

Avaliação da uniformidade de conteúdo do captopril, em cápsulas e comprimidos comercializados em farmácias e drogarias de Votuporanga, SP, Brasil

Evaluation of captopril content uniformity in capsules and tablets sold in pharmacies and drugstores from Votuporanga, SP, Brazil.

Recebido em: 14/09/2015
Aceito em: 18/12/2015

Gabriela Oliveira Rodrigues NASCIMENTO¹; Ely Eduardo Saranz CAMARGO²

¹ Centro Universitário de Votuporanga, Unifev.- Rua Pernambuco, 4196, Centro. Votuporanga, SP, Brasil. ² Laquanaturis - Cursos Profissionalizantes Ltda. e Instituto de Pesquisa. Rua Capitão José Verdi, 244, Boa Vista, São José do Rio Preto, SP, Brasil. E-mail: elycamargo@bol.com.br

ABSTRACT

Captopril is a drug indicated for the treatment of arterial hypertension (AH) and heart failure (HF), and the first drug developed from the synthesis of the venom of the snake *Bothrops jararaca*. It is used as a prototype for other substances for the control high blood pressure. In the Brazilian Health System (SUS), captopril is inserted in the National List of Essential Medicines (Rename); it is also quoted in almost all County Lists of Essential Medicines (Remumes). The aim of this study was to evaluate the content uniformity in tablets and capsules containing captopril at a concentration of 25 mg. Samples were from industries (reference, generic and similar), and also manipulated in compounding pharmacies at Votuporanga, SP. The study was based on quality concept applied to obedience to the law. The results showed variations in drug concentration when compared to the reference product (25 mg). The range was from 69 % (lower concentration) to 112 %. Thus, the results showed the evidence of the lack of quality control, uniformity of content for the evaluated pharmaceutical dosage forms, which may compromise the effectiveness and safety for the patient.

Keywords: captopril; quality control; efficacy; uniform content

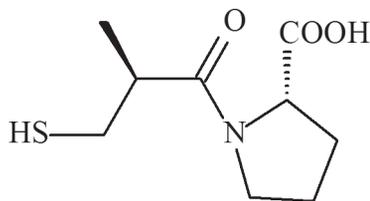
RESUMO

O captopril é um fármaco indicado para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca (IC), sendo o primeiro fármaco desenvolvido a partir da síntese do veneno da cobra *Bothrops jararaca*. É um protótipo para outras substâncias usadas no controle da hipertensão arterial. No Sistema Único de Saúde (SUS), o captopril está inserido na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename); também está citado em quase todas as Relações Municipais de Medicamentos Essenciais (Remumes). O objetivo desse trabalho foi avaliar a uniformidade de conteúdo de comprimidos e cápsulas contendo captopril, na concentração de 25 mg, produzidos por indústrias, classificados, de acordo com registro, em: referência, genéricos e similares, bem como os manipulados em farmácias magistrais do município de Votuporanga, SP, com base no conceito da qualidade, aplicado à obediência à legislação vigente. Os resultados obtidos apresentaram variações nas concentrações do fármaco, em relação ao produto de referência, onde foi confirmada a massa declarada de 25 mg do fármaco, sendo que nas demais apresentações foram observadas, em valores percentuais, de 69 % para menor concentração e a maior em 112 % do valor declarado. Dessa forma, foi evidenciada a falta de controle da qualidade na uniformidade de conteúdo, o que pode comprometer a eficácia e segurança do medicamento para o paciente.

Palabras claves: captopril; controle da qualidade; eficácia; uniformidade de conteúdo

INTRODUÇÃO

O captopril (1) é um fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), tendo êxito na redução dos níveis de angiotensina II. É indicado para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca (IC) (1). Foi o primeiro fármaco, dessa classe, desenvolvido e comercializado a partir da do veneno da cobra *Bothrops jararaca*, isolado em 1965, pelo médico e farmacologista Sérgio Henrique Ferreira. Nos primeiros testes farmacológicos realizados com o captopril, o mesmo apresentou atividade vasodilatadora e hipotensora (2).



1

Vários estudos foram realizados com o captopril, levando a outros fármacos como: enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, moexipril e fosinopril, com ações farmacológicas semelhantes (3).

A dose do captopril varia de 6,25 mg, em três tomadas diárias, e 25 mg duas vezes ao dia, não ultrapassando a dosagem de 150 mg ao dia, por via oral. O captopril é rapidamente absorvido, possuindo uma biodisponibilidade de 75%, que é reduzida quando ingerido com alimentos. Dessa forma, a administração deve ser realizada, no mínimo, uma hora antes das refeições. Atinge a concentração plasmática máxima no período de uma hora, tendo um tempo de meia vida de 2 horas, onde é observada a eliminação em um curto espaço de tempo pela urina (3).

No Sistema Único de Saúde (SUS), o captopril é um dos fármacos utilizados, como opção de primeira escolha, no tratamento de hipertensão arterial, estando presente em praticamente todas as revisões da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), publicada pelo Ministério da Saúde. É distribuído gratuitamente pela rede pública de saúde, em comprimidos de 25 mg (1).

Segundo dados obtidos pela Secretaria de Saúde de Votuporanga, SP, sobre o consumo de medicamentos anti-hipertensivos, o captopril está no topo da lista. Dessa forma, se faz necessário atentar para as Boas Práticas de Fabricação (BPF) como uma forma de garantir a qualidade do medicamento para o sucesso terapêutico do paciente. Na tentativa de demonstrar a uniformidade de conteúdo do captopril, o objetivo neste trabalho foi a determinação da concentração de captopril em medicamentos, nas diversas apresentações disponíveis no mercado, como: genéricos, similares e manipulados. Todos os medicamentos usados nos testes encontram-se devidamente registrados na Agência Nacional de

Vigilância Sanitária – Anvisa, com exceção dos medicamentos adquiridos nas farmácias magistrais, onde a legislação sanitária não prevê essa exigência. Porém, esses estabelecimentos devem seguir a legislação vigente para manipulação de produtos artesanais.

MÉTODOS

As amostras de captopril foram adquiridas em farmácias e drogarias, em suas embalagens originais devidamente lacradas. Foram adquiridos, para a realização dos testes, medicamentos de referência, similar, genérico e manipulado em farmácia magistral.

No teste de doseamento, para a determinação da quantidade de captopril presente nas amostras, foi utilizado o método de titulação volumétrica, descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª Ed (FB 5ª Ed) (4). Todos os testes foram realizados em triplicata, com cálculo do desvio padrão, conferindo melhor confiabilidade do método, conforme sugerido pela literatura (5).

Para comprovar a sensibilidade do método utilizado, o medicamento de referência, usado nos testes, foi o Captopren®, produzido pelo laboratório Bristol-Myers Squibb, lote 951236, cuja embalagem contém 30 comprimidos de 25 mg do fármaco captopril. O teste foi realizado conforme preconizado pela FB 5ª Ed, com a tomada de uma unidade do comprimido (4). No resultado do teste, foi confirmada a correspondência do teor encontrado com o valor declarado, comprovando a sensibilidade do teste. Para evitar erros analíticos os reagentes utilizados foram devidamente padronizados, de acordo com o método descrito no preparo de soluções reagentes, na FB 5ª Ed, bem como foram utilizadas vidrarias calibradas e aferidas.

Os medicamentos, genéricos e similares, foram adquiridos em farmácias e drogarias de Votuporanga, SP, não sendo registrados seus respectivos lotes, para que não haja qualquer forma de identificação das empresas produtoras. Os medicamentos produzidos pelas farmácias magistrais foram identificados como provenientes das farmácias: A, B e C, obedecendo, o mesmo preceito de não identificar o estabelecimento produtor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras testadas por titulação volumétrica, devem conter de 90 a 110,0%, da quantidade declarada de captopril, considerando a concentração de 25 mg (4); ou seja, os valores encontrados deveriam estar contidos entre 22,5 mg e 27,5 mg da concentração do fármaco, para serem considerados aprovados para dispensação, de acordo com a monografia do fármaco.

Os resultados obtidos comprovaram que, tanto os medicamentos industrializados quanto os manipulados, apresentaram variações nas concentrações do fármaco, em

relação à dosagem declarada no produto, sendo que, os resultados expressos na Tabela 1 do medicamento referência mostram valores dentro dos parâmetros descritos na monografia do captopril, nas três amostras analisadas. A variação da massa dos comprimidos do medicamento de referência registrou uma diferença de 0,01 g, em massa de cada unidade; a concentração do fármaco apresentou variação menor que 1,2 mg, de acordo com o resultado do cálculo do desvio padrão, apresentados na Tabela 1.

As amostras referentes ao medicamento genérico mostraram resultados com concentrações próximas, porém abaixo da concentração declarada nas três amostras analisadas (Tabela 2), com percentuais variáveis de 87% a 89%. Desta forma, estes produtos apresentaram não-conformidade de acordo com parâmetros estabelecidos pela FB 5ª Ed (4).

As análises dos medicamentos similares apresentaram resultados mais alarmantes, pois as concentrações obtidas nos respectivos doseamentos ficaram muito abaixo do valor declarado (25 mg). Como pode ser observado na Tabela 3, a amostra 3, apresentou um percentual inferior a 70%.

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados das análises dos medicamentos produzidos pelas farmácias magistrais. Os valores das concentrações do captopril, estão quase todos próximos dos valores de referências apresentados pela Farmacopeia Brasileira, ou seja, percentuais de concentrações dentro do intervalo de, 90% à 110%. Porém, a amostra 2 da farmácia B, apresentou valor médio de 27,86 mg (112%), ficando acima do valor de referência e fora da faixa preconizada pela FB 5ª Ed. A amostra 3 da farmácia B, bem como a amostra 2 da farmácia C, apresentaram valores de concentrações do fármaco abaixo do preconizado pela monografia. Assim, foram encontrados teores iguais a 20 mg e 21,9 mg, perfazendo percentual de 80% e 87%, respectivamente, das concentrações declaradas pelas farmácias, nos respectivos rótulos nas embalagens. ..

Tabela 1 - Índices de concentração de captopril presente no medicamento de referência

Amostra	Massa do comprimidos (g)	Concentração (mg) ± dp	Teor (%)
1	0,07	24,73 (± 0,99)	99 %
2	0,08	25,80 (±1,20)	103 %
3	0,07	23,36 (±0,54)	93 %

Tabela 2 - Índices de concentração de captopril presente no medicamento genérico

Amostra	Massa do comprimidos (g)	Concentração (mg) ± dp	Teor (%)
1	0,08 g	21,76 (± 0,74)	87 %
2	0,08 g	21,86 (± 1,46)	87 %
3	0,09 g	22,23 (± 2,27)	89 %

As análises dos medicamentos similares apresentaram resultados mais alarmantes, pois as concentrações obtidas nos respectivos doseamentos ficaram muito abaixo do valor declarado (25 mg). Como pode ser observado na Tabela 3, a amostra 3, apresentou um percentual inferior a 70%.

Na Tabela 4 estão apresentados os resultados das análises dos medicamentos produzidos pelas farmácias magistrais. Os valores das concentrações do captopril, estão quase todos próximos dos valores de referências apresentados pela Farmacopeia Brasileira, ou seja, percentuais de concentrações dentro do intervalo de, 90% à 110%. Porém, a amostra 2 da farmácia B, apresentou valor médio de 27,86 mg (112%), ficando acima do valor de referência e fora da faixa preconizada pela FB 5ª Ed. A amostra 3 da farmácia B, bem como a amostra 2 da farmácia C, apresentaram valores de concentrações do fármaco abaixo do preconizado pela monografia. Assim, foram encontrados teores iguais a 20 mg e 21,9 mg, perfazendo percentual de 80% e 87%, respectivamente, das concentrações declaradas pelas farmácias, nos respectivos rótulos nas embalagens. ..

Tabela 3 - Índices de concentração de captopril presente no medicamento similar

Amostra	Massa do comprimidos (g)	Concentração (mg) ± dp	Teor (%)
1	0,10	19,86 (±1,86)	79 %
2	0,09	18,7 (±1,20)	75 %
3	0,08	17,4 (±1,00)	69 %

Tabela 4 - Índices de concentração de captopril presente nos medicamentos manipulados nas farmácias A, B e C

Amostra	Massa do comprimidos (g)	Concentração (mg) ± dp	Teor (%)
1 A	0,11	22,8 (± 1,20)	91 %
2 A	0,11	23,8 (± 0,72)	95 %
3 A	0,11	24,7 (± 1,40)	99 %
1 B	0,12	26,86 (±1,46)	107 %
2 B	0,12	27,86 (± 0,74)	112 %
3 B	0,11	20,0 (±2,4)	80 %
1 C	0,10	23,93 (± 0,73)	96 %
2 C	0,10	21,9 (± 1,0)	87 %
3 C	0,11	23,93 (±1,33)	96 %

Nos resultados apresentados, foi possível detectar a variação da concentração do fármaco contido nas apresentações de fabricantes diferentes, comparados com o medicamento de referência. Tal variação pode comprometer a ação terapêutica e a segurança do paciente, no tratamento da hipertensão arterial, o que poderia ser traduzido em riscos para a saúde. Vale ressaltar que o captopril é um dos anti-hipertensivos de maior consumo, padronizados no SUS.

Os resultados obtidos levam a um questionamento sobre o atendimento da legislação vigente pelas empresas farmacêuticas. A legislação determina que os medicamentos industrializados, sejam eles classificados como: referência, genérico ou similar devem renovar seus registros, na Anvisa, a cada 5 anos e neste ato, é exigida a apresentação de todos os testes, principalmente de uniformidade de conteúdo. Porém, após a concessão ou renovação do registro, liberando-o para comercialização, os medicamentos não passam por inspeções periódicas frequentes para monitoramento do processo da qualidade, assegurando maior qualidade dos produtos, para os usuários.

Alguns resultados dos testes realizados para quantificação do captopril nas apresentações analisadas, mostraram índices abaixo do valor declarado e ainda abaixo dos valores aceitáveis de referência, apresentados na monografia do fármaco, descrito na FB 5ª Ed.

O medicamento genérico no Brasil trata-se de um medicamento com fármaco na concentração igual a um medicamento produzido por um laboratório classificado como referência, sendo que, além da concentração, a biodisponibilidade deverá ser semelhante do produto comparado. A vantagem dessa produção seria desagregar valores referentes a pesquisas e desenvolvimentos do produto de referência, implícitos nos custos finais, aumentando o acesso para a população de baixa renda. Desde 2014, os medicamentos registrados na Anvisa como similar, devem apresentar conformidade em testes de biodisponibilidade e bioequivalência para registro (6).

Os resultados obtidos nas amostras, provenientes das farmácias magistrais, apresentados na Tabela 4, mostraram que foi atendido o conceito da qualidade expresso na RDC no67/2007, Anvisa, publicada em 8 de outubro de 2007, que passou a exigir comprovação das Boas Práticas de Manipulação e qualidade dos produtos magistrais, proporcionando uma melhor confiabilidade nas preparações magistrais (7). Porém, da mesma forma que ocorre com os laboratórios farmacêuticos, as farmácias magistrais devem dispor de documentos que atestem a qualidade e integridade do medicamento. Comparando os resultados obtidos nas análises realizadas em amostras das farmácias magistrais, com os resultados obtidos das amostras de captopril, produzidos pela indústria, foi verificado que os valores das concentrações do fármaco presentes nas cápsulas, em sua maior parte a foram aceitáveis, dentro dos valores propostos na monografia da FB 5ª Ed.

Analisando os resultados apresentados nas Tabelas acima, foram observados desvios nos valores das concentrações de três amostras produzidas em farmácias, num total de nove, ao passo que, entre as três amostras do medicamento genérico e as três amostras de medicamentos similares, nenhuma apresentou valores de concentrações satisfatórias, dentro do intervalo estabelecido pela FB 5ª Ed.

Outro fator importante na farmácia, que poderia levar a um desvio na concentração do fármaco, é a escolha do método de preparo, destacando o método de diluição geométrica, descrito em literaturas oficiais e aceito pela fiscalização da vigilância sanitária, que garante a perfeita homogeneização dos pós. Considerando a exatidão na pesagem dos componentes, certamente asseguraria a qualidade, principalmente na questão da uniformidade de conteúdo. Outra técnica bastante empregada, porém, não oficial, o método volumétrico, consiste em separar as quantidades dos constituintes, utilizando uma proveta, garantindo que os pós estejam com granulometria semelhantes e após, homogeneizá-los com auxílio de sacos plásticos. Esse método é bastante discutido, pois os pós apresentam densidades aparentes diferentes, e por mais que se tente aproximar as granulometria das partículas, esta poderá sofrer alterações, o que levaria ao comprometimento na distribuição dos pós no enchimento das cápsulas. Outro fator importante na produção de medicamentos em farmácias magistrais é a observância das Boas Práticas de Manipulação, principalmente na aferição de equipamentos, como balanças.

Na indústria farmacêutica não se tem desvio na escolha da metodologia, pois, devido à obtenção em larga escala, tem-se um processo automatizado com controles rígidos para o processamento, normalmente informatizados.

CONCLUSÃO:

Neste trabalho, os resultados obtidos nos testes para os comprimidos não são conclusivos o suficiente para mostrar as causas de desvios, mas são bastante sugestivos para propor discussões a respeito da uniformidade de conteúdo em medicamentos genéricos, similares e obtidos em farmácias magistrais, comercializados no país. A principal causa de desvios é a falta de fiscalização periódica, principalmente durante a comercialização, garantindo a máxima qualidade na vigência da licença de fabricação, expedido pelo órgão regulador.

O teste de uniformidade de conteúdo é muito importante e deve ser realizado mesmo em farmácias magistrais, pois a FB 5ª Ed apresenta métodos mais expensivos, por exemplo, utilização de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), mas também métodos com custos acessíveis, por exemplo, titulação volumétrica, que apresentam resultados confiáveis.

O teste de uniformidade de conteúdo realizado por farmácias magistrais passou a ser exigido a cada dois me-

ses. As análises devem ser realizadas em laboratório próprio, ou podem ser terceirizadas, mediante contrato de prestação de serviços que seja regulado pela Reblas (Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde) (8).

Neste trabalho, pode-se concluir que a eficácia e a segurança dos medicamentos devem ser garantidas aos usu-

ários, e o controle da qualidade é de importância primordial, sendo que, na maioria das vezes esses testes não são realizados com frequência, vindo impactar diretamente ao estado de saúde do paciente que fará uso do medicamento.

REFERÊNCIAS

1. NETDRUGS. info Medicamentos Online. Captopril. [online]. Acesso em: 14 out. 2013. Disponível em: <http://www.netdrugs.info/dci/capto.shtml>.

2. Giraldi, A. Os caminhos da descoberta: *Rev Pesq Méd* 2010; 15.

3. Goodman LS, Gilman AG, Hardmanjg, Limbird ED, Lee E, As bases farmacológicas da terapêutica. 10a ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill Book, 2003.

4. BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada, RDC no 49 de 23 de novembro de 2010. Farmacopeia Brasileira. 5a ed. Brasília: Anvisa, 2010.

5. Boas, N.C.V. Implementação da metodologia de doseamento de comprimidos de captopril por análise titulométrica no núcleo de medicamentos e correlatos do Lacen-DF. Brasília: Universidade de Brasília, Faculdade De

Ciências Da Saúde, 2008.

6. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 58, de 10 de outubro de 2014 Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. DOU, 2014.

7. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. DOU, 2007.

8. BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. DOU, 2008.