



## CONTROLE DE QUALIDADE TOTAL E EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA DE TRÊS APRESENTAÇÕES DE CAPTOPRIL

*Total quality control and pharmaceutical equivalence of three dose formulation of Captopril*

Ana M. Pugens<sup>1</sup>; Carmen M. Donaduzzi<sup>2</sup>; Eduardo B. de Melo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Indústria Farmacêutica Prati, Donaduzzi & Cia Ltda. Rua Mitsugoro Tanaka, 145, 85903-630, Toledo, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Curso de Farmácia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Rua Universitária, 2069, 85819-110, Cascavel, PR, Brasil.

\* Autor para correspondência e-mail: ebormelo@yahoo.com.br

*Recebido em 11/11/2007 - Aceito em 21/06/2008*

**RESUMO:** O controle de qualidade tem um papel fundamental em todas as etapas da produção de um medicamento. A análise apropriada das matérias-primas, dos produtos intermediários e do produto acabado, associado ao controle adequado dos processos de produção, é essencial para que a qualidade do medicamento seja eficiente e seguro. Atualmente, muitos medicamentos genéricos estão disponíveis no mercado brasileiro. Os processos envolvidos na produção dos mesmos buscam a qualidade total nas análises realizadas com o medicamento teste e com o medicamento referência para provar a intercambialidade entre ambos. O presente trabalho teve por objetivo realizar estudo de equivalência farmacêutica em três apresentações de captopril. As análises realizadas foram identificação, desintegração, dissolução, friabilidade, dureza, peso médio, uniformidade de conteúdo, limite de dissulfeto de captopril e doseamento de acordo com a USP 25 e a Farmacopéia Brasileira 4ª Edição. Os resultados obtidos demonstraram que o medicamento teste captopril em três apresentações apresentou-se equivalente ao medicamento referência correspondente.

**PALAVRAS-CHAVE:** bioequivalência; equivalência terapêutica; medicamentos genéricos; captopril; controle de qualidade.

**ABSTRACT:** Quality control plays an important role in all stages of drug manufacturing. Appropriate analysis of raw materials, intermediate products, and final product associated to the precise control of the production process is essential so that the product quality be efficient and safe. Currently, there are many generic drugs available in the market. The processes involved in the production of this medicines objective the total quality in the realized analysis with the test drug products and the reference drug products to test the interchange between both of them. Thus, the present paper aimed to carry out a study of pharmaceutical equivalence in three presentations of captopril. The analysis which was carried out was: identifications, disintegration, dissolution, friability, hardness, average weight, content uniformity, captopril disulfide limit and dosage according to USP 25 and Brazilian

Pharmacopoeia – 4<sup>th</sup> Editions. The obtained results showed that the captopril test drug products in three presentations were pointed as equivalent to the correspondent reference drug product.

**KEYWORDS:** bioequivalence; therapeutic equivalence; generic drugs, captopril, quality control.

## INTRODUÇÃO

A intercambialidade entre um medicamento genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito de equivalência terapêutica entre os mesmos. Esta é assegurada pela comprovação da equivalência farmacêutica, bioequivalência, boas práticas de fabricação e controle de qualidade. A equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação *in vitro* de que ambos contêm o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos (SHARGEL & YU, 1999). Um destes medicamentos é o denominado medicamento de referência, enquanto o outro é denominado medicamento teste. Ambos devem cumprir as especificações atualizadas da Farmacopéia Brasileira ou nos demais códigos autorizados, ou ainda com outros padrões aplicáveis de qualidade (BRASIL, 2003a).

A legislação brasileira, tendo como base a regulamentação técnica e a experiência de outros países na área de medicamentos genéricos, estabelece que para um medicamento possa ser registrado como genérico é necessário a comprovação de sua bioequivalência em relação ao medicamento de referência indicado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). No caso de medicamentos isentos de bioequivalência, a equivalência farmacêutica passa a ser o principal requisito que sustenta a intercambialidade (BRASIL, 2004).

Segundo Storpirtis (STORPIRTIS, et al., 1999), o medicamento de referência é o medicamento inovador cuja biodisponibilidade foi determinada durante o desenvolvimento do produto, com eficácia e segurança comprovadas através de ensaios clínicos. Uma das exigências para se obter o registro como genérico é o desenvolvimento farmacotécnico de um produto que cumpra com as mesmas especificações *in vitro* em relação ao seu medicamento de referência. Isto visa garantir a intercambialidade entre os medicamentos (DIGHE, 1999).

O teste de equivalência farmacêutica implica na execução de testes físicos e físico-químicos comparativos entre o candidato a genérico e seu respectivo medicamento de referência, realizado por centro prestador de serviço em equivalência farmacêutica (EQFAR) devidamente habilitado pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (REBLAS-ANVISA). Diferenças nos resultados podem significar diferenças na biodisponibilidade, comprometendo a bioequivalência entre os dois produtos (STORPIRTIS, et al., 1999). Assim, para que o medicamento possa ser submetido ao estudo de biodisponibilidade relativa, que confirmará sua bioequivalência, este deve primeiro ser aprovado nos testes farmacopéicos utilizados na equivalência farmacêutica, ou seja, deve ter sua qualidade assegurada.

A determinação da qualidade de medicamentos é um fator extremamente importante. Desvios nas características recomendadas podem significar riscos graves para a saúde dos pacientes, podendo até mesmo tornar-se um problema de saúde pública. Um bom exemplo desta situação é apresentado por Petralanda (1995), que descreveu a baixa qualidade de amostras de medicamentos contendo primaquina. Naquele estudo, 12 amostras de 9 diferentes fabricantes foram reprovadas em ensaios quali e quantitativos descritos na Farmacopéia Americana. A grande variação no teor de fármaco dentro de um mesmo lote indicava falta de conformidade quanto as Boas Práticas de Fabricação (BPF). Segundo o autor, isso pode ter levado a seleção de cepas de *Plasmodium vivax* resistentes. Problemas semelhantes também já foram descritos por Mharakurwa e Mugochi (1994), Taylor,

Shakoor e Behrens (1995), Bernard et al. (1999), Taylor (2001), Risha, et al. (2002), Odeniyi et al. (2003), Hebron, et al. (2005) e Adegbolagun, Olalade e Osumah (2007), entre outros.

A absorção de fármacos veiculados em formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende da capacidade do princípio ativo liberar-se da formulação e solubilizar-se em condições fisiológicas. A permeabilidade ao longo do trato intestinal também é outro fator crucial. As formas farmacêuticas sólidas possuem características que podem afetar a dissolução e comprometer a bioequivalência. Esta capacidade é avaliada principalmente através de estudos de perfil de dissolução, o que permite avaliar como ocorre a liberação de um fármaco através de um intervalo de tempo pré-determinado (STORPIRTIS, 1999). Devem ser empregados no mínimo cinco pontos de coleta, incluído apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos e admitir que os coeficientes de variação para os primeiros pontos não excedam 20% (BRASIL, 2004a).

A política de medicamentos genéricos exige um rigoroso controle de qualidade, sendo assim uma aliada da população ao garantir acesso a medicamentos de qualidade e de baixo custo. Os fatores que impulsionaram a produção de genéricos no mundo foram: (i) a eficácia e menor custo dos genéricos em relação aos medicamentos de marca; (ii) previsão de que 35 milhões de dólares em patentes de medicamentos expiram nos próximos anos; (iii) crescimento dos custos de saúde; (iv) envelhecimento da população; (v) aumento das doenças crônicas; (vi) disseminação das novas e custosas tecnologias médicas; (vii) decréscimo da mortalidade e aumento da perspectiva de vida da população (CRF-SP, 2001). No Brasil, considerado um país onde a indústria farmacêutica pratica preços muito elevados, o mercado de genéricos evoluiu muito nos últimos anos (NISHIJIMA, 2003). Os medicamentos genéricos foram instituídos pela lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. A consolidação do mercado brasileiro de genéricos representa uma grande estratégia governamental, pois permite maior acesso da população a medicamentos de qualidade a um custo menor. Em 2003 já estavam disponíveis versões genéricas de 60,48% dos medicamentos comercializados (NISHIJIMA, 2003).

Para assegurar a bioequivalência de medicamentos de ação sistêmica, como aqueles que contêm o princípio-ativo captopril, estes devem ser submetidos ao estudo de equivalência farmacêutica entre o medicamento referência e o teste, e ao estudo de biodisponibilidade relativa. Quando forem produzidas apresentações com diferentes concentrações deste fármaco, além do estudo de equivalência para todas elas, o estudo de biodisponibilidade relativa de ser realizado com a apresentação de dose mais elevada (BRASIL, 2003a).

O captopril (1-[(2S)-3-mercaptopropil-2-metil-1-oxopropil]) é um vasodilatador indicado no tratamento da hipertensão em adultos, podendo ser utilizado associado ou não a outros anti-hipertensivos. Também é indicado no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes que não respondem ao tratamento com diuréticos. Tem sua ação ao inibir a enzima conversora da angiotensina (ECA) (P. R. VADEMECUM, 2006). É rapidamente absorvido por via oral, e o pico de concentração plasmática ocorre em cerca de uma hora. A absorção mínima é de aproximadamente 75%. A presença de alimento no trato gastrointestinal reduz a absorção em cerca de 30 a 40%. Apresenta 25 a 30% de ligação às proteínas plasmáticas. A meia vida de eliminação é menor do que 3 horas. Mais de 95% da dose absorvida é eliminada na urina, 40 a 45% como droga inalterada e o restante como metabólitos (dímero dissulfeto de captopril e dissulfeto captopril-cisteína) (ANVISA, 2007).

O presente trabalho visou avaliar, através de diferentes parâmetros, a qualidade total e a equivalência farmacêutica entre comprimidos de medicamentos teste contendo captopril em três apresentações diferentes e o de referência, com o objetivo de disponibilizar a população um medicamento genérico com a qualidade esperada.

## MATERIAL E MÉTODOS

## Padrões

Foram utilizadas as substâncias químicas de referência (SQR) captopril (Farmacopéia Brasileira, lote 1001) e dissulfeto de captopril (Farmacopéia Britânica, lote 2543).

## Amostras

Foram produzidos 4 lotes (A, B, C e D) de cada apresentação (12,5, 25,0 e 50,0 mg) de comprimidos de captopril teste pelo Laboratório Prati, Donaduzzi para comparar com um lote de cada apresentação do medicamento referência Capoten® (lote 153292 para apresentação de 12,5 mg, lote 152759 para apresentação de 25 mg e lote 152239 para apresentação de 50 mg) que foi adquirido do Laboratório Bristol-Myers Squibb.

## Ensaio de qualidade

Os materiais e métodos utilizados para realização dos ensaios analíticos seguiram as monografias citadas na USP 25 (2002) e na Farmacopéia Brasileira (1988).

### *Identificação do princípio-ativo (FARMACOPÉIA, 1988)*

Para identificação do captopril como princípio-ativo foi obtido um cromatograma da SQR utilizando cromatografia líquida de alta eficiência nas mesmas condições do ensaio de determinação do teor. Este foi comparado aquele obtido a partir de uma amostra dos comprimidos. O cromatograma da amostra deve corresponder ao do padrão.

### *Uniformidade de Conteúdo (FARMACOPÉIA, 1988)*

Foram analisadas 10 unidades. Foram realizados ajustes de diluição de modo a obter solução final com concentração semelhante à do teor de princípio ativo, sendo utilizado o mesmo método. A massa do fármaco equivalente à dose unitária da forma farmacêutica foi calculada usando os resultados obtidos na determinação do teor. A variação de teor deverua estar entre 85 a 115%..

### *Limite de dissulfeto de captopril (USP 25, 2002)*

As mesmas condições de trabalho utilizadas para o ensaio de dissolução foram aplicadas para o ensaio limite de dissulfeto de captopril. O padrão foi preparado com 10,0 mg de dissulfeto de captopril em balão volumétrico de 20,0 mL (concentração final: 0,05 mg/mL). As amostras foram preparadas com uma quantidade equivalente a 10,0 mg de captopril em balão volumétrico de 20,0 mL (concentração final: 0,05 mg/ mL). Os cromatogramas registrados tiveram seus picos resposta medidos, e a quantidade de dissulfeto de captopril foi calculada pela mesma fórmula utilizada na determinação do teor de princípio ativo. Os resultados foram considerados satisfatórios quando o limite de dissulfeto foi inferior a 3%.

### *Peso-médio (FARMACOPÉIA, 1988)*

Utilizando uma balança analítica, foram pesados individualmente 20 comprimidos de cada lote, e foi determinado o peso-médio. Considerando as quantidades de princípio-ativo, a literatura determina que a variação máxima aceitável é de  $\pm 10\%$ . Assim, não mais que cinco unidades poderiam estar fora deste limite, e nenhuma poderia estar acima ou abaixo do dobro do valor obtido.

### *Desintegração (FARMACOPÉIA, 1988)*

Foi utilizado aparelho de desintegração de comprimidos e cápsulas compostos por três cestas, e em cada cesta foram acondicionados seis comprimidos de cada lote. Foi utilizado como líquido de imersão água a temperatura de aproximadamente 37 °C. O tempo de ensaio utilizado foi de 30 minutos, como descrito na literatura, período durante o qual os comprimidos deveriam estar totalmente desintegrados.

#### *Dureza* (FARMACOPÉIA, 1988)

Para este ensaio foi utilizado durômetro manual. Para cada ensaio, foram utilizados 10 comprimidos. Os resíduos presentes no equipamento entre cada determinação foram eliminados. Os comprimidos foram testados individualmente obedecendo sempre o mesmo padrão (considerando a forma, presença de ranhura e gravação). O valor médio foi obtido através da média das 10 determinações. O resultado esperado deve ser menor que 3 Kgf (30 N).

#### *Friabilidade* (FARMACOPÉIA, 1988)

Os comprimidos foram pesados e introduzidos no cilindro de acrílico do friabilômetro. A análise foi ajustada para 100 rpm por 4 minutos. Após o tempo, foram removidos os resíduos de pó da superfície dos comprimidos, e os mesmos foram pesados novamente. Nenhum comprimido poderia apresentar-se quebrado, lascado, rachado ou partido. A diferença entre o peso inicial e o final representou a friabilidade. A perda deve ser menor que 1,5 % do peso total dos comprimidos utilizados no ensaio.

#### *Ensaio de dissolução e perfil de dissolução* (USP 25, 2002)

O meio de dissolução utilizado foi ácido clorídrico 0,1 M.

Os padrões foram preparados com 13,88 mg de padrão de captopril, exatamente pesados, transferidos para um balão volumétrico de 50,0 mL. O volume foi completado com meio de dissolução e homogeneizado. 1,0 mL desta solução foi transferido para um balão volumétrico de 20 mL, e o volume foi completado com o meio de dissolução e homogeneizado. A concentração final obtida foi 0,01388 mg/mL.

Foi utilizado aparelho cesta, a 50 rpm. Em cada cuba foram adicionados 900 mL do meio de dissolução, e o ensaio foi realizado por 20 minutos a 37 °C ± 0,5 °C. Ao término e sob agitação, foram retirados 25,0 mL de cada cuba, coletando entre a haste e parede, sendo em seguida este volume filtrado em papel filtro sobre um béquer de 50,0 mL. Para os comprimidos de 12,5 mg, o filtrado foi analisado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Para os comprimidos de 25,0 mg, foram transferidos 5,0 mL do filtrado para balão volumétrico de 10,0 mL. Para os comprimidos de 50,0 mg, foram transferidos 5,0 mL do filtrado para balão volumétrico de 20,0 mL. Nos dois últimos casos, o volume foi completado com meio de dissolução. Em todos os casos a possível concentração final da solução, se atingidos 100% de dissolução, seria de 0,01388 mg/mL.

Para a análise cromatográfica foi utilizado como fase-móvel água: ácido fosfórico: metanol (450:0,5:550). Foi utilizado um detector UV (220 nm), a temperatura de 40 °C e coluna Phenomenex C18 250 x 4,6 mm, 5 µm, com fluxo de 1,0 mL / minuto. Os cromatogramas registrados tiveram seus picos resposta medidos, e a quantidade de captopril foi calculada através da fórmula  $C_a = A_a \times T_p / A_p$ , onde  $C_a$  é a concentração da amostra em %,  $A_a$  é a absorvância da amostra,  $A_p$  é a absorvância do padrão e  $T_p$  é o teor do padrão. Para o cálculo da quantidade de captopril dissolvido (em mg), multiplica-se  $C_a$  por 12,5, 25,0 ou 50,0.

A metodologia descrita foi utilizada tanto para o ensaio de dissolução em apenas um tempo quanto para o estudo do perfil de dissolução. Para o primeiro, o resultado foi considerado satisfatório quando mais que 80% dos comprimidos dissolveram-se em menos que 20 minutos. Para o perfil de dissolução, foram utilizados 15

comprimidos de cada formulação e os ensaios foram realizados em triplicata para as amostras de cada ponto de coleta (4, 8, 12, 16 e 20 minutos), tanto para o medicamento de referência quanto os lotes pilotos em suas diferentes concentrações. Os gráficos obtidos foram sobrepostos para comparação do comportamento dos medicamentos.

#### *Teor de princípio-ativo (USP 25, 2002)*

As mesmas condições de trabalho utilizadas para o ensaio de dissolução foram aplicadas para a determinação do teor. O padrão e as amostras foram preparadas com o equivalente a 10,0 mg de captopril em balão volumétrico de 10 mL. (concentração final: 1,0 mg/mL). Os cromatogramas registrados tiveram seus picos resposta medidos, e a quantidade de captopril foi calculada através da fórmula  $C = A_a \times C_p \times \% \text{Padrão} / A_p \times C_a$ , onde: C é a quantidade de captopril,  $C_a$  é a concentração da amostra em %,  $C_p$  é a concentração do padrão em mg/mL,  $\% \text{Padrão}$  é a concentração do padrão em %,  $A_a$  é a absorvância da amostra,  $A_p$  é a absorvância do padrão e  $T_p$  é o teor do padrão. Os resultados foram considerados satisfatórios quando o teor obtido localizou-se de 90 a 110%.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A monografia de um medicamento disponível na farmacopéia determina os limites aceitáveis para os vários critérios de qualidade em que a formulação deve apresentar para ser aprovada. Quando um medicamento obedece estes critérios, tem-se a máxima garantia possível de que será produzido um produto farmacêutico que poderá ser utilizado com segurança pela população. Se estes estudos de qualidade constituem parte do estudo de equivalência farmacêutica, uma etapa essencial na elaboração de produtos farmacêuticos genéricos e similares, pode-se dizer que foi dado o primeiro passo para garantir a bioequivalência de formas farmacêuticas sólidas e de uso oral. Para vários outros tipos de formulações, como soluções de uso oral ou injetável, esta etapa é a única a ser realizada para determinação da bioequivalência (BRASIL, 2003c), o que aumenta ainda mais sua importância.

As Tabelas 1, 2 e 3 e a Figura 1 apresentam os resultados dos ensaios, considerando os medicamentos de referência e lotes-piloto de 12,5 mg.

**Tabela 1.** Medicamento referência Capoten<sup>®</sup>, Lote 153292 – apresentação 12,5 mg

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	Aprovado
Teor de captopril	11,25 – 13,75 mg	12,48 mg	Aprovado
Desintegração	< 30 minutos	Em conformidade	Aprovado
Dissolução	> 80%	103,26%	Aprovado
Uniformidade de conteúdo	85 à 115%	94,99 – 101,11%	Aprovado
Friabilidade	< 1,5%	0,01%	Aprovado
Dureza	> 3,0 Kgf	10,36 Kgf	Aprovado
Peso médio	± 10%	Em conformidade	Aprovado
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Aprovado

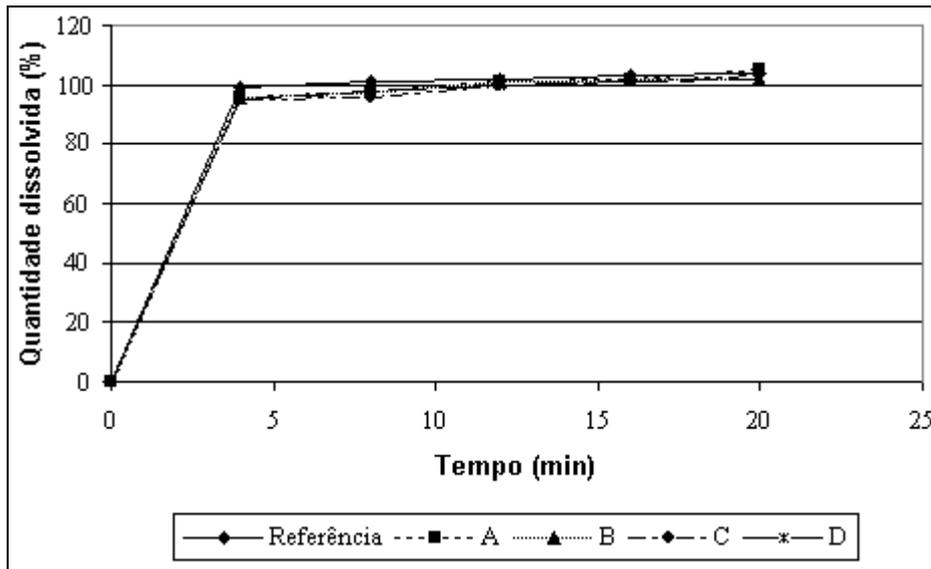
**Tabela 2.** Medicamentos Teste, Lotes Pilotos A, B, C e D - apresentação 12,5 mg

Ensaio	Especificação	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	+	+	+	Aprovados
Teor de captopril	11,25-13,75 mg	12,85 mg	12,63 mg	12,83 mg	12,67 mg	Aprovados
Desintegração	<30 minutos	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Dissolução	> 80%	103,02%	101,75%	101,45%	100,86%	Aprovados
Uniformidade de conteúdo	85 à 115%	99,84-105,29%	100,44-103,50%	100,22-105,53%	98,34-105,17%	Aprovados
Friabilidade	< 1,5%	0,08%	0,03%	0,03%	0,01%	Aprovados
Dureza	>3,0 Kgf	4,35 Kgf	4,08 Kgf	4,02 Kgf	4,37 Kgf	Aprovados
Peso médio	± 10%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados

**Tabela 3.** Teor de captopril (mg/comp) encontrado nas apresentações estudadas dos Lotes Pilotos e Referência - apresentação de 12,5 mg

Amostras	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Referência	Conclusão
Pool 1*	12,72	12,62	12,91	12,80	12,41	Aprovados
Pool 2*	12,99	12,64	12,76	12,55	12,56	Aprovados
Média	12,85	12,63	12,83	12,67	12,48	Aprovados
DesvPad	0,191	0,014	0,106	0,177	0,106	Aprovados
C.V.(%)	1,49	0,11	0,83	1,39	0,85	Aprovados
Exatidão (%)	102,80	101,04	102,64	101,36	99,84	Aprovados

\* Amostra de 10 comprimidos de cada lote que foram pesados e triturados a pó fino para análise.



**Figura 1.** Perfil de dissolução do medicamento referência x lotes piloto de medicamentos teste – apresentação 12,5 mg. Cada ponto refere-se a média do ensaio realizado em triplicata.

As Tabelas 4, 5 e 6 e a Figura 2 apresentam os resultados dos ensaios, considerando os medicamentos de referência e lotes-piloto de 25 mg.

**Tabela 4.** Medicamento referência Capoten<sup>®</sup>, Lote 152759 – apresentação de 25 mg

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	Aprovado
Teor de captopril	22,5 - 27,5 mg	26,64 mg	Aprovado
Desintegração	< 30 minutos	Em conformidade	Aprovado
Dissolução	> 80%	104,36%	Aprovado
Uniformidade de conteúdo	85 à 115%	100,49 - 106,44%	Aprovado
Friabilidade	< 1,5%	0,21%	Aprovado
Dureza	> 3,0 Kgf	6,5 Kgf	Aprovado
Peso médio	± 10%	Em conformidade	Aprovado
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Aprovado

**Tabela 5.** Medicamentos Teste, Lotes Pilotos A, B, C e D - apresentação de 25 mg

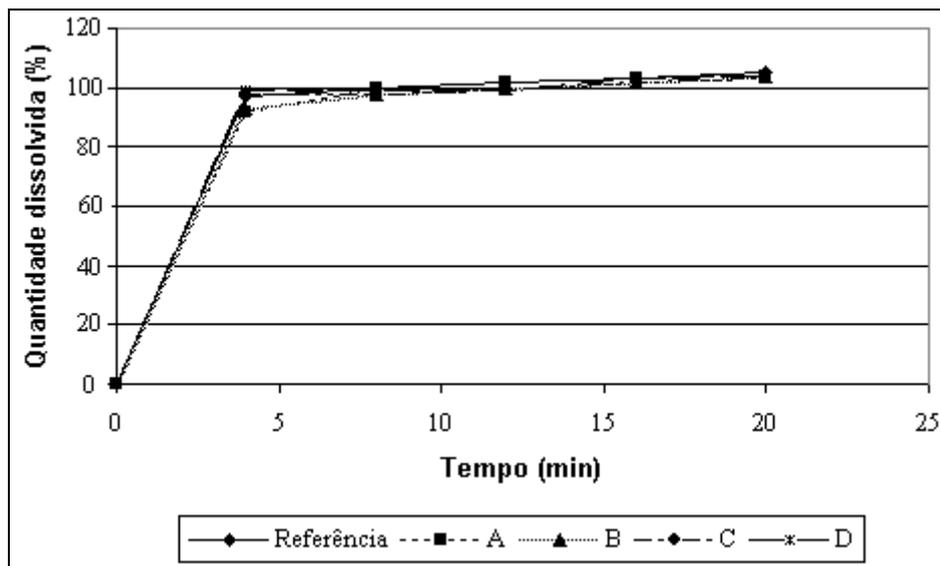
Ensaio	Especificação	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	+	+	+	Aprovados
Teor de captopril	22,5-27,5 mg	26,92 mg	25,98 mg	26,03 mg	26,69 mg	Aprovados
Desintegração	<30 minutos	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Dissolução	> 80%	102,79%	103,26%	101,55%	102,57%	Aprovados

Uniformidade de conteúdo	85 à 115%	100,35-106,28%	99,12- 109,19%	102,03-106,64%	104,40-108,93%	Aprovados
Friabilidade	< 1,5%	0,09%	0,20%	0,13%	0,24%	Aprovados
Dureza	>3,0 Kgf	7,02 Kgf	4,75 Kgf	4,27 Kgf	4,32 Kgf	Aprovados
Peso médio	± 10%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados

**Tabela 6.** Teor de captopril (mg/comp) encontrado nas apresentações estudadas dos Lotes Pilotos e Referência - apresentação de 25 mg

Amostras	A	B	C	D	Referência	Conclusão
Pool 1*	26,81	26,08	25,87	26,60	26,63	Aprovados
Pool 2*	27,02	25,88	26,19	26,80	26,66	Aprovados
Média	26,92	25,98	26,03	26,70	26,64	Aprovados
DesvPad	0,148	0,141	0,226	0,141	0,021	Aprovados
C.V.(%)	0,55	0,54	0,87	0,53	0,08	Aprovados
Exatidão (%)	107,68	103,92	104,12	106,80	106,56	Aprovados

\* Amostra de 10 comprimidos de cada lote que foram pesados e triturados a pó fino para análise.



**Figura 2.** Perfil de dissolução do medicamento referência x lotes piloto de medicamentos teste – apresentação 25 mg. Cada ponto refere-se a média do ensaio realizado em triplicata.

As Tabelas 7, 8 e 9 e a Figura 3 apresentam os resultados dos ensaios, considerando os medicamentos de referência e lotes-piloto de 50 mg.

**Tabela 7.** Medicamento referência Capoten<sup>®</sup>, Lote 152239 – apresentação de 50 mg

Ensaio	Especificação	Resultado	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	Aprovado
Teor de captopril	45,0 - 55,0 mg	50,96 mg	Aprovado
Desintegração	< 30 minutos	Em conformidade	Aprovado
Dissolução	> 80%	101,19%	Aprovado
Uniformidade de conteúdo	85 a 115%	99,73 - 104,02%	Aprovado
Friabilidade	< 1,5%	0,19%	Aprovado
Dureza	> 3,0 Kgf	4,2 Kgf	Aprovado
Peso Médio	± 10%	Em conformidade	Aprovado
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Aprovado

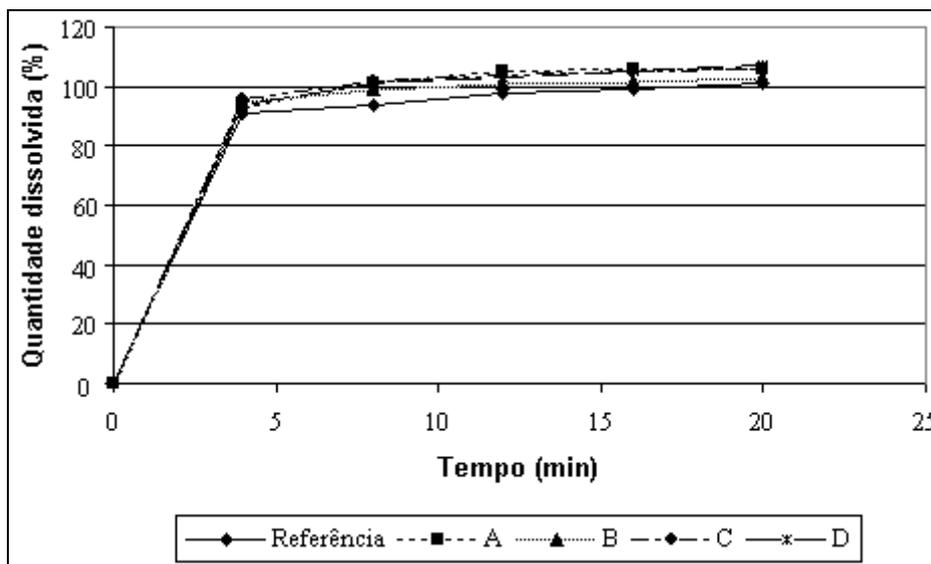
**Tabela 8.** Medicamentos Teste, Lotes Pilotos A, B, C e D - apresentação de 50 mg

Ensaio	Especificação	Lote A	Lote B	Lote C	Lote D	Conclusão
Identificação	Positiva (+)	+	+	+	+	Aprovados
Teor de captopril	45,0-55,0 mg	50,05 mg	50,19 mg	49,04 mg	49,19 mg	Aprovados
Desintegração	<30 minutos	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Dissolução	> 80%	105,50%	102,99%	106,34%	105,92%	Aprovados
Uniformidade de conteúdo	85 a 115%	95,36-104,23%	99,15-102,57%	92,84-101,30%	96,92-100,66%	Aprovados
Friabilidade	< 1,5%	0,15%	0,15%	0,14%	0,07%	Aprovados
Dureza	>3,0 Kgf	4,4 Kgf	4,2 Kgf	3,8 Kgf	3,9 Kgf	Aprovados
Peso médio	± 10%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados
Limite de dissulfeto	< 3%	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Em conformidade	Aprovados

**Tabela 9.** Teor de captopril (mg/comp) encontrado nas apresentações estudadas dos Lotes Pilotos e Referência - apresentação de 50 mg

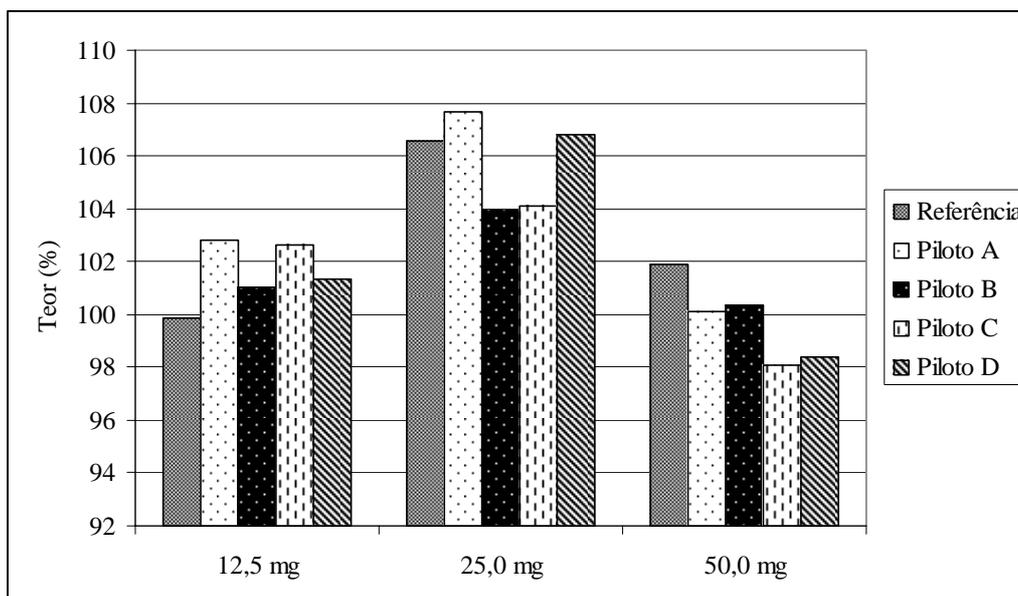
Amostras	A	B	C	D	Referência	Conclusão
Pool 1*	50,29	50,32	48,66	49,04	51,05	Aprovados
Pool 2*	49,84	50,06	49,42	49,35	50,87	Aprovados
Média	50,06	50,19	49,04	49,19	50,96	Aprovados
DesvPad	0,317	0,184	0,537	0,221	0,127	Aprovados
C.V.(%)	0,63	0,37	1,10	0,45	0,25	Aprovados
Exatidão (%)	100,12	100,38	98,08	98,38	101,92	Aprovados

\* Amostra de 10 comprimidos de cada lote que foram pesados e triturados a pó fino para análise.



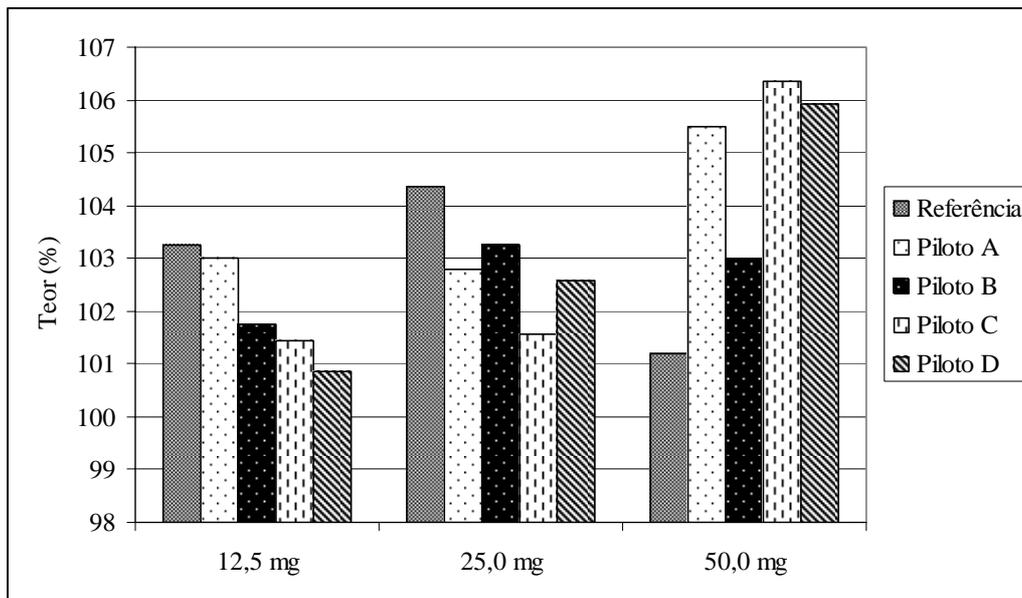
**Figura 3.** Perfil de dissolução do medicamento referência x lotes piloto de medicamentos teste – apresentação 50 mg. Cada ponto refere-se a média do ensaio realizado em triplicata.

Nos ensaios de qualidade realizados, todos os lotes avaliados nas três apresentações em estudo foram provados. Os resultados foram muito satisfatórios, em especial, quanto ao ensaio de teor (Tabelas 3, 6 e 9). Os resultados para os desvios padrões e coeficientes de variação foram baixos e a exatidão foi alta para todas as amostras, mostrando que a metodologia de determinação de teor foi realizada de forma adequada. Os teores encontrados foram muito semelhantes nas três apresentações, como pode ser visto na Figura 4. A diferença entre o teor do medicamento referência e o de cada piloto, em suas diferentes concentrações, foi muito pequena, com máximo de 3,84 % para o Piloto C da apresentação de 50,0 mg. Todas as amostras mantiveram-se dentro do limite estabelecido pela USP (90-110%).



**Figura 4.** Comparação dos resultados dos ensaios de teor.

Para o estudo de dissolução, foram obtidos resultados bastante satisfatórios para as três apresentações em estudo (Tabelas 2, 5 e 8), estando os mesmos de acordo com as exigências do compendio oficial utilizado nesta etapa, a USP, literatura reconhecida como oficial pela resolução RDC 79/2003 (BRASIL, 2003b). Segundo a USP 25, no ensaio de dissolução, não menos que 80% do captopril precisam ser liberados em até 30 minutos. De acordo com este parâmetro de qualidade, todas as apresentações demonstraram que são adequadas para a aprovação. Na Figura 5 podem ser observadas as diferenças entre as quantidades dissolvidas do medicamento de referência e de cada piloto, em suas diferentes concentrações. O resultado pode ser considerado aceitável, pois as diferenças são pequenas, com máximo novamente para o Piloto C da apresentação de 50,0 mg (5,15%).



**Figura 5.** Comparação dos resultados dos ensaios de dissolução.

Outro resultado importante foi obtido pela comparação dos perfis de dissolução, como apresentado nas Figuras 1, 2 e 3. Esta informação permitiu conhecer o comportamento dos medicamentos teste em comparação ao medicamento de referência. O grau de semelhança indicou que, *in vitro*, as formulações apresentam comportamento semelhante quanto à liberação do princípio ativo no meio. Apenas desta forma dois diferentes produtos podem ser considerados equivalentes, já que o ensaio de dissolução realizado apenas no tempo máximo de liberação, não é suficiente para conhecer o comportamento do medicamento antes da coleta da amostra. Este resultado pode ser extrapolado, e pode-se considerar que o perfil de dissolução de cada formulação é um indicativo de liberação na biodisponibilidade do fármaco *in vivo* com a mesma velocidade e quantidade de absorção do fármaco no organismo.

Considerando a velocidade com que os medicamentos teste dissolveram-se no meio, com 90% do fármaco já disponibilizado em menos de 5 minutos, não houve a necessidade de calcular os fatores de diferença ( $f_1$ ) e semelhança ( $f_2$ ). Estes fatores são valores numéricos absolutos que determinam o grau de diferença e semelhança entre dois perfis de dissolução. Avaliando o número de tempos de coleta e o teor dissolvido em cada tempo, pode-se utilizar o método Modelo Independente Simples, que calcula os fatores que devem estar entre 0-15 e 50-100, respectivamente. Quando  $f_1$  se apresenta superior a 15, os perfis são considerados diferentes. Quando o  $f_2$  perfis se apresenta entre 50 a 100, são considerados semelhantes. Porém, nos casos em que a

dissolução for muito rápida ( $\geq 85\%$  em 15 minutos), como nos obtidos nestes ensaios, os fatores f1 e f2 perdem seu poder discriminante e, portanto, não é necessário calculá-los (BRASIL, 2004a).

## CONCLUSÕES

Quando um medicamento é aprovado pelos testes que comprovem que ele é intercambiável com o medicamento de referência, este pode ser registrado na Anvisa como medicamento genérico (BRASIL, 2003a). Os resultados apresentados demonstram que o medicamento teste em suas três apresentações é intercambiável com o medicamento referência quanto à qualidade, apresentando semelhança qualitativa e quantitativa.

Uma vez que o medicamento está aprovado apresentando excelente qualidade em todas as análises *in vitro*, o mesmo já pode ser submetido ao estudo de biodisponibilidade relativa e, de acordo com os resultados, poderá ser ou não classificado como bioequivalente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEGBOLAGUN, O. A.; OLALADE, O. A.; OSUMAH, S. E. Comparative analysis of eight brands of sulfadoxine-pyrimethamine tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. v. 6, n. 3, p. 737-745, set, 2007.

ANVISA. Captopril - Bula do Profissional de Saúde. *Bulário Eletrônico Anvisa* [on line]. Disponível: <http://bulario.bvs.br/index.php> [capturado em: 03 nov. 2007].

BERNARD, P., et al. Access to essential drugs in poor countries. A lost battle? *Journal of American Medical Association*. v. 281, n. 4, p. 361-367, jan, 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada 135 de 01 de junho de 2003. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília, 2003a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada 79 de 11 de abril de 2003. Na ausência de monografia oficial de matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais na Farmacopéia Brasileira. Brasília, 2003b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 897 de 29 de maio de 2003. Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. Brasília, 2003c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 310 de 01 de setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Brasília, 2004.

CRF-SP. Manual dos Medicamentos Genéricos. São Paulo: CRF-SP/Cremesp/Anvisa, 2003.

DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. *Transplantation Proceedings*. v. 31, supp. 3A, p. 23S-24S, mai, 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA - parte 1. 4 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1988.

HEBRON, Y., et al. The chemical and pharmaceutical equivalence of sulphadoxine/pyrimethamine tablets sold on the Tanzanian market. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. v. 30, n. 6, p. 575-581, dez, 2005.

LUNN, G.; NORMAN, S. *HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis*. New York: Editora Wiley-Interscience, 1996.

MHARAKURWA, S.; MUGOCHI, T. Chloroquine-resistant falciparum malaria in an area of rising endemicity in Zimbabwe. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 97, n. 1, p. 39-45, fev, 1994.

NISHIJIMA, M. Análise econômica dos medicamentos genéricos no Brasil. 2003. 139 p. Tese (Doutorado) Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ODENIYI, M. A., et al. Comparative analysis of eight brands of sulfadoxine-pyrimethamine tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. v. 2, n. 1, p. 161-167, jun, 2003.

PETRALANDA, I. Quality of antimalarial drugs and resistance to *Plasmodium vivax* in Amazonian region. *Lancet*. v. 345, p. 1433, jun, 1995.

P.R. VADEMECUM. 11 ed. São Paulo: Editora Soriak, 2006.

RISHA, P. G., et al. In vitro evaluation of the quality of essential drugs on the Tanzanian market. *Tropical Medicine & International Health*. v. 7, n. 8, p. 701-707, ago, 2002.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. United States: McGraw-Hill, 1999.

STORPIRTIS, S. *Biofarmacotécnica. Fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambiabilidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: Apostila, 1999.

STORPIRTIS, S., et al. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambiabilidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. *Infarma*, v. 16, n. 9-10, p. 51-56, set-out, 2004.

TAYLOR, R. B.; SHAKOOR, O.; BEHRENS, R. H. Drug quality, a contributor to drug resistance? *Lancet*. v. 346, p. 122, jun, 1995.

TAYLOR, R. B., et al. A. Pharmacopoeial quality of drugs supplied by Nigerian pharmacies. *Lancet*. v. 357, n. 9272, p. 1933-1936, jun, 2001.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 25 ed. United States: Rochville, 2002.