

## **ESTUDO COMPARATIVO DO PERFIL CROMATOGRÁFICO ENTRE MEDICAMENTOS GENÉRICO E SIMILAR DO CAPTOPRIL APÓS CONDIÇÕES DE ESTRESSE TÉRMICO E FOTOLÍTICO**

Geanni Rívia Xavier Moura Lima (1); Ivaldo de Souza Marinho (2); Newton Nascimento Ciraulo (3); Steno Lacerda de Oliveira (1) \*;

*Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba FCM-PB, geannirivia@hotmail.com*

Resumo: Uma das grandes preocupações na área da saúde e motivo de muitos estudos é a hipertensão arterial. Doença esta que acomete uma parte considerável da população mundial, e uma das enfermidades mais frequente das doenças cardiovasculares, tornando-se um grave problema de saúde pública no Brasil. Com o surgimento dos medicamentos similares e genéricos no mercado, considerou-se se os mesmos teriam a mesma qualidade, e se apresentariam os resultados equivalentes aos medicamentos de referência. Portanto, estudos de estabilidade são preconizados a fim de garantir sua qualidade. Com esse intuito de confirmação dos resultados foi realizado este trabalho, cujo objetivo era realizar um estudo comparativo do perfil do Rf (Fator de retenção), por cromatografia em camada delgada analítica (CCD) e câmara de ultravioleta (UV) com comprimento de onda de 254 nm, entre comprimidos de medicamentos genérico e similar do captopril antes e após serem submetidos a condições de degradação térmica e por fotólise para estudo de degradação forçada. A matéria-prima sólida foi submetida a estudos de degradação térmica por espalhamento de uma fina camada do fármaco em um vidro de relógio, expondo-a diretamente a uma temperatura que variou de 30 a 60 °C, em estufa, com coletas em temperaturas determinadas, em triplicata, e posteriormente com análise por cromatografia em camada delgada analítica e o estudo de fotoestabilidade que é realizado com o objetivo de demonstrar que a exposição à luz não resulta em alterações significantes na molécula do fármaco. As temperaturas usadas foram de 30°C à 60 °C. As amostras analisadas até 40°C mantiveram suas características, indicando que o não houve alteração ou modificação do captopril. As amostras do captopril no estado sólido antes de serem submetidas ao processo de estresse fotolítico, se apresentavam como um pó cristalino branco, após serem submetidas à radiação ultravioleta por um período de 48 horas, observou-se que houve mudança visual de coloração do fármaco, de branco para um pó amarelado, evidenciando a fotossensibilidade do mesmo. Logo, a CCD mostrou ser um método adequado na determinação do perfil de degradação do captopril, sendo um método simples, rápido e de baixo custo, podendo ser aplicado para análise qualitativa de captopril na forma de ensaios de rotina do Controle de Qualidade deste fármaco, objetivando garantir a segurança e eficácia do fármaco.

Palavras-chave: Estabilidade; Degradação forçada; Captopril.

### **Introdução**

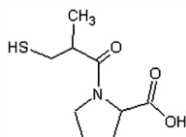
(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

Uma das grandes preocupações na área da saúde e motivo de muitos estudos é a hipertensão arterial. Doença esta que acomete uma parte considerável da população mundial, e uma das enfermidades mais frequente das doenças cardiovasculares, tornando-se um grave problema de saúde pública no Brasil. Com o objetivo de controlar a pressão arterial são utilizados medicamentos anti-hipertensivos, sendo representados, entre outros, pelo captopril.

O captopril é um fármaco inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) usado para o tratamento da hipertensão arterial (RANG, 2007) (Figura 1).



**Figura 1.** Estrutura do captopril

Por ser um fármaco de grande utilização no Brasil, torna-se importante a utilização de métodos simples e seguros para avaliar, de forma confiável, suas formulações e sua qualidade, visando à segurança de uso dos medicamentos consumidos pela população (FERREIRA et al. 2013).

Com o surgimento dos medicamentos similares e genéricos no mercado, considerou-se se os mesmos teriam a mesma qualidade, e se apresentariam os resultados equivalentes aos medicamentos de referência. Portanto, estudos de estabilidade são preconizados a

fim de garantir sua qualidade. A indústria farmacêutica, portanto, utiliza diferentes ferramentas analíticas voltadas ao controle da qualidade de insumos e medicamentos, em cumprimento à legislação e à necessidade dos pacientes. Muitas vezes, para atender aos requisitos de qualidade, é necessário o emprego de métodos instrumentais de custo elevado, como a cromatografia líquida de alta eficiência, a cromatografia gasosa e a eletroforese capilar (MALUF, 2008).

Nesta perspectiva, o uso da cromatografia em camada delgada (CCD), torna-se uma ferramenta analítica consolidada, de fácil aplicação, custo baixo e sensibilidade compatível com as necessidades da indústria farmacêutica (MALUF, 2008).

São preconizados estudos de estabilidade para verificar a qualidade de produtos medicamentosos, e com a finalidade de garantir a integridade química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica do fármaco e da forma farmacêutica dentro dos limites especificados, sob influência dos fatores ambientais em função do tempo (SILVA, 2009).

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes

farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens (Brasil, 2005).

É de extrema importância para as indústrias farmacêuticas, a realização de testes de estresse, assim como o desenvolvimento do método analítico para a identificação e quantificação dos produtos de degradação, pois no momento do registro, pós-registro e renovação, o estudo de estresse, acompanhado de sua análise crítica deverá ser contemplada (SILVA, 2009).

Diante do exposto, objetivou-se realizar um estudo comparativo do perfil do Rf (Fator de retenção), por cromatografia em camada delgada analítica, entre os medicamentos genérico e similar do captopril, antes e após serem submetidos a testes de degradação.

## Metodologia

### Teste de Estresse

O teste de estresse é definido como um teste de estabilidade para fármacos e medicamentos sob condições extremas. Este teste é importante dentro do planejamento para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, pois a investigação da estabilidade intrínseca do fármaco fornece informações a cerca de formulação e

direciona na escolha dos tipos de adjuvantes, aditivos de proteção específicos e de acondicionamento, que provavelmente melhorarão a integridade do fármaco e do produto. Demonstrando assim, que o conhecimento do comportamento químico do fármaco e excipientes pode ser usado para garantir a estabilidade da forma farmacêutica desejada (REYNOLDS et al., 2002; AULTON, 2005).

No Brasil, a ANVISA, através do Informe Técnico nº1, esclarece procedimentos a serem seguidos no item 2.8 da RE nº 398/2004 – regulamentações específicas sobre estudos de estabilidade, vigentes à época, além dos estudos de fotoestabilidade exigidos no item 2.6 da Resolução RE nº 398/2004, assim como as recomendações para a sua realização no Anexo II da mesma (BRASIL, 2005).

Inclui-se nesse procedimento a realização de testes sob condições de estresse especificadas pela ANVISA, através do Informe Técnico nº1 de 15 de julho de 2008 (Tabela 1), que resultaram na apresentação da análise dos produtos de degradação nos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração com a forma farmacêutica final.

**Tabela 1.** Condições de estresse para realização de degradação forçada.

Aquecimento	60 °C
-------------	-------

---

Umidade	75% UR ou maior
Solução ácida	0,1 M HCl
Solução básica	0,1 M NaOH
Solução oxidativa	3% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Fotolítica	UV-B fluorescente

---

Fonte: ANVISA, 2008.

### Teste de degradação térmica

As reações de degradação termolítica são aquelas que ocorrem geralmente devido à exposição a temperaturas elevadas ou ao calor (Lima; Reis; Melo, 2012).

O aumento da temperatura é um método característico para acelerar a decomposição química de drogas. No entanto, para realização do estudo de degradação forçada utiliza-se temperatura maior do que a utilizada no estudo de estabilidade acelerada (>40°C) para que degradações que poderiam ocorrer após um longo tempo de armazenamento sejam aceleradas e ocorram durante o estudo, com objetivo de verificar se o produto irá manter suas características durante o tempo de armazenamento da vigência do prazo de validade (Florence; Attwood, 2003).

Para realização deste teste, foram realizados estudos de degradação forçada do medicamento no estado sólido. A matéria-prima sólida foi submetida a estudos de

degradação térmica por espalhamento de uma fina camada do fármaco em um vidro de relógio, expondo-a diretamente a uma temperatura que variou de 30 a 60 °C, em estufa, com coletas em temperaturas determinadas, em triplicata, e posteriormente com análise por cromatografia em camada delgada analítica (ICH, 1996).

### Teste de degradação por fotólise

Para realização do teste, foi analiticamente pesado aproximadamente 0,050g da matéria-prima, dois comprimidos genérico e dois comprimidos similar do captopril, para serem submetidos a estudos fotolíticos. Após pulverizadas as amostras, estas foram transferidas e espalhada uma fina camada em um vidro de relógio, a 25 °C e expondo-a diretamente a uma combinação de luz UV e fluorescente em uma câmara escura de luz UV. As amostras foram coletadas nos tempos 10, 30, 40 minutos, 24 e 48 horas, em triplicata, para análise em CCD (ICH, 1996).

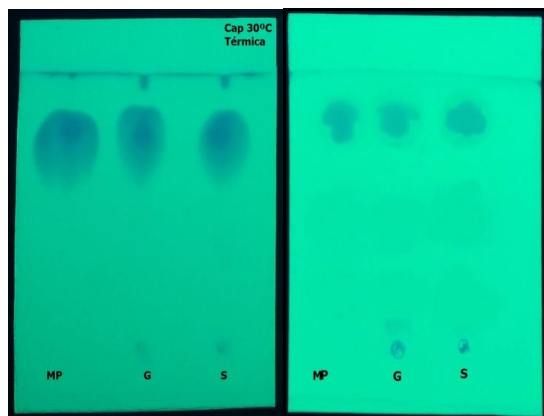
### Preparo da amostra

Foram pesadas e pulverizadas aproximadamente 0,050 g da matéria-prima, dois comprimidos genérico e dois comprimidos similar do captopril. O pó resultante da trituração dos comprimidos no geral, foram transferidos para um vidro de relógio e espalhado em uma fina camada,

expondo-as diretamente a uma temperatura média de 30°C e a partir desta, aumentou gradativamente até a variação máxima (60°C) em estufa por período de 30 minutos.

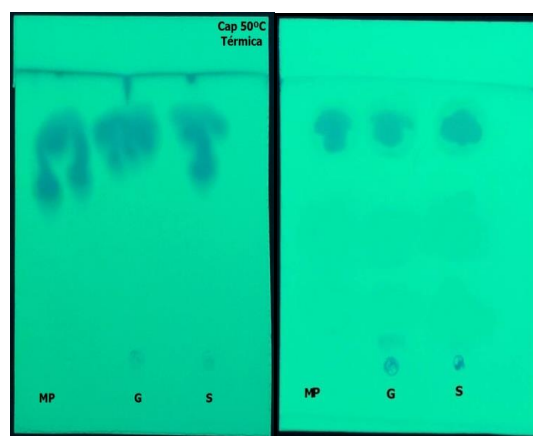
As coletas foram feitas de acordo com a variação da temperatura, ou seja, a cada 10°C foram coletadas as amostras. A temperatura foi monitorada durante todo o período de análise. Foi realizado um teste em relação a temperatura, para comparação da amostra a uma temperatura constante de 60°C durante um período de 24 horas. As amostras coletadas, foram solubilizadas em um béquer de 25 mL, utilizando 1 mL de diclorometano. Com auxílio de capilares de vidro, foram aplicados em quantidades de 10µL diretamente na placa de sílica. Esta foi colocada na cuba para eluição dos compostos, após eluição, esperou secar para fazer a leitura na câmara de luz UV, para análise do perfil cromatográfico na CCDA (figura 2).

## Resultados e Discussão



**Figura 2.** Perfil cromatográfico (CCDA) das amostras matéria prima (MP), genérico (G), similar (S) do captopril, submetidas à degradação térmica à temperatura de 30°C por 30 minutos; b) Padrão R<sub>f</sub>.

Através da análise térmica é possível medir as mudanças químicas ou físicas de uma substância em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Para o estudo de estabilidade térmica seguiu uma cinética de ordem zero, que ocorre quando a velocidade da reação é independente da concentração da substância ativa, não dependendo desse reagente (Aulton, 2005). Nesse tipo de reação o fator limitante é outro que não a concentração do fármaco, como por exemplo, a solubilidade ou a absorção da luz em certas reações fotossensíveis (Ansel, 2000) (figura 3).

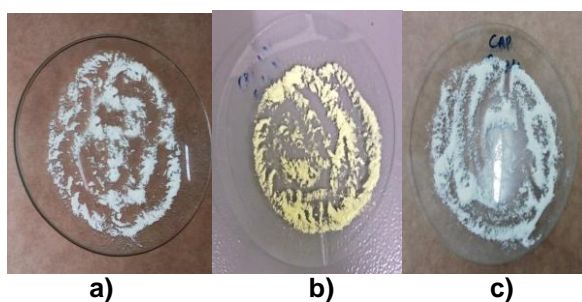


**Figura 3:** a) Perfil cromatográfico (CCDA) das amostras matéria prima (MP), genérico (G), similar (S) do captopril, submetidas à degradação térmica à temperatura de 50°C por 30 minutos. b) Padrão R<sub>f</sub>.



Com propósito de avaliar o efeito da associação de dois fatores como temperatura e tempo, as amostras foram deixadas em temperatura de 60°C por um período de 24 horas

As amostras do captopril no estado sólido antes de serem submetidas ao processo de estresse fotolítico, se apresentavam como um pó cristalino branco, após serem submetidas à radiação ultravioleta por um período de 48 horas, observou-se que houve mudança visual de coloração do fármaco, de branco para um pó amarelado, evidenciando a fotossensibilidade do mesmo. Já ao comparar as amostras quando submetida a luz comum, foi observado que não houve mudanças visuais. (Figura 4).



Fonte: (Kímberly, 2016).

**Figura 4:** a) Amostra do captopril antes de ser submetida à teste de degradação fotolítica; b) Amostra do captopril após 48 horas de exposição na luz ultravioleta; c) Amostra do captopril após 48 horas de exposição na luz fluorescente.

### Conclusão

De acordo com os resultados, conclui-se que ao analisar o perfil cromatográfico das amostras do captopril, observou-se variações

nas manchas, consequentemente variação no  $R_f$  o que leva também a relacionar possíveis interações com excipientes das formulações, ou até mesmo a degradação do fármaco diante deste teste.

Foi possível observar que o perfil cromatográfico da amostra do medicamento genérico e similar do captopril, mostrou-se idêntico.

A utilização de cromatografia em camada delgada analítica mostrou-se eficiente para verificar o perfil de degradação do captopril, sendo necessárias técnicas analíticas mais sensíveis para identificação dos produtos de degradação.

A CCD para análise do captopril demonstrou ser um método simples, rápido e de baixo custo, podendo ser aplicado para análise qualitativa de captopril forma farmacêutica de comprimido em ensaios de rotina do Controle de Qualidade deste fármaco para garantir a segurança e eficácia do fármaco.

### REFERÊNCIAS

AULTON, M. E. Pré-formulação farmacêutica: delineamento de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; p. 677, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão atinge 24,3% da população adulta**

Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/hiper-tensao-atinge-24-3-da-populacao-adulta>>, Acesso em 10/03/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Informe Técnico nº 01, de 15.07. 2008. Esclarecimento sobre o item 2.9 do anexo da Resolução RE nº1 de 29/07/2005, que trata do Guia para realização dos estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 julho 2008.

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária vol. 2, 5ª ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 02 jun 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>>. Acessado em: 10/03/2016.

BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. Guia para a realização de estudos de estabilidade. [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago.

2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>>. Acesso em: 10/03/2016.

FERREIRA et al. **Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região UV-vis**. Interdisciplinar: Revista Eletrônica da Univar, n.º9, (1): 69 – 76 2013.

LIMA, I.A., REIS, R.R., MELO, E.B. **Desenvolvimento e validação de método seguro e ambientalmente adequado para quantificação de Atenolol em matéria prima e comprimidos**. Biosci.J. 2012 mai-jun; 28(3):484-493.

MALUF, D. F., NAGATA, N., FARAGO, P. V., ZAMORA, P. G. P. **Determinação simultânea de paracetamol e cafeína por espectrometria UV-Vis associada a ferramentas matemáticas**. Rev. Bras. Farm., 89(1): 39-43, 2008.

PAIVA, J. F. R., LOPES, C. C., LOPES, R. S. C., ALBERT, A. L. M., CHANTRE, L. G. F., FURTADO DO, A. P. A., et al. **Estudo do controle de degradação do captopril na análise de comprimidos por cromatografia líquido de alta eficiência**. Rev Virtual Quim., 2015; 7(6):2026-2048.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** São Paulo: Atheneu. p.75-95. 2000.

RANG, H. P., DALE, M. M., RITTER, J.M., GARDNER, P. **Farmacologia.** Elsevier, 6ª ed. 2007.

Resolução RDC nº 12, 02 de janeiro de 2001.  
Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/12\\_01r dc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/12_01r dc.htm)>. Acesso em: 27 de março de 2016.

REYNOLDS, D. W.; FACCHINE, K. L.; MULLANEY, F. J.; ALSANTE, K. M.; HATAJIK, T. D.; MICHEL, M. G. **Available guidance and best practices for conducting forced degradation studies.** Pharm Technol. 26(2):48-56, 2002.

SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. **Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica.** Rev Ciênc Farm Básica Apl.,; 30(2):129-135, 2009.