmente idosos e crianças.³

Considerando que a hipertensão arterial é uma das doenças de maior prevalência na população mundial e brasileira, esta representa um importante fator de risco associado à mortalidade mundial. O controle inadequado da hipertensão pode gerar graves complicações, constituindo um importante problema de saúde pública que gera grande impacto econômico aos cofres públicos.⁴

O captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) é considerado fármaco de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial, devido a sua potente redução da resistência vascular sistêmica. Foi o primeiro inibidor da ECA a ser comercializado e é um dos anti-hipertensivos mais consumidos no Brasil, pertencendo, inclusive, ao elenco da assistência farmacêutica básica do Sistema Único de Saúde.^{5,6,7}

Entretanto, devido a questões administrativas e assistenciais, o desabastecimento de fármacos em unidades municipais de atenção primária à saúde não é infrequente. Constatou-se falta de medicamentos em 24% dos 597 municípios brasileiros fiscalizados pela Controladoria Geral da União, no período de 2004 a 2006.⁸

Em vista disso, e também por apresentar preço mais acessível, o medicamento manipulado pode se tornar uma importante alternativa à manutenção do tratamento farmacológico para representativa parcela da população.

Dessa forma, com o intuito de proteger a saúde da população, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária vem, com frequência, reformulando o regulamento técnico instituído para o atendimento das Boas Práticas de Manipulação. Nesse sentido, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de captopril provenientes de farmácias de manipulação.

MATERIAL E MÉTODOS

Os estabelecimentos avaliados foram constituídos de cinco das dez farmácias de manipulação existentes no município de Barbacena, escolhidas aleatoriamente. Com a intenção de obter amostras fidedignas à prática diária das farmácias de manipulação, as cápsulas foram adquiridas e os proprietários não foram informados do estudo. Esta estratégia adotada visou, unicamente, alcançar uma amostragem fiel dos produtos manipulados e comercializados no município. Em momento algum os nomes dos estabelecimentos foram divulgados ou correlacionados aos resultados obtidos.

Com base na monografia descrita na Farmacopéia Brasileira IV edição, foram analisadas cápsulas de captopril, correspondentes a cada farmácia, com teor declarado de 25 mg, submetidas aos ensaios de identificação, determinação de peso médio e doseamento do princípio ativo.

Para a realização do ensaio de peso médio, vinte cápsulas foram pesadas individualmente, em balança analítica marca Gehaka, modelo AG 200 e determinados o peso médio e o desvio padrão relativo.⁹

Para a realização dos ensaios de identificação e doseamento, após obtenção da massa individual de cada cápsula, seu conteúdo foi removido e o invólucro gelatinoso foi pesado. O peso médio do conteúdo foi determinado através da média das diferenças entre o peso da cápsula cheia e o peso do invólucro de cada uma das vinte unidades. O pó obtido foi então misturado e homogeneizado.⁹

A solução de iodo 0,025M solução volumétrica (SV) foi preparada de acordo com Morita & Assumpção, e padronizada com trióxido de arsênio, padrão primário, segundo as recomendações farmacopéicas. Foram pesados exatamente 6,375 g de iodo e 18 g de iodeto de potássio. Ambos foram homogeneizados em grau de vidro, transferidos para balão volumétrico de 1000 ml e solubilizados inicialmente em 100 ml de água destilada. O volume do balão foi

completado para 1000 ml com o mesmo solvente e homogeneizado. Esta solução foi identificada e armazenada em recipiente de vidro âmbar.¹¹

Para a padronização desta solução, foram pesados exatamente 0,075 g de trióxido de arsênio. O pó foi transferido quantitativamente para um erlenmeyer de 500 ml e dissolvido em 20 ml de hidróxido de sódio 1M solução reagente (SR). Adicionaram-se, então, 40 ml de água destilada, duas gotas de alaranjado de metila solução indicadora (SI) e solução diluída de ácido clorídrico SR até a solução atingir coloração rósea. Acrescentaram-se 50 mL de solução carbonato de sódio 4,0% (p/V) SR e 3,0 ml de solução de amido SI. Este procedimento foi realizado em triplicata. A solução obtida foi titulada com a solução de iodo 0,025 M SV, até cor azul permanente. De acordo com a equivalência da reação, o fator de correção da solução foi calculado, considerando que 2,973 mg de trióxido de arsênio equivalem a 1,0 mL de iodo 0,025 M SV.¹⁰

Para verificação da presença do fármaco nas amostras, pesou-se uma quantidade do pó das cápsulas equivalente a 0,020 g de captopril que foi transferido para um béquer. Acrescentaram-se 2 mL de água destilada para a solubilização do fármaco. Adicionou-se 1,0 mL de iodo 0,025 M SV. A identificação é considerada positiva quando, em contato com o captopril, a coloração típica do iodo desaparece imediatamente.¹⁰

Com o intuito de avaliar o teor de princípio ativo das amostras, foi pesado quantidade do pó das cápsulas equivalente a 0,150 g de captopril. O pó foi transferido para um erlenmeyer de 125 ml e adicionados 50 ml de água destilada. Procedeu-se, então, à agitação mecânica por 15 minutos, em mesa agitadora. Foi adicionado 1 ml de amido SI ao erlenmeyer e a solução foi titulada imediatamente com solução de iodo 0,025 M SV, até coloração azul permanente. As amostras foram analisadas em triplicata. De acordo com a equivalência da reação, cada ml de iodo 0,025 M SV equivale a 10,865 mg de captopril (C₉H₁₅NO₃S). Preliminarmente, como controle positivo da análise, o padrão secundário de captopril foi titulado.¹⁰

RESULTADOS

Os resultados obtidos nos ensaios de peso médio das cápsulas de captopril 25 mg estão descritos abaixo (Tabela 1).

Como nenhuma das cápsulas ultrapassou o limite de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio das amostras, todas estavam de acordo com o ensaio preconizado. Não seriam toleradas mais que duas cápsulas fora do limite especificado, sendo que nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem estabelecida.⁹

Caso a variação individual estivesse fora da faixa especificada, seria necessária a determinação do peso médio do conteúdo das cápsulas. Assim, poder-se-ia verificar se a variabilidade do peso do invólucro gelatinoso estaria contribuindo decisivamente para a variação de massa.⁹

Quanto à identificação, a coloração âmbar, típica da solução de iodo, desapareceu imediatamente em contato com o conteúdo das cápsulas de todas as amostras, assim como quando em contato com o padrão secundário de captopril, indicando a presença do fármaco.

Em relação ao doseamento, a padronização prévia da solução de iodo 0,025 M SV indicou um fator de correção de 0,995. Esse fator foi utilizado para corrigir o volume da solução de iodo consumido na titulação de cada amostra. Os resultados obtidos no ensaio de doseamento das cápsulas de captopril 25 mg estão descritos abaixo (tabela 2).

Conforme as especificações de doseamento preconizadas pela Farmacopéia Brasileira IV edição, para o produto acabado comprimido, o mesmo deve apresentar teor de princípio ativo compreendido entre 90,0 a 110,0% do valor rotulado. Embora não exista monografia específica de cápsulas de captopril inscritas em compêndios oficiais, usualmente utilizamos a mesma especificação da forma farmacêutica comprimidos.¹⁰

Tabela 1 - Peso médio das amostras avaliadas de cápsulas de captopril 25 mg

Farmácia	A	B	C	D	E
Peso médio (g)	0,1613	0,1837	0,1678	0,1514	0,1563
Desvio Padrão Relativo	1,2321	1,8607	2,2545	2,4552	2,5194
Resultado	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste

Tabela 2 - Teor de captopril presente nas amostras avaliadas de cápsulas

N (triplicata)	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Farmácia D	Farmácia E
Média	90,89%	95,09%	94,62%	95,32%	95,55%
Desvio Padrão	0,7000%	0,7000%	0,8083%	0,4041%	1,0649%
Resultado	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo

DISCUSSÃO

Todas as farmácias cumpriram as especificações nos ensaios de identificação, peso médio e doseamento. Entretanto, a Farmácia A apresentou teor de princípio ativo muito próximo do limite mínimo permitido, o que sugere a possibilidade de aparecimento de resultados fora de especificação durante a vida de prateleira do produto. Para avaliarmos esta possibilidade, deveriam ser realizados ensaios de estabilidade nesta formulação, a fim de garantir a disponibilidade de quantidade adequada do ativo nas cápsulas durante todo o prazo de validade do produto.

Resultados insatisfatórios foram encontrados por Marcato et al. quando avaliaram o mesmo fármaco em questão. Nesta ocasião, 50% dos medicamentos manipulados avaliados estavam em desacordo com as recomendações farmacopéicas, no quesito peso médio.²

Caiaffa et al. também apresentaram resultados fora de especificação. Um dos dois lotes avaliados de cápsulas de amoxicilina produzidos em farmácias de manipulação apresentou um teor 11,5% abaixo do limite mínimo permitido.¹²

Dessa forma, pode-se inferir que investimentos devem ser feitos nos processos de validação e garantia de qualidade do produto manipulado. Apenas dessa maneira, falhas no processo de manipulação podem ser detectadas e solucionadas.

CONCLUSÃO

A administração de um fármaco seguro, eficaz e de qualidade é de fundamental importância para que o resultado terapêutico desejado seja alcançado, objetivando a cura ou controle da patologia existente, o que proporciona melhoria da qualidade de vida do paciente.

A avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos é bastante relevante e pode servir de parâmetro para nortear as ações de órgãos reguladores e fiscalizadores do segmento magistral, em plena expansão no Brasil.

Considerando-se que a qualidade é resultante de um conjunto de características e propriedades, estudos adicionais devem ser realizados a fim de se avaliar outros parâmetros como a uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, além de avaliações mais abrangentes sobre o efeito que o medicamento manipulado exerce no indivíduo.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Presidente Antônio Carlos pela colaboração e por ter disponibilizado sua estrutura física de laboratórios, materiais e reagentes para as análises.

REFERÊNCIAS

1. 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*. Disponível em: < http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espeelho_consulta.cfm?id=4030660&highlight=&bkp=pesqnorma&fonte=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=&numero=67&data=&dataFim=&ano=2007&pag=1 >. Acesso em: 20 set. 2010.
2. Marcato AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2005;26(3):221-25.
3. Miotto Júnior S, Adams AIH. Avaliação de cápsulas de nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo. *Rev Infarma*. 2004;16(1-2):68-72.
4. Brasil. Sociedade Brasileira de Hipertensão. *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial*. Disponível em: < <http://www.sbh.org.br/medica/diretrizes.asp> >. Acesso em: 20 set. 2010.
5. Brasil. Portaria n. 3237, de 24 de dezembro de 2007. Aprova as Normas de Execução e Financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica em Saúde. *Ministério da Saúde*. Disponível em: < http://portal2.saude.gov.br/saudelegis/leg_norma_espeelho_consulta.cfm?id=4032410&highlight=&bkp=pesqnorma&fonte=0&origem=0&sit=0&assunto=&qtd=10&tipo_norma=27&numero=3237&data=&dataFim=&ano=&pag=1 >. Acesso em: 20 set. 2010.
6. Jackson EK. Renina e Angiotensina. In: Goodman & Gilman. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Mc Graw Hill; 2005.

7. Magalhães LBN. Anti-hipertensivos. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
 8. Vieira FS. Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. Rev Panam Salud Publica. 2008;24(2):91-100.
 9. Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1988.
 10. Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2002.
 11. Morita T, Assumpção RMV. Manual de Soluções e Reagentes. São Paulo: Ed. Afiliada; 2001.
 12. Caiaffa MC, Oliveira DL, Pinheiro VA, Guerra MO, Pinho JJRG. Estudo biofarmacêutico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. Rev Lecta. 2002;20(1):77-90.
-