



UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA
PRÓ REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E AÇÃO
COMUNITÁRIA (PROPPE)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS,
FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA (PPGCFFT)

FABRÍCIA REJANE GOMES DA SILVA

AVALIAÇÃO DO PERCENTUAL DE IMPUREZA DO FÁRMACO GENÉRICO
CAPTOPRIL ADQUIRIDOS EM FARMÁCIAS E DROGARIAS DE ANÁPOLIS-GO

ANÁPOLIS-GO
2024

FABRÍCIA REJANE GOMES DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO PERCENTUAL DE IMPUREZA DO FÁRMACO GENÉRICO
CAPTOPRIL ADQUIRIDOS EM FARMÁCIAS E DROGARIAS DE ANÁPOLIS-GO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacologia e Terapêutica da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, como requisito parcial para obtenção do título.

Orientador: Prof. Dr. Jose Luís Rodrigues Martins.

Co-orientador: Prof. Dr. Wesley de Almeida Brito.

**ANÁPOLIS-GO
2024**

TERMO DE APROVAÇÃO

Dedico este trabalho a minha família, e todos que me apoiaram incondicionalmente, sem eles nada disso seria possível

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aquele que sempre me fortalece e impulsiona a seguir a jornada magnífica diária “Deus”.

Aos meus amados pais, Iracy Pereira e Antônio Gomes, por terem me estimulado a ir em busca dos meus sonhos através dos estudos.

À Geolab Indústria Farmacêutica pela matéria-prima concedida;

Ao Prof. Dr. Wesley de Almeida Brito e Prof. Dr. Jose Luís Rodrigues Martins pela orientação e apoio, constante e valiosas contribuições ao longo deste processo. Sua dedicação e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Ms. Eduardo Lopes por conceder o uso dos laboratórios de desenvolvimento analítico /Estabilidade, além do apoio técnico científico concedido.

Os demais companheiros (as) de todas as horas Anderson Catão, Caio dentre outros que foram mais que colegas de trabalho incentivadores pela pesquisa, os meus sinceros agradecimentos.

À minha família, pelo amor incondicional, incentivo e compreensão durante todo o período estudo. Seu apoio foi essencial para minha motivação e perseverança.

À Minha Querida irmã Fernanda Gomes, pelo apoio incondicional mesmo sem ter nenhuma admiração pelas ciências exatas.

Aos meus amigos e colegas de turma, por compartilharem experiências, ideias e momentos de descontração, tornando essa jornada mais leve e enriquecedora.

Por fim, expresso meu profundo agradecimento a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para este trabalho, direta ou indiretamente. Sua generosidade e apoio foram fundamentais para o sucesso desta empreitada.

RESUMO

O fármaco captopril é considerado pioneiro no tratamento hipertensivo, agindo como inibidor da enzima Angiotensina (ECA) I na angiotensina II, na sua forma oral sólida farmacêutica. Assim, a presente pesquisa consistiu em caracterizar o fármaco captopril e avaliar o percentual de impureza produzido na rota sintética farmacêutica por meio do estudo de degradação forçada, envolvendo a exposição do princípio ativo puro e na forma de medicamento, sob condições intensas de estresse de estudo de estabilidade em condições aceleradas. A legislação colegiada brasileira estabelece os parâmetros específicos para notificação, identificação e qualificação dos produtos de degradação em medicamentos citados na Resolução de Diretoria nº 53/2015. Os órgãos regulatórios avaliam constantemente a qualidade, fator indispensável para obter eficácia do tratamento. Nesse contexto, foi avaliado o perfil de degradação do medicamento captopril comercializado em farmácias e drogarias do município de Anápolis - GO, quantificando seu principal produto de degradação, o dissulfeto de captopril. Foram utilizados cinco lotes comerciais de medicamentos genéricos com a concentração de 25 mg e três lotes com a concentração de 50 mg, das marcas mais comercializadas em Anápolis. Assim, foi elaborado um estudo sistematizado, partindo da base do levantamento bibliográfico sobre cada excipiente listado na composição das amostras, que foram posteriormente submetidas a ensaios de quantificação do teor do fármaco, bem como do principal produto de degradação, DC, por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, baseada nos métodos analíticos descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição e Farmacopeia Americana 36. Partindo do princípio de que o captopril é um composto orgânico sensível a agentes externos, como oxigênio, que sofre oxidação ligando-se a outros grupos, como os tióis, foram produzidas rotas sintéticas analíticas alternativas, por meio de experimentos com misturas binárias e ensaios comparativos de estabilidade acelerada por um período de 24 horas. Posteriormente, avaliou-se o percentual de degradação intercalando por horas/minutos entre amostras em temperatura ambiente e sob refrigeração, objetivando avaliar a influência dos diferentes excipientes no processo de degradação. A comparação de resultados foi estabelecida por meio do teste calorimétrico, termoanalítico (DSC), onde foram detectadas interações entre o fármaco e os excipientes, demonstrando picos significativos de degradação.

Palavras-chaves: produto de degradação; estudo de estabilidade; impureza dissulfeto de captopril.

ABSTRACT

The drug captopril is considered a pioneer in hypertension treatment, acting as an inhibitor of the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I to angiotensin II in its solid oral pharmaceutical form. Thus, this research aimed to characterize the drug captopril and assess the percentage of impurities produced in the pharmaceutical synthetic route through a forced degradation study, involving the exposure of the pure active ingredient and the drug form under intense stress conditions for stability study in accelerated conditions. The Brazilian collegiate legislation establishes specific parameters for the notification, identification, and qualification of degradation products in medications as outlined in Resolution nº 53/2015. Regulatory agencies constantly evaluate quality, an essential factor for achieving treatment efficacy. In this context, the degradation profile of captopril medication marketed in pharmacies and drugstores in the city of Anápolis - GO was evaluated, quantifying its main degradation product, captopril disulfide. Five commercial batches of generic drugs with a concentration of 25 mg and three batches with a concentration of 50 mg from the most marketed brands in the Anápolis were used. Thus, a systematic study was conducted, based on a literature review of each excipient listed in the composition of the samples, which were subsequently subjected to quantification tests of the drug content, as well as the main degradation product, CD, using the High-Performance Liquid Chromatography technique, based on the analytical methods described in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition and the United States Pharmacopeia 36. Based on the fact that captopril is an organic compound sensitive to external agents, such as oxygen, which undergoes oxidation by binding to other groups, such as thiols, alternative analytical synthetic routes were produced through experiments with binary mixtures and comparative accelerated stability tests over a 24-hour period. Subsequently, the degradation percentage was evaluated by interchanging hours/minutes between samples at room temperature and under refrigeration, aiming to assess the influence of different excipients in the degradation process. The comparison of results was established through the calorimetric and thermoanalytical (DSC) test, where interactions between the drug and excipients were detected, demonstrating significant degradation peaks.

Keywords: Degradation product, stability study, captopril disulfide impurity.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUTURA MOLECULAR DO CAPTOPRIL.....	14
FIGURA 2. ESTRUTURA MOLECULAR DAS IECAS, DERIVADOS DO CAPTOPRIL.....	15
FIGURA 3. SISTEMA DE AÇÃO X EFEITOS ADVERSOS DO FÁRMACO NO ORGANISMO	20
FIGURA 4. A FORMAÇÃO DO DÍMERO (DISSULFETO DE CAPTOPRIL).....	24
FIGURA 5. SÍNTESES DE DEGRADAÇÃO OXIDATIVA DOS TIÓIS	24
FIGURA 6. EQUIPAMENTO DE CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) EMPREGADO NOS ENSAIOS DE DOSEAMENTO.....	33
FIGURA 7. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA A 25MG	38
FIGURA 8. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA G 50 MG	38
FIGURA 9. CROMATOGRAMA DO DILUENTE	39
FIGURA 10. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA DE A 25MG	42
FIGURA 11. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA DE H 50MG	43
FIGURA 12. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA DE PLACEBO DO CAPTOPRIL 50MG.....	44
FIGURA 13. CROMATOGRAMA DA AMOSTRA PLACEBO DO CAPTOPRIL 25MG.....	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CONDIÇÕES DO ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO	26
TABELA 2. CLASSIFICAÇÃO DAS IMPUREZAS	27
TABELA 3. CLASSIFICAÇÃO DOS EXCIPIENTES PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS OBTIDAS POR COMPRESSÃO DIRETA.....	28
TABELA 4. EXCIPIENTES PRESENTES NAS AMOSTRAS DO ESTUDO	30
TABELA 5. DADOS AMOSTRAIS	32
TABELA 6. MÉDIA DOS COMPRIMIDOS PESADOS	34
TABELA 7. DADOS DA MATÉRIA PRIMA/EXCIPIENTES.....	36
TABELA 8. RESULTADO DO TESTE E DOSEAMENTO CONFORME A ÁREA E ABSORBÂNCIA	37
TABELA 9. DATA DE VALIDADE DE CADA LOTE/AMOSTRAS ANALISADAS	39
TABELA 10. RESULTADO DO TESTE DE DC CONFORME A ÁREA E ABSORBÂNCIA	41
TABELA 11. (MATÉRIA-PRIMA/ EXCIPIENTES).....	51
TABELA 12. EXCIPIENTES (MATÉRIA-PRIMA- ABSORBÂNCIA).....	52

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. PERCENTUAL DO LIMITE DISSULFETO PRESENTE NAS AMOSTRAS	41
GRÁFICO 2. AMOSTRAS REFRIGERADAS NO PERÍODO DE 72 HORAS/MIN.....	46
GRÁFICO 3. AMOSTRAS SOB TEMPERATURA AMBIENTE NO PERÍODO DE 72 HORAS/MIN.....	46
GRÁFICO 4. AMOSTRAS REFRIGERADAS NO PERÍODO DE 24 HORAS/MIN.....	47
GRÁFICO 5. AMOSTRAS EM TEMPERATURA AMBIENTE PERÍODO DE 24H	48
GRÁFICO 6. AMOSTRAS REFRIGERADAS DAS- PERÍODO DE 12 HORAS/MIN.....	49
GRÁFICO 7 AMOSTRAS REFRIGERADAS- PERÍODO DE 12 HORAS/MIN.....	50
GRÁFICO 8 - AMOSTRAS RESFRIGERAS- PERÍODO DE 6 HORAS/MIN	50
GRÁFICO 9. AMOSTRAS RESFRIADAS- PERÍODO DE 6 HORAS/MIN	51
GRÁFICO 10. CURVA DSC OBTIDA DAS AMOSTRAS DE CAPTOPRIL A,B, C,D, E NA FAIXA DE 100-115 °C	53
GRÁFICO 11. CURVA DSC OBTIDA DAS AMOSTRAS DE CAPTOPRIL F,G, H, NA FAIXA DE 100-115 °C	55
GRÁFICO 12. CURVA DSC OBTIDA PARA A AMOSTRAS EXCIPIENTES COM O PADRÃO (SCQ) CAPTOPRIL NA FAIXA DE 100-115 °C	55
GRÁFICO 13. CURVA DSC OBTIDA DAS AMOSTRAS EXCIPIENTES COM O (MP) CAPTOPRIL NA FAIXA DE 100-115 °C.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

CP	Captopril
DCB	Denominação Comum Brasileira
IECA	Enzima conversora de angiotensina
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
SUS	Sistema único de saúde
SRAA	Sistema Renina-angiotensina-androsterona
PA	Pressão arterial
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IFA	Insumo farmacêutico ativo
CD	Dissulfeto de captopril
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
FB	Farmacopeia Brasileira
USP	Farmacopeia Americana
TTE	Tempo de tolerância ao exercício
SQR	Substâncias químicas de referência
SQC	Substância Química Caracterizada
DAD	Detector de arranjo de diodo
OMS	Organização Mundial de Saúde
IC	Insuficiência Cárdica
IAM	Infarto Agudo do miocárdio
ND	Neuropatia diabética
TG	Termogravimetria
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
LD	Limite de dissulfeto de Captopril
PNMG	Política nacional de medicamentos Genéricos
PNM	Política Nacional de Medicamentos.

SÚMARIO

Agradecimentos	v
Resumo	vi
Abstract	vii
Lista de Figuras	vii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Gráficos	x
Lista de Abreviaturas, símbolos e siglas	xi
1.Introdução	13
2.Objetivos	17
2.1 Geral	17
2.2 Específicos	17
3.Referencial teórico	18
3.1 Política de medicamentos genéricos	18
3.2 Aspctos Farmacológicos	20
3.3. 3 Farmacodinâmica	21
3.4 Mecanismo de Ação	22
3.5 Características Físico-Químicas	22
3.6 Impureza Dissulfeto de Captopril	24
3.7 Estudo de Estabilidade acelerado	26
3.8 Excipientes	28
3.9 Estudo termoanalítico e avaliação por DSC	31
3.9.1 Degradação oxidativa	31
4.0 Metodologia	33
4.1 Amostras e reagentes	33
4.2 Avaliação das amostras para o teste de doseamento	34
4.3 Preparo da solução padrão e amostras para o teste de doseamento	35
4.4 Cálculo de determinação do percentual de captopril do comprimido inteiro	36
4.5 Preparo da solução e amostras do teste de DC	37
4.6 Teste de Confirmação da Impureza DC	37

4.7 Determinação da pureza do Captopril por Calorimetria Exploratória Diferencial	37
4.8 Determinação do perfil de degradação	40
5. Resultados e Discussões	41
5.1 Quantificação de impureza LD	41
5.2 Avaliação da Estabilidade nas Amostras de bancadas e geladeiras de CD na concentração de 0,05mg/mL	45
5.3 Teste de conformação da Impureza DC	51
6. Considerações finais	58
7. Referências	59
Anexo I	65
Anexo II	66

1. INTRODUÇÃO

O Captopril DCB 01699, CAS n°62571-86-2 (1-[(2S)-3-Mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline) é um fármaco que pertence à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). (Korolkovas, 2006).

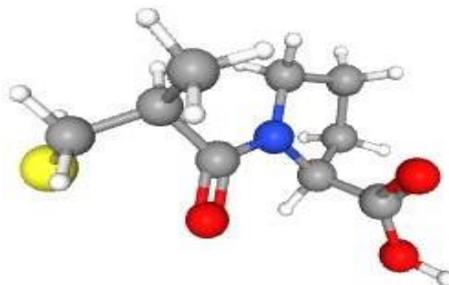
Segundo Vasconcelos (2021), a criação dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) teve início em 1949, a partir do estudo conduzido pelo professor Maurício Rocha e Silva. Nesse estudo, foi descrito o potente efeito anti-hipertensivo do veneno da jararaca, espécie *Bothrops*, em associação com a tripsina, que amplificava a resposta da bradicinina. A bradicinina, cujo nome deriva do grego *bradys* (lento) e *kinesis* (movimento), exerce diversas funções no organismo, dentre elas a vasodilatação, contribuindo para a redução da pressão arterial. O autor cita ainda que em 1960, um peptídeo do veneno da jararaca que potencializava o efeito da bradicinina foi isolado pelo Dr. Sérgio Henrique Ferreira que, juntamente com o professor John Robert Vane, iniciou um estudo sobre os efeitos do extrato do veneno como inibidor da ECA, que apresentou grande eficácia no efeito anti-hipertensivo do teprotídeo, um nonapeptídeo com estrutura [H pGlu Trp Pro Arg Pro Gln Ile Pro Pro Oh; MW: 1102.29] (Tai *et al.*, 2018).

Vasconcelos (2021) aborda que, anos depois na década de 70, o Captopril foi sintetizado através de derivados do teprotídeo, apresentando uma forte inibição da ECA. O autor explica que foram sintetizados nove inibidores e, desses nove compostos, o captopril demonstrou melhor atividade. Após esse processo, a interação do (grupo sulfidril) é coordenada como zinco catalítico pela facilidade de ligação possibilitando a inibição da Angiotensina II. (ANEXO I).

O Captopril é disponibilizado para a venda desde 1977, sendo o primeiro IECA a ser comercializado. O fármaco é de baixo custo, integrando a relação de medicamentos essenciais (RENAME) e disponibilizado gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS). Diferentemente de outros fármacos IECA, o captopril

apresenta em sua estrutura molecular (figura 1) um grupo sulfidril e é considerado um dos principais fármacos para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica (HAS).

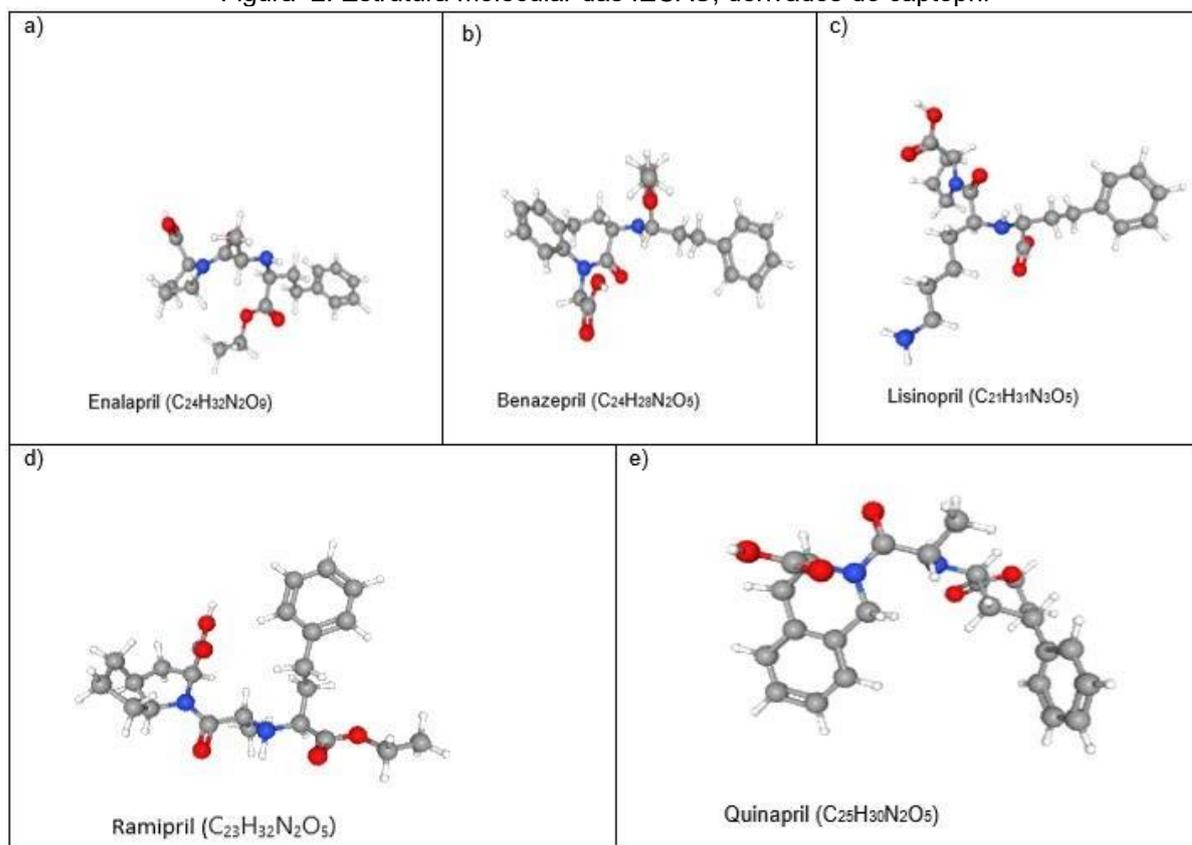
Figura 1. Estrutura molecular do captopril



Fonte: Próprio Autor (2024)

Conforme apresentado na imagem o fármaco captopril compõe-se de cinco tipos de átomos: amarelo (Enxofre); azul (Nitrogênio); branco (Hidrogênio); cinza (Carbono) e, vermelho (Oxigênio). Foi também, a base para o descobrimento de outros IECA como o enalapril, lisinopril, quimapril, ramipril e benazepril (Kuhn, 1992). A figura 2 apresenta as estruturas moleculares a), b), c), d) e e) que pertencem à categoria de inibidores da mesma classe de hipertensivos do CP.

Figura 2. Estrutura molecular das IECAS, derivados do captopril



Fonte: Próprio Autor (2024)

O corpo humano possui um sistema denominado renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que desempenha uma função de grande importância na regulação da pressão arterial e na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico (Gonzalez *et al.*, 2018). Quando a pressão arterial (PA) está descontrolada, há riscos de comprometer rins, coração e cérebro a SRAA e conseqüentemente ajuda combater algumas fisiopatologias e as doenças cardiovasculares.

O Captopril (CP) é geralmente administrado em esquemas de monoterapia ou em associação com outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), também utilizados na terapia anti-hipertensiva. Além disso, novas indicações terapêuticas incluem o tratamento da insuficiência cardíaca (IC), do infarto agudo do miocárdio (IAM) e da nefropatia diabética (ND) (Medeiros & Mota, 2019; Ramachandra *et al.*, 2020).

Os perfis farmacológicos, toxicológicos e o conteúdo de impurezas contidas nas formulações farmacêuticas são fatores que determinam a segurança do medicamento. O dissulfeto de captopril (CD) é considerado a principal impureza

oriunda da degradação do captopril, processo que ocorre pelo viés da oxidação, e desta forma a presença e a quantidade de dissulfeto de captopril são importantes considerações durante o armazenamento e a formulação do medicamento, a fim de garantir a sua estabilidade e eficácia ao longo do tempo.

Nesse contexto, o presente trabalho avaliou a formação da impureza CD por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), comprovando posteriormente pelo estudo termoanalítico e estudo acelerado de estabilidade preconizados em métodos oriundos de compêndios oficiais, tais como: Farmacopeia Brasileira (FB) 6ª edição e a Farmacopeia Americana (USP 36), tendo como ponto de partida o decaimento do teor e aumento de impurezas.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Verificar por meio de métodos analíticos, o teor de captopril e o limite de impurezas, especialmente o dissulfeto de captopril, em medicamentos genéricos de forma farmacêutica sólida oral - comprimidos revestidos contendo captopril como ingrediente farmacêutico ativo (IFA), nas concentrações de 25 mg e 50 mg, disponíveis em farmácias e drogarias no município de Anápolis-GO

2.2 Específicos

- Realizar os testes de doseamento e limite de impureza CD.
- Avaliar o limite de impureza CD em lotes de medicamentos genéricos adquiridos no mercado varejista em Anápolis-GO.
- Realizar os estudos de interações entre os excipientes e matéria-prima e estudos de estabilidade acelerado;
- Estudar sistematicamente as causas-raiz para os possíveis agentes degradantes da rota sintética.
- Avaliar as impurezas de degradação e os impactos causados no produto correlacionando com os possíveis danos à saúde humana.
- Comprovar a interação entre fármaco/excipiente por teste calorimétrico técnica termoanalítico (DSC).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Política de medicamentos genéricos

Os primeiros medicamentos genéricos produzidos foram nos Estados Unidos em 1960, onde constatou que um medicamento já estudado *in vitro*, gastaria pouco tempo para a fabricação e seu custo seria menor. Posteriormente, em 1984 o governo norte-americano unificou a política para todo o país.

Os medicamentos genéricos são comercializados no Brasil desde 10 de fevereiro de 1999, com a implementação da lei 9.787 e, desde então, tem o potencial elevado ocupando o 6º lugar do mercado financeiro, contribuindo para o aumento anual de 10%, da geração de custos beneficiando a saúde pública e a economia do país em cerca de R\$ 120 bilhões (Progenéricos, 2019). A aceitabilidade pela população brasileira contribui para o aumento da produção de setores farmacêuticos em fluxos globais.

O mercado de comercialização de medicamentos no Brasil é muito amplo e é regulamentado por políticas públicas – mecanismos legais que estabelece normas e diretrizes a serem seguidas. No rol destas políticas, a Política Nacional de Medicamentos Genéricos (PNMG), constitui-se em um importante instrumento elaborado estrategicamente tanto para regular o comércio quanto para ampliar a competitividade na precificação, favorecendo o aumento da disponibilização e do acesso às medicações por parte de toda a sociedade (Shrestha, 2022; Rodrigues & Soler, 2020).

A PNMG é regida pela Lei nº 9.787, foi sancionada no ano de 1999, resultou da Política Nacional de Medicamentos (PNM) que integra a Política Nacional de Saúde (PNS), e foi regulamentada pela Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Juntos, este arcabouço legal foi imprescindível por propiciar a implementação de um modelo de assistência farmacêutica inovador, mas, destaca-se que, foi esta mesma lei que concedeu liberação para que as indústrias farmacêuticas pudessem comercializar os medicamentos genéricos (ANVISA, 2020; MALHEIROS *et al.*, 2021).

Com base na evolução das leis voltadas para a comercialização, os medicamentos foram classificados em três categorias – originais ou de referência, similares e genéricos. Os originais ou de referência, são medicamentos de marca registrada, desenvolvidos e lançados por grandes indústrias farmacêuticas, e que

resguardam como característica a segurança, eficácia e qualidade, passíveis de comprovação científica. Os genéricos e similares possuem as mesmas especificações dos originais, preservam o IFA, apresentam uma formulação qualitativa similar, mesma indicação, ofertam o mesmo nível de segurança, qualidade e eficácia, entretanto os medicamentos genéricos apresentam a vantagem de serem vendidos a um menor preço, sendo mais acessíveis. De acordo com Anvisa (2023), os números de medicamentos genéricos do captopril existentes totalizam vinte e três, enquanto referência dezenove. Além disso, os genéricos são intercambiáveis e os similares além da bioequivalência em relação ao original são biodisponíveis. (Anvisa, 2020; Medeiros, Mota & Alvim, 2019; Malheiros *et al.*, 2021).

A disponibilidade de fármacos genéricos para a venda passa por um processo rigoroso e sistemático desde a sua fabricação. Nesse processo, utilizam-se testes diversos com a finalidade de avaliar as características e eficácia terapêutica. Deste modo, investigar e analisar as características físicas e químicas dos fármacos e seus elementos constitutivos é um critério necessário para assegurar a sua eficácia. Com base nisto, e, reconhecendo que a hipertensão assume a terceira posição no *ranking* de doenças que mais ocasionam óbitos em todo o mundo (Mcevoy, John *et al.*, 2020), e, sendo o captopril o medicamento utilizado no tratamento desta doença, apresenta-se subsequentemente, alguns parâmetros que podem ser utilizados na averiguação da estabilidade do medicamento Captopril.

Os medicamentos genéricos são testados com os mesmos critérios e metodologias aplicadas aos medicamentos de referência. A sua identificação pode ser visualizada pela faixa amarela na embalagem com a letra G e a expressão “medicamento genérico” (Anvisa, 2020; Luppe *et al.*, 2020).

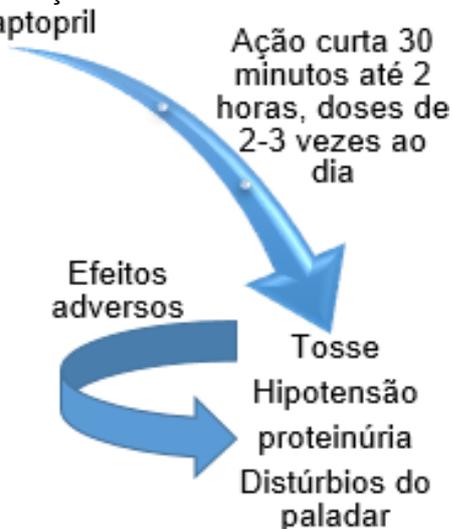
3.2 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

3.2.1 Farmacocinética

Estudos farmacocinéticos são determinantes, no mecanismo de ação do fármaco, viabilizando a concentração certa aliada ao efeito terapêutico. A farmacocinética estuda os efeitos das barreiras fisiológicas protetoras, e sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção no organismo (Golan *et al.*, 2014).

O CP é administrado por via oral, preferencialmente em jejum, uma hora a antes das refeições e sofre rápida absorção, com 60 a 75% de biodisponibilidade, sendo sua concentrações plasmáticas alcançada em até uma hora. Com meia vida de duas horas, o fármaco é depurado e 95% é excretado pela urina, sendo 40 a 50% na forma inalterada (captopril), o restante é na forma alterado como: CD e dissulfeto de captopril-cisteína (Andrade & Moraes, 2018). A sua dosagem é variada, distribuídos de 6,25 mg a 150 mg de 2 a 3 vezes/dia por via oral (Coelho *et al.* 2020). Todavia o acúmulo da droga pode levar a insuficiência renal, dentre outros efeitos adversos (figura 3).

Figura 3. Sistema de ação x efeitos adversos do fármaco no organismo do captopril



Fonte: Adaptado de Oliveira (2010).

O CP é predominantemente metabolizado no fígado, principalmente pela enzima hepática CYP2C9, produzindo metabolitos inativos. A meia-vida de eliminação do captopril é de cerca de 2 horas, mas sua ação anti-hipertensiva persiste por aproximadamente 6-12 horas, justificada por sua capacidade de inibir a enzima

conversora de angiotensina (ECA) e bloquear a produção de angiotensina II (Tua Saúde, 2023; Índice, 2023).

3.3.3. Farmacodinâmica

Quando ingerido, o captopril impede a conversão da angiotensina I em angiotensina II pela inibição da ECA, resultando na diminuição das concentrações séricas de angiotensina II, uma das mais importantes substâncias vasoconstritoras endógenas. A diminuição da angiotensina II causa uma redução na secreção de aldosterona e, portanto, podem ocorrer pequenos aumentos no potássio sérico, bem como perda de sódio e fluidos. A ECA é semelhante a bradicina, e o fármaco também pode interferir na degradação da bradicinina, levando a um aumento nas concentrações de bradicinina ou prostaglandina E2 (Farmanguinhos, 2021).

As reduções máximas na pressão arterial são frequentemente assistidas 60 a 90 minutos após a administração oral de uma dose única de captopril. O captopril começa a funcionar 15 a 60 minutos após a administração. O tempo para atingir o pico de concentração sérica é de 30 a 90 minutos. A duração do efeito é de aproximadamente 6 a 12 horas e depende da dose.

O tratamento com captopril resultou em melhor sobrevida a longo prazo e resultados clínicos no estudo SAVE - "Survival and Ventricular Enlargement" em 2.231 pacientes com infarto do miocárdio. Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo incluiu pacientes (com idades entre 21 e 79 anos) com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção < 40 %) sem insuficiência cardíaca evidente. Mais especificamente, o captopril reduziu a mortalidade por todas as causas (redução de risco de 19 %, $p=0,022$); a incidência de morte cardiovascular (redução de risco de 21 % $p = 0,017$); as manifestações de insuficiência cardíaca, nas quais foram necessários introduzir ou aumentar diuréticos digitálicos (redução de risco de 19 %, $p= 0,008$) ou tratamento com inibidores da ECA (redução de risco de 35 %, $p < 0,001$). Em caso de internação por insuficiência cardíaca (redução de risco de 20 %, $p = 0,034$); casos de infarto do miocárdio com piora clínica. (redução de risco de 25 %, $p = 0,011$); (Enxerto coronário secundário e angiografia coronária transluminal - redução de risco de 24 %, $p = 0,014$) (PFEFFER MA, 1993).

É importante notar que a farmacodinâmica do CP pode variar entre os pacientes devido a fatores como idade, função renal, presença de comorbidades e interações medicamentosas. Portanto, o monitoramento cuidadoso da resposta clínica e dos efeitos adversos é essencial para otimizar o tratamento com CP.

3.4 MECANISMO DE AÇÃO

No estudo Farmanguinhos (2021), são descritos os efeitos benéficos do fármaco CP em auxílio no trabalho cardíaco, como a hipertensão e insuficiência cardíaca, resultantes da supressão do SRAA, o que promove a redução de concentrações séricas de angiotensina II e aldosterona. O estudo também aborda que a enzima conversora de angiotensina (ECA), tem efeitos similares à bradicilina, onde o Captopril aumenta em concentrações de bradicinina ou de prostaglandina E2.

O uso do medicamento faz com que a pressão arterial reduza com a mesma intensidade, tanto na posição ereta, quanto supina. Quanto aos efeitos ortostáticos e taquicardia não são frequentes, mas podem ocorrer em pacientes com depleção de volume (FARMANGUINHOS, 2021).

Além disso, o captopril também inibe a degradação de bradicinina, uma substância que promove a vasodilatação e, portanto, contribui ainda mais para a redução da pressão arterial (MARTE F, *et al.*2024)

3.5 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

A estrutura molecular do captopril foi fundamentada na construção de unidades peptídicas simples, elaboradas a partir da unidade terminal do substrato natural da ECA, a angiotensina I, em uma estratégia de identificação de um protótipo dirigido ao sítio-ativo (Vasconcelos, 2021). A succinil-prolina foi um dos primeiros derivados ativos que apresentou uma concentração requerida para atingir 50% do efeito inibitório máximo de 330 mM (trezentos e trinta milimolar). Com a otimização da succinil-prolina, o captopril foi obtido após a introdução do grupo tiol primário, que substituiu o carboxilato da unidade succinila de forma a favorecer a interação com o zinco presente no sítio ativo da ECA (Vidal, 2018).

Santos *et al.*, (2021) descrevem que o captopril possui diversas rotas sintéticas e modificações do método clássico para sua obtenção. É importante ressaltar que todos fazem uso de L-prolina na síntese. O fármaco também apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa quando exposto a temperatura e umidade elevadas.

Comercialmente o captopril é apresentado em forma farmacêutica sólida oral de comprimido revestidos. Seu estado físico é um pó cristalino de coloração branca ou quase branca, possui um odor de sulfureto e um pH de 2,0-2,6 (0,02g/L; 25°C), sendo seu peso molecular de 217,29 g/mol.

O fármaco é solúvel em água, livremente solúvel em metanol e cloreto de metileno, que pode ser dissolvido em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (Silva,2019; Faria, 2019). Essas características são importantes para entender a estabilidade, solubilidade e outras propriedades físico-químicas do captopril, que por sua vez influenciam sua formulação, armazenamento e administração como medicamento.

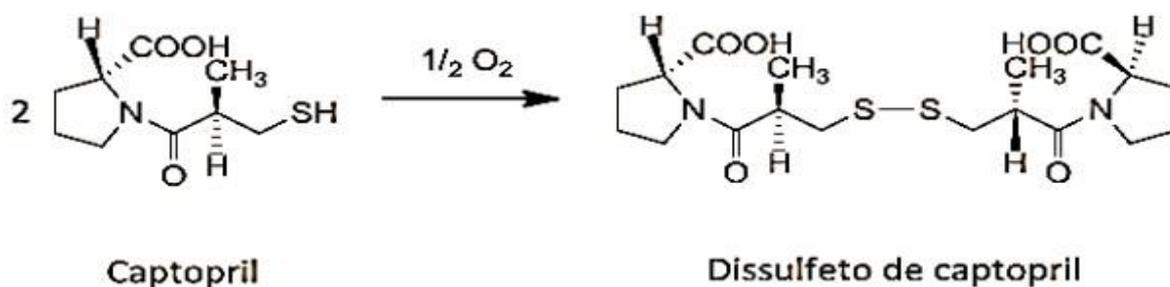
As propriedades modificadas podem acarretar efeitos, como na biodisponibilidade e solubilidade, uma vez que o fármaco com menor energia terá menor solubilidade. Assim, as alterações em sua estrutura são descritas no Guia nº 28, versão 1 (2019). O termo 'polimorfismo' refere-se a diferentes arranjos ou conformações do retículo cristalino (polimorfismo propriamente dito), bem como a arranjos desordenados que não possuem um retículo cristalino definido (amorfismo) e 'solvatos'."

Trata-se de uma das características do fármaco, conforme Souza *et al.* (2018), identifica que sua forma mais estável possui um ponto de fusão entre 105 a 108° C. É importante ressaltar que identificando o ponto de fusão, torna-se possível a caracterização da forma polimórfica mais estável.

3.6 IMPUREZA DISSULFETO DE CAPTOPRIL

Segundo Faria (2019) o captopril sofre reação de oxidação em soluções aquosas, o que resulta em um produto de degradação denominado DC, conforme apresentado na Figura 4.

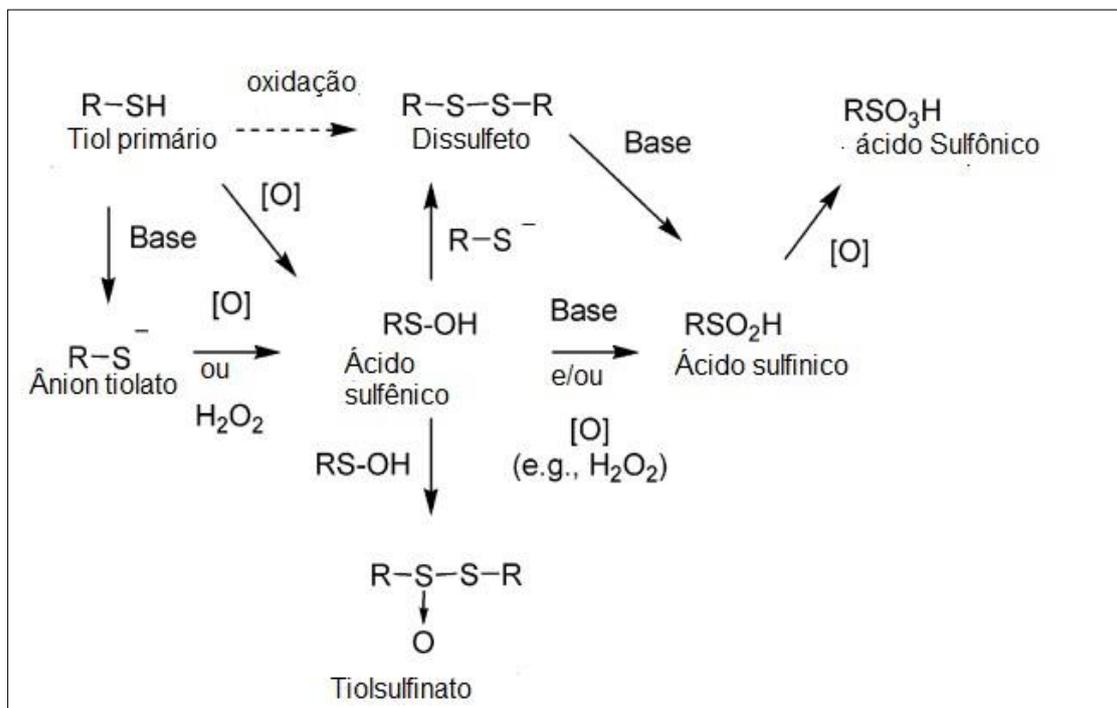
Figura 4. A Formação do dímero (dissulfeto de captopril)



Fonte: Paiva *et al.*, (2015)

Isso ocorre quando há alteração na estabilidade do fármaco que, em determinadas condições de sofrem a influência de diversos fatores como a concentração, elevação do pH, elevação de temperatura e oxidação na presença de oxigênio.

Figura 5. Sínteses de degradação oxidativa dos tióis



Fonte: Adaptada de Baertschi (2016)

A auto oxidação do grupo tióis é aumentada pela desprotonação do grupo tiol primário para o ânion tiolato, logo a oxidação leva a formação do dissulfeto com a adição do ácido sulfênico, formando finalmente o ácido sulfinico. Na presença de oxigênio forma-se o ácido sulfônico. Ao adicionar um agente redutor, como ditioneitol, a reação pode reduzir o dissulfeto produzido (Hovorka & Schoneich *et al.* 2001). A degradação do captopril também pode acontecer através da hidrólise da função amina que necessita de condições ácidas e temperaturas elevadas.

A degradação oxidativa é um dos principais fatores responsáveis pelo desencadeamento da instabilidade nas substâncias medicamentosas, ocorre quando um átomo eletropositivo, radical ou elétron é retirado ou quando um átomo eletronegativo ou radical é adicionado (Borges, 2018). Considerando que a causa da degradação oxidativa é a instabilidade ou a falta de equilíbrio relacionada a fatores ambientais como o clima, o tempo, a luminosidade, a temperatura e a umidade, é indispensável colocar em prática medidas que ampliem a estabilidade do captopril e de outros medicamentos suscetíveis à oxidação. Dentre essas medidas, destaca-se a disposição do medicamento em ambientes anaeróbios, a utilização de antioxidantes no processo de elaboração, a embalagem adequada e procedimentos livres da presença de metais (Vasconcelos, 2021).

3.7 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Os estudos de estabilidade são desenvolvidos em ambientes que atendam as condições necessárias para isso, sendo: salas climatizadas com controle de temperatura e umidade relativa, de modo a garantir a homogeneidade, a distribuição da temperatura e da umidade em todos os locais em que as amostras são acondicionadas.

A definição de estabilidade farmacêutica feita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) compreende a capacidade de um produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas e microbiológicas dentro dos limites definidos até o prazo de validade (Leite, 2005, p. 03).

O estudo de estabilidade acelerado gera no produto testado um aumento de velocidade no processo de degradação. Os resultados de suas avaliações, juntamente com os resultados parciais dos seis primeiros meses do estudo de estabilidade de longa duração, fornecem informações necessárias para prever o prazo de validade

provisório de 2 anos para produtos farmacêuticos, permitindo assim o seu registro junto ao órgão sanitário responsável (O'Donnell, Bokser 2006; Brasil, 2005).

O estudo de estabilidade acelerado provoca no produto um aumento de velocidade em seu processo de degradação por meio de sua exposição a condições forçadas de temperatura e umidade, ressaltando que não estariam em condições normais de armazenamento (O'Donnell & Bosker, 2006).

O estudo de estabilidade acelerado presume que o fármaco é submetido a certas condições de armazenamentos próprias para tal estudo como:

Tabela 1. Condições do estudo de estabilidade acelerado

Condição de armazenamento	Temperatura e umidade relativa
Temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C)	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR

Fonte: adaptada RDC 318 (2019).

De acordo com o ICH (2003) e Brasil (2015) essas condições são usadas para avaliar os produtos resultantes da degradação de um medicamento.

O estudo de degradação forçada (EDF) de um medicamento, é um procedimento que toda empresa farmacêutica deve se ocupar em realizar, a fim de medir a sensibilidade de um IFA em circunstância adversas que podem culminar em formação de produtos de degradação, e deve ser realizado seguindo os critérios delimitados em documentos elaborados e devidamente aprovados por órgãos regulatórios, envolvendo manuais tais como os guias ICH Q3A, Q3B e M7 e a resolução RDC nº 53/2015.

O Art. 4º da Resolução 53 (2015) salienta que o estudo de degradação deve ser realizado tendo como fundamento a observância e o cumprimento dos seguintes requisitos:

I - condução do estudo em um lote, em escala laboratorial, piloto ou industrial do medicamento; e

II - para fins de comparação a execução do estudo deve ser feita também com a formulação, com o placebo e no insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s) isolado(s) e associado(s) no caso de associações em dose fixa.

§ 1º O estudo do perfil de degradação forçada deve ser realizado em todas as concentrações do medicamento.

§ 2º No caso das associações em dose fixa, deverão ser executados também os estudos de degradação forçada com os insumos farmacêuticos ativos isolados, associados e na formulação (RDC nº 53/2015, Art. 4º, p. 02-03).

Nesse sentido, deve-se investigar a existência de impurezas, ainda que em pequenos índices de concentração, que podem promover a adulteração da eficácia do tratamento, influenciando de forma direta nos níveis de segurança e toxicidade dos IFAs, sendo esse critério um fator decisivo na qualidade do medicamento, interferindo na segurança do consumidor (RDC 53, 2015).

Essa avaliação deve ser realizada por meio da “quantificação” de impurezas, ato definido pelo Manual ICH Q3A (2006, p. 05) como “processo de aquisição e avaliação de dados que estabelecem a segurança biológica de uma impureza individual ou de um determinado perfil de impureza ao nível ou níveis especificados”.

O Guia ou Manual ICH Q3A (2006) é um documento elaborado com a finalidade de direcionar o controle de impurezas. Esse controle deve ser realizado a partir do desenvolvimento de estudos capazes de tipificar ou de caracterizar a estrutura das impurezas que de fato constitui a nova substância. Traz em si, normas ou diretrizes que determinam os critérios de que orienta todo o processo e apresenta ainda uma classificação da origem/causa da impureza, natureza e tipos existentes, como pode ser visto na tabela 2.

Tabela 2. classificação das impurezas

CLASSE	ORGÂNICAS (relacionadas a processos e medicamentos)	INORGÂNICAS	SOLVENTES RESIDUAIS
OCORRÊNCIA	Surgem durante o processo de fabricação e/ ou armazenamento da nova substância. Podem ser identificadas ou não identificadas, voláteis ou não voláteis,	Podem resultar do processo de fabricação. Elas são normalmente conhecidas e identificadas	Os solventes são líquidos inorgânicos ou orgânicos utilizados como veículos para a preparação de Soluções ou suspensões na síntese de uma nova substância medicamentosa. Uma vez que estes são geralmente de toxicidade conhecida, a seleção dos controles adequados é facilmente realizada.

TIPO	Matérias-primas Subprodutos Intermediários Produtos de degradação Reagentes, ligantes e catalisadores	Matérias-primas Subprodutos Intermediários Produtos de degradação Reagentes, ligantes e catalisadores	Estão excluídos deste documento:(1) contaminantes estranhos que não deve ocorrer em novas substâncias medicamentosas e que são tratados mais adequadamente como questões de Boas Práticas de Fabricação (BPF), (2) formas polimórficas e (3) impurezas enantioméricas.
-------------	---	---	--

Fonte: Manual Tripartite Harmonizado do ICH (2006).

3.8 EXCIPIENTES

Definidas como substâncias destituídas de poder terapêutico, os excipientes são usados com a finalidade de assegurar estabilidade, eficácia e as propriedades físico-químicas, farmacológicas e organolépticas de produtos farmacêuticos. No caso do captopril as substâncias usadas com essa finalidade são: o amido pré-gelatinizado, a lactose, o dióxido de silício, o ácido esteárico, o amido, a lactose monoidratada, a celulose microcristalina, a carmelose sódica, e o estereato de magnésio.

Os excipientes podem desempenhar vários papéis: “auxiliar no preparo de suas respectivas formulações, estabelecer uma aparência ao fármaco, melhorar a aceitabilidade durante o tratamento farmacológico e realizar um controle microbiológico (Silva, 2022), sendo, a coluna dorsal de uma formulação e de acordo com a função, podemos classificar os excipientes para formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão direta como descritos na Tabela 3.

Tabela 3. classificação dos excipientes para formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão direta

Classe	Definição
Diluyente	Utilizado como agente de enchimento além de possuir atividades de fluxo e compressão.
Desintegrante	Facilita a ruptura ou desintegração dos comprimidos, quando estes entram em contato com líquidos biológicos.

Lubrificante	Diminuir a fricção entre os lados dos comprimidos e paredes da matriz onde o comprimido se formou.
Antiaderente	Diminui a adesão dos grânulos ou das partículas do pó as faces da punção e matriz.
Deslizante	Promove o escoamento dos pós, por redução da fricção entre as partículas.
Corante Flavorizante	Conferem cor, sabor e odor agradáveis aos comprimidos.

Fonte: Adaptador de Nóbrega (2006).

A celulose microcristalina apresenta excelentes características de compactação, além de boa fluidez e fácil desintegração. Esse excipiente é considerado um dos mais eficazes nas formulações por compressão direta (Wu; Ho; Sheu, 2001; Rowe; Sheskey; Quinn, 2009).

Segundo Rowe, Sheskey e Quinn (2009), a celulose microcristalina é amplamente usada na indústria farmacêutica, principalmente como diluente ou também como material de enchimento em comprimidos (Aulton, 2005). Devido à sua elevada pureza química e ao baixo conteúdo de umidade, seu uso pode incrementar a estabilidade química e a coloração dos comprimidos. Adicionalmente, apresenta propriedades desintegrantes, podendo ser utilizada como diluente e lubrificante (Rowe; Sheskey & Quinn, 2009).

Ainda com relação aos excipientes utilizados na produção de comprimidos por compressão direta, o amido de milho desempenha papel de fundamental importância em função de sua versatilidade (Rowe; Sheskey; Quinn, 2009). Esse excipiente apresenta a maior frequência de aplicação como agente desintegrante na produção de comprimidos.

Com referência ao agente lubrificante, o ácido esteárico, assim como o estearato de magnésio, tem como finalidade reduzir o atrito entre a mistura de pós, as paredes da matriz e a superfície das punções. Além disso, o uso do agente lubrificante promove a saída dos comprimidos da compressora com aspecto brilhoso e não poroso (Aulton, 2005; Prista; Morgado; Alves, 2008).

O amido possui a estrutura de um homopolissacarídeo, formado por cadeias de amilose e amilopectina. A amilose é formada por unidades de glicose unidas por ligações glicosídicas α -1,4, originando uma cadeia linear. Já a amilopectina é formada

por unidades de glicose unidas em α -1,4 e α -1,6, formando uma estrutura ramificada. As proporções em que essas estruturas aparecem diferem em relação às fontes botânicas, variedades de uma mesma espécie e, mesmo numa mesma variedade, de acordo com o grau de maturação da planta (Eliasson, 2004; Tester et al., 2004).

Com aproximadamente 27% de amilose e 73% de amilopectina, o amido de milho é formado por grãos de duas categorias:

Quando provenientes da periferia do albúmen são poliédricos, fortemente comprimidos, mostrando hilo arredondado, rachado ou estelar e medem, em média, de 14 μ m a 20 μ m de diâmetro. Quando oriundos da parte mais central do albúmen mostram contorno pouco anguloso, irregularmente arredondado e são alongados, ovoides ou piriformes e com o hilo maior; e medem, em média, 10 μ m a 35 μ m. Os grãos menores agrupam-se, por vezes, assemelhando-se a grãos compostos (Anvisa, 2019, p. 147).

A celulose microcristalina se fragmenta em partículas que sofrem menor deformação plástica, o que facilita a compactação durante a formação de comprimidos, quando comprimida bruscamente, resulta em um comprimido com elevada dureza, com uma superfície plana e vítrea sob baixa pressão. (Pesonen & paronen, 1990; wande, 1994).

O ácido esteárico é o ácido graxo saturado com 18 carbonos, presente em óleos e gorduras animais e vegetais, de fórmula química $C_{18}H_{36}O_2$ e molecular $CH_3(CH_2)_{16}COOH$ quando na temperatura ambiente é sólido, se parecendo com uma cera microgranulada. Os estudos preliminares de excipientes existentes nas formulações utilizadas no estudo, estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Excipientes presentes nas amostras do estudo

EXCIPIENTES CATEGORIAS	AMOSTRAS						
	A	B	C	D	E	F	G
Amidoglicolato de sódio		X					X
Amido pré Lactose - gelatizado	X	X					
Lactose	X	X	X	X		X	
Dióxido de silício	X	X	X	X	X		X
Ácido esteárico	X	X	X	X	X	X	X
Amido	X		X		X		X
Lactose monoidratada				X	X		
Estearato de magnésio	X						

Celulose microcristalina	X	X	X	X
--------------------------	---	---	---	---

Fonte: Próprio Autor (2024)

3.9 ESTUDO TERMOANALÍTICO E AVALIAÇÃO DE PUREZA POR DSC

3.9.1 Degradação Oxidativa

A degradação oxidativa é um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento da instabilidade nas substâncias medicamentosas e ocorre quando um átomo eletropositivo, radical ou elétron é retirado ou quando um átomo eletronegativo ou radical é adicionado (Borges, 2018).

Considerando que o fator-causa da degradação oxidativa é a instabilidade ou a falta de equilíbrio que se relaciona com fatores ambientais como o clima, o tempo, a luminosidade, a temperatura, a umidade, é indispensável que se coloque em prática medidas que venham ampliar a estabilidade do captopril e de outros medicamentos suscetíveis a oxidação. Dentre estas medidas destaca-se a disposição do medicamento em ambientes anaeróbios, utilização de antioxidantes no processo de elaboração, embalagem e procedimentos livre da presença de metais (Vasconcelos, 2021).

A “pureza” das substâncias medicamentosas é um fator de imprescindível importância por abranger o critério da qualidade inerente ao fármaco. Identificar ou quantificar as impurezas nos medicamentos, subsidia o controle e a minimização dos efeitos do medicamento que poderão acarretar efeitos tóxicos no organismo. (Anvisa, 2024).

A determinação da pureza dos princípios ativos é essencial e consiste em atividade laboratorial rotineira no controle de qualidade de medicamentos” (Moreira et al., 2010).

A despeito da avaliação da pureza, quando a substância se tratar de um princípio ativo não farmacopeico, a determinação da pureza deve ser realizada por meio do método absoluto – Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) acompanhamento visual - observacional analisando os acontecimentos térmicos peculiares do fármaco (Oliveira; Yoshida; Gomes, 2011).

A avaliação da pureza com a aplicabilidade da DSC é uma técnica que já se encontra solidificada por parte dos estudiosos, em vista de seus usos e dos resultados

que produz, avalia a pureza empreendendo uma análise minuciosa do pico de fusão ancorando-se a lei da depreciação do pico de fusão de *Van't Hoff* - prevendo a diminuição do pico de fusão do composto puro em detrimento da apresentação de impurezas (Moreira, et al., 2010; Oliveira; Yoshida; Gomes, 2011).

De acordo com Oliveira, Yoshida e Gomes (2011) ainda que a DSC seja considerada de extrema utilidade por permitir avaliação da estabilidade, cujos resultados permitem optar por formulações mais estáveis e mais aceleradas estudando a compatibilidade, para além de se mostrar útil na avaliação da pureza, é crucial ainda na determinação de outras características como na análise da compatibilidade de formulações farmacêuticas, averiguação do equilíbrio e decomposição térmica. Além disso, o DSC apresenta a robusta de separar entalpicamente entre as composições transparentes, tornando-se um instrumento indispensável no reconhecimento do ativo e do medicamento.

4.0 METODOLOGIA

4.1 Amostras e reagentes

As amostras utilizadas foram de medicamentos genéricos contendo o IFA captopril adquiridas em cinco estabelecimentos comerciais (farmácias, drogarias) da cidade de Anápolis - GO.

Foram utilizados oito lotes comerciais de seis fabricantes diferentes de comprimidos revestidos de maior comercialização de captopril com teor nominal de 25 mg e 50 mg categorizados como mostrado na tabela 5.

Tabela 5. dados amostrais

AMOSTRAS	DOSAGEM (MG)
A	25
B	25
C	25
D	25
E	25
F	50
G	50
H	50

Fonte: Próprio Autor (2024).

Foi utilizada a substância química de referência (SQR) da USP: Dissulfeto de Captopril, lote HOF251, com teor de 99%. O SQC apresentava teor de 100,6% de captopril. Os reagentes empregados nas análises foram: metanol, grau HPLC Bio-grade; ácido fosfórico da Merck, com 85% de pureza; e água ultrapura – Milli-Q (Millipore).

Os testes de limite de dissulfeto (LD) e de doseamento cromatográfico (figura 4) foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, utilizando um cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC), modelo Infinity II 1290 da Agilent®, com detector de arranjo de diodo (DAD) operando em 220 nm, a uma temperatura de 25 °C e volume de injeção de 20 µL, acoplado a um computador com o software Agilent OpenLab, versão 3.4.

A fase estacionária consistiu em duas colunas da marca Agilent Zorbax SB - C18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) para o teste de doseamento, e Xterra RP18 (250 mm x 4,6 mm, 5 µm) para o teste de LD. A fase móvel foi composta por uma mistura de 550 mL de metanol, 450 mL de água e 0,5 mL de ácido fosfórico concentrado. A vazão da fase móvel foi de 1,0 mL/min. Os tempos de retenção relativos foram de aproximadamente 0,5 minutos para o captopril e 1,0 minuto para o dissulfeto de captopril, com um tempo total de corrida de aproximadamente 4,5 minutos.

Figura 6. Equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) empregado nos ensaios de doseamento



Fonte: Próprio Autor (2024)

4.2 Avaliação das amostras para o teste de doseamento

Os comprimidos foram pesados de acordo com a FB 6ª edição. Tabela 6.

Tabela 6. Média dos comprimidos pesados

AMOSTRAS	PESO MÉDIO (MG)
A	148,96 mg
B	101,15 mg
C	80,32 mg
D	102,95 mg
E	172,42 mg
F	257,07 mg
G	201,92 mg
H	190,33 mg

Fonte: Próprio autor (2022)

4.3 Preparo da solução padrão e amostras para o teste de doseamento

A solução inicial foi preparada com 25 mg de DC pesado em balança analítica modelo XS105DU XS205DU e, em seguida transferiu-se para o balão volumétrico 50 mg. Adicionou 25 mL da fase móvel, e levou-se ao ultrassom por 15 minutos até obter a solubilização. Posteriormente retirou-se do ultrassom esfriou-se a temperatura ambiente diluiu-se a solução padrão completando seu volume com a fase móvel.

Solução (A). Pesou-se 10,0 mg do padrão captopril (SQC), transferiu-se para o balão de 10 mL, em seguida foi adicionado 5mL de fase móvel e levou-se ao ultrassom até a solubilização completa da SQC. Retirou a solução do ultrassom deixando repouso até obter a temperatura ambiente, e com auxílio da pipeta volumétrica foi transferido 1mL (SOLUÇÃO A) e completou-se volume com a fase móvel. Obteve concentração final de CD - 0,05mg/mL e Captopril - 1,0mg/mL.

Para o preparo das amostras foram transferidos 20 comprimidos para o balão de 250 mL para cada amostra de 25 mg e 20 comprimidos para o balão de 500 mL, para a dosagem de 50 mg. Em seguida adicionou-se 150 mL do diluente, levou-se o ultrassom por 15 minutos e aferiu-se os balões com a fase móvel. Filtrou-se em membrana 0,45 µm tipo millex e transferiu-se para a vial a concentração final da amostra (1,0 mg/mL).

4.4 Cálculo de determinação do percentual de captopril do comprimido inteiro

Teoricamente a amostras¹ foram calculadas de acordo com a exatidão do método pela massa da amostra experimental.

$$(\%) \text{ Captopril} = \frac{A_a \times M_p \times \text{Pot} \times \text{PM} \times \text{FD}}{A_p \times M_a \times D} \quad (\text{Eq. 1})$$

Aa: Área do pico de captopril obtido na solução amostra; Mp: Massa padrão de captopril em:

Pot: Potência em porcentagem; PM: Área do pico correspondente a captopril, no cromatograma da solução padrão; FD: Fator de diluição (50) conforme a concentração declarada; Ap: Área do pico de captopril obtido no cromatograma da solução; D: Dose declarada do ativo por comprimido.

4.5 Preparo da solução padrão e amostras do teste de DC

Pesou-se, analiticamente o equivalente a 25 mg das amostras maceradas do fármaco e transferiu-se para o tubo de ensaio, adicionou 25 mL de fase móvel, centrifugou-se por 10 minutos na centrífuga a 2500 rpm. Utilizou-se o sobrenadante como solução amostra. Posteriormente transferiu-se para vial a concentração final da amostra (1,0 mg/mL).

Para adequar o sistema cromatográfico utilizou a solução padrão recém preparada no teste de doseamento. Assim prosseguiu para o preparo da solução padrão DC, conforme USP 43 NF 38. Obtendo a concentração final de 0,05 mg/mL.

4.6 Teste de confirmação da impureza DC

O estudo foi realizado por meio de uma mistura binária entre matéria-prima (ANEXO 01) e excipientes presente na formulação do fármaco (Tabela 7), na proporção 20:20. Posteriormente levou a mistura para câmara de estudo de estabilidade acelerado modelo WEISS, a temperatura de 40°C, umidade de 75%, com variação de

¹ USP 43 NF 38 <Captopril Tablets> Página 735.

$\pm 5\%$, UR. por 24 horas, seguindo o modo de preparo do LD, conforme o Item 4.5. As matrizes foram construídas utilizando o software Origin pro8® (OriginLab).

Tabela 7. dados da matéria prima/excipientes

MÁTERIA-PRIMA/EXCIPIENTES	LOTE
CAPTOPRIL	MP00147663
ÁCIDO ESTEÁRICO	MP00204969
ESTEARATO DE MÁGNÉSIO	MP00116525

Fonte: Próprio autor (2023).

4.5 Determinação da pureza do captopril por Calorimetria Exploratória Diferencial

Os excipientes pré-selecionados na formulação dos comprimidos, e matéria-prima captopril foram preparados na mistura binária de proporção 1:1 com os adjuvantes, posteriormente submetidos ao ensaio de DSC.

As curvas foram obtidas através da célula DSC-60 da *SHIMADZU*, sob as condições experimentais: atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL / min; razão do aquecimento de 20°C/min, da temperatura ambiente até 300°C, cápsula de alumínio parcialmente e massa da amostra em torno de 5,00 mg a 6,5 mg. A célula DSC foi calibrada, previamente na balança analítica, antes dos ensaios no eixo de temperatura utilizando padrões de índio (T fusão = 156,6 °C) e zinco (T fusão = 419,5 °C) metálicos com pureza de 99,99%. Para a quantidade de calor empregou-se o 'H fusão do índio metálico.

4.6 Determinação do perfil de degradação

Por meio de um estudo sistematizado, foi realizada análises em duplicata para determinação de LD, de acordo com o item 4.5. As amostras foram submetidas a condições de temperatura ambiente e refrigeração, nos intervalos de 24h, 12h, 6h, 4h e minutos, sendo posteriormente analisadas com base no perfil indicativo de estabilidade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª ed,(2022), a determinação do teor do fármaco deve apresentar um mínimo de 90,0% e um máximo de 110,0% da dosagem declarada de captopril no rótulo conforme a atualização da RDC nº 609, 2022).

Como o método farmacopeico já estava previamente validado, os ensaios analíticos de doseamento foram feitos em duplicadas e obtiveram parâmetros analíticos satisfatórios, atendendo aos critérios pré-estabelecidos, como pode ser visto na Tabela 8.

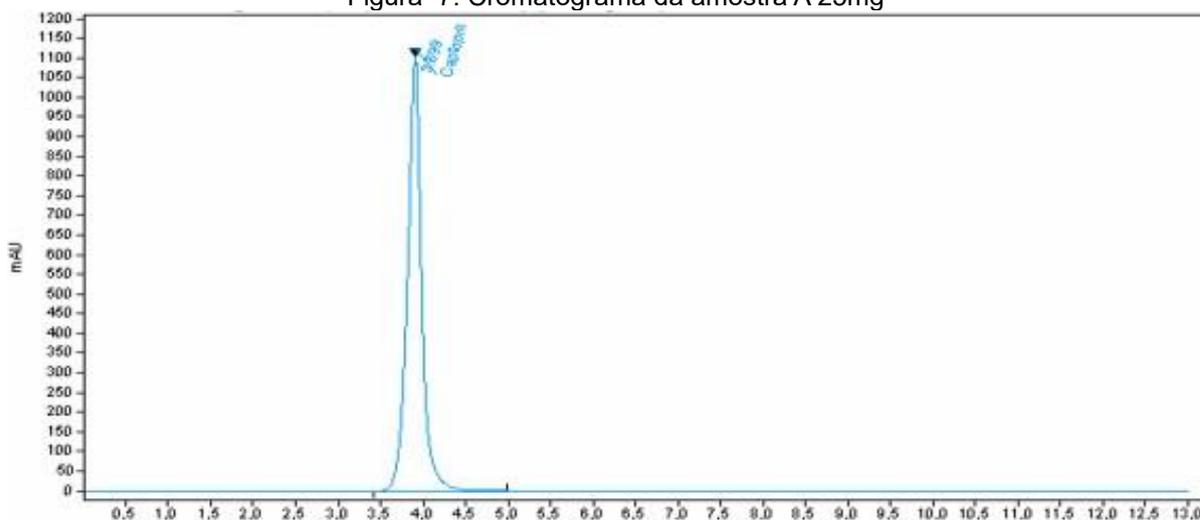
Tabela 8. Resultado do teste e doseamento conforme a área e absorbância

AMOSTRAS	ABSORBÂNCIA	TEOR DE CAPTOPRIL EM (%)	RESULTADO
A	10326,0495	82,72	REPROVADO
B	11939,8214	96,04	APROVADO
C	12462,6434	103,76	APROVADO
D	12898,5031	103,76	APROVADO
E	12766,8812	102,67	APROVADO
F	12667,9070	101,50	APROVADO
G	11132,7121	89,55	REPROVADO
H	12477,7470	100,37	APROVADO

Fonte: Próprio Autor (2023)

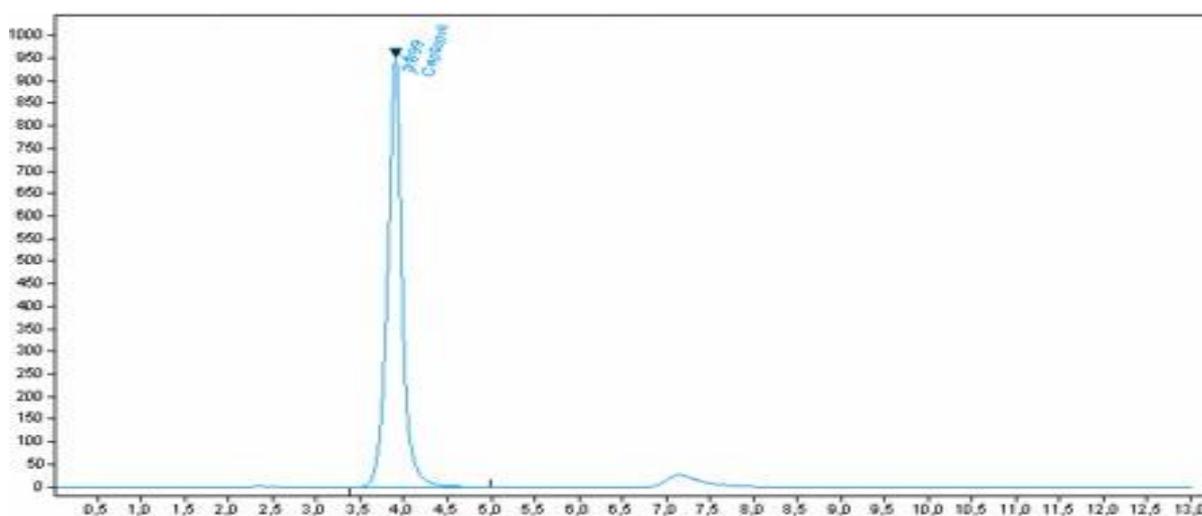
O baixo teor nas amostras A e G pode ser decorrente da sensibilidade dos ativos a fatores externos que alteram as propriedades físico-químicas, tais como oxidações, interações com excipientes, umidade e até mesmo a embalagem primária do fármaco Santoro et al., (2011). Nas Figuras 8 e 9, é notável que os picos da corrida cromatográfica prevalecem simétricos, demonstrando uma boa reprodutibilidade do método. Todavia, as amostras não atenderam à especificação do fármaco.

Figura 7. Cromatograma da amostra A 25mg



Fonte: Próprio Autor (2023)

Figura 8. Cromatograma da amostra G 50 mg

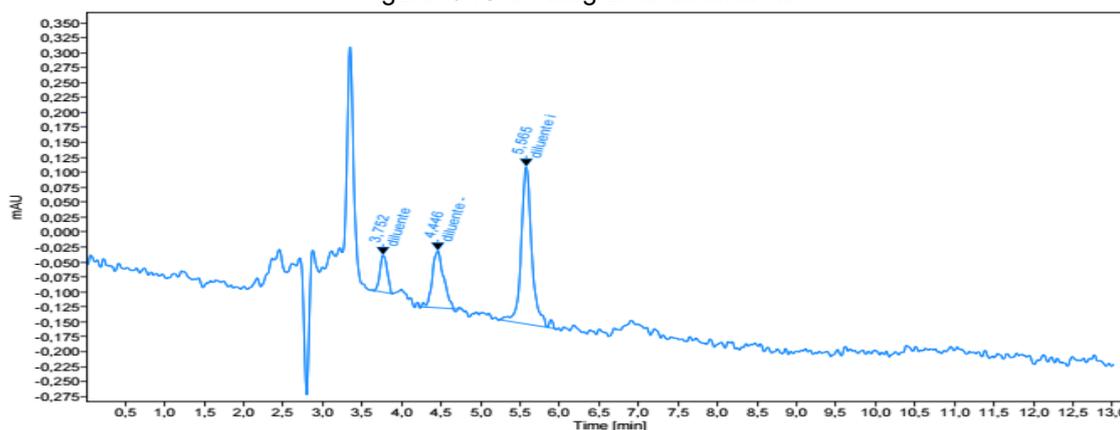


Fonte: Próprio Autor (2023)

Nas Figuras 8 e 9, foi demonstrado que a técnica de CLAE torna-se eficaz para o alcance de resultados analíticos no laboratório, sendo, por fim, satisfatória na indústria farmacêutica, uma vez que possui a capacidade de detectar, separar e quantificar os compostos existentes em uma mistura (Collins, Braga e Bonato, 2005).

De acordo com a RDC 166/2017 da ANVISA, a escolha adequada do diluente é crucial para garantir a precisão, exatidão, sensibilidade e robustez dos métodos analíticos. Sendo assim a seleção do diluente (figura 10) deve considerar a compatibilidade com o princípio ativo, os excipientes e os produtos de degradação, a fim de evitar interferências e assegurar a confiabilidade dos resultados analíticos.

Figura 9 .Cromatograma do diluente



Fonte: Próprio Autor (2023)

Diante desse pressuposto, foi descartada a possibilidade de erro analítico, partindo-se para a avaliação do estudo de estabilidade nas amostras.

A preocupação com a qualidade dos medicamentos está diretamente ligada à eficácia, segurança, conformidade regulatória e armazenamento. O prazo de validade de cada amostra (Tabela 9) é um critério avaliado pelo estudo de estabilidade, que determina o tempo de meia-vida dos medicamentos em prateleira

A importância do prazo de validade nos medicamentos está relacionada à garantia da segurança e eficácia desses produtos. Ao estabelecer um limite de tempo para a utilização, visa-se assegurar que o medicamento mantenha suas propriedades químicas, físicas e microbiológicas, evitando possíveis riscos à saúde do consumidor. Além disso, o prazo de validade também auxilia no controle do estoque e na prevenção do uso de produtos vencidos, contribuindo para a qualidade e confiabilidade dos medicamentos disponíveis no mercado. (Oliveira Soares, 2024).

Tabela 9. Data de validade de cada lote/amostras analisadas

AMOSTRAS	VÁLIDADE
A	03/2023

B	02/2024
C	01/2024
D	05/2023
E	08/2023
F	05/2023
G	05/2023
H	10/2022

Fonte: Próprio Autor (2023)

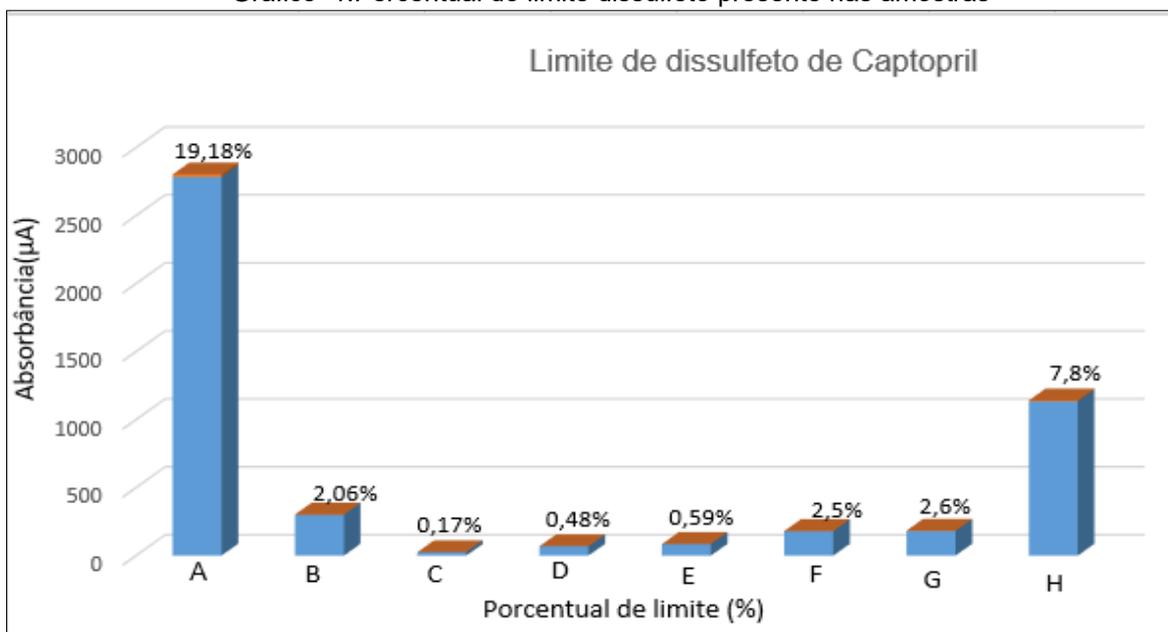
As amostras analisadas (tabela 9) apresentaram baixo teor no teste de doseamento, embora estivessem dentro do prazo de validade estipulado pelo fabricante no momento da realização do estudo. Dessa forma, fatores intrínsecos podem ter contribuído para a degradação das amostras, como a hidrólise, que resulta na quebra de moléculas devido à presença de água, e a oxidação, causada tanto pela exposição à luz quanto pela temperatura (Mirco & Rocha, 2015).

França (2016) afirma que a degradação do captopril segue uma cinética de ordem zero, induzindo à formação do DC a partir da oxidação do grupamento sulfidrílico (-SH). Desta forma, ele alerta para o fato de que a degradação dessa substância causa prejuízos ao tratamento, em virtude da alta concentração de DC, promovendo a atenuação do princípio ativo e aumentando o risco de o paciente sofrer reações indesejáveis. Diante desse pressuposto, partiu-se para avaliar os valores relativos do ativo e das impurezas DC, listadas em compêndios oficiais.

5.1 Quantificação de impureza LD

O produto de degradação dos genéricos segue os mesmos critérios de aprovação do medicamento similar ou referência, tendo em vista da impureza DC, obteve os seguintes resultados listados no gráfico 1.

Gráfico 1. Percentual do limite dissulfeto presente nas amostras



Fonte: Próprio Autor (2022)

Ao observar o Gráfico 1, nota-se que a amostra (A) cujo percentual corresponde a 19,18 %, logo, a baixa percentualmente observada do teor pode ser uma das causas de evidência do aumento da impureza, diferentemente a amostra (H) obteve resultado contrário, ambos do mesmo fabricante, com diferentes dosagens (25 mg e 50 mg). Foi identificado que ambas as amostras da formulação possuem excipientes estearato de magnésio e ácido esteárico, no entanto o estearato de magnésio, sendo um sal orgânico pode influenciar a degradação do fármaco, pois é um composto que apresenta na sua fórmula química o elemento Mg^+ , um metal que favorece a degradação do captopril ao ser ligar aos grupos tióis, provocando a oxidação e levando a formação da impureza DC.

A absorbância de cada amostra foi apresentada (tabelas 10) e os cromatogramas das amostras A e H, foram previamente identificados (figuras 11 e 12), bem como a impureza DC e impurezas desconhecidas de cada amostra.

Tabela 10. Resultado do teste de DC conforme a área e absorbância

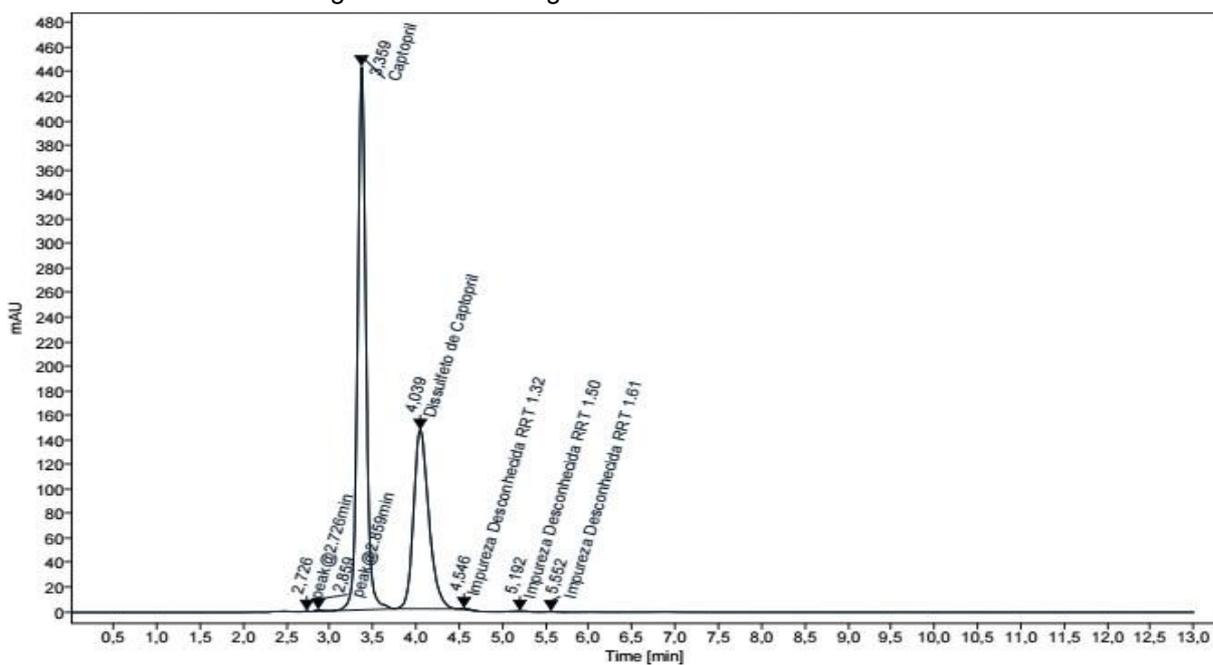
AMOSTRAS	ÁBSORBÂNCIA	RESULTADO
A	2784,4540	Reprovado
B	300,2823	Aprovado
C	25,5071	Aprovado
D	69,5481	Aprovado
E	85,2351	Aprovado

F	178,6691	Aprovado
G	181,4425	Aprovado
H	1133,3303	Reprovado

Fonte: Próprio Autor (2022)

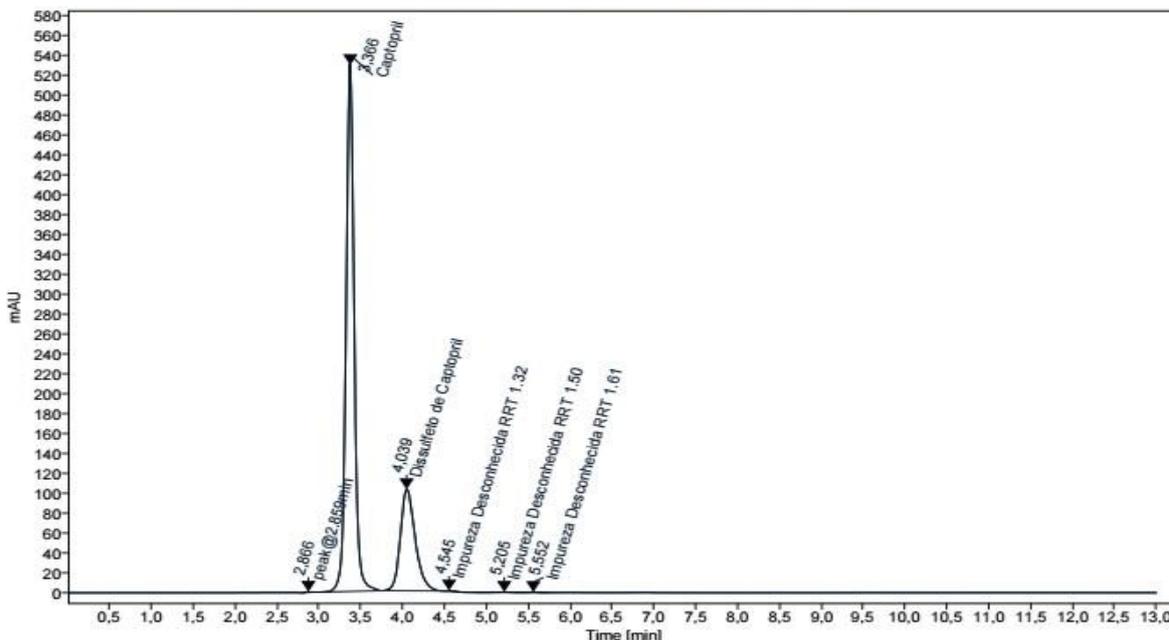
A porcentagem de CD presente nas amostras (A e H) não atende o limite de 3% determinado pela FB.

Figura 10. Cromatograma da amostra de A 25mG



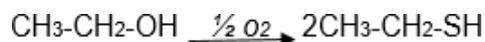
Fonte: Próprio Autor (2022)

Figura 11. Cromatograma da amostra de H 50mG



Fonte: Próprio Autor (2023)

Com a finalidade de verificar se a concentração real de formação do dímero dissulfeto foi utilizado a seguinte reação análoga:

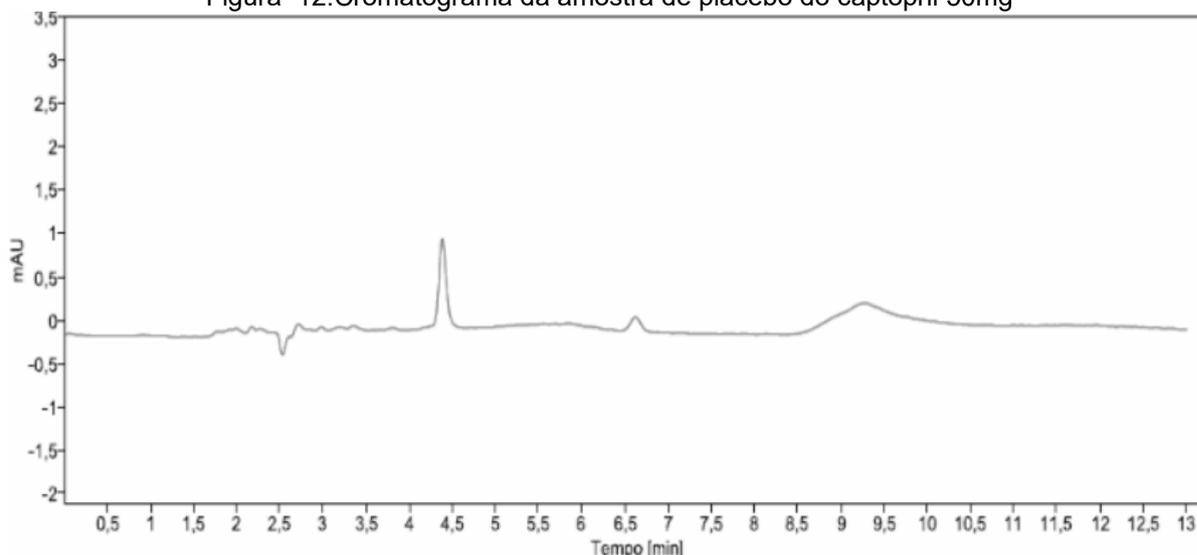


De acordo com a reação acima a cada 1 mols de captopril formaria 2 mols de dissulfeto de captopril, sendo assim a protonação promove a formação do peróxido de hidrogênio ($\text{O}_2 \cdot^- \longrightarrow + 2\text{H}_2 + \text{O}_2$) e radicais hidroxila ($\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow 2\text{OH} \cdot$). Os oxidantes presentes são altamente reativas, propagam as reações oxidativas em cadeia ($\text{RS} \cdot + \text{OH} \cdot \longrightarrow \text{RS} \cdot + \text{RS} \cdot$), o que resulta em maior degradação do fármaco (Halliwell & Outteridge, 1999).

O perfil de degradação pode ser observado por meio de agentes oxidantes que promovem a degradação. Para a identificação e quantificação do percentual de degradação, é necessária uma avaliação criteriosa, do comportamento da amostra/ativo/impureza ou produto de degradação. Assim faz necessário a comparação com amostras placebos do próprio ativo, para maior confiabilidade na identificação da “substância de interesse”.

A utilização de placebos é fundamental para validar métodos analíticos, principalmente em ensaios clínicos e desenvolvimento de medicamentos. O placebo é essencial para determinar se os efeitos observados em um estudo estão relacionados à substância ativa ou se são os efeitos das respostas psicológicas dos participantes ou outras interferências.

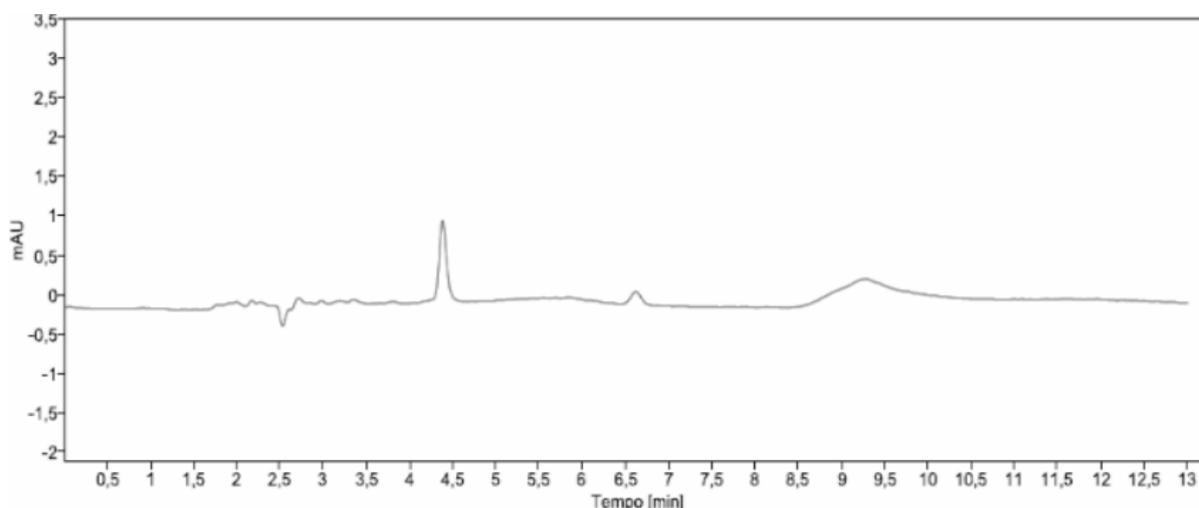
Figura 12. Cromatograma da amostra de placebo do captopril 50mg



Fonte: Próprio Autor (2024).

Nota-se a semelhança entre os dois cromatogramas de placebos do captopril na dosagem 25mg (figura 13.) e 50mg (figura 14) nas mesmas condições cromatográficas ambos placebos tem o mesmo perfil cromatográfico.

Figura 13. Cromatograma da amostra placebo do captopril 25mg



Fonte: Próprio Autor (2024).

Em métodos analíticos, os placebos são utilizados para garantir a especificidade e a precisão das análises, verificando se os excipientes ou componentes inertes não afetam os resultados. O uso de placebos em ensaios de cromatografia (CLAE) permite comparar a amostra do placebo com a amostra contendo o princípio ativo, a fim de identificar possíveis interferências na quantificação de produtos de degradação ou impurezas (Huynh-ba, Kim 2020). O estudo do apresentado foi necessário a comparação dos cromatogramas amostras/diluente/ativos e placebos para comprovar o perfil de degradação do princípio ativo analisado. Além disso, a validação de métodos analíticos com placebos garante a reprodutibilidade e a robustez dos métodos, testando-os em várias condições, como variações de temperatura, equipamentos. (Urmi, K.F., *et al.*, 2022).

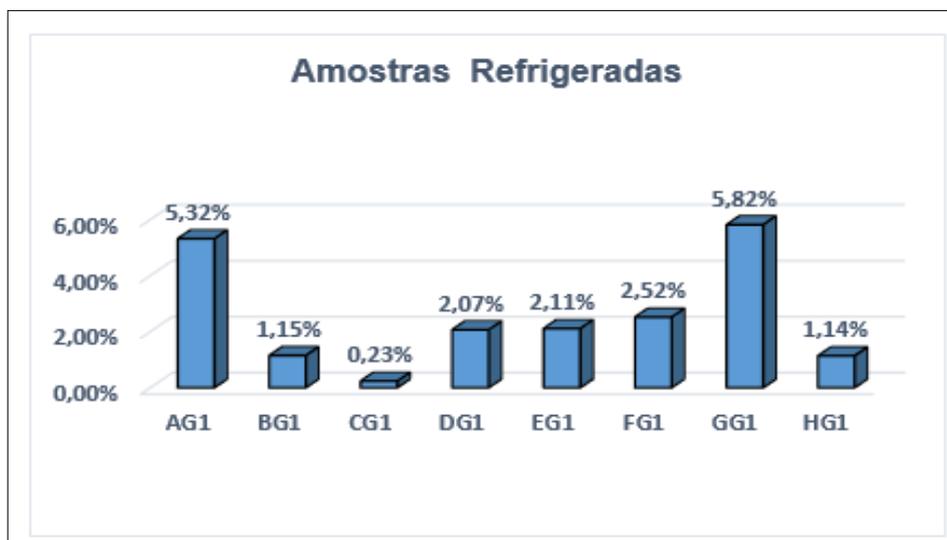
Assim, a inclusão de placebos no processo de validação aumenta significativamente a confiabilidade dos resultados, tornando o método mais robusto e apropriado para estudos futuros.

5.2. AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE NAS AMOSTRAS DE BANCADA E GELADEIRA DE CD NA CONCENTRAÇÃO DE 0,05 mg/mL

A influência da temperatura na degradação de compostos farmacêuticos é amplamente discutida pelos autores Rathore e Sreedhar (2023). Os autores destacaram que a temperatura elevada acelera as reações de degradação. É comum observar que a degradação de muitos fármacos segue a cinética de Arrhenius, onde um aumento na temperatura resulta em uma maior taxa de degradação e desta forma podemos inferir que a temperatura é um fator relevante nas estabilidades do fármaco. Nguyen *et al.* (2023) investigou que sob diferentes condições de temperatura e umidade a exposição a altas temperaturas, mesmo por curtos períodos, pode levar à perda significativa da eficácia dos medicamentos. Eles também notaram que a combinação de alta umidade e temperatura exacerbava a degradação.

No estudo apresentado pode ser observado pontos de degradações diferentes em determinadas condições temperatura ambiente dentre as variações de (22°C a 25°C) e sob condições refrigeradas -2°C a -8°C das seguintes amostras.

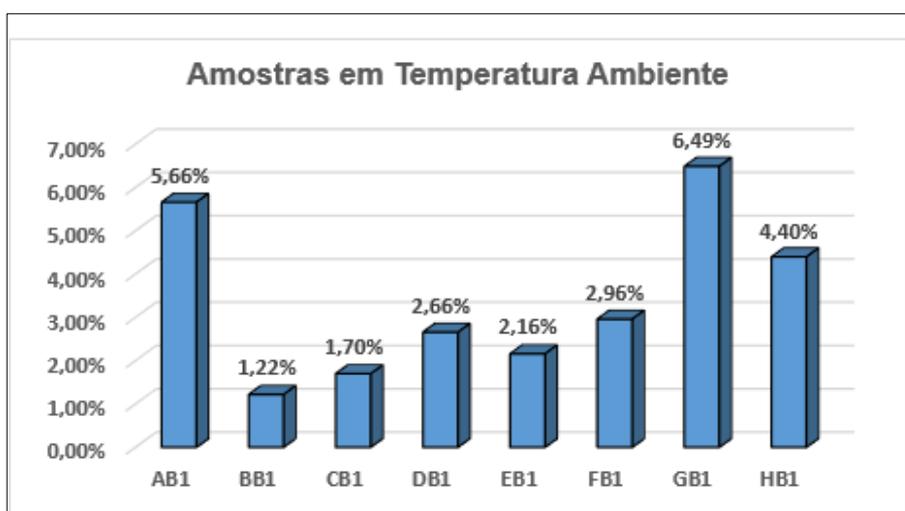
Gráfico 2. Amostras refrigeradas no período de 24 h/min



Fonte: Próprio Autor (2024)

O percentual de degradação nas amostras AG1 e GG1 apresenta a maior degradação, sendo 5,32% e 5,82%, respectivamente, ficando fora do limite de especificação do fármaco descrito pela ANVISA, que é 3,0%. De acordo com a farmacopeia, as condições do estudo assim como os parâmetros analíticos, podem ter influência direta no estudo de estabilidade, acarretando aumento da degradação do DC sob condições refrigeradas. Em contrapartida, CG1 apresenta a menor degradação (0,23%), sugerindo uma maior estabilidade.

Gráfico 3. Amostras sob temperatura ambiente no período de 24 horas/min

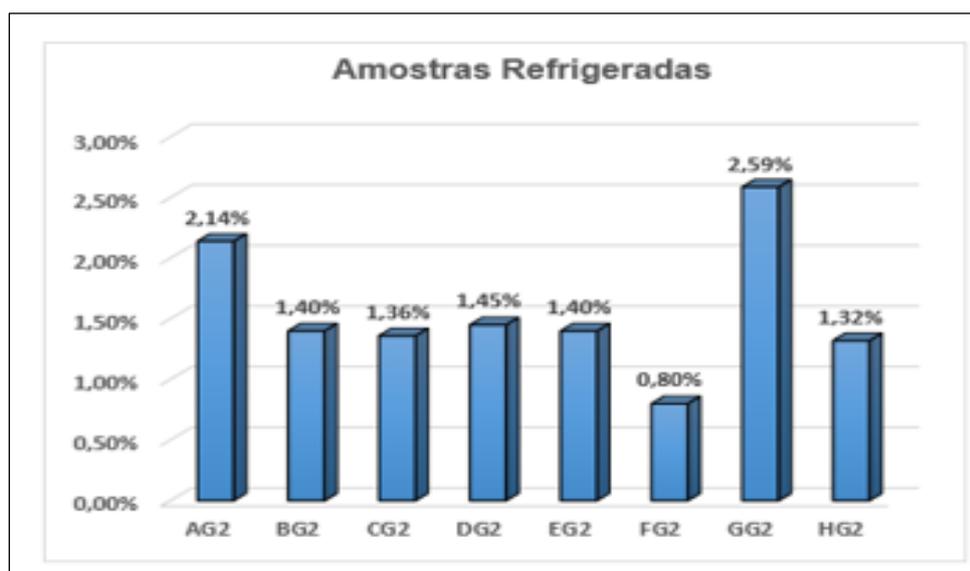


Fonte: Próprio Autor (2024)

A amostra GB1 teve o maior percentual de degradação (6,49%), e BB1 e CB1 apresentam baixos percentuais de degradação (1,22% e 1,70%, respectivamente), indicando uma maior estabilidade em condições ambientais. Logo a temperatura ambiente, ou seja, a de bancada tem impacto direto na degradação, e desta forma os monitoramentos são essenciais para desenvolver estratégias eficazes de preservação dos medicamentos sob diferentes condições ambientais. RDC 53, (2015). Logo Zhang & Li (2023) em sua pesquisa sobre a estabilidade de antibióticos, os autores encontraram que a temperatura tinha um impacto pronunciado na taxa de degradação e de preservação os medicamentos sob diferentes condições ambientais. Os resultados indicam que a escolha de excipientes e as condições de armazenamento têm um impacto significativo na estabilidade do captopril. Os Excipientes encontrados nas amostras CG1 e CB1 mostram melhor desempenho em manter a estabilidade do captopril, enquanto os usados nas amostras AG1, GG1 e GB1 são menos eficazes.

Portanto, ao formular medicamentos contendo captopril, é crucial selecionar excipientes que proporcionem maior estabilidade, especialmente em condições ambientais diversas.

Gráfico 4. Amostras refrigeradas no período de 12 horas/min

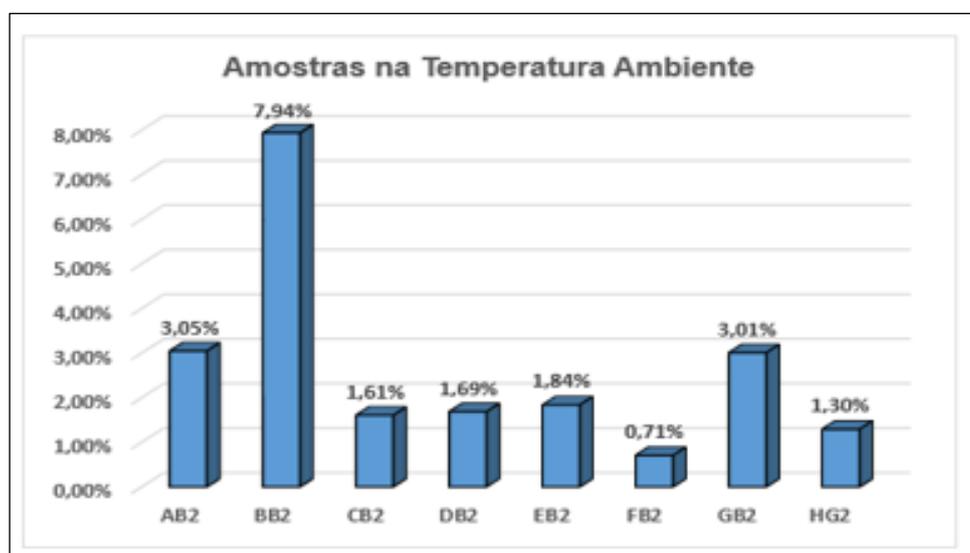


Fonte: Próprio Autor (2024)

A constante de equilíbrio do captopril indica valores característicos de um ácido diprótico por volta de Pka 3,7 e 9,8 de acordo com a ionização carboxila e tiol. Assim quando o pH estiver acima de 3,7 as reações de ionização das moléculas são mais reativas. Nessa interface as alterações do pH tem influência no teor do captopril. Por outro lado, Henderson - Hasselbalch na sua equação de estudo, demonstrou que o pH abaixo de 4,0 ocorre a degradação de maneira independente, o qual o tiol apresenta uma baixa ionização, na faixa de 0,000005% ionizado (Timmins, Jackson, Wang, 1982). Nesse sentido os testes de degradação, têm fundamental importância no processo de desenvolvimento de fármacos e formulações, pois proporciona o entendimento das propriedades físico-químicas do IFA e do produto acabado (Alsante *et al.*, 2014).

De acordo com o Guia nº 4, versão 1 (2015), o estudo de EDF é uma ferramenta utilizada para obter um perfil de degradação para o desenvolvimento do método indicativo de estabilidade. Por outro lado, prevê-se um prazo de validade provisório do medicamento.

Gráfico 5 .amostras em temperatura ambiente período de 12h



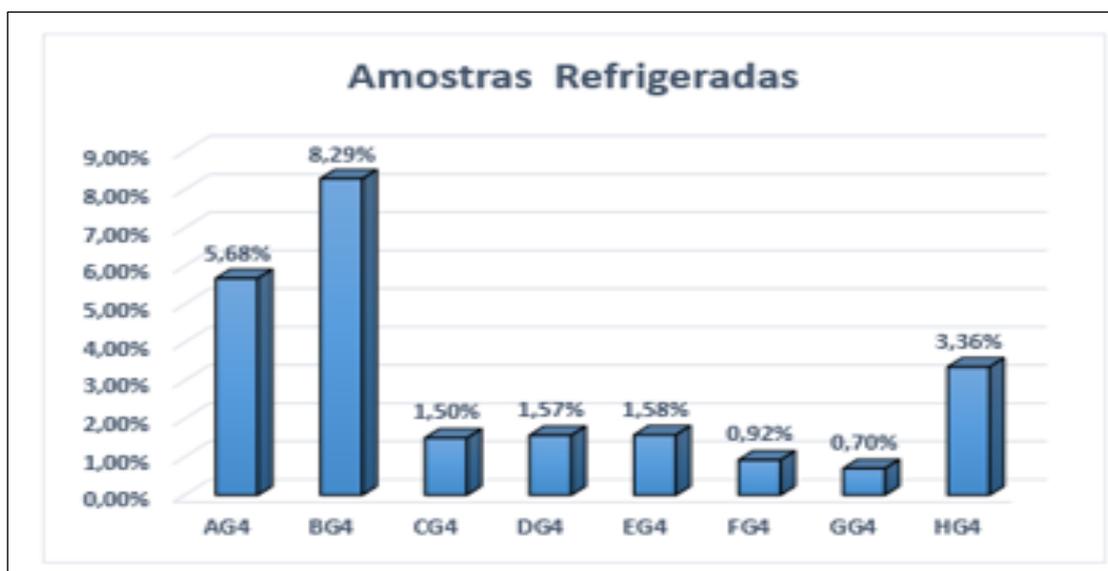
Fonte: Próprio Autor (2024)

O maior percentual de degradação da amostra BB2 foi significativamente alto, com 7,94%, indicando uma certa instabilidade em temperatura ambiente, enquanto a amostra FB2 teve a menor degradação, com 0,71%, demonstrando uma excelente estabilidade em temperatura ambiente. A maioria das amostras apresentou

degradação abaixo de 2%, exceto FG2, que teve uma degradação notavelmente maior. Excipientes utilizados em EG2 demonstram ser mais eficazes para manter a estabilidade do captopril em condições refrigeradas. A variação na degradação foi mais ampla, com BB2 mostrando uma degradação muito alta. FB2 foi a mais estável, sugerindo que o excipiente utilizado nesta formulação é altamente eficaz em prevenir a degradação do captopril em temperatura ambiente.

Apesar dos excipientes ou adjuvantes farmacotécnicos serem inertes, tendo funções específicas e multivariadas na sua rota sintética, farmacologicamente podem interagir na forma farmacêutica interferindo na estabilidade do medicamento e propriedades físico-químicas causando uma possível degradação (Crowley; Martini, 2001; Mcdaid *et al.*, 2003; Chadha; Bhandari, 2014).

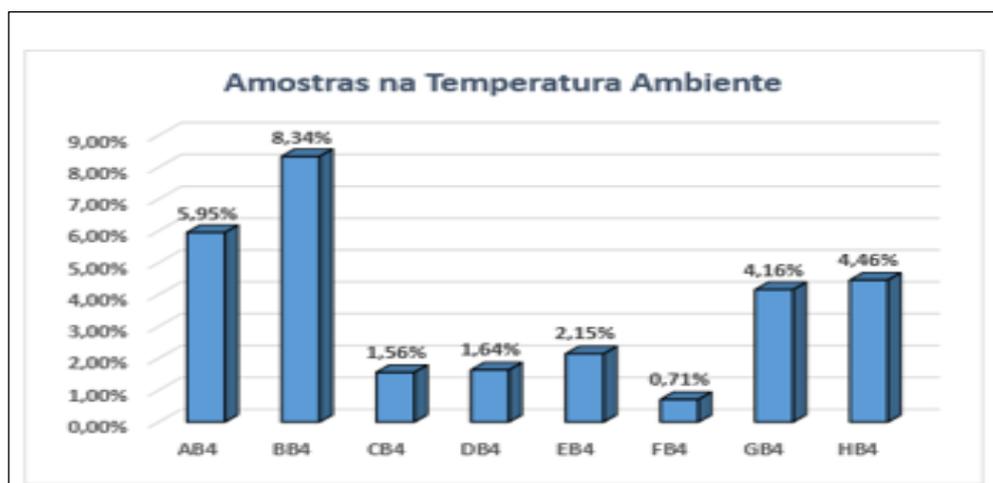
Gráfico 6. Amostras refrigeradas no período de 6 horas/min.



Fonte: Próprio Autor (2024)

Almeida e Silva (2023), em uma revisão abrangente sobre a estabilidade de medicamentos, discutiram como diferentes classes de fármacos respondem a variações de temperatura. Eles concluíram que a estabilidade térmica deve ser um fator crítico na formulação e no desenvolvimento de medicamentos, pois acelera as reações químicas e pode degradar o princípio ativo comprometendo a eficácia e segurança do medicamento.

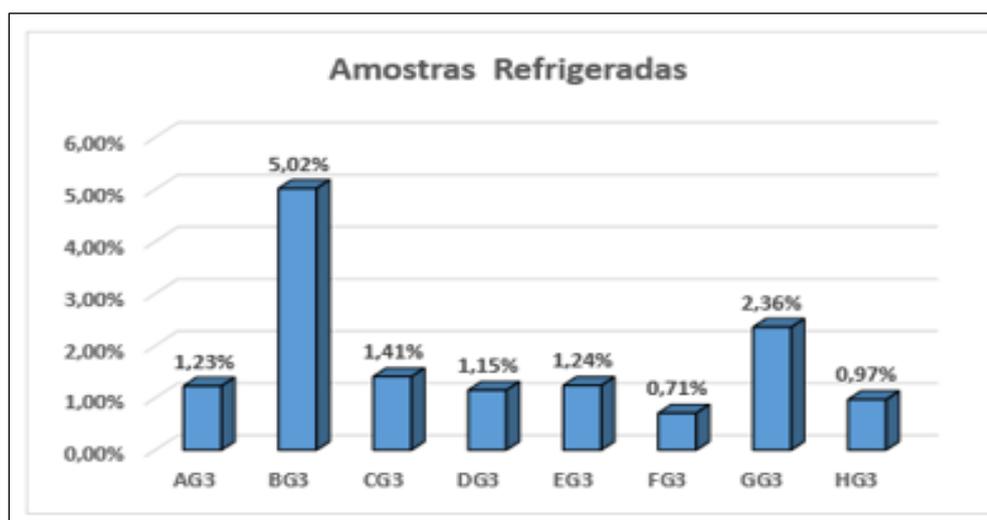
Gráfico 7 Amostras em temperatura ambiente- período de 6 horas/min.



Fonte: Próprio Autor (2024)

A quantificação do captopril, é essencial que a fase móvel corresponde as condições cromatográficas, assim como a coluna, temperatura dentre outros parâmetros para garantir a precisão na detecção e quantificação do captopril e seus produtos de degradação. A temperatura da análise também é cuidadosamente controlada, geralmente mantendo-se a 25°C para evitar variações que possam afetar os resultados.

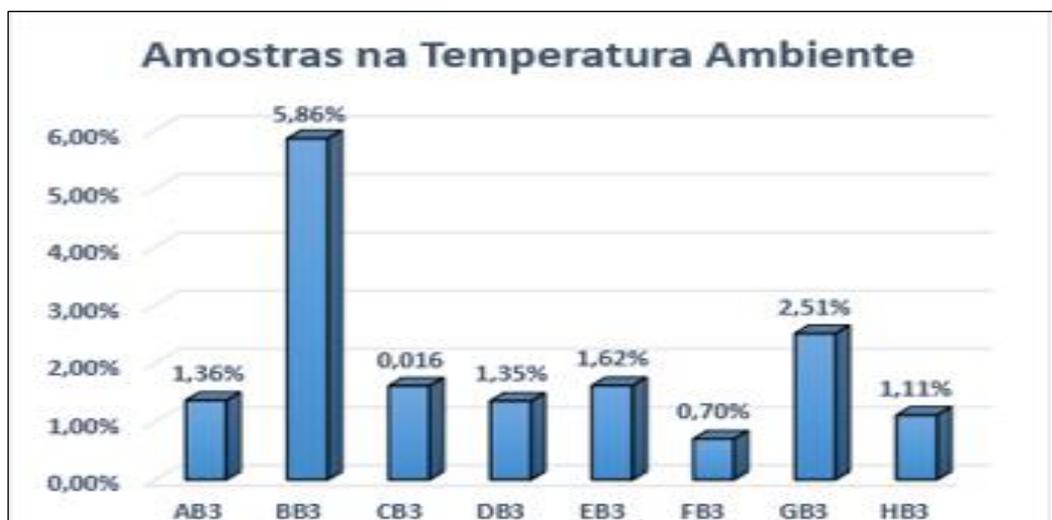
Gráfico 8 - Amostras refrigeradas- período de 4 horas/min



Fonte: Próprio Autor (2024)

Nos gráficos 8 e 9 comprova que quanto menor tempo de estabilidade da amostra, menor seu perfil de degradação.

Gráfico 9. amostras temperatura - período de 4 horas/min



Fonte: Próprio Autor (2024).

Considerando que as vulnerabilidades identificadas podem ser mitigadas por meio da utilização de excipientes adequados (como antioxidantes) ou embalagens otimizadas (como recipientes fotoprotetores), a identificação nessas condições é fundamental. Assim, as informações coletadas nos estudos de degradação são fundamentais para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos seguros e de alta qualidade.

5.3 TESTE DE CONFIRMAÇÃO DA IMPUREZA DC

Para a confirmação da interação entre fármaco é matéria-prima, as amostras foram testadas experimentalmente via CLAE obtiveram as seguintes absorvâncias de acordo com a tabela 11.

Tabela 11. A de absorvância da Matéria-prima (captopril)/ excipientes.

MATÉRIA-PRIMA/EXCIPIENTES	ÁBSORBÂNCIA
CAPTOPRIL MP	121,5123
ÁCIDO ESTEÁRICO	1,3643

ESTEARATO DE MAGNÉSIO

3,3189

Fonte: Próprio Autor (2023)

A mistura binária entre matéria-prima e excipiente, em estudo de estabilidade acelerado de 24 horas (Tabela 13), demonstrou a capacidade oxidativa do estearato de magnésio, visto que o captopril é um fármaco sensível a susceptibilidade de degradação oxidativa denotada pelo estudo de estabilidade. As misturas binárias na proporção 1:1, possibilita as interações entre o fármaco e excipientes tendo uma possível comprovação de incompatibilidade. Vale ressaltar a importância de adicionar agentes quelantes para se ligar aos metais e agentes tamponantes para manter o pH da solução.

Tabela 12. Excipientes (matéria-prima- absorbância)

EXCIPIENTE/MATÉRIA-PRIMA	ÁBSORBÂNCIA
CAPTOPRIL MP	51163,9575
ÁCIDO ESTEÁRICO + CAPTOPRIL MP	48762,2270
ESTEARATO DE MAGNÉSIO + CAPTOPRIL MP	10135,9107
ESTEARATO DE MAGNÉSIO	36,2530
ÁCIDO ESTEÁRICO	8,7691

Fonte: Próprio Autor (2024)

Como mostrado na tabela 13, a absorbância dos excipientes analisados por HPLC após a degradação forçada (EDF), demonstrou a interação do fármaco e excipiente considerado o estudo de estabilidade acelerado a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ UR} \pm 5\% \text{ UR}$, tendo como tempo exposto de 24 horas e utilizados as mesmas condições de preparo da amostra do teste DC do fármaco. O Esterato de magnésio + captopril MP obteve uma área de absorção maior, como demonstrado na literatura. Medeiros, E. F. C *et al.*,(2019)

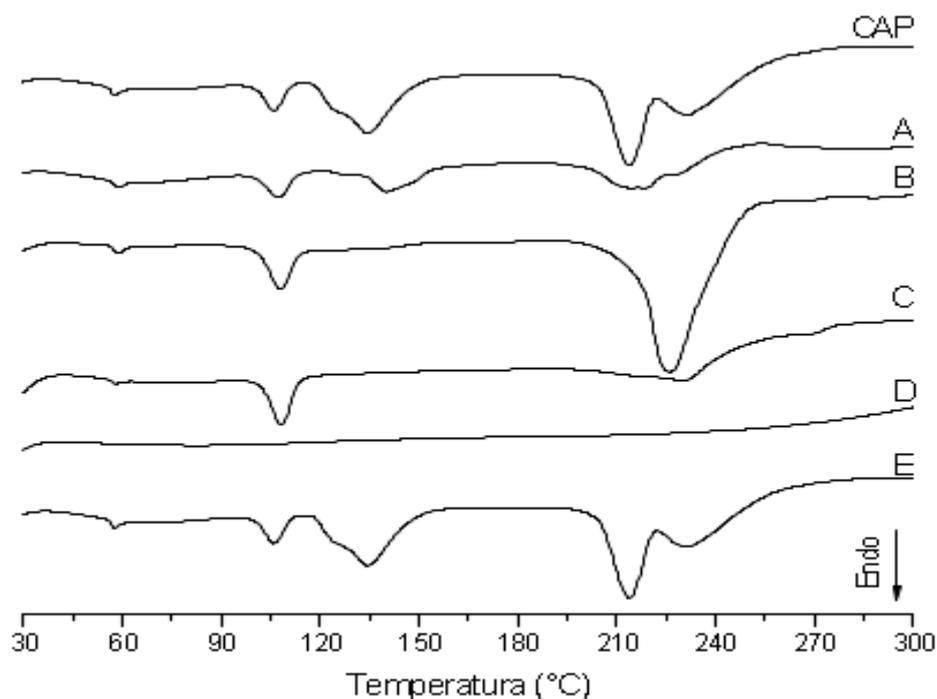
A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 318, publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de acordo com as diretrizes para estudos de estabilidade é uma medida crítica para garantir a qualidade, segurança e eficácia

dos medicamentos ao longo do seu prazo de validade, sendo assim a temperatura do estudo de estabilidade se assemelha ao fármaco armazenado as condições $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e $75\% \pm 5\%$ UR, e desta forma é possível avaliar a resposta do medicamento em condições intermediárias de armazenamento.

Os principais parâmetros a serem considerados ao analisar a pureza do captopril incluem a técnica DSC, na qual se avalia o ponto de fusão, observado pelo alargamento ou deslocamento de picos, e a entalpia de fusão. Outros eventos que indicam a pureza após a fusão também podem fornecer informações sobre a qualidade do captopril, como a presença de cristalização ou a formação de eutéticos.

Os valores obtidos por DSC e por CLAE mostraram-se equivalentes, considerando a incerteza de cada medida. Além disso, a técnica de DSC apresentou uma elevada reprodutibilidade e precisão, conforme ilustrado pelos valores de incerteza obtidos (Tabela 1). Estes resultados, assim, evidenciam o potencial da técnica de DSC para a determinação de pureza de materiais.

Gráfico 10. Curva DSC obtida das amostras de captopril A,B, C,D, E na faixa de $100\text{--}115^{\circ}\text{C}$



Fonte: Próprio Autor (2024)

A degradação térmica apresentada no gráfico 10, teve pontos similares entre amostra e princípio ativo, no entanto os eventos endotérmicos indicam uma degradação

térmica por volta de 190°C e 250°. Observou - se um aumento significativo provocando a degradação do material, indício de degradação térmica ou até mesmo uma recristalização do material.

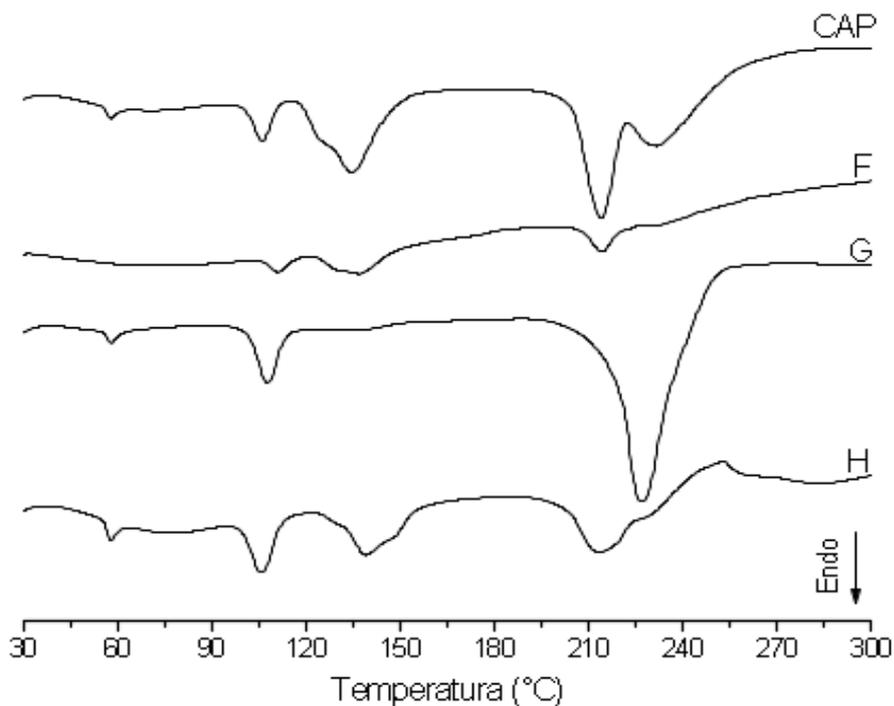
Huang e colaboradores (2001) realizaram o estudo termoanalítico do captopril e verificaram que o fármaco sofreu decomposição térmica entre 160 e 450 °C, utilizando atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 100 mL/min.

Na Amostra B a curva de DSC, apresentou dois picos visíveis a degradação térmica 180° C e 245° C demonstrando uma fusão ou degradação do material. Na amostra C, foi demonstrado que o pico de degradação endotérmico foi por volta de 220°C, evento térmico significativo ao se comparado com amostra D que obteve a degradação completa do material por volta de 180°C, indicie mostrado pela ausência de picos.

A amostra C demonstrou evento endotérmico por volta de 220°C, possivelmente a ocorrência de uma degradação térmica, ao ser comparado com a amostra D, que obteve degradação completa do fármaco por volta de 180°C. Estas pequenas alterações estão relacionadas à presença dos excipientes na formulação, porém, não caracterizam a ocorrência de interações (Mura *et al.*, 1998a; Macedo, Nascimento, 2001).

A amostra E assemelha a amostra do captopril, todavia apresenta eventos endotérmicos, o que possibilita uma transição secundária. Cada curva apresenta transições térmicas que indicam pontos de degradação ou fusão das amostras, o que é essencial para entender o comportamento térmico dos materiais analisados.

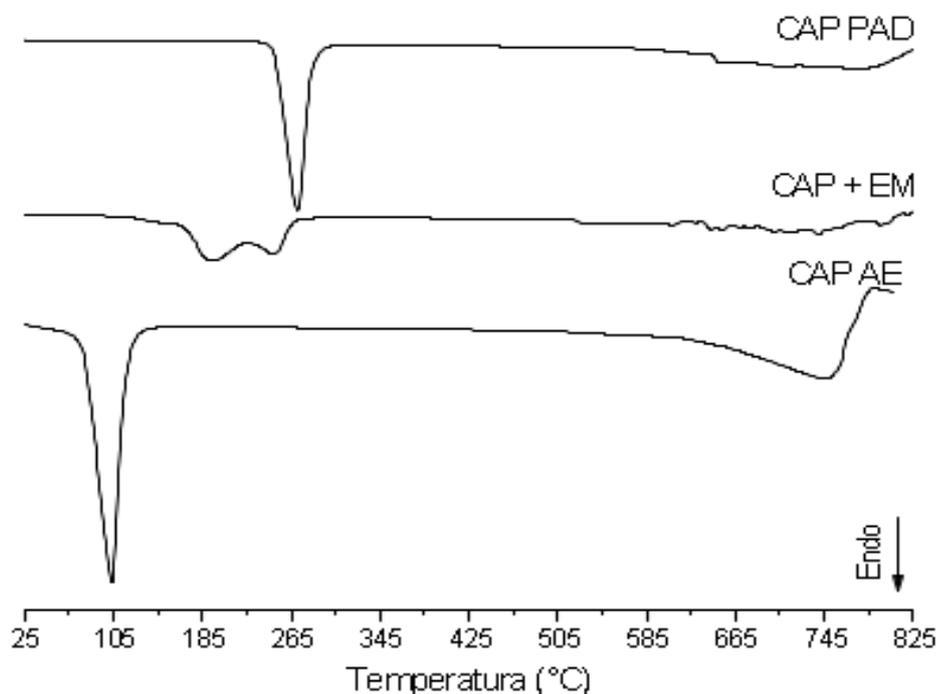
Gráfico 11. Curva DSC obtida das amostras de captopril F,G, H, na faixa de 100-115 °C



Fonte: Próprio Autor (2024)

A Transição térmica principal da curva apresenta um pico endotérmico principal por volta de 240°C, indicando uma degradação térmica significativa do composto, cada curva apresenta transições térmicas que sinaliza pontos de degradação ou fusão das amostras, o que é essencial para entender o comportamento térmico dos materiais analisados.

Gráfico 12. Curva DSC obtida para a amostras excipientes com o Padrão (SCQ) captopril na faixa de 100-115 °C



Fonte: Próprio Autor (2024)

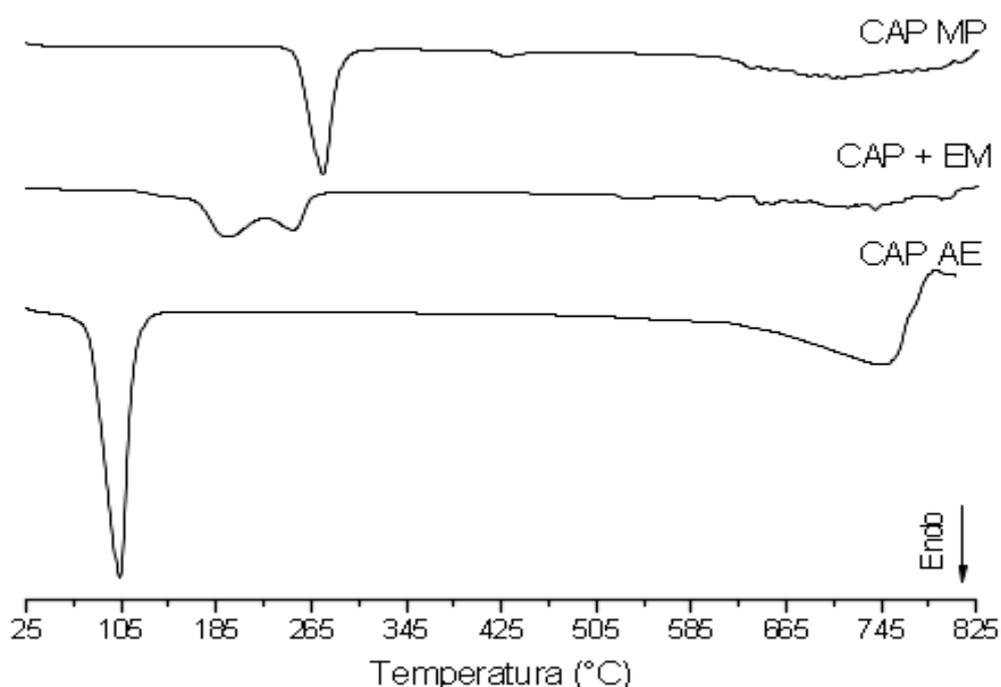
Durante o ciclo de aquecimento da amostra padrão captopril, observou-se um pico endotérmico bem definido e simétrico. Esse pico é característico da transição de fase de fusão, indicando que a transição ocorre a uma temperatura constante, o que sugere que o processo se dá em um estado de quase equilíbrio termodinâmico, nas condições avaliadas neste trabalho, assim a linha de base permaneceu constante, o que indica que a capacidade térmica do material não se alterou durante o processo. Além disso, nenhuma outra transição de fase foi observada durante o aumento de temperatura. Sendo assim a técnica DSC viabiliza condições ideais para calcular sua pureza da amostra usando o pico de fusão.

De acordo com os estudos realizados por Bazzo e Silva (2005), afirma que não há evidência de interação entre excipientes como a celulose microcristalina, lactose, croscarmelose sódica, talco e aerosil por DSC e TG, no entanto há princípio de interação entre captopril e estearato de magnésio. Assim foi notado na figura 2 a amostra (CAP + EM) estearato de magnésio + captopril uma possível interação do excipiente e fármaco pelo alargamento do pico, dentre outros eventos endotérmicos,

visto que a temperatura de fusão da mistura foi alterada o que possibilita a recristalização da substância.

Essa técnica também possibilita a visualização de polimorfismos, pureza dos picos, transição vítrea e interação entre o fármaco e o excipiente, sendo fatores cruciais na pesquisa, desenvolvimento e fabricação de medicamentos (Tentardini, Matos, 2005). Novos testes foram conduzidos e os mesmos resultados foram obtidos, confirmando que os eventos observados durante a análise térmica das amostras estão relacionados tanto à decomposição quanto à transição de fusão. Isso se deve ao fato de que a temperatura de fusão desses compostos é extremamente alta, variando entre 200 e 265 °C.

Gráfico 13. Curva DSC obtida das amostras excipientes com o (MP) captopril na faixa de 100-115 °C



Fonte: Próprio Autor (2024)

Como demonstrado nos gráficos 1 e 2, PAD e MP é compatível sem interações secundárias ao se observar o gráfico 13. O ácido esteárico demonstrou uma certa sensibilidade, logo se iguala o MP demonstrando um pico endotérmico significativo marcado por dois eventos endotérmicos. (Y. Huang, Y. Cheng, *et al.*, (2001) a faixa

de temperatura de decomposição do captopril pode variar de acordo com a quantidade da amostra, tamanho e taxa de aquecimento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na fundamentação teórica, nas análises realizadas e nos resultados obtidos ao longo deste trabalho, o perfil de degradação de medicamentos comercializados em temperatura normais, condições de degradação forçada e por meio de excipientes presentes na composição, propiciou a avaliação dos agentes degradantes da rota sintética.

Os resultados obtidos pela técnica do HPLC, evidenciam a ocorrência de interação entre o captopril e estearato de magnésio. No teste de impureza de degradação, somente a amostra A estava fora da especificação do fármaco, fator intrigante a ser estudado em pesquisas futuras. Para comprovar esses resultados, direcionamos os estudos com os excipientes que possivelmente aumentaria os agentes degradantes da rota sintética no teste de DSC, sendo possível avaliar a interação do fármaco com a matéria-prima estearato de magnésio.

De acordo com os resultados obtidos no estudo a análise de degradação nas formulações de revestimento desenvolvidas e aplicadas nas condições estabelecidas, evidenciaram aumento significativo da impureza DC, presente nas amostras de captopril, por outro lado o método de EDF, ao submeter as amostras em variadas condições de temperatura os medicamentos captopril é particularmente sensível.

Para pesquisas futuras foi traçada uma linha de identificação por meio da técnica de espectroscopia vibracional-infravermelho para comparar o prazo de validade dos lotes analisados e suas modificações apresentadas nas bandas, para identificar alterações físicas/ ou químicas, (polimorfismo) - justificado pelo prazo de validade, validando o estudo de estabilidade acelerado do fármaco. Outro ponto a ser considerado é a embalagem primária, fator este que pode ter influência na degradação do fármaco, considerando fatores externos como luz, temperatura, umidade.

7.REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Ministério da Saúde. Medicamentos Genéricos. 2020. <http://www.anvisa.org.br>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Ministério da Saúde. Medicamentos Genéricos. 2019. <http://www.anvisa.org.br>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Ministério da Saúde. Medicamentos Genéricos. 2024. <http://www.anvisa.org.br>.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Ministério da Saúde. Medicamentos Genéricos. 2020. <http://www.anvisa.org.br>. 2014. Acesso em: 28 agosto. 2022.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed., 2019. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, **RDC nº 166**, de 24 de Julho de 2017. Disponível em: [farmacopeia_laudos-Farmacopeia Brasileira, 6ª edição Volume II.pdf \(labsynth.com.br\)](#).
- Almeida, P., & Silva, R. (2023). **Comprehensive review on drug stability and degradation**. Drug Development and Industrial Pharmacy
- ANDRADE, Dairla; MORAES, Leticya. **Avaliação do pontencial citotóxico e genotóxico do atenolol captopril em células meristemáticas de raízes de allium cepa** / – Teresina: Uninovafapi, 2018.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (**ANVISA**). Disponível em: www.anvisa.gov.br =>. Acesso em: 14 de dezembro de 2023.
- AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677p
- BORGES, T. V. **Desenvolvimento de uma metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para monitorar os produtos de degradação no insumo farmacêutico ativo oxalato de escitalopram** / Thiago Vinícius Borges. – 2018, Trabalho de Conclusão de Curso (Engenharia Química) - Centro Universitário de Formiga - UNIFOR, Formiga, 2018. Disponível em: https://repositorioinstitucional.unifor.br:21074/xmlui/bitstream/handle/123456789/738/TCC_ThiagoVin%C3%ADciusBorges.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- BRASIL. **RDC n. 31**, de 11 de agosto de 2010. Diário Oficial da União, Brasília, 12 ago 2010b.
- BAERTSCHI, Steven W.; ALSANTE, Karen M.; REED, Robert A. (Ed.). **Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation**. CRC Press, 2016
- CAPTOPRIL. Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. **Complexo Tecnológico de Medicamentos**: Av. Comandante Guarany, 447 – Jacarepaguá. Rio de Janeiro - RJ - Cep.: 22775- 903. 2020. 2021.

Carey RM, Siragy HM. **Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation.** *Endocr Rev* 2003;24:261-71.

COELHO et al. **Tratamento hipertensivo nefroprotetor: medicamento de escolha para pacientes com nefropatia diabética.** *Res Med J. Belém, PA, Brasil.* 2020
COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Fundamentos de Cromatografia,** Editora UNICAMP: Campinas, 2005.

COLLINS, C. H.; Braga, G. L.; Bonato, P. S. **Fundamentos de Cromatografia,** Editora UNICAMP: Campinas, 2005.

ELIASSON, A. C. 2004. *Starch in Food*. England: Woodhead Publishing Limited.
FARIA, Helton Vasconelos. **Avaliação da Estabilidade do Captopril em suspensão administrada via sonda nosoentérica em pacientes do Hospital Universitário Mário Palmério. Universidade de Uberaba.** Uberaba - MG.2019.

Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição (última atualização pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 609, de 9 de março de 2022) .

FRANÇA, A. P. Degradação do captopril: estudo cinético e caracterização dos produtos de oxidação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas,**2016.

FURTADO, A.P.A.; BELISÁRIO, M. **Estudo do Controle da Degradação do Captopril na Análise de Comprimidos por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência.** *Rev. Virtual Quim.* 7 (6), 2026-2048. 2015.

GIOVANA Carolina Bazzo, Marcos antonio segatto, silva Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 41, n. 3, jul./set., 2005.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GONSALEZ, Sabrina Ribeiro et al. **Inappropriate activity of local renin angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardiorenal axis.** *Brazilian Journal of Nephrology.* 2018, v. 40, n

H. M. TAI, C. C. LI, C. Y. HUNG, AND L. J. YIN, “**Production of functional peptides with inhibition ability against angiotensin I-Converting enzyme using P. pastoris expression system,**” *Journal of Food and Drug Analysis,* pp. 1–8, 2018.

HALLIWELL, B.; Gutteridge, J.M.C.; **Free radicals in biology and medicine,** 3rd ed., Oxford University Press: Oxford, 1999.

HOVORKA S. W. Schoneich, C. **Oxidative degradation of Pharmaceuticals: theory, mechanisms, and inhibition.** *J Pharm Sci* 2001; 90(3):253–269.

<https://brazilianjournals.com/index.php/BASR/article/download/29504/23438>. Acesso em: 26 ago. 2022.

HUANG, Y.; CHENG, Y.; Alexander, K.; Dollimore, D. **The thermal analysis study of the drug captopril.** *Thermochim. Acta*, v. 367-368, p. 43-58, 2001.

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

Kuhn, M. **“Angiotensin-converting enzyme inhibitors.”** *AACN clinical issues in critical care nursing* vol. 3,2 (1992): 461-71.

LEITE, E. Ga. **Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos.** 2005. 199f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2005.

LUPPE, M. R., Rossi, C. M., Torres, R. R., & de Souza Aguiar, H. (2020). **Análise de atributos na preferência entre consumo de medicamentos genéricos e similares ou medicamentos de referência.** *Revista Gestão Organizacional*, 13(2), 48–66.

MALHEIROS, SILVA, BRITO. **Panorama atual das políticas de medicamentos genéricos no Brasil:** Revisão bibliográfica. *Revista Brazilian Applied Science Review*, *Brazilian Applied Science Review*, Curitiba, v.5, n.3, p. 1342-1354 mai./jun. 2021.

MANUAL TRIPARTITE HARMONIZADO do ICH. **Impurezas em novas substâncias medicamentosas Q3A (R2).** Versão atual da fase 4, outubro de 2006.

Marte F, Sankar P, Patel P, et al. **Captopril.** [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535386/>.

MCEVOY, John W. et al. **Association of isolated diastolic hypertension as defined by the 2017 ACC/AHA blood pressure guideline with incident cardiovascular outcomes.** *Jama*, v. 323, n. 4, p. 329-338, 2020.

MEDEIROS, E. F. C. MOTA, L. V. da. ALVIM, H. G. o. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. *Rev. Cient. Sena Aires*. 2019;8(1): 49-61. Disponível

em:

<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/346/252>.

MEDEIROS, Edson Ferreira Chaves. MOTA, Lucas Vargas da. ALVIM, Haline Gerica de Oliveira. **Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril.** *Rev. Cient. Sena Aires*. 2019; 8(1): 49-61. Disponível em:

<http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/346/252>.
 MEDICAMENTOS – **GUIA nº 28, versão 1**, de 11 de novembro de 2019.

Nguyen, T., Smith, J., & Patel, R. (2023). **Impact of temperature and humidity on drug stability**. International Journal of Pharmaceutics

O'Donnell PB, B. A. D. **Stability of pharmaceutical products**. In: Troy DB, ed. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 21ª edição. Philadelphia: The university of the sciences, Cap. 52, p. 1025-1036, 2006.

OLIVEIRA, M . A; YOSHIDA , M. I ;GOMES , E . L. **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica**. Química Nova, v. 34, n. 7, p. 1224–1230, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dfssC6vHxXWHcmKMgyKNCK/?format=pdf&lang=pt>

PAIVA, J.F.R.; LOPES, C.C.; lopes, r.s.c.; ALBERT, A.L.M.; CHANTRE, L.G.F.

PESONEN, T., Paronen, P. **Compressional behavior of na agglomerated cellulose powder**. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. V 16.p 59- 1613, 1990.

PFEFFER MA. **The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective**. Herz. 1993;18 Suppl 1:430-435.

Portal informativo <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/novos-farmacos/search>, maio 2024.

PROGENERICOS. ARTIGO: **Os 20 anos da lei dos medicamentos genéricos no Brasil. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos –2019**. Disponível em <https://www.progenericos.org.br/noticia/s/103/artigo-os-20-anos-da-lei-dos-medicamentos-geneticos-no-brasil>. Acesso 13 Nov. 2022.

RAMACHANDRA, Chrishan JA et al. **Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection**. *EBioMedicine*, v. 57, p. 102884, 2020.

Rathore, S., & Sreedhar, A. (2023). **Stability studies of pharmaceutical compounds: Influence of temperature**. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - **RDC Nº 166**, DE 24 DE JULHO DE 2017 (Publicada no DOU nº141, de 25 de julho de 2017).

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - **RDC Nº 318**, DE 6 DE NOVEMBRO DE 2019. (Publicada no DOU nº 216, de 7 de novembro de 2019).

Resolução de Diretoria colegiada - **RDC Nº 53**, DE 4 DE DEZEMBRO DE 2015.(Publicada no D.O.U de 23 de julho de 2015).

ROWE, R.C.; SHESKEIY, P.J.; Quinn, M.e. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 888p.

ROWE, R.C.; SHESKEIY, P.J.; QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. 888p

SANTORO, M. I. R. M., et al. **Estabilidade de medicamentos e produtos farmacêuticos**: uma revisão. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 47, n. 3, p. 299-312, 2011.

SANTOS *et al.* **A química por trás dos medicamentos distribuídos pelo programa farmácia popular no Brasil: rotas sintéticas, relação estrutura-atividade e perspectivas futuras**. Quim. Nova, Vol. 44, No. 10, 1280-1299, 2021.

NÓBREGA, Ítala Morgânia Faria. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de comprimidos á base de captopril**. Recife 2006.

SHRESTHA, Rajeev et al. **Generic Medicine and Generic Prescribing in Nepal: An Implication for Policymakers**. Journal of Multidisciplinary Healthcare, v. 15, p. 365, 2022.

SILVA, Isabel do Nascimento. **Estudo da degradação fotocatalítica do fármaco Captopril pelo compósito de Nanopartículas de Tio2 - Perlita expandida** /: UFRN, 2019. 112f.: il. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/32473/1/Estudodegradacaofotocatalitica_Silva_2019.pdf SILVA, Isabel do Nascimento. Estudo da degradação fotocatalítica do fármaco Captopril pelo compósito de Nanopartículas de Tio2 - Perlita expandida. Natal: UFRN, 2019.

SILVA, K. A. R. **Interferência do excipiente na biodisponibilidade do fármaco**. 2022. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Universidade Paranaense – Campus Cascavel-PR, 2022. Disponível em: https://www.unipar.br/documentos/581/Interferencia_do_Excipiente_na_biodisponibilidade_do_Farmaco.pdf .

SOUZA, B.D., Boiatti fr, COSTA DS, severi ja e villanova jco. **Preparo e avaliação da qualidade de pós medicamentosos divididos contendo captopril para o uso pediátrico**. Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, 8(4):45-51, 2018.

TENTARDINI EK, Matos TF. **Caracterização Termofísica de Materiais por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)**. Projeto de Cooperação Sul-Americana em Identificação de Propriedades Físicas em Transferência de Calor e Massa. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. 2005. 1(12):6-7

VASCONCELOS, D. L. M. **Propriedades estruturais e vibracionais dos fármacos captopril e risperidona sob condições extremas** / Daniel Linhares Militão Vasconcelos. – 2021. 172 f. : il. color. Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/57043/3/2021_tese_dlmvasconcelos.pdf.

VIDAL, H. D. A. **Síntese, análise estrutural e conformacional da “Impureza E” do fármaco captopril**. 2018. 92 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Moleculares) - Câmpus Central - Sede: Anápolis – CET, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis-GO.

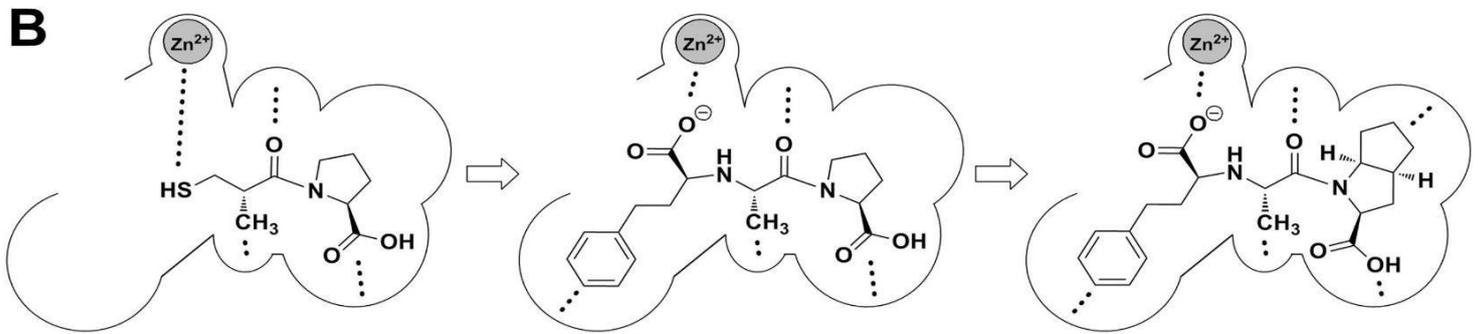
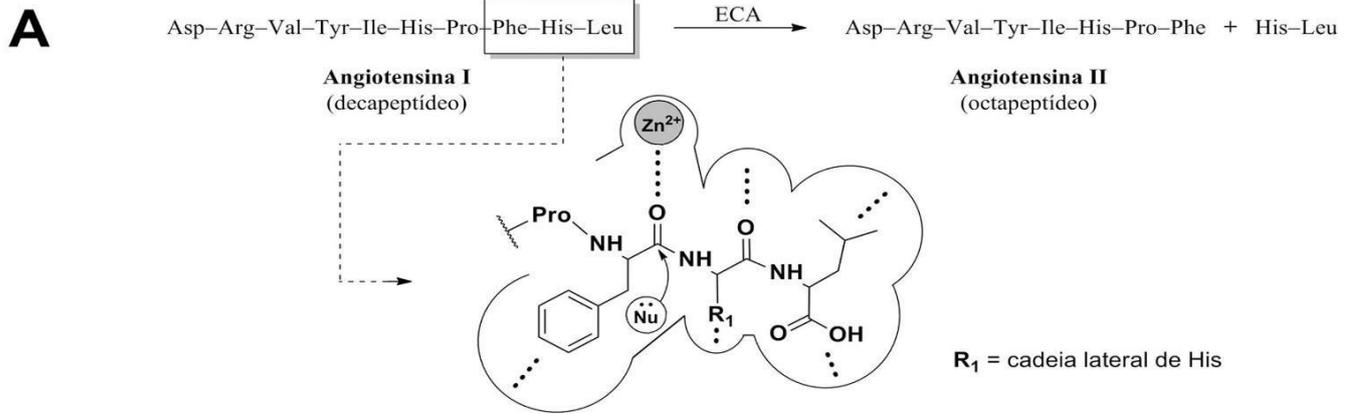
WU, J.S.; ho, h.; sheu, M.T. **A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose**. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v.12, n.4, p.417-425, 2001.

Y. Huang, Y. Cheng, K. Alexander, and D. Dollimore, **“The thermal analysis study of the drug captopril,”** *Thermochimica Acta*, vol. 367-368, no. November 1999, pp. 43–58, 2001

Zhang, Y., & Li, M. (2023). **Thermal stability of antibiotics: A critical review**. Pharmaceutical Research.

OLIVEIRA Soares, N. C., 2024. **a importância do controle de qualidade para eficácia e segurança do medicamento**. revista foco. Disponível em : <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/5628>

ANEXO I



Fonte : Anthony, C. S.; Masuyer, et,al., .(2012).

ANEXO II

FICHA DE ESPECIFICAÇÃO DO IFA CAPTOPRIL

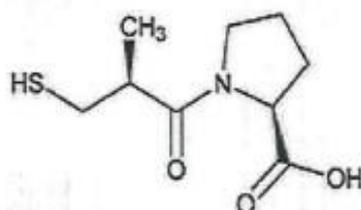
ESPECIFICAÇÃO E METODOLOGIA DE MATÉRIA-PRIMA

Título: Captopril

Número e Versão do Documento: EM-MP-0093 - V.1

Fase: Vigente

CAPTOPRIL



Denominação Comum Brasileira:	Captopril
Número do DCB:	01699
Fórmula Molecular:	C ₉ H ₁₅ NO ₃ S
Massa Molecular (g/mol):	217,29
CAS:	62571-86-2
Código:	101759
Fabricante:	Changzhou Pharmaceutical Factory
Classificação do Insumo:	Insumo Farmacêutico Ativo
Categoria:	Anti-hipertensivo
Nomenclatura:	L-Proline, 1-[(2S)-3-mercaptopropanoato-2-metil-1-oxopropil]-; 1-[(2S)-3-mercaptopropanoato-2-metil-1-oxopropil]-L-proline
Embalagem e Armazenamento:	Conservar em recipientes fechados, armazenar a temperatura ambiente entre 15 a 30 °C

TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO.

Silva, F. R. G. D., Paula, E. L. de, Santos, E. A. dos, & Brito, W. de A. (2023). Evaluation of the Quality of Captopril Drug acquired in pharmacies and drugstores in Anápolis-Go. In *46ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*