



Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias

Marcatto, A.P.¹; Lamim, R.¹; Block, L.C.¹; Bresolin, T.M.B.^{1*}

¹Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI, Itajaí, SC

Recebido 23/01/06 / Aceito 02/05/06

RESUMO

Cápsulas de captopril 25mg elaboradas em quatro Farmácias de manipulação localizadas no Vale do Itajaí e na região norte do estado de Santa Catarina, foram analisadas em relação ao peso médio, teor de captopril e limite de dissulfeto de captopril, por HPLC em comparação com comprimidos de uma especialidade farmacêutica. Todas as amostras analisadas foram aprovadas quanto ao teor médio de captopril e limite de dissulfeto de captopril, indicando a qualidade adequada da matéria-prima utilizada. Por outro lado, das quatro amostras adquiridas em farmácias de manipulação, duas foram reprovadas no ensaio de peso médio, provavelmente devido a problemas durante o encapsulamento. Estes dados denotam a necessidade da implementação do controle em processo a fim de garantir a qualidade dos produtos manipulados.

Palavras-chaves: Captopril, farmácia de manipulação, controle de qualidade.

INTRODUÇÃO

Há atualmente, no Brasil, uma ampla discussão a respeito da atuação das farmácias de manipulação, e a crescente regulamentação desse setor, com a reformulação do Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias (Brasil, 2000). Diferente de outros países, na última década, a Farmácia Magistral brasileira, além de proporcionar o acesso a fórmulas oficinais e personalizadas, tem representado uma alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos, manipulando fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas. O consumo generalizado de medicamentos manipulados no Brasil, mesmo quando há disponibilidade da especialidade farmacêutica, deve-se a diversos fatores, tais como, a deficiência governamental em distribuir gratuitamente os medicamentos constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e também ao fato dos preços de produtos manipulados serem inferiores ao praticado pela indústria, entre outros. Porém, a credibilidade nos produtos manipulados tem sido colocada em dúvida pela sociedade, em parte, pela ausência de um rígido controle de qualidade das matérias-primas, de controle do processo da produção e produtos acabados, bem como problemas na sua reprodutibilidade. Tais fatores

representam um obstáculo para o crescimento e a manutenção deste setor. Se, de um lado houve um considerável incremento no número de Farmácias Magistrais nos últimos cinco anos e, conseqüentemente, de postos de trabalho ao profissional farmacêutico (Ferreira, 2002), por outro lado, a Farmácia Magistral vem sendo alvo de políticas públicas na área do medicamento, considerando os potenciais riscos à saúde caso não haja o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação.

As Boas Práticas de Fabricação (Brasil, 2003) postulam que a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade nos mesmos em relação aos fins para os quais tenham sido propostos, não colocando o paciente em risco, por causa de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade ou eficácia, ou seja, cada componente da cadeia produtiva do medicamento deve assumir a sua responsabilidade. A garantia da qualidade do medicamento manipulado e a sua regulamentação estão sendo intensamente debatidas por farmacêuticos, médicos, setores regulatórios, entidades de classe e pela sociedade, devendo resultar em novas exigências que visam proteger o consumidor.

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, é também um dos primeiros exemplos bem-sucedido de desenvolvimento de fármacos baseado no conhecimento químico da molécula-alvo (Rang et al., 2001). Este fármaco apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa. Temperatura e umidade elevadas promovem a sua degradação, com conseqüente formação de seu produto de degradação, o dissulfeto de captopril, em um complexo mecanismo, envolvendo a função tiol, onde $\frac{1}{2}$ mol de O_2 é suficiente para degradar 2 mols de captopril (Connors et al., 1986) (Figura 01). Comparativamente com formas farmacêuticas líquidas, o captopril, veiculado em forma farmacêutica sólida, apresenta considerável estabilidade, porém, quando misturado a excipientes que liberam a umidade e/ou armazenados sob circunstâncias de umidade e temperatura elevadas pode ocorrer a sua degradação, havendo necessidade de utilização de barreiras efetivas contra oxigênio e umidade, na embalagem primária, para permitir um prazo de validade adequado em condições ambientais de elevado calor e umidade, como é o caso do Brasil (Brasil, 2005).

*Autor correspondente: Tania Mari Bellé Bresolin - Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas - Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI - Rua Uruguai, 458, Bloco 27, Sala 301 - Centro - 88302-202 - Itajaí - SC. e-mail tbresolin@univali.br. Fone (47) 3341-7933 - Fax (47) 3341-7798

Análise de cápsulas de captopril manipuladas

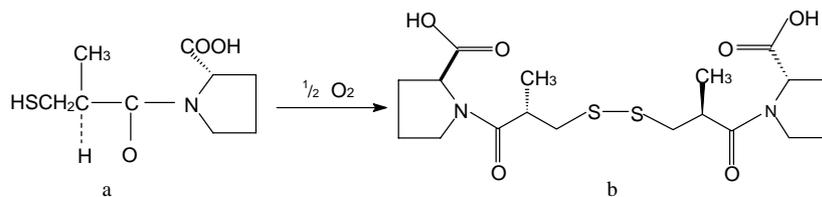


Figura 1 - Degradação do captopril: a = captopril; b = dissulfeto captopril

De acordo com Lourenço (2004), a hipertensão arterial é uma doença de alta prevalência, com grande impacto social e econômico, alta mortalidade e com complicações onerosas se não houver o tratamento adequado, sendo um dos problemas de saúde pública dos mais preocupantes para o país.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de captopril 25mg manipuladas em quatro Farmácias de manipulação localizadas no Vale do Itajaí e na região norte do estado de Santa Catarina, em relação ao peso médio, teor de captopril e limite de dissulfeto de captopril das cápsulas manipuladas, em comparação com comprimidos de uma especialidade farmacêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras, substâncias químicas de referência, soluções e reagentes: foram adquiridas 40 cápsulas duras recém-manipuladas, denominadas F1, F2, F3 e F4, todas acondicionadas em potes plásticos, contendo sílica, com exceção de F3, em cujo frasco havia algodão. Como especialidade farmacêutica foi utilizado o Capoten® comprimidos 25mg. Todas as formas farmacêuticas apresentavam teor declarado de 25mg/unidade. Como substância química de referência (SQR), foi utilizado captopril (lote G, USP Reference Standard) e dissulfeto de captopril (lote H, USP Reference Standard). Como reagentes foram utilizados metanol (Tedia, grau HPLC), ácido fosfórico 35% (Merck), água ultrapura Tipo I e ácido clorídrico (PA, Vetec).

Métodos

Peso médio: De acordo com o método descrito na Farmacopéia brasileira (1988), para comprimidos, foram pesadas 20 unidades individualmente em balança analítica (Mettler-Tolelo, modelo AG 204), sendo determinado o peso médio. A variação individual permitida é de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio. Para as cápsulas foi realizado o mesmo procedimento, pesando-se individualmente 20 unidades. A variação individual permitida é de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio. No caso em que uma ou mais unidades ficassem fora do limite permitido, foi removido cuidadosamente o conteúdo de cada uma e pesado o invólucro vazio, determinando-se o peso médio do conteúdo pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia. No máximo, duas unidades podem apresentar variação individual de $\pm 10\%$ em relação ao peso

médio e nenhuma deve apresentar o dobro do limite permitido (Farmacopéia brasileira, 1988).

Teor de captopril e de dissulfeto de captopril: Estas análises foram realizadas em Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (CLAE), da marca Shimadzu, modelo LC 10VP, equipado com coluna C_{18} de 20 cm x 0,46 cm, contendo partículas de 5 μ m (Hypersil ODS, Agilent), detector a 220nm, com fluxo de 1,0mL/min e temperatura do forno de 30 °C. O ensaio foi realizado conforme o procedimento farmacopeico (*United States pharmacopeia*, 2000) e todas as soluções foram protegidas por vidrarias recobertas por papel alumínio, sendo utilizadas imediatamente após o preparo das mesmas. A fase móvel (FM) foi composta de metanol: água ultrapura contendo 0,5mL de ácido fosfórico (60:40) filtrada através de filtro de celulose regenerada, com porosidade de 0,5 μ m, sob vácuo.

Para o preparo da solução referência de captopril (S1), dissolveu-se exatamente 25 mg de captopril SQR na FM em balão volumétrico de 25mL para obter uma solução com concentração de 1,0mg/mL de captopril. A solução referência de dissulfeto de captopril SQR (S2) foi preparada de modo a obter concentração de 0,05mg/mL de dissulfeto de captopril PR, na FM. A solução de adequabilidade (S3) do método foi preparada dissolvendo-se 50mg de captopril PR e 2,5mg de dissulfeto de captopril PR na FM em balão volumétrico de 100mL, para obter uma solução com concentração de 500 μ g/mL de captopril PR e 25 μ g/mL de dissulfeto de captopril PR, respectivamente (*United States pharmacopeia*, 2000). As soluções amostra foram preparadas transferindo-se 20 comprimidos ou o conteúdo de 20 cápsulas de captopril 25mg para um balão volumétrico de 100mL. A FM foi adicionada até a metade da capacidade do balão e, em seguida, o conteúdo foi submetido ao ultrassom, por 15 minutos. A seguir, o volume foi completado com a FM, homogeneizado e filtrado, desprezando-se os 10mL iniciais. Foram transferidos 5mL do filtrado para um balão volumétrico de 25mL e o volume foi completado para obter uma solução com concentração de 1mg/mL de captopril.

As soluções foram injetadas no cromatógrafo (20 μ L), em triplicata, após filtração (0,2 μ m) sendo registrados os cromatogramas e as respectivas áreas dos picos.

RESULTADOS

O aspecto e o resultado do peso médio das formulações manipuladas (F1, F2, F3, F4) e da especialidade farmacêutica estão expostos na Tabela 1.

Análise de cápsulas de captopril manipuladas

Tabela 1 - Variação de massa das cápsulas manipuladas e da especialidade farmacêutica.

Amostras	F1		F2		F3		F4		Especialidade Farmacêutica	
Forma farmacêutica	Cápsula dura n° 04		Cápsula dura n° 04		Cápsula dura n° 03		Cápsula dura n° 02		Comprimido envelope alumínio	
	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)
1	145,6	3,42	138,5	-18,52	172,6	-8,60	245,3	-1,10	101,3	-0,59
2	146,6	4,13	175,4	3,18	168,5	-10,77	250,5	0,99	102	0,10
3	137,9	-2,05	161,6	-4,94	162,9	-13,74	252,1	1,64	102,7	0,79
4	142,5	1,21	187,1	10,07	208	10,15	248,7	0,27	102,3	0,39
5	134	-4,82	167,3	-1,58	209,2	10,78	251,4	1,35	101,1	-0,79
6	138,7	-1,48	151,8	-10,70	185	-2,03	245,5	-1,02	102,7	0,79
7	140,9	0,08	174,4	2,59	195	3,26	246,6	-0,58	100,9	-0,98
8	139,4	-0,99	188,3	10,77	214,7	13,69	239,6	-3,40	102,6	0,69
9	143	1,57	173,5	2,06	194,2	2,84	250,8	1,11	102,3	0,39
10	142,7	1,36	180,7	6,30	169,1	-10,45	248,2	0,06	103,2	1,28
11	143,3	1,78	158,1	-6,99	176,1	-6,75	246	-0,82	101,8	-0,10
12	137,9	-2,05	154	-9,41	189	0,08	248,7	0,27	102,7	0,79
13	141,8	0,72	171,6	0,95	175,1	-7,28	239,4	-3,48	101,5	-0,39
14	129,4	-8,09	169	-0,58	208,6	10,46	242,9	-2,07	101,6	-0,29
15	144,3	2,49	180,1	5,95	196,7	4,16	255,2	2,89	103,3	1,37
16	141,7	0,65	164,8	-3,05	191,3	1,30	252	1,60	101,8	-0,10
17	144,7	2,78	177,6	4,48	169,8	-10,08	247,8	-0,10	102,7	0,79
18	144,5	2,64	168,3	-0,99	203	7,50	251,5	1,39	100,9	-0,98
19	135,9	-3,47	175,5	3,24	201,9	6,92	246,8	-0,50	99	-2,85
20	141	0,15	182,2	7,18	186	-1,50	251,7	1,48	101,5	-0,39
Massa média	140,8 mg		170,0 mg		188,8 mg		248,0 mg		101,9 mg	
^a DPR (%)	2,9		7,2		8,2		1,6		1,0%	
Resultado	Aprovado		Reprovado		Reprovado		Aprovado		Aprovado	

^a Desvio-padrão relativo

As formulações F1, F4 e a especialidade farmacêutica foram aprovadas no ensaio da determinação de peso, segundo os critérios da Farmacopéia brasileira (1988), porém F2 e F3 apresentaram quatro e oito unidades fora dos limites de $\pm 10\%$ permitidos, respectivamente. Portanto, tais cápsulas foram novamente analisadas removendo-se cuidadosamente o conteúdo de cada uma e pesando-se o invólucro vazio, determinando-se o peso médio do conteúdo pela diferença dos valores individuais obtidos entre a cápsula cheia e a vazia. No máximo, duas unidades podem apresentar variação individual de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio e nenhuma o dobro do limite permitido (Farmacopéia brasileira, 1988). Os resultados da segunda etapa deste teste para F2 e F3 estão expostos na Tabela 2.

Novamente as formulações F2 e F3 foram reprovadas, pois há mais de duas unidades fora do limite de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio e em F2 há uma unidade que apresenta uma massa inferior ao dobro do limite permitido.

Para a avaliação do teor médio de captopril nas formulações manipuladas e na especialidade farmacêutica, foi utilizado o método de doseamento por CLAE. O cromatograma referente ao captopril e dissulfeto de captopril está representado na Figura 2.

Os parâmetros que indicam a adequação do método (*suitability test*), segundo a *United States pharmacopeia* (2000) constam da Tabela 3, demonstrando a confiabilidade do método.

Amostras	F2		F3	
	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)
1	100,9	-23,10	126,5	-11,08
2	138	5,17	122,5	-13,89
3	121,9	-7,10	116,7	-17,97
4	147,4	12,34	161,4	13,45
5	129	-1,68	162	13,88
6	114,6	-12,66	139,1	-2,22
7	136,6	4,11	148,4	4,32
8	148,8	13,41	166,9	17,32
9	133,1	1,44	147,7	3,82
10	142,7	8,76	123,9	-12,91
11	118,3	-9,84	129,9	-8,69
12	116,6	-11,13	143,1	0,59
13	132	0,60	127,8	-10,16
14	129	-1,68	162,1	13,95
15	141	7,46	150	5,44
16	126,4	-3,67	142,5	0,17
17	139,9	6,62	124,4	-12,55
18	129,1	-1,61	155,9	9,59
19	136,9	4,34	155,5	9,31
20	142	8,22	138,9	-2,36
Massa média	131,2 mg		142,3 mg	
^a DPR (%)	9,0		10,6	
Resultado	Reprovado		Reprovado	

^a Desvio padrão relativo

2a

2b

Figura 2 - **a:** cromatograma do captopril (500µg/mL) e dissulfeto de captopril (25µg/mL) padrão; **b:** cromatograma da amostra (especialidade farmacêutica)

Tabela 3 - Parâmetros da análise do captopril por CLAE.

à especialidade farmacêutica, todas as amostras encontram-se dentro dos limites de teor de captopril, estabelecido pela monografia farmacopeica (*United States pharmacopeia*, 2000). As amostras F2 e F3, que haviam sido reprovadas no ensaio de determinação de peso, foram aprovadas quanto ao teor médio de captopril, provavelmente em função da variação de massa nas cápsulas ter sido aleatória, sendo que a diferença em relação ao peso médio sofreu uma compensação, resultando em uma mesma amplitude de desvio inferior e superior à média (Tabela 1).

Do mesmo modo, todas as amostras apresentaram teor de dissulfeto de captopril abaixo do limite máximo permitido de 3%. As amostras manipuladas apresentaram uma quantidade desta impureza inferior ao da especialidade farmacêutica, sendo que a amostra F4, apresentou o menor valor (0,23%). Esta diferença entre o produto manipulado e o industrializado, provavelmente se deve à degradação sofrida pelo fármaco durante as etapas de processamento industrial na elaboração dos comprimidos, a qual envolve um maior número de etapas e conseqüentemente uma maior exposição do produto ao calor e oxigênio ambiental. Na manipulação das cápsulas o processo apresenta menor número de etapas, evitando a exposição excessiva do produto e conseqüente degradação oxidativa do captopril a dissulfeto de captopril.

Este resultado (Tabela 4) também evidencia a qualidade adequada das matérias primas utilizadas na elaboração dos medicamentos de origem manipulada pelos estabelecimentos farmacêuticos avaliados, sendo também um indicativo da adequação das condições de umidade e temperatura durante a manipulação dos produtos e o correto armazenamento das matérias primas.

Resolução entre captopril e dissulfeto de captopril	Min. 2,0	Max. 2,0
Obtido na análise	4,6	0,1

DISCUSSÃO

Das quatro amostras de cápsulas de captopril 25mg adquiridas em farmácias de manipulação (F1, F2, F3, F4), duas foram reprovadas no ensaio de peso médio. Por outro lado, todas as amostras analisadas foram aprovadas quanto ao teor médio de captopril e limite de dissulfeto de captopril.

Considerando-se que o somatório das diferenças de massa das formulações reprovadas no ensaio de peso médio (F2 e F3), equivalem a zero, e que ambas as formulações foram aprovadas no teor médio de captopril, pode-se inferir que ocorreram falhas no processo de encapsulamento, com má distribuição do pó durante o

O teor médio de captopril e de dissulfeto de captopril das amostras manipuladas e da especialidade farmacêutica estão expostos na Tabela 4.

Todas as amostras foram aprovadas em relação ao teor médio de captopril (Tabela 4). Apesar das amostras F1 e F2, apresentarem valores inferiores de captopril em relação

Tabela 4 -Teor médio de captopril e de dissulfeto de captopril das amostras avaliadas.

	F1	F2	F3	F4	Especialidade Farmacêutica
Captopril (%) ^a	98,71	96,86	100,36	99,68	100,50
Dissulfeto de Captopril (%) ^b	0,46	0,69	0,83	0,23	1,12
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

^a Critério de aceitação: 90-110%; ^b Critério de aceitação = máx. 3%

processo. Portanto, na análise do peso médio, foram reprovados 50% dos produtos manipulados, o que denota uma deficiência nos processos de manipulação. A falta de uniformidade na massa das unidades, fora dos limites especificados pode acarretar problemas com sub-dose ou doses excessivas, com possíveis efeitos adversos.

Embora seja preconizado na última versão da Farmacopéia brasileira (1996), a análise de uniformidade de conteúdo para doses unitárias contendo 50mg ou menos de fármaco, neste trabalho foi analisado somente o peso médio, de acordo com o item V.1.1 da Farmacopeia brasileira (1988), cuja execução é viável nas condições laboratoriais existentes em uma Farmácia Magistral e capaz de detectar falha no processo de manipulação como indicado em alguns dos resultados deste trabalho (Tabelas 1 e 2).

Os resultados indicam a qualidade adequada da matéria-prima utilizada, porém, reforçam a necessidade de investimento das farmácias de manipulação na validação dos processos a fim de garantir a qualidade dos produtos manipulados.

AGRADECIMENTO

Ao UNIVALI-LAPAM pelo uso dos equipamentos e materiais.

ABSTRACT

Analysis of compounded captopril capsules

Capsules containing 25mg captopril, compounded by the pharmacist at four pharmacies located in the Vale of Itajaí and northern region of the State of Santa Catarina, Brazil, were tested with respect to their mean weight, mean drug content and compliance with the captopril disulfide limit, by HPLC in comparison with captopril tablets manufactured by a drug company. All samples

passed the captopril content and captopril disulfide limit tests, indicating the good quality of the drug ingredient. On the other hand, two of the four samples manipulated by pharmacists failed in terms of mean weight, probably due to a faulty encapsulation process. These results show a need to implement process control measures to ensure the high quality of drugs compounded in pharmacies.

Keywords: Captopril, drug compounding, quality control.

REFERÊNCIAS

Brasil. Resolução RDC n. 33 de 19 de abril de 2000. republicada no *Diário Oficial da União* nº 5-E, Seção 1, de 8 de janeiro de 2001, p.20.

Brasil. Resolução RDC n. 210 de 04 de agosto de 2003. *Diário Oficial da União*, 14 ago 2003. p.5.

Brasil. Resolução RE n. 1 de 29 de julho de 2005. *Diário Oficial da União*, 01 ago 2005. p.2.

Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. 2nd.ed. New York: John Wiley & Sons; 1986. p.97.

Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1, p.V.1.1

Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1996. pt.2, p.V.1.6.

Ferreira AO. *Guia prático da farmácia magistral*. 2.ed. Juiz de Fora; 2002. p.2.

Lourenço N. Ministério da Saúde lança um novo olhar sobre a Assistência Farmacêutica. *Rev Racine*, 2004(Ed.Esp):17-24.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.236.

United States pharmacopeia. 24th.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2000. p.96.