

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ROBERTA DE CÁSSIA PIMENTEL AZEVEDO

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE CAPTOPRIL CÁPSULAS
MAGISTRAIS POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA
EFICIÊNCIA**

Alfenas/MG

2007

ROBERTA DE CÁSSIA PIMENTEL AZEVEDO

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE CAPTOPRIL CÁPSULAS
MAGISTRAIS POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA
EFICIÊNCIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Avaliação físico-química e microbiológica de fármacos e medicamentos.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Magali Benjamim de Araújo.

Alfenas/MG

2007

ROBERTA DE CÁSSIA PIMENTEL AZEVEDO

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE CAPTOPRIL CÁPSULAS
MAGISTRAIS POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA
EFICIÊNCIA**

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas.

Área de concentração: Avaliação físico-química e microbiológica de fármacos e medicamentos.

Aprovada em:

Prof.
Instituição:

Assinatura:

Prof.
Instituição:

Assinatura:

Prof.
Instituição:

Assinatura:

Dedico este trabalho aos meus pais Fausto Azevedo e Wálbia Maria Pimentel Azevedo, responsáveis pela minha existência e formação. Obrigada pelo amor incondicional. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu protetor e guia, presente em todos os momentos da minha vida.

As farmácias A, B e C pelo fornecimento das cápsulas de captopril.

Às funcionárias do Laboratório Núcleo Controle de Qualidade, Audrei Nunes Fernandes Marinatti, Cristiane Moreira Mendes, Daniela Cristina de Macedo Vieira, Evanusa da Assunção Ribeiro de Oliveira, Marcilene Teodoro de Souza e Sirléia Aparecida Ferreira Bento pela atenção dispensada e colaboração.

Às bibliotecárias pela colaboração na elaboração das referências bibliográficas.

A minha querida irmã Ana Carolina pelo carinho, amizade e incentivo sempre.

A todos que direta e indiretamente colaboraram pela realização deste trabalho.

RESUMO

O captopril é anti-hipertensivo e vasodilatador utilizado na insuficiência cardíaca congestiva e encontra-se disponível, no mercado brasileiro, sob a forma de comprimidos e cápsulas magistrais. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil de dissolução do captopril na forma farmacêutica cápsulas magistrais, quando submetidas a diferentes condições de pH, aparelhagens, velocidades de agitação do meio de dissolução e métodos para quantificação. A validação do procedimento de dissolução e do método de análise foram alvo deste estudo. No desenvolvimento do teste de dissolução, diversas condições foram testadas: dois meios de dissolução HCl 0,1 M e HCl 0,01 M, aparelhagens pá e cesta e velocidade de agitação do meio de 50 rpm e 100 rpm. Foram retiradas alíquotas nos tempos de 5, 10, 15, 20 e 45 minutos. As concentrações do fármaco no meio foram determinadas por cromatografia líquida alta eficiência (CLAE), com fase móvel constituída de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55), C18, vazão da fase móvel de 1 mL/minuto e detecção a λ 212 nm. Nestas condições o tempo de retenção obtido foi de 1,76 minutos. E por espectrofotometria com detecção também a λ 212 nm. Os resultados mostraram que o método cromatográfico foi o mais adequado para avaliação de captopril na forma farmacêutica cápsulas, enquanto a técnica espectrofotométrica (recomendado pelas Farmacopéias Brasileira e Americana) apresentou baixa seletividade. O método cromatográfico é o único das técnicas estudadas capaz de identificar e quantificar o produto de degradação dissulfeto de captopril presente nas formulações de captopril. O procedimento de dissolução nas condições selecionadas foi preciso (farmácia A DPR=4,05%, farmácia B DPR=3,60% e farmácia C DPR=2,85%), exato (farmácia A=98,48%, farmácia B=98,80% e farmácia C=99,04%), específico. Na faixa de concentração de 15 μ g/mL a 30 μ g/mL houve linearidade ($r=0,9996$). Após avaliação estatística dos resultados obtidos sugerem-se as seguintes condições selecionadas para o teste de dissolução de captopril cápsulas meio HCl 0,01 M 900 mL, cesta, 50 rpm por 20 minutos e por CLAE, que demonstraram melhor capacidade de liberação do fármaco. Todas as cápsulas apresentaram resultados satisfatórios nos testes de qualidade a que foram submetidas das farmácias magistrais participantes.

Palavras-chave: Captopril. Cápsulas. Dissolução.

ABSTRACT

Captopril is an anti-hypertensive and vasodilator agent utilized in the congestive cardiac insufficiency. Can be commercially found in Brazil in the form of tablets and compounded capsules. The aim of this study was to evaluate the dissolution profile of captopril in capsules obtained from compounded pharmacies (denominated A, B and C), when submitted to different conditions of pH, apparatus, stirring speed of dissolution media and analytical method. The validation of the dissolution procedure and the quantitation method were also evaluated. In the development of the dissolution test, several experimental conditions were tested: two dissolution media (0.1 M HCl and 0.01 M HCl, 900 ml), USP apparatus 1 and 2 and stirring speeds 50 and 100 rpm. Sample aliquots were withdrawn at 5, 10, 15, 20 and 45 minutes. The drug concentrations in dissolution medium were determined by liquid chromatography (HPLC) mobile phase mixture of phosphoric acid 0,11% (V/V) and methanol (45:55), UV detection at λ 212 nm, C18 column, 5 μ m, 25 °C, at 1 ml/min flow rate and R_t around 1.76 min) and ultraviolet spectrophotometry (λ 212 nm). The results showed that the chromatographic method was most suitable for captopril capsules evaluation, while the spectrophotometric method (recommended by the Brazilian and the United States Pharmacopeias) presented low specificity. The chromatographic method is it possible to identify and to quantify the degradation product captopril disulfide, which may be present in captopril dosage forms. The dissolution procedure in the selected conditions was precise (pharmacy A RSD=4.05%, pharmacy B RSD=3.60% and pharmacy C RSD=2.85%), accurate (pharmacy A= 98.48%, pharmacy B= 98.80% and pharmacy C=99.04%), specific. The method was linear in the concentration range 15 μ g/ml to 30 μ g/ml ($r=0,9996$). With base in the statistical results pointed the selected conditions of dissolution test for capsules using, 900 ml of 0.01M HCl, basket apparatus, stirring speed 50 rpm, for 20 minutes showed better capacity of release drug assessed by HPLC. All capsules from participating compounding pharmacies presented satisfactory results in all tests assessed.

Key words: Captopril. Capsules. Dissolution.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

μL	microlitro (s)
ANOVA	análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	alta permeabilidade
AS	alta solubilidade
ASC	área sobre a curva
AVC	acidente vascular cerebral
BP	baixa permeabilidade
BS	baixa solubilidade
CIVIV	correlação <i>in vitro in vivo</i>
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
DPR	desvio padrão relativo
ECA	enzima conversora de angiotensina
ED	eficiência de dissolução
EHL	equilíbrio hidrofílico-lipofílico
FAFAR-UFMG	Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais
kgf	kilograma força
IC ₅₀	concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
M	molar
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
mm	milímetro (s)
mM	milimolar
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PTFE	politetrafluoroetileno
q.s.p	quantidade suficiente para
r	coeficiente de correlação
R	reagente
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
rpm	rotação por minuto
SQR	sustância química de referência
SR	solução reagente
TGI	trato gastrointestinal
UV	ultravioleta
USP	United States Pharmacopeia
Vis	visível
V/V	volume por volume

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do captopril, MM = 217,29 g/mol (F. BRAS, 2002).....	44
Figura 2 - Estrutura química do dissulfeto de captopril MM = 432,5 g/mol (MARCATTO et al., 2006).....	81
Figura 3 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,1 M, concentração: 25 µg/mL.....	100
Figura 4 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,01 M, concentração 25 µg/mL.....	101
Figura 5 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,1 M (1ª diluição), concentração: 125 µg/mL e fase móvel (2ª diluição), concentração 25 µg/mL.....	101
Figura 6 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,01 M (1ª diluição), concentração: 125 µg/mL e fase móvel (2ª diluição), concentração 25 µg/mL.....	101
Figura 7 - Cromatograma do captopril padrão primário obtido no teste de doseamento Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 578,8 por coluna; fator de assimetria 1,4; fator capacidade 0,7 e resolução 2,1.....	103
Figura 8 - Cromatograma do captopril padrão secundário obtido no teste de doseamento Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 579,1 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,8 e resolução 2,2.....	103
Figura 9 - Cromatograma da solução de captopril padrão secundário (500 µg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução 3. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm; resolução 2,49.....	107
Figura 10 - Cromatograma do captopril da solução de padrão secundário (10 µg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução 1. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min;coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm.....	107
Figura 11 - Cromatograma da solução de captopril padrão secundário (10	

- μg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução
 2. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido
 fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min, 108
 coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm.....
- Figura 12 - Cromatograma de captopril padrão secundário a 1000 μg/mL.
 Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido
 fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min;
 coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm, nº pratos
 teóricos 579,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator
 capacidade 0,7 e resolução 2,2..... 111
- Figura 13 – Cromatogramas superpostos de captopril cápsulas das
 farmácias A, B e C a 1000 μg/mL. Condições cromatográficas:
 fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol
 (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção
 λ 220 nm, nº pratos teóricos médio 578,2 por coluna; fator de
 assimetria médio 1,1; fator capacidade médio 0,7 e resolução
 média 2,3..... 112
- Figura 14 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta
 como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e
 quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 123
- Figura 15 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta
 como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e
 quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 124
- Figura 16 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta
 como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e
 quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 124
- Figura 17 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta
 como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e
 quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 124
- Figura 18 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá
 como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e
 quantificação em espectrofotométrica λ 212 nm..... 125
- Figura 19 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a
 condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá
 como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e
 quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 125

- Figura 20 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 125
- Figura 21 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 126
- Figura 22 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 126
- Figura 23 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 127
- Figura 24 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofométrica em λ 212 nm..... 127
- Figura 25 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 127
- Figura 26 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 128
- Figura 27 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 128
- Figura 28 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 128
- Figura 29 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 131

- Figura 30 - Cromatograma do captopril padrão secundário a 27,7 µg/mL obtido no ensaio de dissolução utilizando cesta como aparelhagem, meio HCl 0,01 M e velocidade de agitação 50 rpm. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm..... 131
- Figura 31 - Cromatograma do captopril cápsula a 27,7 µg/mL obtido no ensaio de dissolução utilizando cesta como aparelhagem, meio HCl 0,01 M e velocidade de agitação 50 rpm. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm..... 131
- Figura 32 - Representação gráfica da curva analítica para captopril padrão secundário utilizando CLAE..... 133
- Figura 33 – Cromatogramas obtidos com captopril amostra (cor verde), placebo (placebo) e cápsula vazia (cor rosa), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm 1 h de teste. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm..... 136
- Figura 34 - Espectro de absorção na região do ultravioleta do dissulfeto de captopril (0,9 µg/mL), do dissulfeto de captopril mais captopril padrão secundário (0,9 µg/mL e 8,3 µg/mL, respectivamente) e do captopril padrão secundário (8,3 µg/mL), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm e 1 h de teste..... 137
- Figura 35 – Cromatograma obtido com captopril padrão secundário mais dissulfeto de captopril (27,7 µg/mL e 3,3 µg/mL, respectivamente), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm e 1 h de teste. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm; resolução 2,4..... 137
- Figura 36 - Espectros de absorção na região do ultravioleta das cápsulas vazias (farmácias A, B e C), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm..... 138
- Figura 37 - Espectros de absorção na região do ultravioleta dos placebos (somente excipientes) das cápsulas de captopril das farmácias A, B e C..... 138
- Figura 38 - Superposição dos cromatogramas obtidos com captopril

- cápsulas (cor verde) (25 µg/mL), placebo (cor azul). Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm..... 139
- Figura 39 - Espectro de absorção na região do ultravioleta do dissulfeto de captopril (10 µg/mL), do dissulfeto de captopril mais captopril padrão secundário (10 µg/mL e 25 µg/mL, respectivamente) e do captopril padrão secundário (25 µg/mL)..... 139
- Figura 40 - Cromatograma obtido com captopril padrão secundário mais dissulfeto de captopril (25µg/mL e 10 µg/mL, respectivamente). Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm; resolução 2,3..... 140
- Figura 41 - Cromatograma de captopril padrão secundário a 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 570,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,6 e resolução 2,6..... 145
- Figura 42 - Cromatograma do captopril comprimidos a 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min, coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 573,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,6 e resolução 2,63..... 145
- Figura 43 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm..... 154
- Figura 44 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm..... 154
- Figura 45 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm..... 154
- Figura 46 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e

quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	155
Figura 47 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	155
Figura 48 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	155
Figura 49 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	156
Figura 50 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	156
Figura 51 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	156
Figura 52 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	157
Figura 53 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	157
Figura 54 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	157
Figura 55 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	158
Figura 56 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e	

quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	158
Figura 57 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	158
Figura 58 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação dos termos descritivos de solubilidade, segundo a F. Bras. IV.....	73
Tabela 2 - Variação de peso em cápsulas duras, segundo Farmacopéia Brasileira IV.....	78
Tabela 3 - Condições avaliadas no desenvolvimento do ensaio de dissolução para as cápsulas de captopril das farmácias A, B e C.....	83
Tabela 4 - Concentração das soluções utilizadas na construção da curva analítica do captopril padrão secundário por CLAE.....	87
Tabela 5 - Concentração das soluções utilizadas para avaliação de exatidão do método de análise (CLAE).....	93
Tabela 6 - Variação de peso em comprimidos, segundo F. Bras. IV	95
Tabela 7– Resultados obtidos de área de picos na aferição do padrão secundário de captopril por CLAE, utilizando como fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55) e detecção λ 220 nm.....	102
Tabela 8- Resultados obtidos na determinação do ponto de fusão para captopril padrão secundário (n=3).....	104
Tabela 9- Resultados obtidos na determinação do poder rotatório específico para captopril padrão secundário.....	105
Tabela 10 - Resultados obtidos na determinação de peso de cápsulas de captopril de distintas farmácias magistrais.....	110
Tabela 11- Resultados de área obtidos para o teste de limite de dissulfeto de captopril (farmácias A, B e C).....	113
Tabela 12– Resultados obtidos de área e porcentagem de teor obtidos no doseamento do captopril cápsula (farmácias A, B e C).....	114
Tabela 13- Resultados de teor obtidos na uniformidade de conteúdo do captopril cápsulas (farmácias A, B e C).....	115
Tabela 14 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.....	116

- Tabela 15 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 116
- Tabela 16 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 116
- Tabela 17 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..... 117
- Tabela 18 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 117
- Tabela 19 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.... 117
- Tabela 20 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 118
- Tabela 21 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.. 118
- Tabela 22 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm..... 118
- Tabela 23 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.... 119

Tabela 24 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofométrica em λ 212 nm.....	119
Tabela 25 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..	119
Tabela 26 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.....	120
Tabela 27 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm....	120
Tabela 28 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.....	120
Tabela 29 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá coma aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm..	121
Tabela 30 - Valores de eficiência de dissolução das farmácias analisadas..	129
Tabela 31 – Resultados obtidos de área para a construção da curva de calibração de captopril padrão secundário utilizando fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm.....	132
Tabela 32 - Resultados obtidos de área obtidos para avaliação da precisão do método de análise.....	134
Tabela 33 – Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia A, em dois diferentes dias.....	134
Tabela 34 - Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia	

B, em dois diferentes dias.....	135
Tabela 35 - Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia C, em dois diferentes dias.....	135
Tabela 36 - Resultados experimentais obtidos na determinação da estabilidade da SQR e placebo das cápsulas.....	140
Tabela 37 - Resultados experimentais obtidos para o teste de recuperação do método de análise realizado nos placebos de cápsulas contendo captopril.....	141
Tabela 38 - Resultados experimentais do teste de recuperação para o procedimento de dissolução realizado nos placebos de cápsulas contendo captopril.....	141
Tabela 39 - Resultado obtido na determinação de peso para comprimido de captopril, medicamento de referência.....	142
Tabela 40 - Resultado obtido no teste de dureza para comprimido de captopril, medicamento referência.....	143
Tabela 41 - Resultados obtidos de área no limite de dissulfeto de captopril.	146
Tabela 42 - Resultados de área e porcentagem de teor obtidos no doseamento do captopril comprimidos, medicamento referência.	147
Tabela 43 - Resultados obtidos de área e teor na uniformidade de conteúdo do captopril comprimido, medicamento referência.....	148
Tabela 44 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	148
Tabela 45 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm	149
Tabela 46 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	149
Tabela 47 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1	

M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	149
Tabela 48 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	149
Tabela 49 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	150
Tabela 50 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	150
Tabela 51 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm...	150
Tabela 52 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	150
Tabela 53 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm	151
Tabela 54 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparato, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	151
Tabela 55 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	151
Tabela 56 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida	

em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	151
Tabela 57 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 50 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm.....	152
Tabela 58 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação espectrofotométrica λ 212 nm.....	152
Tabela 59 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação de 100 rpm e quantificação cromatográfica λ 212 nm...	152
Tabela 60- Valores de eficiência de dissolução do captopril comprimido, medicamento referência.....	159

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	30
2	JUSTIFICATIVA	33
3	OBJETIVO	36
4	REVISÃO DA LITERATURA	37
4.1	AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS.....	37
4.2	CAPTOPRIL.....	43
4.2.1	Características físico-químicas e químicas	44
4.2.2	Absorção	46
4.2.3	Distribuição	46
4.2.4	Metabolismo e eliminação	46
4.2.5	Posologia	47
4.2.6	Interação com outros fármacos	48
4.2.7	Contra-indicações	48
4.2.8	Precauções	49
4.2.9	Reações adversas	49
4.2.10	Mecanismo de ação	50
4.3	DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.....	51
4.3.1	Fatores que influenciam a dissolução e os resultados do teste	52
4.3.1.1	Relacionados com o fármaco e formulação.....	52
4.3.1.2	Relacionados com o equipamento.....	54
4.3.1.3	Relacionados ao meio de dissolução.....	56
4.3.1.4	Relacionados com o meio ambiente.....	57
4.3.1.5	Relacionados com o método analítico.....	58

4.3.2	Desenvolvimento do ensaio de dissolução.....	58
4.3.3	Validação	62
4.3.4	Eficiência de dissolução.....	63
4.3.5	Sistema de classificação biofarmacêutica.....	64
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	67
5.1	MATERIAL.....	67
5.1.1	Equipamentos.....	67
5.1.2	Reagentes e materiais.....	68
5.1.3	Substâncias químicas de referência.....	69
5.1.4	Amostras.....	69
5.1.5	Programas estatísticos.....	70
5.2	MÉTODOS.....	70
5.2.1	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	70
5.2.1.1	Preparo da fase móvel.....	71
5.2.1.2	Procedimento.....	71
5.2.2	Espectrofotometria de absorção no ultravioleta.....	71
5.2.3.	Aferição do padrão secundário por cromatografia líquida de alta eficiência.....	72
5.2.3.1	Procedimento.....	72
5.2.4	Testes de controle de qualidade para captopril padrão secundário.....	72
5.2.4.1	Caracteres físicos.....	73
5.2.4.2	Solubilidade.....	73
5.2.4.3	Faixa de fusão.....	74
5.2.4.4	Poder rotatório específico.....	74

5.2.4.5	Identificação.....	75
5.2.4.6	Limpidez da solução.....	75
5.2.4.7	pH.....	75
5.2.4.8	Substâncias relacionadas.....	75
5.2.4.9	Metais pesados.....	76
5.2.4.10	Perda por dessecação.....	77
5.2.4.11	Cinzas sulfatadas.....	77
5.2.4.12	Doseamento.....	77
5.2.5	Testes de controle de qualidade para a forma farmacêutica cápsula.....	78
5.2.5.1	Aspecto.....	78
5.2.5.2	Determinação de peso.....	78
5.2.5.3	Desintegração.....	79
5.2.5.4	Identificação por cromatografia em camada delgada.....	79
5.2.5.5	Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência.....	80
5.2.5.6	Limite de dissulfeto de captopril.....	80
5.2.5.7	Doseamento.....	81
5.2.5.8	Uniformidade de conteúdo.....	82
5.2.5.9	Desenvolvimento do ensaio de dissolução.....	83
5.2.5.9.1	<i>Preparo do ácido clorídrico 0,1 M.....</i>	84
5.2.5.9.2	<i>Preparo do ácido clorídrico 0,01 M.....</i>	84
5.2.5.9.3	<i>Preparo do padrão (quantificação por UV).....</i>	84
5.2.5.9.4	<i>Preparo do padrão (quantificação por CLAE).....</i>	84
5.2.5.9.5	<i>Procedimento.....</i>	85

..

5.2.6	Validação	86
5.2.6.1	Linearidade.....	86
5.2.6.1.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	86
5.2.6.1.2	<i>Procedimento</i>	87
5.2.6.2	Precisão intra-dia para o método de análise.....	87
5.2.6.3	Precisão inter-dia para o método de análise.....	87
5.2.6.4	Precisão intra-dia para o procedimento de dissolução.....	88
5.2.6.5	Precisão inter-dia para o procedimento de dissolução.....	88
5.2.6.6	Especificidade para o procedimento de dissolução.....	88
5.2.6.7	Especificidade para o método de análise.....	89
5.2.6.8	Estabilidade para o método de análise.....	91
5.2.6.8.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	91
5.2.6.8.2	<i>Preparo da solução padrão mais solução dos placebos das Farmácias A, B e C</i>	92
5.2.6.9	Estabilidade para o procedimento de dissolução.....	92
5.2.6.9.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	92
5.2.6.9.2	<i>Preparo da solução padrão mais solução dos placebos das Farmácias A, B e C</i>	92
5.2.6.9.3	<i>Solução padrão recentemente preparada</i>	92
5.2.6.10	Exatidão para o método de análise.....	93
5.2.6.10.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	93
5.2.6.10.2	<i>Preparo da solução de placebo contaminado</i>	94
5.2.6.11	Exatidão para o procedimento de dissolução.....	94
5.2.6.11.1	<i>Preparo da solução padrão</i>	94
5.2.6.11.2	<i>Preparo da solução de placebo contaminado</i>	94

5.2.7	Testes de controle de qualidade para o medicamento referência.....	95
5.2.7.1	Aspecto.....	95
5.2.7.2	Determinação de peso.....	95
5.2.7.3	Dureza.....	96
5.2.7.4	Friabilidade.....	96
5.2.7.5	Desintegração.....	96
5.2.7.6	Identificação por cromatografia em camada delgada.....	96
5.2.7.7	Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência.....	97
5.2.7.8	Limite de dissulfeto de captopril.....	97
5.2.7.9	Doseamento.....	97
5.2.7.10	Uniformidade de conteúdo.....	98
5.2.7.11	Aplicação das condições do ensaio de dissolução no medicamento referência.....	98
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	100
6.1	ESPECTROS DE ABSORÇÃO.....	100
6.2	AFERIÇÃO DO PADRÃO SECUNDÁRIO COM A SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA POR CROMATOGRÁFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	102
6.3	TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA CAPTOPRIL PADRÃO SECUNDÁRIO.....	104
6.3.1	Caracteres físicos.....	104
6.3.2	Solubilidade.....	104
6.3.3	Faixa de fusão.....	104
6.3.4	Poder rotatório específico.....	105
6.3.5	Identificação.....	105
6.3.6	Limpidez da solução.....	106

6.3.7	pH.....	106
6.3.8	Substâncias relacionadas.....	106
6.3.9	Metais pesados.....	108
6.3.10	Perda por dessecação.....	109
6.3.11	Cinzas sulfatadas.....	109
6.4	TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA CÁPSULAS DAS FARMÁCIAS A, B E C.....	109
6.4.1	Aspecto.....	109
6.4.2	Determinação de peso.....	110
6.4.3	Desintegração.....	110
6.4.4	Identificação por cromatografia em camada delgada.....	111
6.4.5	Identificação cromatografia líquida de alta eficiência.....	111
6.4.6	Limite de dissulfeto de captopril.....	112
6.4.7	Doseamento.....	113
6.4.8	Uniformidade de conteúdo.....	114
6.4.9	Desenvolvimento do ensaio de dissolução.....	115
6.5	VALIDAÇÃO.....	130
6.5.1	Linearidade.....	130
6.5.2	Precisão intra-dia e inter-dia para o método de análise.....	133
6.5.3	Precisão intra-dia e inter-dia para o procedimento de dissolução.....	134
6.5.4	Especificidade para o procedimento de dissolução.....	136
6.5.5	Especificidade para o método de análise.....	138
6.5.6	Estabilidade.....	140
6.5.7	Exatidão.....	140
6.6	TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA COMPRIMIDO.....	142

6.6.1	Aspecto.....	142
6.6.2	Determinação de peso.....	142
6.6.3	Determinação da resistência mecânica.....	142
6.6.4	Friabilidade.....	143
6.6.5	Desintegração.....	144
6.6.6	Identificação por cromatografia em camada delgada.....	144
6.6.7	Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência.....	144
6.6.8	Limite de dissulfeto de captopril.....	145
6.6.9	Doseamento.....	146
6.6.10	Uniformidade de conteúdo.....	147
6.6.11	Aplicação das condições do ensaio de dissolução no medicamento referência.....	148
7	CONCLUSÃO.....	161
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	162
	APÊNDICE.....	170

1 INTRODUÇÃO

A promoção do uso racional dos medicamentos tem sido uma das principais diretrizes preconizadas pela Organização Mundial da Saúde no sentido de orientar as políticas nacionais de medicamentos. Para alcançar este objetivo, é fundamental a participação ativa e consciente dos profissionais responsáveis pela prescrição e dispensação dos medicamentos (médicos, odontólogos e farmacêuticos), além da ampla disseminação junto à população de informações corretas para a qual tem importância estratégica a participação de todos os profissionais da saúde.

A conscientização e assistência do profissional farmacêutico representa uma alavanca para o reconhecimento social, salarial e remete-nos à garantia de uma melhoria significativa na atenção ao usuário do medicamento, conseqüentemente uma melhoria na qualidade de vida da população. Essa conscientização é capaz de auxiliar a saúde pública – que, aliás, é o objetivo existencial de todos os profissionais da área da saúde. Estes em ação conjunta multiprofissional têm como objetivo comum promover a saúde e a vida do ser humano. Em conseqüência disto, o lucro financeiro e o reconhecimento profissional se estabelecem.

Historicamente, a manipulação é parte integrante da prática farmacêutica que, de acordo com a Lei nº 5991, o conceito de farmácia é: estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outro equivalente de assistência médica (BRASIL, 1973).

O farmacêutico sempre exerceu, em todos os tempos, como ainda exerce, uma importantíssima função social, mormente, no Brasil, onde, nos velhos tempos, a farmácia foi um centro de irradiação cultural de destacada importância. As farmácias existiram, por séculos, e a indústria como é hoje, não tem mais do que

cem anos. Com a implantação da indústria, a manipulação de medicamentos nas farmácias diminuiu, gradualmente.

O período de mudanças ocorreu, entre as décadas de 40 e 50, devido justamente ao crescimento da indústria farmacêutica, em todo o mundo. Com o aparecimento das grandes epidemias, as farmácias magistrais não estavam preparadas para atender a demanda e, com isto, criaram-se políticas para a promoção de capital estrangeiro que, na época trouxeram, novas tecnologias para a produção de medicamentos em grandes quantidades, fazendo assim, com que estes medicamentos tivessem uma melhor estabilidade e podendo permanecer por mais tempo no mercado, antes de serem consumidos.

Thomaz (2001) relata que a decadência da farmácia magistral foi um processo gradual que aconteceu ao longo das décadas de 30 a 50. Por volta de 1957, embora raras nas grandes cidades, as farmácias do interior ainda eram predominantemente magistrais. A partir de 1960, tornaram-se inexistentes. Somente na década de 80, iniciou-se um movimento para que houvesse um resgate da farmácia magistral e conseqüentemente do farmacêutico.

As farmácias magistrais têm representado alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos, pois além de proporcionarem à população o acesso a fórmulas oficinais e a fórmulas personalizadas, manipulam fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas, por preços muito mais acessíveis.

Segundo Brasil (2007a) a responsabilidade pela qualidade dos produtos farmacêuticos é do fabricante, que deverá assegurar a confiabilidade dos mesmos com relação aos fins para os quais tenham sido produzidos, não colocando os pacientes em risco, em função de sua inadequabilidade em termos de segurança, qualidade e eficácia.

Assim sendo, os critérios de identidade, pureza, teor e estabilidade tradicionalmente utilizados no controle de qualidade de medicamentos, são parâmetros indicativos de qualidade, mas não são suficientes para assegurar a eficácia clínica dos mesmos (GIL, 2007; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

Dentro da visão de qualidade biofarmacêutica é atribuição do controle de qualidade assegurar a qualidade e segurança dos medicamentos por meio da realização de estudos de equivalência farmacêutica, bioequivalência e biodisponibilidade que visam garantir que a dose contida na forma farmacêutica

atingirá os locais de ação no organismo e apresentará o efeito terapêutico desejado (PRISTA, 1988; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995; STORPIRTIS et al., 1999).

Os ensaios de dissolução *in vitro* para formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações. Conhecimentos relacionados à permeabilidade, dissolução e farmacocinética devem ser considerados para a definição de especificações de dissolução (BROLLO, 1994; MORETTO, 1999).

O mercado farmacêutico é constituído por inúmeros produtos de variadas formulações, contendo um único princípio ativo ou associações de vários deles, além de produtos similares. Além disso existem as terapias alternativas, que utilizam fitoterápicos, produtos homeopáticos e outros. Dessa forma, torna-se impossível conhecer os medicamentos disponíveis na sua totalidade, assim como os esquemas terapêuticos empregados na clínica diária (CAMARGO; ZANINI; CIOLA-SANCHEZ, 1991; CIOLA-SANCHEZ, 1993; LOMELI, 1992). Dentre os medicamentos licenciados, no Brasil, nos últimos três anos, pelo Ministério da Saúde estão os agentes anti-hipertensivos representando o maior número de inovações no tratamento da hipertensão.

A maioria da população que não conhece o assunto considera quantidade elevada de medicamentos como símbolo de qualidade sanitária, deixando de lado a qualidade do produto, a sua eficácia e segurança (LUNDE, 1989).

O captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), é um fármaco bastante empregado na terapêutica em esquemas de monoterapia ou em associações para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial. Também é utilizado na insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética. (KOROLKOVAS, 2006). É comercializado no mercado nacional na forma farmacêutica comprimidos, apresentando-se em várias dosagens. Uma alternativa ao esquema terapêutico da hipertensão tem sido a utilização de captopril cápsulas que são comercializadas somente pelas farmácias magistrais. A monografia para captopril cápsulas não é oficializada nos códigos farmacopeicos brasileiro e americano.

2 JUSTIFICATIVA

O mercado nacional está repleto de especialidades farmacêuticas contendo o mesmo fármaco, oriundas de diferentes laboratórios, que possivelmente adotam critérios diversos de fabricação. Sabe-se que a disponibilidade dos medicamentos pode ser alterada por fatores ligados ao fármaco, à formulação ou aos processos de fabricação. Associado a esse contexto no segmento da indústria de medicamentos, a Resolução – RDC nº 135 aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos e, estabelece, entre outros, procedimentos que visam comprovar a equivalência terapêutica de medicamentos aparentemente similares disponíveis à população brasileira (BRASIL, 2003a).

A atividade terapêutica não depende apenas da atividade intrínseca do fármaco, mas fundamentalmente da sua formulação e forma farmacêutica. Quando uma substância ativa é administrada por via oral, sob a forma sólida, esta deve dissolver-se no conteúdo gastrintestinal para que a absorção sistêmica ocorra. A avaliação do comportamento de liberação do fármaco da forma farmacêutica bem como da sua biodisponibilidade é de extrema importância, tendo em vista que variações na intensidade da absorção, determinada geralmente pela velocidade de dissolução da forma farmacêutica, podem levar a níveis plasmáticos sub terapêuticos, terapêuticos ou tóxicos (DELUCIA; SERTIÉ, 2004; STORPIRTIS, 1996).

Considerando todos os aspectos sociais e econômicos do ramo farmacêutico, verifica-se que o número de farmácias magistral sofreu um aumento significativo, nestes últimos anos, com conseqüente especialização dos profissionais da área. Foram implantadas novas tecnologias, surgiram distribuidoras que passaram a oferecer matérias-primas em quantidades acessíveis, proporcionando, assim, oportunidade aos profissionais médicos de fazerem a prescrição do medicamento de forma personalizada; ao paciente, a oportunidade de comprar seus

medicamentos a um custo inferior e também a oportunidade de manipular medicamentos não existentes no mercado.

É reconhecido que o controle de qualidade é fundamental para manter o cliente satisfeito com o produto adquirido, bem como o estabelecimento com boa reputação. Por outro lado, a implantação de sistemas de controle de qualidade em farmácias magistral, a curto prazo, encontra certa limitação, quando se deparam com os custos de equipamentos utilizados, pois nas indústrias farmacêuticas utilizam-se equipamentos sofisticados de alto custo, como cromatógrafos a líquido, a gás, espectrofotômetros nas regiões ultravioleta e infravermelha, dissolutores, dentre outros.

A avaliação da qualidade dos medicamentos, disponíveis no mercado, é iniciativa importante, principalmente para as ações dos órgãos de Vigilância Sanitária na ocorrência de suspeita ou denúncia de medicamentos adulterados, falsificados, com falha terapêutica e com alteração no aspecto e nas propriedades físico-químicas. Para o paciente, a administração de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia é imprescindível, garantindo seu bem estar físico, social e mental e a melhoria na sua qualidade de vida (PEIXOTO et al., 2005).

Dentre os medicamentos manipulados pelas farmácias da região do sul de Minas Gerais, encontra-se o captopril, na forma farmacêutica cápsula, usado para o tratamento da hipertensão uma das principais necessidades da população a ser atendida. Em formulações deste tipo é necessário que o fármaco seja liberado para que esteja disponível para a absorção. Caracteriza-se, portanto, essa etapa como ponto importante para se evidenciar diferenças significativas entre produtos manipulados provenientes de processos de manipulação distintas.

As Farmacopéias Brasileira, 4ª edição (F. BRAS. IV) e Americana, 30ª edição (USP 30) preconizam a técnica espectrofotométrica na região do ultravioleta para determinação da porcentagem de cedência no ensaio de dissolução para captopril na forma farmacêutica comprimidos. Na Farmacopéia Brasileira 4ª edição relata-se o comprimento de onda 212 nm e utilização de ácido clorídrico 0,1 M como meio de dissolução. Por outro lado, a Farmacopéia Americana 30ª edição preconiza o comprimento de onda 205 nm e como meio de dissolução ácido clorídrico 0,01 M (F. BRAS., 2002; UNITED, 2007).

Face a falta de padronização do ensaio de dissolução apresentado pelos códigos oficiais para a forma farmacêutica comprimidos contendo captopril e

considerando que cápsulas de gelatina, de modo geral, rompem-se rapidamente expondo o seu conteúdo e, dependendo da tecnologia de fabricação e dos diluentes presentes na formulação pode-se esperar que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o desejado UNITED (2007), torna-se imprescindível o estudo da liberação de captopril cápsulas, produzidas em farmácias magistrais além da avaliação de testes de qualidade destes medicamentos.

3 OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo o estudo envolvendo do perfil de dissolução de cápsulas contendo captopril, visando a padronização do ensaio de dissolução e avaliação da qualidade das cápsulas em relação ao peso médio, desintegração, identificação, limite de dissulfeto de captopril, uniformidade de conteúdo e doseamento, e, a proposta de monografia farmacopeica para captopril na forma farmacêutica cápsulas.

Para a realização das etapas de análise, foram executados ensaios de qualidade na matéria-prima candidata a padrão secundário de captopril frente a um padrão primário (substância química de referência) tais como: caracterização, identificação, ensaios de pureza, identificação e doseamento.

Para realização do perfil de dissolução de captopril, na forma farmacêutica cápsulas, foram consideradas as condições de pH do meio de dissolução, os tipos de aparelhagens e a velocidade de agitação do meio de dissolução para selecionar as condições empregadas no ensaio de dissolução, bem como a validação dos procedimentos de dissolução e de método analítico a ser utilizado para quantificação do princípio ativo.

Em paralelo, avaliações qualitativas e quantitativas das propriedades químicas e físicas dos comprimidos do medicamento referência foram realizadas para verificar seu comportamento nas condições otimizadas do ensaio de dissolução comparativamente à forma farmacêutica cápsula.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

A hipertensão arterial é uma doença crônica que apresenta elevado custo médico-social, pois é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Integra a quinta causa de internação hospitalar, possuindo uma alta prevalência em idosos (PEIXOTO et al., 2005). Corresponde a um aumento da pressão arterial, sendo a de pressão arterial sistólica (PAS) acima de 140 mmHg e da diastólica (PAD) acima de 90 mmHg, aferidas em momentos distintos. Esse aumento constitui um grande fator de risco para as doenças cardiovasculares, a exemplo, o acidente vascular cerebral (AVC) (PEIXOTO et al., 2005).

A doença é considerada um distúrbio comum que, se não for tratado de modo efetivo, resulta em acentuado aumento da probabilidade de trombose coronariana, acidentes vasculares cerebrais e insuficiência renal. Até 1950, aproximadamente, não existia nenhum tratamento eficaz e o desenvolvimento dos agentes anti-hipertensivos que restauraram a expectativa de vida do indivíduo, representou um grande sucesso terapêutico (RANG et al., 2004).

A hipertensão representa um problema singular na terapêutica. Em geral, trata-se de uma doença permanente que causa poucos sintomas até um estágio avançado. Para um tratamento eficaz, é necessário consumir diariamente medicamentos que podem ser de alto custo e que freqüentemente produzem efeitos adversos. Assim, o médico deve estabelecer, com certeza, se a hipertensão é persistente e exige tratamento, e deve excluir as causas secundárias de hipertensão que poderiam ser tratadas por meio de procedimentos cirúrgicos definitivos. A persistência da hipertensão, sobretudo em indivíduos com leve elevação da pressão arterial, deve ser estabelecida pela constatação de pressão arterial elevada em pelo

menos três consultas diferentes. A monitoração ambulatorial da pressão arterial pode constituir o melhor indicador de risco e, portanto, da necessidade de tratamento na hipertensão leve (KATZUNG, 2005).

Uma vez estabelecida a presença de hipertensão, deve-se considerar a questão da necessidade ou não de tratamento, bem como a escolha dos fármacos a serem utilizados. O nível de pressão arterial, a idade e o sexo do paciente, a gravidade da lesão de órgãos (quando presente) em consequência da pressão arterial elevada e a presença de fatores de risco cardiovascular devem ser todos considerados (KATZUNG, 2005).

A conduta terapêutica a ser escolhida depende do diagnóstico, do quadro clínico apresentado e das condições sócio-econômicas do paciente, podendo ser de natureza não medicamentosa, medicamentosa e cirúrgica. Esquemas terapêuticos caros, complicados e inconvenientes resultam em baixa adesão (OPARIL, 1993; WAJNGARTEN, 1999).

No mercado nacional, há mais de 250 especialidades farmacêuticas, com único princípio ativo ou associação de dois ou mais princípios ativos, sendo portanto uma das patologias contra a qual a medicina dispõe das mais variadas opções terapêuticas, fazendo da hipertensão arterial a causa mais freqüente de prescrição de medicamentos (COUTO; BOTTEOU, 1991; ESQUINAZI, 1996; KOROLKOVAS, 2006).

O programa Farmácia Popular faz parte da política do Ministério da Saúde para ampliar o acesso da população aos medicamentos, beneficiando as pessoas que têm dificuldade para realizar tratamentos por causa do custo dos remédios. A Farmácia Popular do Brasil foi instalada e presta seus serviços à população desde 2004. Estão disponíveis nessa rede 84 medicamentos, com desconto de até 85% oferecendo medicamentos que atendem às doenças que ocorrem com maior freqüência, dentre essas, a hipertensão (BRASIL, 2007b).

Uma vez tomada a decisão de tratar, deve-se elaborar um esquema terapêutico, e o paciente deve ser instruído quanto à natureza da hipertensão e à importância do tratamento. A escolha dos fármacos é determinada pelo nível da pressão arterial, pela presença e gravidade das lesões dos órgãos-alvo e presença de outras doenças. A pressão arterial elevada e grave com complicações potencialmente fatais exige um tratamento mais rápido, com fármacos mais potentes. Entretanto, a maioria dos pacientes com hipertensão essencial apresenta

pressão arterial elevada durante meses ou anos, sendo mais apropriado iniciar a terapia de modo gradual (KATZUNG, 2005).

É essencial instruir o paciente sobre a história natural da hipertensão e a importância do tratamento, e também sobre os efeitos colaterais potenciais dos medicamentos. As consultas de acompanhamento devem ser freqüentes o suficiente para convencer o paciente de que o médico considera grave a doença. A cada consulta de acompanhamento, deve-se reforçar a importância do tratamento e estimular o paciente a fazer perguntas, particularmente no que concerne às doses ou aos efeitos colaterais dos medicamentos. Outros fatores que podem melhorar a aderência ao tratamento consistem em simplificar os esquemas posológicos e fazer com que os pacientes procedam à monitoração de pressão arterial em casa (KATZUNG, 2005).

Sabe-se que o maior problema da farmacoterapia é a adesão ao tratamento, e que muitos pacientes abandonam a terapêutica por apresentarem sintomas decorrentes dos efeitos colaterais dos medicamentos usados, quando assintomáticos antes do tratamento. Por essa razão, na terapia farmacológica da hipertensão arterial deve-se levar em conta a manutenção da qualidade de vida, evitando sempre que possível restringir as atividades habituais do paciente (COUTO; BOTTEOU, 1991; WAJNGARTEN, 1999).

Segundo Oparil (1993) o tratamento anti-hipertensivo está indicado para pacientes com medidas de PAD maior ou igual a 95 mmHg e para aqueles com elevações entre 90 e 94 mmHg (hipertensão limítrofe) associadas às complicações cardiovasculares e/ou fatores de risco adicionais. Já o comitê do II Consenso Brasileiro sobre o tratamento da hipertensão arterial concluiu que o estabelecimento do tratamento farmacológico deve ser feito para pacientes cuja PAD esteja em 100 mmHg e o não farmacológico para pacientes com cifras abaixo dessa, sem a presença de lesões em órgão alvo ou fatores de riscos adicionais. Quando a PAD estiver entre 100 e 110 mmHg o tratamento farmacológico deve ser indicado se houver a presença de lesões ou fatores de risco associados (BRASIL, 1994).

O tratamento envolve medidas não-farmacológicas (por exemplo, aumento da atividade física, redução do sal e da gordura saturada da dieta com aumento no consumo de frutas e fibras, redução do peso corporal e do consumo de álcool), seguidas da introdução gradativa de fármacos, começando por aqueles que

possuem comprovado benefício e menor probabilidade de produzir efeitos colaterais (RANG et al., 2004).

O tratamento da hipertensão arterial tende a ser cada vez mais individualizado, devido ao aumento da variedade de medicamentos disponíveis associados à rápida expansão do conhecimento sobre os efeitos desejáveis e indesejáveis dos mesmos, bem como sobre a heterogênea fisiopatologia dessa enfermidade.

Muitas vezes, com a monoterapia é possível obter o controle da pressão arterial (mais de 50% dos casos de hipertensão nos estágios 1 e 2) com um mínimo de efeitos colaterais, porém quando não se obtém sucesso dessa maneira, deve-se adicionar ou substituir por agentes de classe farmacológica diferente, até que se obtenha um regime de tratamento ideal (OPARIL, 1993).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, o tratamento farmacológico da hipertensão arterial deve ser estratificado em fases da seguinte maneira:

Fase I – Tratamento não farmacológico (mantido em todas as fases).

Fase II – Monoterapia.

Fase III – Aumentar a dose, substituir o medicamento ou associar um segundo medicamento.

Fase IV – Associar um segundo ou terceiro medicamento (BRASIL, 1994).

Após o início do tratamento, o paciente deve ser acompanhado pelo seu médico a cada uma a quatro semanas, afim de ajustar a dose do agente anti-hipertensivo e a cada três a quatro meses, uma vez atingido o controle da pressão, para avaliação do quadro clínico bem como dos efeitos colaterais (OPARIL, 1993).

Os agentes indicados como de primeira escolha são os diuréticos e beta bloqueadores, pois em ensaios clínicos controlados de longo prazo foram os únicos capazes de reduzir a morbimortalidade cardiovascular. Não devem ser empregados dessa maneira se existir alguma contra indicação específica ou se não forem bem tolerados, ou ainda se existirem indicações especiais para outros agentes (OPARIL, 1993).

O Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Assistência à Saúde, juntamente com o Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde – Universidade Federal do Rio de Janeiro, desenvolveram uma publicação intitulada Controle da Hipertensão Arterial – Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço para contribuir

na modificação de métodos de ensino e nas atitudes da prática clínica, visando à melhoria das condições de saúde da população de hipertensos (BRASIL, 1993). Nessa publicação, há uma proposta de protocolo para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial, que cita os seguintes princípios gerais a serem obedecidos:

- observar as contra indicações e os efeitos colaterais dos medicamentos e orientar o paciente adequadamente;
- iniciar a terapêutica com a menor dose do medicamento escolhido e aumentá-la gradativamente;
- antes de modificar a terapêutica, observar se a ausência de resposta positiva não está associada a fatores como não adesão do paciente, aumento de peso corporal, ingestão excessiva de sal ou de álcool, hipertensão arterial secundária, uso concomitante de outros medicamentos com efeito hipertensivo;
- esclarecer o paciente sobre a doença e sobre os objetivos do tratamento;
- observar as condições sócio-econômicas do paciente, verificando se o medicamento escolhido não interfere em suas atividades diárias.

Além dos princípios gerais citados, há a indicação de tratamento escalonado compatível com o apresentado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, porém pré-estabelecendo os medicamentos a serem usados nas citadas fases, observando evidentemente, as contra-indicações e efeitos colaterais de cada um deles:

Fase I – Diuréticos benzotiazídicos em monoterapia.

Fase II – Adição de beta bloqueadores adrenérgicos.

Fase III – Adição de vasodilatadores.

Fase IV – Adição de inibidores dos canais de cálcio ou inibidores da ECA (BRASIL, 1994).

A fase I deve ser iniciada com menor dose do medicamento escolhido e, aumentando-a gradativamente até que se alcance o resultado desejado ou que apareçam efeitos colaterais indesejados ou, ainda, até que se chegue à dose máxima recomendada. As fases subsequentes são adições de outros medicamentos pré-determinados (BRASIL, 1994).

Apesar do programa de tratamento ter eficácia clínica comprovada por estudos randomizados, facilitar o cálculo de custos, permitir a comparação de resultados, facilitar a detecção de efeitos colaterais dos medicamentos de primeira

escolha a longo prazo por serem esses extensivamente conhecidos, permitir a retirada do primeiro medicamento quando alcançado o controle da pressão arterial, muitas críticas foram feitas por não considerar a individualidade de cada paciente (BRASIL, 1994).

O ajuste das doses dos medicamentos deve ser gradual e, se for necessária a associação de dois ou mais medicamentos, o uso de diuréticos é sempre indicado, pois estes potencializam o efeito da maioria dos anti-hipertensivos (GIORGI, 1999).

Após período longo de controle pressórico, deve ser tentada, de forma criteriosa, uma redução progressiva das doses diárias utilizadas (KOLMAN JÚNIOR et al., 1995).

Nos idosos, frente às alterações orgânicas próprias do envelhecimento, manifestações atípicas de doenças bem como a presença de doenças concomitantes, é comum o aparecimento de hipotensão postural e pseudo-hipertensão devido à calcificação e ao endurecimento da artéria braquial (JARDIM; WAJNGARTEN, 1995). Assim, a escolha do medicamento anti-hipertensivo deve ser criteriosa, geralmente iniciada a monoterapia com 50% da dose recomendada, visto que o maior benefício do tratamento anti-hipertensivo ocorre para esse grupo de pacientes (GIORGI, 1999).

O tratamento da hipertensão arterial apresenta boa relação custo-efetividade, sendo esta relação entre os custos do tratamento e os efeitos sobre a saúde, medidos em anos de vida ganhos. Com base nesse conceito, Giorgi (1999) relata que “o jovem tem seu custo reduzido pela produtividade adicional e que os anos adicionados à população mais idosa podem aumentar os custos do tratamento pelo aumento da demanda de cuidados.....”, podendo deduzir então que a relação custo-efetividade é menor para população idosa, demonstrada com um custo/ano de vida ganho de US\$ 5200 para a população de 55 anos, contra US\$ 4000 para a de 35 anos.

Dentre os meios utilizados para a avaliação da medicação anti-hipertensiva tem-se a Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas, que é um método auscultatório e/ou oscilométrico, com acurácia variável e boa correlação com as medidas intra-arteriais e que pode também estimular a adesão ao tratamento, porém não existem evidências de que este método deva ser usado rotineiramente (BRASIL, 1994; ROCHA, 1999).

Em estudo realizado por Labbadia; Cury Júnior (1997) ficou claro que não basta apenas controlar cifras tensionais de um paciente hipertenso, mas o estabelecimento de um programa de atenção a esse paciente, com a participação de uma equipe multiprofissional, envolvendo médicos, psicólogos, enfermeiros e nutricionistas, é essencial para a melhoria da qualidade de vida do mesmo. Embora o farmacêutico não tenha sido incluído nessa equipe, é evidente a necessidade desse profissional que é o mais capacitado para exercer a assistência farmacêutica aos usuários de medicamentos.

A participação do farmacêutico na equipe multiprofissional tem sido consolidada, e a sua proximidade da comunidade reforça a implementação de projetos no combate à hipertensão, tendo como local de realização a própria farmácia e a aplicação de uma nova prática: a atenção farmacêutica (RENOVATO; TRINDADE, 2004).

Face a abrangência da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial, seu controle em grandes populações constitui uma das principais medidas preventivas em que se deve investir, evidenciando dessa forma, a necessidade da investigação da situação atual do uso de medicamentos anti-hipertensivos em nosso meio.

Os benefícios terapêuticos alcançados com o tratamento farmacológico nos tipos de hipertensão em que é indicado, são comprovados por diversos estudos que mostraram a redução das complicações assim como da morbimortalidade cardio e cerebrovasculares, especialmente para idosos e portadores de hipertensão sistólica isolada, para os quais os resultados são mais evidentes (BRASIL, 1994; ESQUINAZI, 1996; OPARIL 1993).

4.2 CAPTOPRIL

A descoberta do captopril, como primeiro fármaco anti-hipertensivo, inibidor da ECA foi realizada com base em estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca, da espécie *Bothrops jararaca*, por Sérgio Ferreira e Rocha e Silva (1965) na Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo, em Ribeirão Preto-SP, os quais evidenciaram efeitos hipotensores do veneno (BARREIRO; FRAGA, 2001).

A partir destes resultados, Ondetti, Cushmen e Rudin, trabalhando nos laboratórios Squibb, estudando os efeitos de peptídeos mais simples, desenhados a partir do conhecimento do mecanismo de controle da pressão sanguínea envolvendo o sistema renina-angiotensina, foram capazes de descobrir o captopril, um potente inibidor de natureza peptóide (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Pertencente à classe dos inibidores da ECA, o captopril é indicado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

4.2.1 Características físico-químicas e químicas

O planejamento molecular do captopril fundamentou-se, de maneira geral, na construção de unidades peptídicas simples, elaboradas a partir da unidade terminal do substrato natural da ECA, a angiotensina I, em uma estratégia de identificação de um protótipo dirigido ao sítio-ativo. Um dos primeiros derivados ativos foi a succinil-prolina, que apresentou um IC_{50} de 330 mM (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Este derivado peptóide foi otimizado pela introdução de um grupamento metila em α à ligação peptídica, o qual apresentou um valor de IC_{50} sobre a ECA isolada de pulmão de coelho da ordem de 22 mM. Finalmente o captopril, um peptóide com a função mercapto terminal, foi obtido pela introdução do grupo tiol primário, substituindo o carboxilato da unidade succinila de forma a favorecer a interação com o zinco presente no sítio ativo da ECA, apresentando um $IC_{50} = 0,02$ mM (FIGURA 1). O captopril foi o protótipo de uma série de novos agentes anti-hipertensivos, como enalapril, cilazapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril, entre outros (BARREIRO; FRAGA, 2001).

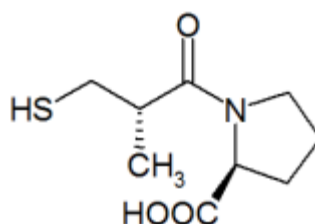


Figura 1 - Estrutura química do captopril, M.M = 217,29 g/mol (F. BRAS, 2002).

O captopril corresponde à d-3-mercaptopropanol-1-prolina. Foi o primeiro inibidor da ECA a ser introduzido na terapêutica e é considerado de primeira geração. A presença do grupo tiólico é, em parte, responsável pela maior incidência de tosse que nos seus análogos de segunda geração (KOROLKOVAS, 2006).

O captopril apresenta-se como pó cristalino branco ou quase branco sendo facilmente solúvel em água, metanol e diclorometano, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (F. BRAS., 2002). Apresenta valores de pKa 3,7 e 9,8 (THE MERCK, 2001).

O captopril possui em sua estrutura dois centros assimétricos, sendo um na subunidade pirrolidínica oriunda da (L)-prolina e o outro correspondente ao centro estereogênico da cadeia sulfídrica, substituído por um grupamento metila. O epímero deste centro estereogênico *epi*-captopril, apresentou modesta atividade inibidora da ECA, enquanto o derivado desmetilado foi dez vezes mais ativo, ilustrando o efeito nefasto à atividade que o grupamento metila provoca no *epi*-captopril fruto da configuração inadequada (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Geralmente estes inibidores apresentam anel heterocíclico de cinco membros, às vezes fundido com outro de sete, unido a uma longa cadeia lateral. Via de regra apresentam dois grupos ácidos, um deles latente, por encontrar-se esterificado. *In vivo*, por ação das esterases, o grupo éster é hidrolisado, principalmente no fígado, liberando o segundo grupo ácido. Os que têm um grupo ácido esterificado são, portanto, pró-fármacos. Em geral são ativos, ou mais ativos, apenas os compostos que têm dois grupos ácidos livres. Os nomes oficiais dos pró-fármacos terminam em pril; os dos fármacos ativos, em prilato (KOROLKOVAS, 2006).

A intensidade da ação farmacológica e, portanto, a potência dos inibidores da ECA dependem da força de ligação do ligante zinco e do número de locais ligantes adicionais; isto também parece influir na cinética de eliminação (KOROLKOVAS, 2006).

O captopril apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa. Temperatura e umidade elevadas promovem a sua degradação, com conseqüente formação de seu produto de degradação, o dissulfeto de captopril, em um complexo mecanismo, envolvendo a função tiol. O captopril, veiculado em forma farmacêutica

sólida, apresenta considerável estabilidade, porém sob circunstâncias de umidade e temperatura elevadas pode sofrer degradação. Dessa forma, há 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 (MARCATTO et al, 2006).

4.2.2 Absorção

Administrado por via oral, o captopril é rapidamente absorvido do trato gastrointestinal (TGI) e tem uma biodisponibilidade de cerca de 75%. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 1 hora. Como o alimento reduz a biodisponibilidade oral do captopril em 25 a 30%, o fármaco deve ser administrado 1 hora antes das refeições (JACKSON, 2006).

A biodisponibilidade aumenta com a administração prolongada, atingindo o efeito máximo em 60 a 90 minutos. A duração da ação é de aproximadamente 6 a 12 horas, relacionada com a dose (KOROLKOVAS, 2006).

4.2.3 Distribuição

O captopril distribui-se na maioria dos tecidos corporais, com a exceção notável do sistema nervoso central (KATZUNG, 2005).

Atravessa a barreira placentária. É excretado no leite materno e liga-se fracamente (25% a 30%) às proteínas plasmáticas (KOROLKOVAS, 2006).

4.2.4 Metabolismo e eliminação

No período de 24 horas, mais de 95% da dose absorvida é eliminada pela urina, 40 a 50% na forma inalterada; o restante é o dímero dissulfeto de captopril e dissulfeto de captopril-cisteína (KOROLKOVAS, 2006).

Sofre biotransformação hepática reduzida na insuficiência hepática, com meia-vida de menos de 3 horas, aumentada na insuficiência renal (3,5 a 32 h). A meia-vida de eliminação é de 1,7 h, sendo removível por diálise (KOROLKOVAS, 2006).

4.2.5 Posologia

O capoten® medicamento referência é disponível apenas para uso oral sendo comercializado, pelas indústrias de medicamentos, sob a forma de comprimido de 12,5; 25 e 50 mg e manipulado em farmácias magistrais nas mesmas dosagens.

A dose deve ser individualizada e tomada uma hora antes das refeições.

Administrado, via oral, em adultos, para hipertensão leve a moderada, inicialmente com 25 mg duas ou três vezes ao dia, aumentando-se, de acordo com a resposta clínica após uma ou duas semanas, para 50 mg duas ou três vezes ao dia. A dose deve ser reduzida na insuficiência renal. Os diuréticos reforçam a resposta terapêutica.

Administrado, via oral, em adultos para insuficiência pós-infarto do miocárdio, inicialmente com 6,25 mg, seguidos de 12,5 mg três vezes ao dia. A dose pode ser aumentada até três vezes ao dia. Na insuficiência cardíaca não-relacionada ao infarto do miocárdio, inicia-se 25 mg com três vezes ao dia, podendo-se aumentar para 50 mg três vezes ao dia após uma ou duas semanas. Como dose máxima, 450 mg/dia.

Para crianças menores de 12 meses, inicialmente 0,01 mg/kg, aumentando-se de acordo com a resposta clínica. A dose recomendada é de 0,5 a 1 mg/kg/24 h em três ou quatro administrações. A dose máxima recomendada é de 4 mg/kg/24 h.

Para crianças maiores de 12 meses, iniciar com 0,15 mg a 0,20 mg/kg/dose, dobrando-se a dose a intervalos de duas horas até que a hipertensão

seja controlada. Para manutenção, 1,5 a 2,0 mg/dose, em duas ou três administrações ao dia. Como dose máxima, 75 mg três vezes ao dia (KOROLKOVAS, 2006).

4.2.6 Interação com outros fármacos

O captopril acarreta aumento reversível nas concentrações e na toxicidade de lítio sérico (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

O uso de captopril com álcool, diuréticos ou outros fármacos produtores de hipotensão podem acarretar efeitos hipotensores aditivos (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

Antiácidos podem diminuir a biodisponibilidade do captopril (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

O uso concomitante de indometacina e captopril, pode reduzir os efeitos anti-hipertensivos do captopril (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

O captopril interage com ciclosporina, diuréticos poupadores de potássio, medicamentos contendo potássio, substâncias contendo altas concentrações de potássio, substitutos do sal ou suplementos de potássio podendo acarretar hiperpotassemia (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

A administração conjunta de captopril com depressores da medula óssea pode resultar em risco aumentado de desenvolvimento de neutropenia potencialmente fatal e/ou agranulocitose (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

Os estrogênios juntamente, por induzirem retenção de líquido, podem aumentar a pressão arterial. Simpatomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos do captopril (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

4.2.7 Contra-indicações

O uso dos inibidores da ECA está contra-indicado durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez, devido ao risco de hipotensão fetal, anúria e insuficiência renal, algumas vezes associadas a malformações ou morte do feto, e durante a lactação (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

Os efeitos tóxicos de menor gravidade mais tipicamente observados consistem em alteração do paladar, erupções cutâneas alérgicas e febre medicamentosa, que podem ocorrer em até 10% dos pacientes. A incidência desses efeitos adversos pode ser menor com os inibidores da ECA de ação prolongada (KATZUNG, 2005).

4.2.8 Precauções

Deve-se levar em consideração a relação risco/benefício quando existem os seguintes problemas médicos: angioedema, depressão da medula óssea, diabetes melito, doença auto-imune grave, estenose da artéria renal, hiperpotassemia, insuficiência cerebrovascular, insuficiência coronária, insuficiência renal, sensibilidade ao fármaco, transplante renal (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

Exige-se também cautela em pacientes com grave restrição dietética de sódio ou que precisem de diálise (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

Recomenda-se que a terapia anterior com diuréticos seja suspensa dois a três dias antes de iniciar o tratamento com inibidor da ECA, exceto em pacientes com hipertensão acelerada ou maligna ou hipertensão difícil de controlar (KATZUNG, 2005; KOROLKOVAS, 2006).

4.2.9 Reações adversas

A princípio, o captopril foi utilizado em doses que, retrospectivamente, eram excessivas. Nessas altas doses, causavam exantemas, distúrbio paladar, neutropenia e proteinúria maciça. Estes efeitos adversos podem ser atribuídos a presença de um grupo sulfidril na molécula, mais do que à própria inibição da ECA. Outros inibidores da ECA que carecem de grupo sulfidril não produzem esses efeitos. Por outro lado, os efeitos adversos diretamente relacionados com a inibição da ECA são comuns a todas as substâncias de classe. Incluem hipotensão,

particularmente após a primeira dose e, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca que foram tratados com diuréticos de alça, nos quais o sistema renina-angiotensina encontra-se altamente ativado. O efeito adverso persistente mais comum consiste em tosse seca, possivelmente em decorrência do acúmulo de bradicinina na mucosa brônquica (RANG et al., 2004).

Outras reações que podem ocorrer são: febre, dor nas articulações, dor no peito, angioedema das extremidades, face, lábios, mucosa, língua, glote e/ou laringe, hiperpotassemia, pancreatite, cefaléia, diarreia, disgeusia, fadiga, náusea e proteinúria (KOROLKOVAS, 2006).

4.2.10 Mecanismo de ação

Os inibidores da ECA, mais corretamente chamada de dipeptidil carboxipeptidase I, constituem recente inovação no campo de agentes anti-hipertensivos, podendo ainda ser utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), por terem ação vasodilatadora (KOROLKOVAS, 2006).

O efeito essencial desses agentes no sistema renina-angiotensina é inibir a conversão da angiotensina I relativamente inativa para angiotensina II ativa. Portanto os inibidores da ECA atenuam ou eliminam as respostas à angiotensina I, mas não à angiotensina II. Sob este aspecto, os inibidores da ECA são fármacos altamente seletivos. Não interagem diretamente com outros componentes do sistema renina-angiotensina, e os principais efeitos farmacológicos e clínicos derivam da supressão da síntese da angiotensina II (JACKSON, 2006).

A angiotensina II possui uma variedade de efeitos que contribui para a elevação da pressão sangüínea. A angiotensina II provoca contração das arteríolas e estimula a liberação de aldosterona pelo córtex adrenal; por sua vez, a aldosterona estimula a reabsorção de Na^+ nos rins. Como resultado da redução da síntese da angiotensina II, o captopril apresenta dois mecanismos importantes de ação: vasodilatação e redução da retenção de Na^+ (CURTIS; PUGSLEY, 2004).

Esta inibição resulta em diminuição na angiotensina II e aldosterona circulantes e aumento compensatório nos níveis de angiotensina I e renina. Em

conseqüência, não ocorre vasoconstrição e diminui a pressão arterial. Eles reduzem também a resistência arterial periférica (KOROLKOVAS, 2006).

O captopril é indicado para tratar pacientes com: hipertensão, insuficiência cardíaca, após infarto do miocárdio, pacientes que correm alto risco de cardiopatia isquêmica, nefropatia diabética e insuficiência renal progressiva (RANG et al., 2004).

4.3 DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

A extensão de absorção do fármaco depende da velocidade com que o processo de dissolução ocorre, ou seja, pode-se estabelecer uma relação direta entre a dissolução e a eficácia clínica do produto farmacêutico, uma vez que, para difundir-se em líquidos do TGI e atravessar as membranas biológicas, o fármaco deve apresentar-se dissolvido (ABDOU, 1989; BANAKAR, 1992).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, da dissolução ou solubilização do mesmo em condições fisiológicas e de sua permeabilidade por meio das membranas do TGI. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho *in vivo* (FERRAZ; CONSIGLIERI; STORPIRTIS, 1998; KHAN, 1996; ROLIM, 2001).

Atualmente o ensaio de dissolução é um requisito considerado fundamental na indústria farmacêutica para assegurar a qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral. É utilizado para garantir a qualidade lote-a-lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento mesmo após determinadas modificações. Além disso, permite a otimização das mesmas na fase de desenvolvimento, estudos de estabilidade, monitoramento dos processos de fabricação, bem como o estabelecimento de correlações *in vivo in vitro* (BANAKAR, 1992; COHEN et al., 1990; DRESSMAN et al., 1998; SKOUG et al., 1996).

A dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica pode ser influenciada por diversos fatores como o processo de fabricação, as variações de

formulação (tipo ou qualidade de excipiente), teor de umidade e propriedades físico-químicas do próprio fármaco (SKOUG et al., 1996).

O ensaio de dissolução foi inicialmente introduzido na USP XVIII (1970), na qual constaram especificações para sete produtos, sob a forma de comprimidos. Na USP 30 encontram-se mais de 500 monografias confirmando a importância do ensaio de dissolução (UNITED, 2007).

4.3.1 Fatores que influenciam a dissolução e os resultados do teste

Os métodos adotados para o estudo de dissolução *in vitro*, devem constituir modelos experimentais capazes de refletir o mais próximo possível as condições *in vivo*, especialmente aquelas que podem afetar a velocidade de dissolução e, portanto, a biodisponibilidade dos fármacos no organismo. Para que os parâmetros do teste *in vitro* sejam estabelecidos, é importante o conhecimento dos fatores fisiológicos e físico-químicos, bem como a correlação de seus resultados com os parâmetros farmacocinéticos obtidos pelos estudos *in vivo*. Nos casos em que há a possibilidade de se estabelecer adequadamente essa correlação, o ensaio de dissolução *in vitro* torna-se fundamental para prever a biodisponibilidade do produto farmacêutico (DRESSMAN et al., 1998; SERRA, 1998).

Inúmeras são as variáveis que podem modificar os resultados de um ensaio de dissolução. Todas devem ser consideradas, mas algumas devem ser rigorosamente monitoradas para obtenção de resultados confiáveis. Vários dos fatores mencionados a seguir são interdependentes, o que faz com que sua análise seja bastante complexa (MARCOLONGO, 2003).

4.3.1.1 Relacionados com o fármaco e formulação

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o solvente. É o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (ABDOU, 1989; STORPIRTIS, 1999). Pode

ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, seguido de agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Um fármaco dissolverá mais rápido quanto maior for a sua área de superfície, ou seja, quanto menor for o tamanho de suas partículas. Por essa razão, muitos fármacos se encontram micronizados, de forma a facilitar a sua dissolução e, conseqüentemente, sua absorção. Entretanto, existem alguns casos em que a diminuição do tamanho das partículas não apresenta vantagens para a absorção. Nos casos em que há degradação do fármaco nos líquidos gástricos, a redução do tamanho das partículas é contra-indicada (LEVY, 1963). Outros fatores que também exercem influência na área de superfície são a forma da partícula e sua densidade (ABDOU, 1989).

O estado amorfo, cristalino e a existência de polimorfos (cristais com arranjos espaciais diferenciados que apresentam diferentes propriedades físicas) são alguns dos fatores a se considerar. Geralmente, substâncias amorfas são mais solúveis que as cristalinas, assim como as substâncias anidras são mais solúveis que as hidratadas do mesmo fármaco (GIBALDI, 1991; YATES, 1992). A formação de sais (principalmente sódicos e potássicos) é um recurso muito utilizado para aumentar a solubilidade de um ácido fraco. O mesmo acontece com sais ácidos de bases fracas, mas também é possível a formação de um sal pouco solúvel (GIBALDI, 1991). A formação de ésteres geralmente leva a uma redução na dissolução (YATES, 1992). Outro fator a ser considerado é a presença de impurezas (STORPIRTIS et al., 1999).

Cápsulas de gelatina, de modo geral, rompem-se rapidamente expondo seu conteúdo aos líquidos do TGI, mas a tecnologia de fabricação e os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado. A dissolução de comprimidos depende, primariamente, da desintegração dos comprimidos e dos grânulos (para aqueles comprimidos que desintegram). Comprimidos revestidos, sejam eles de revestimento entérico ou não, devem ter o revestimento rompido antes que possam sofrer desintegração e posterior dissolução (GIBALDI, 1991).

Praticamente todos os excipientes envolvidos na formulação exercem alguma influência na dissolução, seja ela negativa ou positiva. Lubrificantes insolúveis, por exemplo, retardam o processo de dissolução, assim como a utilização

de aglutinante na granulação úmida (conforme aumenta a concentração utilizada, diminui a dissolução). Já o aumento da concentração de amido que atua como diluente e desintegrante, tende a facilitar a dissolução (ABDOU, 1989; WOOD, 1967). Os diluentes, na realidade, podem aumentar ou diminuir a taxa de absorção conforme suas próprias características físico-químicas. A utilização de polímeros hidrossolúveis e gelatina como ligantes têm mostrado um aumento nas taxas de dissolução de fármacos pouco solúveis (BANAKAR, 1992; GIBALDI, 1991). Um outro fator a ser considerado é a adsorção do fármaco a componentes da formulação (BANAKAR, 1992).

O tipo de granulação utilizada via seca ou via úmida tem impacto significativo na dissolução. Há relatos, por exemplo, em que foi possível aumentar a solubilidade de compostos pouco solúveis utilizando a técnica de *spray-drying* para aplicar uma solução diluída de solvente ao fármaco contendo desintegrantes adequados (TAKEUCHI; HANDA; KAWASHIMA, 1987). De modo geral, a granulação úmida favorece a dissolução de fármacos pouco solúveis por conferir a eles características mais hidrofílicas (ABDOU, 1989). A força de compressão é uma variável complexa que pode afetar a dissolução de diferentes formas. Uma das possíveis respostas para essa questão foi apresentada por Smith (1971), que afirma que quando as partículas tendem a se ligar durante o processo de compressão, a dissolução pode diminuir. Por outro lado, quando as partículas não se ligam, a taxa de dissolução pode aumentar. Em outras palavras, significa que a taxa de dissolução depende das mudanças no tamanho de partícula ou de área de superfície durante o processo de compressão (SMITH; BAKER; WOOD, 1971). O comportamento da dissolução frente a comprimidos produzidos utilizando diferentes forças de compressão varia conforme a formulação e as características de seus componentes (KHAN; RHODES, 1972).

4.3.1.2 Relacionados com o equipamento

As diversas aparelhagens oferecem condições de trabalho diferentes dependendo do seu mecanismo. Conseqüentemente, parâmetros como velocidade de agitação e meio de dissolução podem diferir significativamente entre

aparelhagens (BANAKAR, 1992). As aparelhagens 1-cesta e 2-pá são as mais utilizadas. A aparelhagem cesta tem a vantagem de confinar a forma farmacêutica a uma área limitada, enquanto a mantém imersa no meio. Isso é essencial para conseguir uma melhor reprodutibilidade do método. Também é vantajoso para cápsulas que tendem a flutuar e podem ter sua superfície em contato com o meio reduzida (ABDOU, 1989). A principal desvantagem é a deposição de material na tela. Quando as cápsulas são testadas pela aparelhagem da pá elas tendem a flutuar (MARCOLONGO, 2003).

O eixo do elemento de rotação (cesta ou pá) deve coincidir em todos os pontos com o eixo central da cuba, sendo permitido no máximo um desvio de ± 2 mm, desde que isso não afete a velocidade de agitação (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990). O ideal é que as hastes rodem sem excentricidade (sem se desviar desse eixo) perceptível (ou significativa). De modo geral, desvios superiores aos citados causam um aumento na taxa de dissolução (BANAKAR, 1992).

O ideal é que não haja nenhum tipo de vibração no sistema, uma vez que ela pode alterar o vazão laminar e introduzir energia dinâmica indesejável, o que, eventualmente, pode causar mudanças significativas na cinética de dissolução de alguns produtos (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990). Por isso, os dissolutores devem ser posicionados em bancadas niveladas e livres de vibração oriunda de outros equipamentos (VANKEL, 1999).

A taxa de dissolução é diretamente afetada pela velocidade de agitação, uma vez que a espessura da camada de difusão é inversamente proporcional à velocidade de agitação (BANAKAR, 1992). Velocidades de agitação baixa e alta podem ser utilizadas para notar diferenças dependendo da formulação a ser testada (WOOD, 1967), já que vários fatores e as características de cada formulação podem influenciar a extensão em que a velocidade de agitação afeta a dissolução (ABDOU, 1989). Uma variação de 4-5% nas velocidades é permitida pela farmacopéia americana (UNITED, 2007).

Devem ser observadas as especificações farmacopéicas para posicionamento da haste dentro da cuba, obedecendo-se os limites estabelecidos, já que o mau alinhamento pode causar distúrbios tão significativos no vazão, que a taxa de dissolução pode variar $\pm 25\%$ de teste para teste (BANAKAR, 1992).

A posição de amostragem pode interferir em maior ou menor grau nos resultados da dissolução dependendo do tamanho das partículas de desintegração

do produto e da diferença de densidade entre as partículas e o meio de dissolução. As farmacopéias trazem a indicação de qual é o local mais apropriado para retirar alíquotas do meio de dissolução (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990). A introdução de coletores de amostra também pode causar modificações na hidrodinâmica do sistema (BANAKAR, 1992).

É permitido o uso de um dispositivo para auxiliar que formas farmacêuticas que tendem a flutuar (principalmente cápsulas) permaneçam no fundo da cuba de dissolução. Normalmente essas peças são de aço inoxidável. Embora a hélice seja a forma mais utilizada, existem outras que podem ser aplicadas sem que haja nenhum prejuízo ao processo de dissolução (SOLTERO et al., 1989).

4.3.1.3 Relacionados ao meio de dissolução

O volume apropriado do meio de dissolução depende principalmente da solubilidade do fármaco. De forma a minimizar os efeitos do gradiente de concentração e manter as condições *sink*, a concentração do fármaco não deve exceder 10-15% da sua solubilidade máxima no meio selecionado. Para a maioria dos fármacos, com exceção daqueles pouco solúveis, cerca de 1 litro de meio é suficiente (ABDOU, 1989).

A presença de gases dissolvidos no meio de dissolução pode gerar vários problemas. Eles podem afetar o pH e impedir o vazão adequado do meio de dissolução, provocar mudanças no movimento das partículas e diminuir o contato entre o líquido e o sólido formando pequenas bolhas na superfície da forma farmacêutica, uma vez que os gases podem formar bolhas durante mudanças de temperatura (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990; VANKEL, 1999). A solubilidade de gases no meio de dissolução também depende da temperatura. O meio pode ser devidamente desaerado/desgasificado por aquecimento a 45 °C seguido por filtração a vácuo, por sonicação a 37 °C, por ebulição seguida de esfriamento da água, ou por borbulhamento de gás hélio no meio (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990; QURESHI; MCGILVERAY, 1995).

As bolhas de ar não têm relação com a presença de gases no meio de dissolução e podem aparecer em duas situações quando se utiliza a aparelhagem

da cesta, ao descer a cesta no meio pode-se formar uma bolha no fundo da mesma ou ao redor da forma farmacêutica prejudicando a dissolução (VANDEL, 1999).

O pH no TGI varia entre 1,0 a 7,8. Dessa forma, na escolha do pH do meio deve-se considerar, principalmente, o tipo de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (imediate ou não) e o sítio de absorção do mesmo. Nem sempre o pH que favorece a absorção é aquele em que o fármaco melhor se dissolve (STORPIRTIS, 1999). Permite-se uma variação de 0,05 unidades em relação ao especificado no ensaio de dissolução de cada monografia (ABDOU, 1989).

A evaporação do meio pode ser minimizada aquecendo-se o meio a 37 °C antes de introduzi-lo na cuba de dissolução (MARCOLONGO, 2003).

Normalmente temperaturas elevadas favorecem a dissolução e a solubilidade do fármaco, dessa forma, recomenda-se que a temperatura do teste seja monitorada para não permitir grandes variações, no máximo meio grau, da temperatura considerada adequada (geralmente 37 °C) (MARCOLONGO, 2003).

De modo geral, quanto maior for a viscosidade do meio, mais lenta será a dissolução, uma vez que as moléculas dissolvidas têm seu trânsito dificultado pela viscosidade, principalmente nos processos controlados por difusão (BANAKAR, 1992).

As variáveis, força iônica/pressão, estão intimamente relacionadas. Geralmente um aumento nos valores de força iônica ou pressão osmótica favorecem a dissolução (ABUZARUR-ALOUL et al., 1997; KHAN, 1996).

Os tensoativos orgânicos (sais biliares) normalmente são aniônicos ou não iônicos, com valores de EHL (equilíbrio hidrofílico-lipofílico) entre 16 e 20 (ABUZARUR-ALOUL et al., 1997). Dessa forma, a opção pelo uso de tensoativos pode levar esses fatores em consideração, quando se deseja aproximar o teste *in vitro* da situação *in vivo*. Os tensoativos diminuem a tensão superficial entre o sólido e o meio de dissolução favorecendo a dissolução, e podem ser utilizados mesmo abaixo da concentração micelar crítica (ABDOU, 1989).

4.3.1.4 Relacionados com o meio ambiente

Durante a estocagem o produto pode passar por mudanças nas suas características físico-químicas que podem, de alguma forma, afetar o seu desempenho *in vitro* e *in vivo* (RODRIGUES, 1999). Por isso é importante que o produto seja mantido nas condições indicadas pelo fabricante. Um outro aspecto muito importante em relação à estocagem é a embalagem, que deve proteger o produto da melhor forma possível (MURTHY; GHEBRE-SELASSIE, 1993). O grau em que os produtos podem ser afetados pela estocagem depende dos componentes da formulação. Um dos principais fatores que afetam a dissolução de produtos estocados é a umidade presente antes da compactação e a sensibilidade dos excipientes (ABDOU, 1989).

4.3.1.5 Relacionados com o método analítico

Os filtros utilizados não devem absorver o fármaco, nem liberar partículas de material para a solução (PEZOA; CONCHA; GAETE, 1990).

O método analítico deve estar validado para o procedimento. Na grande maioria das monografias farmacopéicas o método espectrofotométrico é preconizado, embora tenha aumentado o desenvolvimento de métodos cromatográficos, principalmente cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (MARCOLONGO, 2003).

4.3.2 Desenvolvimento do ensaio de dissolução

A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de obter o máximo poder discriminativo e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Os maiores desafios encontrados no desenvolvimento de um método de dissolução apropriado para um determinado produto são: seleção da aparelhagem mais adequada à formulação em estudo e as condições de teste, tais como meio de

dissolução, volume de meio, velocidade de agitação, especificações, tempo para amostragem e perfis de dissolução (MARQUES; BROWN, 2002).

O meio e a aparelhagem escolhidos devem resultar em um teste que é discriminativo, exato, robusto, e fácil de ser transferido a outros laboratórios. Se as condições escolhidas para o teste forem incomuns, esta escolha deve ser justificada e resultados analíticos que suportem a decisão feita devem ser fornecidos. O ensaio de dissolução mais adequado é aquele que reflete mudanças feitas na formulação, no processo de fabricação, ou nas características físico-químicas do fármaco (tamanho de partícula, área superficial, polimorfos ou estados de hidratação), quando essas mudanças influenciam significativamente a solubilidade ou atividade *in vivo* do produto. A não ser que exista correlação *in vivo* – *in vitro* para o produto, mudanças ou diferenças no comportamento de dissolução podem ou não ter reflexo no desempenho do produto *in vivo* (MARQUES; BROWN, 2002).

Em relação à estabilidade da forma farmacêutica, o ensaio de dissolução deve refletir os efeitos de temperatura, tempo, umidade, degradação e luz no produto (MARQUES; BROWN, 2002).

A estabilidade da substância em solução deve ser considerada desde os primeiros passos do desenvolvimento, uma vez que essa propriedade limita a faixa de pH na qual o teste pode ser otimizado. Esta determinação deve ser realizada a 37 °C durante 2 horas para formulações de liberação rápida e o dobro do intervalo entre dosagens para formulações de liberação modificada. A estabilidade da solução conservada a 25 °C deve ser medida após 24 horas, visando determinar se as amostras podem ser deixadas armazenadas durante a noite antes da análise. O critério de aceitação frequentemente utilizado nessa análise corresponde a um máximo de 2% de degradação no decorrer do experimento. Entretanto, como esse limite foi estabelecido arbitrariamente pode não ser apropriado para todos os casos (SKOUG et al., 1997).

Em seguida deve ser escolhido o método analítico para fazer a quantificação do fármaco em solução. O método deve ser suficientemente sensível para determinar com exatidão a quantidade da substância na amostra. Devido à facilidade de automação e rapidez no tempo de análise os métodos espectrofotométricos (UV-VIS) são os mais utilizados nos testes de rotina (SKOUG et al., 1997).

O método que utiliza cesta é rotineiramente utilizado para cápsulas, com agitação de 50 a 100 rpm. O método que utiliza pás é frequentemente utilizado para comprimidos e cápsulas, com agitação de 50 ou 75 rpm. Outras velocidades de agitação e outras aparelhagens podem ser utilizados com justificativa, sempre comparando-se os resultados obtidos com o aparelho normalmente utilizado para o caso em particular (MARQUES; BROWN, 2002).

Quando da utilização de cestas e pás, a velocidade de agitação deve ser mantida dentro da faixa de 25 a 150 rpm. Velocidades fora dessa faixa não são geralmente aceitas por causa de problemas hidrodinâmicos em velocidades abaixo de 25 rpm e por causa de turbulência com velocidades acima de 150 rpm. Para formas farmacêuticas sólidas que formam cone embaixo da pá a 50 rpm, esse cone pode ser reduzido aumentando a velocidade da pá para 75 rpm. Velocidade de 100 rpm também pode ser utilizada desde que com justificativa. Perfis de dissolução que mostram que o fármaco dissolve de maneira inapropriada (muito rápido ou muito lento) podem ser utilizados como justificativa para aumentar ou diminuir a velocidade da aparelhagem (MARQUES; BROWN, 2002).

A seleção do meio de dissolução é feita considerando-se, em parte, a solubilidade e a faixa de dosagem do fármaco de maneira a assegurar que as condições *sink* sejam atendidas. As condições *sink* devem ser mantidas para evitar que a velocidade de dissolução seja influenciada, artificialmente, pela aproximação da saturação durante a realização do teste. Meios que não atendam a essa exigência podem ser utilizados desde que sejam mais discriminativos e com justificativa apropriada (MARQUES; BROWN, 2002).

Os meios de dissolução típicos são: ácido clorídrico (entre 0,1 e 0,001 M), tampão acetato (pH entre 4,1 e 5,5; 0,5 M), tampão fosfato (pH entre 5,8 e 8,0; 0,05 M), água purificada, soluções de polisorbatos 20, 40, 60 e 80, soluções de lauril sulfato de sódio, soluções de óxido de laurilmetilamina, soluções de cetrimida, soluções de sais biliares, combinações de tensoativos e ácidos ou tampões, fluido gástrico simulado sem enzimas, fluido intestinal simulado sem enzimas (MARQUES; BROWN, 2002).

Água purificada pode ser utilizada como meio de dissolução, mas não é o meio ideal por várias razões: a qualidade da água pode variar dependendo da fonte e o pH pode variar em função do dia e também durante o teste. Água não possui capacidade tamponante e o pH do meio pode variar à medida que o fármaco

dissolve. Além disso, como água não é um meio representativo do TGI, ela não é considerada um meio fisiologicamente relevante. A utilização de água como meio de dissolução se justifica principalmente porque ela não exerce nenhuma ação corrosiva no equipamento e apresenta freqüentemente resultados comparáveis àqueles obtidos quando se utiliza um meio ácido (ABDOU, 1989; MARQUES; BROWN, 2002).

Para pás e cesta, o volume de meio de dissolução é de 500 mL até 1000 mL, com 900 mL sendo o volume mais utilizado. O volume pode ser aumentado para 2 ou 4 litros, dependendo da concentração e das condições *sink* do princípio ativo, mas justificativa apropriada deve ser apresentada (MARQUES; BROWN, 2002).

As especificações para quantidade de fármaco dissolvido envolvem uma quantidade mínima dissolvida em determinado intervalo de tempo. O objetivo de estabelecer especificações de dissolução é garantir a consistência dos resultados entre lotes e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade. O conhecimento relacionado à solubilidade, permeabilidade, dissolução e farmacocinética deve ser considerado para a definição de especificações de dissolução. Para medicamentos novos, as especificações de dissoluções devem ser baseadas nos dados obtidos a partir do lote utilizado para a realização do ensaio de biodisponibilidade chamado de biolote (BRASIL, 2003c). As especificações incluem a definição de tempos limite de dissolução e fração dissolvida, do número de unidades a incluir em cada ensaio e do respectivo critério de aceitação (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Muitas monografias estabelecem que não menos de 75% do fármaco devem estar dissolvidos em 45 minutos (variação típica de 30 a 60 minutos). Essa especificação está baseada na premissa que não existem problemas significativos de bioequivalência entre vários lotes de um mesmo produto quando 75% do fármaco estão dissolvidos em água a 37 °C em 45 minutos, utilizando tanto a aparelhagem cesta a 100 rpm ou pás a 50 rpm (MURTHY; GHEBRE-SELASSIE, 1993). Além das especificações de cada monografia, as farmacopéias trazem também especificações em diferentes níveis pelos quais as amostras podem passar e os respectivos critérios de aceitação para cada nível.

4.3.3 Validação

A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados (BRASIL, 2003b).

Para a garantia da qualidade analítica dos resultados, todos os equipamentos utilizados na validação devem estar devidamente calibrados e os analistas devem ser qualificados e adequadamente treinados.

Nenhum dos objetivos dos ensaios de dissolução será devidamente alcançado se o teste não for confiável e apresentar, no mínimo, precisão, exatidão e repetitividade dos resultados. O conhecimento dos fatores que afetam a dissolução e seu controle favorece a obtenção de resultados reprodutíveis (MARCOLONGO, 2003).

Os elementos exigidos para a validação deste tipo de teste são precisão e exatidão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação, faixa de linearidade também podem ser exigidos, dependendo das características do teste (ICH, 1996; BRASIL, 2003b).

A especificidade e seletividade, interferência do placebo pode ser determinada utilizando amostras da mistura de excipientes equivalente a menor e maior dose presente na forma farmacêutica. As amostras são analisadas utilizando a aparelhagem e o meio especificado no método por no mínimo 1 hora a 150 rpm. A porcentagem de interferência é calculada por meio da comparação com solução padrão correspondente a 100% da dose que está sendo avaliada (MARQUES; BROWN, 2002).

A faixa de linearidade é, geralmente, estabelecida utilizando-se cinco soluções padrão do fármaco, com concentração variando de $\pm 20\%$ da concentração mais baixa até $\pm 20\%$ da concentração mais alta que pode ocorrer durante a liberação da dose da forma farmacêutica. Linearidade é calculada por meio de programas de regressão pelo método dos quadrados mínimos (MARQUES; BROWN, 2002).

Na exatidão, em geral utiliza-se o fármaco na forma pura a $\pm 20\%$ da concentração mais baixa até $\pm 20\%$ da concentração mais alta que é esperada durante a liberação a partir da forma farmacêutica em estudo. A recuperação deve estar entre 95% e 105% das quantidades pesadas (MARQUES; BROWN, 2002).

Durante a validação de métodos de dissolução, reprodutibilidade e precisão intermediária devem ser avaliadas. A precisão deve ser determinada na faixa de dosagem do produto. Se possível, a precisão intermediária deve ser realizada utilizando-se um lote bem caracterizado do produto com faixa estreita de uniformidade de dose. A estabilidade das soluções do padrão e da amostra deve ser verificada durante um período de tempo especificado, comparando com uma solução padrão recém preparada a cada intervalo de tempo (ICH, 1996).

A faixa aceitável para estabilidade da solução é entre 98% e 102%. A validação da amostragem manual *versus* amostragem automática é feita pela retirada da amostra do copo simultaneamente por método manual e automático a cada intervalo de tempo (MARQUES; BROWN, 2002).

A influência do filtro é avaliada comparando-se resultados obtidos com solução padrão filtrada, centrifugada e não tratada. Para que o filtro possa ser utilizado, os resultados obtidos com a solução padrão filtrada devem estar próximos (entre 98% e 102%) da concentração inicial da solução padrão não tratada e da solução da amostra centrifugada (MARQUES; BROWN, 2002).

4.3.4 Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução pode ser definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo t , expressa como porcentagem da área do retângulo que corresponderia a 100% de dissolução no mesmo tempo. Normalmente é feita uma comparação entre o tempo necessário para que determinadas proporções do fármaco estejam liberadas na solução (KHAN, 1975).

A eficiência de dissolução pode apresentar uma gama de valores dependendo dos intervalos de tempo escolhidos. De qualquer forma, para realizar comparações, é necessário estabelecer previamente o intervalo e aplicá-lo a todas as formulações testadas. É necessário garantir que todo o conteúdo de fármaco da

formulação esteja disponível para solubilização e não haja qualquer tipo de interação ou adsorção do fármaco por excipientes (KHAN, 1975).

O conceito de eficiência de dissolução apresenta algumas vantagens. A primeira é que a plotagem dos dados em um único gráfico permite que se faça uma comparação rápida entre um grande número de formulações. A segunda é que esses dados podem estar, teoricamente, relacionados com dados *in vivo*. Isso caso se assuma que o grau de absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional ao da solução em contato com uma região adequada do TGI (OFOEFULE; UDEOGARANYA; OKONTA, 2001). Parece razoável que, uma vez que a disponibilidade *in vivo* é estimada por integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas, os resultados da dissolução *in vitro* sejam expressos da mesma forma (KHAN, 1975). Entretanto, já foi possível demonstrar que a associação entre os dados de eficiência de dissolução e disponibilidade biológica não é tão simples como se imaginava (VAUGHAN; TUCKER, 1976).

4.3.5 Sistema de classificação biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), proposto por Gordon Amidon e colaboradores (AMIDON; LERNERNÃS; SHAH, 1995), assume que tanto a solubilidade quanto a permeabilidade são parâmetros chaves que controlam a absorção dos fármacos. Os fármacos são então subdivididos em quatro categorias:

classe I: fármacos de alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP)

classe II: fármacos de baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP)

classe III: fármacos de alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP)

classe IV: fármacos de baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP)

Essa classificação pode ser usada para determinar especificações de dissolução *in vitro*. A solubilidade de um fármaco é determinada pela dissolução da dosagem mais alta de um medicamento em 250 mL de uma solução tampão de pH entre 1,0 a 8,0. Um fármaco é considerado altamente solúvel quando o resultado, em volume, da relação dose/solubilidade é menor ou igual a 250 mL (BRASIL, 2003c).

O SCB sugere que, para fármacos de AS e AP (classe I) e para alguns fármacos de AS e BP (classe III), a obtenção de 85% de dissolução em HCl 0,1 M, em até 15 minutos ou menos, pode garantir que a biodisponibilidade do fármaco não é limitada pela dissolução. Nestes casos, o passo limitante da velocidade de absorção do fármaco é o esvaziamento gástrico. Para fármacos de BS e AP (classe II), a dissolução pode ser o passo limitante da velocidade de absorção e uma correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV) pode ser esperada. Perfis de dissolução obtidos em meios de dissolução diferentes são recomendados para medicamentos que contém fármacos desta categoria. Para fármacos de AS e BP (classe III), a permeabilidade é o passo limitante da velocidade de absorção, podendo-se esperar, no máximo, uma CIVIV limitada, dependentes das velocidades relativas de dissolução e do trânsito intestinal. Os fármacos que se enquadram na classe IV (BS e BP), geralmente apresentam problemas significativos na liberação a partir de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. (BRASIL, 2003c).

Pesquisas estabelecendo CIVIV entre dados de dissolução *in vitro* e biodisponibilidade *in vivo*, objetivando minimizar estudo *in vivo* têm apresentado importância fundamental, não apenas no âmbito científico como também na indústria de medicamentos (UPPOR, 2001).

O teste de dissolução *in vitro* é um método importante e muito utilizado para determinar a qualidade do produto farmacêutico e às vezes avaliar a performance clínica do medicamento. A utilização da dissolução *in vitro* como substituto da biodisponibilidade *in vivo* é considerada muito atrativa e tem sido demonstrada para vários produtos. A CIVIV pode ser aplicada como um substituto para estabelecer bioequivalência, minimizando o número de estudos de bioequivalência, ou seja, um teste simples como a dissolução *in vitro*, pode substituir um estudo em seres humanos (SKOUG et al., 1996; UPPOR, 2001).

A RE nº 897/2003 BRASIL (2003d) descreve casos em que a bioequivalência pode ser substituída pela equivalência farmacêutica. Por exemplo, no caso de medicamentos genéricos de liberação imediata, comprimidos e cápsulas de liberação modificada (retardada ou prolongada) com várias dosagens, mesma forma farmacêutica e formulações proporcionais, fabricados pelo mesmo produtor, no mesmo local de fabricação, o estudo de bioequivalência deverá ser realizado com a maior dosagem ficando isentas desse estudo as de menor dosagem, casos os perfis de dissolução dos fármacos, entre todas as dosagens, sejam comparáveis

conforme o guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (BRASIL, 2003c).

A comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um todo empregando método modelo independente. Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2). Com o fator f_1 , calcula-se a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis. O fator f_2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis. Dois perfis de dissolução são considerados semelhantes quando o valor de f_1 estiver entre 0 a 15 e f_2 entre 50 a 100 (BRASIL, 2004).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 MATERIAL

5.1.1 Equipamentos

- Aparelho de ponto de fusão GEHAKA modelo PF1500
- Aparelho de ultra-som UNIQUE modelo USC 2800A
- Balança eletrônica KERN modelo 410 precisão (0,0001 g)
- Balança eletrônica MARTE modelo AL 500 precisão (0,001 g)
- Bomba de vácuo NOVA TÉCNICA modelo NT 613
- Cromatógrafo SHIMADZU modelo série 10 VP, com detector UV/Vis, com sistema de integração CLASS-VP 5.05, bomba LC-ADVP, desgaseificador DGU-14 A, injetor manual 7725i com loop de 20 µL, detector SPD-10AVP, válvula FCV-10ALVP, forno de coluna CTO-10AVP e controlador SCL-10AVP ver. 5.33.
- Desintegrador ÉTICA modelo 301
- Dissolutor NOVA ÉTICA modelo 299/6
- Durômetro NOVA ÉTICA modelo 298
- Espectrofotômetro UV/Vis SHIMADZU modelo UV-1601PC
- Estufa ICAMO modelo 5
- Forno de secagem LINN ELEKTRO THERM
- Friabilômetro ÉTICA modelo 300.1
- Micropipetas BOECO, JENCONS SEALPETTE e BRAND
- Polarímetro WXG-4
- Potenciômetro MARCONI modelo PA 200
- Sistema de purificação de água TKA modelo LAB-UPW

5.1.2 Reagentes e materiais

Foram utilizados reagentes de grau p.a. e reagentes de grau cromatográfico.

- Ácido acético (Proquímios)
- Ácido clorídrico (Vetec)
- Ácido fosfórico (Vetec)
- Ácido nítrico (Vetec)
- Ácido sulfúrico (Quimex)
- Cloreto de mercúrio (Synth)
- Diclorometano (Isofar)
- Difenilcarbazona (Biotec)
- Etanol (Dinâmica)
- Hidróxido de sódio (Nuclear)
- Iodo (Isofar)
- Metanol (Vetec)
- Nitrato de chumbo (Vetec)
- Tioacetamida (Vetec)
- Tolueno (Isofar)
- Coluna C-18, 10 cm de comprimento, 4,6 mm de diâmetro interno e 5 µm de tamanho de partícula (Supelco)
- Pré-coluna LC-18 com 2 cm de comprimento, 4,6 mm de diâmetro interno e 5 µm de tamanho de partícula (Supelco)
- Dispositivos de politetrafluoroetileno (PTFE) de 13 mm de diâmetro e 0,45 µm de porosidade (Millipore)
- Membrana de celulose regenerada de 47 mm de diâmetro e porosidade de 0,45 µm (Sartorius)
- Papel de filtro quantitativo faixa azul JP42 (Vetec)

5.1.3 Substâncias químicas de referência

- Captopril padrão primário (Farmacopéia Brasileira) com teor declarado de 99,61%, lote 1001;
- Dissulfeto de captopril (FAFAR-UFMG) com teor declarado de 94% lote 052211;
- Captopril padrão secundário (Pharma Nostra) com teor de 99,13% lote 5103-04-201C validade 06/07.

5.1.4 Amostras

Medicamento referência Capoten® 25 mg comprimidos (BRISTOL-MYERS SQUIBB) Lote: 6J0078, Validade: 08/2008.

Para o desenvolvimento do trabalho foram utilizados medicamentos de 3 farmácias magistrais, todos na forma farmacêutica cápsula contendo 25 mg de captopril.

- Farmácia magistral A

Lote: 06II13, Validade: 01/2007

Excipientes: aerosil 1%, talco 99%

- Farmácia magistral B

Lote: 20061708, Validade: 02/2007

Excipientes: aerosil 1%, lactose 99%

- Farmácia magistral C

Lote: 024495, Validade: 03/2007

Excipientes: estearato de magnésio 0,5%, aerosil 1%, lauril sulfato de sódio 1,5%, talco 30,0%, amido 67,0%

5.1.5 Programas estatísticos

Para tratamento estatístico dos dados foram utilizados os programas Origin Graphics versão 3.0 e Sisvar versão 4.0.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência

De acordo com a Farmacopéia Brasileira a técnica CLAE foi utilizada para o ensaio de pureza e doseamento do padrão secundário e para identificação, ensaio de pureza, doseamento, uniformidade e dissolução das cápsulas de captopril e do medicamento referência.

Condições cromatográficas:

- Coluna: C-18 (10 cm x 4,6 mm, 5 μ m)
- Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55)
- Vazão: 1 mL/min.
- Volume de injeção: 20 μ L
- Comprimento de onda de detecção: 220 nm (identificação, ensaio de pureza, doseamento e uniformidade) e 212 nm (dissolução e validação)
- Temperatura do forno: 25 °C
- Cromatógrafo a líquido com detector UV/VIS

5.2.1.1 Preparo da fase móvel

Transferiram-se para béquer de 1000 mL, com auxílio de proveta, 450 mL da solução de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e 550 mL de metanol grau cromatográfico e homogeneizou-se por agitação magnética.

5.2.1.2 Procedimento

A fase móvel foi filtrada em sistema de filtração contendo membrana de celulose regenerada de 47 mm de diâmetro e porosidade de 0,45 μm , sendo, posteriormente, desaerada em banho de ultra-som. O sistema cromatográfico foi estabilizado por cerca de 60 minutos. As soluções foram filtradas utilizando-se dispositivos de politetrafluoroetileno (PTFE) de 13 mm de diâmetro e 0,45 μm de porosidade e injetadas utilizando-se injetor manual.

5.2.2 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta

De acordo com a F. Bras. IV e a USP 30 a espectrofotometria na região do ultravioleta é utilizada para determinação da porcentagem de cedência no ensaio de dissolução para captopril na forma farmacêutica comprimidos (F. BRAS, 2002; UNITED, 2007).

Foram traçados os espectros de absorção do padrão primário de captopril, na faixa de 200 a 400 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm, para verificação do comprimento de onda de máxima absorção do fármaco. Foram utilizados ácido clorídrico 0,1 M, 0,01 M e fase móvel descrita em 5.2.1.1 como solventes.

5.2.3 Aferição do padrão secundário por cromatografia líquida de alta eficiência

O padrão secundário de captopril foi aferido com o captopril padrão primário por meio de doseamento comparativo utilizando a cromatografia líquida de alta eficiência segundo parâmetros descritos na monografia do captopril comprimido constante na F. Bras. IV.

5.2.3.1 Procedimento

Pesaram-se, analiticamente, 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com fase móvel. Pesaram-se, analiticamente, 10 mg de captopril padrão primário e transferiram-se para balão volumétrico de 10 mL com auxílio de 5 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com fase móvel. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Antes de proceder as injeções, as soluções foram filtradas utilizando-se dispositivos de PTFE.

5.2.4 Testes de controle de qualidade para captopril padrão secundário

Os testes de controle de qualidade foram realizados para captopril padrão secundário segundo parâmetros descritos para matéria-prima exceto para o doseamento que foi adaptado do captopril comprimido constantes na F. Bras. IV.

5.2.4.1 Caracteres físicos

Realizou-se análise do padrão secundário quanto ao aspecto e cor.

5.2.4.2 Solubilidade

A solubilidade do padrão secundário foi verificada pesando-se 10 mg de captopril e transferindo-se para tubos de ensaio. O ensaio foi realizado considerando-se a temperatura de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Utilizou-se a classificação da F. Bras. IV descrita abaixo (TABELA 1):

Tabela 1 – Classificação dos termos descritivos de solubilidade, segundo a F. Bras. IV

Termo descritivo	Solvente
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel	Mais de 10000 partes

A solubilidade foi avaliada em água, metanol, diclorometano e soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. De acordo com a monografia, o captopril é facilmente solúvel em água, metanol e diclorometano e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos.

5.2.4.3 Faixa de fusão

Foi determinado o ponto de fusão do captopril padrão secundário em aparelho adequado. A amostra foi colocada em tubos capilares de vidro e a temperatura foi determinada com termômetro digital, sendo realizadas três determinações. A faixa de fusão deve estar compreendida entre 105 °C e 108 °C. O procedimento foi realizado em triplicata.

5.2.4.4 Poder rotatório específico

Pesaram-se, analiticamente, 2 g de captopril padrão secundário que foram transferidos para balão volumétrico de 100 mL, dissolveu-se em água isenta de dióxido de carbono e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiu-se a solução para tubo de 2 dm de comprimento. Foi feito o ajuste do zero no aparelho com água isenta de dióxido de carbono e em seguida realizou-se a leitura da amostra. De acordo com a F. Bras. IV, o poder rotatório específico $[\alpha]_{D}^{20}$ do captopril deve estar compreendido entre -156° e -161° em relação à substância dessecada. O procedimento foi realizado em cinco réplicas. O valor do poder rotatório específico a 20 °C foi calculado por meio da equação a seguir:

$$[\alpha]_{D}^{20} = \frac{100\alpha}{lc}$$

em que:

l = comprimento, em dm, do tubo do polarímetro,

c = concentração da substância expressa em porcentagem p/V,

α = poder rotatório, em graus ($^{\circ}$).

5.2.4.5 Identificação

Dissolveram-se 20 mg de captopril padrão secundário em 2 mL de água. Acrescentaram-se 0,5 mL de iodo 0,05 M. A coloração devida ao iodo desaparece imediatamente.

5.2.4.6 Limpidez da solução

O teste de limpidez da solução constitui um ensaio de pureza. Pesaram-se, analiticamente, 2 g de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL, dissolveu-se em água isenta de dióxido de carbono e completou-se o volume com o mesmo solvente. A solução deve ser límpida e incolor.

5.2.4.7 pH

Foi determinado o valor de pH em potenciômetro adequado. O pH foi determinado na solução obtida em limpidez da solução e deve estar entre 2,0 e 2,6. O procedimento foi realizado em duplicata.

5.2.4.8 Substâncias relacionadas

Solução (1). Pesaram-se, analiticamente, 50 mg do captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente.

Solução (2). Transferiu-se 1 mL da solução (1) para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com fase móvel, descrita em 5.2.1.2.

Solução (3). Pesaram-se, analiticamente, 10 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio de 50 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1, adicionaram-se 0,25 mL de iodo 0,05 M. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com fase móvel.

Foi feita uma injeção de cada solução. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1.

Nenhum pico secundário obtido com a solução 1 deve apresentar área superior à metade da área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2. A soma das áreas dos picos secundários obtidos no cromatograma da solução 1 não deve ser superior à área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2. E os três picos obtidos com a solução 3 correspondem, respectivamente, ao iodo (em excesso), ao captopril e ao dissulfeto de captopril formado.

5.2.4.9 Metais pesados

Pesou-se 1,0 g da amostra (padrão secundário) e transferiu-se para tubo de Nessler de 50 mL. Adicionaram-se aproximadamente 20 mL de água, 3 mL de tioacetamida solução reagente, 2 mL de hidróxido de sódio solução reagente e completou-se o volume para 50 mL com água. Em outro tubo, foram adicionados 2 mL de solução padrão comparativa de metais pesados (100 ppm), 3 mL de tioacetamida solução reagente, 2 mL de hidróxido de sódio solução reagente e o volume foi completado com água. No terceiro tubo foram adicionados os reagentes anteriormente descritos exceto solução padrão comparativa de metais pesados (100 ppm). Os tubos foram deixados em repouso durante cinco minutos e comparados contra fundo branco. A cor do tubo contendo a amostra não deve ser mais intensa que aquela do tubo contendo a solução padrão de metais pesados. O limite é de 0,002% (20 ppm).

5.2.4.10 Perda por dessecação

Pesou-se, analiticamente, aproximadamente 1 g de captopril padrão secundário e transferiu-se para pesa filtro previamente dessecado durante 30 minutos nas condições a serem empregadas na determinação. Pesou-se o pesa filtro, contendo a amostra. Colocou-se o pesa filtro no interior do dessecador (sob vácuo). Secou-se a amostra, na estufa, a 60 °C por 3 horas. Esfriou-se à temperatura ambiente. Pesou-se o pesa filtro, contendo a amostra. A porcentagem máxima de perda de dessecação é de 1%. O procedimento foi realizado em duplicata.

5.2.4.11 Cinzas sulfatadas

Pesou-se, analiticamente, aproximadamente 1 g do padrão secundário e transferiu-se para cadinho previamente calcinado e tarado, onde adicionaram-se 2 mL de ácido sulfúrico. Aqueceu-se brandamente sobre chapa quente até carbonização e incinerou-se a 800 °C até desaparecimento do carvão. Resfriou-se e adicionou-se 1 mL de ácido sulfúrico para umedecer o resíduo. Aqueceu-se sobre chapa quente e incinerou-se novamente. Resfriou-se e pesou-se novamente. A porcentagem de cinzas sulfatadas é de no máximo 0,2%. O procedimento foi realizado em duplicata.

5.2.4.12 Doseamento

O doseamento foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência.

As soluções padrão e amostra foram preparadas como descrito em 5.2.3.1.

Foram feitas cinco injeções de captopril padrão primário e cinco injeções do padrão secundário. O teor de captopril no padrão secundário foi calculado utilizando os valores de área obtidos. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. A faixa especificada é de 90,0% a 110,0% (F. BRAS., 2002).

5.2.5 Testes de controle de qualidade para a forma farmacêutica cápsula

Os testes de controle de qualidade foram aplicados para as cápsulas das farmácias A, B e C, com adaptação dos procedimentos e especificações da monografia do captopril comprimido (F. Bras. IV).

5.2.5.1 Aspecto

As cápsulas foram examinadas a olho nu para a descrição de suas características relacionadas à superfície e à cor.

5.2.5.2 Determinação de peso

Pesaram-se individualmente 20 cápsulas, removeu-se o conteúdo de cada uma e pesaram-se novamente. Determinou-se o peso do conteúdo de cada cápsula pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia. Com os valores obtidos, determinou-se o peso médio do conteúdo e os desvios individuais em relação ao peso médio. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 2, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (F. Bras., 1988).

Tabela 2 - Variação de peso em cápsulas duras, segundo F. Bras. IV

Forma Farmacêutica	Peso médio encontrado	Limite de variação
Cápsulas duras	até 300 mg	± 10,0%
	acima de 300 mg	± 7,5%

5.2.5.3 Desintegração

Foram utilizadas 6 cápsulas, nas seguintes condições:

- meio: água
- temperatura: $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$
- tempo: 45 minutos

Este ensaio avalia o tempo de desintegração relacionado ao processo de desagregação da forma farmacêutica.

5.2.5.4 Identificação por cromatografia em camada delgada

Para o preparo da solução padrão pesaram-se, analiticamente, 100 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente.

Para o preparo das soluções amostras das farmácias A, B e C pesaram-se, analiticamente, o equivalente a 100 mg de captopril para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se.

A cromatografia em camada delgada foi realizada conforme descrito para comprimido (F. Bras. IV). Utilizou-se sílica-gel G, como suporte e mistura de tolueno, ácido acético glacial e metanol (75:25:1) como fase móvel.

Desenvolveu-se o cromatograma. Removeu-se a placa, deixou-se secar ao ar. Nebulizou-se com difenilcarbazona mercúrica SR.

A mancha principal obtida com a solução do padrão deve corresponder em posição, cor e intensidade àquelas obtidas com as soluções das amostras.

5.2.5.5 Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência

Para o preparo da solução padrão pesaram-se, analiticamente, 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Adicionaram-se 750 µl de solução de dissulfeto de captopril descrita em 5.2.5.6. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se desta forma solução com concentração de 1000 µg/mL.

Para o preparo das soluções amostras das farmácias A, B e C. Pesaram-se, analiticamente, o equivalente a 25 mg de captopril para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se em papel de filtro quantitativo.

As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Antes de proceder as injeções, as soluções foram filtradas utilizando-se dispositivos de PTFE. Foram feitas cinco injeções do padrão e cinco injeções de cada amostra. Compararam-se os tempos de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra com aquele do pico principal da solução padrão (F. BRAS. IV).

5.2.5.6 Limite de dissulfeto de captopril

Para o preparo da solução de dissulfeto de captopril (FIGURA 2). Pesaram-se, analiticamente, 10 mg de dissulfeto de captopril substância química de referência para balão volumétrico de 10 mL com auxílio de 5 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente.

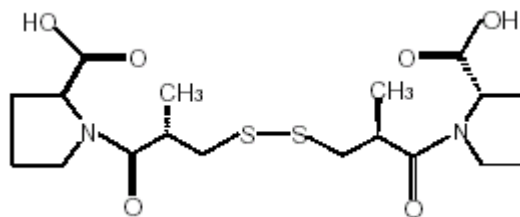


Figura 2 – Estrutura química do dissulfeto de captopril MM = 432,5 g/mol (MARCATTO et al., 2006).

Para o preparo da solução teste, transferiram-se 3 mL da solução de dissulfeto de captopril para balão volumétrico de 25 mL e completou-se o volume com fase móvel, descrita em 5.2.1.1.

Para o preparo das soluções amostras das farmácias A, B e C, as soluções amostras foram preparadas como descrito em 5.2.5.5, na concentração de 1000 µg/mL.

As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Antes de proceder as injeções, as soluções foram filtradas utilizando-se dispositivos de PTFE. Foram feitas cinco injeções da solução teste e cinco injeções de cada uma das amostras das farmácias A, B e C. O limite de dissulfeto de captopril nas amostras foi calculado utilizando os valores de área obtidos. A área do pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido na solução amostra não deve ser superior à área do pico relativo ao dissulfetode capatopril obtido na solução teste. No máximo 3,0% (F. BRAS., 2002).

5.2.5.7 Doseamento

O doseamento das cápsulas contendo captopril das Farmácias A, B e C foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência (F. BRAS. IV).

As soluções padrão e amostras foram preparadas como descrito em 5.2.5.5, na concentração de 1000 µg/mL.

As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Foram feitas cinco injeções do padrão e de cada uma das amostras. Foram calculados os valores de porcentagem do valor rotulado utilizando os valores de área obtidos. A faixa de teor especificada é de 90,0% a 110,0% do valor rotulado.

5.2.5.8 Uniformidade de conteúdo

Consiste em analisar 10 unidades individualmente, conforme indicado na monografia para o doseamento, a menos que seja diferentemente especificado no teste de uniformidade de conteúdo. Para cápsulas, exceto quando diversamente especificado na monografia individual, o produto passa o teste se a quantidade de fármaco em 9 das 10 unidades testadas para uniformidade de conteúdo estiver situada entre 85,0% e 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 estiverem fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada, mas não estiverem fora da faixa de 75,0% a 125,0%, ou 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 estiverem fora da faixa de 85,0% a 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% (F. Bras., 1996).

A F. Bras. IV preconiza para o teste de uniformidade de conteúdo do captopril comprimido a espectrofotometria na região do ultravioleta, contudo, optou-se por realizar o teste conforme indicado na monografia para o doseamento.

A solução padrão foi preparada como descrito em 5.2.5.5, na concentração de 1000 µg/mL.

Transferiu-se cada uma das 10 unidades de cada farmácia para balão volumétrico de 25 mL e adicionaram cerca de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se por papel de filtro quantitativo, obtendo-se concentração teórica de 1000 µg/mL.

As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Antes de proceder as injeções, as soluções foram filtradas utilizando-se dispositivos de PTFE. Foram realizadas cinco injeções de captopril padrão secundário e uma injeção de cada uma das dez unidades das amostras das farmácias A, B e C. A partir das áreas foram

determinados o DPR e o teor de fármaco por unidade testada, expresso em porcentagem do valor rotulado.

5.2.5.9 Desenvolvimento do ensaio de dissolução

Foram testadas diversas condições para o ensaio de dissolução, as quais estão indicadas na Tabela 3, objetivando-se a definição das condições mais adequadas.

Tabela 3 - Condições avaliadas no desenvolvimento do ensaio de dissolução para as cápsulas de captopril das farmácias A, B e C

Condição	1	2	3	4
Meio	ácido	ácido	ácido	ácido
(900 mL)	clorídrico	clorídrico	clorídrico	clorídrico
	0,1 M	0,1 M	0,01 M	0,01 M
Aparelhagem	cesta/pá	cesta/pá	cesta/pá	cesta/pá
Velocidade de	50	100	50	100
agitação (rpm)				
Método de	UV/CLAE	UV/CLAE	UV/CLAE	UV/CLAE
quantificação				

Para a análise estatística dos resultados utilizou-se delineamento inteiramente casualizado em esquema fatorial 3x2x2x2 (3 farmácias, 2 meios de dissolução, 2 velocidades de agitação e 2 aparelhagens analisadas) com 6 repetições e comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

Foram comparados os seguintes parâmetros:

- Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,1 M x ácido clorídrico 0,01 M
- Aparelhagem: pá x cesta
- Velocidade de agitação: 50 rpm x 100 rpm

5.2.5.9.1 *Preparo do ácido clorídrico 0,1 M*

Transferiram-se 17 mL de ácido clorídrico grau p.a. para balão volumétrico de 2000 mL e completou-se o volume com água purificada.

5.2.5.9.2 *Preparo do ácido clorídrico 0,01 M*

Transferiram-se 1,7 mL de ácido clorídrico grau p.a. para balão volumétrico de 2000 mL e completou-se o volume com água purificada.

5.2.5.9.3 *Preparo do padrão (quantificação por UV)*

Pesaram-se, analiticamente, 16,6 mg de padrão secundário de captopril e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de meio de dissolução (HCl 0,1 M e 0,01 M). Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se desta forma solução com concentração de 8,3 µg/mL.

5.2.5.9.4 *Preparo do padrão (quantificação por CLAE)*

Pesaram-se, analiticamente, 27,7 mg de padrão secundário de captopril e transferiram-se para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de meio de dissolução (HCl 0,1 M e 0,01M). Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiu-se alíquota de 1 mL para balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente, obtendo-se desta forma solução com concentração de 27,7 µg/mL.

5.2.5.9.5 Procedimento

Para cada condição realizou-se o perfil de dissolução, com seis cápsulas de cada farmácia, retirando-se alíquotas de 10 mL, nos tempos de 5, 10, 15, 20 e 45 minutos, e repondo-se o mesmo volume dos meios a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$:

- a) quantificação espectrofotométrica. As amostras coletadas foram filtradas em papel de filtro quantitativo. Transferiram-se 3,0 mL para balão volumétrico de 10 mL, completou-se o volume com os meios de dissolução obtendo-se solução com concentração de $8,3\text{ }\mu\text{g/mL}$ de captopril. As absorvâncias das soluções padrão e amostras foram medidas em espectrofotômetro adequado no comprimento de onda 212 nm. Calculou-se a porcentagem de cedência para cada amostra;
- b) quantificação cromatográfica. As amostras coletadas foram filtradas em papel de filtro quantitativo e, logo em seguida, em dispositivo de PTFE obtendo-se solução com concentração de $27,7\text{ }\mu\text{g/mL}$ de captopril. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1;
- c) Os perfis de dissolução das amostras das Farmácias A, B e C foram construídos, plotando-se a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo em minutos. Calculou-se a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvido *versus* tempo. A ED foi calculada utilizando o programa Origin, sendo definida como a razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos zero e quarenta e cinco minutos ($ASC_{0-45\text{ minutos}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e abcissa (tempo igual a quarenta e cinco minutos), expressa em porcentagem.

$$ED = \frac{(ASC_{0-45\text{minutos}})}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

5.2.6 Validação

A validação do método de análise por CLAE e do ensaio de dissolução nas condições padronizadas foi realizada para as cápsulas das 3 farmácias. Os parâmetros de validação foram determinados segundo MARQUES; BROWN (2002) e RE nº 899/2003 (BRASIL, 2003b).

5.2.6.1 Linearidade

Foi construída a curva de calibração para captopril padrão secundário com cinco pontos (faixa de 15 a 30 µg/mL) nas condições descritas em 5.2.1 (BRASIL, 2003b). Foram realizadas cinco injeções para cada ponto da curva (n=25).

5.2.6.1.1 Preparo da solução padrão

Pesaram-se, analiticamente, 50 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de cerca de 150 mL de meio de dissolução. Deixou-se em banho de ultra-som durante 15 minutos para completa solubilização. Posteriormente, o volume foi completado com o mesmo solvente e homogeneizou-se. A curva de calibração foi preparada a partir desta solução, utilizando bureta de 10 mL (precisão ± 0,05), conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4 - Concentração das soluções utilizadas na construção da curva analítica do captopril padrão secundário por CLAE

Solução	Volume de solução	Meio de dissolução	Concentração
---------	-------------------	--------------------	--------------

	padrão (mL)	q.s.p (mL)	($\mu\text{g/mL}$)
1	1,5	25	15
2	1,9	25	19
3	2,3	25	23
4	2,7	25	27
5	3,0	25	30

5.2.6.1.2 *Procedimento*

As soluções padrão foram filtradas como descrito em 5.2.1.2.

A curva analítica foi construída plotando-se os valores das áreas obtidas em função da concentração. A equação da reta e o coeficiente de correlação (r), bem como o DPR para as áreas de cada ponto da curva foram calculados utilizando-se o método dos mínimos quadrados.

5.2.6.2 Precisão intra-dia para o método de análise

Foram feitas seis injeções de captopril padrão secundário na concentração de 25 $\mu\text{g/mL}$, preparadas como descrito em 5.2.6.1.1. Foi calculado o DPR com os resultados obtidos ($n = 6$).

5.2.6.3 Precisão inter-dia para o método de análise

Foram feitas seis injeções, em dois dias diferentes, de captopril padrão secundário na concentração de 25 $\mu\text{g/mL}$, preparadas como descrito em 5.2.6.1.1. Foi calculado o DPR com os resultados obtidos ($n = 12$).

5.2.6.4 Precisão intra-dia para o procedimento de dissolução

Seis cápsulas de cada farmácia foram submetidas ao ensaio de dissolução, nas condições padronizadas para o ensaio de dissolução. Foi feita uma

injeção de cada amostra. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Foi calculado o DPR com os resultados obtidos (n = 6).

5.2.6.5 Precisão inter-dia para o procedimento de dissolução

Seis cápsulas de cada farmácia foram submetidas ao ensaio de dissolução, em dois dias diferentes, nas condições padronizadas para o ensaio de dissolução. Foi feita uma injeção de cada amostra. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1. Foi calculado o DPR com os resultados obtidos (n = 12).

5.2.6.6 Especificidade para o procedimento de dissolução

A especificidade foi avaliada pelo método espectrofotométrico e cromatográfico. As amostras são analisadas utilizando a aparelhagem e o meio de dissolução padronizado por 1 h a 150 rpm.

Para o preparo da solução padrão pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para cuba de dissolução, nas condições padronizadas para o ensaio de dissolução. Foi traçado espectro do padrão de captopril preparado como descrito em 5.2.5.9.5 alínea a, na faixa de 200 a 400 nm. Foi feita injeção da solução padrão de captopril preparado como descrito em 5.2.5.9.5 alínea b.

Para o preparo das soluções amostras das farmácias A, B e C uma cápsula de cada farmácia foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo dos placebos das farmácias A, B e C um placebo de cada farmácia foi submetido às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo dos placebos das farmácias A, B e C adicionados de solução padrão, pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para cuba de dissolução, juntamente com um placebo de cada farmácia, nas condições padronizadas para o

ensaio de dissolução. A solução foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Um placebo de cada farmácia foi submetido às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo das soluções das cápsulas vazias das farmácias A, B e C uma cápsula vazia de cada farmácia foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo da solução padrão de captopril adicionada de dissulfeto de captopril pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para cuba de dissolução, juntamente com 3 mL de solução de dissulfeto de captopril 1000 µg/mL preparada em metanol, nas condições padronizadas para o ensaio de dissolução. A solução foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo da solução de dissulfeto de captopril transferiram-se 3 mL de solução de dissulfeto de captopril 1000 µg/mL preparada em metanol para cuba de dissolução. A solução foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

5.2.6.7 Especificidade para o método de análise

A especificidade foi avaliada pelo método espectrofotométrico e cromatográfico.

Para o preparo da solução padrão pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de meio de dissolução. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 50 mL e completou-se o volume com meio de dissolução, obtendo-se solução com concentração de 25 µg/mL. A solução de captopril padrão secundário foi analisada em espectrofotômetro, na faixa de 200 a 400 nm e foi feita injeção da solução padrão nas condições descritas em 5.2.1.

Para o preparo dos placebos das farmácias A, B e C, um placebo de cada farmácia foi preparado e submetido às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo dos placebos das farmácias A, B e C adicionados de solução padrão, um placebo de cada farmácia foi transferido para a solução de captopril padrão que foi preparada e submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo das soluções amostras das farmácias A, B e C, uma cápsula de cada farmácia foi preparada e submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo da solução padrão adicionada de dissulfeto de captopril pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL, transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 50 mL. Foram adicionados à solução padrão 0,5 mL de solução de dissulfeto de captopril 1000 µg/mL preparada em metanol, e completou-se o volume com meio de dissolução, obtendo-se solução com concentração de 25 µg/mL de captopril e 10 µg/mL de dissulfeto de captopril. A solução foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

Para o preparo da solução de dissulfeto de captopril pesaram-se, analiticamente, cerca de 10 mg de dissulfeto de captopril substância química de referência e transferiram-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 10 mL com auxílio de 5 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiu-se 1 mL para balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com meio de dissolução, obtendo-se solução com concentração de 10 µg/mL. A solução foi submetida às condições descritas no preparo da solução padrão.

5.2.6.8 Estabilidade para o método de análise

Foram preparadas soluções de captopril padrão secundário e placebo das farmácias A, B e C respectivamente, as quais foram mantidas em temperatura ambiente, por um período de 24 h.

5.2.6.8.1 *Preparo da solução padrão*

Pesaram-se, analiticamente, cerca de 55,4 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de meio de dissolução. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com o meio de dissolução, obtendo-se solução com concentração de 27,7 µg/mL. Foi feita injeção da solução padrão nas condições descritas em 5.2.1.

5.2.6.8.2 *Preparo da solução padrão adicionada de solução dos placebos das farmácias A, B e C*

Pesaram-se, analiticamente, cerca de 55,4 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para balão volumétrico de 100 mL com auxílio de 50 mL de meio de dissolução, juntamente com placebo de cada farmácia A, B e C. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Transferiram-se 5 mL para balão volumétrico de 100 mL e completou-se o volume com o meio de dissolução, obtendo-se solução com concentração de 27,7 µg/mL. Foi feita injeção da solução padrão nas condições descritas em 5.2.1.

5.2.6.9 Estabilidade para o procedimento de dissolução

Foram preparadas soluções de captopril padrão secundário e placebo das farmácias A, B e C respectivamente, as quais foram submetidas às condições padronizadas para o ensaio de dissolução, mas por um período de 2 h.

5.2.6.9.1 Preparo da solução padrão

Pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para cuba de dissolução. Foi feita injeção da solução de captopril padrão secundário preparada como descrito em 5.2.5.9.5 alínea b.

5.2.6.9.2 Preparo da solução padrão adicionada de solução dos placebos das farmácias A, B e C

Pesaram-se, analiticamente, cerca de 25 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se, quantitativamente, para cuba de dissolução, juntamente com placebo de cada farmácia A, B e C. Foi feita injeção da solução de captopril padrão secundário preparada como descrito em 5.2.5.9.5 alínea b.

5.2.6.9.3 Solução padrão recentemente preparada

A solução de captopril padrão secundário foi preparada conforme descrito em 5.2.6.8.1. Esta solução foi utilizada para avaliar a estabilidade do método de análise e do procedimento de dissolução.

5.2.6.10 Exatidão para o método de análise

Foi avaliada por meio do porcentual de recuperação de quantidades conhecidas do captopril padrão secundário adicionadas aos placebos das farmácias A, B e C, por CLAE.

5.2.6.10.1 *Preparo da solução padrão*

Pesaram-se, analiticamente, 50 mg de captopril padrão secundário e transferiram-se para balão volumétrico de 200 mL, com auxílio de cerca de 150 mL de meio de dissolução. Deixou-se em banho de ultra-som durante 15 minutos para completa solubilização. Posteriormente, o volume foi completado com o mesmo solvente e homogeneizou-se. A partir desta solução foram preparadas as soluções padrão em triplicata, utilizando bureta de 10 mL (precisão $\pm 0,05$), conforme demonstrado na Tabela .

Tabela 5 Concentração das soluções utilizadas para avaliação de exatidão do método de análise (CLAE)

Solução	Volume de solução padrão (mL)	Meio de dissolução q.s.p (mL)	Concentração ($\mu\text{g/mL}$)
1	1,5	25	15
3	2,3	25	23
5	3,0	25	30

Foram realizadas duas injeções de cada solução padrão. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1.

5.2.6.10.2 *Preparo da solução de placebo contaminado*

Placebos das farmácias A, B e C, respectivamente, foram transferidos para as soluções de captopril padrão secundário que foram preparadas e submetidas às condições descritas em 5.2.6.10.1. Foram realizadas duas injeções de cada solução de placebo contaminado. Foi calculada a porcentagem de recuperação em cada uma das amostras de placebo contaminado.

5.2.6.11 Exatidão para o procedimento de dissolução

Foi avaliada por meio do percentual de recuperação de quantidades conhecidas do captopril padrão secundário adicionadas aos placebos das farmácias A, B e C.

5.2.6.11.1 *Preparo da solução padrão*

As soluções de captopril padrão secundário foram preparadas e submetidas às condições descritas em 5.2.6.10.1.

5.2.6.11.2 *Preparo da solução de placebo contaminado*

Placebos de cada farmácia foram submetidos às condições padronizadas para o ensaio de dissolução. Pesaram-se, analiticamente, em triplicata, 13,5 mg, 20,7 mg e 27,0 mg de captopril padrão secundário, transferindo-se para cada uma das cubas, resultando, respectivamente, nas concentrações de 15, 23 e 30 µg/mL de captopril padrão secundário. Foram realizadas duas injeções de cada solução de placebo contaminado. As condições foram aquelas descritas em 5.2.1.

5.2.7 Testes de controle de qualidade para o medicamento referência

Os testes de controle de qualidade foram aplicados no comprimido do medicamento referência segundo parâmetros descritos na F. Bras. IV.

5.2.7.1 Aspecto

Os comprimidos foram examinados a olho nu para a descrição de suas características relacionadas à forma, superfície e cor.

5.2.7.2 Determinação de peso

A determinação de peso foi realizada segundo critérios estabelecidos pela F. Bras. IV. Pesaram-se individualmente 20 comprimidos, determinou-se o peso médio e os desvios individuais em relação ao peso médio. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 6 em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (F. BRAS, 1988).

Tabela 6- Variação de peso em comprimidos, segundo F. Bras. IV

Forma Farmacêutica	Peso médio encontrado	Limite de variação
	até 80 mg	± 10,0%
Comprimidos	acima de 80 mg e até 250 mg	± 7,5%
	acima de 250 mg	± 5,0%

5.2.7.3 Dureza

O teste foi realizado conforme descrito na F. Bras. IV. Foram utilizados 10 comprimidos para o teste. O resultado foi expresso em kgf. Para teste de comprimidos, o mínimo aceitável é de 3 kgf (F. BRAS, 1988).

5.2.7.4 Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado conforme descrito na F. Bras. IV. Foram utilizados 20 comprimidos para o teste. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso (F. BRAS, 1988).

5.2.7.5 Desintegração

O teste de desintegração foi realizado segundo critérios estabelecidos pela F. Bras. IV. Foram utilizados 6 comprimidos, nas seguintes condições:

- meio: água
- temperatura: $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$
- tempo: 30 minutos

(F. BRAS, 1988).

5.2.7.6 Identificação por cromatografia em camada delgada

A solução de captopril padrão secundário foi preparada como descrito em 5.2.5.4.

Para o preparo da amostra do medicamento referência pesaram-se, analiticamente, o equivalente a 100 mg de captopril para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de metanol. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se.

O procedimento foi como descrito em 5.2.5.4.

5.2.7.7 Identificação por corrida cromatográfica

A solução de captopril padrão secundário foi preparada como descrito em 5.2.5.5.

Para o preparo da amostra do medicamento referência pesaram-se, analiticamente, o equivalente a 25 mg de captopril para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se, obtendo-se desta forma solução com concentração de 1000 µg/mL.

O procedimento foi como descrito em 5.2.5.5.

5.2.7.8 Limite de dissulfeto de captopril

A solução de dissulfeto de captopril e a solução teste foram preparadas como descrito em 5.2.5.6. A solução amostra do medicamento referência foi preparada como descrito em 5.2.7.7. O procedimento foi como descrito em 5.2.5.6.

5.2.7.9 Doseamento

O doseamento dos comprimidos contendo captopril foi realizado por cromatografia líquida de alta eficiência.

A solução de captopril padrão secundário e a solução amostra foram preparadas como descrito em 5.2.7.7.

O procedimento foi como descrito em 5.2.7.7.

5.2.7.10 Uniformidade de conteúdo

Segundo a F. Bras. IV, o teste de uniformidade de conteúdo destina-se a todos os comprimidos e consiste em determinar, o teor de fármaco em 10 unidades testadas individualmente. Exceto quando diversamente especificado na monografia, o produto passa o teste se a quantidade do fármaco em cada umas das 10 unidades testadas para uniformidade de conteúdo estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o DPR for menor ou igual a 6,0%. Se uma unidade estiver fora da faixa de 85,0% a 115,0% da quantidade declarada e nenhuma 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 uma unidade em 30 estiver fora da faixa de 85,0% e 115,0% da quantidade declarada e nenhuma unidade estiver fora da faixa de 75,0% q 125,0% da quantidade declarada e o DPR de 30 unidades testadas não exceder 7,8%. (F.BRAS., 1996).

A solução padrão de captopril padrão secundário foi preparada como descrito em 5.2.7.7.

Preparo das amostras do medicamento referência. Transferiu-se cada uma das 10 unidades previamente trituradas para balão volumétrico de 25 mL e adicionaram cerca de 15 mL de fase móvel, descrita em 5.2.1.1. Levou-se ao banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com o mesmo solvente. Homogeneizou-se e filtrou-se, obtendo-se concentração teórica de 1000 µg/mL.

O procedimento foi como descrito em 5.2.5.8.

5.2.7.11 Aplicação das condições do ensaio de dissolução no medicamento referência

Foram testadas as condições já descritas em 5.2.5.9, Tabela 3.

O teste foi realizado colocando-se, inicialmente, um comprimido em cada cuba de dissolução. Amostras de 10,0 mL foram coletadas nos tempos de 5, 10, 15,

20 e 45 minutos. Ao final de cada coleta foi feita a reposição do meio com igual volume de meio de dissolução a 37 °C.

A quantificação espectrofotométrica foi feita como descrito em 5.2.5.9.5 alínea a e a quantificação cromatográfica foi feita como descrito em 5.2.5.9.5 alínea b.

Os perfis de dissolução foram construídos como descrito em 5.2.5.9.5 alínea c.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ESPECTROS DE ABSORÇÃO

De acordo com as Figuras 3, 4, 5 e 6 verificou-se que o captopril absorve na região espectral λ 250 nm a 200 nm. Nas figuras 4, 5 e 6 a absorção máxima foi observada em λ 200 nm, entretanto, neste comprimento de onda as medidas de absorvidade não são precisas ou não são uniformes. O comprimento de onda 212 nm foi selecionado para o desenvolvimento do ensaio de dissolução com quantificação espectrofotométrica e com quantificação cromatográfica, visto que a F. Bras. IV preconiza este comprimento de onda no teste de dissolução para captopril comprimido.

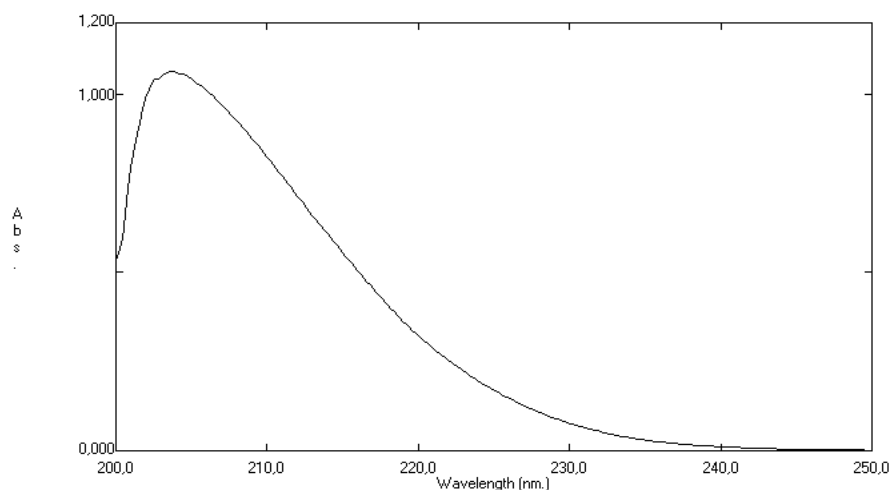


Figura 3 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,1 M, concentração 25 $\mu\text{g/mL}$.

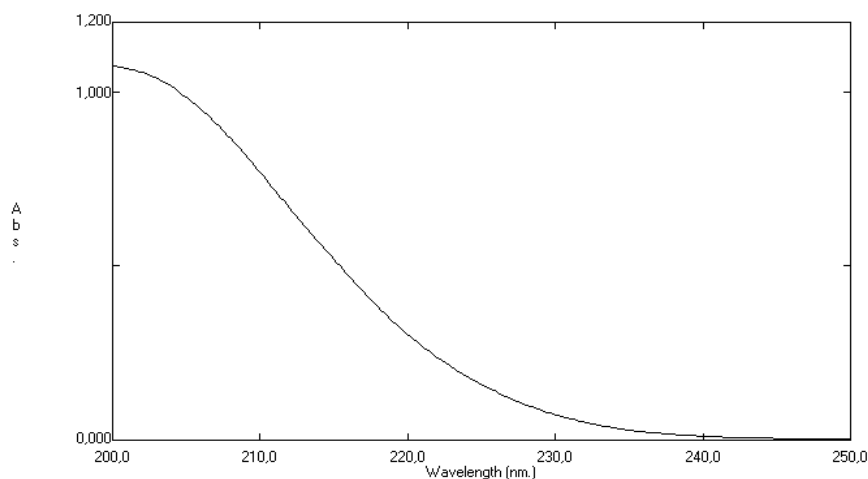


Figura 4 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,01 M, concentração 25 µg/mL.

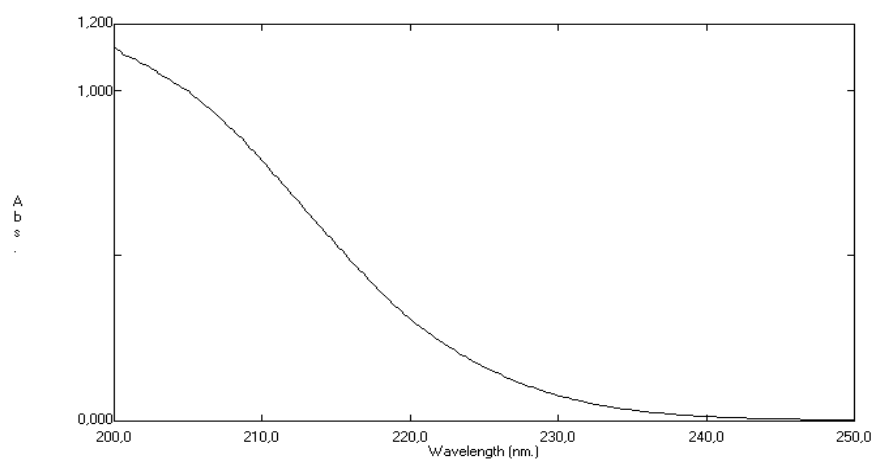


Figura 5 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,1 M (1ª diluição), concentração 125 µg/mL e fase móvel (2ª diluição), concentração 25 µg/mL.

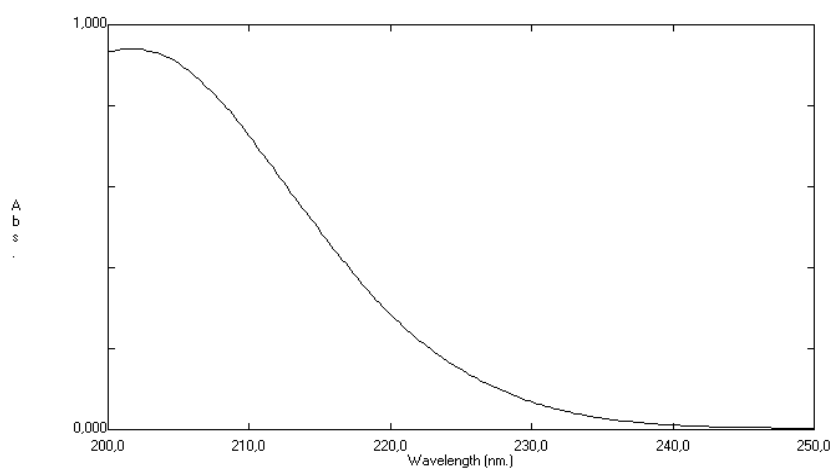


Figura 6 - Espectro de absorção no ultravioleta do captopril padrão primário em ácido clorídrico 0,01 M (1ª diluição), concentração 125 µg/mL e fase móvel (2ª diluição), concentração 25 µg/mL.

Como demonstrado nas Figuras 3 a 6, verificou-se que tanto para a utilização de ácido clorídrico 0,1 M ou 0,01 M quanto para fase móvel, como solventes, o captopril possui comportamento espectral semelhante.

6.2 AFERIÇÃO DO PADRÃO SECUNDÁRIO COM A SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

Estão demonstrados na Tabela 7 os valores de área obtidos para a aferição do captopril padrão secundário com o captopril padrão primário, bem como o teor obtido.

Tabela 7– Resultados obtidos de área de picos na aferição do padrão secundário de captopril por CLAE, utilizando como fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55) e detecção λ 220 nm

Amostras	Padrão Primário	Padrão Secundário
Áreas	7290437	7247543
	7316356	7255216
	7320369	7279437
	7329005	7281821
	7335751	7315220
	7351374	7352376
Média das áreas	7323882	7288602
DPR (%)	0,28	0,54

O teor encontrado para o captopril padrão secundário, por CLAE foi de 99,13% comparado com o teor declarado de 99,65% do captopril padrão primário, permitindo a sua utilização como padrão secundário nos ensaios realizados.

Os cromatogramas obtidos por CLAE para captopril padrão primário e secundário estão apresentados nas Figuras 7 e 8 mostrando pico único ambos os padrões.

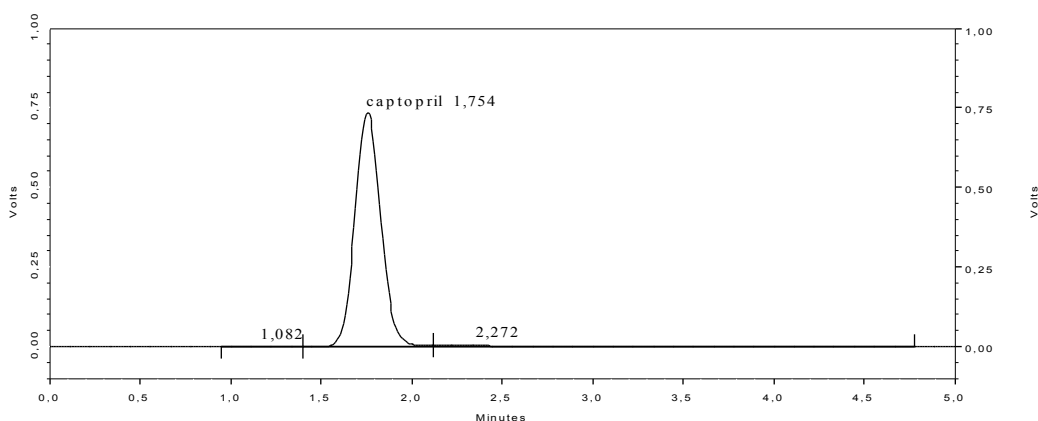


Figura 7 - Cromatograma do captopril padrão primário 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 578,8 por coluna; fator de assimetria 1,4; fator capacidade 0,7.

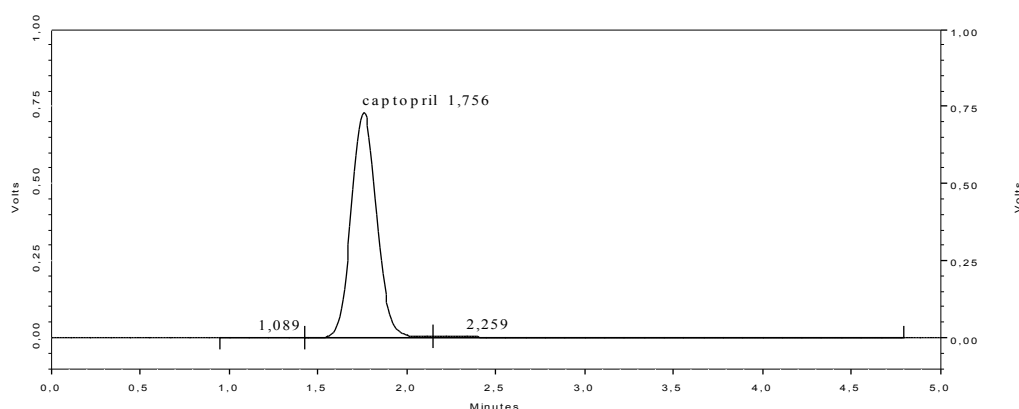


Figura 8 - Cromatograma do captopril padrão secundário 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 579,1 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,8.

Para avaliar a conformidade do sistema Shabir (2003) recomenda número de pratos teóricos por coluna superior a 2000, valor de fator capacidade superior a 2, Harris (2001) recomenda valor de fator de assimetria entre 0,9 e 1,5 e a F. Bras. (2002) preconiza valor de resolução superior a 2. Os valores de prato teórico e fator capacidade obtidos na aferição do padrão secundário com a substância química de referência apresentaram abaixo desta recomendação, mas a coluna ainda encontra-se em boas condições de uso apesar da grande utilização,

tanto em análises de controle de qualidade do laboratório Núcleo Controle de Qualidade da UNIFAL-MG como em análises de pesquisa.

6.3 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA CAPTOPRIL PADRÃO SECUNDÁRIO

6.3.1 Caracteres físicos

O padrão secundário analisado se apresentou como pó cristalino branco ou quase branco. A amostra cumpriu com a especificação para captopril matéria-prima da F. Bras. IV (F. BRAS, 2002).

6.3.2 Solubilidade

O padrão secundário mostrou-se facilmente solúvel em água, metanol e diclorometano e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, portanto, está de acordo com a especificação farmacopéica (F. BRAS., 2002).

6.3.3 Faixa de fusão

Os valores obtidos na determinação do ponto de fusão do padrão secundário estão demonstrados na Tabela 8

Tabela 8- Resultados obtidos na determinação do ponto de fusão para captopril padrão secundário (n=3).

Captopril	Ponto de fusão (°C)
	107,0
Padrão secundário	107,1
	107,8

Média

107,3

De acordo com a F. Bras. IV a especificação para a faixa de fusão do captopril é de 105 °C a 108 °C. (F.BRAS., 2002). O resultado acima demonstra não haver impurezas na amostra, como pode ser constatado pelo perfil cromatográfico (FIGURA 8).

6.3.4 Poder rotatório específico

Os valores obtidos para o poder rotatório específico estão demonstrados na Tabela 9

Tabela 9- Resultados obtidos na determinação do poder rotatório específico para captopril padrão secundário

Captopril	α (°)	Poder rotatório específico (°)
	173,7	-158
	173,7	-158
Padrão secundário	173,6	-160
	173,6	-160
	173,6	-160
Média		-159

De acordo com a F. Bras. IV a especificação para poder rotatório específico do captopril é de -156° a -161° (F. BRAS., 2002). O resultado acima assegura a identidade e a pureza da amostra.

6.3.5 Identificação

De acordo com a F. Bras. IV, após adição de solução de iodo à solução de captopril, a coloração devida ao iodo deve desaparecer imediatamente (F. BRAS., 2002).

A coloração da solução de captopril padrão secundário desapareceu imediatamente.

6.3.6 Limpidez da solução

De acordo com a F. Bras. IV a solução deve ser límpida e incolor (F. BRAS., 2002). A solução de captopril padrão secundário apresentou-se límpida e incolor.

6.3.7 pH

De acordo com a F. Bras. IV a especificação para o valor de pH para o captopril é de 2,0 a 2,6 (F. BRAS., 2002). O pH médio encontrado foi de 2,3.

6.3.8 Substâncias relacionadas

Segundo a F. Bras. IV para que o ensaio seja válido a solução 3 (FIGURA 9) deve apresentar três picos e a resolução entre os picos de maior tempo de retenção deve ser maior que 2. Os três picos correspondem, respectivamente, ao iodo (em excesso), ao captopril e ao dissulfeto de captopril formado. Nenhum pico secundário obtido com a solução 1 (FIGURA 10) deve apresentar área superior à metade da área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2 (FIGURA 11). A soma das áreas dos picos secundários obtidos no cromatograma da solução 1 não deve ser superior à área do pico principal obtido no cromatograma da solução 2.

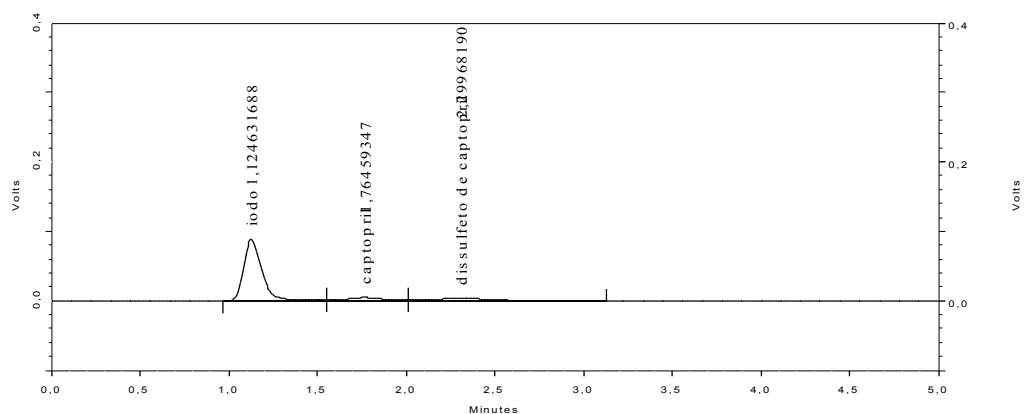


Figura 9 - Cromatograma da solução de captopril padrão secundário (10 µg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução 3. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm; resolução 2,49.

A finalidade mais importante de qualquer separação cromatográfica é a de resolver os componentes da amostra. A resolução, medida quantitativa de separação de dois componentes consecutivos, entre os picos de maior tempo de retenção igual a 2,49 está de acordo com a especificação da F. Bras. IV (F. BRAS, 2002).

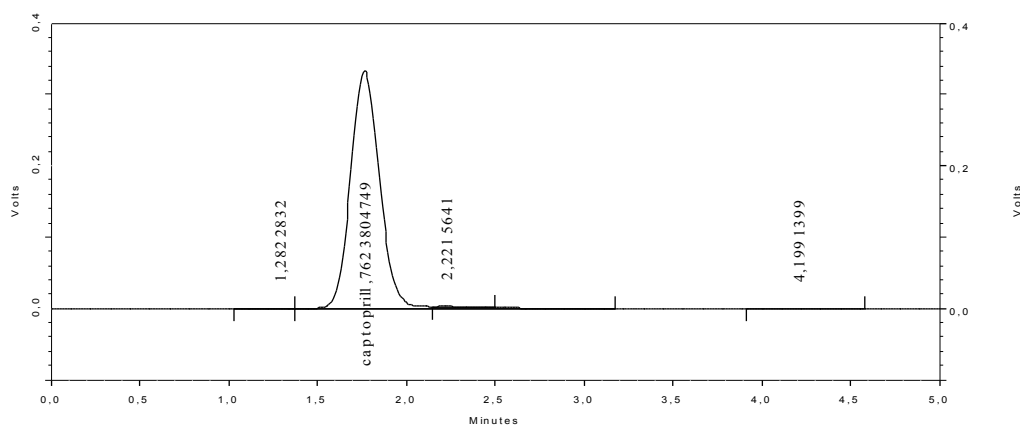


Figura 10 - Cromatograma do captopril da solução de padrão secundário (500 µg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução 1. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm.

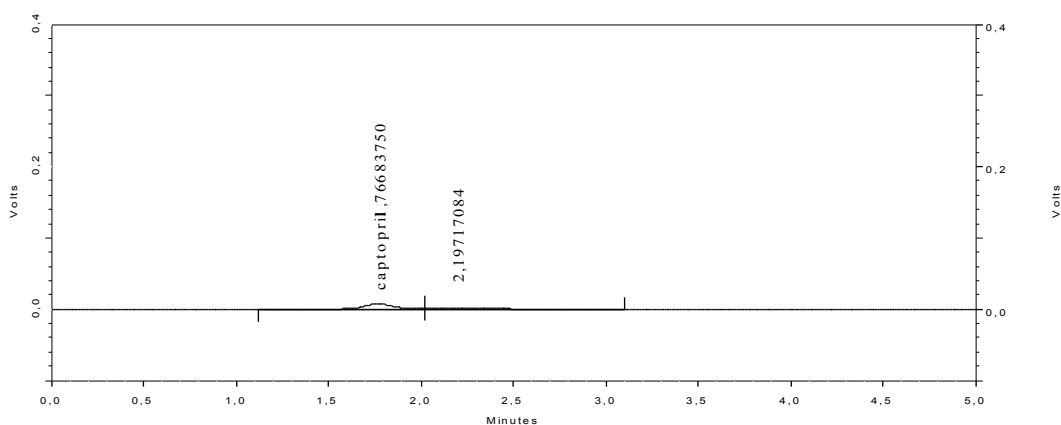


Figura 11 - Cromatograma da solução de captopril padrão secundário (10 µg/mL) obtida no teste de substâncias relacionadas da solução 2. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min, coluna C-18 (100 x 4,6 mm) e detecção λ 220 nm.

A pureza da amostra foi determinada em função do perfil do cromatograma, observando-se o número de picos como também a absorvidade deles. Verificou-se que as áreas dos picos secundários obtidos com a solução 1 (mais concentrada) apresentaram área muito inferior a área do pico principal da solução 2 (mais diluída) assegurando que as impurezas orgânicas como por exemplo, dissulfeto de captopril decorrentes do processo de oxidação do captopril estão de acordo com a especificação da F. Bras IV.

6.3.9 Metais pesados

O captopril padrão secundário apresentou coloração menos intensa que a solução padrão comparativa de metais pesados, indicando que está de acordo. O limite preconizado foi de, no máximo, de 0,002% (20 ppm). (F. BRAS., 2002).

6.3.10 Perda por dessecação

O valor médio encontrado para a amostra de captopril foi de 0,6%, de acordo com a especificação máxima de 1,0% (F. BRAS., 2002). O teor de umidade dentro da especificação demonstrou conservação adequada da amostra.

6.3.11 Cinzas sulfatadas

O valor médio de cinzas sulfatadas obtido foi desprezível, indicando que as impurezas inorgânicas contidas na amostra foram inferiores, portanto, ao limite especificado pela F. Bras. IV. O valor encontrado foi de 0,04%, de acordo com a especificação máxima de 0,20% (F. BRAS., 2002).

Os resultados indicaram a qualidade adequada da matéria-prima, permitindo a sua utilização como padrão secundário de captopril.

6.4 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA CÁPSULAS DAS FARMÁCIAS A, B E C

6.4.1 Aspecto

As amostras da farmácia A apresentaram-se como cápsulas gelatinosas de coloração azul e branca, de superfície lisa, contendo pó branco.

As amostras das farmácias B e C apresentaram-se como cápsulas gelatinosas de coloração azul escuro e azul claro, de superfície lisa, contendo pó branco.

6.4.2 Determinação de peso

Os resultados da determinação de peso das cápsulas estão apresentados na Tabela 10. O limite de variação permitido para cápsulas duras com peso médio até 300 mg é de $\pm 10,0\%$, segundo a F. Bras. IV., podendo-se tolerar até duas unidades fora dessa faixa, porém nenhuma poderá estar acima do dobro dessa porcentagem. Nenhuma cápsula analisada ficou fora dos limites especificados demonstrando homogeneidade de peso.

Tabela 10 - Resultados obtidos na determinação de peso de cápsulas de captopril de distintas farmácias magistrais

Amostras	Peso médio (mg)	Desvio individual (mg)	Resultado para o limite de variação
farmácia A	117,7	105,9 a 129,5	De acordo
farmácia B	134,0	120,6 a 147,4	De acordo
farmácia C	122,4	110,2 a 134,6	De acordo

6.4.3 Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas. A desintegração é definida, para os fins desse teste, como estado no qual nenhum resíduo das unidades testadas (cápsulas ou comprimidos) permanece na tela metálica do aparelho de desintegração, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (F. BRAS., 1988).

Todas as amostras das farmácias atenderam as especificações. Todas as cápsulas estavam completamente desintegradas ao final de 45 minutos. A desintegração de todas as cápsulas, ocorreu em menos de 5 minutos para farmácias A e C em 2 minutos e para a farmácia B em 3 minutos.

6.4.4 Identificação por cromatografia em camada delgada

As soluções de captopril cápsulas de todas as farmácias apresentaram mancha principal que corresponderam em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução padrão de captopril.

6.4.5 Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência

Os cromatogramas obtidos por CLAE para captopril padrão secundário e cápsulas estão apresentados nas Figuras 12 e 13.

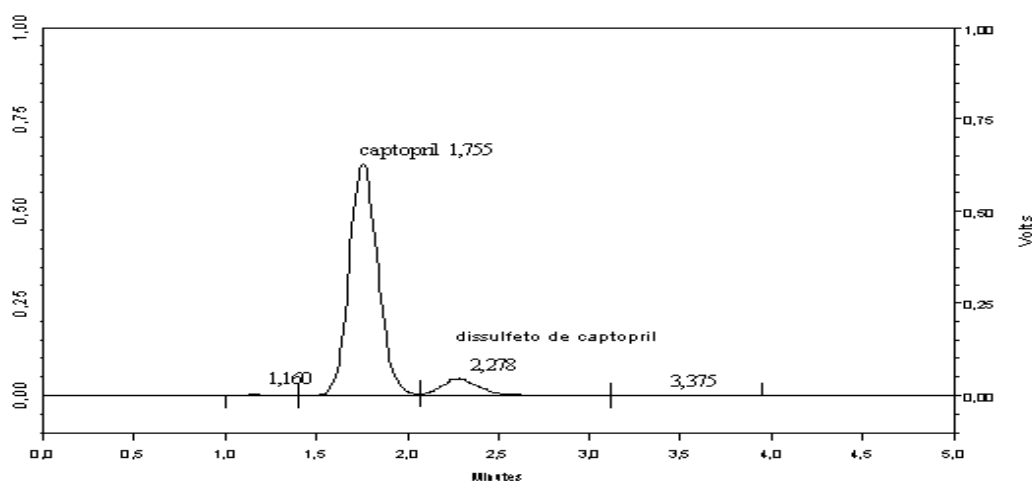


Figura 12 - Cromatograma de captopril padrão secundário a 1000 μ g/mL. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm, n° pratos teóricos 579,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,7 e resolução 2,2.

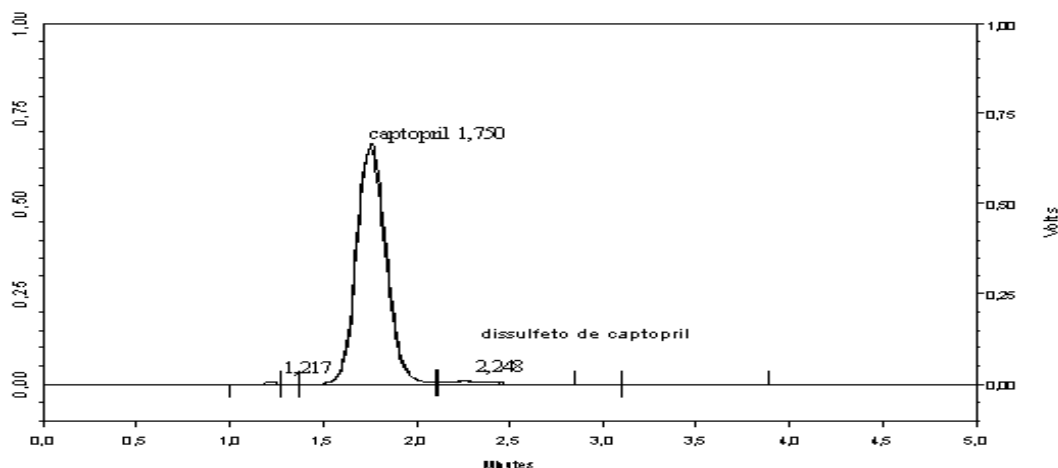


Figura 13 – Cromatogramas superpostos de captopril cápsulas das farmácias A, B e C a 1000 $\mu\text{g/mL}$. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm, n° pratos teóricos médio 578,2 por coluna; fator de assimetria médio 1,1; fator capacidade médio 0,7 e resolução média 2,3.

Os cromatogramas de captopril padrão secundário e cápsulas das farmácias A, B e C apresentaram o mesmo perfil com tempos de retenção próximos: 1,755 minutos para o padrão secundário e 1,750 minutos para as cápsulas.

6.4.6 Limite de dissulfeto de captopril

A Tabela 11 demonstra os valores de área obtidos para o ensaio de pureza do limite de dissulfeto de captopril.

O processo de fabricação de cápsulas magistrais requer um menor número de etapas de manipulação das matérias-primas, evitando a sua exposição excessiva do produto e conseqüente degradação oxidativa do captopril a dissulfeto de captopril.

Todas as amostras de cápsulas apresentaram teor de dissulfeto de captopril abaixo do limite máximo permitido, 3,0%, (adaptado de captopril comprimido, F. Bras. IV) demonstrando estabilidade e armazenamento adequados (F. BRAS., 2002).

Tabela 11- Resultados de área obtidos para o teste de limite de dissulfeto de captopril (farmácias A, B e C)

Solução	Solução Teste	Solução Amostra (farmácia A)	Solução Amostra (farmácia B)	Solução Amostra (farmácia C)
	306692	16145	109140	121066
	313258	16812	115310	118842
Área	309366	16007	114969	133567
	310666	16913	123154	129242
	313117	16671	114086	124937
Média	310620	16510	115332	125531
Dissulfeto de captopril		0,1%	1,0%	1,1%

6.4.7 Doseamento

De acordo com a F. Bras. IV o teor do produto acabado obtido por cromatografia líquida de alta eficiência é de 90,0% a 110,0%. (F. BRAS., 2002). Os valores obtidos no doseamento estão demonstrados na Tabela 12

Todos os produtos acabados analisados por cromatografia líquida de alta eficiência apresentaram porcentagem de teor dentro da faixa especificada (90,0% a 110,0%) do valor rotulado do fármaco.

Tabela 12– Resultados obtidos de área e porcentagem de teor obtidos no doseamento do captopril cápsula (farmácias A, B e C)

Amostras	Padrão secundário	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
	7423491	7633936	7151235	7366490
	7434273	7646659	7148636	7365146
Área	7441504	7656296	7207893	7436818
	7420400	7542671	7208363	7440378
	7454680	7653962	7164339	7401656
Média	7434870	7626705	7176093	7402098
DPR (%)		0,63	0,42	0,49
Teor (%)		101,7	95,7	98,7

6.4.8 Uniformidade de conteúdo

Utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência descrita no ensaio de doseamento.

Os valores de teor de captopril (porcentagem do valor rotulado) obtidos no teste de uniformidade de conteúdo estão apresentados na Tabela 13.

O teor de captopril obtido está de acordo com a especificação de 85,0% a 115,0% em todas as unidades testadas, em todas as farmácias e o DPR foi inferior a 6,0%, conforme estabelecido pela F. Bras. IV. (F. BRAS., 1996).

Tabela 13- Resultados de teor obtidos na uniformidade de conteúdo do captopril cápsulas (farmácias A, B e C)

Captopril cápsulas	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
	100,32	95,29	99,40
	101,35	94,91	95,91
	97,03	96,06	100,50
	94,30	102,41	101,46
% do valor rotulado /	94,85	93,43	101,80
unidade	96,78	95,47	104,79
	99,75	100,80	98,35
	93,72	104,86	102,99
	96,69	99,92	107,43
	100,68	104,97	101,81
Média	97,50	98,80	101,40
DPR (%)	2,88	4,37	3,20

6.4.9 Desenvolvimento do ensaio de dissolução

Os valores de porcentagem de cedência estão demonstrados nas Tabelas 14 a 29 de acordo com as condições utilizadas para os ensaios de dissolução e os perfis de dissolução são apresentados nas Figuras 14 a 29.

A análise estatística completa, com todos os dados citados está demonstrada no Apêndice A.

Tabela 14 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	81,11	114,09	107,75	104,83	92,22
B	97,38	115,07	102,34	98,11	89,84
C	87,43	102,89	96,22	88,63	83,95

Tabela 15 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	68,62	84,66	87,47	88,51	89,17
B	74,97	90,76	90,64	89,85	88,61
C	65,36	84,17	88,61	89,68	88,89

Tabela 16 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	104,57	111,13	98,71	94,54	89,03
B	115,51	122,12	119,46	116,15	109,90
C	107,76	115,87	107,54	106,74	100,94

Tabela 17 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	85,51	88,85	89,17	88,28	87,59
B	100,40	103,19	101,57	100,30	99,90
C	90,00	98,40	98,12	97,21	95,72

Tabela 18 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	95,99	94,28	88,82	83,90	72,78
B	130,23	128,44	105,74	94,03	88,35
C	105,74	106,74	90,22	87,35	87,57

Tabela 19 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	82,69	86,11	86,15	86,79	88,55
B	94,88	100,92	102,43	102,06	101,25
C	88,71	97,97	97,24	98,51	98,61

Tabela 20 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	117,28	110,19	104,23	92,89	93,67
B	102,01	88,52	88,17	90,61	85,02
C	101,44	97,25	96,46	90,47	83,83

Tabela 21 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	95,35	96,43	95,13	97,15	93,37
B	97,24	98,93	98,04	97,14	95,76
C	85,74	88,40	87,99	86,65	86,03

Tabela 22 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	69,53	112,28	109,12	105,31	96,47
B	76,32	127,20	115,29	115,21	104,61
C	97,12	124,78	123,70	120,32	109,55

Tabela 23 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	67,90	97,71	99,84	99,72	99,76
B	80,54	104,41	110,35	103,98	105,30
C	68,04	85,22	93,54	99,42	100,78

Tabela 24 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	109,46	123,20	116,01	104,61	90,58
B	92,45	127,65	121,61	117,30	99,20
C	100,32	122,77	108,82	102,12	92,72

Tabela 25 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	108,66	104,60	106,81	105,84	102,90
B	73,56	93,69	94,11	93,15	92,75
C	88,80	97,75	98,54	97,11	93,90

Tabela 26 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	82,54	129,72	108,29	110,10	94,80
B	102,50	130,12	125,05	116,60	88,56
C	77,28	109,72	101,87	97,06	85,94

Tabela 27 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	64,91	83,99	85,40	85,20	85,42
B	79,39	91,67	91,48	91,50	90,99
C	66,66	91,99	93,38	93,13	92,82

Tabela 28 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	113,23	108,14	98,54	96,12	85,74
B	128,31	123,66	116,38	102,41	92,87
C	116,44	120,42	120,91	110,37	104,41

Tabela 29 - Porcentagem de cedência das cápsulas de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

farmácia	Porcentagem de captopril dissolvida por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
A	96,92	95,82	95,54	94,82	95,02
B	94,33	96,16	95,68	94,54	94,51
C	80,08	91,42	90,78	92,21	93,57

Independentemente da condição empregada, verificou-se que os percentuais de cedência com quantificação espectrofotométrica foram superiores aos da cromatográfica. Com relação ao método de quantificação, a extensa e fácil utilização da espectrofotometria pode justificar o seu emprego, entretanto, este método não permite a determinação do dissulfeto de captopril, por esta razão os percentuais de cedência foram superiores a 100% e os perfis de dissolução apresentaram-se com maior variabilidade. O método cromatográfico, além de apresentar execução de técnica relativamente simples e ter o diferencial de ser o método de maior sensibilidade, permite a quantificação do dissulfeto de captopril, indicativo de estabilidade (VALENTINI; SOMMER; MATIOLI, 2004).

Utilizou-se delineamento inteiramente casualizado em esquema fatorial 3x2x2x2 e comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5% para análise estatística dos resultados (somente para a CLAE) .

Comparando-se as amostras de captopril cápsulas das farmácias avaliadas verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$)

entre elas. As cápsulas da farmácia B apresentaram maior média percentual total de cedência em todas as condições testadas.

Comparando-se os meios utilizados (ácido clorídrico 0,1 M e ácido clorídrico 0,01 M) verificou-se que também houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre eles. Com o meio ácido clorídrico 0,01 M houve maior média percentual total de cedência.

Comparando-se as aparelhagens utilizadas (pás e cesta) verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre elas. Com a aparelhagem cesta houve maior média percentual total de cedência.

Comparando-se as velocidades de agitação utilizadas (50 e 100 rpm) verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) quando se utilizava uma ou outra.

Comparando-se os meios utilizados (ácido clorídrico 0,1 M e ácido clorídrico 0,01 M) verificou-se que, para as farmácias B e C não havia diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) quando se utilizava um ou outro. Para a farmácia A houve diferença, sendo a média percentual total de cedência no ácido clorídrico 0,01 M superior àquela no ácido clorídrico 0,1 M.

Comparando-se as velocidades de agitação utilizadas (50 e 100 rpm) verificou-se que apenas para a farmácia A houve diferença na porcentagem de cedência (96,52% para 100 rpm e 90,05% para 50 rpm). Para as farmácias B e C não houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$), independentemente de se usar 50 rpm ou 100 rpm.

Utilizando-se o meio ácido clorídrico 0,01 M a aparelhagem que apresentou maior média percentual total de cedência foi a cesta.

Utilizando-se a aparelhagem cesta com velocidade de agitação 50 rpm o meio que apresentou maior média percentual total de cedência foi o ácido clorídrico 0,01M.

Realizando-se interações triplas (farmácia x meio x aparelhagem) verificou-se que, para as farmácias A, B e C utilizando-se ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, a aparelhagem que apresentou maior média percentual total de cedência foi a cesta.

A análise interagindo os quatro fatores estudados (farmácia, meio, aparelhagem e rotação) confirmou a análise feita anteriormente. Para as farmácias A, B e C utilizando-se a aparelhagem cesta e velocidade de agitação 50 rpm o meio

que apresentou maior média percentual total de cedência foi o ácido clorídrico 0,01 M.

Tendo em vista os resultados obtidos, pode-se optar pelo ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, pois neste meio houve maior porcentagem de cedência em comparação com o outro meio.

A aparelhagem cesta é preferencialmente utilizada para a análise de cápsulas (ICH, 1996; MARQUES; BROWN, 2002). Os resultados demonstraram maior porcentagem de cedência quando da utilização desta aparelhagem.

Os resultados das análises demonstraram que não houve diferença significativa ($P>0,05$) em se utilizar a velocidade de agitação 50 rpm ou 100 rpm. Foi selecionada a velocidade de agitação 50 rpm, visto que a velocidade de agitação 100 rpm apresentou rápida porcentagem de cedência chegando em torno de 100% aos 5 minutos com a farmácia A.

Não foi encontrada na literatura análise de dissolução para captopril cápsulas. MARCATTO, et al (2006) descrevem os ensaios de qualidade para captopril cápsulas magistrais, excetuando o ensaio de dissolução.

Na avaliação dos perfis de dissolução verificou-se que os valores de porcentagem de cedência do fármaco para as farmácias A, B e C foram superiores a 80% já em 15 minutos de teste, de acordo com a especificação mínima de não menos que 80% da quantidade declarada de captopril se dissolva em 20 minutos.

Com base nos resultados obtidos, as condições otimizadas do ensaio de dissolução para captopril na forma farmacêutica cápsulas foram 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica.

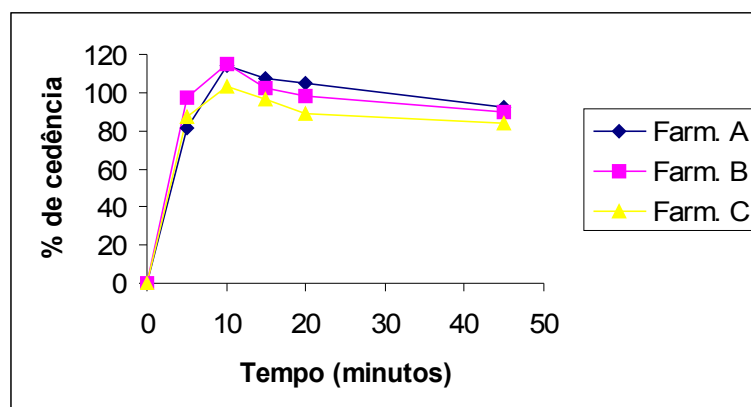


Figura 14 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

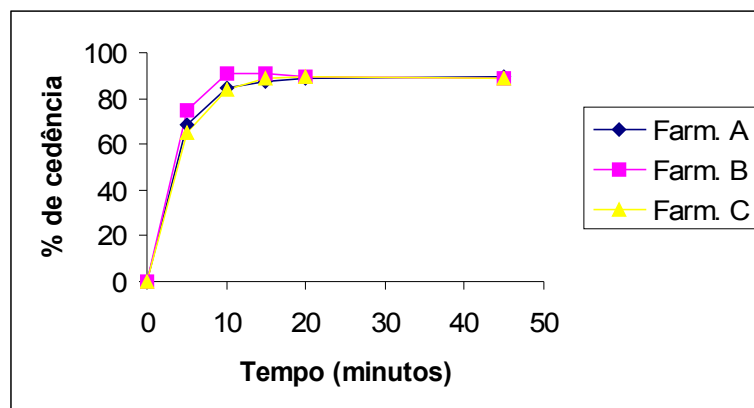


Figura 15 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

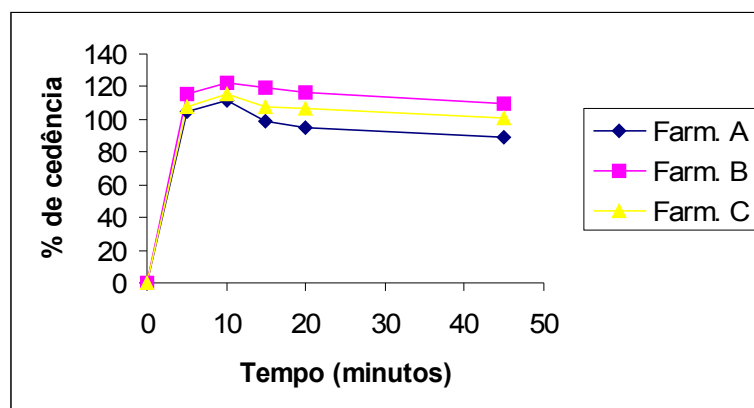


Figura 16 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

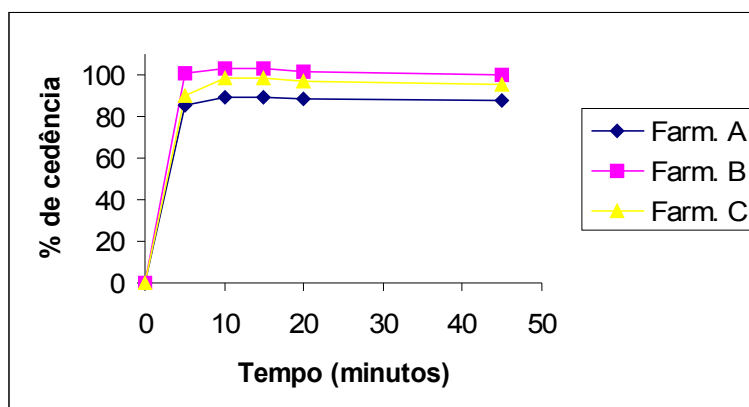


Figura 17 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

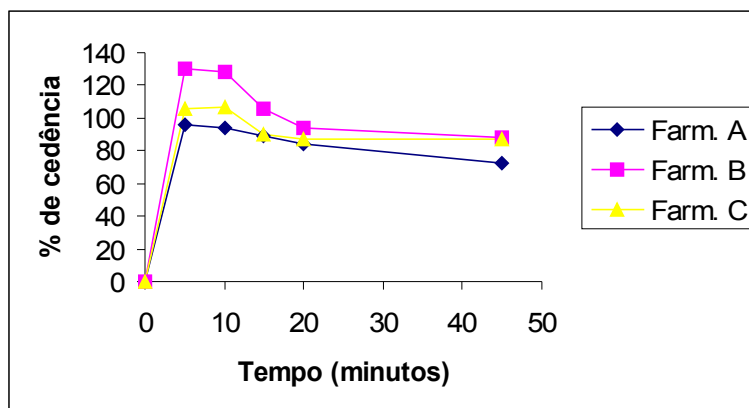


Figura 18 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação em espectrofotométrica λ 212 nm.

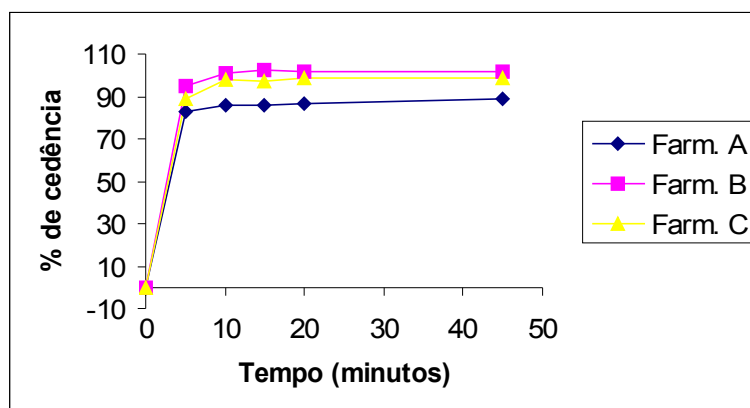


Figura 19 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

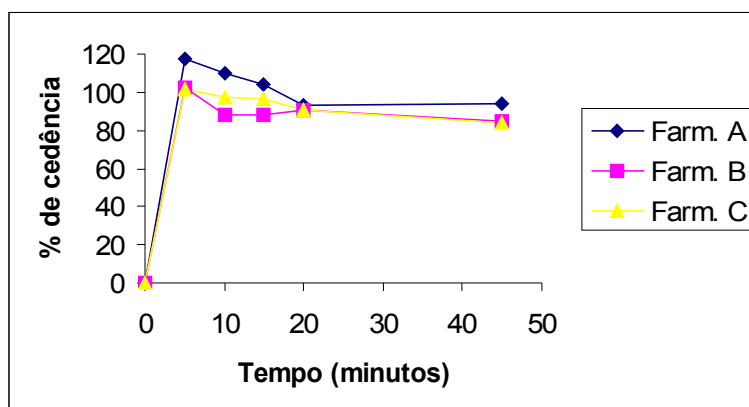


Figura 20 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

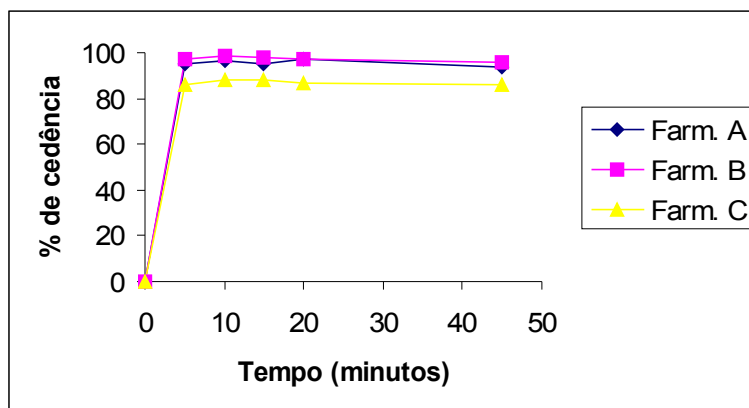


Figura 21 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

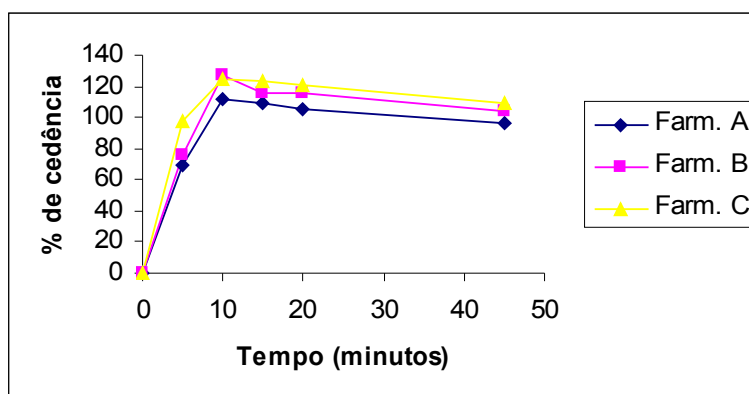


Figura 22 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

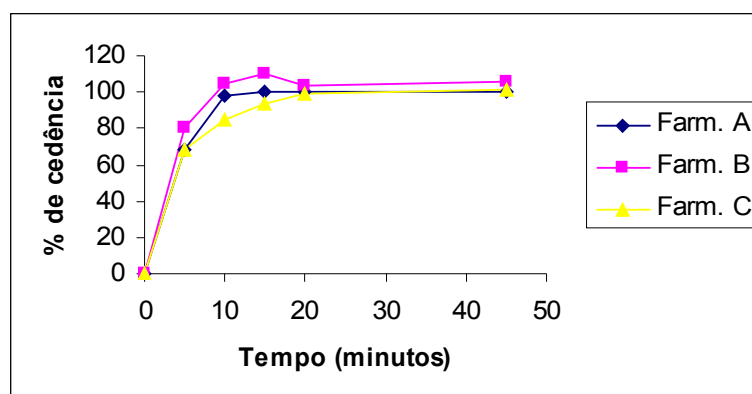


Figura 23 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

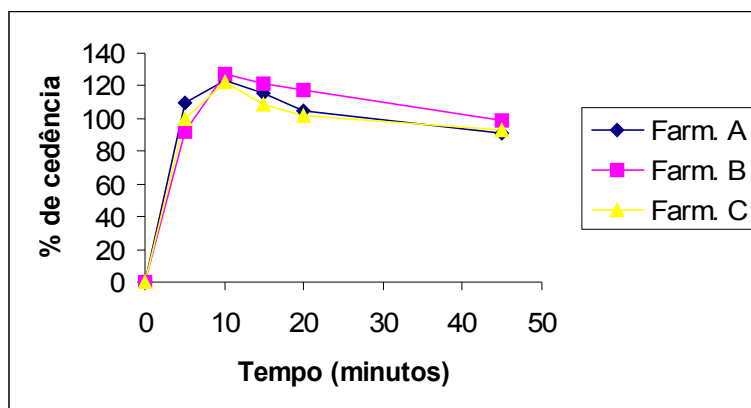


Figura 24 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofométrica em λ 212 nm.

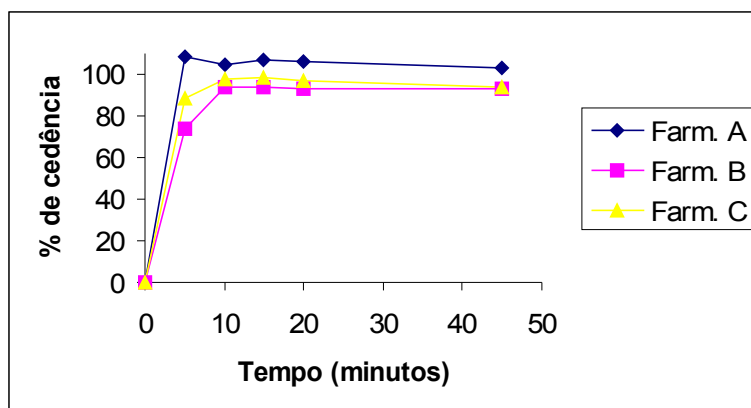


Figura 25 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, cesta como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

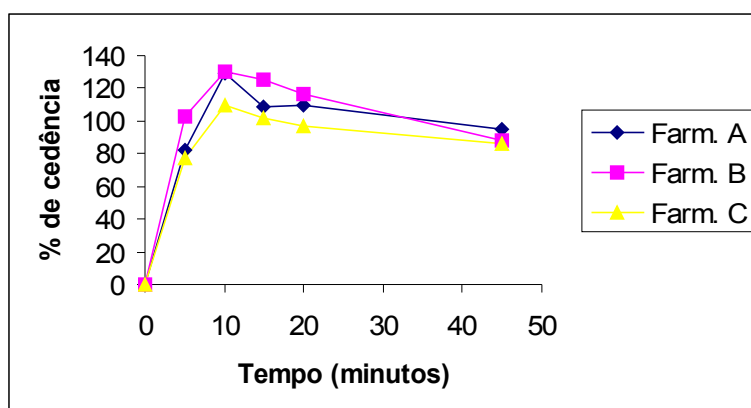


Figura 26 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

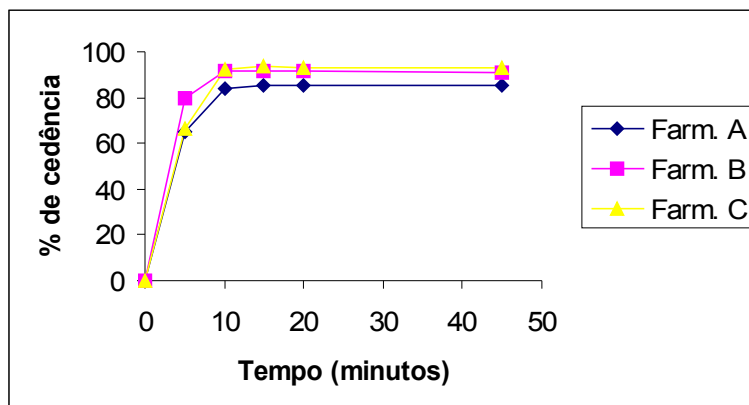


Figura 27 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

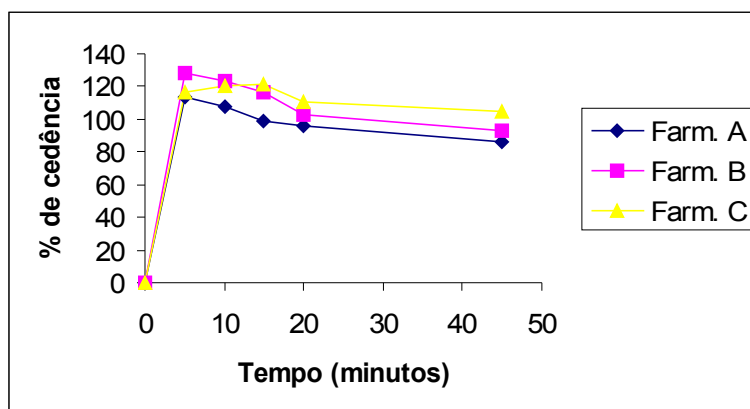


Figura 28 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

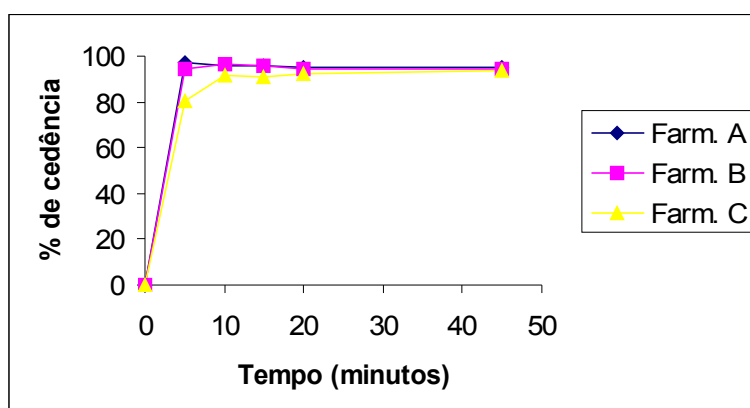


Figura 29 - Perfis de dissolução das farmácias A, B e C segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

Os valores de ED calculados para todas as farmácias estão apresentados na Tabela 30.

Os valores de ED apresentados nas diferentes condições do ensaio de dissolução demonstraram resultados superiores quando utilizou-se a quantificação espectrofotométrica, isto se deve ao fato de que este método não permite a distinção da quantificação entre captopril e o produto de degradação, dissulfeto de captopril, levando a resultados falso positivos.

Tabela 30 - Valores de eficiência de dissolução das farmácias analisadas

Condição	farmácia	ED (%)
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 50 rpm, UV	A	94,22
	B	92,63
	C	84,70
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 50 rpm, CLAE	A	81,02
	B	83,05
	C	81,04
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 100 rpm, UV	A	91,18
	B	108,92
	C	100,41
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 100 rpm, CLAE	A	83,04
	B	95,09
	C	90,83
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 50 rpm, UV	A	79,19
	B	96,37
	C	87,07
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 50 rpm, CLAE	A	81,85
	B	95,28
	C	91,77
ácido clorídrico 0,1 M, 100 rpm, UV	A	93,84
	B	84,79
	C	87,28
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 100 rpm, CLAE	A	90,20
	B	91,67
	C	81,91
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 50 rpm, UV	A	94,23
	B	100,43
	C	108,94

Tabela 30 - Valores de eficiência de dissolução das farmácias analisadas

(continuação)

Condição	farmácia	ED (%)
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 50 rpm, CLAE	A	90,45
	B	96,72
	C	88,56
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 100 rpm, UV	A	98,77
	B	104,62
	C	96,67
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 100 rpm, CLAE	A	99,43
	B	85,85
	C	90,13
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 50 rpm, UV	A	98,65
	B	103,21
	C	88,32
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 50 rpm, CLAE	A	78,16
	B	84,95
	C	84,83
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 100 rpm, UV	A	86,03
	B	100,86
	C	105,54
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 100 rpm, CLAE	A	90,03
	B	89,56
	C	85,87

6.5 VALIDAÇÃO

6.5.1 Linearidade

Um cromatograma típico de captopril está demonstrado nas Figuras 30 e 31. O pico referente ao captopril possui tempo de retenção de, aproximadamente, 1,760 minutos.

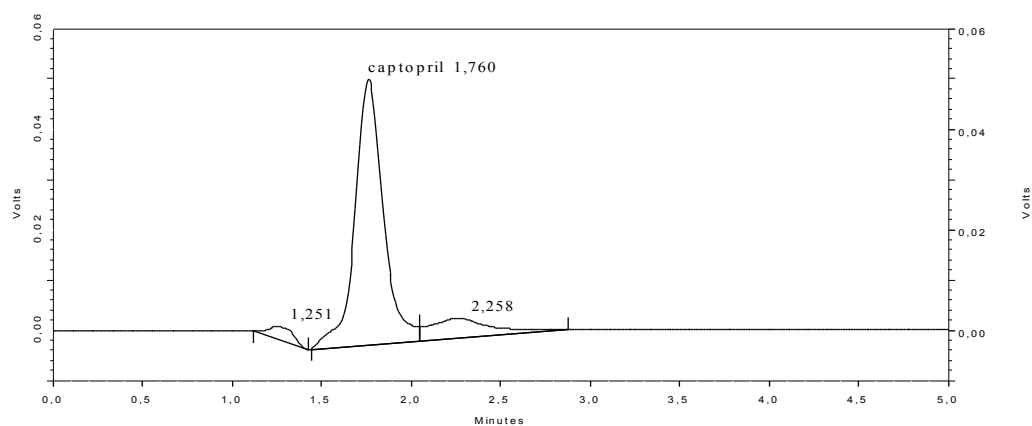


Figura 30 - Cromatograma do captopril padrão secundário a 27,7 µg/mL obtido no ensaio de dissolução utilizando cesta como aparelhagem, meio HCl 0,01 M e velocidade de agitação 50 rpm. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm.

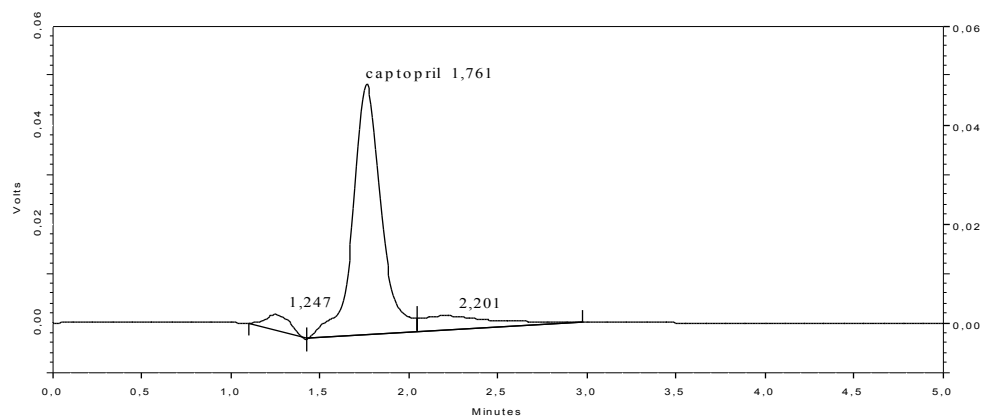


Figura 31 - Cromatograma do captopril cápsula a 27,7 µg/mL obtido no ensaio de dissolução utilizando cesta como aparelhagem, meio HCl 0,01 M e velocidade de agitação 50 rpm. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm.

A Tabela 31 apresenta os valores de área obtidos para a construção da curva analítica de captopril por CLAE.

Tabela 31 – Resultados obtidos de área para a construção da curva de calibração de captopril padrão secundário utilizando fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas	Média das áreas	DPR (%)
	376088		
	368838		
15	380209	372677,2	1,95
	376326		
	361925		
	444668		
	442442		
19	436106	441913	1,01
	447352		
	438995		
	509685		
	521058		
23	521292	517438	0,99
	520476		
	514680		
	586628		
	594078		
27	586801	589574	0,70
	594081		
	586283		
	647418		
	665543		
30	646844	651586	1,21
	649704		
	648419		

A representação gráfica da curva de calibração e respectiva equação da reta, determinada por meio do estudo da regressão linear, pelo método dos mínimos quadrados, podem ser visualizados na Figura 32.

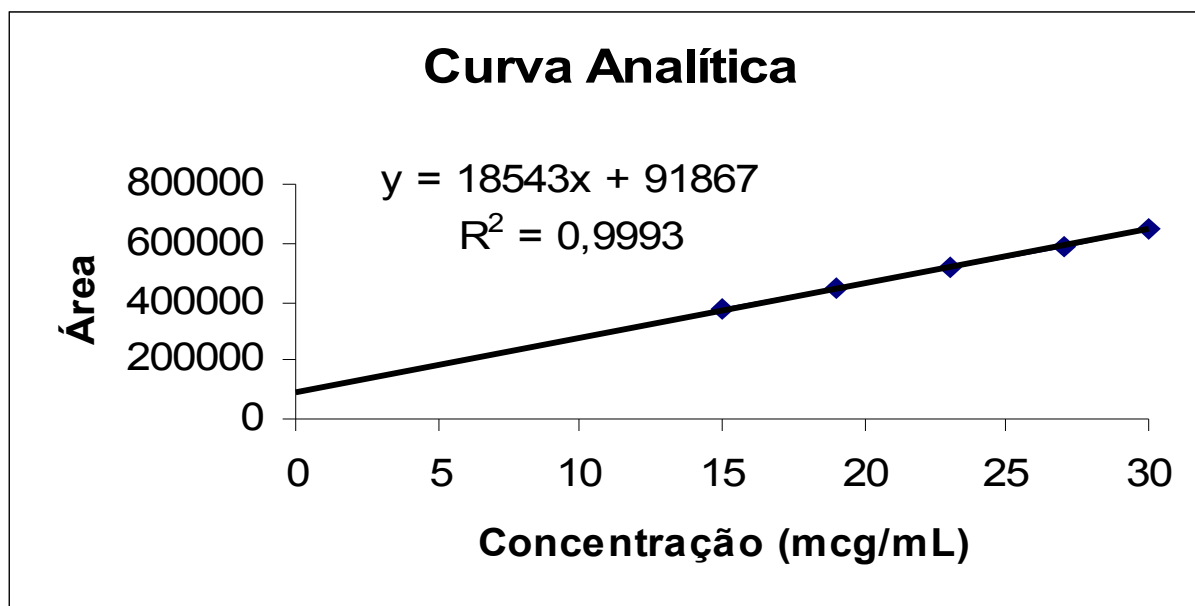


Figura 32 - Representação gráfica da curva analítica para captopril padrão secundário utilizando CLAE.

O valor do coeficiente de correlação $r = 0,9996$ indica a existência de correlação linear entre as concentrações e os valores de área obtidos na faixa de concentração de 15 a 30 $\mu\text{g/mL}$. O intervalo foi selecionado de acordo com a RE nº 899/2003 ANVISA (BRASIL, 2003b). Os baixos valores de DPR para repetitividade de cada ponto indicam boa precisão nas leituras. O DPR da regressão foi de 19,8%.

6.5.2 Precisão intra-dia e inter-dia para o método de análise

Os resultados da precisão intra-dia e inter-dia do método de análise estão apresentados na Tabela 32.

Os valores de DPR das áreas foram inferiores a 2,0%, demonstrando que o método possui boa precisão quando avaliado no mesmo dia e em dias diferentes. Valores inferiores a 5,0% são aceitáveis (BRASIL, 2003b).

Tabela 32 - Resultados obtidos de área obtidos para avaliação da precisão do método de análise

Dias	1º dia	2º dia
	551177	556475
	551115	544207
Área	566019	543957
	558082	551656
	561330	555099
	557748	536674
Média	557579	548011
Precisão intra-dia DPR (%)	1,04	1,40
Precisão inter-dia DPR (%)		1,22

6.5.3 Precisão intra-dia e inter-dia para o procedimento de dissolução

Os resultados da precisão intra-dia e inter-dia do procedimento de dissolução estão apresentados nas Tabelas 33 a 35, correspondentes às farmácias A, B e C, respectivamente, em que se verifica que os valores de DPR foram inferiores a 5%.

Tabela 33 – Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia A, em dois diferentes dias

Dias	1º dia	2º dia
	92,34	89,91
	98,77	97,95
% dissolvida de captopril	88,96	97,15
	92,91	91,40
	88,59	98,49
	90,12	90,87

Tabela 33 - Resultados obtidos referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia A, em dois diferentes dias

(continuação)

Dias	1º dia	2º dia
Média	91,95	94,30
Precisão intra-dia DPR (%)	4,10	4,20
Precisão inter-dia DPR (%)	4,15	

Tabela 34 - Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia B, em dois diferentes dias

Dias	1º dia	2º dia
	92,16	94,27
	101,00	98,46
% dissolvida de captopril	101,51	96,23
	100,67	99,91
	99,83	94,43
	96,86	93,25
Média	98,67	96,09
Precisão intra-dia DPR (%)	3,64	2,73
Precisão inter-dia DPR (%)	3,19	

Tabela 35 - Resultados obtidos experimentais referentes à determinação da porcentagem dissolvida de captopril em cápsulas da farmácia C, em dois diferentes dias

Dias	1º dia	2º dia
	100,55	95,71
	100,37	91,97
% dissolvida de captopril	100,03	97,03
	97,35	99,49
	96,29	97,31
	98,90	95,82
Média	98,91	96,22
Precisão intra-dia DPR (%)	1,77	2,59
Precisão inter-dia DPR (%)	2,18	

6.5.4 Especificidade para o procedimento de dissolução

Na Figura 33 está apresentado o cromatograma do placebo, em que se verifica que não houve interferência dos excipientes. O espectro do produto de degradação, dissulfeto de captopril, indica, no entanto, interferência significativa no

comprimento de onda de máxima absorção do captopril (FIGURA 34), inviabilizando o uso do método por espectrofotometria no ultravioleta. Essa interferência não ocorreu para o método cromatográfico, o qual se mostrou adequado para avaliar a dissolução do captopril em cápsulas (FIGURA 35). O mesmo ocorreu com os espectros dos invólucros das cápsulas (FIGURA 36) que absorvem na mesma região espectral do captopril, por isso nas dissoluções com quantificação espectrofotométrica foi realizada a dissolução dos invólucros das cápsulas, cuja absorção foi subtraída das absorvâncias das amostras. No método cromatográfico não ocorreu a interferência dos invólucros das cápsulas (FIGURA 32).

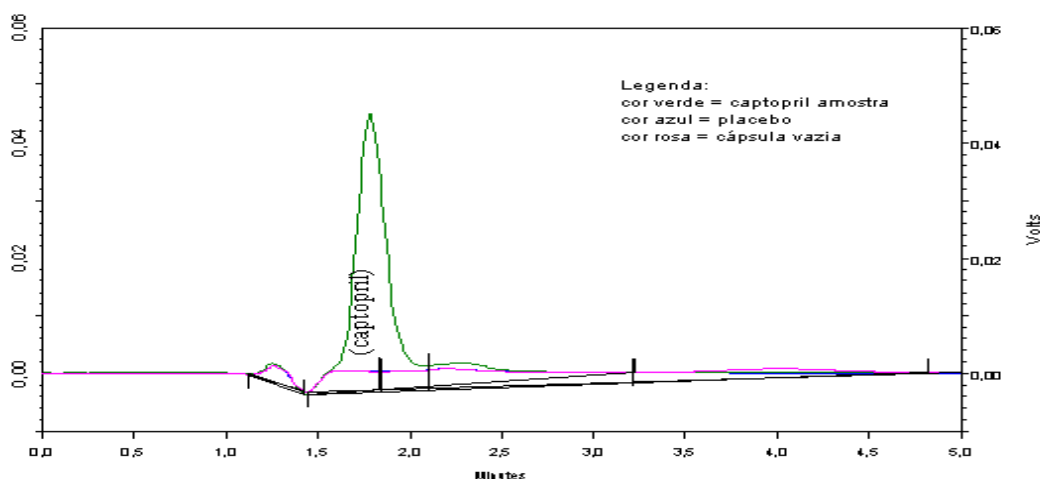


Figura 33 – Cromatogramas obtidos com captopril amostra (cor verde), placebo (cor azul) e cápsula vazia (cor rosa), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm 1 h de teste. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm.

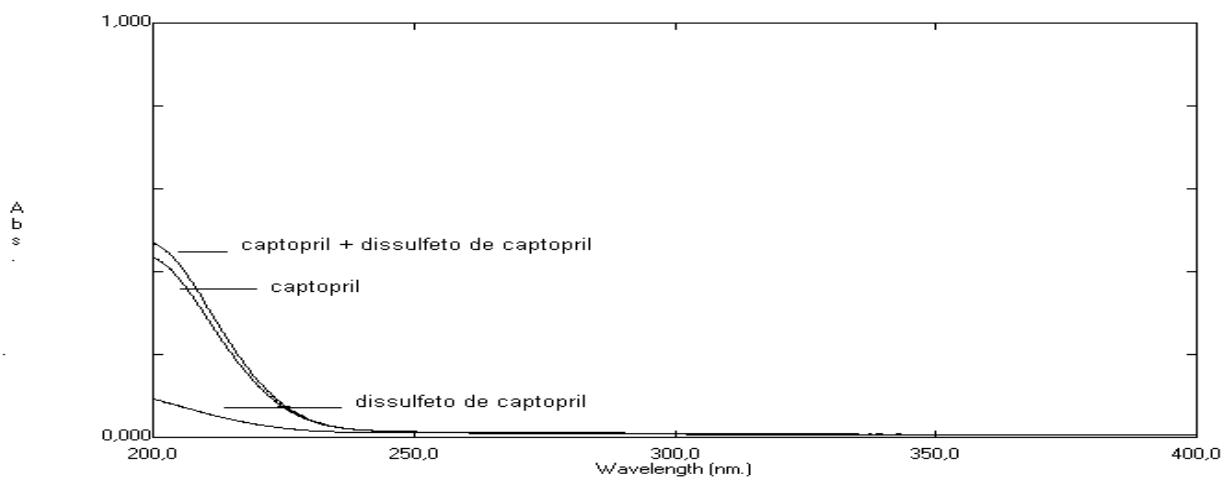


Figura 34 - Espectro de absorção na região do ultravioleta do dissulfeto de captopril (0,9 $\mu\text{g/mL}$), do dissulfeto de captopril mais captopril padrão secundário (0,9 $\mu\text{g/mL}$ e 8,3 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente) e do captopril padrão secundário (8,3 $\mu\text{g/mL}$), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm e 1 h de teste.

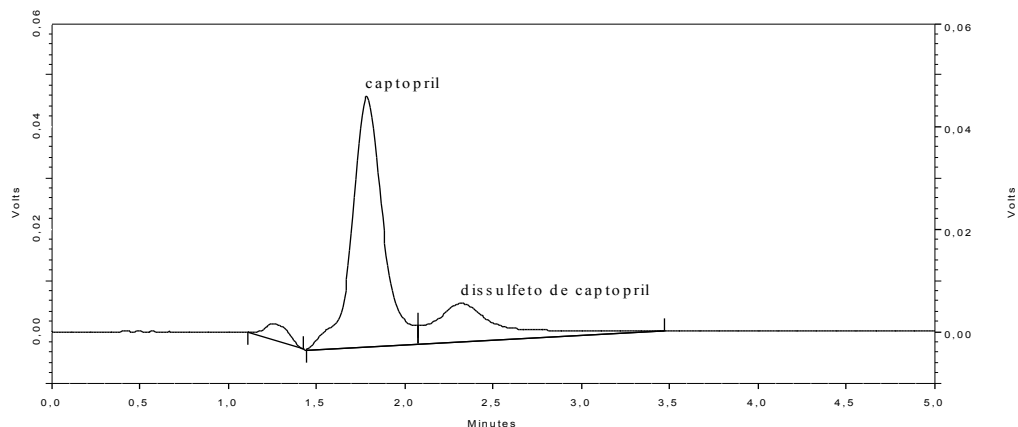


Figura 35 – Cromatograma obtido com captopril padrão secundário mais dissulfeto de captopril (27,7 $\mu\text{g/mL}$ e 3,3 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm e 1 h de teste. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm; resolução 2,4.

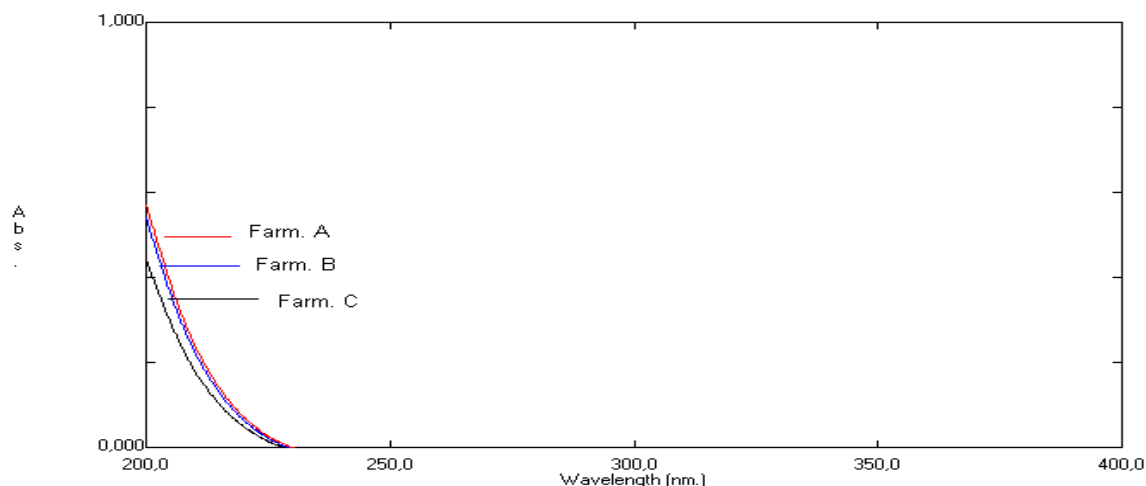


Figura 36 - Espectros de absorção na região do ultravioleta das cápsulas vazias (farmácias A, B e C), após dissolução em ácido clorídrico 0,01 M, com aparelhagem cesta a 150 rpm.

6.5.5 Especificidade para o método de análise

Nas Figuras 37 e 38 estão apresentados, respectivamente, os espectros de absorção e os cromatogramas dos placebos, onde se verifica que não houve interferência dos excipientes, tanto para o método espectrofotométrico quanto para o método cromatográfico. Na Figura 39 está apresentado os espectros de absorção do produto de degradação, dissulfeto de captopril, indicando interferência significativa no comprimento de onda de máxima absorção do captopril.

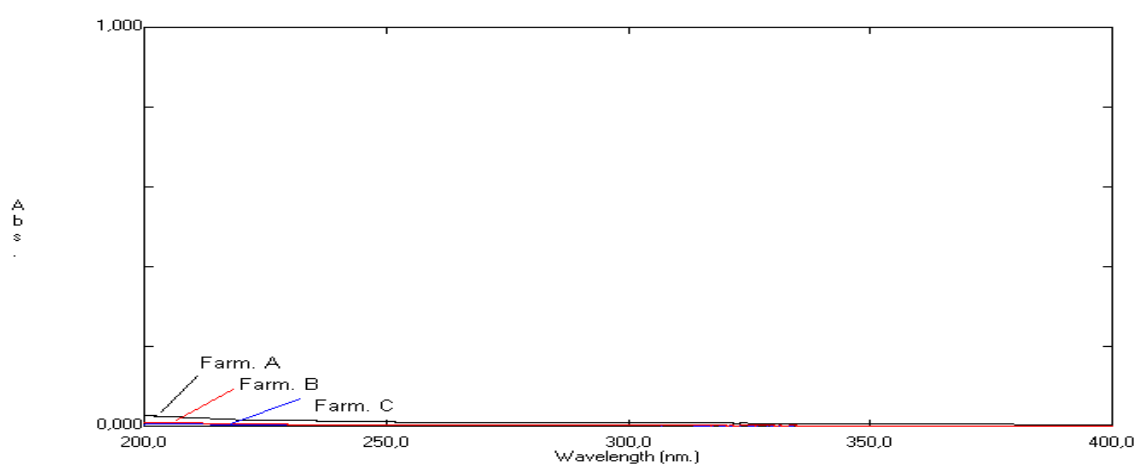


Figura 37 - Espectros de absorção na região do ultravioleta dos placebos (somente excipientes) das cápsulas de captopril das farmácias A, B e C.

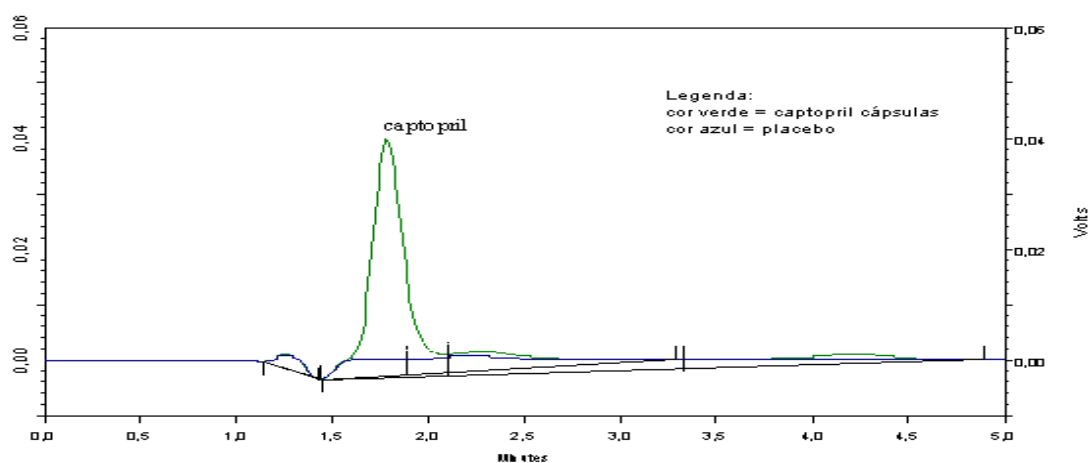


Figura 38 - Superposição dos cromatogramas obtidos com captopril cápsulas (cor verde) (25 $\mu\text{g/mL}$), placebo (cor azul). Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm.

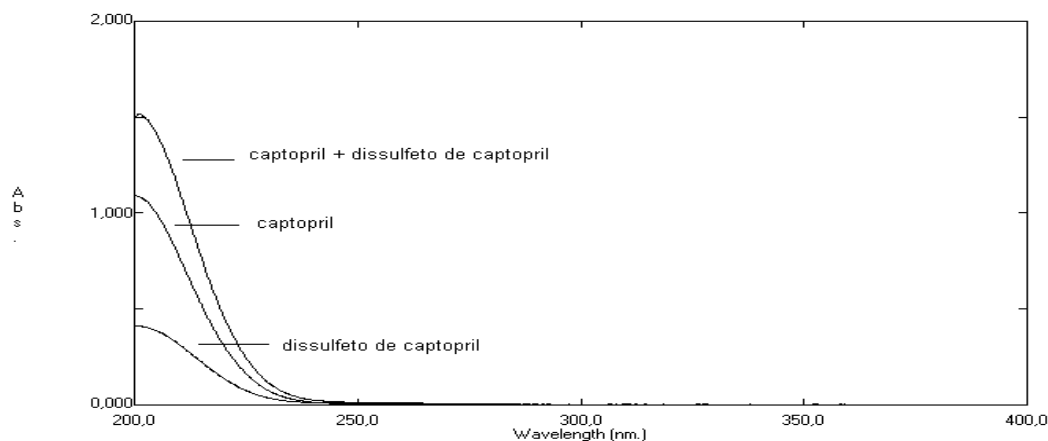


Figura 39 - Espectro de absorção na região do ultravioleta do dissulfeto de captópril (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$), do dissulfeto de captópril mais captópril padrão secundário (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente) e do captópril padrão secundário (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

De acordo com a Figura 40 dentre os métodos avaliados, o método cromatográfico é o único capaz de identificar e quantificar o produto de degradação dissulfeto de captópril presente nas formulações de captópril.

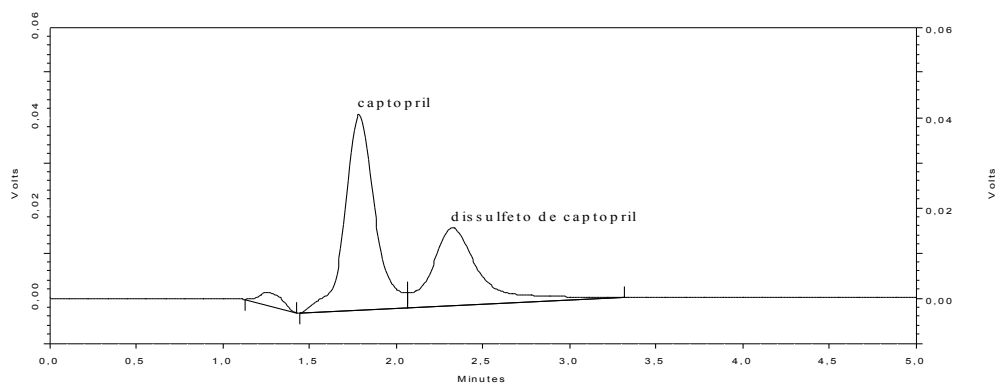


Figura 40 - Cromatograma obtido com captópril padrão secundário mais dissulfeto de captópril (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente). Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 212 nm; resolução 2,3.

6.5.6 Estabilidade

Verifica-se, na Tabela 36, que o fármaco foi estável nas condições avaliadas, com variação na faixa de 98,0% a 102,0% (MARQUES; BROWN, 2002).

Tabela 36 - Resultados experimentais obtidos na determinação da estabilidade da SQR e placebo das cápsulas

Captopril	SQR (%)	farmácia A (%)	farmácia B (%)	farmácia C (%)
24 h				
Temperatura ambiente	101,6	100,0	99,7	99,1
2 h	99,2	101,0	99,1	100,5
37 °C ± 0,5 °C				

6.5.7 Exatidão

Na avaliação da exatidão, a porcentagem de recuperação variou de 96,52 a 102,40% para o método de análise (Tabela 37) e de 97,74 a 100,53% para o procedimento de dissolução (Tabela 38). Segundo Marques; Brown (2002), a recuperação deve estar entre 95,0% a 105,0%.

Tabela 37 - Resultados experimentais obtidos para o teste de recuperação do método de análise realizado nos placebos de cápsulas contendo captopril

Amostra	Quantidade de SQR (µg/mL)		Recuperação %	Recuperação média %
	Adicionada	Recuperada		
A1	15	15,11	100,73	
A2	23	22,20	96,52	
A3	30	30,72	102,40	99,88

Tabela 38 - Resultados experimentais do teste de recuperação para o procedimento de dissolução realizado nos placebos de cápsulas contendo captopril

Amostra	Quantidade de SQR (µg/mL)		Recuperação %	Recuperação média %
	Adicionada	Recuperada		
	15	14,70	98,00	
farmácia A	23	22,69	98,65	
	30	29,64	98,80	98,48

	15	14,72	98,13	
farmácia B	23	22,48	97,74	98,80
	30	30,16	100,53	
	15	14,88	99,20	
farmácia C	23	22,73	98,83	99,04
	30	29,73	99,10	

6.6 TESTES DE CONTROLE DE QUALIDADE PARA MEDICAMENTO REFERÊNCIA COMPRIMIDO

6.6.1 Aspecto

Os comprimidos do medicamento referência (Capoten®) possuem cor branca, forma quadrada com dois cortes em cruz (bissulcados). Há homogeneidade quanto à cor e ao aspecto.

6.6.2 Determinação de peso

Os resultados da determinação de peso estão apresentados na Tabela 39. O limite de variação permitido para comprimidos com peso médio entre 80,0 e 150,0 mg é de $\pm 7,5\%$, podendo-se tolerar até duas unidades fora dessa faixa, porém nenhuma poderá estar acima do dobro dessa porcentagem (F. BRAS., 1988).

Tabela 39 - Resultado obtido na determinação de peso para comprimido de captopril, medicamento de referência

Medicamento referência	Peso médio (mg)	Desvio individual (mg)	Resultado para o limite de variação
Captopril comprimido 25 mg	100,8	93,2 a 108,4	De acordo

6.6.3 Determinação da resistência mecânica

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade.

O resultado obtido no teste de dureza é encontrado na Tabela 40. O mínimo aceitável para o teste de dureza é 3,0 kgf (F. BRAS., 1988).

Tabela 40 - Resultado obtido no teste de dureza para comprimido de captopril, medicamento referência

Amostra	Medicamento referência
	8,0
	8,5
	9,0
	8,0
Dureza (kgf)	8,0
	8,0
	9,0
	8,5
	9,0
	9,0
Média	8,5
DPR (%)	5,5

O medicamento referência apresentou dureza de 8,0 a 9,0 kgf, média superior a 3,0 kgf, portanto, dentro da faixa especificada.

6.6.4 Friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, aos comprimidos não-revestidos, sendo esse parâmetro fundamental também no controle de processo de núcleos intermediários de drágeas

O resultado obtido no teste de friabilidade foi de 0,3%. O máximo aceitável para o teste de friabilidade é de 1,5% (F. BRAS., 1988).

6.6.5 Desintegração

Os comprimidos do medicamento referência estavam completamente desintegrados ao final de 30 minutos. A desintegração ocorreu em menos de 1 minuto.

6.6.6 Identificação por cromatografia em camada delgada

A solução amostra do medicamento referência apresentou mancha principal que correspondeu em posição, cor e intensidade àquela obtida com a solução padrão.

6.6.7 Identificação por cromatografia líquida de alta eficiência

Os cromatogramas obtidos por CLAE para captopril padrão secundário e comprimido estão apresentados nas Figuras 41 e 42.

Os cromatogramas das soluções de captopril padrão secundário e de comprimidos apresentaram o mesmo perfil e tempos de retenção próximos: 1,765 minutos para o padrão secundário e 1,768 minutos para o comprimido.

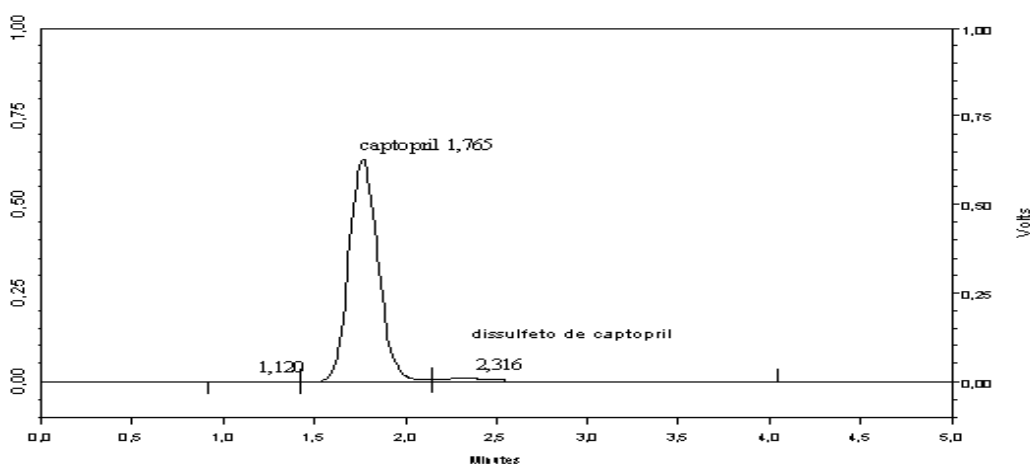


Figura 41 - Cromatograma de captopril padrão secundário a 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min; coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 570,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,6 e resolução 2,6.

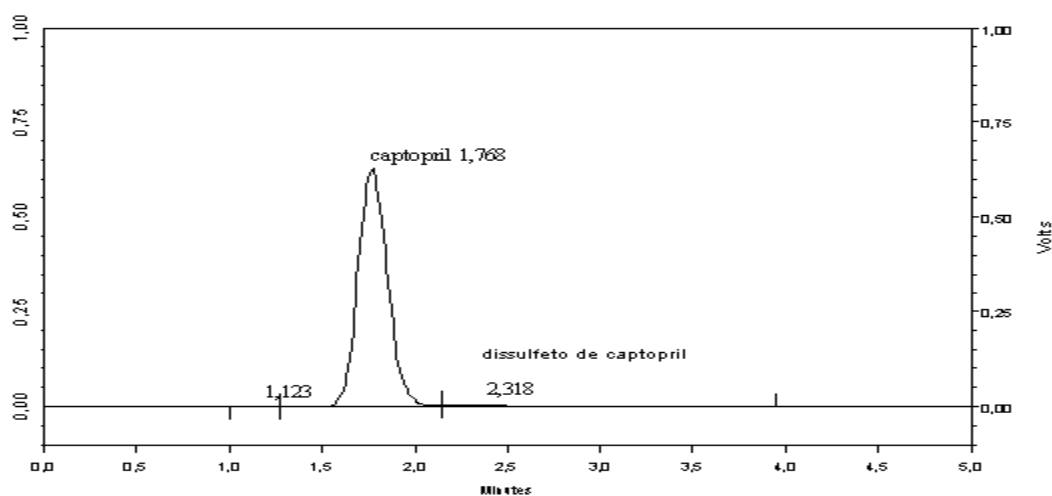


Figura 42 - Cromatograma do captopril comprimidos a 1000 µg/mL obtido no teste de doseamento. Condições cromatográficas: fase móvel mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55); vazão 1 mL/min, coluna C-18 (100 x 4,6 mm); detecção λ 220 nm; nº pratos teóricos 573,6 por coluna; fator de assimetria 1,1; fator capacidade 0,6 e resolução 2,63.

6.6.8 Limite de dissulfeto de captopril

A Tabela 41 demonstra os valores de área obtidos para o ensaio de pureza do limite de dissulfeto de captopril.

A amostra de medicamento referência apresentou teor de dissulfeto de captopril abaixo do limite máximo de 3,0%.

Tabela 41 - Resultados obtidos de área no limite de dissulfeto de captopril

Amostras	Sol. Teste	Solução Amostra (Medicamento referência)
	306692	98830
	313258	108209
	309366	100605
Área	310666	107073
	313117	110970
Média	310620	105137
Resultado		1,0%

6.6.9 Doseamento

O teor de captopril, obtido por cromatografia líquida de alta eficiência deve estar entre 90,0% e 110,0% (F. BRAS., 2002). O resultado obtido no doseamento está demonstrado na Tabela 42.

O produto acabado analisado por cromatografia líquida de alta eficiência apresentou teor dentro da faixa especificada (90,0% a 110%).

Tabela 42 - Resultados de área e porcentagem de teor obtidos no doseamento do captopril comprimidos, medicamento referência

Captopril	Padrão secundário	Medicamento referência
	7009823	6986431
	7043754	6980378
Área	7040036	6973202
	7033666	6981050
	7047898	6971038
Média	7035035	6978420
DPR (%)	0,21	0,09
Teor		98,3

6.6.10 Uniformidade de conteúdo

Utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência descrita no ensaio de doseamento.

A uniformidade de conteúdo do produto acabado deve estar entre 85,0% e 115,0% e o DPR inferior a 6,0% (F. BRAS., 1988).

O valor de teor de captopril (porcentagem do valor rotulado) obtido no teste de uniformidade de conteúdo está apresentado na Tabela 43.

Este teste é particularmente importante, pois verifica a homogeneidade de distribuição do fármaco no lote produzido, visto que as unidades são avaliadas uma a uma.

O teor de captopril nos comprimidos estava entre 85,0% e 115,0% em todas as unidades testadas e o DPR foi inferior a 6,0%, conforme estabelecido pela F. Bras. IV.

Tabela 43 - Resultados obtidos de área e teor na uniformidade de conteúdo do captopril comprimido, medicamento referência

Captopril	Medicamento referência
	100,39
	99,57
	100,03
	99,75
% do valor rotulado / unidade	98,89
	100,05
	102,37
	99,67
	100,74
	100,36
Média	100,18
DPR (%)	0,92

6.6.11 Aplicação das condições do ensaio dissolução no medicamento referência

Os valores de porcentagem de cedência estão demonstrados nas Tabelas 44 a 59 de acordo com a condição utilizada para o ensaio de dissolução e os perfis de dissolução são apresentados nas Figuras 43 a 58.

Tabela 44 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento referência	116,94	117,25	113,38	111,31	109,18

Tabela 45 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	87,79	90,43	88,22	86,11	89,01
referência					

Tabela 46 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	105,50	103,68	101,09	100,53	99,20
referência					

Tabela 47 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	87,24	89,40	88,04	88,05	86,54
referência					

Tabela 48- Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá com aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	100,53	100,88	100,47	99,48	102,14
referência					

Tabela 49 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	99,51	98,81	100,00	97,51	95,36
referência					

Tabela 50 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	108,76	107,07	107,43	105,67	104,68
referência					

Tabela 51 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	88,67	88,34	86,61	86,08	85,50
referência					

Tabela 52 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	114,10	122,73	119,49	118,68	117,05
referência					

Tabela 53 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	105,39	117,41	117,71	115,32	117,28
referência					

Tabela 54 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtidas em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução;

cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	108,46	109,26	108,97	106,03	104,71
referência					

Tabela 55 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	107,22	106,94	106,16	104,39	104,59
referência					

Tabela 56 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	110,88	110,37	108,01	109,19	105,59
referência					

Tabela 57 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento	109,82	108,83	109,03	107,28	106,69
referência					

Tabela 58 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento referência	108,72	106,14	104,81	103,33	100,61

Tabela 59 - Porcentagem de cedência do comprimido de captopril obtida em função do tempo na seguinte condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm

	Porcentagem de captopril por tempo (minutos) n=6				
	5	10	15	20	45
Medicamento referência	96,55	95,80	93,67	94,47	94,21

Comparando-se os meios utilizados (ácido clorídrico 0,1 M e ácido clorídrico 0,01 M) verificou-se que, para o medicamento referência houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) quando se utilizava um ou outro, sendo superior a porcentagem de cedência em ácido clorídrico 0,01M.

Comparando-se as velocidades de agitação do meio utilizadas (50 rpm e 100 rpm) verificou-se que, para o medicamento referência houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) quando se utilizava uma ou outra, sendo superior a porcentagem de cedência com velocidade de agitação do meio de 50 rpm.

E comparando-se as aparelhagens utilizadas (cesta e pás) verificou-se que, para o medicamento referência houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) quando se utilizava um ou outro, sendo superior a porcentagem de cedência com a aparelhagem cesta.

Realizando-se interações duplas (aparelhagem x rotação) verificou-se que, para o medicamento referência quando se utilizava a aparelhagem cesta a velocidade de agitação do meio que produziu maior porcentagem de cedência foi a de 50 rpm.

Para interações duplas (aparelhagem x meio) verificou-se que, para o medicamento referência quando se utilizava o meio ácido clorídrico 0,01 M a aparelhagem que produziu maior porcentagem de cedência foi a cesta.

Para interações duplas (rotação x meio) verificou-se que, para o medicamento referência quando se utilizava o meio ácido clorídrico 0,01 M a rotação que produziu maior porcentagem de cedência foi a 50 rpm.

Para a interação tripla (meio x aparelhagem x rotação) verificou-se que, para o medicamento referência quando se utilizava a aparelhagem cesta e com velocidade de agitação do meio de 50 rpm o meio que produziu maior porcentagem de cedência foi o ácido clorídrico 0,01 M.

A aparelhagem cesta, o meio de dissolução ácido clorídrico 0,01 M e a velocidade de agitação do meio de 50 rpm são preconizados pela USP 30 para dissolução de comprimidos.

Da mesma forma que ocorreu com as cápsulas, a quantificação espectrofotométrica no ensaio de dissolução não é adequada por não identificar e quantificar o produto de degradação, dissulfeto de captopril.

Com base nos resultados obtidos, as condições otimizadas para captopril na forma farmacêutica comprimido foram 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, aparelhagem cesta, rotação de 50 rpm com quantificação cromatográfica comparando-se às condições estabelecidas pela USP 30.

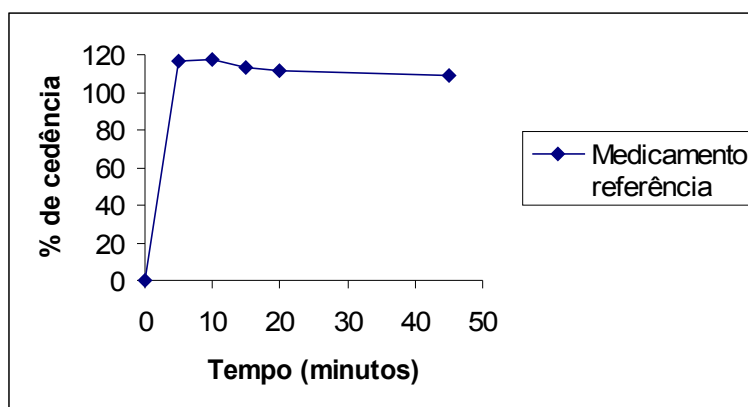


Figura 43 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em 212 nm.

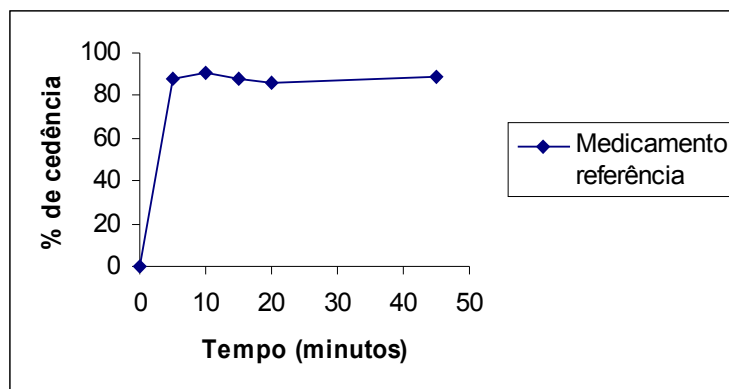


Figura 44 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

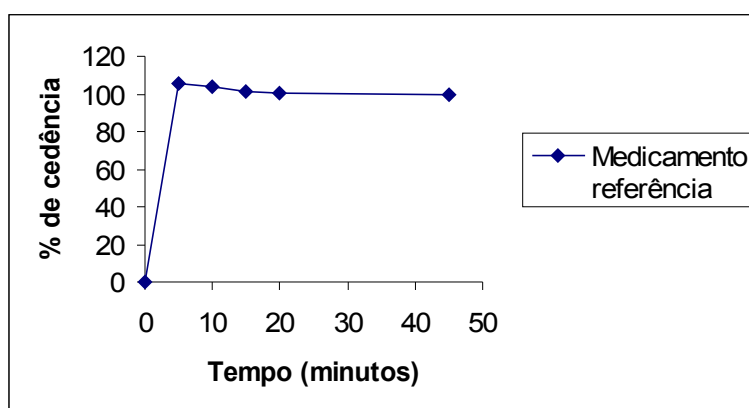


Figura 45 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

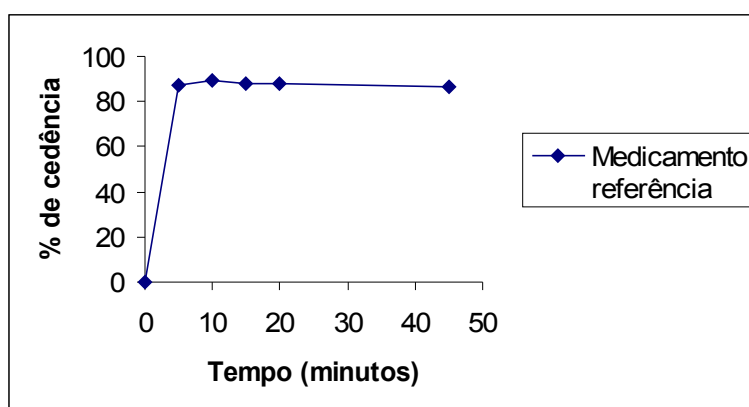


Figura 46 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

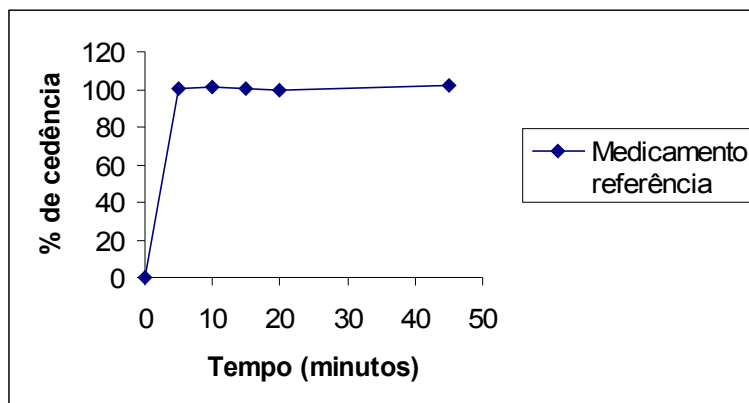


Figura 47 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

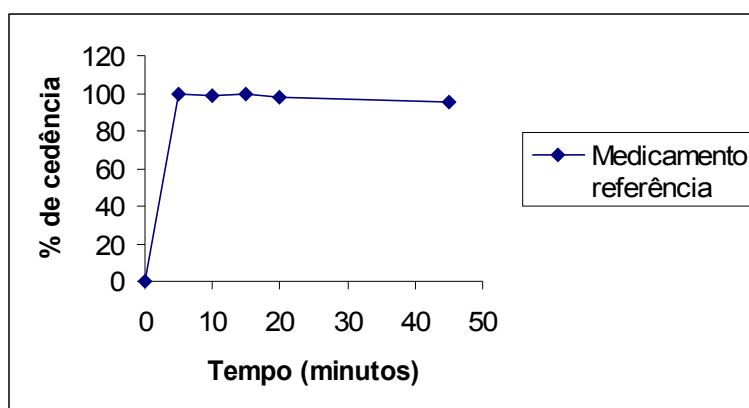


Figura 48 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

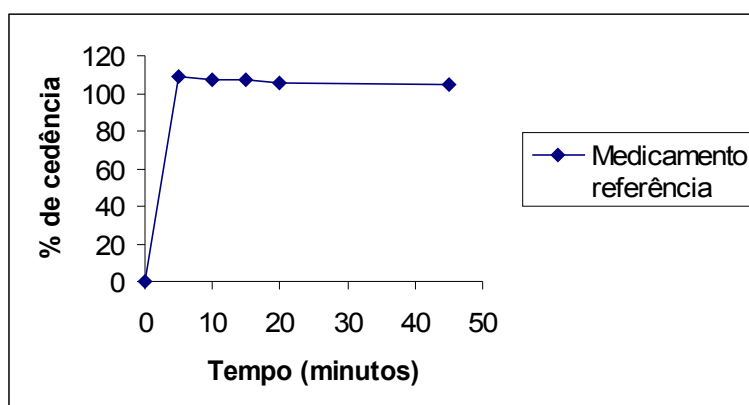


Figura 49 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

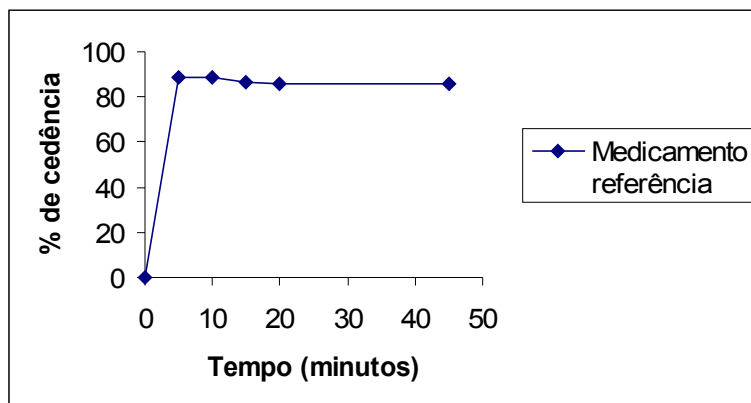


Figura 50 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,1 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

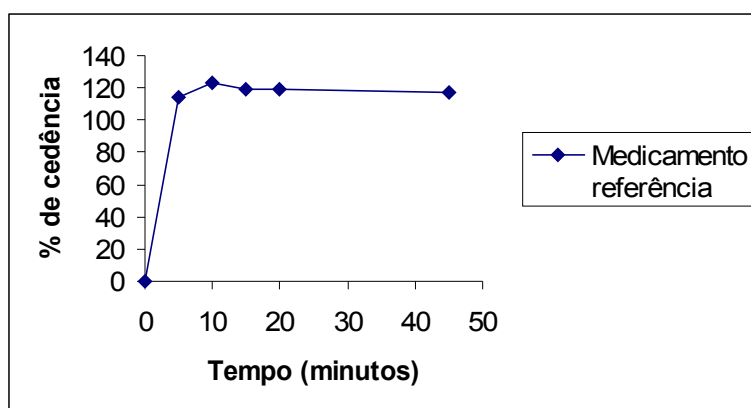


Figura 51 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

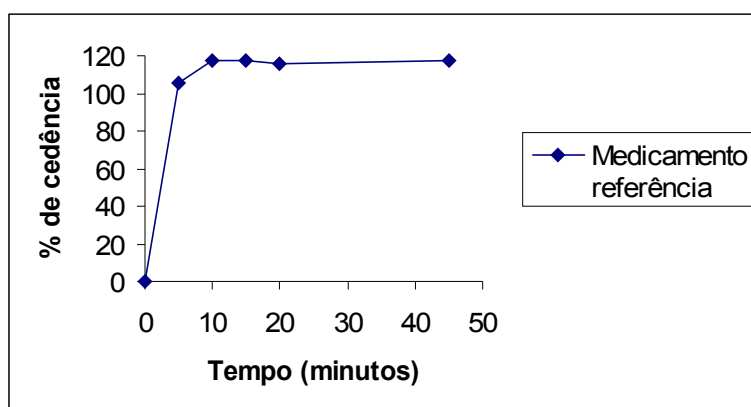


Figura 52 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

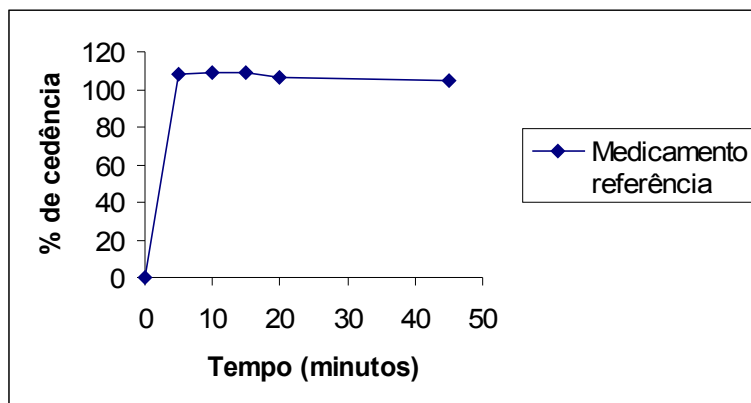


Figura 53 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofométrica em λ 212 nm.

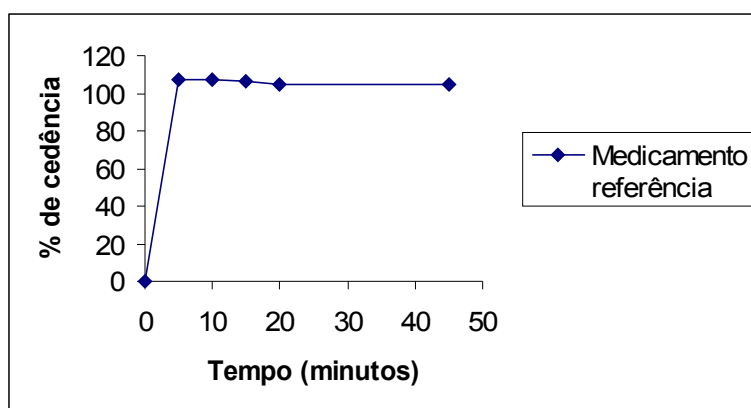


Figura 54 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; cesta como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

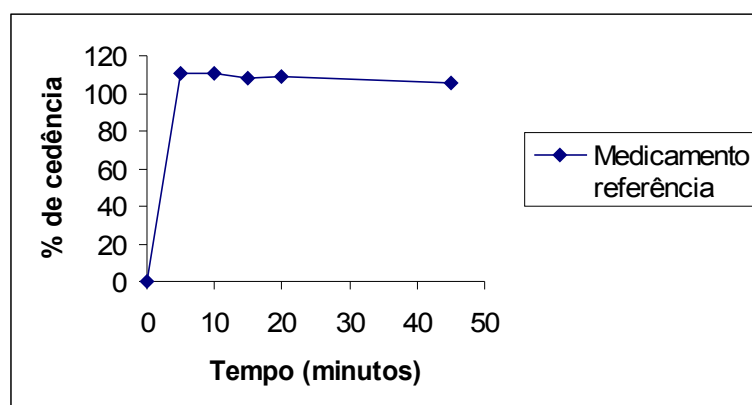


Figura 55 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução, pá como aparelhagem, velocidade de agitação 50 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

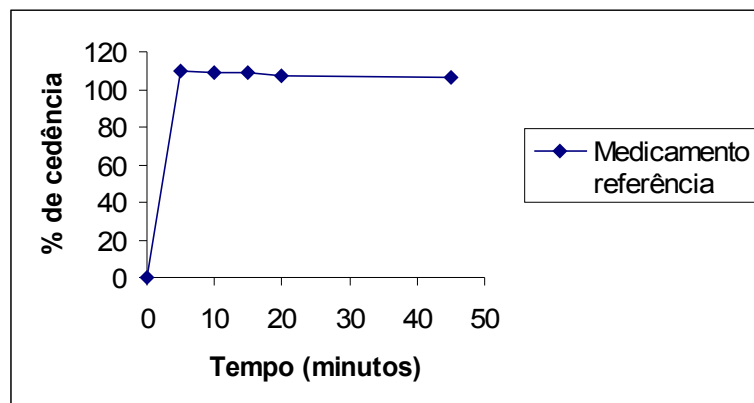


Figura 56 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 50 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

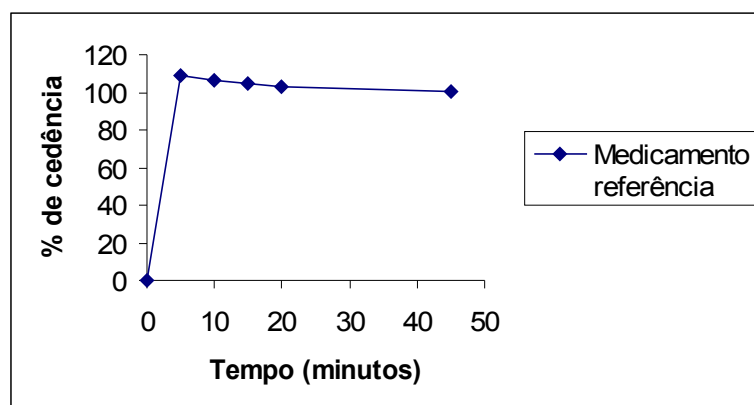


Figura 57 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação espectrofotométrica em λ 212 nm.

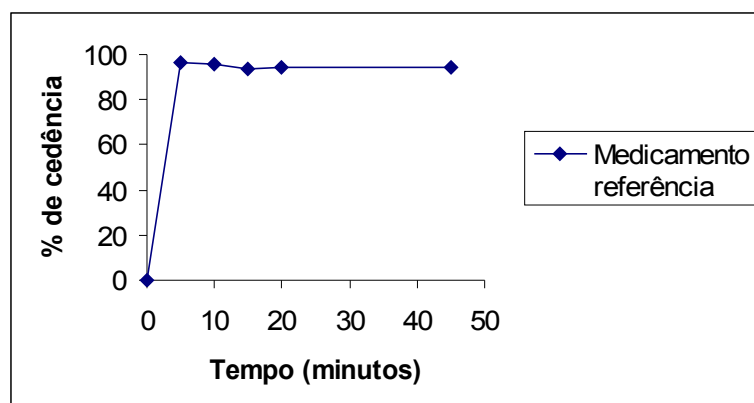


Figura 58 - Perfil de dissolução do medicamento referência segundo a condição: ácido clorídrico 0,01 M como meio dissolução; pá como aparelhagem; velocidade de agitação 100 rpm e quantificação cromatográfica em λ 212 nm.

Os valores de ED calculados para o medicamento referência estão apresentados na Tabela 60

Os valores de ED apresentados foram superiores a 80%. Da mesma forma que ocorreu com a forma farmacêutica cápsulas, os valores de ED apresentados com quantificação espectrofotométrica mostraram-se superiores àqueles obtidos por quantificação cromatográfica, demonstrando que com este último método permitiu-se a distinção do produto de degradação.

Tabela 60- Valores de eficiência de dissolução do captopril comprimido, medicamento referência

Condição	ED%
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 50 rpm, UV	106,05
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 50 rpm, CLAE	83,03
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 100 rpm, UV	95,54
ácido clorídrico 0,1 M, cesta, 100 rpm, CLAE	82,80
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 50 rpm, UV	95,07
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 50 rpm, CLAE	92,14
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 100 rpm, UV	100,22
ácido clorídrico 0,1 M, pá, 100 rpm, CLAE	81,73
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 50 rpm, UV	111,66
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 50 rpm, CLAE	108,85
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 100 rpm, UV	100,73
ácido clorídrico 0,01 M, cesta, 100 rpm, CLAE	99,44

Tabela 60- Valores de eficiência de dissolução do captopril comprimido, medicamento referência

(continuação)

Condição	ED%
Ácido clorídrico 0,01 M, pá, 50 rpm, UV	102,31
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 50 rpm, CLAE	101,80
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 100 rpm, UV	97,90
ácido clorídrico 0,01 M, pá, 100 rpm, CLAE	89,44

Até o momento, os testes de dissolução *in vitro* são os métodos preditivos mais sensíveis e confiáveis da disponibilidade do fármaco *in vivo*. Considera-se que a dissolução do produto no organismo é normalmente o fator limitante para a disponibilidade fisiológica do fármaco (para fármacos que têm a velocidade de dissolução inferior à velocidade de absorção), medidas da taxa de dissolução ou um parâmetro relacionado oferecem indicação significativa da disponibilidade fisiológica. Caso exista uma correlação entre dissolução e algum

parâmetro de biodisponibilidade, o simples procedimento de monitorar os perfis de dissolução deve permitir a predição da disponibilidade *in vivo* (BANAKAR, 1992).

Existe a necessidade real de desenvolver ensaios de dissolução que possam prever de forma mais eficaz o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, devendo levar não só à redução de custos e trabalho necessários para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também do número e tamanho dos estudos clínicos requeridos e a controle de qualidade mais confiável (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Os ensaios de dissolução *in vitro* para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, tais como comprimidos e cápsulas, são utilizados para garantir a qualidade lote-a-lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento após determinadas alterações (BRASIL, 2003c).

7 CONCLUSÃO

Os testes de qualidade para as cápsulas das farmácias A, B e C, respectivamente, foram considerados satisfatórios em relação ao peso médio, desintegração, identificação, doseamento, limite de dissulfeto e uniformidade de conteúdo.

No desenvolvimento do método de dissolução, diversas condições foram testadas e os seguintes parâmetros foram selecionados estatisticamente e considerados satisfatórios: ácido clorídrico 0,01 M (900 mL, a 37 °C ± 0,5 °C) como meio de dissolução, aparelhagem cesta, velocidade de agitação 50 rpm e tempo de coleta em 20 minutos demonstrando melhor capacidade de liberação do fármaco.

Em relação à seletividade, o método que melhor expressou tal atributo foi o cromatográfico, pois permitiu identificar e quantificar o produto de degradação, dissulfeto de captopril, presente nos comprimidos e cápsulas de captopril. Enquanto

que o método espectrofotométrico demonstrou valores que satisfazem os critérios de aceitação, porém, com maior variabilidade e menor sensibilidade.

O método proposto para o ensaio de dissolução de cápsulas de captopril por CLAE foi validado, mostrando ser seletivo, linear, preciso e exato.

A condição otimizada para o ensaio de dissolução de captopril na forma farmacêutica cápsula demonstrou também resultados satisfatórios para o medicamento referência, captopril comprimido (Capoten®).

O estabelecimento dos ensaios de qualidade para captopril cápsulas constitui subsídio para elaboração de monografia farmacopéica, o que vem ao encontro da uniformização de critérios para o controle de qualidade de captopril cápsulas manipuladas em farmácias magistrais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. *Dissolución, bioavailability and bioequivalence*. Easton: Mack Printing, 1989. p.554.

ABUZARUR-ALOUL, R. et al. Critical dissolution test of oral systems based on statistically designed experiments. I. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modeling of extended release coated spheres. *Drug Rev. Ind. Pharm.*, New York, v. 23, n. 8, p. 749-760, 1997.

AMIDON, G. L.; LERNERNÃS, H.; SHAH, V. P. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

BANAKAR, U. V. *Pharmaceutical dissolution testing*, New York: Marcel Dekker, 1992. p. 437.

BARREIRO, E. I; FRAGA, C. A. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. São Paulo: Artmed, 2001. cap. 3, 5, p. 90-91, 160.

BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 19 de dez. 1973.

BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde. Núcleo de Tecnologia Educacional para a Saúde – UFRJ. Controle da hipertensão arterial – Uma Proposta de Integração de Ensino – Serviço. Rio de Janeiro, p.234, 1993.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial. II Consenso Brasileiro para o Tratamento da Hipertensão Arterial. 1994.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 02 de jun. 2003a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 899 de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 02 de jun. 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº 901 de 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI). *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 02 de jun. 2003c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 10 de out. 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da saúde. Farmácia popular do Brasil. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em 08 de nov. 2007b.

BROLLO, S.R. *Biodisponibilidade in vitro: avaliação do grau de dissolução de comprimidos comercializados no Brasil*. 1994. p. 82. Dissertação (Mestrado em Fármacos e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994.

CAMARGO, E. A.; ZANINI, A. C.; CIOLA-SANCHEZ, L. Avaliação qualitativa no uso de medicamentos. *Semina*, v. 12, n. 2, p. 70-83, 1991.

CIOLA-SANCHEZ, L. Consumo, custos e utilidade clínica: a avaliação do uso de medicamentos na região de Emília Romagna. *Rev. Bras. Med.*, v. 50, n. 4, p. 297-313, 1993.

COHEN, J. L. et al. The development of USP dissolution and drug release standards. *Pharm. Res.*, United States, v. 7, p. 983-987, 1990.

COUTO, A. A.; BOTTEOU, P. R. A. Tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Rev. Bras. Med.*, v. 48, n. 9, p. 588-592, 1991.

CURTIS, M. J.; PUGSLEY, M. K. As drogas e o sistema cardiovascular. In: PAGE, C et. al *Farmacologia integrada*. 2. ed. Barueri-SP: Manole, 2004. cap. 18, p. 405-406.

DELUCIA, R.; SERTIÉ, J. A. A. Absorção, biodisponibilidade e bioequivalência de fármacos. In: VALLE, L. B. D. S., OLIVEIRA-FILHO, R. M., DELUCIA, R., OGA, S. *Farmacologia integrada*. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. cap. 5, p. 35-43.

DRESSMAN, J. B et al. Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Rev.*, New York, v. 15, n. 01, p. 11-22, 1998.

ESQUINAZI, M. A. Treinta años de terapêutica Antihipertensiva. *Rev. Med. Tucumán*, v.2, n.4, p.191-211, 1996.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1, p. V.1, V.2.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. pt. 1, p. V.1.6.

FARMACOPÉIA Brasileira, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. pt. 2, p. 181-181.1.

FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.

GIBALDI, M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. p. 352, 406.

GIL, E. S. *Controle físico-químico de qualidade de medicamentos*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007, cap. 4, p. 53-58.

GIORGI, D. M. A. Tratamento atual da hipertensão baseado em evidências. *Rev. Soc. Cardiol. do Estado de São Paulo*, v. 9, n. 1, p. 18-27, 1999.

HANSSON, W. A. *Handbook of dissolution testing*. 2. ed. Oregon: Aster, 1996. p. 159.

HARRIS, D. C. *Análise química quantitativa*. 5. ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora, 2001. p. 613-646.

ICH Q2B, International Conference on Harmonization, Validation of analytical procedures: methodology, 1996. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder>>. Acesso em 15 jun. 2007.

JACKSON, E.K. Renina e angiotensina. In BRUNTON, L. L. (Ed.). GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2006, p. 715-716.

JARDIM, P.C.V.; WAJNGARTEN, M. Hipertensão na terceira idade. *Rev. Bras. Med.*, v. 51, p. 221-236, 1995.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica & clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. cap. 11, p. 150-151.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v. 47, p. 594-607, 1972.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 28, p. 48-49, 1975

KHAN, M. Z. I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with *in vivo* data: challenges and poortunities. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 140, p. 131-43, 1996.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico Guanabara*, ed. 2006/2007, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 13, p. 8.23-8.26.

KOLMAN JÚNIOR, et al. Hipertensão arterial. *Rev. Bras. Med.*, v. 51, p. 239-250, 1995

LABBADIA, E. M.; CURY JÚNIOR, A. J. Hipertensão arterial e atendimento multiprofissional: uma nova forma de abordagem e tratamento do paciente hipertenso. *Rev. Bras. Med. Psicos.*, v. 4, p. 188-193, 1997.

LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am. J. Pharm.*, Philadelphia, v. 135, n. 3, p. 78-92, 1963.

LOMELI, A. Patentes y marcas de medicamentos, una perspectivas de los consumidores ante la controversia. *Carta Med A.I.S., Bolivia*. v. 6, n. 1, p. 53- 56, 1992.

LUNDE, P. K. Seleção e uso de medicamentos em nível internacional, nacional e local. In LAPORT, J. R., TOGNONI, G. ROSENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento. Princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, 1989. p. 75-93.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cien. Farm.* São Paulo, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARCATTO, A. C. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v. 26, n. 3, p. 221-225, 2006.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica*. 2003. p.117. São Paulo. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES, M. R. C; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Rev. Analytica*, n. 1, p. 48-51, 2002.

MORETTO, L. D. Fatores que influem na biodisponibilidade de fármacos e medicamentos. *Pharm. Technol.*, v. 3, n. 2, p. 46-48, 1999.

MURTHY, K. S.; GHEBRE-SELASSIE, I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, v. 82, p. 113-126, 1993.

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O.; OKONTA, J. M. Prediction of *in vivo* bioavailability of six brands of ciprofloxacin film, coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). *Boll. Chim. Farm.*, Milano, ano 140, n. 3, p. 187-191, 2001.

OPARIL, S. *Tratamento de medicina interna*. 19. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. v. 1, p. 285-301.

PEIXOTO, M. M. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Rev. Pharm. Bras.*, Brasília, ano IX, n. 47. p. 69-73, mar/abr/mai, 2005.

PEZOA, R.; CONCHA, A. M.; GAETE, G. Disolución de formas farmacêuticas sólidas. *Rev. del Colégio Químico Farmacêutico*, Santiago, v. 46, n. 2, p. 43-51, 1990.

PRISTA, L.N. Segurança e eficácia medicamentosa e controle de qualidade. *Rev. Port. Farm.*, v. 38, p. 1-8, 1988.

QURESHI, S. A.; MCGILVERAY, I. J. A critical assessment of the USP dissolution apparatus suitability test criteria. *Drug Rev. Ind. Pharm.*, New York, v. 21, p. 905-924, 1995.

RANG, H. P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 18, p. 339-341.

RENOVATO, R. D.; TRINDADE, M. F.; Atenção farmacêutica na hipertensão arterial em uma farmácia de Dourados, MS. *Rev. Pharm. Bras.*, Brasília, ano VIII, n. 45, p. 49-55, nov/dez, 2004.

ROCHA, J. C. Avaliação clínica do paciente hipertenso. *Rev. Soc. Cardiol. do Estado de São Paulo*, v. 9, n. 1, p. 8-17, 1999.

RODRIGUES, D. *Estudo comparativo de cápsulas de omeprazol do mercado nacional: avaliação biofarmacotécnica*. 1999. p. 144. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

ROLIM, C. M. B. Bioequivalência de comprimidos de nimesulida do mercado nacional. 2001. p. 144. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

SERRA, C. H. R. Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina: cinética de dissolução e bioequivalência. 1998. p.206. Tese (Doutorado em Ciências farmacêuticas) - Faculdade Ciências farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

SHABIR, G. A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conference on Harmonization. *J. Chromat.* UK, v. 987, p. 57-66, 2003.

SKOUG, J. W.; HALSTEAD, G. W.; THEIS, D. L.; FREEMAN, J. E.; FAGAM, D. T., ROHRS, B. R. Roteiro para desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharm. Technol.*, New York, v. 1, p. 34-43, 1996.

SMITH, H. L; BAKER, C. A.; WOOD, J. H. Interpretation of dissolution rate maxima: dependence upon tablet compression force. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 23, p. 536-538, 1971.

SOLTERO, R. A. Effects of sinker shapes on dissolution profiles. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 78, n. 1, p. 35-39, 1989.

STORPIRTIS, S. Biofarmácia e farmacocinética: ensino e pesquisa. *Infarma*, São Paulo, v. 2, p. 19-20, jul./ago, 1993.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, São Paulo, v. 31, p. 63-70, 1995.

STORPIRTIS, S. Dissolução e biodisponibilidade: parâmetros fundamentais para o desenvolvimento e avaliação de medicamentos. Rio de Janeiro, p. 47, 1996. (Apostila do Curso homônimo promovido pela Sociedade QTROP de Química Fina para o Combate a Doenças Tropicais).

STORPIRTIS, S. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Cien. Farm.*, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

TAKEUCHI, H.; HANDA, T.; KAWASHIMA, Y. Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 39, p. 769-73, 1987.

THOMAZ, S. Manipulação magistral no Brasil: cinco séculos de futuro. *Intern. J. Pharm. Comp.*, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 10-16, jan/fev, 2001.

THE MERCK index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13. ed. Whitehouse Station: Merck & CO, 2001. p. 297.

UNITED States Pharmacopoeia National Formulary, 30. ed . Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, INC, 2007. p. 277, 1611-1612.

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 Scientiarum. Health Sciences*. V. 26, n. 2, p. 357-364, 2004.

VANKEL TECHNOLOGY GROUP. Advanced dissolution, [s.n]. 1999.

VAUGHAN, D. P.; TUCKER, G. T. An analysis of the applications of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 28, p. 932-933, 1976.

WAJNGARTEN M. O paciente idoso e a hipertensão arterial. *Kardia*, v. 2, n. 1, p. 4-7, 1999.

WOOD, J. H. *In vitro* evaluation of physiological availability of compressed tablets. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v. 42, n. 3, p. 120-51, 1967.

YATES, T. Consideraciones generales sobre solubilidad y disolución de medicamentos. In: ARANCIBIA, A; PEZOA, R. eds. *Biodisponibilidad de Medicamentos*: Simposio Internacional I. Santiago: Universitaria, 1992. p. 165-170.

APÊNDICE A – Análise estatística

Amostras de captopril cápsula

Delineamento inteiramente casualizado em esquema factorial 3x2x2x2 com 6 repetições e comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

Farmácias: A, B e C

Meios: 1=Ácido clorídrico 0,1 M e 2=Ácido clorídrico 0,01 M

Aparelhagens: c=cesta e p=pá

Rotações: 50 e 100 rpm

Aparelhagem	Rotação	Meio	A	B	C
c	50	1	85,28	86,09	91,55
c	50	1	87,51	88,63	92,81
c	50	1	91,69	91,73	86,78
c	50	1	84,93	95,81	87,22
c	50	1	90,19	86,15	87,56
c	50	1	91,49	90,71	92,14
p	50	1	89,45	101,73	104,88
p	50	1	78,87	113,96	96,61
p	50	1	86,78	100,53	98,57

p	50	1	86,70	99,15	96,61
p	50	1	89,43	96,11	96,73
p	50	1	89,50	100,88	97,68
c	100	1	84,53	98,39	94,52
c	100	1	89,35	108,50	108,17
c	100	1	89,33	100,99	98,54
c	100	1	89,69	99,20	92,38
c	100	1	93,75	99,17	90,87
c	100	1	83,00	95,54	98,81
p	100	1	91,07	105,23	88,70
p	100	1	95,48	94,53	87,20
p	100	1	118,51	100,07	85,69
p	100	1	93,31	92,89	87,81
p	100	1	91,51	92,90	85,64
p	100	1	93,04	97,22	84,87
c	50	2	99,31	102,78	97,41
c	50	2	99,73	98,37	101,37
c	50	2	94,44	97,26	95,44
c	50	2	98,35	111,89	90,00
c	50	2	95,32	111,20	99,65
c	50	2	111,15	102,38	102,40

(continuação)

Aparelhagem	Rotação	Meio	A	B	C
p	50	2	86,89	86,62	93,47
p	50	2	83,37	91,40	91,36
p	50	2	87,45	89,38	92,52
p	50	2	88,21	87,94	95,90
p	50	2	80,59	100,55	94,09
p	50	2	84,70	93,14	91,46
c	100	2	106,58	85,84	97,07
c	100	2	120,04	93,08	95,06
c	100	2	103,57	93,33	96,98
c	100	2	99,81	92,65	96,34
c	100	2	104,78	97,56	96,85
c	100	2	100,28	96,42	100,36
p	100	2	90,66	91,19	91,20
p	100	2	98,09	92,34	94,87
p	100	2	88,26	94,37	82,37
p	100	2	94,86	92,58	91,95
p	100	2	96,76	95,06	97,66
p	100	2	100,31	101,70	95,19

ANÁLISE DE VARIÂNCIA

FV	GL	QM	Fc	Pr>Fc
FARM	2	141.739009	5.208	0.0068
APAR	1	250.035156	9.188	0.0030
ROT	1	78.750834	2.894	0.0915
MEIO	1	179.269784	6.587	0.0115

FARM*MEIO	2	180.954459	6.649	0.0018
FARM*APAR	2	50.372969	1.851	0.1615
FARM*ROT	2	226.439367	8.321	0.0004
APAR*ROT	1	12.679534	0.466	0.4962
APAR*MEIO	1	917.231701	33.704	0.0000
MEIO*ROT	1	6.014756	0.221	0.6391
FARM*APAR*ROT*MEIO	2	263.710480	9.690	0.0001
FARM*MEIO*APAR	2	116.549813	4.283	0.0159
FARM*MEIO*ROT	2	78.347040	2.879	0.0600
APAR*ROT*MEIO	1	424.325667	15.592	0.0001
erro	122	27.214410		

CV (%) = 5.51 p=0,05

TESTE TUKEY PARA FARMÁCIAS

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
A	93.289583	a1
C	94.027292	a1
B	96.565417	a2

TESTE TUKEY PARA APARELHAGENS

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	93.309722	a1
c	95.945139	a2

TESTE TUKEY PARA ROTAÇÕES

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
50	93.887917	a1
100	95.366944	a1

TESTE TUKEY PARA MEIOS

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	93.511667	a1
2	95.743194	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARMÁCIA A

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	90.182917	a1
2	96.396250	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARMÁCIA B

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	95.792917	a1
1	97.337917	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARMÁCIA C

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	93.014167	a1
2	95.040417	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DA FARMÁCIA A

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
50	90.055417	a1
100	96.523750	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DA FARMÁCIA B

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	96.281250	a1
50	96.849583	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DA FARMÁCIA C

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	93.295833	a1
50	94.758750	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DO MEIO 1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
c	92.305556	a1
p	94.717778	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DO MEIO 2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	91.901667	a1
c	99.584722	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.A/CESTA/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	88.515000	a1
2	99.716667	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.A/CESTA/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	88.275000	a1
2	105.843333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.A/PÁ/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	85.201667	a1
1	86.788333	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.A/PÁ/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	94.823333	a1
1	97.153333	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.B/CESTA/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	89.853333	a1
2	103.980000	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.B/CESTA/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	93.146667	a1
1	100.298333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.B/PÁ/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	91.505000	a1
1	102.060000	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.B/PÁ/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	94.540000	a1
1	97.140000	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.C/CESTA/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	89.676667	a1
2	97.711667	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.C/CESTA/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	97.110000	a1
1	97.215000	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.C/PÁ/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	93.133333	a1
1	98.513333	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA FARM.C/PÁ/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	86.651667	a1
2	92.206667	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.A/MEIO1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
c	88.395000	a1
p	91.970833	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.A/MEIO2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	90.012500	a1
c	102.780000	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.B/MEIO1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
c	95.075833	a1
p	99.600000	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.B/MEIO2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	93.022500	a1
c	98.563333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.C/MEIO1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	92.582500	a1
c	93.445833	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DA FARM.C/MEIO2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	92.670000	a1
c	97.410833	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA CESTA/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	89.348333	a1
2	100.469444	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA CESTA/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	95.262778	a1
2	98.700000	a1

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA PÁ/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
2	89.946667	a1
1	95.787222	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA PÁ/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	93.648333	a1
2	93.856667	a1

Amostra de captopril medicamento referência

Delineamento inteiramente casualizado em esquema factorial 2x2x2 com 6 repetições e comparação de médias pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5%.

Meios: 1=Ácido clorídrico 0,1 M e 2=Ácido clorídrico 0,01 M

Aparelhagens: c=cesta e p=pá

Rotações: 50 e 100 rpm

Aparelhagem	Rotação	Meio	Medic. referência
c	50	1	85,28
c	50	1	82,29
c	50	1	83,39
c	50	1	87,57
c	50	1	91,12
c	50	1	87,02
p	50	1	93,52
p	50	1	99,09
p	50	1	97,56

p	50	1	97,78
p	50	1	97,43
p	50	1	99,71
c	100	1	85,24
c	100	1	87,98
c	100	1	87,24
c	100	1	90,21
c	100	1	83,70
c	100	1	93,93
p	100	1	86,82
p	100	1	86,43
p	100	1	85,05
p	100	1	86,24
p	100	1	85,54
p	100	1	86,41
c	50	2	112,79
c	50	2	112,10
c	50	2	117,22
c	50	2	118,55
c	50	2	118,29
c	50	2	115,93
p	50	2	106,43
p	50	2	107,59
p	50	2	108,57

(continuação)

Aparelhagem	Rotação	Meio	Medic. referência
p	50	2	107,47
p	50	2	106,84
p	50	2	106,80
c	100	2	100,57
c	100	2	104,74
c	100	2	103,96
c	100	2	105,12
c	100	2	101,72
c	100	2	110,25
p	100	2	90,38
p	100	2	92,35
p	100	2	94,76
p	100	2	96,85
p	100	2	95,86
p	100	2	96,61

ANÁLISE DE VARIÂNCIA

FV	GL	QM	Fc	Pr>Fc
APAR	1	61.020300	8.881	0.0049
ROT	1	853.284675	124.193	0.0000
MEIO	1	3091.230000	449.918	0.0000
APAR*ROT	1	163.540833	23.803	0.0000

APAR*MEIO	1	583.389075	84.910	0.0000
MEIO*ROT	1	162.950700	23.717	0.0000
APAR*ROT*MEIO	1	107.580408	15.658	0.0003
erro	40	6.870645		

CV (%) = 2.69 p=0,05

TESTE TUKEY PARA APARELHAGENS

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	96.337083	a1
c	98.592083	a2

TESTE TUKEY PARA ROTAÇÕES

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	93.248333	a1
50	101.680833	a2

TESTE TUKEY PARA MEIOS

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	89.439583	a1
2	105.489583	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DA CESTA

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	96.221667	a1
50	100.962500	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DA PÁ

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	90.275000	a1
50	102.399167	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DO MEIO 1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
c	87.080833	a1
p	91.798333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA APARELHAGEM DENTRO DO MEIO 2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
p	100.875833	a1
c	110.103333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DO MEIO 1

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	87.065833	a1

50

91.813333

a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DA ROTAÇÃO DENTRO DO MEIO 2

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
100	99.430833	a1
50	111.548333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA CESTA/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	86.111667	a1
2	115.813333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA CESTA/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	88.050000	a1
2	104.393333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA PÁ/50

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	97.515000	a1
2	107.283333	a2

ANÁLISE DO DESDOBRAMENTO DO MEIO DENTRO DA PÁ/100

Tratamentos	Médias	Resultados do teste
1	86.081667	a1
2	94.468333	a2

APÊNDICE B – Proposta de monografia**CAPTOPRIL CÁPSULAS**

Contém, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de $C_9H_{15}NO_3S$

IDENTIFICAÇÃO

A. Proceder conforme descrito em *cromatografia em camada delgada* (V.2.17.1), utilizando sílica-gel G, como suporte, e mistura de tolueno, ácido acético glacial e metanol (75:25:1) como fase móvel. Aplicar separadamente, à placa, 20 µL de cada uma das soluções, recentemente preparadas, descritas a seguir.

Solução (1): pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 0,1 g de captopril para balão volumétrico de 25 mL, adicionar 15 mL de metanol, deixar em ultra-som por 30 minutos, agitando ocasionalmente. Completar o volume com o mesmo solvente, homogeneizar e filtrar.

Solução (2): preparar solução a 4 mg/mL de captopril padrão em metanol.

Desenvolver o cromatograma. Remover a placa, deixar secar ao ar. Nebulizar com difenilcarbazona mercúrica SR. A mancha principal obtida com a *solução (1)* corresponde em posição, cor e intensidade àquela obtida com a *solução (2)*.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida no Doseamento, corresponde àquele do pico principal da solução padrão.

CARACTERÍSTICAS

Determinação de peso (V1.1). Cumpre o teste.

Teste de desintegração (V.1.4.1). Cumpre o teste.

Uniformidade de doses unitárias (V.1.6). Cumpre o teste.

TESTE DE DISSOLUÇÃO (V.1.5)

Meio de dissolução: ácido clorídrico 0,01 M, 900 mL

Aparelhagem: cesta, 50 rpm

Tempo: 20 minutos

Procedimento: imediatamente após o teste, retirar alíquota do meio de dissolução e filtrar. Preparar solução padrão na mesma concentração, utilizando ácido clorídrico 0,01 M como solvente. Proceder conforme o seguinte método.

Cromatografia líquida de alta eficiência (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 212 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; vazão da fase móvel de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55).

Injetar, separadamente, 20 µL das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. Calcular a quantidade de $C_9H_{15}NO_3S$ dissolvida no meio a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

Tolerância: não menos que 80% (T) da quantidade declarada de $C_9H_{15}NO_3S$ se dissolvem em 20 minutos.

ENSAIOS DE PUREZA

Limite de dissulfeto de captopril. Proceder conforme descrito no Doseamento. Injetar, separadamente, 20 µL da *solução teste* e da *solução amostra*. A área do pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido na *solução amostra* não deve ser superior à área do pico relativo ao dissulfeto de captopril obtido na *solução teste*. No máximo 3,0%.

DOSEAMENTO

Por *cromatografia líquida de alta eficiência* (V.2.17.4). Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm; coluna de 100 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm), mantida à temperatura ambiente; vazão da fase móvel de 1 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de ácido fosfórico 0,11% (V/V) e metanol (45:55).

Solução de dissulfeto de captopril: preparar solução de 1 mg/mL de dissulfeto de captopril na fase móvel.

Solução teste: transferir 3 mL da *solução de dissulfeto de captopril* para balão volumétrico de 100 mL e completar com a fase móvel.

Solução amostra: pesar as cápsulas, remover o conteúdo e pesá-las novamente. Transferir quantidade do pó equivalente a 50 mg de captopril para balão volumétrico de 50 mL, acrescentar 30 mL de fase móvel, deixar em ultra-som por 15 minutos e agitar mecanicamente durante 15 minutos. Completar o volume com o mesmo solvente. Homogeneizar e filtrar.

Solução padrão: transferir 0,1 g de captopril padrão para balão volumétrico de 100 mL, adicionar 3 mL da *solução de dissulfeto de captopril* e completar o volume com a fase móvel.

Procedimento: injetar, separadamente, 20 µL das soluções padrão e amostra, registrar os cromatogramas e medir as áreas dos picos. A resolução entre os picos de captopril e dissulfeto de captopril não deve ser menor que 2. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas dos picos registrados não deve ser maior que 2,0%. Calcular a quantidade de C₉H₁₅NO₃S nas cápsulas a partir das respostas obtidas com as soluções padrão e amostra.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes bem fechados.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.