

**Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no
Brasil**

Quality evaluation of captopril tablets sold in Brazil

Angélica Abido¹ & Miriam T. Knorst²

¹ Farmacêutica, graduada pela Universidade de Passo Fundo, RS

² Docente do curso de Farmácia da Universidade de Passo Fundo, RS

Autora correspondente: Miriam T. Knorst, e-mail: miknorst@upf.br Instituto de Ciências Biológicas, Curso de Farmácia Universidade de Passo Fundo (UPF), Campus I, Caixa Postal 611 - CEP: 99001-970, Passo Fundo- RS/ Brasil.

RESUMO

Neste trabalho foram avaliadas oito especialidades farmacêuticas sob a forma de comprimidos, contendo 25 mg de captopril. As amostras foram designadas como R (medicamento de referência), G1, G2, G3, G4 (medicamentos genéricos), S1, S2 e S3 (medicamentos similares). As amostras foram avaliadas com relação ao peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo, quantificação da substância ativa e dissolução. Os resultados demonstram que todos os produtos avaliados foram aprovados nos testes de peso médio, teor e uniformidade de conteúdo. O medicamento de referência e os medicamentos G2, G3, G4, S1 e S2 atenderam todas as especificações farmacopeicas. Os medicamentos G1 e S3 foram reprovados, pois o G1 apresentou friabilidade fora das especificações e o S3 apresentou baixo percentual de dissolução e não cumprimento das exigências de desintegração. Estes resultados indicam que as Boas Práticas de Fabricação não estão sendo cumpridas em sua totalidade pelos laboratórios dos produtos G1 e S3, visto que produtos sem a requerida qualidade para consumo humano estão sendo liberados para o mercado.

Palavras-chave: Controle de qualidade, Medicamentos genéricos, Medicamentos similares, Captopril

ABSTRACT

Eight 25 mg captopril tablet pharmaceuticals were evaluated in the present study. The samples were assigned as R (reference drug), G1, G2, G3, G4 (generic drugs), S1, S2 and S3 (similar drugs). The samples were evaluated with relationship to the average weight, friability, disintegration, uniformity content, quantitative drug evaluation and dissolution. All the evaluated products were approved in the average weight test, drug content and uniformity content. The reference drug and G2, G3, G4, S1 and S2 were in accordance with all official specifications. The G1 and S3 were reproved because the G1 failed to comply with friability specification and the S3 showed low percentage of dissolution and non-compliance with the requirements of disintegration. These results indicate that the Good Manufacturing Practices are not being fulfilled in their entirety by the laboratories of G1 and S3 products, since products without the required quality for human consumption are being released to the market.

Keywords: Quality control, Generic drugs, Similar drugs, Captopril

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é a principal doença que acomete a população adulta em todo o mundo e representa um importante problema de saúde pública em nosso país. É um relevante fator de risco para doenças decorrentes de aterosclerose e trombose, que se exteriorizam, predominantemente, por acometimento cardíaco, cerebral, renal e vascular periférico (Silva & Souza, 2004).

A cada ano morrem 7,6 milhões de pessoas em todo o mundo devido à hipertensão, segundo dados do Boletim Global de Doenças Relacionadas à Hipertensão. A hipertensão arterial é responsável, segundo o documento, por 54% de todos os casos de acidente vascular cerebral (AVC) e 47% dos casos de infarto, fatais e não fatais, em todo o mundo. Na última década, a hipertensão fez mais de 70 milhões de vítimas fatais. Cerca de 80% dessas mortes ocorrem em países em desenvolvimento como o Brasil, sendo que mais da metade das vítimas têm entre 45 e 69 anos (Lawes, Vander Hoom & Rodgers, 2008).

O tratamento medicamentoso da hipertensão é realizado através de fármacos anti-hipertensivos, sendo que, o captopril, anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) é um dos medicamentos mais utilizados no Brasil (Oliveira *et al.*, 2010).

As vantagens da utilização dos IECA consistem na sua eficácia em reduzir a morbimortalidade cardiovascular em pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio, e reduzir riscos cardiovasculares tanto em hipertensos como em hipertensos e diabéticos (Garg & Yusuf, 1995).

A avaliação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública. A qualidade para medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral (Gil, 2007).

A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma etapa imprescindível para que possa ocorrer a disponibilização do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (Peixoto *et al.*, 2005).

Diversos fatores podem comprometer a qualidade dos medicamentos, como a utilização de matérias-primas e material de acondicionamento de má qualidade ou incompatíveis, a adoção

de processos de fabricação inadequados, a inobservância das Boas Práticas de Fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, além de outras condições que podem afetar sua estabilidade (Allen-Jr, Popovich & Ansel, 2013).

Face ao exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos contendo captopril 25 mg, provenientes de oito indústrias farmacêuticas (medicamento de referência, quatro amostras de medicamentos genéricos e três amostras de medicamentos similares) em relação aos testes de peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo, quantificação da substância ativa e dissolução.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras, substância química de referência e reagentes

Os testes foram realizados em comprimidos contendo 25 mg de captopril, produzidos por diferentes laboratórios, sendo quatro medicamentos genéricos (G1, G2, G3 e G4) e três similares (S1, S2 e S3), os quais foram adquiridos em farmácias do Planalto médio do Rio Grande do Sul. Paralelamente foi analisado o medicamento referência Capoten® (R). A substância química de referência (SQR) com teor de 99,6% foi obtida da firma Galena (Lote 420080810). Todos os reagentes empregados apresentaram grau analítico.

Determinação do peso médio, friabilidade e desintegração

A determinação de peso médio e os testes de friabilidade e desintegração, seguiram os parâmetros da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a).

Uniformidade de conteúdo

Foram separadas 30 unidades de cada produto e retiradas, aleatoriamente, 10 unidades para a análise. Cada comprimido foi transferido para balão volumétrico de capacidade adequada contendo 5 mL de água. Foi adicionado volume de mistura de etanol e água (1:1) correspondente à metade da capacidade do balão e este foi colocado em ultrassom por 15 minutos. Após, o volume foi completado com o mesmo solvente, procedendo-se a seguir a homogeneização, filtração e diluição da solução até concentração de 0,002% (p/v). Uma

solução da SQR foi preparada na mesma concentração, utilizando-se o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram avaliadas em 212 nm, utilizando-se mistura de etanol e água (1:1) para ajuste do zero. A quantidade de captopril em cada comprimido foi calculada a partir das leituras obtidas, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a). Para a avaliação dos resultados, calculou-se o valor de aceitação (VA) de acordo com as equações descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Equações utilizadas no cálculo do Valor de aceitação (VA)

Se $98,5\% \leq \text{média dos conteúdos individuais (X)} \leq 101,5\%$	$VA = 2,4 \times DP$
Se a média dos conteúdos individuais $(X) < 98,5\%$	$VA = 98,5 - X + 2,4 \times DP$
Se a média dos conteúdos individuais $(X) > 101,5\%$	$VA = X - 101,5 + 2,4 \times DP$

DP: desvio padrão

Doseamento

Para a avaliação do teor de captopril, optou-se por empregar o método titulométrico descrito na Farmacopéia Americana 24^a edição (USP, 2000) e validado por Valentini, Sommer & Matioli (2004). Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. A seguir, uma quantidade do pó equivalente a 0,1 g de captopril, foi transferida para erlenmeyer de 250 mL juntamente com 100 mL de água. Então, foi adicionado 10 mL de ácido sulfúrico 3,6 N SR, 10,0 mL de uma solução de iodeto de potássio 10% SR e 2,0 mL de amido SI. Foi realizada a titulação com iodato de potássio 0,1 N SV, até coloração azul persistente por 30 segundos. Paralelamente, foi realizado o teste com branco de reagentes, a fim de verificar a necessidade de correção. O cálculo foi efetuado considerando que cada mL de iodato de potássio 0,1 N SV equivale a 21,73 mg de captopril. O doseamento foi realizado em triplicata.

Teste de dissolução

O teste de dissolução foi realizado em dissolutor (Nova Ética) e seguiu as recomendações da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010a). Foram avaliados 6 comprimidos de captopril de cada produto. Os comprimidos foram colocados no aparato tipo cesta a uma velocidade de 50

rpm. O meio de dissolução utilizado foi o ácido clorídrico 0,1 M (900mL) a uma temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Após 20 minutos, foram retiradas alíquotas do meio de dissolução, que foram diluídas, quando necessário, com ácido clorídrico 0,1 M, até concentração adequada. As absorvâncias foram medidas em 212 nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Foi calculada a quantidade de cloridrato de captopril dissolvido no meio, a partir da comparação das leituras obtidas para a solução da substância química de referência, na concentração de 0,0025% (p/V), preparada em ácido clorídrico 0,1 M.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010b), não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de captopril devem se dissolver em 20 minutos. O produto cumpre o teste se os resultados preencherem as seguintes exigências (Brasil, 2010a):

Estágio E1: em um primeiro estágio (E1) são testadas seis unidades. Se cada unidade, individualmente, apresentar resultado maior ou igual a $Q + 5\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o estágio E2.

Estágio E2: caso o critério para o Estágio E1 não seja atendido, repete-se o teste com mais seis unidades. Se a média das doze unidades testadas (estágios E1 e E2) for maior ou igual a Q e, se nenhuma das unidades testadas apresentar resultado inferior a $Q - 15\%$, o produto está em conformidade com o especificado, não sendo necessário efetuar o estágio E3.

Estágio E3: caso o critério para o segundo estágio ainda não seja atendido, repete-se o teste com mais 12 unidades. Se a média das 24 unidades testadas (estágios E1, E2 e E3) for maior ou igual a Q, no máximo duas unidades apresentarem resultados inferiores a $Q - 15\%$ e nenhuma unidade apresentar resultado inferior a $Q - 25\%$, o produto está em conformidade com o especificado. Caso o critério para o Estágio E3, ainda não seja atendido, o produto é considerado insatisfatório.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados das avaliações do peso médio, friabilidade e tempo de desintegração, dos produtos que foram avaliados, estão descritos na Tabela 1.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a), comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mG, podem apresentar uma variação individual de peso das unidades de \pm

7,5%. Conforme pode ser visualizado na Tabela 1, todas as amostras atenderam às especificações para este parâmetro.

O teste de friabilidade que permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica, traduz a resistência mecânica dos comprimidos ao desgaste, que pode ser causada por choques mecânicos decorrentes de processos industriais, tais como, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição (Lima *et al.*, 2005).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a), os comprimidos não podem perder mais do que 1,5% do seu peso, para cumprirem com as especificações deste teste. Conforme demonstrado na Tabela 1, somente um dos produtos avaliados (G1) não apresentou conformidade com as exigências farmacopeicas, pois apresentou 20,40% de perda de massa, percentual muito superior ao permitido. Resultados semelhantes, de desvio de qualidade de comprimidos de captopril, foram relatados anteriormente por Linsbinski, Muis & Machado (2008).

A desintegração é definida como o estado no qual nenhum resíduo da unidade (cápsula ou comprimido), salvo fragmentos de revestimento ou matriz de cápsulas insolúveis, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. De acordo com a Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a), o tempo máximo permitido para a desintegração de comprimidos sem revestimento é de 30 minutos.

Os resultados da Tabela 1 revelam que somente os comprimidos do produto S3 não se desintegraram dentro do limite de tempo estabelecido.

Tabela 1. Resultados obtidos nas determinações de peso médio, friabilidade e tempo de desintegração de comprimidos de captopril 25 mg

Produtos	Testes			
	Peso médio (mg) - DPR (%)		Friabilidade (%)	Desintegração (s)
R	101,7	0,59	0,27	20
G1	152,1	1,72	20,40	100
G2	102,0	1,29	0,25	50
G3	102,7	0,74	0,25	60
G4	139,4	1,28	0,13	90
S1	99,8	0,70	0,44	75
S2	133,4	1,37	0,18	120
S3	166,1	2,50	0,12	> 30 minutos

R = referência; G = genérico; S = similar; DPR = desvio padrão relativo

A Tabela 2 apresenta os resultados da avaliação do teor de captopril nas amostras. Os resultados demonstram que todos os produtos avaliados estão de acordo com a especificação de no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada de captopril.

Tabela 2. Resultados obtidos na avaliação do teor de comprimidos de captopril 25 mg

Produtos	Teor de captopril (%)			Média (%)	DPR (%)
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3		
R	102,06	102,14	102,11	102,10	0,04
G1	93,39	95,55	95,58	94,84	1,32
G2	99,99	99,91	99,84	99,91	0,07
G3	97,48	97,51	99,72	98,24	1,31
G4	97,721	99,94	99,90	99,19	1,28
S1	95,56	97,78	95,46	96,27	1,36
S2	97,94	97,87	97,91	97,91	0,04
S3	97,73	99,94	97,73	98,47	1,30

R = referência; G = genérico; S = similar; DPR = desvio padrão relativo

A determinação de uniformidade de doses unitárias é fundamental, pois verifica a distribuição da substância ativa em unidades testadas individualmente. Na Tabela 3 estão descritos os valores mínimos e máximos encontrados no teste de uniformidade de doses unitárias, bem como o desvio padrão e o valor de aceitação obtido na análise de cada produto. A Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a) considera as amostras aprovadas na primeira etapa deste teste se o valor de aceitação (VA), calculado para as 10 unidades avaliadas, não for maior que L1 (valor máximo permitido para o valor de aceitação), que neste caso é 15. Como os valores de aceitação, calculados para os produtos avaliados (Tabela 3), encontram-se abaixo de 15, os mesmos cumprem com a especificação.

Tabela 3. Resultado do teste de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos de captopril 25 mg

Produtos	Maior teor encontrado (%)	Menor teor encontrado (%)	Média do Teor (%)	DP	VA
R	102,76	96,64	99,97	2,09	5,01
G1	97,32	92,60	95,18	1,58	7,11
G2	100,80	98,52	99,41	0,88	2,11
G3	100,28	93,56	97,40	2,21	6,40
G4	100,72	98,32	99,70	0,71	1,70
S1	97,60	92,24	94,67	1,68	7,86
S2	97,36	93,24	95,58	1,34	6,14
S3	100,64	93,16	96,46	2,69	8,50

R = referência; G = genérico; S = similar; DP = desvio padrão; VA = valor de aceitação

A determinação do tempo de dissolução é de extrema importância na avaliação da qualidade de formas farmacêuticas sólidas, pois o fármaco necessita estar dissolvido nos fluidos biológicos para que possa ser absorvido (Aulton, 2005). A velocidade e a extensão de dissolução do fármaco são influenciadas por várias características da formulação e/ou da forma farmacêutica, entre elas: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, uniformidade e umidade dos pós e grânulos (Lima *et al.*, 2005).

Confrontando-se os resultados obtidos no teste de dissolução (Tabela 4) com as especificações da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010a), constata-se que os produtos R, G1, G2, G3, G4 e S2 foram aprovados no primeiro estágio (E1). As seis amostras avaliadas do produto S3 apresentaram valores abaixo de Q - 15%. Este resultado impossibilitou o prosseguimento da avaliação (estágio E2), pois nos critérios de aceitação do estágio E2, nenhuma unidade avaliada do produto pode apresentar resultado inferior a Q - 15%. Portanto, o produto S3 foi reprovado neste teste. Este resultado corrobora os resultados obtidos no teste de desintegração. No caso do produto S1, duas unidades avaliadas ficaram abaixo de Q + 5%,

portanto, o teste foi repetido com mais seis unidades (Tabela 5). Como a média das doze unidades testadas foi maior que Q e, nenhuma das unidades testadas apresentou resultado inferior a Q - 15%, o produto foi considerado em conformidade com o especificado e, portanto, não foi necessário realizar o estágio E3.

Tabela 4. Resultados do teste de dissolução dos comprimidos de captopril 25 mg

Produto	Dissolução (%)					
	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4	Amostra 5	Amostra 6
R	99,66	98,68	101,48	100,26	99,22	102,53
G1	91,37	95,87	110,92	104,22	110,81	101,09
G2	98,53	99,32	98,82	98,57	98,86	97,99
G3	104,4	100,84	102,56	104,20	102,12	99,22
G4	97,20	97,49	98,53	97,06	96,95	97,78
S1	83,74	94,90	98,57	96,44	94,39	76,07
S2	96,12	96,08	96,88	97,24	97,49	97,34
S3	65,41	70,38	82,51	65,20	83,63	49,36

R = referência; G = genérico; S = similar

Tabela 5. Resultados do estágio E2 do teste de dissolução de comprimidos de captopril 25 mg do produto S1 (Similar 1)

Amostra	Dissolução (%)
1	83,74
2	94,9
3	98,57
4	96,44
5	94,39
6	76,07
7	93,46
8	94,93
9	92,81
10	94,82
11	98,78
12	97,09
Média (%)	93,00
DPR (%)	7,09

DPR = desvio padrão relativo

CONCLUSÕES

Todos os produtos avaliados foram aprovados nos testes de peso médio, teor e uniformidade de conteúdo. O medicamento de referência e os produtos G2, G3, G4, S1 e S2 atenderam todas as especificações farmacopeicas.

Os medicamentos, genérico G1 e similar S3, foram reprovados. O G1 apresentou friabilidade fora das especificações e o S3 baixo percentual de dissolução, além do não cumprimento das exigências de desintegração, em decorrência do não cumprimento das Boas Práticas de Fabricação no que se refere aos ensaios farmacopeicos indicados. Esses resultados ressaltam o risco de medicamento fora das especificações preconizadas.

REFERÊNCIAS

Allen-Jr LV, Popovich NG & Ansel HC. Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 716 p.

Aulton M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2005. 677 p.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 1/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010a. p. 59-76.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2/ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010b. p. 728-729.

Garg R & Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials.

JAMA. 273(18): 1450-456, 1995.

Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

Lawes CM., Vander Hoom S & Rodgers A. International Society oh Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*, 371(9623): 1513-1518, 2008.

Lima AC, Michelin DC, Cruz MR, Santos MR, Paganelli MO, Ignácio RF & Chaud MV. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. *Saúde Rev.* 7(15): 39-43, 2005.

Linsbinski LM, Muis CR de & Machado SRP. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Rev. Bras. Farm.* 89(3): 214-219,2008.

Oliveira CMX, Cesarino EJ, Freitas O & Pereira, RL. Padrões de prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina para usuários do Sistema Único de Saúde. *Rev. Bras. Cardiol.* 23(3): 171-177, 2010.

Peixoto MM, Santos Júnior AF, Santos CAA & Caetitté Júnior E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma*, 40 (13-14): 69-73, 2005.

Silva JLL & Souza SL de. Fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica versus estilo de vida docente. *Rev. Eletr. Enf.* 6(3): 330-335, 2004.

USP. United States Pharmacopeia. 24. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2000.

Valentini SR, Sommer WA & Matioli G. Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de captopril – comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade. *Acta. Sci. Health. Sci.* 26(2): 357-364, 2004.