

AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO CAPTOPRIL NA DIVISÃO DE COMPRIMIDOS

Joel Rocha Silva – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Daiana da Silva Vargem – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Fernanda Silva Siqueira – Faculdade Anhanguera de Anápolis

Jéssica Alves Borges – Faculdade Anhanguera de Anápolis

RESUMO: A prática da fragmentação de comprimidos vem sendo utilizada há muito tempo, sendo justificada por diferentes fatores, como ajuste da dose devido à indisponibilidade apropriada à prática clínica, para gerar economia ou para facilitar a deglutição. O estudo teve o escopo de avaliar os teores do princípio ativo captopril em comprimidos, genéricos e similares de 25mg e nos fragmentos obtidos, após a divisão utilizando faca caseira, assim como os níveis de dissulfeto de captopril, após a oxidação do fármaco. Para a avaliação do teor utilizou-se a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, sendo esta uma pesquisa experimental preconizada pela Farmacopeia Brasileira. Os resultados obtidos dos comprimidos íntegros estão de acordo com as especificações farmacopeicas, a qual determina que o teor de captopril deve conter no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada, e os níveis de dissulfeto de captopril menor que 3%. Em relação aos comprimidos fracionados por faca caseira, estes se apresentaram dentro do especificado, onde as especificações são as mesmas dos comprimidos íntegros no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada.

ABSTRACT: The practice of fragmentation of tablets has been used for a long time, being justified by different factors such as dose adjustment due to unavailability of appropriate clinical practice, to generate economy or to facilitate swallowing. The study was to assess the scope of the captopril active ingredient content of the tablets, and the like generic 25mg and the fragments obtained after the division using homemade knife as well as the levels of captopril disulfide, after oxidation of the drug. For the evaluation of content used the technique of High Performance Liquid Chromatography, which is an experimental research advocated by the Brazilian Pharmacopoeia. The results of intact tablets comply with pharmacopoeial specifications, which determines the concentration of captopril must contain at least 90% and at most 110% of the declared quantity and levels of captopril disulfide less than 3%. Regarding tablets fractionated by homemade knife, these were within the specified where the specifications are the same as intact tablets at least 90% and a maximum of 110% of the stated amount.

PALAVRAS-CHAVE:

Captopril; fragmentos; dose.

KEYWORDS:

Captopril; fragments; dose.

Artigo Original

Recebido em: 10/02/2013

Avaliado em: 11/03/2013

Publicado em: 28/11/2014

Publicação

Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação

Instituto de Pesquisas Aplicadas e

Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência

Sistema Anhanguera de

Revistas Eletrônicas - SARE

rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, sendo uma das modalidades mais convenientes da administração de drogas, devido sua boa estabilidade físico-química, baixo custo, precisão de dosagem, fácil administração e manuseio. Esta forma farmacêutica deve desintegrar no estômago ou intestino delgado, antes da dissolução e absorção (SILVA, 2010).

Em contrapartida, estas formas apresentam desvantagens que podem acarretar danos à qualidade de vida das pessoas, pois a impossibilidade de adaptação à posologia individual leva leigos e constantemente profissionais da área da saúde à divisão de comprimidos. Esta prática vem sendo utilizada há muito tempo, com o intuito de adquirir a dose prescrita e gerar economia. Devido à indisponibilidade da dose desejada, muitos médicos e até mesmo outros profissionais da saúde, aconselham a divisão de comprimidos, a fim de facilitar o tratamento dos pacientes. (AURICCHIO et al., 2010).

A prática de divisibilidade de comprimidos proporciona o acondicionamento de medicamentos fora da embalagem oficial em recipientes abertos, conduzindo-se assim à instabilidade do fármaco. O medicamento quando exposto ao calor e a umidade, possíveis processos de degradação podem surgir, como a produção do dissulfeto de captopril que é um produto tóxico proveniente da oxidação dos componentes da formulação (AURICCHIO et al., 2010; VALENTINI et al., 2004; MARRIOTT, 2002).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária preconiza a necessidade de alertar que esta prática poderá ocasionar danos, pois alguns comprimidos quando fracionados, podem quebrar ou se desintegrar, afetando assim a posologia do medicamento (ANVISA, 2003).

De acordo com os estudos epidemiológicos, constata-se que a hipertensão constitui um dos problemas mais frequentes da saúde pública. Além de comprometer a qualidade de vida da população, esta afecção é responsável por 80% dos casos de Acidente vascular cerebral (AVC), 60% dos casos de infarto agudo do miocárdio e 40% das aposentadorias precoces. Desta forma, é importante que a população seja direcionada ao melhor tratamento e controle da doença. Para isso é necessário aderir ao tratamento farmacológico e as intervenções não farmacológicas tais como: redução de peso, exercer atividade física, restrição ao uso de álcool e tabaco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial deve atender a necessidade individual de cada paciente em relação à posologia, e mecanismo de ação. Atualmente existem várias drogas anti-hipertensivas disponíveis no mercado, sendo as mesmas diferenciadas pela sua ação no organismo (SILVA, 2010).

Dentre os medicamentos anti-hipertensivos clássicos, encontra-se o captopril, cuja ação se estabelece pela inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA). Os comprimidos de captopril são encontrados nas concentrações de 12,5; 25 e 50mg na forma de medicamentos de referência, genéricos e similares, disponibilizados pelas redes privadas, e apenas o de

25mg compõe a lista de medicamentos do Sistema Único de Saúde (RENAME, 2010).

O estudo teve o escopo de avaliar os teores do princípio ativo captopril em comprimidos, genéricos e similares de 25mg e nos fragmentos obtidos, após a divisão utilizando faca caseira, assim como os níveis de dissulfeto de captopril, após a oxidação do fármaco.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do estudo, foi realizada uma pesquisa experimental, em um laboratório farmacêutico na cidade de Anápolis-GO, utilizando a técnica da Cromatografia líquida de alta eficiência para a avaliação do teor dos comprimidos de captopril.

O estudo se concentrou em três formulações do fármaco captopril 25mg, sendo estas adquiridas de diferentes laboratórios, identificadas como: Amostra A (Medicamento genérico, lote: CH27), Amostra B (Medicamento similar, lote B12D1320) e Amostra C (Medicamento similar, lote B12G0965). Foi utilizado o captopril padrão primário (Farmacopeia Brasileira) com teor declarado de 99,61%, lote 1201(Pharma Nostra); e o padrão primário de Dissulfeto de captopril com teor declarado de 94% lote 052311(Pharma Nostra).

As avaliações foram realizadas de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), os comprimidos foram avaliados na forma íntegra e fracionados. As metades provenientes da partição de comprimidos foram deixadas expostas por vinte e quatro horas.

As etapas de análise seguiram a seguinte ordem cronológica de realização: preparação dos padrões de análise, captopril padrão primário (Farmacopeia Brasileira) com teor declarado de 99,61%, lote 1201(Pharma Nostra); e o padrão primário de Dissulfeto de captopril com teor declarado de 94% lote 052311(Pharma Nostra), avaliação do peso médio dos comprimidos e por fim a identificação dos teores de captopril e de dissulfeto de captopril, conforme descrição a seguir.

2.1. Preparo dos padrões

Foi utilizado padrão secundário aferido com padrão primário de captopril e dissulfeto de captopril, como citado anteriormente. Para o preparo do padrão pesou-se o equivalente a 25,0mg de dissulfeto de captopril padrão, posteriormente transferiu para um balão volumétrico de 25,0ml e foi aferido o volume do mesmo. Deste foi transferido 3,0ml para um balão volumétrico de 100ml e completou o volume com metanol e ácido fosfórico e filtrou-se em membrana 0,45µm, diretamente no vial.

Para o preparo do padrão de captopril foi pesados o equivalente a 100,0mg de captopril padrão diretamente para um balão volumétrico de 100ml e adicionou-se 3,0ml de solução de dissulfeto de captopril e completou-se o volume com diluente, o mesmo foi filtrado em vial em membrana 0,45µm (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

2.2. Peso médio

Para a determinação de peso utilizou-se critérios estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira (2010). Foram pesadas em balança analítica dez comprimidos íntegros e vinte metades provenientes dos comprimidos fracionados de cada lote, utilizando faca caseira, simulando as condições que o paciente realiza em casa. Segundo os compêndios oficiais a variação máxima aceitável da quantidade de princípio ativo é de $\pm 10\%$.

2.3. Identificação do teor de captopril e dissulfeto de captopril

As análises foram realizadas utilizando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), com detecção ultravioleta visível, com comprimento de onda de 220nm, coluna C-18, 5 μm (4,6 x 250 mm). A fase móvel composta de ácido fosfórico 0,11% e metanol (45h55min) foi filtrada em membrana com porosidade 0,45 μm , sob vácuo.

Para o preparo das soluções das amostras A, B e C, pulverizou e pesou-se o equivalente a dois pesos médio de captopril diretamente para um balão de 50,0ml, completou-se o volume com diluente e levou-se ao banho de ultrassom por 15 minutos até a completa homegeinização e filtrou em membrana 0,45 μm , diretamente para o vial. As soluções padrão e amostras foram injetadas no cromatógrafo (20 μL) em triplicata, sendo registrados os cromatogramas e as correspondentes áreas dos picos.

Os cromatogramas apresentados referentes ao teor de captopril e dissulfeto de captopril tiveram seus sinais (picos) calculados, onde as amostras dos comprimidos analisados deverão corresponder ao cromatograma do padrão, sendo estes obtidos por um registrador acoplado ao cromatógrafo.

3. RESULTADOS

Para uma melhor compreensão, os resultados serão apresentados na forma de gráficos e tabelas:

Tabela 1- Valores obtidos na determinação do teor de captopril dos comprimidos íntegros (Formulações A, B e C).

Amostras	Peso Médio (mg)	Teor Mínimo-Máximo	DPR%	Resultados para Limite de variação
Amostra A	170,71	98,30-98,72	0,305	De acordo
Amostra B	168,46	102,48-103,10	0,431	De acordo
Amostra C	100,8	99,25-100,06	0,572	De acordo

DPR- Desvio Padrão Relativo

Tabela 2- Valores obtidos na determinação dos teores médios de comprimidos íntegros de captopril e dissulfeto de captopril (Amostras A, B e C).

	Amostra A	Amostra B	Amostra C
Captopril (%)	99,66	98,51	102,79
Dissulfeto de Captopril (%)	0,56	0,74	0,67

Tabela 3- Valores das médias dos teores de captopril e dissulfeto de captopril e a perda de massa dos comprimidos após o fracionamento das Amostras A, B e C.

Comprimidos Fracionados					
	Teor (%)	Teor (%)			
	Captopril	Captopril	Perda de Massa Metade 1 e Metade 2	Teor (%) de Dissulfeto de captopril Metade 1 e Metade 2	Resultados para limites de Variação
	Metade 1	Metade 2			
Amostra A	95,56	96,47	0,35-0,44	0,83-0,84	De acordo
Amostra B	96,85	95,88	0,39-0,51	0,83-0,95	De acordo
Amostra C	100,38	99,88	0,04-0,01	0,85-0,83	De acordo

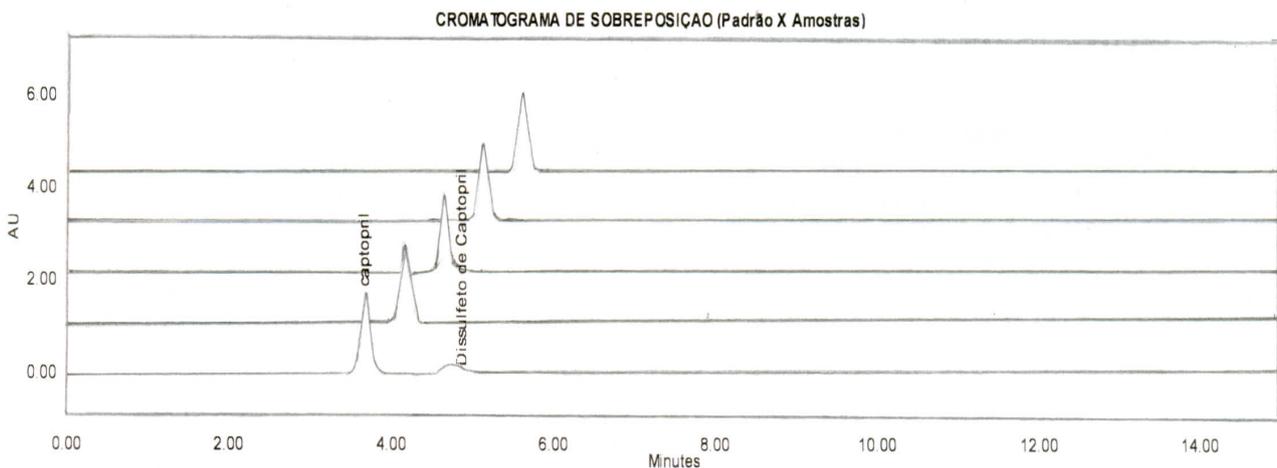


Figura 1- Cromatograma de sobreposição do captopril comprimidos das formulações A, B e C, fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (v/v) e metanol (45:55), vazão 1ml/min, coluna C-18, comprimentos de onda de detecção 220nm e resolução média 2,3.

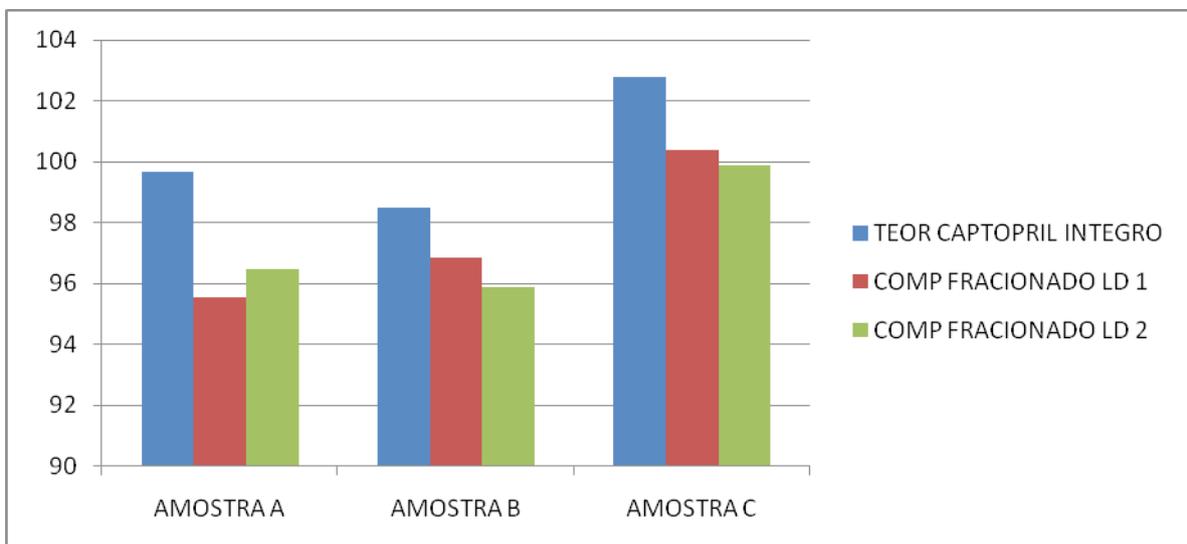


Figura 2- Comparação dos resultados dos ensaios de teor.

4. DISCUSSÃO

Os resultados dos testes de teores das três formulações (A, B e C), na forma íntegra, foram muito semelhantes, conforme demonstrado na tabela 1, estando em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2010) que estabelece um teor de captopril entre 90% e 110% da quantidade declarada (22,5 - 25 - 27,5), e um limite máximo de 3% de dissulfeto de captopril. Os resultados obtidos são semelhantes ao estudo de Pugens et al., 2008, onde os teores encontrados nas três apresentações mantiveram-se dentro do limite estabelecido.

Conforme a Tabela 2, a quantidade de dissulfeto encontrada nos comprimidos analisados foi inferior á 3%, estando de acordo com as especificações estabelecidas pelos compêndios oficiais.

Segundo Peixoto (2005), o dissulfeto de captopril é um produto de degradação do captopril, este apresenta alta sensibilidade, quando exposto á temperatura e umidade elevadas. O mesmo poderá sofrer degradação onde 1/2mol de O₂ é suficiente para degradar 2mols de captopril.

Entretanto é importante se precaver de alguns cuidados como: manter o medicamento em sua embalagem original hermeticamente fechado, livre de elevado calor e umidade. O dissulfeto de captopril por ser um produto de degradação, um teor acima do limite poderá acarretar em prejuízos no efeito terapêutico do captopril, conveniente ao decréscimo do teor nos comprimidos.

De acordo com a tabela 3 foi possível avaliar o teor de captopril, dissulfeto de captopril e a perda de massa dos comprimidos após o fracionamento com o auxílio da faca caseira. Desta forma a determinação da massa de cada metade, comparada com a massa inicial do comprimido apresentou valores insignificantes.

De acordo com Contti (2007), o fracionamento de comprimidos em quatro partes apresenta uma perda maior em relação aos comprimidos partidos ao meio. Não existem especificações para perda máxima durante o discurso de fracionamento. Diante do exposto, alguns autores aceitam consideráveis perdas de até 1% (VAN SANTEN et al., 2002).

A partir dos Cromatograma referente à figura 1 podem-se visualizar os picos relativos ao captopril e ao dissulfeto de captopril, sendo o captopril o primeiro pico a ser eluído, e consecutivamente encontra-se o dissulfeto de captopril, devido apresentar uma maior interação com a fase estacionária e por dispor de um peso molecular elevado, conforme já relatado em outros estudos (AZEVEDO et al., 2008).

Através das análises dos dados adquiridos no cromatograma, foi calculado o teor de captopril e o dissulfeto de captopril presentes nas amostras, a partir de um registrador acoplado à cromatografia. Os resultados foram considerados satisfatórios como pode ser visualizado na Tabela 3.

Comparando os teores dos comprimidos íntegros e fracionados das três formulações (A, B e C), como apresentado na figura 2, conclui-se que o comprimido íntegro é a forma mais segura para atingir o efeito terapêutico, pois os comprimidos fracionados, mesmo com alterações insignificantes poderão comprometer o linear de segurança levando a possível degradação e oxidação.

5. CONCLUSÃO

As amostras de comprimidos de captopril de 25mg íntegros, quando submetidos a testes de avaliação de teor mostraram-se com resultados satisfatórios, apresentando como um produto adequado para consumo.

A avaliação dos dados dos comprimidos fracionados por faca caseira, não apresentou variação significativa. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária alerta para os riscos da prática de partição de comprimidos, visto que esta se mal conduzida pode ocasionar quebra ou desintegração dos fragmentos obtidos o que pode alterar a posologia resultando em danos no efeito terapêutico.

Deste modo sugere-se que partição de comprimidos seja efetuada com bastante cautela para que o efeito terapêutico seja alcançado. Uma das alternativas viáveis para contornar o problema de partição de comprimidos é recorrer à farmácia magistral, que irá atender a dose prescrita pelo médico, gerando assim a individualização e a personalização do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR, Loyd V; POPOVICH, Nicholas G; ANSEL, Howard C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775p.

ANVISA 2003: <http://www.anvisa.gov.br/faqdinamica/index.asp?Secao=Usuário&usersecoes=36&userassunto=84>. Acesso em: 24/mar./12 às 10h40min.

AURICCHIO, Mariângela Tirico et al. Avaliação do teor de Atenolol em comprimidos divididos com faca caseira e aparelho cortador. *Acta Paul Enferm*, [S.l.], v. 24, n. 1, p. 74-79, ago. 2010.

AZEVEDO, Roberta de Cássia Pimentel; RIBEIRO, Gislaine Pereira; ARAUJO, Magali Benjamin de. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. In: *Rev. Bras. Cienc. Farm.* [online]. São Paulo, v.44, n.2, p. 261-269, 2008.

BRASIL, Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus. *Cadernos de Atenção Básica*, 7. Brasília, 2001.96p.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename*. 7. Brasília, 2010. 252p.

BRUNTON, Laurence L. (Ed.). *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. Tradução, Carlos Henrique de Araújo Cosendey et.al.. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.1821p.

- CONTTI, M. A. et al. Partição de comprimidos: considerações sobre o USO apropriado. *Farmacoterapêutica*, São Paulo, v.12, n.4, p.1-3, 2007.
- COSTA, Denilton Silva et al. Cápsulas Magistrais: Uma alternativa viável para a partição de comprimidos de liberação imediata de 40mg de furosemida e de 25mg de espironolactona comercialmente disponíveis no mercado nacional. 2006 30f. Disponível em: <<http://mar.uninet.edu/zoep/arch/af/Files/particao-de-comprimidos-FARMAG.doc>>. Acesso em 29 mar. 2012.
- FERREIRA, A. A. A. et al. Avaliação do efeito da partição de comprimidos de furosemida sobre a uniformidade da dose. *Revista de ciências farmacêuticas básicas e aplicada*, [S.l.], v. 32, n. 1, p. 47-53, jan. 2011.
- GOMES, M. J. V. M; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2006. 558p.
- MARTINHO, J. F.; GUERREIRO, M. P; SIMÓN, A. O fracionamento de comprimidos no ambulatório: implicações para a prática clínica. *Ver. Port. Farmacoter/2010; 02h11min-125* Disponível em: <http://www.4choice.pt/fraccionario_de_comprimidos.pdf>.
- MARRIOTT, J.L.; NATION, R.L.. Splitting tablets. *Aust. Prescr.*, v.25, n.6, p.133-5, 2002.
- PEIXOTO, M.M. et. al.. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Pharmbras*, n.13-14, p.69-73, 2005. Disponível em: <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacao_qual.pdf> Acesso em: 26/mar./2012.
- PUGENS, Ana M.; DONADUZZI, Carmen N.; MELO Eduardo B. de. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Cascavel, PR, v. 5, n. 1, p. 32-45, jun. 2008.
- SACHWEH, Katia Vilela et. al.. Diferentes métodos empregados na partição de comprimidos e consequências no tratamento medicamentoso. 2006. Trabalho apresentado como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Farmácia Magistral, curso de especialização em Farmácia Magistral, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006. Disponível em: <<http://www.equilibra.com.br/Artigo%20-%20comprimidos.pdf>>.
- SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.1325p.
- VALENTINI, S.R.; 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 Sci.Health Sci.*, v.26, n.2, p.357-364, 2004.
- VAN SANTEN, E.; BARENDS, D.M.; FRIJLINK, H.W. Breaking of scored tablets: a review. *Eur. J.Pharm. Biopharm.* V.53, p.139-145, 2002.