

## ANÁLISE QUALITATIVA DE CAPTOPRIL EM AMOSTRAS DE MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS EM POSTOS PÚBLICOS UTILIZANDO ESPECTROSCOPIA FT-IR

*Teixeira, C.M.; Santos, P.M.; Sakane, K.K.; Uehara, M.; Cardoso, M.A.G.*

Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – Universidade do Vale do Paraíba  
Avenida Shishima Hifumi nº 2911, Urbanova, São José dos Campos, São Paulo  
CEP 12244-000  
camilamoteixeira@yahoo.com.br

**Resumo:** Os inibidores orais da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) têm a capacidade de reduzir os níveis de angiotensina II, importante regulador da função cardiovascular. Esta classe de fármacos representa um avanço importante no tratamento da hipertensão, sendo frequentemente prescrita pelos médicos do SUS. Este trabalho se propõe a analisar, através da espectroscopia vibracional no infravermelho, a presença do Captopril nos medicamentos dispensados pela rede pública e sua estabilidade com o tempo, para assegurar a eficácia dos mesmos no tratamento crônico dos pacientes hipertensos. Nos medicamentos A e B foram verificados a presença do princípio ativo. O medicamento C, fora do prazo de validade, apresentou modificações nas bandas utilizadas como marcadores do Captopril, as quais indicam alterações físicas e/ou químicas do produto, justificando o estabelecimento de um prazo de validade.

**Palavras-chave:** Captopril, Espectroscopia FT-IR, Controle de Qualidade

**Área do Conhecimento:** Farmácia

### Introdução

Nos últimos anos, a Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) vem sendo implementada pelos municípios, estados e governo federal, como uma estratégia para o aumento e a qualificação do acesso da população aos medicamentos. O Ministério da Saúde, com base na Política Nacional de Assistência Farmacêutica, tem desenvolvido diversas ações estruturantes para qualificar a gestão da assistência farmacêutica e promover o acesso racional aos medicamentos.

Uma das prioridades da Política Nacional de Medicamentos (PNM), reafirmada pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), é a “revisão permanente da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) com base nas prioridades nacionais de saúde considerando segurança, eficácia terapêutica comprovada, qualidade e disponibilidade de produtos farmacêuticos.

Os medicamentos essenciais se constituem em um dos principais instrumentos para a realização de uma efetiva política de medicamentos, e são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como: “... aqueles que servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância na saúde pública, provas quanto à eficácia e à segurança e com

estudos comparados de custo-efetividade. Devem estar sempre disponíveis, nas quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas requeridas e a preços que os indivíduos e a comunidade possam pagar...”. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010)

Com base nessa diretriz é de suma importância o controle de qualidade efetivo dos medicamentos dispensados à população atendida pelo SUS no tratamento de doenças crônicas, como na hipertensão.

Segundo a OMS, hipertensão é a pressão sanguínea arterial acima de 165/95 mmHg, em um mínimo de 2 aferições. Constitui um problema de saúde pública, pois atinge 17 milhões de brasileiros, dos quais 75% recorrem ao Sistema Único de Saúde (SUS). Para o tratamento farmacológico dessa patologia existem diversas classes de medicamentos, entretanto, os inibidores orais da ECA são frequentemente prescritos pelos médicos, devido a sua comprovada eficácia.

O Captopril é o primeiro de uma classe de agentes anti-hipertensivos, os inibidores competitivos específicos da enzima conversora de angiotensina I (ECA), o qual consta na RENAME, atendendo aos princípios da PNM.

A enzima conversora de angiotensina (ECA) é responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritor endógeno, que ao ligar-se ao receptor AT1 do endotélio

provoca constrição, aumentando a resistência vascular periférica, a qual é diretamente proporcional à pressão arterial. O Captopril é eficiente também no controle da insuficiência cardíaca (IC, caracterizada por débito cardíaco inadequado para suprir as demandas metabólicas do organismo. Seus efeitos benéficos sobre a hipertensão arterial e a IC são resultantes da supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina, proveniente do rim, atua sobre o angiotensinogênio circulante de origem hepática, produzindo angiotensina I no plasma. A ECA cliva a cadeia, convertendo-a em angiotensina II. A liberação de angiotensina II ativa a secreção de aldosterona no córtex da glândula supra-renal. A aldosterona é responsável pela retenção de sódio e água, elevando a PA, devido ao aumento do volume sanguíneo circulante. Esse mecanismo de ação configura a elevação da pressão arterial sistêmica.

O Captopril promove atenuação da dilatação progressiva e da deterioração da função do ventrículo esquerdo, evitando complicações cardiovasculares.

A redução da pressão arterial (PA) com essa terapia pode ser progressiva, podendo levar várias semanas para obter efeito terapêutico máximo. Os efeitos hipotensores do captopril e dos diuréticos tiazídicos são aditivos, justificando o elevado número de prescrição desses dois fármacos para o estágio primário da hipertensão.

Seu desenvolvimento foi um dos primeiros exemplos de planejamento bem-sucedido de substâncias com base nos conhecidos químicos da molécula-alvo. (GUYTON, 1998)

Devido as características supracitadas, o Captopril é disponibilizado pela rede pública, sob diversos nomes comerciais. Para garantir a eficácia do tratamento e diminuir o gasto público com consultas e internações recorrentes é imprescindível o controle de qualidade desses medicamentos.

As metodologias mais comumente utilizadas no controle de qualidade de fármacos são: a espectrometria UV-Visível e a cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês: High Performance Liquid Chromatography - HPLC). (SIMÕES, 2008). Estes métodos são lentos e trabalhosos, pois envolvem muita manipulação analítica (extração/dissolução da amostra, preparação freqüente de reagentes e soluções de calibração, entre outros) principalmente quando aplicados a produtos farmacêuticos em fase sólida. Além disso, são métodos relativamente dispendiosos, pois requerem o uso de solventes e reagentes caros, precisam de pessoal qualificado para a manipulação analítica e produzem resíduos prejudiciais ao meio ambiente. Uma boa alternativa para contornar os problemas apresentados pelas técnicas convencionais é a

espectroscopia vibracional no infra-vermelho, a qual fornece energia suficiente para alterar as vibrações entre os átomos de uma molécula, representando as ligações químicas presentes na amostra, específicas para cada composto.

Os métodos espectrométricos de análise incluem todas as técnicas baseadas na interação entre a energia eletromagnética e a matéria. Se uma molécula absorve energia proveniente de radiação eletromagnética pode sofrer vários tipos de excitação. Como cada tipo de excitação requer uma quantidade específica de energia, a absorção ocorrerá em regiões diferentes do espectro eletromagnético. (ALLINGER, 1985)

A região do espectro eletromagnético correspondente ao infravermelho indica alterações no estado de energia vibracional da molécula. Cada pico num espectro de infravermelho corresponde a um grupo funcional particular que por sua vez, podem ser formadas por diferentes combinações entre átomos ou número de elétrons compartilhados (ex. ligações simples, dupla ou tripla). (GIL, 2008)

A identificação positiva de uma molécula se baseia no fato de o espectro vibracional reproduzir o espectro característico dessa molécula, pois todas as substâncias têm seu próprio espectro característico.

Neste trabalho é apresentado um estudo para identificar e caracterizar, através de espectroscopia no infravermelho (FT-IR), o Captopril em três medicamentos comerciais e sua estabilidade com o tempo.

## Metodologia

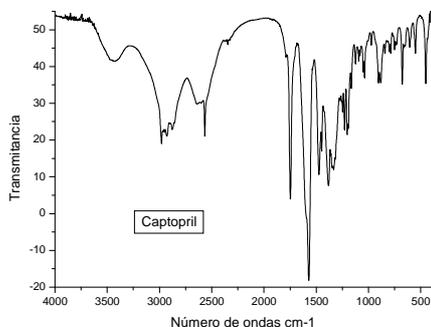
O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Universidade do Vale do Paraíba no dia nove de outubro de 2009, sob protocolo número H173/CEP 2009. O trabalho foi avaliado pelo comitê e recebeu o certificado de isenção protocolado sob o número I092/CEP 2009.

Para esse estudo foram utilizados: dois medicamentos similares, dispensados pelo SUS, denominados A e B; uma amostra pura do Captopril, gentilmente cedida pela Byofórmula; e uma amostra de um medicamento similar vencido, denominado C.

Foram confeccionadas pastilhas de KBr dos três medicamentos comerciais e da amostra pura de Captopril. Utilizou-se o espectrofotômetro infravermelho Spectrum GX (Perkin Elmer) para obtenção dos espectros no intervalo de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

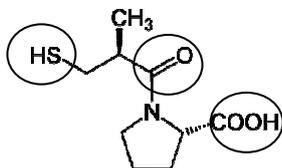
## Resultados

Foram identificadas e caracterizadas as bandas que podem servir como marcadoras da presença do princípio ativo Captopril (fig. 01) nos medicamentos comerciais.



**Figura 01:** Espectro Infravermelho de amostra pura de Captopril no estado sólido

São as bandas referentes aos modos vibracionais de estiramento da ligação S-H, em  $2565\text{ cm}^{-1}$ , das ligações C=O, em  $1750\text{ cm}^{-1}$  e de estiramento assimétrico do íon carboxilato  $\text{COO}^-$ , em  $1570\text{ cm}^{-1}$  (tabela 01), identificadas com base na fórmula estrutural do composto (fig. 02)

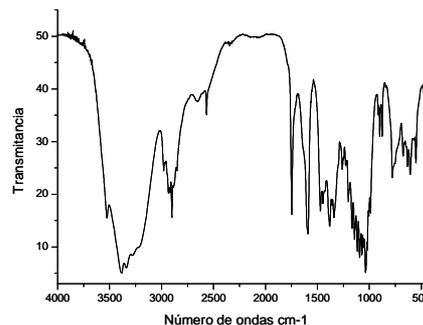


**Figura 02:** Fórmula estrutural da molécula do Captopril

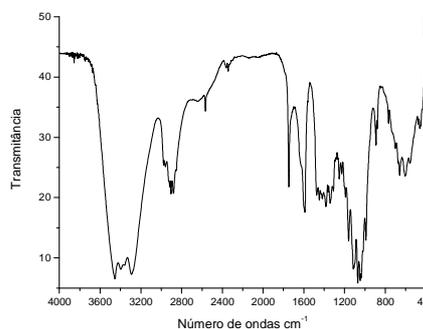
<i>Modo Vibracional</i>	<i>Região (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</i>
Estiramento da ligação S – H	2565
Estiramento da ligação C = O	1750
Estiramento assimétrico íon carboxilato	1570

**Tabela 1:** Modos vibracionais para a molécula do Captopril

Nos medicamentos A (fig. 03) e B (fig.04) as bandas de referência do Captopril apresentaram-se com intensidades significativas nas regiões de impressão digital dos espectros.

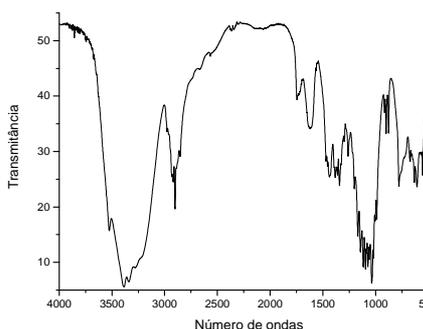


**Figura 03:** Espectro Infravermelho do medicamento A no estado sólido



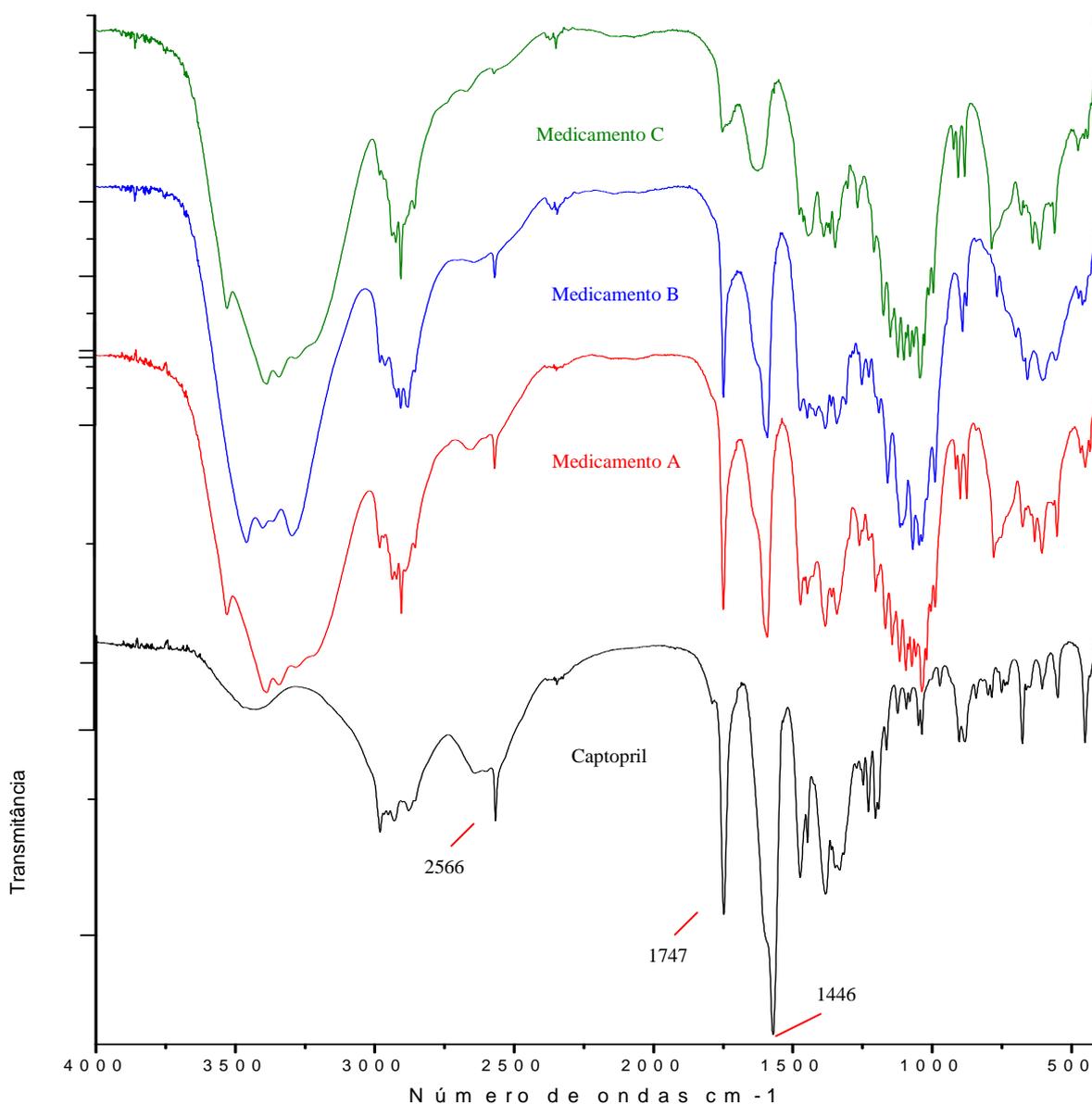
**Figura 04:** Espectro Infravermelho do medicamento B no estado sólido

No medicamento C (fig.05), fora do prazo, essas bandas apresentaram-se alteradas no espectro.



**Figura 05:** Espectro Infravermelho do medicamento C no estado sólido

Para facilitar a visualização das bandas e, assim, realizar a comparação entre os espectros a figura 06 mostra-os agrupados e indica as regiões consideradas como marcadoras do princípio ativo, elucidando o estudo de controle de qualidade, tendo como ponto inicial a amostra pura do ativo.



## Discussão

As vantagens da utilização dos inibidores da ECA consistem na sua eficácia em reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) e reduzir riscos cardiovasculares em hipertensos. (OLIVERA, 2009)

O Captopril foi escolhido entre os demais inibidores da ECA para integrarem a RENAME por ser um dos primeiros medicamentos dessa classe lançados no mercado, o que lhe confere maior segurança em consequência do maior número de estudos clínicos sobre seus efeitos até a atualidade, devido a farmacovigilância exercida pelas vigilâncias sanitárias dos estados, municípios e pela Anvisa. O trabalho de acompanhamento do desempenho dos

medicamentos que já estão no mercado minimiza os efeitos indesejáveis decorrentes da dualidade de um medicamento, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna. Sendo assim, o Captopril provou que seu efeito terapêutico supera os efeitos adversos.

Sua prescrição garante a adesão ao tratamento por parte do paciente devido a sua dispensação gratuita na rede pública e ao baixo custo para pacientes da rede privada através de programas como a Farmácia Popular.

A aquisição dos medicamentos pela rede pública de São José dos Campos baseia-se, fundamentalmente, no menor valor de aquisição do produto para o governo, por não ter um programa de assistência farmacêutica no município. Devido a essa carência, é imprescindível o controle de qualidade dos

mesmos, com uma técnica rápida, barata e confiável. O presente trabalho comprovou a eficácia da espectroscopia vibracional no infravermelho para este fim.

Este método analítico é citado na farmacopéia brasileira para identificação o composto na matéria-prima, sendo viável seu emprego no produto acabado. (SIMÕES, 2008)

## Conclusão

Com base nos resultados apresentados neste estudo pode-se concluir que, nos medicamentos denominados A e B as bandas identificadas como marcadores no Captopril, apresentam-se bem definidas nos espectros, indicando a presença do princípio ativo nas composições destes medicamentos.

No medicamento C, fora do prazo, as bandas utilizadas como marcadores apresentaram modificações no espectro, indicando alterações físicas e/ou químicas do produto, demonstrando ser um produto instável, e justificando o estabelecimento de um prazo de validade para o mesmo.

## Agradecimentos

À Byofórmula Farmácia de Manipulação pela matéria-prima concedida;

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Janice Rafael Arakawa pelo medicamento vencido de seu acervo;

Ao Laboratório de Espectroscopia Vibracional no Infravermelho do IP&D e aos seus responsáveis, pela permissão do uso do equipamento e seus acessórios, além do apoio técnico-científico;

À UNIVAP, pela estrutura e incentivo no decorrer do curso, e a ex-coordenadora do curso, pela preocupação e atenção em todos os momentos;

Às companheiras de todas as horas para revisão, Clara Ferreira Sponchiado e Lígia Ivo de Oliveira Rocha.

## Referências

- ALLINGER, N.L. **Química Orgânica**. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro, Jossyl de Souza Peixoto, Luiz Renan Neves de Pinho. 2 e.d. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1985. 962 p.

- GIL, E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2 e.d. 2 rev. São Paulo: Pharmabooks, 2008. 486 p.

- GUYTON, A. C; HALL, J. E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. Tradução de Charles Alfred Esberard. 6 e.d. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 640 p.

- MINISTÉRIO DA SAUDE: Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 7 e.d. Brasília: Serie B. Textos Básicos de Saúde. 250 p. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2010final.pdf>. Acesso em 07 de agosto de 2010.

- OLIVERA, C.M.X. Estudo da utilização dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, captopril e enalapril, dispensados pelas farmácias das unidades públicas de saúde do Distrito Oeste de Ribeirão Preto – SP. 134f, 2009. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) – USP/FCFRP, 2009.

- SIMÕES, S. S. Desenvolvimento de métodos validados para a determinação de captopril usando espectrometria NIR e calibração multivariada. 83f, 2008. Tese (Doutorado em Química Analítica) - UFPB/CCEN, 2008