

**UNIVERSIDADE DE UBERABA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**RONE CÉSAR FERREIRA DA SILVA**

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CAPTOPRIL**

**UBERABA-MG**

**2020**

**RONE CÉSAR FERREIRA DA SILVA**

**CONTROLE DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE CAPTOPRIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do diploma de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Pereira

**UBERABA-MG**

**2020**

## SUMÁRIO

1. <b>INTRODUÇÃO</b> .....	4
2. <b>OBJETIVOS</b> .....	7
3. <b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	8
3.1. MATERIAIS.....	8
3.2. MÉTODOS.....	8
3.2.1. ENSAIO DE PESO MÉDIO .....	8
3.2.2. ENSAIO DE IDENTIFICAÇÃO E TEOR .....	8
4. <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	9
4.1. AVALIAÇÃO DE PESO MÉDIO .....	9
4.2. Avaliação da identificação e teor das cápsulas.....	10
5. <b>CONCLUSÃO</b> .....	12
6. <b>REFERÊNCIAS</b> .....	13

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Peso Médio das capsulas manipuladas de Captopril .....	100
Tabela 2 - Teor de captopril nas amostras analisadas.....	100

## RESUMO

Os medicamentos manipulados eram fabricados e vendidos em boticas, por séculos. Com a expansão do número de farmácias magistrais, foram criados estudos voltados para o controle de qualidade de produtos manipulados com objetivo de garantir qualidade e eficácia dos produtos magistrais. O objetivo deste trabalho foi verificar se as farmácias de manipulação do município de Uberaba estavam de acordo com o regulamento técnico que institui as Boas Práticas de Manipulação, para os testes aplicados. As amostras, que consistiam em um lote de cada uma das duas farmácias avaliadas, foram submetidas aos ensaios de identificação, determinação de peso médio e doseamento do princípio ativo. Este foi realizado com solução de iodo 0,025 M, pelo método titrimétrico. Todas as amostras avaliadas cumpriram as especificações dos testes de peso médio identificação e teor. Conclusão: Os resultados obtidos foram satisfatórios, para os testes aplicados, ressaltando a importância da prática das Boas Práticas de Manipulação.

**Palavras Chave:** Farmácia Magistral; Captopril; Controle de qualidade; Boas práticas de manipulação.

## 1. INTRODUÇÃO

A prática da manipulação de medicamentos data dos meados do século XVIII, quando curandeiros e boticários preparavam em suas boticas, fórmulas à base de ervas medicinais nativas. No início do século XIX surgiram os primeiros cursos de farmácia nas faculdades de Medicina e somente em 1898 surgiu a primeira Faculdade de Farmácia no Brasil, localizada em São Paulo. As farmácias magistrais no Brasil registraram crescente ascensão até a década de 1950 onde observou-se a chegada da indústria Farmacêutica, impulsionada pelo governo de Getúlio Vargas. Nesta época, os medicamentos começaram a ser fabricados em série e as drogarias se difundiram levando a decadência da prática da manipulação de fórmulas. No entanto, nos anos de 1970 uma vez que os médicos necessitavam de formas farmacêuticas não disponíveis nos portfólios das indústrias as farmácias de manipulação retornam a expansão no mercado brasileiro. Porém, somente em 1980 e 1990 tiveram um maior crescimento, devido à implantação de novas tecnologias e o surgimento de distribuidoras que passaram a oferecer matérias-primas fracionadas para as farmácias (ALMEIDA, 2009).

Nos últimos anos, o aumento da procura por medicamentos manipulados tem sido estimulado por diversos fatores e suas vantagens são inúmeras, como a personalização da terapêutica em situações especiais, a qual constitui a principal razão para a preparação de medicamentos manipulados e o preço final também tem se tornado um atrativo aos consumidores de medicamentos (POMBAL, 2010).

Além disso, a manipulação de formulações permite a escolha de excipientes para alérgicos a determinado composto, evita o desperdício, uma vez que é manipulada apenas a quantidade prescrita, o que reduz consequentemente a automedicação (BOFILIO et al., 2013).

Neste contexto, a farmácia de manipulação manipula fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas.

O aumento da procura e consequentemente da produção de medicamentos manipulados resultou em uma maior preocupação com a qualidade destes produtos. Desta forma, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 19 de abril de 2000, a primeira regulamentação específica para este setor, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 33, a qual institui as boas práticas de manipulação (BPM) em farmácias e propiciou melhoras quanto à qualidade dos produtos manipulados. Em 2003, foi estabelecido a RDC nº 354, a qual estabelece critérios para manipulação de

substâncias de baixo índice terapêutico devido alguns casos de intoxicação, causados por medicamentos manipulados. No dia 12 de dezembro de 2006 foi criada a RDC nº 214, posteriormente revogada pela RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, a qual se encontra em vigor até os dias atuais (BONFILIO et al., 2010).

A RDC 67 dispõe sobre as boas práticas de manipulação de produtos magistrais e oficinais, sendo composta por um Regulamento técnico, que se aplica para todos os grupos de farmácia e VI anexos, sendo eles:

Anexo I: Manipulação de medicamentos a partir de insumos/matérias primas, inclusive de origem vegetal.

Anexo II: Manipulação de substâncias de baixo índice terapêutico.

Anexo III: Manipulação de antibióticos, hormônios, citostáticos e substâncias sujeitas a controle especial.

Anexo IV: Manipulação de produtos estéreis.

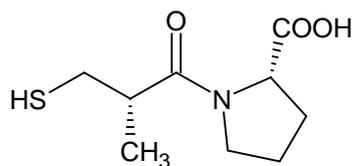
Anexo V: Manipulação de medicamentos homeopáticos.

Anexo VI: Manipulação de doses unitárias e unitarização de dose de medicamentos em serviços de saúde.

No entanto, a credibilidade do medicamento manipulado ainda tem sido colocada em dúvida pela sociedade, o que representa um obstáculo ao contínuo crescimento e fortalecimento deste setor devido a inexistência de um rígido controle de qualidade das matérias-primas utilizadas e do monitoramento do processo magistral abalam a credibilidade do segmento (FERREIRA, 2002).

A hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) descontrolada prevalece como um grande problema social, mesmo comprovada eficácia de várias medidas preventivas e de controle existentes, os danos causados pela doença continuam se destacando como um dos maiores desafios sociais da saúde (BARRETO; REINERS; MARCON, 2014).

O captopril (Figura 1), um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) é considerado fármaco de primeira linha para o tratamento da hipertensão arterial, devido a sua potente redução da resistência vascular sistêmica. Foi o primeiro inibidor da ECA a ser comercializado e é um dos anti-hipertensivos mais consumidos no Brasil, pertencendo, inclusive, ao elenco da assistência farmacêutica básica do Sistema Único de Saúde (BRASIL 2007; JACSON 2005; MAGALHAES 2002).



**Figura 1:** Fórmula estrutural do captopril.

Fonte: Wikipédia, (2020).

Devido ao desabastecimento de fármacos como o captopril em unidades municipais de atenção primária à saúde e por apresentar um custo acessível, o captopril na forma de medicamento manipulado se torna uma importante alternativa à manutenção do tratamento farmacológico para representativa parcela da população (VIEIRA, 2008).

O captopril é um fármaco que apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa. Temperatura e umidade elevadas promovem a sua degradação, com consequente formação de seu produto de degradação, o dissulfeto de captopril (CONNORS et al., 1986).

Comparativamente com formas farmacêuticas líquidas, comprimidos e cápsulas de captopril apresentam considerável estabilidade. Porém, quando no processo de produção são adicionados excipientes que liberam a umidade ou as cápsulas ou comprimidos são armazenados sob circunstâncias de umidade e temperaturas elevada pode ocorrer a sua degradação, havendo necessidade de utilização de barreiras efetivas contra oxigênio e umidade na embalagem primária, para permitir um prazo de validade adequado em condições ambientais de elevado calor e umidade, como é o caso do Brasil (Brasil, 2019).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de captopril 25mg manipuladas em duas farmácias da cidade de Uberaba – MG em relação ao peso médio e ao teor de captopril.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a qualidade de cápsulas de captopril 25 mg manipuladas em duas farmácias magistrais da cidade de Uberaba-MG em relação ao peso médio e ao teor de captopril.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar o peso médio das capsulas de captopril
- Identificar a presença de captopril
- Quantificar o teor de captopril presente nas amostras

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1. MATERIAIS**

- Solução de Amido
- Balança analítica (Gehaka, modelo AG 200)
- Captopril
- Cápsulas de captopril 25 mg de duas Farmácia de Manipulação da cidade de Uberaba- MG, que serão designadas Farmácia A e Farmácia B.
- Iodeto de potássio
- Iodo

#### **3.2. MÉTODOS**

##### **3.2.1. ENSAIO DE PESO MÉDIO**

Para a realização do ensaio de peso médio, vinte cápsulas foram pesadas individualmente, em balança analítica Gehaka, modelo AG 200 e o peso médio e o desvio padrão relativo foram determinados (BRASIL, 2019).

##### **3.2.2. ENSAIO DE IDENTIFICAÇÃO E TEOR**

Para a realização dos ensaios de identificação e doseamento, após obtenção da massa individual de cada cápsula, seu conteúdo foi removido e o invólucro gelatinoso foi pesado. O peso médio do conteúdo foi determinado através da média das diferenças entre o peso da cápsula cheia e o peso do invólucro de cada uma das vinte unidades. O pó obtido foi então misturado e homogeneizado.

A solução de iodo 0,025M solução volumétrica (SV) foi preparada de acordo com Morita & Assumpção. Foram pesados exatamente 6,375 g de iodo e 18 g de iodeto de potássio. Ambos foram homogeneizados em grau de vidro, transferidos para balão volumétrico de 1000 ml e solubilizados inicialmente em 100 ml de água destilada. O volume do balão foi completado para 1000 ml com o mesmo solvente e homogeneizado. Esta solução foi identificada e armazenada em recipiente de vidro âmbar (MORITA, T; ASSUMPÇÃO R.M.V, 2001).

A solução indicadora de amido foi preparada pesando-se 1 g de amido p.a. e transferindo-o para um béquer de 250 mL. Em seguida adicionou-se cerca de 15 mL de água para formar uma pasta. Acrescentou-se água fervente suficiente para completar 100 mL mantendo em ebulição até resultar uma solução transparente.

Esfriou-se o conteúdo até que atingisse temperatura ambiente (Farmacopéia brasileira, 1988).

Para verificação da presença do fármaco nas amostras, pesou-se uma quantidade do pó das cápsulas equivalente a 0,020g de captopril que foi transferido para um béquer. Acrescentaram-se 2 mL de água destilada para a solubilização do fármaco. Adicionou-se 1,0 mL da solução de iodo 0,025 M recém preparada. A identificação é considerada positiva quando, em contato com o captopril, a coloração típica do iodo desaparece imediatamente (Farmacopéia Brasileira, 2002).

Com o intuito de avaliar o teor de princípio ativo das amostras, foi pesado quantidade do pó das cápsulas equivalente a 0,150 g de captopril. O pó foi transferido para um erlenmeyer de 125 ml e adicionados 50 ml de água destilada. Procedeu-se, então, à agitação mecânica por 15 minutos, em placa agitadora. Foi adicionado 1 ml de amido SI ao erlenmeyer e a solução foi titulada imediatamente com solução de iodo 0,025 M, até coloração azul permanente. As amostras foram analisadas em triplicata. De acordo com a equivalência da reação, cada ml de iodo 0,025 M equivale a 10,865 mg de captopril ( $C_9H_{15}NO_3S$ ) (Farmacopéia Brasileira, 2002).

Preliminarmente, como controle positivo da análise, o padrão secundário de captopril foi titulado.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **4.1. AVALIAÇÃO DE PESO MÉDIO**

Após realização do teste, como nenhuma das cápsulas ultrapassou o limite de  $\pm 10\%$  em relação ao peso médio das amostras, todas estavam de acordo com o ensaio preconizado. Não seriam toleradas mais que duas cápsulas fora do limite especificado, sendo que nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem estabelecida (BRASIL, 2019).

As determinações de peso médio, maior e menor peso encontrado e DPR das amostras estão representados na Tabela 1.

**Tabela 1 - Peso Médio das cápsulas manipuladas de Captopril**

<b>AMOSTRAS</b>	<b>PESO MÉDIO (g) (<math>\pm</math> limite de variação)</b>	<b>Maior peso encontrado (g)</b>	<b>Menor peso encontrado (g)</b>	<b>DPR (%)</b>
<b>A</b>	0,1494 (+0,1643 0,1344)	0,1560	0,1418	2,44
<b>B</b>	0,1537 (+0,1690 0,1383)	0,1592	0,1460	2,31

É possível observar que as amostras A e B, encontra-se dentro dos limites de variação permitidos, assim demonstrando haver uniformidade de enchimento das cápsulas, ou seja, o processo de encapsulação foi realizado de forma correta. Em relação ao DPR, as amostras estão de acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª ed (2012) não pode ser maior que 4%.

#### 4.2. Avaliação da identificação e teor das cápsulas

O teste de identificação foi realizado, e a coloração âmbar, típica da solução iodo, desapareceu imediatamente em contato com todas as amostras analisadas, indicando presença do fármaco.

Quanto ao teste de teor foram analisadas amostras em triplicata de cada farmácia, expressos na Tabela 2.

**Tabela 2 - Teor de captopril nas amostras analisadas**

<b>FÁRMACIA</b>	<b>AMOSTRA 1 (%)</b>	<b>AMOSTRA 2 (%)</b>	<b>AMOSTRA 3 (%)</b>	<b>MÉDIA DO TEOR (%)</b>	<b>DP</b>
<b>A</b>	96,33	103,35	102,13	100,6	3,75
<b>B</b>	94,16	93,40	91,22	92,9	1,52

Todas as variações observadas na Tabela 2, encontram-se dentro dos limites de aceitação estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, segundo aponta o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ªed (2012), onde relata que os produtos farmacêuticos devem conter de 90% a 110% do princípio ativo declarado no rótulo de suas apresentações.

Portanto, a Farmácia B apresentou teor de princípio ativo muito próximo do limite mínimo permitido, o que possibilita o aparecimento de resultados fora de especificação durante a vida de prateleira do produto. Para avaliarmos esta possibilidade, deveriam ser realizados ensaios de estabilidade nesta formulação, a fim de garantir a disponibilidade de quantidade adequada do ativo nas cápsulas durante todo o prazo de validade do produto.

## 5. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que as duas farmácias, A e B, estão dentro dos limites farmacopeicos exigidos, para os testes aplicados embora a Farmácia B encontre-se muito próximo ao limite inferior dos parâmetros analisados.

Vale ressaltar a importância de as farmácias magistrais seguirem as Boas Práticas de Manipulação, assegurando assim a qualidade e eficácia de seus medicamentos.

## 6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M .L. C. **As estratégias mitigadoras do impacto da Resolução 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para as farmácias com manipulação.** 2009. 110 f. Dissertação. Mestrado em Sistemas de gestão. Mestre em Sistemas de Gestão. Área de concentração: sistema de gestão pela qualidade total. Universidade Federal Fluminense. Niterói. 2009.

BARRETO, M. S.; REINERS, A. A. O.; MARCON, S. S. **Conhecimento sobre hipertensão arterial e fatores associados à não adesão à farmacoterapia.** Revista Latino-Am. Enfermagem, 2014.

BONFILIO, R. et al. **FARMÁCIA MAGISTRAL: SUA IMPORTÂNCIA E SEU PERFIL DE QUALIDADE.** Rev Baiana Saúde Publica Miolo.,v. 34,n.3, 2010.

BRASIL. **Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007.** Dispõe sobre boas práticas de manipulação e preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Brasília, 2007.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 6ª ed. Vol.1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2019

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 6ª ed. Vol.2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2019

Brasil. **Portaria n. 3237, de 24 de dezembro de 2007.** Aprova as Normas de Execução e Financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica em Saúde. Ministério da Saúde.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67, de 08 de outubro de 2007.** Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. Diário Oficial da União, 29 Jul. 2020.

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. p.97.

**Farmacopéia Brasileira.** 4 ed. São Paulo: Atheneu; 1988.

**Farmacopéia Brasileira.** 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral.**2.ed. Juíz de Fora: Pharmabooks, 2002.

FNFB. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira / Brasil.** Ministério da Saúde. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012

JACKSON, E. K. Renina e Angiotensina. In: **Goodman & Gilman.** As Bases Farmacológicas da Terapeutica. Mc Graw Hill; 2005.

MAGALÃES, L. B. N. **Anti-hipertensivos**. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

MORITA, T.; Assumpção R. M. V. **Manual de Soluções e Reagentes**. São Paulo: Ed. Afiliada; 2001.

POMBAL, R. **Estabilidade dos medicamentos manipulados. Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa**, Porto, n.7, 2010.

VIEIRA, F. S. **Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil**: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. Rev Panam Salud Publica. 2008;24(2):91-100.