

CONTROLE DE QUALIDADE DE MEDICAMENTOS ANTI-HIPERTENSIVOS SIMILARES COMERCIALIZADOS EM FARMÁCIAS DE IMPERATRIZ, MA, BRASIL*

QUALITY CONTROL OF SIMILAR ANTI-HYPERTENSIVE MEDICINES SOLD IN PHARMACIES LOCATED IN IMPERATRIZ, MA, BRAZIL

CONTROL DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS SIMILARES QUE SON VENDIDOS EN LAS FARMACIAS DE IMPERATRIZ, MA, BRASIL

Paulo Roberto da Silva Ribeiro

Resumo: A Hipertensão Arterial (HA) é uma doença crônica e multifatorial. O captopril (CPT) é um inibidor da enzima conversora de angiotensina amplamente utilizado no tratamento da HA. Casos de falsificação de medicamentos contendo CPT foram relatados e representam um perigo para a saúde dos pacientes que deles necessitam. O objetivo deste estudo foi avaliar a qualidade dos medicamentos similares contendo CPT. Para tanto, foi realizado o controle de qualidade físico-químico de doze amostras de CPT em comprimidos vendidos em farmácias localizadas em Imperatriz, MA, Brasil. As amostras foram avaliadas com relação ao peso médio, friabilidade, resistência (dureza) e desintegração de acordo com as metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira. O teste de concentração do medicamento foi determinado pelo método titulométrico descrito na Farmacopeia Americana. Os resultados mostraram que todos os produtos avaliados foram aprovados em todos os testes. Assim, as amostras analisadas estavam em conformidade com as especificações oficiais.

Palavras-chave: Captopril. Controle de qualidade. Medicamentos similares.

Abstract: Arterial hypertension is a chronic and multifactorial disease. Captopril (CPT) is an angiotensin-converting enzyme inhibitor widely used in the arterial hypertension control. Cases of counterfeiting CPT have been reported and can be a danger to the health of patients who need it. The objective of this study was to evaluate the quality of similar medicines that contain CPT. Therefore; the quality control of twelve samples of CPT in tablets sold in pharmacies located in Imperatriz, MA, Brazil was carried out. The samples were evaluated with relationship to the average weight, friability, resistance (hardness), disintegration and drug concentration test. The results showed that all the evaluated products were approved in all tests. Thus, the samples analyzed were in accordance with the official specifications.

Keywords: Captopril. Quality control. Similar drugs.

Resumen: La hipertensión arterial (HA) es una enfermedad crónica multifactorial. Captopril (CPT) es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión. Fueron relatados casos de medicamentos falsificados que contienen CPT lo que representa un peligro para la salud de los pacientes que los necesitan. El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad de los medicamentos similares que contienen CPT. Con este fin, se realizó el control de calidad físico-químico de doce muestras de tabletas de CPT que se venden en las farmacias de Imperatriz, MA, Brasil. Las muestras se evaluaron con respecto al peso, friabilidad, resistencia mecánica (dureza) y desintegración de acuerdo con los métodos descritos en la Farmacopeia Brasileira. La concentración del fármaco se determinó por análisis volumétrico descrito en la Farmacopeia Americana. Los resultados mostraron que todos los productos fueron aprobados em todas las pruebas. Por lo tanto, todas las muestras estaban de acuerdo com lo requerido por las especificaciones oficiales.

Palabras clave: Captopril. Control de calidad. Medicamentos similares.

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos similares são aqueles que possuem o mesmo fármaco, a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica de um medicamento de referência, mas que não passaram por testes que comprovem igual

efeito no mesmo intervalo que o medicamento de referência, e, portanto, não podem ser considerados como cópias fiéis daqueles medicamentos (BRASIL, 2003a).

Os medicamentos similares foram instituídos pela promulgação da Lei nº 6360/76

*Artigo recebido em julho 2011
Aprovado em dezembro 2011

(BRASIL, 1976), época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro (GUIMARÃES et al., 2003).

A ideia dos medicamentos similares permaneceu inalterada até que as suas definições foram republicadas pela Lei nº 9787/99 (BRASIL, 1999), e pelo Decreto nº 3961/01 (BRASIL, 2001a). Porém, a primeira mudança em relação ao registro dos medicamentos similares ocorreu com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 92/2000 (BRASIL, 2000), que proibiu a fabricação de similares de denominação genérica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003a); e depois, com a RDC nº 36/2001 (BRASIL, 2001b), que determinou o fim da comercialização dos similares com o nome do princípio ativo. Estas atitudes foram tomadas para diferenciá-los dos medicamentos genéricos, instituídos pela Lei nº 9.787/99 (BRASIL, 1999). Estes são considerados cópias fiéis de seus medicamentos de referência, o que deve ser comprovado por meio de testes de bioequivalência e equivalência farmacêutica.

Existe uma grande preocupação por parte de médicos, farmacêuticos e demais profissionais da área de saúde com relação aos medicamentos similares, de modo que estes mesmos realmente possam apresentar a mesma eficácia terapêutica que aquela apresentada pelo medicamento de referência. Neste contexto, Guimarães et al. (2003, p. 94) fizeram a seguinte pergunta: "como é possível garantir segurança e eficácia deste medicamento similar, com formulação e técnica de fabricação própria, mantendo a mesma posologia do seu referência?". Posteriormente, estes autores relataram que

Não é possível garantir a segurança e eficácia de um medicamento sob as condições descritas. Para que a posologia possa propiciar o alcance de seu objetivo, o de manter a concentração sérica média do fármaco dentro do que se chamou 'janela terapêutica', é necessário ser planejada, baseando-se no conhecimento prévio de sua biodisponibilidade. (GUIMARÃES et al., 2003, p. 95).

Diante disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), após consulta pública, publicou a RDC nº 133/2003 (BRASIL, 2003b), que alterou a forma de registro do medicamento similar no Brasil. Desde então, passou-se a exigir testes de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica (MEDICAMENTO..., 2011) para seu registro, de forma semelhante ao que é preconizado para

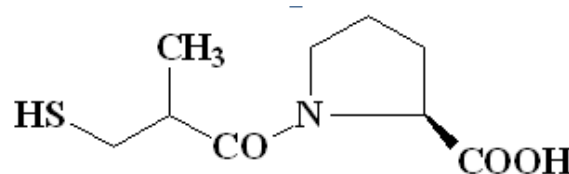
os genéricos. Para aqueles de menor risco, que não necessitam de receituário médico, passou a ser exigido somente o teste de equivalência farmacêutica (BRASIL, 2003c). Essas medidas foram tomadas visando a ampliar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos produzidos no Brasil (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003b).

Empresas que comercializam medicamentos similares comumente os oferecem a preços mais baixos, sendo atrativos para o consumidor. Assim, elas também passam a vencer facilmente licitações de aquisição e reposição de estoque. Portanto, medicamentos similares são de ampla utilização pela população e também são largamente distribuídos pelos órgãos de saúde pública dos municípios e hospitais do Brasil.

Além disso, em 1998, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 27% dos óbitos registrados no Brasil (BRASIL, 2003d). Em 2010, essas doenças destacaram-se como a principal causa de mortalidade geral (31,8 %), alcançando índices superiores a 40,8 % em indivíduos com mais de 60 anos e a terceira causa de internação (10,2 %) (BRASIL, 2010a). Ressalta-se que a hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento dessas doenças.

Uma das medidas para a redução da morbidade e mortalidade decorrentes das cardiopatias e da hipertensão arterial consiste no uso de medicamentos anti-hipertensivos. A terapia com anti-hipertensivos evita, consideravelmente, acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos, insuficiência cardíaca e insuficiência renal resultantes da hipertensão (PADWAL; STRAUS; MCALISTER, 2001). Dentre os fármacos indicados para o tratamento da hipertensão arterial destaca-se o captopril (CPT) (Figura 1) por ser um dos anti-hipertensivos mais utilizados pela população brasileira que possui hipertensão arterial (BRASIL, 2010b), sendo que este princípio ativo pode ser encontrado em medicamentos genéricos, similares e de referência.

Figura 1 - Estrutura química do captopril



Fonte: (UNITED STATES PHAMACOPEIA, 2002)

O CPT (1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina) foi o primeiro fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) desenvolvido para o tratamento da hipertensão (GILMAN et al., 2006). Ele reduz a resistência periférica dos vasos e diminui a pressão sanguínea. Este fármaco constitui-se em um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, com leve odor característico de sulfeto, facilmente solúvel em água, etanol, clorofórmio e metanol. Apresenta ponto de fusão entre 104 a 110°C e é solúvel em soluções alcalinas (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002).

O CPT apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa que pode ocorrer em temperatura e umidade elevadas (CONNORS; AMIDON; STELA, 1986). Diante disso, para evitar desvios da qualidade de medicamentos contendo CPT há a 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). Ressalta-se que o clima da região onde se encontra o Município de Imperatriz – MA é o predominante no Maranhão, tropical quente e úmido, que se caracteriza por temperaturas elevadas e altos índices pluviométricos (2.000 mm anuais) (PEREIRA; REBÊLO, 2000). Além disso, problemas na qualidade dos medicamentos produzidos e vendidos no Brasil foram constatados, pois a falsificação e/ou adulteração de formulações farmacêuticas contendo CPT foram relatadas na lista de medicamentos falsificados publicada pela ANVISA (BRASIL, 2003e). Assim, estes fatos são de extrema gravidade para a saúde pública, pois há a possibilidade de esses medicamentos não serem seguros. Tal fato se agrava ao considerar que os cidadãos de baixa renda são os maiores consumidores de medicamentos similares, pois os adquirem no sistema público de saúde e/ou em farmácias e drogarias comerciais.

Conforme estudo da Unidade de Farmacovigilância (UFARM) da Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós Comercialização da ANVISA, durante o período de janeiro a setembro de 2002, foram registradas 152 queixas técnicas com suspeita de desvio de qualidade de medicamentos. Com relação aos tipos de queixas técnicas notificadas, as mais comuns foram ineficácia terapêutica (32 %), alterações físico-químicas (26 %) e relativas à embalagem (25 %) (LACERDA et al., 2002).

Diante desse contexto, este trabalho objetivou realizar o controle de qualidade de

medicamentos similares contendo o CPT. Para tanto, foram adquiridas doze formulações farmacêuticas, de diferentes lotes, contendo 12,5 e 25,0mg unid⁻¹ deste fármaco em farmácias comerciais do Município de Imperatriz – MA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, foi realizada uma pesquisa no "site" da ANVISA (<http://www.anvisa.gov.br>), utilizando como parâmetro de busca o nome comercial de formulações farmacêuticas contendo CPT, com vistas a verificar quais medicamentos foram registrados como similares. Posteriormente, foram adquiridas, aleatoriamente, doze formulações farmacêuticas similares de diferentes lotes e fabricantes, contendo 12,5 e 25,0 mg unid⁻¹ de CPT, em farmácias comerciais do Município de Imperatriz – MA. Os nomes comerciais dos produtos adquiridos foram omitidos por razões éticas. Os medicamentos investigados apresentaram celulose microcristalina, amido, lactose monohidratada e ácido esteárico como excipientes. Estas amostras foram obtidas e submetidas aos ensaios físicos e físico-químicos, conforme metodologias oficiais descritas na Farmacopeia... (1988) e Farmacopeia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002).

Para realização dos testes de controle de qualidade deste trabalho, foram adquiridos apenas 60 comprimidos de cada uma das amostras, o que impediu a realização dos testes de dissolução e de uniformidade de conteúdo. No entanto, esses ensaios representam fatores importantes, pois estão diretamente relacionados com a biodisponibilidade do princípio ativo e com a adequada manufatura do medicamento, respectivamente (GIL, 2007). Assim, os ensaios de aspecto visual, peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e teor de princípio ativo foram realizados para avaliar a qualidade das amostras investigadas. Os métodos e os parâmetros para a aprovação adotados foram baseados na Farmacopeia... (1988) e Farmacopeia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002). Para todos os ensaios, caso houvesse reprovação da amostra, os testes deveriam ser repetidos para confirmação dos resultados e, além disso, para que as amostras fossem consideradas aprovadas não poderiam ser reprovadas em nenhum dos testes realizados; tampouco poderia haver divergência entre os resultados quando da repetição dos testes, confirmando assim os resultados.

2.1 Reagentes e soluções

Todos os reagentes utilizados neste trabalho apresentaram grau analítico. As soluções empregadas foram preparadas com água desionizada. As vidrarias e recipientes de polipropileno foram descontaminados com solução de HNO_3 10 % (v v⁻¹) *overnight* e, então, lavadas com água desionizada.

2.2 Instrumentação

Para a realização das análises deste estudo foram utilizados os seguintes equipamentos: balança analítica (Gehaka, modelo AG 200); friabilômetro (Nova Ética, modelo 300); durômetro (Nova Ética, modelo 298); desintegrador (Nova Ética, modelo 301-AC).

2.3 Aspecto visual

Analisou-se o aspecto visual das amostras quanto à uniformidade de coloração dos comprimidos, comprimidos faltantes, quebrados ou trincados, legibilidade na embalagem e qualquer outra alteração aparente. Para o teste de características aparentes, realizou-se exame da superfície dos comprimidos com auxílio de lupa (aumento de 10 vezes).

2.4 Determinação do peso médio

Para cada amostra analisada, a determinação do peso individual foi realizada utilizando-se 20 comprimidos de CPT. Estes foram pesados individualmente em uma balança analítica, calculando-se em seguida o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação porcentual (CV %). Segundo a Farmacopeia... (1988), "pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas".

2.5 Determinação da friabilidade

No teste para determinação da friabilidade para cada amostra, foram pesados vinte comprimidos de CPT. Posteriormente, esses mesmos comprimidos foram colocados no friabilômetro e retirando-os após cem rotações efetuadas num período de cinco minutos (20 rpm). Após remover qualquer resíduo de poeira, eles foram novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos representa a friabilidade. Segundo a

Farmacopeia... (1988), não deve haver perda de massa superior a 1,5 % do peso inicial dos comprimidos.

2.6 Determinação da dureza

O teste para determinação da dureza foi realizado em todas as amostras. Para tanto, foram colocados dez comprimidos de CPT em um aparelho denominado durômetro, o qual mediu a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-los individualmente. A força é medida em Kilograma-força (Kgf), sendo que o valor mínimo aceitável de 3,0 Kgf (FARMACOPEIA..., 1988). Posteriormente, foi calculada a força média (dureza média) e o desvio padrão porcentual para cada amostra.

2.7 Tempo de desintegração

Na desintegração dos comprimidos de CPT para cada amostra analisada, utilizou-se um desintegrador, com a água destilada mantida a $37^\circ \pm 1^\circ \text{C}$ como líquido de imersão. Foram introduzidos seis comprimidos em cada um dos tubos das cestas e adicionou-se, em seguida, um disco em cada tubo. O desintegrador foi acionado até que todos os comprimidos estivessem completamente desintegrados. Segundo a Farmacopeia... (1988), o limite de tempo especificado para que ocorresse a desintegração total de todos os comprimidos é de trinta minutos.

2.8 Determinação do teor de CPT nas amostras

A determinação do CPT nas amostras analisadas foi realizada de acordo com a metodologia descrita na Farmacopeia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002). Para tanto, foram pesados e triturados 20 comprimidos de cada amostra. O pó resultante da trituração foi precisamente pesado de forma a conter 54,3 mg de captopril e, posteriormente, dissolvido em cerca de 100 mL de água destilada em um erlenmeyer de 250 mL. Em seguida, adicionaram-se 10 mL de solução de H_2SO_4 1,8 mol L⁻¹, 0,25 g de iodeto de potássio e 2mL de solução de amido 5 % (m v⁻¹). Titulou-se com solução de KIO_3 $4,18 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, previamente padronizada segundo a metodologia descrita por (MORITA; ASSUMPCÃO, 2007), até o aparecimento de coloração azul que persistisse por pelo menos 30 segundos. Foi realizado o teste com branco de reagentes, a fim de verificar a necessidade de correção. As

análises foram realizadas em três repetições, não se admitindo diferenças maiores entre os volumes obtidos que a graduação da bureta. Calculou-se o teor médio, o desvio padrão, o coeficiente de variação porcentual e a porcentagem encontrada de CPT nas amostras.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do ponto de vista sanitário, a manutenção da qualidade do medicamento significa a garantia de que ele se apresentará sempre seguro e eficaz, em consonância com as evidências constantes da literatura e dos dados apresentados às autoridades quando de seu registro. Um desvio de qualidade dos medicamentos pode significar uma perda de eficácia ou de segurança, expondo o paciente a um risco desnecessário. Assim, são apontadas como causas destes desvios: ausência de cadastro atualizado de empresas fabricantes e distribuidoras de medicamentos; baixa ou inexistente notificação compulsória as autoridades sanitárias dos desvios de qualidade dos produtos comercializados; não exigência da documentação que comprove o registro do medicamento no Ministério da Saúde; aquisição de medicamento pelo setor público com regulamentação insuficiente e inexistência de um sistema de informação para o consumidor (IVAMA; HOFMEISTER; NORONHA, 2005).

Tendo em vista as implicações que os desvios da qualidade dos medicamentos apresentam, faz-se importante o controle de qualidade das formulações farmacêuticas, visando a garantir que os medicamentos tenham suas características repetidas de maneira uniforme em cada lote de produção. Dessa forma, avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos devem ser realizadas para controlar a qualidade da produção (LACHMAN; HANNA; LIN, 2001).

Segundo Banker e Anderson (2001), os comprimidos devem apresentar superfície íntegra, homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação. A partir dos resultados obtidos, após inspeção com auxílio de lupa, constatou-se que todas as amostras analisadas apresentaram-se de acordo com as recomendações descritas acima.

Os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto e serem pouco friáveis

(BANKER; ANDERSON, 2001). Entretanto, os mesmos podem sofrer variações entre si, em relação à 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, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL et al., 2000). Dessa forma, as amostras foram submetidas às análises físicas e os resultados obtidos foram comparados com as especificações da Farmacopeia... (1988) e são apresentados na Tabela 1. De acordo com estes resultados, observou-se que as análises de peso médio, friabilidade, dureza e tempo de desintegração apresentaram-se dentro das especificações da literatura consultada.

Tabela 1 - Resultados de ensaios físicos para as amostras analisadas

Amostra	Peso médio (g) ^a	Friabilidade	Dureza (Kgf) ^a	Desintegração (min.)
A	0,1382 ± 6,0	0,2	5,4 ± 9,5	0,25
B	0,1390 ± 2,3	0,2	7,8 ± 8,3	2,72
C	0,1120 ± 1,0	0,8	4,6 ± 1,2	0,08
D	0,1137 ± 6,3	0,6	3,4 ± 3,3	0,67
E	0,1117 ± 5,5	0,2	4,4 ± 2,8	4,67
F	0,1017 ± 4,1	0,9	7,0 ± 2,1	0,25
G	0,1337 ± 4,9	1,1	7,9 ± 0,9	0,42
H	0,1235 ± 5,3	1,1	8,3 ± 3,7	0,50
I	0,1209 ± 1,1	1,0	5,7 ± 7,2	0,17
J	0,1085 ± 6,7	0,8	4,8 ± 2,0	0,22
K	0,1303 ± 3,5	0,3	3,9 ± 1,2	0,38
L	0,1102 ± 2,9	1,3	4,0 ± 0,5	0,15

a Valor médio ± coeficiente de variação porcentual (CV %).

A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas. Este irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade. O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz. A determinação deste parâmetro físico deve ser realizada em produtos com dose individual e outras formas de apresentação, acondicionados em recipientes de doses múltiplas. Assim, de acordo com o teste de peso médio, todas as amostras demonstraram boa uniformidade de peso. A partir dos valores obtidos para os pesos individuais encontrados e do cálculo do peso médio, foi determinado o limite de variação. Os valores para o peso médio (101,7 a 103,90 mg) dos comprimidos de CPT estão situados entre 80,0 e 250,0 mg, sendo, nesse caso, ± 7,5 % e ±

15,0 % os limites de variação. Nenhum comprimido analisado ficou fora do limite de variação especificado de $\pm 7,5$ % (1,0 a 6,7 %). Portanto, os valores encontrados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia... (1988) em relação ao peso dos comprimidos.

Os comprimidos estão sujeitos aos choques mecânicos decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente. Em vista disso, torna-se imprescindível que eles apresentem resistência ao esmagamento, possuindo uma friabilidade reduzida e uma dureza adequada.

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, portanto é um parâmetro de grande importância para verificação da resistência dos comprimidos quanto à perda de peso, quando submetidos a choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, como produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição, e até mesmo o manuseio pelo paciente (GIL, 2007; PEIXOTO et al., 2005). A alta friabilidade, assim como alterações no aspecto e peso médio acarretam perda da dosagem correta em cada comprimido, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento. Adicionalmente, podem interferir diretamente na aceitabilidade do tratamento pelo paciente, que devido à presença de alterações (rachaduras e esfarelamento), muitas vezes observadas pelo próprio paciente durante a administração do medicamento, levam-no a desacreditar na eficiência destes, partindo logo para a interrupção do tratamento (PEIXOTO et al., 2005). Para o teste de friabilidade, as amostras analisadas neste trabalho demonstraram possuir boa resistência mecânica, pois ambas apresentaram perda de peso (0,2 a 1,3 %) inferior ao o valor máximo aceitável de perda de peso, especificado pela Farmacopeia... (1988) que é de 1,5 %.

O teste de dureza consiste na resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Este teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Durante a produção, determinações de dureza são realizadas a fim de verificar a necessidade de ajustes de pressão na máquina de compressão (FARMACOPEIA..., 1988).

A realização do teste de dureza nas amostras analisadas também evidenciou que estas oferecem boa resistência mecânica, pois apresentaram valores (3,4 a 8,3 Kgf) que estão de acordo com a especificação da Farmacopeia... (1988) (acima de 3,0 Kgf). Portanto, os comprimidos analisados apresentaram uma resistência adequada às abrasões e aos choques mecânicos durante a produção, transporte, armazenamento, distribuição e o manuseio. Entretanto, observou-se a presença de valores mais elevados para as mesmas medidas, contribuindo para a ocorrência de coeficiente de variação porcentual variando de 0,5 a 9,5 %. Isto parece indicar a ocorrência de descalibração da força exercida pelas punções da máquina de moldagem dos comprimidos. Esta é uma ocorrência normal em equipamentos industriais que são utilizados em larga escala. Porém, com o tempo, isto pode refletir em diferentes velocidades de desintegração dos lotes produzidos, com conseqüentes variações do perfil de biodisponibilidade entre as unidades. Isto justifica a exigência da legislação de programas de calibração e validação periódicos destes equipamentos (BRASIL, 2003f). Ainda assim, pode-se considerar estes resultados aceitáveis, pois a literatura oficial não traz padrões máximos para este teste.

Segundo a Farmacopeia... (1988), a desintegração é definida, para os fins deste teste, 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. Para que o principio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em pequenas partículas, aumentando-se a superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo, portanto, a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Assim, a desintegração de comprimidos afeta diretamente a ação terapêutica do fármaco e não deve ser superior a 30 minutos. Diante disso, todas as amostras analisadas neste estudo foram submetidas à determinação do tempo de desintegração. A partir dos resultados obtidos, todas as amostras foram aprovadas neste teste, sendo que os tempos de desintegração avaliados ficaram entre 0,15 a 4,67 minutos.

O CPT administrado em doses altas em pacientes com insuficiência renal pode levar ao aparecimento de neutropenia ou proteinú-

ria, sendo que alterações do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa constituem efeitos tóxicos de menor gravidade, podendo ocorrer em até 10 % dos pacientes (BENOWITZ, 2010). Em contrapartida, a concentração de princípio ativo abaixo da concentração declarada pelo fabricante na embalagem pode resultar em falha terapêutica do tratamento representando risco à saúde do paciente. Assim, o teste de teor do princípio ativo é importante, uma vez que, através desse teste pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam concentração de fármaco adequada de acordo com aquela indicada na formulação farmacêutica.

Como mostrado na Tabela 2, o teor de CPT encontrado nas amostras com o valor declarado de 25 mg unid⁻¹ variou de 97,3 a 106,3% (24,3 a 26,6 mg unid⁻¹) e de 95,7 a 106,1% (12,0 a 13,3 mg unid⁻¹) nas amostras com o valor declarado de 12,5 mg unid⁻¹, sendo que todas estão em conformidade com a especificação estabelecida pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2002). Esta literatura determina que o teor de CPT deva estar entre 90% a 110% da quantidade declarada pelo fabricante. Neste teste, o coeficiente de variação porcentual (CV %) das análises variou entre 0,5 e 1,5%, indicando boa precisão entre as repetições analíticas para uma mesma amostra.

Tabela 2 - Determinação de captopril nas amostras analisadas

Amostra	Valor declarado (mg unid ⁻¹) ^a	Encontrado (mg unid ⁻¹) ^b	Encontrado (%) ^c
A	25	26,6 ± 0,1	106,3 ± 0,5
B	25	24,9 ± 0,1	99,8 ± 0,5
C	25	24,7 ± 0,2	98,7 ± 0,7
D	25	26,1 ± 0,2	104,4 ± 0,6
E	25	26,5 ± 0,1	106,0 ± 0,5
F	25	24,3 ± 0,2	97,3 ± 0,8
G	12,5	12,1 ± 0,1	96,8 ± 1,1
H	12,5	12,7 ± 0,1	101,7 ± 0,8
I	12,5	12,9 ± 0,2	103,0 ± 1,3
J	12,5	12,3 ± 0,2	98,5 ± 1,5
K	12,5	12,0 ± 0,1	95,7 ± 1,0
L	12,5	13,3 ± 0,1	106,1 ± 0,9

^a Valor declarado pelo fabricante.

^b Valor médio ± desvio padrão de três determinações.

^c Valor médio ± coeficiente de variação porcentual (CV %) de três determinações.

Foram encontrados alguns trabalhos que avaliaram a qualidade de medicamentos contendo CPT. Peixoto et al. (2005) encontraram qualidade satisfatória em comprimidos deste fármaco dispensados em Feira de Santana-BA, pertencentes a um mesmo lote, avalian-

do peso médio, friabilidade, dureza, tempo de desintegração, vazamento, dissolução, teor de princípio ativo. Pugens, Donaduzzi e Melo (2008) realizaram um estudo de equivalência farmacêutica em três apresentações deste princípio ativo. As análises realizadas foram identificação, desintegração, dissolução, friabilidade, dureza, peso médio, uniformidade de conteúdo, limite de dissulfeto de captopril e doseamento. Os resultados obtidos demonstraram que as três apresentações farmacêuticas analisadas apresentaram-se equivalentes ao medicamento referência correspondente. Marcatto et al. (2005) avaliaram cápsulas de CPT 25 mg elaboradas em quatro farmácias com manipulação. As amostras foram analisadas em relação ao peso médio, teor de princípio ativo e limite de dissulfeto de CPT. Estas foram aprovadas quanto ao teor de princípio ativo e limite de dissulfeto de CPT, 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.

O processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se também no cumprimento da regulamentação sanitária. Nesse sentido, vale destacar o importante papel da ANVISA, que através de legislações e fiscalização deve monitorar a qualidade dos produtos comercializados no país, avaliando o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação por meio de inspeções (BRASIL, 2003d) ou ainda incentivando a farmacovigilância, com o recolhimento de produtos que apresentem desvios de qualidade ou investigando notificações de produtos que estejam sob suspeita. Afinal, conforme aponta Aquino (2008), retirar do mercado especialidades carentes de eficácia ou de segurança também é promover o uso racional de medicamentos.

A circulação de medicamentos com padrão de qualidade inferior não é exclusividade do Brasil, e é relatada na literatura internacional principalmente nos países em desenvolvimento, sendo considerada um problema clínico e de saúde pública (CAUDRON et al., 2008; NEWTON et al., 2006; NEWTON; GREEN; FERNANDEZ, 2010; SENIOR, 2008; TAYLOR et al., 2001). Dentre os problemas apontados como causa, encontram-se a falta de recursos humanos e financeiros do setor saúde, bem como a limitada capacidade regulatória das agências fiscalizadoras, podendo resultar na não detecção de medicamentos de baixa qualidade. Além disso, a comunicação rápida

dos problemas detectados e o recolhimento dos produtos que estão sob suspeita é um processo que tem custos e compete com outras demandas prioritárias dos sistemas de saúde dos países em desenvolvimento (CAUDRON et al., 2008). Outro problema relatado é a carência de estudos que se avalie a qualidade dos medicamentos, embora a maior parte dos estudos realizados revele produtos abaixo do padrão de qualidade. Estes estudos são raros e frequentemente limitados a poucas classes, e geralmente limitados apenas à determinação de teor de princípio ativo (CAUDRON et al., 2008; NEWTON et al., 2006).

Assim, este trabalho vem colaborar para a avaliação da qualidade de medicamentos, sendo que este atributo é de caráter não apenas comercial, mas também, legal, ético e moral, pois, enquanto a qualidade para muitos produtos é uma questão de competitividade, no campo da saúde deve ser obrigatoriamente atendida e o não cumprimento de especificações de qualidade consideradas imprescindíveis pode ter sérias implicações (GIL, 2007). Em países onde a qualidade dos medicamentos é percebida como baixa e com a carência de ações adequadas para a resolução deste problema, os resultados podem ser a perda de confiança no sistema de saúde e na autoridade regulatória (NEWTON et al., 2006).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas. Assim, a realização do controle de qualidade de medicamentos assegura a sua credibilidade, sendo de grande importância para a saúde pública. Dessa forma, este trabalho vem contribuir para avaliar a qualidade e a segurança de formulações farmacêuticas similares contendo CPT, bem como para assegurar a eficácia destas no tratamento da hipertensão.

A partir dos resultados obtidos para os parâmetros investigados neste trabalho, observou-se que todas as amostras estão em concordância com as especificações farmacopêicas. Portanto, elas foram aprovadas nos testes gerais de controle de qualidade dos medicamentos em estudo. Portanto, as amostras de comprimidos de CPT foram qualificadas como produtos adequados para o consumo de acordo com os ensaios realizados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Faculdade de Imperatriz (FACIMP) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmácia só venderá genérico e medicamento de marca*. Disponível em: <http://portalweb01.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalle.cfm?co_seq_noticia=472>. Acesso: 2 nov. 2003a.
- _____. Medidas para ampliar qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. *R. Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. 821-824, 2003b.
- ANSEL, H.C. et al. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- AQUINO, D.S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? *Cien. Saúde Colet*, v. 13, n. 1, p. 733-736, 2008.
- BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap. 17, p. 509-596.
- BENOWITZ, N.L. Agentes anti-hipertensivos. In: KATZUNG, B.G. *Farmacologia básica e clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2010. cap. 11, p. 137-159.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Lei SVS/MS nº 6.360, de setembro de 1976. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 24 set. 1976.
- _____. Lei SVS/MS nº 9.787, de fevereiro de 1999. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 11 fev. 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 92, de 23 de outubro de 2000. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 24 out. 2000.
- _____. Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 11 out. 2001a.
- _____. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 36, de 03 de agosto de 2011. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 16 mar. 2001b.
- _____. Definição de medicamentos similares. Disponível em; <http://portalweb01.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=14480>. Acesso em: 14 jul. 2003a.

_____. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 133, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 30 maio 2003b.

BRASIL. *Obrigatoriedade de testes de biodisponibilidade para similares*. Disponível em: <http://portalweb01.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=14480>. Acesso: 14 jul. 2003c.

_____. *Sistema de informações sobre mortalidade*. 3 p. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 20 maio 2003d.

_____. *Relação de remédios falsificados (1998/1999)*. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/inform/falsific/relac.htm>>. Acesso em: 20 maio 2003e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 210, de 14 de agosto de 2003. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 14 ago. 2003f.

_____. Banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). *Caderno de Informações em Saúde*. 2010a. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/cadernosmap.htm#cadernos>>. Acesso em: 4 dez. 2010.

_____. *Relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME)*. 7. ed. Brasília, DF, 2010b. 254p.

CAUDRON, J. M. et al. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Trop. Med. Int. Health*, v. 13, n. 8, p. 1062-1072, 2008.

CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; STELLA, V.J. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1986. 771 p.

FARMACOPEIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu: 1988. 526 p. Parte I.

GIL, E.S. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p.

GILMAN, A. G. et al. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Houston: Mc Graw Hill, 2006. 1436 p.

GUIMARÃES, M.C.L. et al. O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na saúde pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população. *Infarma*, v. 14, p. 76-81, 2003.

IVAMA, M.A.; HOFMEISTER, M.G.S.; NORONHA, A.B. *Prevenção e combate*

à falsificação de medicamentos: uma responsabilidade compartilhada. Brasília, DF: OPAS/ANVISA, 2005. 318 p.

LACERDA, E. et al. Avaliação das notificações de queixas técnicas de medicamentos da unidade de farmacovigilância da ANVISA no período de janeiro a setembro de 2002. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1., 2002, São Paulo. *Anais...* Goiânia: SIMBRAVISA, 2002. 1 CD-ROM.

LACHMAN, L.; HANNA, S.A.; LIN, K. Controle e garantia de qualidade. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, cap. 27, p. 1357-1439.

MARCATTO, A. P. et al. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *R. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2005.

MEDICAMENTO genérico. Definição de equivalência farmacêutica. 2003. Disponível em: <http://www.medicamentogenerico.org.br/faq_cidadao.php3#7>. Acesso: 2 nov. 2003.

MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.5, n. 1, p. 32-45, 2008.

MORITA, T.; ASSUMPTÃO, R.M.V. *Manual de soluções, reagentes e solventes*. 2. ed. São Paulo: Blucher, 2007. 724 p.

NEWTON, P.N. et al. Counterfeit anti-infective drugs. *Lancet Infect. Dis.*, v. 6, n. 9, p. 602-613, 2006.

NEWTON, P.N.; GREEN, M.D.; FERNANDEZ, F.M. Impact of poor-quality medicines in the 'developing' world. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 31, n. 3, p. 99-101, 2010.

PADWAL, R.; STRAUS, S.E.; MCALISTER, F.A. Cardiovascular risk factors and their impact on decision to treat hypertension: an evidence-based review. *Brit. Med. J.*, v. 322, n. 1, p.977-980, 2001.

PEIXOTO, M.M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Infarma*, v.16, n. 13/14, p. 69-73, 2005.

PEREIRA, Y.N.O.; RÊBELO, J.M.M. Espécies de Anopheles no município de Pinheiro (Maranhão), área endêmica de malária. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.33, n. 5, p. 443-450, 2000.

PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; SENIOR, K. Global health-care implications of

substandard medicines. *Lancet Infect. Dis.*, v.8, n. 1, p. 666-669, 2008.

TAYLOR, R.B. et al. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet.*, v. 357, n. 1, p. 1933-1936, 2001.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. *The United States Pharmacopeia: the national formulary: captopril*. 25th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2002. p. 296-298.