

Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara

Avaliação da qualidade de
comprimidos de captopril 50 mg
comercializados no Brasil

Maíra Popto Cleto

Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

**Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara**

**Avaliação da qualidade de comprimidos de
captopril 50 mg comercializados no Brasil**

Maíra Popto Cleto

Trabalho de conclusão de curso apresentado junto ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, para obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado

Co-orientador: Dr. Rudy Bonfilio

Araraquara
São Paulo – Brasil
2012

Dedico este trabalho a Deus e à Nossa Senhora Aparecida, que guiaram meus passos e iluminaram meus pensamentos para que eu pudesse conquistar meus objetivos, me dando serenidade, paciência, saúde e perseverança; e, também, por terem protegido meus pais do perigo, dando a oportunidade de estarmos juntos todo o tempo até aqui.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus por mais esta oportunidade.

Agradeço também aos meus familiares, em especial à minha mãe Vanda Regina Popto Cleto, ao meu pai Antonio Carlos Cleto e à minha irmã Marília Popto Cleto, que por tantas vezes me consolaram e intercederam por mim nos momentos de agonia.

Ao meu namorado Edevaldo Correia Rosa Júnior, agradeço pela paciência, carinho e consolo durante essa caminhada.

À minha orientadora Professora Doutora Hérica Regina Nunes Salgado, pela oportunidade, colaboração e aprendizado na realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador Doutor Rudy Bonfilio, agradeço por todo o ensinamento passado, mesmo que à distância, com tamanha competência, além da ajuda com o fornecimento de material para as análises.

Agradeço também às mestrandas Andressa Figueiredo, Eliane Tócoli e Thaysa Pedroso pela paciência ao suprir minhas dúvidas e auxiliar em meus experimentos.

À doutoranda Josilene Corrêa, pelo acompanhamento, paciência e ensinamentos e à Fátima Rodrigues agradeço por todo o apoio técnico.

Agradeço à Professora Doutora Ana Dóris de Castro pelo empréstimo do aparelho para a realização da análise de desintegração e ao aluno Alexandre Crispim e à doutoranda Fernanda Kolenyak, pela ajuda na realização desta análise.

Também agradeço aos meus colegas de trabalho da empresa ABL Antibióticos do Brasil, em especial ao meu Coordenador, Mário Bueno, pela compreensão nos assuntos relacionados a esta monografia.

Por fim, agradeço a todos da Turma 79 de Farmácia-Bioquímica da UNESP Araraquara, que fizeram desses 5 anos os melhores – levo a essência de cada um comigo.

Resumo

O captopril foi o primeiro agente desenvolvido para o tratamento da hipertensão, doença que acomete grande parte da população adulta mundial, a qual requer cuidados especiais quanto à farmacoterapia e ajuste de doses. Assim sendo, este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil através da realização da equivalência farmacêutica entre duas marcas de comprimidos não revestidos de captopril 50 mg (um genérico G e um similar S) em relação ao medicamento referência (R) Capoten® Bristol Myers Squibb 50 mg, utilizando os requisitos descritos na monografia individual do fármaco da Farmacopeia Brasileira e da Farmacopeia Americana. Medicamentos referência são produtos inovadores, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente; os chamados similares são os que contêm as mesmas substâncias ativas, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência e são identificados por nome comercial ou por sua marca; os medicamentos genéricos são intercambiáveis com o produto referência e, geralmente, são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária do mesmo, ele deve ser designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na ausência desta, pela DCI (Denominação Comum Internacional). Os dois medicamentos analisados, medicamento similar e medicamento genérico, apresentaram resultados satisfatórios quanto à determinação de peso médio, resistência mecânica e tempo de desintegração dos comprimidos, identificação, doseamento, limite de dissulfeto de captopril, uniformidade de doses unitárias, teste de dissolução e perfil de dissolução do fármaco, com relação ao seu medicamento referência correspondente, ou seja,

estes são equivalentes farmacêuticos e apresentam qualidade adequada, com relação aos parâmetros citados, para serem comercializados no País.

Palavras-chave: captopril, comprimidos, controle de qualidade, equivalência farmacêutica.

Abstract

Captopril was the first drug developed for the treatment of hypertension, a disease that affects much of the world adult population, which requires special care as to pharmacotherapy and dose adjustment. Therefore, this study aims to evaluate the quality of captopril 50 mg tablets marketed in Brazil through the realization of pharmaceutical equivalence between two brands of uncoated tablets of captopril 50 mg (a generic G and a similar S) in relation to reference medicine (R) Capoten® 50 mg Bristol Myers Squibb, using the requirements described in the individual monograph drug Brazilian Pharmacopoeia and U.S. Pharmacopoeia. Reference medicines are innovative products that the efficacy, safety and quality have been scientifically proven; similar medicines are those that contain the same active ingredient, same concentration, dosage form, route of administration, dosage and therapeutic indication of the reference product and are identified by business name or by its brand name; generic medicines are interchangeable with the reference product and are usually produced after the expiration or waiver of patent protection thereof, he shall be appointed by the DCB (Brazilian Common Denomination) or, failing that, by INN (International Nonproprietary Name). The two products evaluated, similar and generic medicines, showed satisfactory results in the determination of weight, mechanical strength and disintegration time of tablets, identification, assay, captopril disulfide limit, uniformity of units dosage, dissolution test and profile dissolution of the drug with respect to its corresponding reference product, therefore, they are pharmaceutical equivalents and have adequate quality, with respect to the parameters mentioned, to be marketed in Brazil.

Keywords: captopril, tablets, quality control, pharmaceutical equivalence.

Sumário

| | |
|--|----|
| Lista de Figuras..... | 10 |
| Lista de Tabelas..... | 12 |
| 1. Introdução..... | 13 |
| 2. Objetivos..... | 21 |
| 3. Materiais e métodos..... | 22 |
| 3.1. Amostras..... | 22 |
| 3.2. Equipamentos..... | 23 |
| 3.3. Solventes e reagentes..... | 24 |
| 3.4. Condições de estudo..... | 25 |
| 3.4.1. Determinação de peso médio..... | 25 |
| 3.4.2. Determinação de resistência mecânica..... | 25 |
| 3.4.2.1. Teste de dureza..... | 25 |
| 3.4.2.2. Teste de friabilidade..... | 26 |
| 3.4.3. Tempo de desintegração..... | 26 |
| 3.4.4. Identificação..... | 27 |
| 3.4.5. Doseamento..... | 28 |
| 3.4.6. Limite de dissulfeto de captopril..... | 29 |
| 3.4.7. Uniformidade de doses unitárias..... | 30 |
| 3.4.8. Teste de dissolução..... | 31 |
| 3.4.9. Perfil de dissolução..... | 31 |
| 4. Resultados e discussões..... | 33 |
| 4.1. Determinação de peso médio..... | 33 |
| 4.2. Determinação de resistência mecânica..... | 36 |

| | |
|---|----|
| 4.2.1. Teste de dureza..... | 36 |
| 4.2.2. Teste de friabilidade..... | 38 |
| 4.3. Tempo de desintegração..... | 39 |
| 4.4. Identificação..... | 40 |
| 4.5. Doseamento..... | 41 |
| 4.6. Limite de dissulfeto de captopril..... | 44 |
| 4.7. Uniformidade de doses unitárias..... | 46 |
| 4.8. Teste de dissolução..... | 48 |
| 4.9. Perfil de dissolução..... | 50 |
| 5. Conclusão..... | 52 |
| 6. Referências bibliográficas..... | 55 |

Lista de Figuras

| | | |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) em cidades brasileira..... | 15 |
| Figura 2 | Estrutura química da angiotensina I..... | 16 |
| Figura 3 | Estrutura química do captopril ($C_9H_{15}NO_3S$)..... | 17 |
| Figura 4 | Demonstração da aplicação das soluções preparadas com o medicamento referência contendo captopril (R), similar (S), genérico (G) e substância química de referência farmacopeica (P) em placa de sílica gel..... | 27 |
| Figura 5 | Variação de peso dos 20 comprimidos do produto referência contendo captopril..... | 34 |
| Figura 6 | Variação de peso dos 20 comprimidos do produto similar contendo captopril..... | 35 |
| Figura 7 | Variação de peso dos 20 comprimidos do produto genérico contendo captopril..... | 35 |
| Figura 8 | Cromatograma realizado em triplicata dos produtos farmacêuticos contendo captopril em comparação com a substância química de referência farmacopeica. Fase estacionária: sílica. Fase móvel: tolueno, ácido acético glacial e metanol 75:25:1..... | 41 |
| Figura 9 | Cromatograma da substância química de referência farmacopeica de captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico..... | 42 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 10 | Cromatograma de amostra do produto farmacêutico referência contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico..... | 43 |
| Figura 11 | Cromatograma de amostra do produto farmacêutico similar contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico..... | 43 |
| Figura 12 | Cromatograma de amostra do produto farmacêutico genérico contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico..... | 44 |
| Figura 13 | Degradação oxidativa do captopril em dissulfeto de captopril..... | 45 |
| Figura 14 | Cromatograma da substância química de referência farmacopéica de dissulfeto de captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico..... | 46 |
| Figura 15 | Perfis de dissolução dos produtos R, S e G contendo captopril..... | 51 |

Lista de Tabelas

| | | |
|-----------|--|----|
| Tabela 1 | Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual para adultos com mais de 18 anos..... | 14 |
| Tabela 2 | Pesos individuais, pesos médios, desvios padrões e desvios padrões relativos dos produtos contendo captopril R, S e G..... | 33 |
| Tabela 3 | Dureza do produto R, produto S e produto G contendo captopril..... | 37 |
| Tabela 4 | Teste de friabilidade do captopril R, produto S e produto G contendo captopril..... | 38 |
| Tabela 5 | Tempos de desintegração do produto R, produto S e produto G contendo captopril..... | 39 |
| Tabela 6 | Fatores de retenção (Rf) de comprimidos de captopril do produto R, produto S, produto G e substância química de referência farmacopeica (P)..... | 40 |
| Tabela 7 | Teor de captopril nos produtos R, S e G por CLAE..... | 41 |
| Tabela 8 | Teor de dissulfeto de captopril nos produtos R, S e G..... | 45 |
| Tabela 9 | Uniformidade de doses unitárias dos produtos R, S e G contendo captopril..... | 47 |
| Tabela 10 | Ensaio de dissolução do produto R, produto S e produto G contendo captopril..... | 49 |
| Tabela 11 | Perfis de Dissolução dos produtos R, S e G contendo captopril..... | 51 |

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), representa um fator de risco linear e contínuo, ou seja, de alta prevalência, para doenças cardiovasculares; apresentando, conseqüentemente, elevados custos médicos e socioeconômicos decorrentes principalmente das suas complicações – doença cerebrovascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Trata-se de hipertensão arterial quando a pressão arterial apresentar um valor maior ou igual a 140/90 mmHg, convencionalmente (DELUCIA et al., 2007).

Os valores medidos permitem classificar os indivíduos adultos com mais de 18 anos de idade de acordo com os níveis de pressão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006), como pode-se observar na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual para adultos com mais de 18 anos

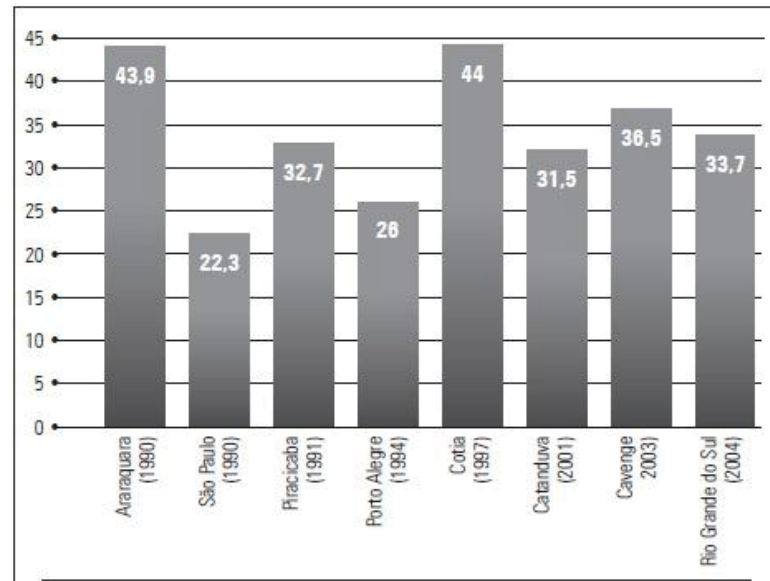
| Classificação | Pressão sistólica (mmHg) | Pressão diastólica (mmHg) |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Ótima | < 120 | < 80 |
| Normal | < 130 | < 85 |
| Limítrofe | 130 - 139 | 85 – 89 |
| Hipertensão estágio 1 | 140 - 159 | 90 – 99 |
| Hipertensão estágio 2 | 160 - 179 | 100 – 109 |
| Hipertensão estágio 3 | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Hipertensão sistólica isolada | ≥ 140 | < 90 |

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006

Segundo pesquisas, a hipertensão acomete de 15 a 20% da população adulta mundial, acarretando elevados índices de morbidade e mortalidade. Dessa maneira, estima-se que esse estado de saúde cause por volta de 7,1 milhões de mortes prematuras no mundo (DELUCIA et al., 2007).

Levantamentos de base populacional mostram que em algumas cidades brasileiras a prevalência de hipertensão arterial é de 22,3% a 44,0% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006), como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) em cidades brasileiras



Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006

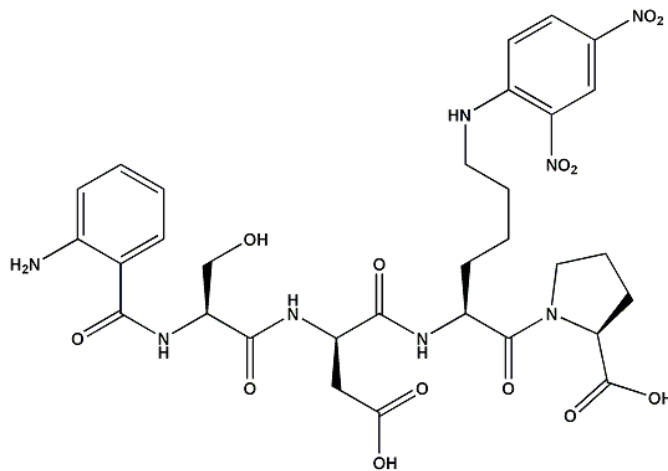
Um dos fatores de risco (relação direta e linear) que influencia no aparecimento ou na piora da hipertensão arterial é a idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Desta forma, os medicamentos anti-hipertensivos estão entre as três classes mais utilizadas pelos idosos – psicotrópicos, anti-hipertensivos e antiulcerosos são os medicamentos mais usados, respectivamente, segundo estudo realizado na cidade de Cascavel no Estado do Paraná (FLEMING e GOETTEN, 2005). O gênero e etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão excessiva de sal, ingestão de álcool, sedentarismo e genética também se apresentam como fatores de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Em contrapartida, o tratamento da hipertensão arterial é associado à redução de aproximadamente 40% no risco de acidente vascular cerebral e de cerca de 15% no risco para infarto do miocárdio. As classes de anti-hipertensivos são: vasodilatadores diretos, bloqueadores dos canais de cálcio, antagonistas dos

receptores α_1 , bloqueadores dos receptores β , diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (DELUCIA et al., 2007).

Esses últimos fármacos inibem a enzima dipeptidil carboxipeptidase (enzima conversora de angiotensina - ECA), que promove a transformação da angiotensina I (Figura 2) em angiotensina II, a qual é um potente vasoconstritor e degrada as cininas, que são substâncias vasodilatadoras. Além disso, também há inibição da produção de aldosterona, já que sua liberação é estimulada pela angiotensina II. Portanto, os inibidores da ECA promovem a natriurese por diminuição de aldosterona e a vasodilatação tanto pela diminuição da angiotensina II, quanto pelo acúmulo de cininas. Esses mecanismos, em conjunto, são responsáveis pelo efeito anti-hipertensivo desta classe medicamentosa (DELUCIA et al., 2007).

Figura 2 - Estrutura química da angiotensina I

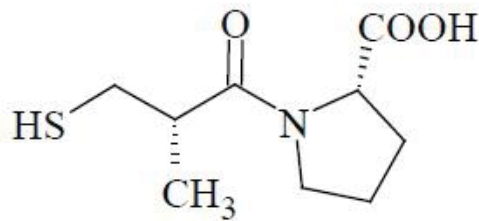


Fonte: AminoTech Pesquisa e Desenvolvimento

O primeiro agente desenvolvido para o tratamento da hipertensão foi o captopril (DELUCIA et al., 2007), ilustrado na Figura 3, o qual pertence à classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina. Ele possui nome químico 1-[(2S)-

3-mercaptopropil-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina e descrição de pó cristalino quase branco ou branco, solúvel em água e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, e facilmente solúvel em metanol e cloreto de metileno, com faixa de fusão entre 105°C e 108°C (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 3 - Estrutura química do captopril (C₉H₁₅NO₃S)



Fonte: Farmacopeia Brasileira (2010)

O captopril é absorvido rapidamente por via oral e aproximadamente 25 a 30% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. A meia vida de eliminação aparente no sangue é menor do que 3 horas e mais de 95% da dose absorvida é eliminada na urina: 40 a 50% como fármaco inalterado e o restante como metabólitos (dímero dissulfeto do captopril e dissulfeto captopril-cisteína). O comprometimento renal pode resultar em acúmulo do fármaco (BRASIL, 2009).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o medicamento referência do fármaco captopril é o Capoten®, produzido pelo laboratório Bristol Myers Squibb e disponível nas concentrações: 12,5 mg, 25 mg e 50 mg (BRASIL, 2012).

No Brasil, o captopril é comercializado tanto na forma de produto referência como na forma de produto similar e genérico.

Medicamentos referência são produtos inovadores, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente. São registrados no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializados no País (BRASIL, 1999).

Medicamentos chamados similares são os que contêm a mesma ou as mesmas substâncias ativas, mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência. São identificados por nome comercial ou por sua marca e podem diferir dos medicamentos referência em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos (BRASIL, 1999).

Os medicamentos genéricos são intercambiáveis com o produto referência. Geralmente, são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção patentária do medicamento referência, ou de outros direitos de exclusividade. Deve ser designado pela DCB (Denominação Comum Brasileira) ou, na ausência desta, pela DCI (Denominação Comum Internacional) e sua eficácia, segurança e qualidade devem ser comprovadas (BRASIL, 1999).

Até o final dos anos 90, o mercado farmacêutico brasileiro oferecia apenas dois tipos de medicamento: os de referência e os similares (QUENTAL et al., 2008).

Mais tarde, através da Lei nº 9.787 de 10 de fevereiro de 1999; com o intuito de assegurar a oferta de medicamentos de qualidade, mas com baixo custo no mercado e de melhorar o acesso da população a estes medicamentos; foram estabelecidos os medicamentos genéricos (QUENTAL et al., 2008).

Com a publicação da RDC n° 133 de 29 de maio de 2003, a qual foi revogada pela RDC n° 17 de 02 de março de 2007, os produtos similares deveriam se assemelhar aos genéricos mediante apresentação dos mesmos testes de eficácia, segurança e qualidade, incluindo o teste de biodisponibilidade relativa, no momento da segunda renovação do registro, o qual deve ser renovado a cada 5 anos (RUMEL, NISHIOKA, SANTOS, 2006). Por isso, estima-se que até 2014 todos os medicamentos similares comercializados no País garantam esses requisitos citados, assim como os medicamentos referência (CAPUCHO, MASTROIANNI, CUFFINI, 2008).

A intercambialidade entre os medicamentos (referência e genérico) se baseia na equivalência terapêutica entre eles, a qual é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, da bioequivalência, das boas práticas de fabricação e controle de qualidade; ou seja, dessa maneira, são medicamentos que apresentam a mesma eficácia clínica e têm o mesmo potencial para gerar efeitos adversos após administração da mesma dose molar (STORPIRTIS et al., 2004).

A bioequivalência é a demonstração da equivalência farmacêutica entre produtos que contenham a mesma composição qualitativa e quantitativa de princípios ativos, que sejam apresentados sob a mesma forma farmacêutica e tenham comparável biodisponibilidade, parâmetro o qual indica a velocidade e extensão da absorção daqueles princípios ativos em uma forma farmacêutica, a partir da sua curva concentração *versus* tempo na circulação sanguínea sistêmica ou sua excreção na urina. Esses parâmetros são válidos quando os produtos são estudados sob um mesmo desenho experimental (BRASIL, 1999).

Formas farmacêuticas sólidas dos medicamentos-teste (em que o fármaco está presente na forma sólida) podem apresentar, potencialmente, problemas em relação à bioequivalência, pois sua formulação e processo de fabricação não são necessariamente idênticos aos do medicamento referência, o que pode gerar diferenças quanto às características físicas e físico-químicas do fármaco e afetar, conseqüentemente, sua dissolução, podendo culminar em diferenças na biodisponibilidade (STORPIRTIS et al., 2004). Isso não ocorre em medicamentos injetáveis por via intravenosa, por exemplo, pois, neste caso, toda a dose é administrada diretamente na corrente sanguínea do usuário, o que implica em 100% de biodisponibilidade (STORPIRTIS et al., 2004).

A equivalência terapêutica entre dois produtos pode ser comprovada, portanto, das seguintes maneiras: 1) ensaio clínico, o qual comprove a eficácia e a segurança entre o medicamento-teste e o referência; 2) ensaio clínico que comprove as mesmas propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos; 3) comprovação da bioequivalência através de teste de biodisponibilidade relativa, no qual são comparadas as curvas farmacocinéticas; ou 4) teste *in vitro* comprovando a equivalência farmacêutica entre os produtos, por demonstração das especificações farmacotécnicas (RUMEL, NISHIOKA, SANTOS, 2006).

Assim sendo, a equivalência farmacêutica, ou seja, a comprovação de que o medicamento teste e o referência apresentam o mesmo fármaco, a mesma dosagem e a mesma forma farmacêutica, pode ser considerada como um indicativo da bioequivalência, sem, contudo, garanti-la (STORPIRTIS et al., 2004).

A resolução que atualmente dispõe sobre os requisitos para a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo no Brasil é a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Segundo esta resolução, o

estudo de equivalência farmacêutica deve ser realizado por centro de equivalência farmacêutica devidamente habilitado pela ANVISA para esta finalidade, comparando, simultaneamente, medicamento teste e medicamento referência e com lotes dentro do prazo de validade. A resolução estabelece ainda que os medicamentos-teste e medicamento de referência devem cumprir, em sua totalidade, com os requisitos da monografia individual da Farmacopeia Brasileira, preferencialmente, ou com os de outros compêndios oficiais, complementados com os ensaios descritos nos métodos gerais desses compêndios. Na ausência de monografia descrita em compêndio oficial, normas ou regulamentos específicos aprovados ou referendados pela ANVISA, deve-se utilizar método analítico validado pelo patrocinador do estudo ou centro de equivalência farmacêutica (BRASIL, 2010).

A avaliação da qualidade dos medicamentos na Indústria Farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas. Assim, a realização do controle de qualidade de medicamentos assegura a sua credibilidade, sendo de grande importância para a saúde pública (RIBEIRO, 2012).

2. Objetivos

Avaliar a qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil através da realização da equivalência farmacêutica entre duas marcas de comprimidos não revestidos de captopril 50 mg (um genérico G e um similar S) em relação ao medicamento referência (R) Capoten® Bristol Myers Squibb 50 mg, utilizando os requisitos descritos na monografia individual do fármaco da Farmacopeia Brasileira e da Farmacopeia Americana, já que não há, na versão

consultada da Farmacopeia Brasileira, os testes específicos para captopril comprimidos.

3. Materiais e Métodos

3.1. Amostras

Os produtos farmacêuticos analisados foram comprimidos de Capoten®, um produto similar e um produto genérico, contendo 50 mg de captopril, os quais foram codificados como produto R, produto S e produto G, respectivamente. Todos se tratavam de comprimidos não revestidos.

Todas as amostras de cada produto farmacêutico analisado pertencem ao mesmo lote e estão dentro do prazo de validade e acondicionados em suas embalagens originais, como especifica a Resolução nº 31 (BRASIL, 2010). Elas foram adquiridas em uma drogaria localizada na cidade de Araraquara, no Estado de São Paulo.

Os comprimidos do medicamento referência são de coloração branca, ovalados e com sulco; apresentam prazo de validade até outubro de 2012 e pertencem ao lote 1E65880. Os comprimidos do medicamento similar são alaranjados, redondos e também apresentam sulco; sua validade é até junho de 2013. Os comprimidos do medicamento genérico são brancos, redondos e com sulco; sendo válidos até julho de 2013.

Antes de qualquer análise, os comprimidos foram inspecionados visualmente, apresentando sempre aspecto superficial adequado – superfície brilhante e uniforme.

Também utilizou-se, para a realização dos testes, padrões de referência farmacopeicas de captopril e de dissulfeto de captopril. O padrão de captopril, lote 090M1440V, foi adquirido pela Professora Doutora Hérica Regina Nunes Salgado da empresa Sigma-Aldrich. Já o padrão de dissulfeto de captopril, lote 120108, foi doado pelo Doutor Rudy Bonfilio e advindo na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

3.2. Equipamentos e outros materiais

- Balança analítica eletrônica Mark Bel Engineering®;
- Durômetro Dr. Schleuniger Pharmatron® Model 3D Tablet tester;
- Friabilômetro Friabilidade Mod. 300 Nova Ética®;
- Desintegrador Erweka®;
- Balança analítica Metter® H51;
- Agitador - Aquecedor Fanem® Mod. 258;
- Seringa de vidro Hamilton® 80665 100 µL;
- Silica DC fertig folien alugram xtra sil g/uv 254;
- Cuba Desaga Heidelberg®;
- Aparelho de Cromatografia Líquida de alta eficiência composto por bomba cromatográfica Waters® 1525, injetor manual Rhodyne Breeze® 7725 e detector UV Waters® 2487;
- Coluna cromatográfica Thermo® electron Corporation 250 x 4,6 mm C18;
- Lavadora ultrassônica Unique® Ultrasonic Cleaner;
- Sistema de filtração à vácuo Nova Técnica®;

- Sistema de purificação de água Milli-Q Milipore®;
- Dissolutor e aquecimento Varian® VK7025 acoplado com bomba peristáltica Agilent® Technologies 810 e Amostrador Agilent® Technologies 8000;
- Filtro Agilent® Technologies 50/Full Flow Filt 0,35 µm;
- UV-vis Spectrophotometers Shimadzu® (UV mini-1240).

3.3. Solventes e reagentes

- Água milli-Q Milipore® direct Q UV-3 (membrana 0,22 µm milipack®);
- Papel de filtro quantitativo Fitec®;
- Filtro membrana PTFE Millex® 0,45 µm x 30 mm não estéril;
- Membrana filtrante de nylon 0,45 µm, 47 mm de diâmetro Milipore®;
- Metanol Synth® 99,8%;
- Tolueno Qhemis® 99%;
- Ácido acético glacial J.T.Baker®;
- Iodo Synth®;
- Methanol J.T. Baker® 99,97% Grau Cromatográfico;
- Ácido fosfórico Qhemis® 70 a 85%;
- Ácido clorídrico Qhemis® 37%.

3.4. Condições de estudos

3.4.1. Determinação de peso médio

Em balança analítica, foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada produto farmacêutico para a determinação do peso médio (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Também determinou-se o desvio padrão e desvio padrão relativo dos resultados obtidos.

Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira: para comprimidos não revestidos contendo peso médio menor ou igual a 80 mg, a variação de peso permitida é $\pm 10,0\%$; para comprimidos contendo peso médio de 80 até 250 mg, a variação permitida é $\pm 7,5\%$; já para aqueles contendo peso médio maior ou igual a 250 mg, o limite de variação permitido é $\pm 5,0\%$. Entretanto, nenhuma amostra pode conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.4.2. Determinação de resistência mecânica

3.4.2.1. Teste de dureza

Utilizando um durômetro, foram submetidas 10 unidades de comprimidos de cada produto farmacêutico a uma força aplicada diametralmente (obedecendo sempre a mesma orientação), medida em Newtons (N), a fim de verificar a sua

resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 30N (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.4.2.2. Teste de friabilidade

Pesou-se, com exatidão, 20 comprimidos, que foram introduzidos em um friabilômetro. Após 100 rotações efetuadas durante 4 minutos a 25 rpm (rotações por minuto), os comprimidos foram retirados do equipamento e pesados novamente, sem nenhum resíduo ou poeira. A friabilidade foi calculada através da diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, deve-se pesar 20 unidades; e 10 unidades, para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g. O limite de perda permitido é de 1,5% em relação ao peso inicial (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.4.3. Tempo de desintegração

Seis comprimidos de cada produto foram colocados em tubos transparentes contidos em uma cesta do aparelho de desintegração. Em seguida, foram adicionados discos de acrílico sobre os comprimidos. A cesta contendo os tubos com as respectivas amostras foi transferida para o suporte do equipamento desintegrador. Em seguida, essa cesta foi submetida a movimentos verticais em meio líquido (água) a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ até a completa desintegração dos comprimidos. O

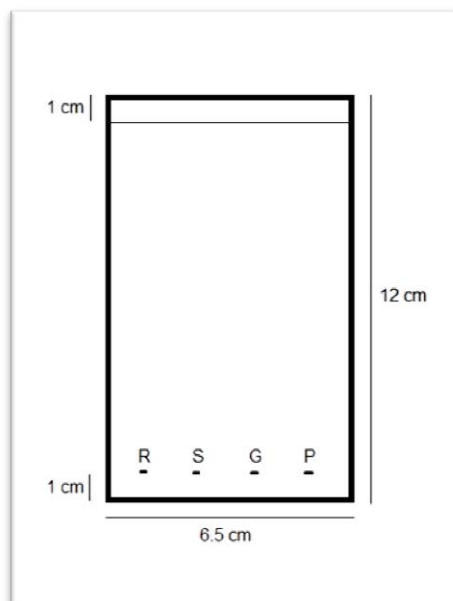
limite de tempo estabelecido como critério geral de aceitação é de 30 minutos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

3.4.4. Identificação

Por cromatografia em camada delgada.

As soluções teste foram preparadas através da transferência de uma porção pulverizada de comprimidos de cada produto farmacêutico, equivalente a cerca de 100 mg de captopril, para um frasco. Vinte e cinco mililitros de metanol foram adicionados e a solução foi agitada por 30 minutos, utilizando agitador magnético. A solução foi, então, filtrada e utilizou-se o filtrado. Também preparou-se uma solução padrão de referência farmacopeica (P), na concentração de 4 mg/mL. Posteriormente, 50 µL de cada solução foram aplicados em uma placa contendo sílica gel, como mostra a Figura 4 (USP, 2012).

Figura 4 - Demonstração da aplicação das soluções preparadas com o medicamento referência contendo captopril (R), similar (S), genérico (G) e substância química de referência farmacopeica (P) em placa de sílica gel



A placa foi, então, levada para uma cuba contendo tolueno, ácido acético glacial e metanol, na proporção 75:25:1 (v/v/v), como especificado na Farmacopeia Americana. Após desenvolvimento do sistema cromatográfico, as manchas foram reveladas com iodo.

Os fatores de retenção (Rfs) das manchas foram, então, calculados e comparados para fins de identificação (USP, 2012).

A Farmacopeia Americana pede para que a revelação do sistema cromatográfico seja realizada utilizando uma mistura de 1 volume de hidróxido de amônio e 6 volumes de uma solução a 0,04% de 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico) em metanol, entretanto, pela impossibilidade de se obter o reagente 5,5'-ditiobis(ácido 2-nitrobenzoico), optou-se por realizar a revelação utilizando iodo, cuja efetividade em se complexar com compostos insaturados de modo a formar uma coloração marrom nas placas que os contenham, quando estas são colocadas em câmaras saturadas de vapor de iodo, é comprovada (DEGANI, CASS, VIEIRA, 1998).

3.4.5. Doseamento

Por cromatografia líquida de alta eficiência.

Foi utilizado cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 220 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno de fase reversa octadecilsilanizada mantida à temperatura ambiente; a vazão de fase móvel foi de 1,0 mL/minuto (USP, 2012).

Fase móvel: Preparou-se, filtrou-se e degaseificou-se uma mistura de 550 mL de metanol e 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico (USP, 2012).

Solução amostra: Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos de cada produto. A partir do peso médio, foi pesada a quantidade de pó equivalente a 25 mg de captopril, a qual foi transferida para um recipiente de 25 mL. Adicionou-se cerca de 15 mL de fase móvel e a solução foi levada ao ultrassom por 15 minutos. O volume foi completado com o mesmo solvente e a solução foi filtrada. O filtrado deve apresentar concentração final teórica de 1 mg/mL (USP, 2012).

Solução padrão: Foram dissolvidas quantidades adequadas de captopril substância química de referência (SQR) e dissulfeto de captopril (SQR) em fase móvel, para se obter uma solução com concentrações de 1 mg/mL e 0,05 mg/mL, respectivamente (USP, 2012).

Foram injetadas, separadamente, 20 µL das soluções padrão e amostra; os cromatogramas foram registrados e as áreas sob os picos medidas. O teor de $C_9H_{15}NO_3S$ (captopril) na amostra foi então calculado a partir das respostas obtidas para a solução padrão (USP, 2012).

O tempo de retenção relativa é de 0,5 para o captopril e 1,0 para o dissulfeto de captopril; já a resolução, R_s , entre o captopril e o dissulfeto de captopril não deve ser menor que 2,0, e o desvio padrão relativo para as repetidas injeções não deve ultrapassar 2,0% (USP, 2012).

Comprimidos de captopril devem conter entre 90,0 e 110,0% do valor declarado de captopril (USP, 2012).

3.4.6. Limite de dissulfeto de captopril

A fase móvel, solução amostra e solução padrão foram preparadas conforme descrito na seção 2.4.5 (doseamento).

Injetou-se, separadamente, volumes iguais (20 µL) da solução padrão de dissulfeto de captopril e da solução de ensaio no cromatógrafo e mediu-se as áreas sob os picos principais. Em seguida, calculou-se a porcentagem de dissulfeto de captopril correspondente à porção de comprimidos tomados. Não mais de que 3,0% deve ser encontrado (USP, 2012).

3.4.7. Uniformidade de doses unitárias

Segundo a Farmacopeia Americana, comprimidos não revestidos que contenham mais de 25 mg de fármaco e esse fármaco represente uma proporção maior que 25% da forma farmacêutica, podem ter sua uniformidade de dose unitária testada através da variação de peso. Já comprimidos não revestidos que contenham menos de 25 mg de fármaco ou que esse fármaco represente menos de 25% da forma farmacêutica, devem ser testados através de uniformidade de conteúdo.

De acordo com o peso médio dos comprimidos do medicamento referência, eles apresentam 24,51% de fármaco, por isso sua análise de uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de uniformidade de conteúdo em que dez comprimidos pulverizados do produto farmacêutico foram transferidos individualmente para recipientes de 50 mL; adicionou-se cerca de 30 mL de fase móvel (uma mistura de 550 mL de metanol e 450 mL de água purificada contendo 0,5 mL de ácido fosfórico) e as soluções foram levadas ao ultrassom por 60 minutos; o volume foi, então, completado com fase móvel. A concentração final teórica é de 1 mg/mL (USP, 2012).

Também de acordo com o peso médio, os comprimidos do medicamento similar apresentam 42,59% de fármaco e os do medicamento genérico apresentam

25,23%; dessa maneira, as análises de uniformidade de doses unitárias para esses produtos foram realizadas pelo método de variação de peso. Foram pesados individualmente 10 comprimidos de cada produto farmacêutico, calculou-se o peso médio, tomou-se quantidade de pó (comprimidos triturados) equivalente a 25 mg de captopril e realizou-se o doseamento. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e esta foi expressa em porcentagem da quantidade declarada através da fórmula: $x_i = p_i \times A/P$, na qual p_i é o peso individual da unidade testada; A é a quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem da quantidade declarada, determinada no doseamento; e P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento (USP, 2012).

3.4.8. Teste de dissolução

Os testes de dissolução foram realizados com 6 comprimidos de cada produto farmacêutico e nas seguintes condições: utilizou-se 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M como meio de dissolução, pá como sistema de agitação com velocidade de 50 rpm (rotações por minuto), tempo de coleta de 20 minutos, tolerância (Q) de 80% e quantificação por método espectrofotométrico a 205 nm em comparação com a solução padrão de concentração conhecida (USP, 2012).

3.4.9. Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução foram realizados utilizando as condições descritas na seção 2.4.8. (teste de dissolução), com exceção do número de comprimidos

testados, que foram 12, para cada produto farmacêutico. Os tempos de coleta foram: 2, 5, 7, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos.

Utilizando os resultados dos perfis de dissolução, a curva obtida com o produto referência deve ser comparada com as curvas obtidas com o produto similar e o produto genérico, através do método modelo independente simples, que utiliza o cálculo do fator de diferença (F1) e do fator de semelhança (F2), de acordo com as equações 1 e 2, descritas a seguir:

$$F1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]\} / \{[\sum_{t=1}^n R_t]\} \times 100 \quad (1)$$

$$F2 = 50 \times \log \{[(1 + 1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0,5} \times 100\} \quad (2)$$

Em que: R_t é a porcentagem do fármaco dissolvido obtido com o medicamento referência em cada ponto, T_t é a porcentagem do fármaco dissolvido obtido a partir do medicamento teste em cada ponto e n é o número de pontos de coleta (BRASIL, 2010).

Entretanto, segundo a RDC n° 31 de 11 de agosto de 2010, quando o fármaco apresenta dissolução muito rápida (pelo menos 85% em 15 minutos) e a formulação é de liberação imediata (não menos que 75% em 45 minutos), os fatores F1 e F2 perdem o seu poder discriminativo, portanto, eles não foram calculados (BRASIL, 2010).

4. Resultados e discussão

4.1. Determinação de peso médio

Na Tabela 2 estão relacionados os pesos individuais de 20 comprimidos dos produtos farmacêuticos analisados, com seus respectivos pesos médios, desvios padrões e desvios padrões relativos.

Tabela 2 - Pesos individuais, pesos médios, desvios padrões e desvios padrões relativos dos produtos contendo captopril R, S e G

| Comprimido | Peso (g) | | |
|------------|---------------|---------------|---------------|
| | Produto R (g) | Produto S (g) | Produto G (g) |
| 1 | 0,2028 | 0,1193 | 0,2017 |
| 2 | 0,2011 | 0,1196 | 0,2049 |
| 3 | 0,2022 | 0,1206 | 0,2057 |
| 4 | 0,2041 | 0,1199 | 0,2001 |
| 5 | 0,2047 | 0,1211 | 0,2047 |
| 6 | 0,1982 | 0,1198 | 0,2031 |
| 7 | 0,2045 | 0,1196 | 0,2017 |
| 8 | 0,2020 | 0,1200 | 0,2018 |
| 9 | 0,2019 | 0,1192 | 0,1956 |
| 10 | 0,2045 | 0,1188 | 0,1989 |
| 11 | 0,2076 | 0,1189 | 0,1994 |
| 12 | 0,2075 | 0,1167 | 0,1932 |
| 13 | 0,2028 | 0,1191 | 0,1999 |
| 14 | 0,2074 | 0,1154 | 0,1985 |

| Comprimido | Produto R (g) | Produto S (g) | Produto G (g) |
|--|---------------|---------------|---------------|
| 15 | 0,2006 | 0,1142 | 0,1890 |
| 16 | 0,2042 | 0,1150 | 0,1913 |
| 17 | 0,2080 | 0,1146 | 0,1891 |
| 18 | 0,2046 | 0,1131 | 0,1947 |
| 19 | 0,2056 | 0,1135 | 0,1955 |
| 20 | 0,2050 | 0,1099 | 0,1949 |
| Peso médio (g) | 0,2040 | 0,1174 | 0,1982 |
| Desvio padrão | 0,0026 | 0,0031 | 0,0051 |
| Desvio padrão relativo – D.P.R. (%) | 1,26 | 2,65 | 2,56 |

As Figuras 5, 6 e 7 ilustram a variação de peso dos 20 comprimidos analisados dos produtos R, S e G, respectivamente.

Figura 5 - Variação de peso dos 20 comprimidos do produto referência contendo captopril

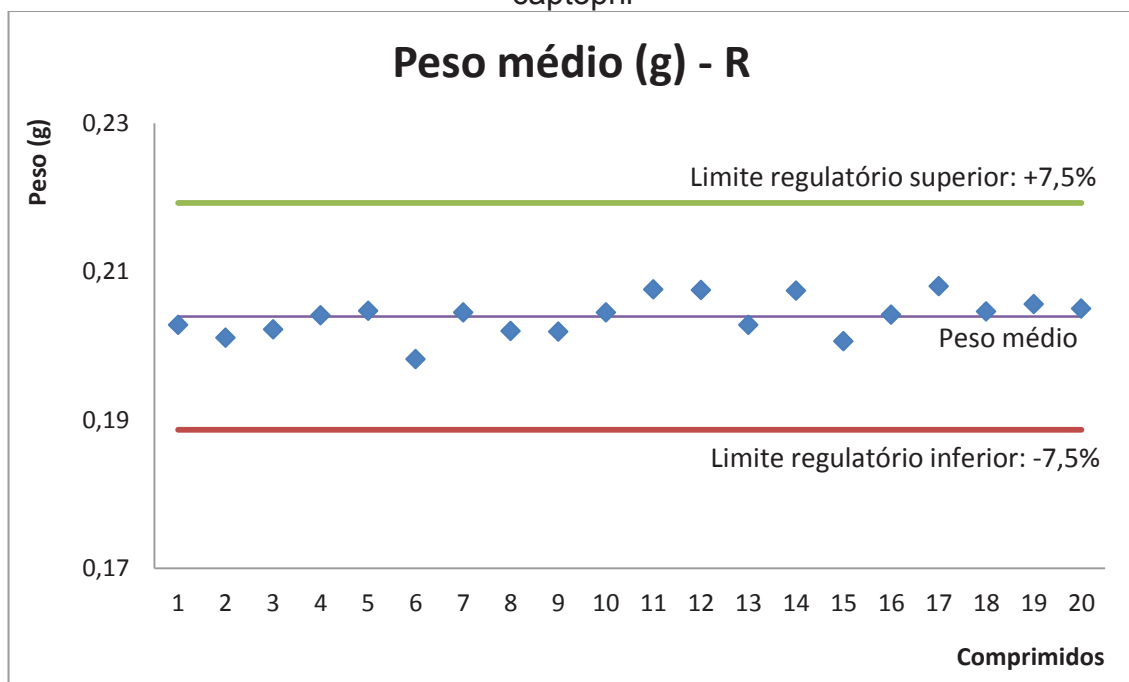


Figura 6 - Variação de peso dos 20 comprimidos do produto similar contendo captopril

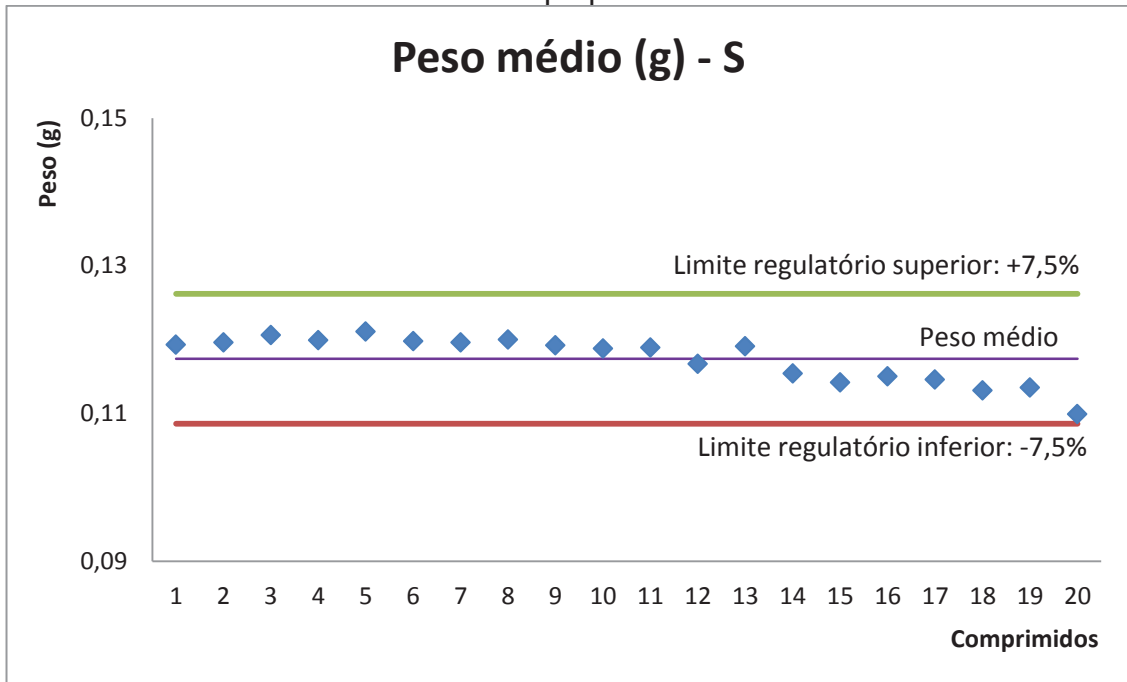
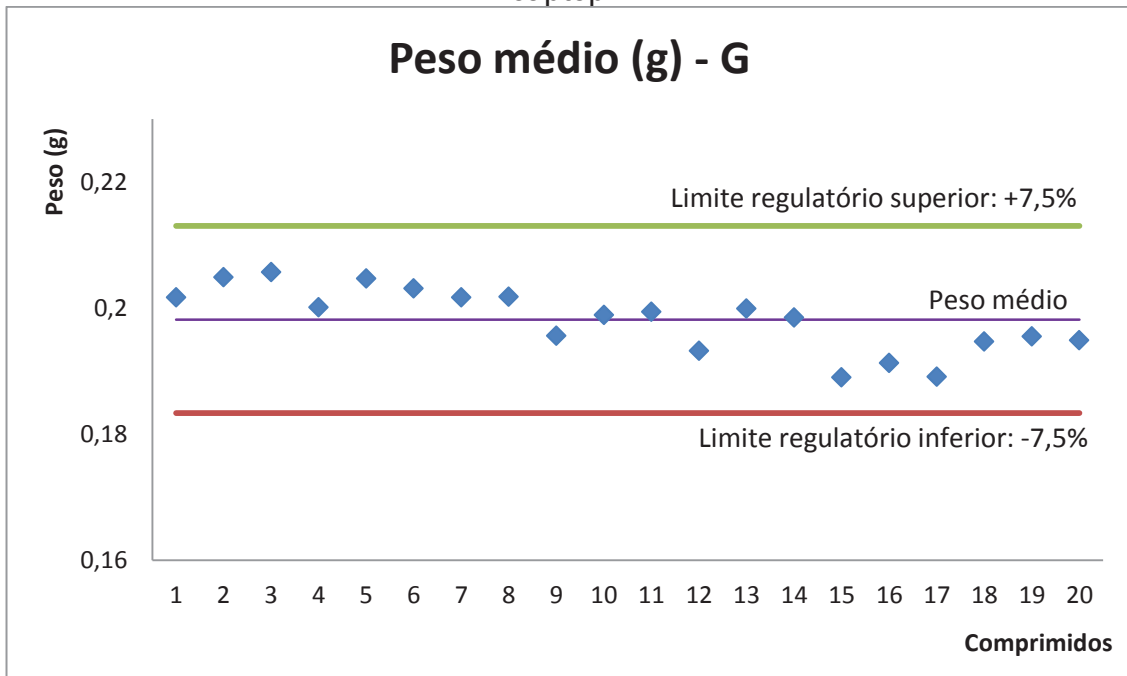


Figura 7 - Variação de peso dos 20 comprimidos do produto genérico contendo captopril



Como observado nos resultados, os três produtos farmacêuticos analisados apresentaram-se conforme especificado pela Farmacopeia Brasileira: não ultrapassando a variação máxima de peso de $\pm 7,5\%$.

O controle em processo que determina e ajusta o peso dos comprimidos durante a compressão é de extrema importância, já que a fórmula do medicamento é baseada no peso da forma farmacêutica, o qual influencia, conseqüentemente, na concentração de princípio ativo de cada unidade (PEIXOTO et al., 2005), podendo, assim, haver ou não uniformidade nessas concentrações.

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que essa uniformidade no peso dos comprimidos dos produtos testados é satisfatória.

4.2. Determinação de resistência mecânica

4.2.1. Teste de dureza

Todos os comprimidos seguiram sempre a mesma orientação na realização da análise, de forma que o sulco presente no comprimido ficasse em um ângulo de 90° em relação ao sentido do esmagamento.

Os resultados do teste de dureza realizado nos produtos R, S e G contendo captopril estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Dureza do produto R, produto S e produto G contendo captopril

| Comprimido | Dureza (N) | | |
|------------|------------|-----------|-----------|
| | Produto R | Produto S | Produto G |
| 1 | 88,20 | 49,00 | 41,16 |
| 2 | 86,24 | 49,98 | 47,04 |
| 3 | 85,26 | 51,94 | 47,04 |
| 4 | 103,88 | 61,74 | 44,10 |
| 5 | 82,32 | 40,18 | 43,12 |
| 6 | 82,32 | 56,84 | 43,12 |
| 7 | 96,04 | 48,02 | 46,06 |
| 8 | 83,30 | 55,86 | 44,10 |
| 9 | 95,06 | 51,94 | 46,06 |
| 10 | 100,94 | 57,82 | 46,06 |

A partir dos resultados observados na Tabela 3, conclui-se que todas as unidades testadas se encontram dentro do limite farmacopeico de dureza estabelecido para comprimidos – mínimo de 30N, segundo a Farmacopeia Brasileira (2010).

A dureza de um comprimido é diretamente proporcional à força de compressão aplicada sobre ele e inversamente proporcional à sua porosidade, ou seja, quanto maior o número de poros, menor é a sua dureza, o que influencia negativamente na qualidade integral do comprimido, pois estes estão sujeitos aos choques mecânicos decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente, sendo imprescindível sua

adequada dureza e conseqüente resistência ao esmagamento (PEIXOTO et al., 2005).

4.2.2. Teste de friabilidade

Os resultados do teste de friabilidade dos produtos analisados estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 - Teste de friabilidade do captopril R, produto S e produto G contendo captopril

| Friabilidade (%) | | | |
|------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| Produto | Peso antes do teste (g) | Peso após o teste (g) | Perda de peso (%) |
| Produto R | 4,0288 | 4,0257 | 0,08 |
| Produto S | 2,4170 | 2,4081 | 0,37 |
| Produto G | 4,0513 | 4,0136 | 0,93 |

De acordo com os resultados demonstrados na tabela acima, conclui-se que todas as amostras testadas no ensaio de friabilidade estão aprovadas, uma vez que a perda de peso, em todos os casos, foi inferior ao limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010), que é de 1,5%. Dessa maneira, não se fez necessária a repetição do teste por mais duas vezes – prática realizada quando se tem um erro analítico (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Além disso, nenhum comprimido apresentou-se quebrado, rachado, lascado ou partido ao final do teste, o que comprova sua resistência à abrasão e, conseqüentemente, sua qualidade integral (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.3. Tempo de desintegração

Os resultados de tempo de desintegração dos produtos referência, similar e genérico analisados estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Tempos de desintegração do produto R, produto S e produto G contendo captopril

| | Tempo de desintegração |
|------------------|-------------------------------|
| Produto R | 3 minutos e 29 segundos |
| Produto S | 28 segundos |
| Produto G | 2 minutos e 32 segundos |

Como pode-se observar nos resultados demonstrados na Tabela 5, todas as amostras testadas no ensaio de desintegração, medicamento referência, medicamento similar e medicamento genérico, foram aprovadas, pois o tempo necessário para desintegração física completa dos comprimidos foi inferior ao limite máximo de 30 minutos estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010). Os tempos foram medidos até que não houvesse núcleo palpável dos comprimidos presos à tela metálica localizada na face inferior do tubo de acrílico transparente ou ao disco cilíndrico colocado acima das amostras.

Para que o fármaco contido em um comprimido fique disponível para absorção e, conseqüentemente, exerça sua ação farmacológica, é necessário que ocorra a desintegração da forma farmacêutica, aumentando a superfície de contato entre o princípio ativo e o meio dissolutor e favorecendo, assim, a absorção e a biodisponibilidade desse fármaco no organismo. Por isso, a desintegração de comprimidos afeta diretamente tais parâmetros (PEIXOTO et al., 2005).

4.4. Identificação

Os fatores de retenção (R_f) observados no ensaio de identificação, realizado em triplicata, estão expressos na Tabela 6.

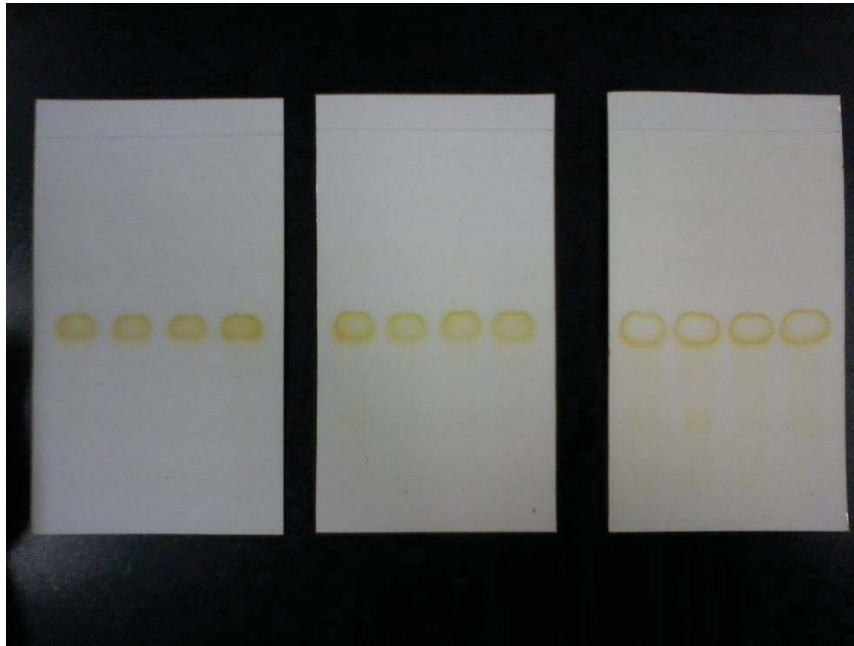
Tabela 6 - Fatores de retenção (R_f) de comprimidos de captopril do produto R, produto S, produto G e substância química de referência farmacopeica (P)

| Fator de Retenção | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Produto | Teste 1 | Teste 2 | Teste 3 |
| Produto R | 0,465 | 0,465 | 0,455 |
| Produto S | 0,465 | 0,465 | 0,455 |
| Produto G | 0,465 | 0,465 | 0,455 |
| Substância de referência (P) | 0,465 | 0,465 | 0,455 |

Como observado na Tabela 6, todas as amostras testadas apresentaram fatores de retenção compatíveis para fins de identificação.

A Figura 8 demonstra os sistemas cromatográficos obtidos.

Figura 8 - Cromatograma realizado em triplicata dos produtos farmacêuticos contendo captopril em comparação com a substância química de referência farmacopeica. Fase estacionária: sílica. Fase móvel: tolueno, ácido acético glacial e metanol 75:25:1



4.5. Doseamento

Os resultados do teste de doseamento por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) dos produtos farmacêuticos analisados estão demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 - Teor de captopril nos produtos R, S e G por CLAE

| Teor de captopril | | | |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Produto R | Produto S | Produto G |
| Captopril (mg) | 50,96 | 48,94 | 48,50 |
| Captopril (%) | 101,93 | 97,88 | 97,00 |
| D.P.R. (%) | 0,71 | 0,54 | 0,48 |

D.P.R.: Desvio padrão relativo entre as três réplicas

Através do teste de teor de princípio ativo pode-se identificar se as formas farmacêuticas apresentam a mesma concentração do fármaco indicada na fórmula teórica. A administração de medicamentos com concentrações do fármaco acima ou abaixo (fora dos limites aceitáveis) da concentração declarada pode representar um sério risco à saúde – concentrações altas demais podem causar intoxicação e concentrações baixas demais podem resultar em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do paciente usuário daquele medicamento (PEIXOTO et al., 2005).

Comprimidos de captopril devem apresentar de 90,0 a 110,0% do valor de captopril declarado (USP, 2012). Dessa maneira, os produtos analisados estão de acordo com as especificações.

Nos cromatogramas mostrados nas Figuras 9-12 pode-se visualizar os picos relativos à substância padrão de referência de captopril e às amostras dos produtos farmacêuticos; esses picos são vistos em, aproximadamente, 4 minutos.

Figura 9 - Cromatograma da substância química de referência farmacopeica de captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico

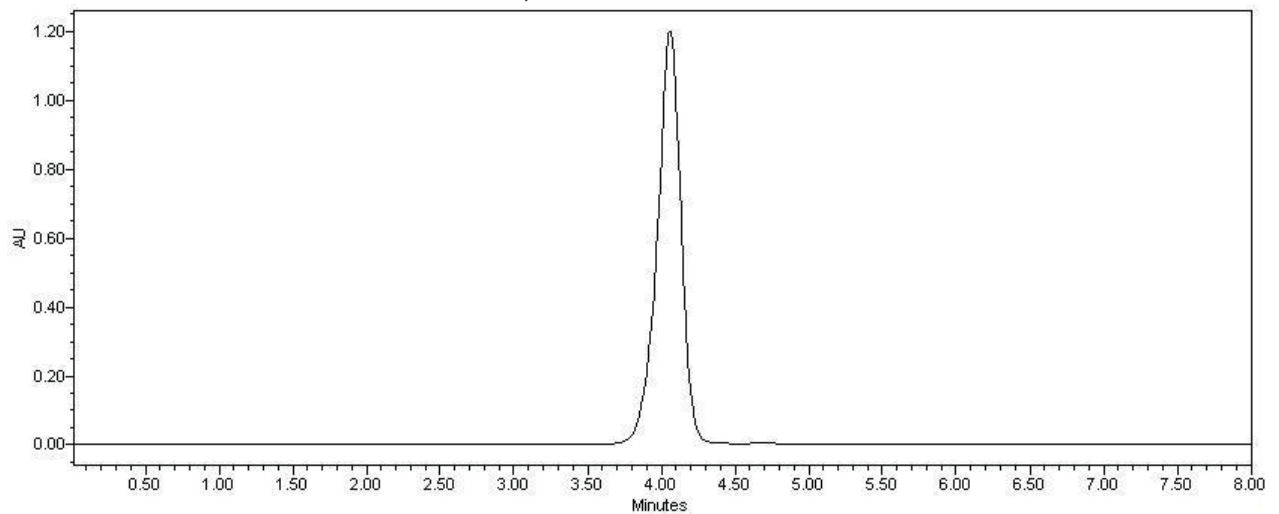


Figura 10 - Cromatograma de amostra do produto farmacêutico referência contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico

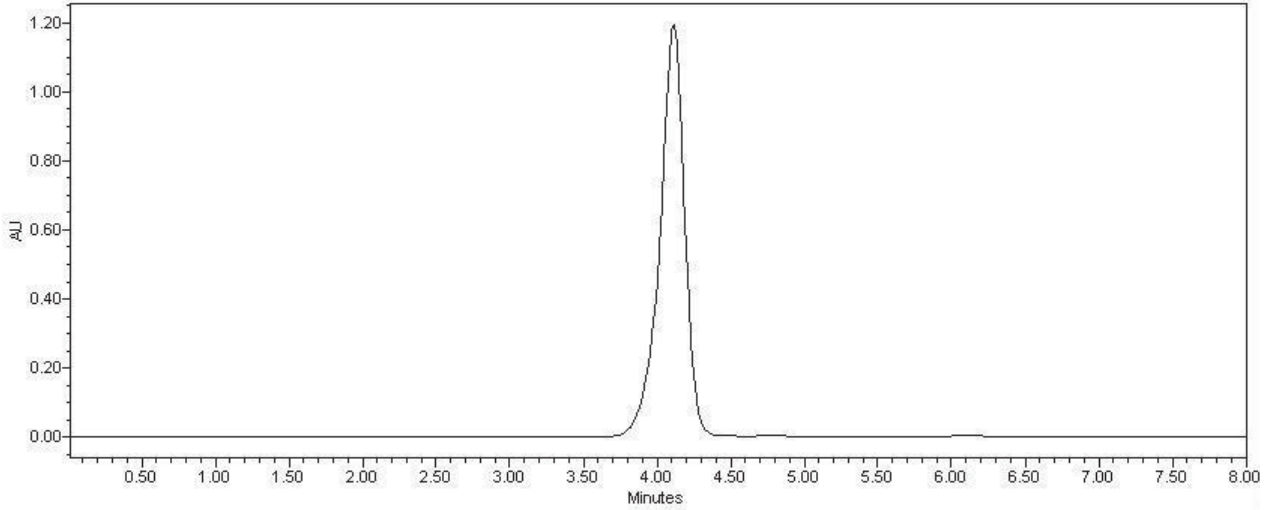


Figura 11 - Cromatograma de amostra do produto farmacêutico similar contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico

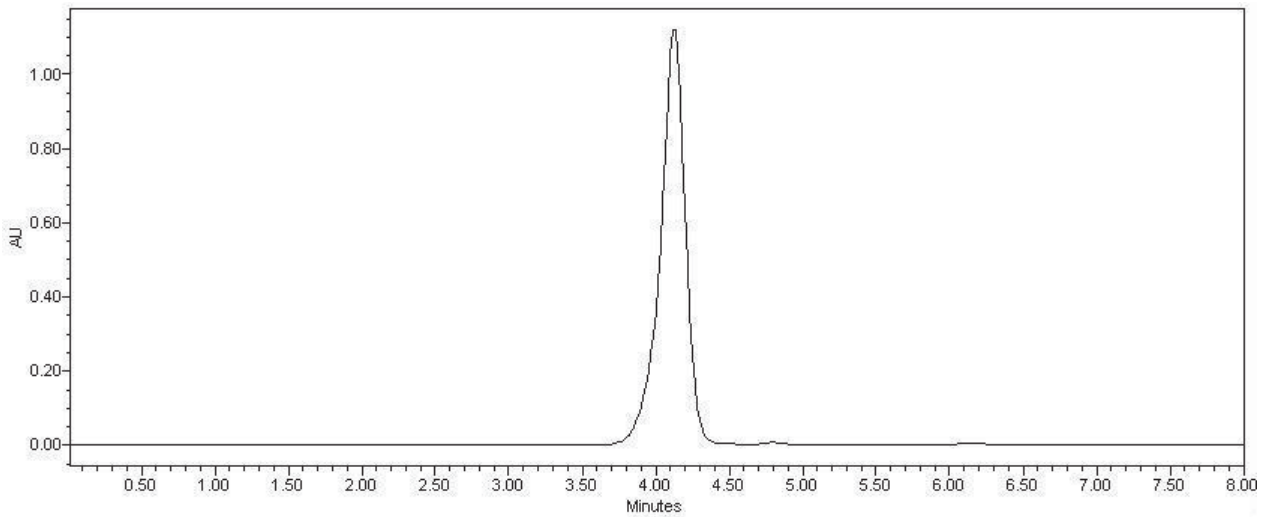
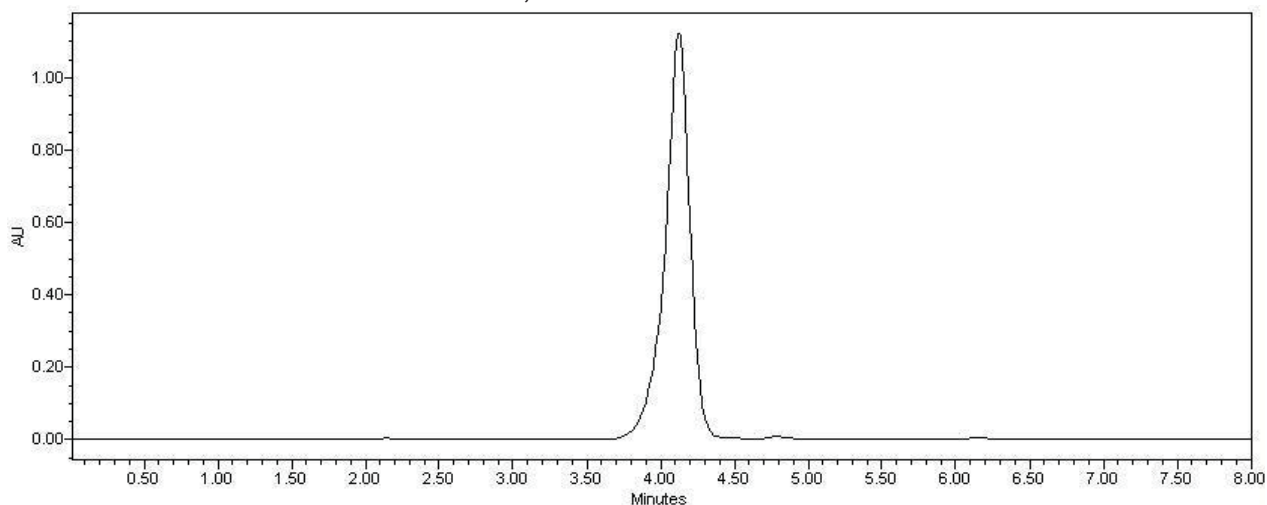


Figura 12 - Cromatograma de amostra do produto farmacêutico genérico contendo captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico



O tempo de retenção relativa (RR) é dado pela relação entre os tempos de retenção (Tr) dos produtos analisados (SCHULER, 2004). Por exemplo, o tempo de retenção relativa do captopril é dado por: $Tr \text{ captopril} / Tr \text{ dissulfeto de captopril}$. Já o tempo de retenção do dissulfeto de captopril é dado por: $Tr \text{ dissulfeto de captopril} / Tr \text{ captopril}$.

A resolução (Rs), medida efetiva da capacidade de separação, entre o captopril e o dissulfeto de captopril foi calculada a partir de: $R = 2 \times (Tr \text{ dissulfeto de captopril} - Tr \text{ captopril}) / (L \text{ captopril} + L \text{ dissulfeto de captopril})$, em que L é a média das larguras na base do pico (SCHULER, 2004). O resultado determinado foi maior que 2, como especifica a Farmacopeia Americana (2012).

4.6. Limite de dissulfeto de captopril

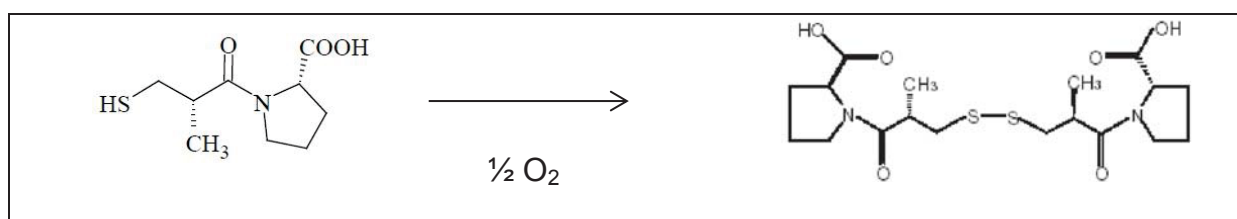
Os resultados do teste de teor da impureza dissulfeto de captopril nos produtos analisados estão expressos na Tabela 8.

Tabela 8 - Teor de dissulfeto de captopril nos produtos R, S e G

| | Teor de dissulfeto de captopril (%) | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------|
| | Produto R | Produto S | Produto G |
| Dissulfeto de captopril (%) | 0,57 | 0,44 | 0,33 |
| D.P.R. (%) | 1,21 | 1,01 | 0,77 |

D.P.R.: Desvio padrão relativo entre as três réplicas

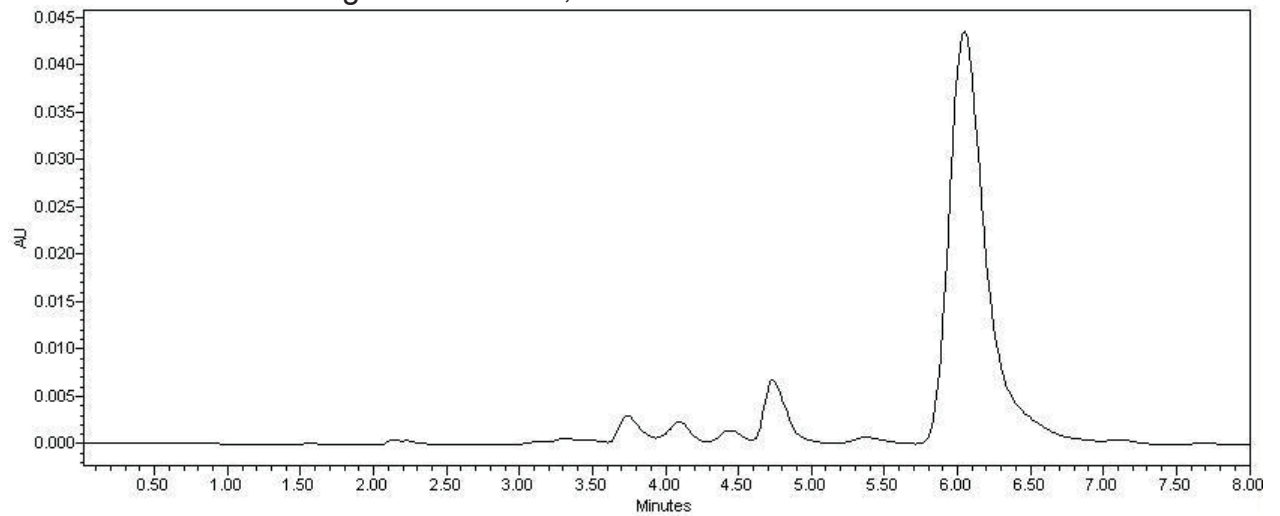
Como o dissulfeto de captopril é um produto de degradação oxidativa do captopril (Figura 13), uma porcentagem acima do limite especificado pode interferir no efeito terapêutico do fármaco devido à diminuição do seu teor nos comprimidos (PEIXOTO et al., 2005).

Figura 13 - Degradação oxidativa do captopril em dissulfeto de captopril

Assim sendo, a partir dos resultados obtidos, pode-se verificar que os medicamentos referência, similar e genérico analisados apresentam teor de dissulfeto de captopril dentro do limite especificado pela Farmacopeia Americana (2012) de 3%.

No cromatograma mostrado na Figura 14 observa-se o pico gerado pela substância química de referência farmacopeica de dissulfeto de captopril.

Figura 14 - Cromatograma da substância química de referência farmacopéica de dissulfeto de captopril. Fase estacionária: coluna cromatográfica 250 mm x 4,6 mm de fase reversa octadecilsilanizada. Fase móvel: 550 mL de metanol para 450 mL de água contendo 0,5 mL de ácido fosfórico



O dissulfeto de captopril é eluído posteriormente ao captopril, pois possui maior peso molecular, fazendo com que haja maior interação da molécula com a fase cromatográfica estacionária (PEIXOTO et al., 2005). O pico apresentado pelo dissulfeto de captopril é em, aproximadamente, 6 minutos.

4.7. Uniformidade de doses unitárias

Os produtos analisados apresentaram os resultados de uniformidade de doses unitárias demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9 - Uniformidade de doses unitárias dos produtos R, S e G contendo captopril

| Teor de captopril (%) | | | |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Amostra | Produto R | Produto S | Produto G |
| 1 | 100,00 | 100,72 | 102,72 |
| 2 | 98,21 | 100,89 | 101,00 |
| 3 | 98,43 | 99,89 | 101,89 |
| 4 | 100,20 | 101,56 | 99,77 |
| 5 | 100,23 | 100,47 | 101,89 |
| 6 | 105,49 | 101,89 | 103,36 |
| 7 | 105,11 | 100,72 | 98,04 |
| 8 | 101,42 | 100,72 | 99,96 |
| 9 | 103,01 | 101,22 | 101,25 |
| 10 | 103,50 | 102,30 | 99,32 |
| Média | 101,56 | 101,04 | 100,92 |
| Desvio padrão | 2,60 | 0,71 | 1,64 |
| D.P.R. (%) | 2,56 | 0,70 | 1,63 |

O primeiro critério de aceitação é o Valor de Aceitação (VA), calculado para as 10 primeiras unidades testadas, não ser maior que L1. Para a metodologia geral de uniformidade de doses unitárias, L1 = 15 (USP, 2012).

O valor de aceitação é dado por $|M-\bar{x}| + ks$, em que $k = 2,4$, pois a análise foi realizada com 10 unidades de cada produto; s é o desvio padrão entre os resultados encontrados para cada unidade; \bar{x} é a média, em porcentagem da quantidade declarada, dos conteúdos individuais; e M é igual a 101,5% para o medicamento referência (pois a média dos conteúdos individuais é maior que

101,5%); 101,04% para o similar e 100,92% para o genérico, pois a média dos conteúdos individuais para esses últimos dois produtos está entre 98,5% e 101,5% (USP, 2012).

O medicamento referência teve VA igual a 6,30, o medicamento similar teve VA igual a 1,70 e o medicamento genérico teve VA igual a 3,94. Dessa maneira, os três produtos farmacêuticos testados estão aprovados quanto à uniformidade de doses unitárias.

A uniformidade entre as doses unitárias é de extrema importância, pois garante que não haja doses acima ou abaixo da faixa que se deseja, o que contribui para a eficácia do tratamento.

4.8. Teste de dissolução

Os resultados dos ensaios de dissolução realizados estão demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10 - Ensaio de dissolução do produto R, produto S e produto G contendo captopril

| Dissolução (%) | | | |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Amostras | Produto R | Produto S | Produto G |
| 1 | 93,97 | 93,14 | 96,69 |
| 2 | 93,97 | 93,42 | 93,42 |
| 3 | 92,88 | 92,88 | 93,42 |
| 4 | 93,69 | 93,42 | 91,59 |
| 5 | 93,97 | 94,84 | 93,42 |
| 6 | 92,61 | 94,26 | 91,41 |
| Média | 93,51 | 93,66 | 93,32 |
| Desvio padrão | 0,61 | 0,74 | 1,90 |
| D.P.R. (%) | 0,65 | 0,79 | 2,03 |

D.P.R.: Desvio padrão relativo entre as cubas

Observando a Tabela 10, pode-se concluir que tanto o produto R, quanto o produto S e G, foram aprovados no primeiro critério de aceitação estabelecido para o ensaio de dissolução. Segundo a Farmacopeia Americana (2012), cada comprimido deve apresentar dissolução maior ou igual a $Q + 5$, ou seja, maior ou igual a 85% de dissolução no tempo estabelecido de 20 minutos.

A dissolução dos comprimidos está intimamente ligada à biodisponibilidade do fármaco no organismo (PEIXOTO et al., 2005). Assim sendo, é necessário que o captopril esteja dissolvido em quantidade adequada para ser, então, absorvido e, conseqüentemente, exercer sua função farmacológica.

Os desvios padrões entre as dissoluções, ou seja, entre as cubas, se mostraram satisfatórios, ou seja, menores que 2%, o que demonstra a

homogeneidade entre as dissoluções das amostras, promovendo quantidades uniformes de fármaco dissolvido durante a terapia medicamentosa.

4.9. Perfil de dissolução

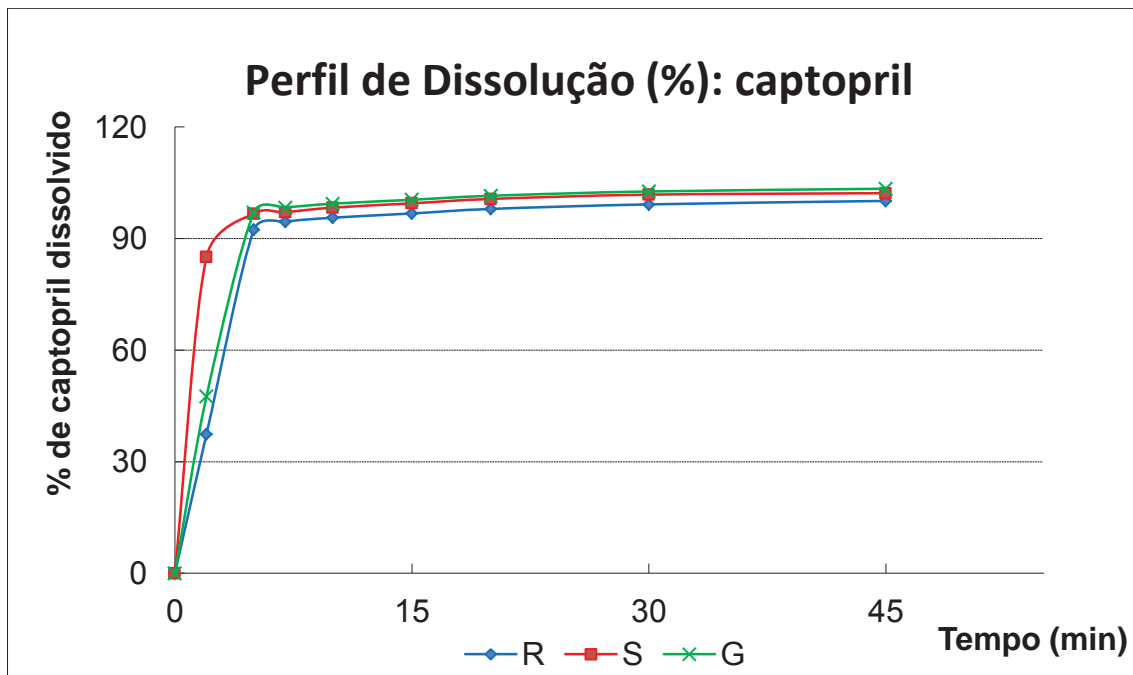
Os tempos analisados no perfil de dissolução foram: 2, 5, 7, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos, pois segundo a RDC n° 31 de 11 de agosto de 2010, é obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco pontos de coleta e dissoluções muito rápidas devem ser comprovadas realizando coletas em 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Os pontos 2 e 7 minutos foram escolhidos para que se obtivesse uma melhor visão do início da dissolução. O ponto 45 minutos foi utilizado no trabalho referenciado de Azevedo e colaboradores (2008) e, por isso, também foi considerado.

Os perfis de dissolução obtidos com os produtos referência (R), similar (S) e genérico (G) estão demonstrados na Tabela 11 e na Figura 15.

Tabela 11 - Perfis de Dissolução dos produtos R, S e G contendo captopril

| Dissolução (%) | | | |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Tempo de coleta (minutos) | Produto R | Produto S | Produto G |
| 2 | 37,43 | 85,07 | 47,58 |
| 5 | 92,37 | 96,67 | 97,06 |
| 7 | 94,52 | 97,13 | 98,32 |
| 10 | 95,61 | 98,33 | 99,38 |
| 15 | 96,76 | 99,48 | 100,43 |
| 20 | 97,97 | 100,66 | 101,50 |
| 30 | 99,19 | 101,81 | 102,67 |
| 45 | 100,12 | 102,21 | 103,39 |

Figura 15 - Perfis de dissolução dos produtos R, S e G contendo captopril



O grau de semelhança entre os perfis de dissolução indica que, *in vitro*, as formulações apresentam comportamento semelhante quanto à liberação do fármaco no meio dissolutor. Desta forma, dois produtos diferentes podem ser considerados equivalentes, pois o ensaio de dissolução realizado apenas no tempo máximo de liberação não é suficiente para analisar o comportamento da formulação antes da coleta da amostra. Extrapolando esses resultados, pode-se considerar que o perfil de dissolução de cada produto farmacêutico é um indicativo da biodisponibilidade do fármaco *in vivo*, com mesma velocidade de liberação e quantidade de absorção do fármaco no organismo (PUGENS, DONADUZZI, MELO, 2008). Pode-se fazer essa afirmação, pois o captopril é rapidamente absorvido por via oral (BRASIL, 2009).

Segundo a RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010, o desvio padrão relativo (D.P.R.) nos primeiros pontos de coleta, ou seja, até o ponto 10 minutos, não deve exceder 20% e os demais pontos de coleta devem apresentar D.P.R. menor que 10% para que seja possível empregar as médias dos valores entre as dissoluções nas 12 cubas na análise dos resultados obtidos. O critério citado foi alcançado para os três produtos testados.

5. Conclusão

Os fármacos inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) são considerados mais efetivos na redução da pressão arterial em pacientes cuja atividade de renina plasmática esteja normal ou alta. Como esta atividade pode estar diminuída em idosos, os efeitos dessa classe de fármacos podem ser menores. Porém, como a função renal também pode estar diminuída nessas pessoas de maior

idade, pode haver aumento das concentrações dos inibidores no sangue, compensando a menor quantidade de renina (BRASIL, 2009).

Dessa maneira, como a população idosa, em especial, requer maiores cuidados quanto à farmacoterapia e ajuste de doses, um desvio de qualidade dos medicamentos utilizados pode acarretar grandes deficiências relacionadas a esses parâmetros.

Este trabalho avaliou a qualidade de formulações farmacêuticas, similar e genérica, comercializadas no Brasil, em relação ao medicamento referência, contendo 50 mg de captopril, através da realização da equivalência farmacêutica desses medicamentos.

A partir dos resultados obtidos, observou-se que todas as amostras estão em concordância com as especificações farmacopeicas para o fármaco, ou seja, todas cumprem os testes de controle de qualidade: a variação de peso entre as amostras foi menor que $\pm 7,5\%$ para todos os produtos, demonstrando uniformidade; a perda de peso no teste de friabilidade foi menor que 1,5% e nenhum comprimido apresentou dureza inferior a 30N demonstrando sua qualidade integral; o tempo de desintegração da forma farmacêutica foi menor que 30 minutos, não interferindo na rápida dissolução e boa absorção oral do fármaco; os fatores de retenção observados na cromatografia de camada delgada foram satisfatórios para fins de identificação do fármaco; as amostras apresentaram teor de captopril entre 90 e 110%, não havendo diferença de teor maior que 5% entre os produtos testados como preconizam as farmacopeias, e de dissulfeto de captopril menor que 3% com uniformidade entre as doses, o que garante que não há doses altas demais que possam chegar à toxicidade ou baixas demais que possam causar falha terapêutica.

Como os resultados obtidos tanto para o produto referência, quanto para o similar e genérico foram compatíveis, se tratam de medicamentos equivalentes farmacologicamente, estando adequados para o consumo.

6. Referências Bibliográficas

1. AMINOTECH PESQUISA E DESENVOLVIMENTO. Abz-Phe-Arg-Lys(Dnp)-Pro-OH (ACE-I - Somática). Disponível em < <http://www.aminotech.net.br/ProdutoDetalhe.aspx?ID=2>>. Acesso em: 27 ago. 2012.
2. AZEVEDO, R.C.P.; RIBEIRO, G.P.; ARAÚJO, M.B. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 2, p. 261-269, 2008. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n2/a11.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2012.
3. BARRETTO, A.C.P.; WAJNGARTEN, M. Insuficiência cardíaca nos idosos. Diferenças e semelhanças com os mais jovens. São Paulo, 1998. Disponível em < <http://www.scielo.br/pdf/abc/v71n6/a11v71n6.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2012.
4. BONFILIO, R.; SALGADO, H.R.N.; ARAÚJO, M.B. Análise químico-farmacêutica de glimepirida comprimidos. Tese (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2011.
5. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Bulário eletrônico – captopril, 2009. Disponível em < [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25455-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25455-1-0].PDF)>. Acesso em: 06 mai. 2012.

6. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a qual ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 11 set. 2012.
7. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispões sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 set. 2011.
8. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Lista “A” de Medicamentos Referência, 2009. Disponível em < http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c090d580474591ac999fdd3fbc4c6735/lista+06-07-2012+LISTA+DE+MED+REFER%C3%8ANCIA11_a.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 15 ago. 2012.
9. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução-RE nº 310, de 01 de Setembro de 2004. Determina a publicação do “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução”. Disponível em < <http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 15 set. 2011.
10. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução

- Comparativo. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 16 jun. 2011.
11. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 20 ago. 2012.
12. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Resolução RDC nº 17 de 02 de março de 2007. Estabelece os critérios para o registro de Medicamento Similar. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 20 ago. 2012.
13. CAPUCHO, H. C.; MASTROIANNI, P. C.; CUFFINI, S. Farmacovigilância no Brasil: A relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 29, n. 3, p. 277-283, 2008. Disponível em <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/595/518>. Acesso em: 20 ago. 2012.
14. DE LIMA, B.V.; VILELA, A.F.; ANDRADE, C.E.O. Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido ascórbico comercializados nas farmácias de Timóteo-MG. *Farmácia & Ciência*, v.2, p.01-09, 2011.
15. DEGANI, A.L.G.; CASS, Q.B.; VIEIRA, P.C. Cromatografia: um breve ensaio. *Química Nova na Escola*, n.7, p. 21-25, 1998. Disponível em <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc07/atual.pdf>>. Acesso em: 23 ago. 2012.
16. DELUCIA, R.; OLIVEIRA, R.M.F; PLANETA, C.S.; GALLACCI, M.; AVELLAR, M.C.W. *Farmacologia Integrada*, 3 ed, Rio de Janeiro, Livraria e Editora Revinter, p. 396-402, 2007.

17. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância, 2010.
18. FLEMING, I.; GOETTEN, L.F. Medicamentos mais utilizados pelos idosos: implicações para a enfermagem. *Arquivos de Ciência da Saúde Unipar*, Umuarama, v. 9(2), p. 121-128, 2005. Disponível em <<http://revistas.unipar.br/saude/article/viewFile/210/184>>. Acesso em: 14 set. 2011.
19. GUIMARÃES, M.C.L.; UEHARA, E.; PEREIRA, R.M.; GARRAFA, V. O registro sanitário do medicamento similar no Brasil e suas implicações na saúde pública: a responsabilidade do estado frente à vulnerabilidade da população. *Infarma*, v. 14, n. 7-8, p. 91-96, 2003. Disponível em <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/88/infarma.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2012.
20. LINSBINSKI, L.M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de captopril. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 89(3), p.214-219, 2008.
21. MARCATTO, A.P.; LAMIM, R.; BLOCK, L.C.; BRESOLIN, T.M.B. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 26, n. 3, p. 221-225. Itajaí, 2006. Disponível em <http://200.145.71.150/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/427/410>. Acesso em: 14 set. 2011.
22. PEIXOTO, M.M.; SANTOS JÚNIOR, A.F.; SANTOS, C. A.A.; CAETITÉ JÚNIOR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. *Interfarma*, v. 16, p. 69-73, 2005. Disponível em <

- <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>.
Acesso em: 14 set. 2011.
23. PUGENS, A.M.; DONADUZZI, C.M.; MELO, E.B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 5(1), p. 32-45, 2008. Disponível em <www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article>. Acesso em: 14 set. 2011.
24. QUENTAL, C.; ABREU, J.C.; BOMTEMPO, J.V.; GADELHA, C.A.G. Medicamentos genéricos no Brasil: impactos das políticas públicas sobre a indústria nacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.13, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232008000700011&script=sci_arttext>. Acesso em: 11 set. 2012.
25. RIBEIRO, P.R.S. Controle de qualidade de medicamentos anti-hipertensivos similares comercializados em farmácias de Imperatriz, MA, Brasil. São Luís, 2012. Disponível em <[http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%20\(21\).pdf](http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%20(21).pdf)>. Acesso em: 14 set. 2011.
26. RUMEL, D.; NISHIOKA, S.A.; SANTOS, A.A.M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2006. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40n5/24.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2011.
27. SCHULER, A. *Cromatografia*, 8 ed, v. 2, 2004. Disponível em <<http://www.ebah.com.br/content/ABAAAyfUAC/apostila-cromatografia-parte-2>>. Acesso em: 08 set. 2012.
28. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. V

- Diretrizes Brasileiras de Hipertensão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/v_diretrizes_brasileira_hipertensao_arterial_2006.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2012.
29. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010. Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2012.
30. STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F.S.; VILANOVA, C.M. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas, 2004. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/genericos_referencia.pdf>. Acesso em: 14 set. 2011.
31. USP. UNITED STATES PHARMACOPEIA, 35. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2012.