

## Análise Comparativa de Cápsulas de Sibutramina Adquirida no Mercado Formal e Informal

Edenilso S. LISBOA, Luís G.B. NUNES, Mariana BRANDALISE, Francie BUENO & Michelle FRAGA

Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Faculdade de Farmácia, Av. Farroupilha, 8001  
Bairro São José - Canoas – RS, CEP: 92425-900, Brasil

**RESUMO.** A sibutramina é um fármaco anorexígeno indicado para o tratamento da obesidade e redução de peso corpóreo, em conjunto com dieta e exercícios físicos. No Brasil, encontra-se comercialmente na forma farmacêutica de cápsulas de 10 mg e 15 mg. Medicamentos contendo este fármaco são adquiridos hoje no Brasil no mercado formal e informal. Portanto este trabalho tem como objetivo fazer análise comparativa de uniformidade de massa e conteúdo entre o medicamento de referência, genérico, similar, manipulado e o comercializado no mercado informal por espectrofotometria na região do ultravioleta. Conforme os resultados obtidos, em relação ao peso médio todas as amostras cumpriram as especificações, já no teste de uniformidade de conteúdo somente a amostra adquirida no mercado informal apresentou concentração de substância ativa fora das especificações farmacopêicas.

**SUMMARY.** “Comparative Analysis of Capsules of Sibutramine Acquired in Formal and Informal Market”. Sibutramine is an anorexigenic agent indicated for the treatment of obesity and body weight reduction, together with a food diet and physical exercises. In Brazil, it is found commercially in the pharmaceutical form of 10 and 15 mg capsules. Medication containing this agent can be purchased in Brazil nowadays in both the formal and informal market. Hence, the aim of this study is to do a comparative analysis of uniformity of mass and content between the reference, the generic, the similar, the homeopathic and the informally commercialised medicines, by using spectrophotometry in the ultraviolet region. According to the results obtained, as to the average weight all the samples have fulfilled the specifications; however, in the uniformity of content test only the sample acquired in the informal market presented irregular concentration of the active substance.

### INTRODUÇÃO

Obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) <sup>1</sup> como uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que traz repercussões à saúde. Apesar dessa definição assumir obesidade como doença, alguns autores não consideram essa premissa como verdadeira. Já a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) <sup>2</sup> define a obesidade como um dos distúrbios mais remotos que acomete a humanidade, é uma doença crônica que atinge todas as faixas etárias e grupos sócio-econômicos, desponta como um problema mais frequente e mais grave que a desnutrição, a medida que se consegue erradicar a miséria entre as camadas mais pobres da população.

A sibutramina (Fig. 1) inicialmente desenvolvido como um antidepressivo, é um fármaco de primeira escolha para tratamento da obesidade, devido a diminuição de efeitos colaterais quando comparados com as anfetaminas. Age como

um inibidor da recaptção de aminas causando o aumento da saciedade <sup>3</sup> além de estimular a termogênese <sup>4-7</sup>. Seu efeito baseia-se na recaptção de serotonina (5-HT) e de norepinefrina <sup>8,9</sup>.

No mercado brasileiro este fármaco encontra-se disponível na forma de medicamento de referência, genérico, similar e manipulado, além de poder ser adquirido ainda no mercado informal. As principais apresentações farmacêuticas são cápsulas de 10 e 15 mg. Apesar deste fármaco ser comercializado mundialmente, não encontra-se metodologia para análise quantitativa dessa forma farmacêutica em códigos oficiais.

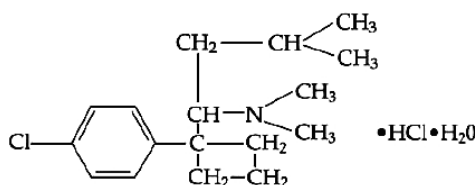


Figura 1. Estrutura do cloridrato de sibutramina.

**PALAVRAS-CHAVE:** controle de qualidade, peso médio, sibutramina, uniformidade de conteúdo.

**KEYWORDS:** average weight, quality control, sibutramine, uniformity of content.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada: *E-mail*: lisboa.edi@gmail.com

Para garantir que os medicamentos sejam produzidos com a devida eficácia e segurança, as indústrias farmacêuticas estabelecidas em território nacional devem cumprir as normas estabelecidas pela RDC nº210 de 2003, a qual determina que devam ser cumpridas as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos (BPF). As BPF são normas que asseguram parâmetros básicos de qualidade e visam diminuir riscos inerentes ao produto, através da utilização de processos que estejam validados para a produção e assim garantir a qualidade, segurança e eficácia do produto <sup>10</sup>.

O objetivo deste trabalho foi avaliar por uniformidade de peso e de dose os medicamentos de referência, genérico, similar e manipulado, oriundos do mercado formal e o comercializado no mercado informal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Substâncias Químicas e Reagentes

Foi utilizada como substância química de referência (SQR) a matéria-prima adquirida da Deg Importação de Produtos Químicos Ltda (São Paulo/SP, Brasil), Lote 080520, data de fabricação 24/05/2008, validade 23/05/2011 e teor de 99,6 % determinado por CLAE. A SQR foi caracterizada determinando-se a faixa de fusão, perda por dessecação, solubilidade, pH e identificação por infravermelho. Para determinação da faixa de fusão foi utilizado aparelho de ponto de fusão marca Gehaka, modelo PF 1000 e na determinação da perda por dessecação um sistema de secagem por infravermelho marca Gehaka, modelo SI 4020. Para a determinação do pH foi utilizado potenciômetro de bancada marca Quimis, modelo Q 400A. A identificação por infravermelho foi realizada em aparelho Spectrum One Perkin Elmer através de dispersão a 1% de cloridrato de sibutramina monohidratado em KBr.

### Amostras

Foram avaliados cinco produtos farmacêuticos comercializados sob a forma de cápsulas de gelatina dura, contendo 15 mg sibutramina: um medicamento de referência (amostra A), um genérico (amostra B) e um similar (amostra C) adquiridos em farmácias de dispensação na cidade de Sapucaia do Sul – Rio Grande do Sul, também um medicamento manipulado (amostra D) o qual foi adquirido em uma farmácia magistral, localizada na cidade de Porto Alegre – Rio Grande do Sul, todos comprados mediante apresentação de receituário de controle especial. Adquiriu-se, também, um medicamento no comércio informal no centro da cidade de Porto Alegre (amostra E).

### Condições Espectrofotométricas

Foi utilizado espectrofotômetro da marca Shimadzu, modelo 1650 PC. A detecção foi realizada em comprimento de onda de 223 nm e utilizado metanol grau espectroscópico e água ultrapura como solventes.

### Solução Padrão

A solução padrão de sibutramina foi preparada dissolvendo-se 15 mg da SQR em um balão volumétrico de 50 mL com metanol. Diluiu-se 1 mL desta solução para um balão volumétrico de 25 mL e completou-se o volume com água, obtendo a solução de trabalho de 12 µg/mL.

### Solução Amostra

Determinou-se o peso médio a partir da pesagem individual de 20 cápsulas, conforme indicado pela Farmacopéia Brasileira <sup>11</sup>, utilizando-se balança analítica Ohaus Adventurer™. A partir destas unidades pesadas anteriormente, foram selecionadas aleatoriamente 10 unidades de cada amostra para o ensaio de uniformidade de conteúdo, com limites de 85,0 a 115,0% do teor rotulado, conforme prevê métodos gerais da Farmacopéia Brasileira. O conteúdo de cada cápsula foi transferido quantitativamente para balão volumétrico de 50 mL no qual adicionou-se 30 mL de metanol e agitou-se mecanicamente por 30 min, a seguir levou-se ao banho ultra-sônico por mais 20 min, completou-se o volume com o mesmo solvente. Centrifugou-se uma porção da solução resultante por 3 min a 2000 rpm e transferiu-se alíquota de 1,0 mL da solução sobrenadante para balões volumétricos de 25 mL onde completou-se o volume com água a fim de se obter solução de trabalho de 12 µg/mL. Este ensaio foi realizado de acordo a metodologia desenvolvida e validada por Diefenbach *et al.* <sup>12</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a caracterização do insumo adquirido utilizando como especificações as informações contidas no Budavari *et al.* <sup>13</sup> e no certificado de análise do fornecedor este foi utilizado SQR.

Através dos resultados da avaliação do peso médio descritos na Tabela 1, observa-se que todas as amostras obedeceram aos limites especificados pela Farmacopéia Brasileira <sup>11</sup>. O teste do peso médio indica como foi o enchimento das cápsulas e para determinar peso em produtos com dose individual, portanto não traz a real concentração de substância ativa presente em cada cápsula.

Na Figura 2 observa-se o gráfico obtido para avaliação de peso médio das amostras, onde salienta-se que os resultados ficaram em conformi-

	Amostra				
	A	B	C	D	E
Peso Médio (mg)	306,3	289,4	313,5	149,7	354,7
Varição Permitida (%)	7,5	10	7,5	10	7,5
Limite Superior (mg)	381,3	318,3	337,0	164,7	381,3
Limite Inferior (mg)	328,1	260,4	290,0	134,7	328,1

**Tabela 1.** Peso médio obtido para as amostras A, B, C, D e E.

Unidade	Amostra A	Amostra B	Amostra C	Amostra D	Amostra E
1	107,3	112,9	106,3	99,3	143,1
2	102,2	109,1	106,2	99,0	143,1
3	104,6	107,9	108,2	102,0	147,1
4	107,8	112,8	96,3	101,0	147,8
5	102,6	108,0	97,0	101,5	144,4
6	107,7	110,3	108,3	100,6	140,0
7	104,3	110,6	100,4	98,1	144,0
8	109,9	110,0	96,5	100,6	145,2
9	102,6	114,5	96,1	103,1	143,1
10	103,7	101,1	106,5	101,8	142,0
Média	105,3	109,7	102,2	100,7	144,1
DPR	2,7	3,7	5,4	1,5	2,1
CV (%)	2,56	3,39	5,25	1,52	1,52

**Tabela 2.** Uniformidade de Conteúdo.

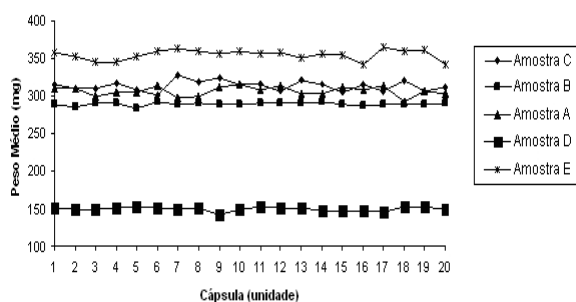
dade com os limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira, cumprindo assim as exigências para o teste. A amostra D apresentou peso médio menor por ser uma cápsula de gelatina dura nº 4, já a amostra E peso médio maior por ser uma cápsula de gelatina dura nº 0. O restante das amostras eram de cápsulas de gelatina dura nº 1.

A avaliação da uniformidade de conteúdo procura verificar a distribuição da substância ativa em unidades testadas individualmente. De acordo com a Farmacopéia Brasileira <sup>11</sup>, o produto cumpre o teste se a quantidade do fármaco em 9 das 10 unidades testadas estiver situada entre 85,0 a 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% a 125,0% do valor declarado e o desvio padrão relativo (DPR) de 10 unidades testadas for menor

ou igual a 6,0%. Se 2 ou 3 unidades testadas estiver fora da faixa de 85,0 a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiver fora da faixa de 75,0 a 125,0% da quantidade declarada, ou se o DPR for maior que 6,0% ou se ambas as condições forem observadas, testar mais 20 unidades. O produto passa o teste se não mais que 3 das 30 unidades testadas estiver fora da faixa de 85,0 e 115,0% do valor declarado e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0 a 125,0% da quantidade declarada e o DPR para 30 unidades testadas não exceder 7,8%

Os resultados obtidos na avaliação da uniformidade de conteúdo das amostras A, B, C, D e E constam na Tabela 2 e demonstram que as amostras A, B, C e D encontram-se entre 85,0% a 115,0% e DPR foi inferior a 6,0% cumprindo o teste. Já a amostra E teve todas as suas cápsulas acima de 115,0% e embora o DPR tenha sido inferior a 6,0%, a amostra não encontra-se dentro dos parâmetros aceitáveis para a qualidade do produto.

Cabe salientar que todas as amostras obtidas no mercado formal encontram-se dentro de padrões de qualidade adequados para consumo, assim como os estabelecimentos que as comercializa ou manipula o faz em conformidade com a legislação vigente e com orientação e conhecimento do farmacêutico. Já no mercado informal



**Figura 2.** Peso médio das amostras.

a compra do produto foi muito simples e rápida, sem exigência de documentos ou receita médica para o produto, na verdade a venda é realizada ao ar livre por ambulantes que adquirem o produto fora do Brasil. O valor cobrado é de R\$ 50,00, sendo 2 vezes maior que o menor valor do mercado formal.

O que mais chama atenção para estas vendas é que são realizadas em local público podendo ser facilmente localizadas e abordadas pela Vigilância Sanitária ou outros órgãos competentes, mas o que se vê é apenas um comércio cada vez maior e as claras nas ruas, avenidas e praças da capital e de cidades metropolitanas de Porto Alegre. Estes produtos entram no país sem pagar qualquer imposto e o pior sem terem passado por qualquer controle de qualidade, são vendidos para qualquer indivíduo, de qualquer idade, sem cartucho ou bula, apenas embrulhados em um plástico escuro. Em um momento em que se resgata a ação dos profissionais da área da saúde para a busca da atenção direta ao paciente na família e na comunidade, no Programa Saúde da Família (PSF), verifica-se que a falta de fiscalização e de informação deixa o paciente cada vez mais a mercê de situações que põem em risco sua saúde.

A alta concentração obtida na análise do produto de origem duvidosa demonstra o grande perigo do uso de medicamentos sem conhecimento de profissionais da área da saúde. O paciente ao utilizar um destes produtos está sujeito a uma dose 40% acima daquela testada como efetiva e segura para o produto, o que aumenta na mesma proporção as chances do desenvolvimento dos efeitos adversos ao produto e o risco da toxicidade, além disto o paciente está fazendo uso de um fármaco ou substância que poderia não ser aquele descrito na embalagem do produto e que ainda poderia causar interações com outros medicamentos utilizados na rotina pelo paciente.

## CONCLUSÃO

Das 5 amostras avaliadas todas foram aprovadas no teste de peso médio. Com relação à uniformidade de conteúdo 4 amostras (A, B, C e D) foram aprovadas atendendo as especificações farmacopêicas. Estes resultados demonstram que as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos (BPF) vêm sendo cumpridas em sua totalidade pelos laboratórios destas amostras. A amostra E (adquirida no mercado informal) apresenta concentração de substância ativa muito superior ao informado na embalagem, o que comprova o grande risco para a saúde ao adquirir medicamentos no mercado informal.

Todas as amostras adquiridas no mercado formal apresentam qualidade adequada para serem utilizadas pelo paciente, sempre que o uso destes produtos for efetuado com indicação médica e dispensação orientada pelo farmacêutico.

Cabe a fiscalização ficar mais atenta a este grave problema de saúde pública que é a venda em locais inapropriados e sem orientação de profissionais competentes, de medicamentos elaborados por empresas desconhecidas ou que não seguem os rigorosos critérios de qualidade os quais as empresas nacionais estão sempre buscando e que são exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para garantir que o paciente receba um produto que lhe será salutar e não mais um risco a sua saúde.

**Agradecimentos.** À Importadora Química Delaware Ltda pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (2006) *"Obesity and overweight"*. <Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. [Acesso em: 16 mai. 2008].
2. Organização Panamericana de Saúde, Brasília (2003) *"Doenças crônicas-degenerativas e obesidade: uma estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde"*. <Disponível em: [www.saude.gov.br/bvs/publicacoes](http://www.saude.gov.br/bvs/publicacoes)>. [Acesso em: 02 ago. 2008].
3. Elfhag, K. S. Rössner, B. Barkeling & P. Rooth (2005) *Pharmacol. Res.* **51**: 159-63.
4. Halpern, A., C.C. Leite, N.Herszkowicz, A.Barbato & A.P.A. Costa (2002) *Rev. Hosp. Clín.* **57**: 98-102.
5. Lean, M.E. (2006) *Medicine* **34**: 515-20.
6. Padwal, R.S. & S.R. Manjubar (2007) *Lancet* **369**: 71-7.
7. Valdelamar, L., M. Rodríguez, V.Bermúdez, E. Leal, F. Bermúdez, M. Cabrera, E. Mengual, C. Silva, A. Amell & A. Toledo (2007) *Arch. Ven. Farmacol. Ter.* **26**: 10-20.
8. P.R. Vade-Mécum (2004-2005) Soriak Ed., Brasil, CD-ROM.
9. The United States Pharmacopoeia 25 ed. (2005) United States Pharmacopoeial Convection, Rockville, Maryland, U.S.A.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. (2003) ANVISA, Resolução n. 210 de 04 de agosto <Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>> [Acesso em: 18 ago. 2008].
11. Farmacopéia Brasileira IV (1996). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comissão Permanente de Revisão da Farmacopéia Brasileira. Atheneu, SP, Brasil.
12. Diefenbach, I.C.F., M. Friedrich, C.F. Bittencourt, M.R. Santos & A.L.V. Escarrone (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27**: 612-7.
13. Budavari, S., M.J. O'neil, A. Smith & P.E. Heckelman (2006) *The Index Merck*, 14<sup>th</sup> ed. Rahway, New Jersey: Merck & Co.