

AValiação Físico-Química de Comprimidos de Captopril de 25mg: Resultados Parciais

CHEMICAL PHYSICAL EVALUATION TABLETS OF CAPTOPRIL OF 25MG: PARCIAL RESULTS

¹LUZ, D.P.; ¹MARTINS, C.B.; ¹GEMEINDER, A.C.S.; ¹GEMEINDER, J.L.P.
¹Curso de Farmácia –Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

RESUMO

O Captopril é um dos medicamentos anti-hipertensivos mais consumidos no Brasil, pertencente aos medicamentos incluídos no Sistema Único de Saúde. A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma fase imprescindível para garantir que esses estejam dentro dos padrões exigidos pelos órgãos reguladores competentes, confirmando que estejam adequados a finalidade que são destinados e não ofereçam risco aos pacientes que deles se utilizam. Durante a produção de comprimidos, o controle é primordial para assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos industrializados de captopril 25mg em sua forma genérica e similar. Para execução deste trabalho foram utilizadas quatro amostras diferentes, sendo duas genéricas e duas similares, as quais foram avaliadas o peso médio, a friabilidade, a espessura, o tempo de desintegração e a dureza. Observou-se que tiveram algumas variações, porém todas estavam dentro dos padrões exigidos pelas literaturas oficiais. Concluiu-se que é de extrema importância a realização do controle de qualidade durante o processo de produção, bem como nos produtos acabados, os quais garantem a qualidade do medicamento, demonstrando a preocupação das indústrias farmacêuticas em fornecerem um produto com eficácia e efeito terapêutico aos pacientes.

Palavras-chave: Controle de Qualidade. Peso Médio. Desintegração. Dureza

ABSTRACT

The Captopril is one of antihypertensive medicine more consumed in Brazil, belonging to the medicines included in Unique Health System. The quality assessment of medicines is a necessary step to ensure that these within the required standards by competent regulatory parts, confirming that they are suitable for the purpose and not offer risk to the patients that use it. During the tablets productions, the control is necessary to ensure the product aspect and its therapeutic efficacy. The goal of this project was to evaluate the quality of manufactured tablets of Captopril 25mg in its generic form and similar. For the implementation of this project were accomplished four different samples, two generic and two similar, which were evaluate the middle-weight, the friability, the thickness, the time disintegration and the toughness. It was observed that they had some variations however all were within the standards required by official literatures. It is concluded that is extremely important achievement of quality control during the production process as well as the finished products, which ensured the drugs quality, demonstrating the concern of the pharmaceutical industries to provide an efficacy product and therapeutic effect to patients

Keywords: Quality Control. Middle-Weight. Disintegration. Toughness

INTRODUÇÃO

O captopril é um dos medicamentos anti-hipertensivos mais consumidos no Brasil, pertencente aos medicamentos incluídos no Sistema Único de Saúde (MARTELETO, VICENTINO, GOMES, 2010). Suas características são de um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, facilmente solúvel em água, etanol e em soluções alcalinas (LINSBINSKI, MUSIS, MACHADO, 2008).

Seu mecanismo de ação se dá por inibir a Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), que bloqueia de forma eficaz a conversão de angiotensina I em angiotensina II. É rapidamente absorvido por via oral e 25 a 30% do fármaco circulante se liga as proteínas plasmáticas. A meia vida no sangue é menor que 3 horas e mais de 95% da dose é excretada pela urina (CLETO, 2012).

Em relação aos outros medicamentos de sua classe terapêutica, apresenta-se com menor custo e efeito mais favorável sobre a qualidade de vida dos pacientes (VALENTINI, SOMMER, MATIOLI, 2004).

Comercialmente o Captopril está disponível na forma farmacêutica de comprimido nas dosagens de 12,5mg, 25mg e 50mg (CLETO, 2012).

A avaliação da qualidade dos medicamentos é uma fase imprescindível para garantir que esses estejam dentro dos padrões exigidos pelos órgãos reguladores competentes, confirmando que estejam adequados a finalidade que são destinados e não ofereçam risco aos pacientes que deles se utilizam.

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se em tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa, brilhante e destituída de alguns defeitos como fissuras, falhas e contaminação. Podem ainda sofrer variações entre si, em relação a espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (LINSBINSKI, MUSIS, MACHADO, 2008).

Para que a eficácia clínica do tratamento e a segurança do paciente sejam garantidas, é necessário que a forma farmacêutica empregada seja capaz de liberar o fármaco na velocidade e quantidade adequada, já que a absorção e a disponibilidade fisiológica do fármaco dependem muito da sua dissolução. Avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (PONTES, 2009).

Diante destas considerações, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos industrializados de captopril 25mg em sua forma genérica e similar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostras Utilizadas

As amostras, de captopril de 25mg foram adquiridas em farmácias comerciais, descritas como: duas genéricas (G1 e G2) e duas similares (S1 e S2).

Peso médio e uniformidade de peso

Para este ensaio foram pesados individualmente 20 comprimidos, sendo que a variação de peso para comprimidos não revestidos ou revestidos com filmes com peso de 80mg ou menos é de +/- 10,0%. Este ensaio foi realizado em triplicata e seus resultados foram expressos pela média dos valores obtidos (BRASIL, 2010; BRITISH, 2009; USP, 2007).

Desintegração

O teste se aplica a comprimidos não revestidos, os quais foram utilizados seis comprimidos submetidos à ação de aparelhagem específica. Foi colocado um comprimido nos tubos da cesta do aparelho Desintegrador da marca ETHIK (mod. 301/AC). Estes cestos foram imersos em uma cuba utilizando como líquido de imersão a água em temperatura à 37°C. O limite de tempo para desintegração do comprimido não revestido é de 30 minutos. Este ensaio foi realizado em triplicata e seus resultados foram expressos pela média dos valores obtidos (BRASIL, 2010; BRITISH, 2009; USP, 2007).

Friabilidade

O ensaio foi realizado com 10 comprimidos para as amostras com peso médio maior que 0,65 mg e 20 comprimidos para as amostras com peso médio igual ou inferior a 0,65 mg, pesados e levados ao aparelho de friabilidade da marca ETHIK (mod. 300), por 4 minutos ou 100 rotações. Ao final retirou-se os comprimidos, removeu-se os resíduos e pesa-se novamente. A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos deve ser igual ou inferior 1,5% do seu peso. Este ensaio foi realizado em triplicata e seus resultados foram expressos pela média dos valores obtido (BRASIL, 2010; BRITISH, 2009; USP, 2007).

Dureza

Este teste se aplica principalmente à comprimidos não revestidos. Dez comprimidos foram submetidos, um a um, à ação do Durômetro Digital da marca ETHIK (mod.298/DGP) medindo-se a força em Newton (N) necessária para esmagá-los. Este ensaio foi realizado em triplicata e seus resultados foram expressos pela média dos valores obtidos, sendo os valores mínimos aceitáveis de 30N (3kgf) (BRASILO, 2010; BRITISH, 2009; USP, 2007).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A manutenção da qualidade do medicamento garante que ele se apresente sempre seguro e eficaz, em conjunto com as evidencias constantes da literatura. Um desvio de qualidade dos medicamentos pode significar perda de eficácia ou de segurança, expondo o paciente a riscos desnecessários (RIBEIRO, 2012).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações das farmacopeias (LINSBINSKI, 2008).

Devido as implicações que os desvios da qualidade dos medicamentos apresentam, é importante aplica-los nas formulações farmacêuticas, para garantir que os medicamentos tenham suas características repetidas de maneira uniforme em cada lote de produção. Assim, avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (RIBEIRO, 2012).

Neste trabalho foram analisadas amostras genéricas e similar de Captopril de 25mg, os quais foram submetidos aos testes de Determinação de Peso Médio, Dureza, Desintegração, Friabilidade e Espessura.

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos necessários pois as formulas são baseadas no peso das formas farmacêutica, o que irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade. Determina-se o peso dos comprimidos pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz (RIBEIRO, 2012).

Os resultados obtidos na avaliação do peso médio são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise do peso médio

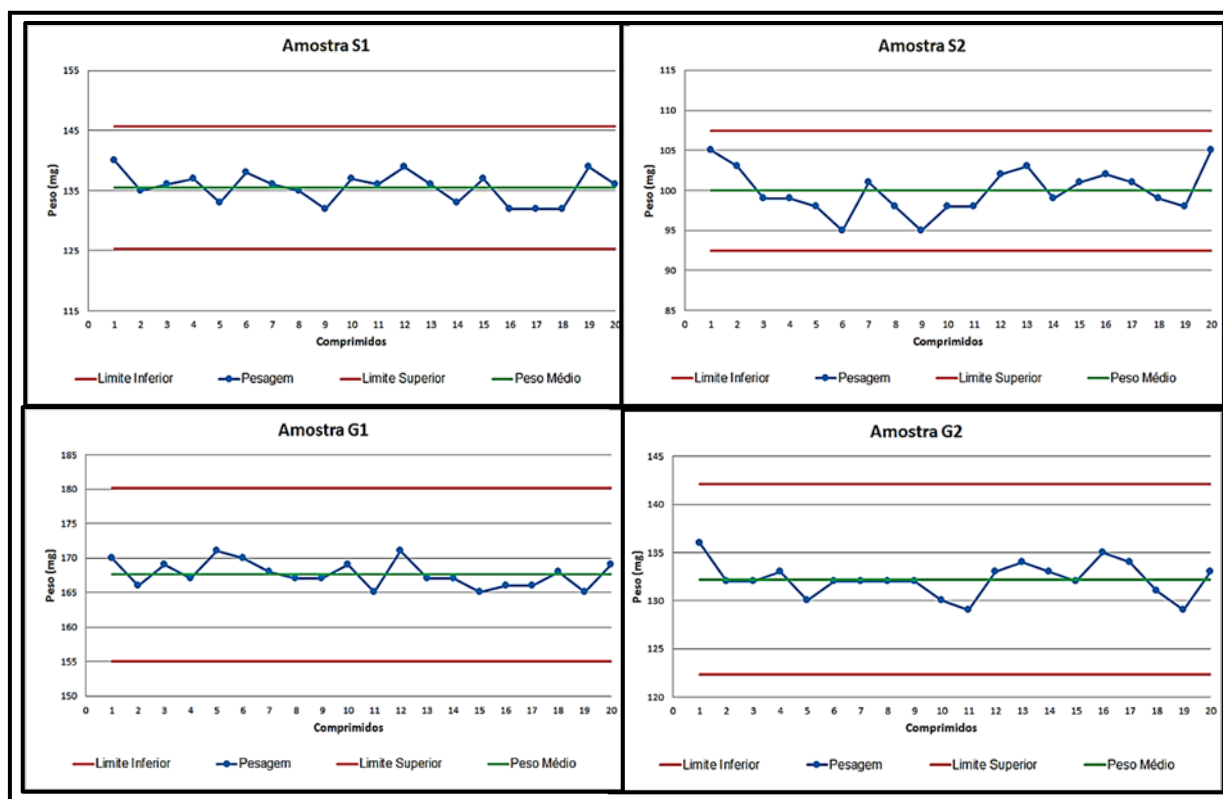
	Média Amostra S1 (n=20)	Média Amostra S2 (n=20)	Média Amostra G1 (n=20)	Média Amostra G2 (n=20)
Peso Médio (mg)	135,50	99,95	167,65	132,2
VPMP (%)	±7,5	±7,5	±7,5	±7,5
LS (mg)	145,71	107,44	171,00	136,00
LI (mg)	125,38	92,45	165,00	129,00
DP	2,36	2,74	1,89	1,63

Legenda: VPMP (%) = Variação do Peso Médio Permitido; LS (g) = Limite Superior Permitido; LI (g) = Limite Inferior Permitido; DP = Desvio Padrão.

A partir dos valores obtidos, observou-se que as análises de peso médio das amostras apresentaram-se dentro das especificações das literaturas oficiais, Figura 1.

Morais et al. (2014), descreveram em seus experimentos, que ao submeteram comprimidos e cápsulas de Metildopa de 250mg à análise de peso médio todas estavam dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira.

Figura 1 – Gráficos da avaliação da média dos pesos individuais das amostras



Assim como Camara, et, al. (2013), ao avaliarem comprimidos de maleato de enalapril de 20mg nas formas: referência, genérico e similar; obtiveram resultados satisfatórios, pois nenhuma amostra estava fora dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira.

A determinação da friabilidade mostra a resistência do comprimido ao desgaste, avaliando a resistência à perda de peso, quando são submetidos aos choques mecânicos devido a processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e ao próprio manuseio do paciente (LINSBINSKI, et al., 2008).

Neste estudo, os comprimidos apresentaram alta resistência a friabilidade, sendo o de maior valor de 0,35%, o qual apresentou-se dentro dos limites especificados pela Farmacopeia, Tabela 2 e Figura 2.

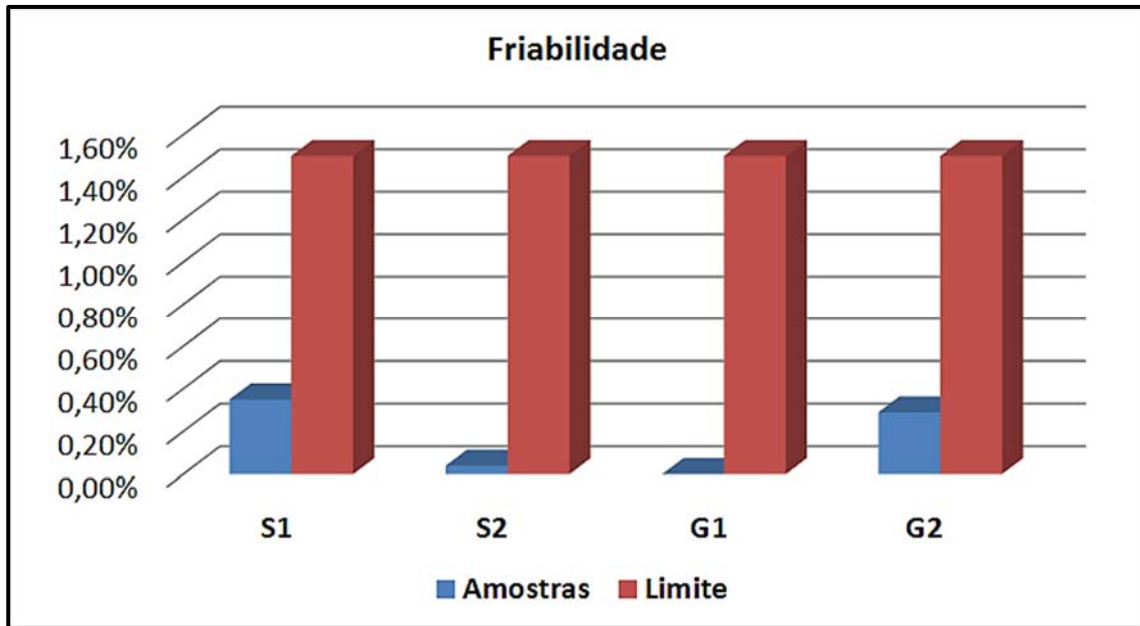
Segundo Ribeiro (2012), ao analisar amostras similares de Captopril de 12,5 e 25mg, relatou que houve amostras fora das especificações da Farmacopeia, pois apresentaram perda de peso de 0,2 a 1,3%, corroborando com este estudo.

Tabela 2 – Friabilidade média das amostras (n=10) testadas

AMOSTRAS	FRIABILIDADE (%)
Limite Tolerância	1,50%
S1	0,35
S2	0,04
G1	0,00
G2	0,29

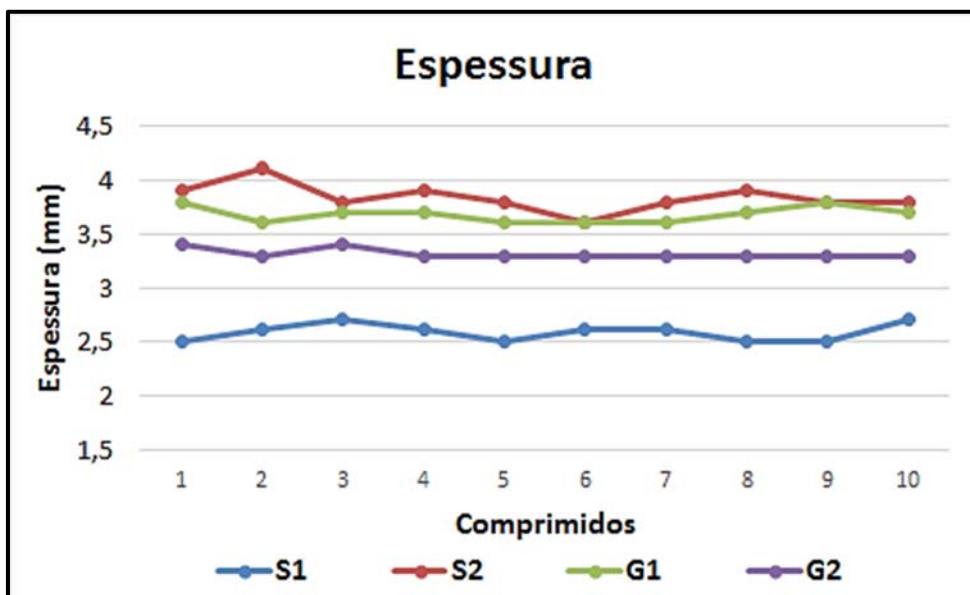
Peixoto, et al. (2005), também relatou suas amostras de Captopril de 25mg, não apresentaram-se fora das especificações da Farmacopeia, demonstrando uma friabilidade de 0,34%.

Figura 2 – Avaliação da friabilidade



A espessura é um parâmetro muito importante no controle de qualidade, principalmente no processo de comprimidos, pois reflete na força de compressão e controle da espessura, bem como na escolha da punção. A variabilidade na espessura de comprimidos pode estar relacionada a pressão e a velocidade de compressão (REIS et al., 2003).

Figura 3 - Espessura das amostras (n=10) testadas.

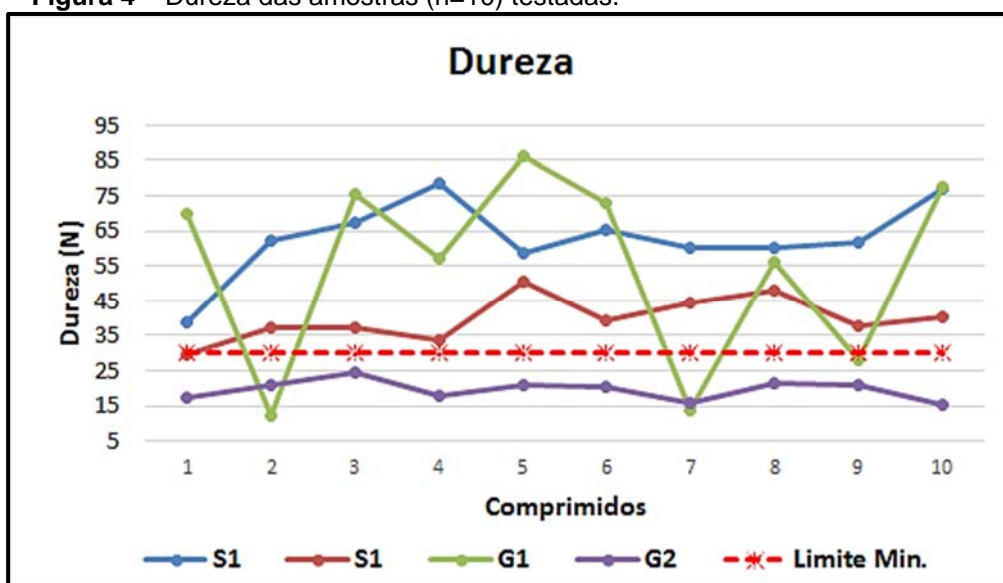


Reis et al. (2004), apontaram em seus experimentos pouca variação na espessura ao avaliarem amostras de comprimidos contendo Carbonato de Cálcio de 500mg, 1000mg, 1250mg e 1250 mg. Silveira et al. (2011), também verificaram pequenas variações nas espessuras de comprimidos de Furosemida de 40mg. Estes dados vem a corroborar com os resultados deste estudo.

O teste de Dureza é importante, pois os comprimidos estão susceptíveis a choques mecânicos, decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio do paciente, então deve-se verificar a resistência dos comprimidos a esses fatores.

Durante a produção de comprimidos são realizados testes que determinam a dureza, para que sejam verificadas as necessidades de ajustes de pressão nas máquinas de compressão (PEIXOTO, et al, 2005).

Figura 4 – Dureza das amostras (n=10) testadas.



Pode-se observar através do gráfico que apenas duas amostras estavam dentro dos padrões estabelecidos da Farmacopeia, onde eles devem ser rompidos em uma força acima de 30N. Uma amostra teve grande variação e a outra apresentou-se abaixo do valor estabelecido.

De acordo com estudos realizados por Reis et al. (2004), ao utilizarem amostras de Carbonato de Cálcio de 500mg, 1000mg, 1250mg e 1500mg, no teste

de dureza, relataram que todas amostras estavam dentro das especificações farmacopeicas.

Já Baracat et al. (2001), utilizaram amostras de Cloridrato de Propranolol obtidas por métodos de compressão diferentes, e todas se apresentaram compatíveis com as exigências.

A desintegração de comprimidos afeta diretamente a absorção, a biodisponibilidade e a ação terapêutica do fármaco. Desta maneira, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça a sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio de dissolução, o que favorece a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO et al., 2005).

Tabela 3 – Desintegração média das amostras (n=6) testadas

AMOSTRAS	DESINTEGRAÇÃO (seg.)
Limite Tolerância	30 min.
S1	0,43
S2	0,57
G1	0,58
G2	0,15

Alencar et al. (2007), relataram uma pequena variação no tempo de desintegração em amostras de Captopril de 25mg, contudo todas estavam dentro das especificações.

Os mesmos resultados obtiveram Silveira et al. (2011), em amostras de Furosemida de 40mg, as quais se desintegraram abaixo do tempo limite especificado.

CONCLUSÃO

Conclui-se que é de extrema importância a realização do controle de qualidade durante o processo de produção, bem como nos produtos acabados, os quais garante a qualidade do medicamento, demonstrando a preocupação das indústrias farmacêuticas em fornecerem um produto com eficácia e efeito terapêutico aos pacientes.

REFERENCIAS

- ALENCAR, J.R.B.; LOPES, C.E.; SOUZA JR., M.B.S. Controle Estatístico de Processo Multivariado: Aplicação ao monitoramento da produção de comprimidos de Captopril. **Rev. Bras. Farm.**, v.88, n.4, P.200-205, 2007.
- ALENCAR, J.R.B; LOPES, C.E.; JR, M.B.S. Monitoramento do Processo de Compressão de comprimidos de Captopril utilizando controle estatístico de processo. **Rev. Bras. Farm.**, v.89, n.2, p.89-97, 2007.
- BARACAT, M.M, et al. Estudo comparativo de excipients em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de Cloridrato de Propranolol. **Semina: Ci. Biol. Saúde**, Londrina, v.22, p.19-24, 2001.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5.ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 899p.
- BRITISH, **Pharmacopeia**. London: The Stationery Office, 2009, 10952p.
- CAMARA, R.P.; BATISTA, T.N.V.; LANNA, L.; ROYO, V A. Avaliação da Qualidade físico-química de comprimidos de Enalapril: Referência, Genérico e Similar, Dispensados na rede pública e privada na cidade de Montes Claros – MG. **Conexão cienti. UNIFOR-MG**, Formiga, v.8, n.2, p.52-62, 2013
- CLETO, M.P. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril de 50mg comercializados no Brasil. Araraquara, 2012. Disponível em URL:<
http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/118688/cleto_mp_tcc_arafcf.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 12 mar 2016.
- LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R., MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de Captopril. **Ver. Bras. Farm.**, v.89, n.3, p.214-219, 2008. Disponível
- MARTELETO, B.S.; VICENTINO, R.S.; GOMES, S.F.O. Análise de cápsulas de Captopril provenientes de farmácias de manipulação do município de manipulação do município de Barbacena. **Rev Med Minas Gerais**. Minas Gerais, 20 (3 Supl 4): p.31-35, 2010.
- MORAIS, G.B.; REIS, H.C.C.; MARQUES, F.C.M.; ALVES, S.F. Controle de qualidade físico-químico de Metildopa comprimidos e cápsulas. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, v.7, n.2, p.100-113, 2014.
- 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. **INFARMA**, v.16, n.13-14, p.69-73 2005.
- PONTES, A.V. Estudo de equivalência farmacêutica dos fármacos Captopril e Cloridrato de Propranolol comercializados no programa Farmácia Popular do Brasil. Fortaleza, 2009. Disponível em URL:<

http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2202/1/2009_dis_avpontes.pdf.
Acesso em: 12 mar 2016.

REIS, A.M.M.; CAMPOS, L.G.M.; PLANETTI, G.A. Estudo da biodisponibilidade de comprimidos de Carbonato de Cálcio. **Rev. Bras. Farm.**, v.84, n.3, p.75-79, 2003.

REIS, A.M.M.; CAMPOS, L.G.M.; PLANETTI, G.A. Estudo de dissolução in vitro de comprimidos de Carbonato de Cálcio. **Infarma.**, v.16, n.1-2, 2004.

RIBEIRO, P.R.S. Controle de Qualidade de medicamentos Anti-Hipertensivos Similares comercializados em Farmácia de Imperatriz, MA, BRASIL. **Cad. Pesq., São Luís**, v.19, n.1, p.64-73, 2012.

SILVA, J.R.; VARGEM, D.S.; SIQUEIRA, F.S.; BORGES, J.A. Avaliação da Concentração do Fármaco Captopril na divisão de Comprimidos. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**. v.7, n.4, p.9-16. 2013.

SILVEIRA, G.S.; SILVA, L.D.; MOSQUEIRA, V.C.F.; SOUZA, J. Estudo biofarmacotécnico comparativo entre medicamentos referência, genérico, similar e magistral contendo furosemida, um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. **Rev. Bras. Farm.** v.92, n.3, p.306-313, 2011.

USP – **United States Pharmacopeia**: National Formulary 30/NF 25. 30.ed.
Rockville: United States Pharmacopeia Convention, 2007. 2569p.

VALENTINI, R.S.; SOMMER, W.A.; MATIOLI, G. Validação de Métodos analíticos na quantificação de comprimidos de Captopril – comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade. **Acta Scientiarum. Health Sciences**. Maringá, v.26, n.2, p.357-364, 2004.