

# Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais

## Correspondence of captopril disulfide content with sulfur odor in 25 mg captopril tablets from public pharmacies (health clinics) and commercial drugstores

### RESUMO

Fernanda Fernandes Farias<sup>1,\*</sup> 

Valéria Adriana Pereira Martins<sup>1</sup> 

Edilene Afonso Vieira<sup>1</sup> 

Luiz Fernando Ortiz Gasparin<sup>1</sup> 

Helena Miyoco Yano<sup>1</sup> 

Luz Marina Trujillo<sup>1</sup> 

**Introdução:** O captopril (CP) é o medicamento de escolha para o tratamento da hipertensão arterial. Sua degradação leva à formação do dímero dissulfeto de captopril (DSCP), este associado a um odor forte no medicamento, podendo causar abandono do tratamento pelo paciente. **Objetivo:** Determinar DCSP, associar a percepção olfativa de odor de enxofre desprendido do produto e realizar a avaliação de bula de comprimidos de captopril 25 mg distribuídos pelos setores público e privado. **Método:** Foi verificado o desempenho do método de determinação do CP e DSCP pela Farmacopeia Brasileira 6ª ed. por HPLC (DAD). Foram analisados 13 produtos de comprimidos de captopril 25 mg, sendo dois provenientes do setor público de lotes diferentes e mesmo fabricante e 11 do setor privado de diferentes fabricantes e lotes. Foram avaliados aspectos do comprimido quanto à percepção de odor, determinação de peso, identificação e teor de CP e de DSCP e análise do conteúdo da bula. **Resultados:** Dentre os 13, o medicamento vencido apresentou 4,4% de DSCP, os demais estavam de acordo com a especificação. Verificou-se correspondência do odor de enxofre perceptível com teor de DSCP acima de 0,5%. Considerando os textos de bula sobre odor de enxofre, as constatações foram: nenhuma informação (três produtos), odor característico (dois), leve odor de enxofre (um), leve odor de enxofre sem diminuir a eficácia (sete). **Conclusões:** As amostras apresentaram resultados satisfatórios para os ensaios realizados. Verificou-se falta de homogeneidade nas informações das bulas sobre o odor dos comprimidos. A percepção do paciente quanto ao odor de enxofre, mesmo dentro do limite tolerado de DSCP, pode levar a não aceitação do medicamento e conseqüente não adesão ao tratamento da hipertensão, além de gerar prejuízos ao SUS.

Centro de Medicamentos,  
Cosméticos e Saneantes, Instituto  
Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil

\* E-mail: [farmafernanda@gmail.com](mailto:farmafernanda@gmail.com)

**PALAVRAS-CHAVE:** Dissulfeto de Captopril; Produto de Degradação; Odor de Enxofre; Anti-hipertensivo

Recebido: 23 jul 2021

Aprovado: 26 jul 2022

### ABSTRACT

**Como citar:** Faria FF, Martins VAP, Vieira EA, Gasparin LFO, Yano HM, Trujillo LM. Correspondência de teor de dissulfeto de captopril com odor de enxofre em comprimidos de captopril 25 mg, provenientes de farmácias públicas (postos de saúde) e drogarias comerciais. Vigil Sanit Debate, Rio de Janeiro, 10(3):67-78, agosto 2022. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.01979>

**Introduction:** Captopril (CP) is the drug of choice for the treatment of hypertension. Its degradation leads to the formation of captopril disulfide dimer (DSCP), associated with a strong odor in the drug, which can cause the patient abandonment of treatment. **Objective:** To determine DCSP, associate the olfactory perception of the sulfur odor given off by the product and carry out the evaluation of the package insert for captopril 25 mg tablets distributed in the public and private sectors. **Method:** The performance of CP and DSCP determination method of the Brazilian Pharmacopoeia 6 ed was verified by HPLC (DAD). Thirteen products of 25 mg captopril tablets were analyzed, 2 of which came from the public sector from different batches and the same manufacturer: the other 11 came



from the private sector from different batches and manufacturers. The samples were analyzed regarding appearance, odor perception, identification, weight determination, CP and DSCP content (by HPLC) and package insert content. **Results:** Among the 13, the expired drug had 4.4% DSCP; the others were in accordance with the specification. Correspondence of perceptible sulfur odor was established for drugs with DSCP content above 0.5%. Considering the texts on sulfur odor in the package inserts, the findings were: none information (3 products), characteristic odor (2), slight sulfur odor (1), slight sulfur odor without decreasing effectiveness (7). **Conclusions:** The samples showed satisfactory results for the tests performed. There was a lack of homogeneity in the information in the package inserts about odor of the tablets. The patient's perception of sulfur odor, even within the tolerated limit of DSCP, can lead to non-acceptance of the drug and consequent non-adherence to the treatment of hypertension, in addition to causing damage to the SUS.

**KEYWORDS:** Captopril Disulfide; Degradation Product; Sulfur Odor; Anti-hypertensive

## INTRODUÇÃO

Controlar, reduzir os efeitos e eliminar os sofrimentos causados pelas enfermidades sempre foram desafios do homem desde os primórdios. Embora a saúde de uma população não dependa apenas dos serviços de saúde e do uso dos medicamentos, são inegáveis a importância no cuidado à saúde e a contribuição da terapia medicamentosa. A Assistência Farmacêutica se constitui como ação de saúde pública e parte integrante do sistema de saúde, além de ser determinante para a resolubilidade da atenção e dos serviços em saúde, envolvendo a alocação de grandes volumes de recursos públicos. Assim, a assistência farmacêutica forma um elo entre a melhoria da atenção ao usuário do medicamento e a saúde pública<sup>1</sup>.

A hipertensão arterial, popularmente conhecida como pressão alta, é definida pela condição clínica multifatorial caracterizada pela pressão sanguínea diastólica permanentemente aumentada acima de 90 mmHg, juntamente com a sistólica acima de 140 mmHg. No Brasil, atinge 36 milhões de adultos, entre eles, idosos com mais de 60 anos. Contribui direta ou indiretamente com 50% dos óbitos relacionados a doenças cardiovasculares, sendo a principal causa de morte no país<sup>2</sup>. O medicamento de escolha para o tratamento é o captopril (CP) sendo o mais utilizado no Brasil, classificado como inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), consta na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) e está disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) como um medicamento considerado essencial para o acesso à população<sup>3</sup>.

Captopril (D-2-metil-3-mercapto-propanoil-L-prolina) foi o primeiro fármaco da classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) a ser desenvolvido e comercializado, responsável por hidrolisar a angiotensina I em angiotensina II, ocorrendo a redução da pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica<sup>3,4</sup>. Outras indicações de uso do CP são nos tratamentos de pacientes com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética.

Segundo Banker e Anderson<sup>5</sup>, a atividade terapêutica de um fármaco não depende apenas de sua atividade intrínseca, mas fundamentalmente da formulação e forma farmacêutica. O CP, pela via oral, é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, a concentração plasmática máxima é atingida em 1 h, possuindo 75% de biodisponibilidade, e a ação reduzida em 25% a 30%, se administrado concomitantemente com alimentos.

A depuração é principalmente via renal, eliminando entre 40%-50% na urina na forma de CP e o restante na forma de dímero, denominado de dissulfeto de captopril (DSCP) e dissulfeto de captopril-cisteína<sup>3,5,6</sup>.

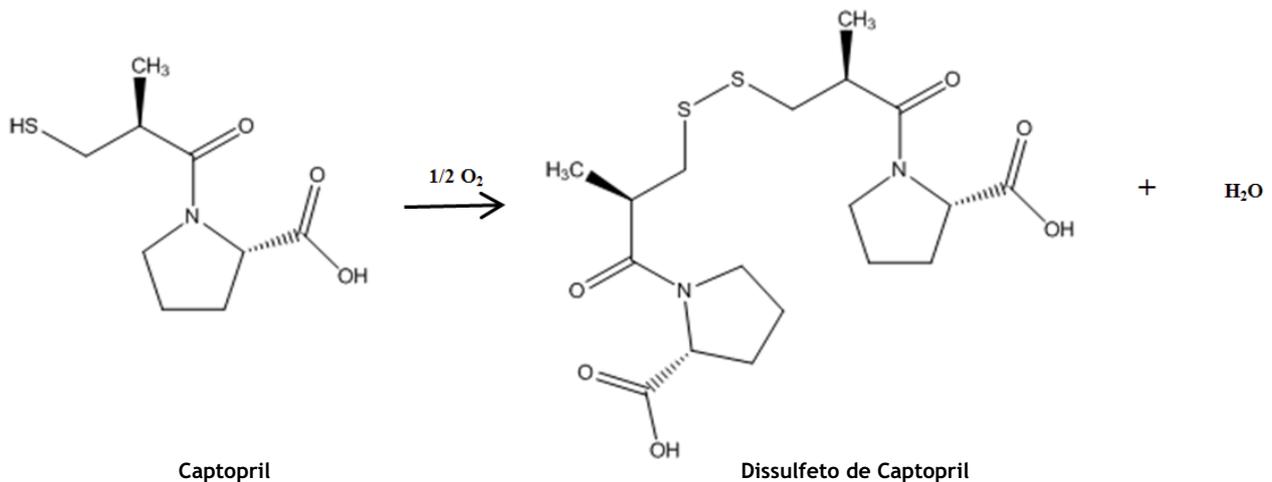
Com a pandemia da COVID-19, aprofundaram-se os estudos da relação do uso de medicamentos que atuam no SRAA, principalmente os inibidores de ECA, com a evolução da infecção, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 utiliza os receptores ECA2 para acessar a célula. A interação entre a proteína *Spike* e o receptor ECA2 pode ser determinante para a transmissibilidade do vírus, replicação e severidade da doença. Até o presente, recomenda-se manter a terapia com esta classe de anti-hipertensivos considerando os riscos na suspensão dos medicamentos<sup>7,8,9</sup>.

O CP,  $C_9H_{15}NO_3S$ , apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou quase branco, é facilmente solúvel em água, metanol e cloreto de metileno e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos<sup>10</sup>. É um ácido diprótico com duas constantes de dissociação 3,7 e 9,8, referentes ao ácido carboxílico e ao grupo sulfidril, respectivamente<sup>11,12</sup>.

O CP é susceptível à degradação, pela via oxidativa, formando o DSCP, que é seu principal produto de degradação, em que através da reação envolvendo a função tiol, 1/2 mol de oxigênio é suficiente para degradar 2 mol de CP em temperatura e umidade elevadas, conforme ilustrado na Figura 1<sup>10</sup>.

A selagem de um *blister*, que acondiciona a forma farmacêutica, é uma etapa muito crítica no processo produtivo. O comprimido deve estar bem lacrado, com a embalagem constituída de material impermeável ao oxigênio e à umidade, evitando, assim, a formação de prováveis produtos de degradação<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, comprimidos de CP analisados quanto ao teor de DSCP tiveram resultados insatisfatórios em vários lotes de diferentes indústrias farmacêuticas, conseqüentemente, foram suspensos ou interditados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>14</sup>. A concentração de DSCP está relacionada à diminuição da quantidade de CP<sup>5</sup> e a um odor desagradável e paladar metálico<sup>15</sup>. Por esta razão, verificou-se a importância de determinar DSCP na forma farmacêutica sólida - comprimido, cujo limite máximo permitido é de 3,0%, segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (FB 6ª ed.)<sup>10</sup>.



Fonte: Adaptada de Freitas<sup>13</sup>.

Figura 1. Formação do produto de degradação dissulfeto de captopril por oxidação.

O odor é uma propriedade física organoléptica de uma substância química<sup>10</sup> e, para determinar esta propriedade, efetua-se a análise sensorial que é uma técnica consagradamente utilizada no controle de qualidade dos alimentos. Neste teste, se utilizam os órgãos do sistema sensorial como “instrumentos” de medida a fim de avaliar a aceitabilidade de consumidores e medir alterações perceptíveis que afetam as características sensoriais do produto<sup>16</sup>. Embora esta aplicação seja mais usual para alimentos, ela também tem sido empregada para produtos farmacêuticos na fase de desenvolvimento de formulações, na correção da palatabilidade de fármacos amargos com sabor desagradável, no emprego de flavorizantes e no controle de qualidade do produto final. O comprimido de CP naturalmente exala odor de enxofre e isso, somado a um discreto paladar metálico, torna relevante a investigação, devido a estarem relacionados à quantidade elevada do seu produto de degradação, o DSCP, o qual colabora em reduzir a adesão terapêutica e, até mesmo, o abandono do tratamento medicamentoso.

A bula do medicamento é considerada uma via de comunicação entre o fabricante e o paciente, para informar e orientar a prescrição, a preparação, a administração, a advertência entre outros esclarecimentos necessários para o uso seguro do medicamento e o tratamento eficaz<sup>17</sup>. A bula do CP deve trazer a descrição do aspecto do comprimido, a cor, o odor, o sabor e a possibilidade de aparecimento de odor acentuado ou alterado. Estas descrições são importantes ao esclarecimento da integridade física do comprimido, bem como suas restrições e cuidados, permitindo, assim, o seu uso adequado. Neste trabalho verificou-se a importância de avaliar a existência destas informações nas bulas dos diferentes fabricantes<sup>18</sup>.

O Instituto Adolfo Lutz, Laboratório Oficial do Governo do Estado de São Paulo, por meio do Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos (NFQM) recebe produtos colhidos pela Vigilância Sanitária que foram lançados no mercado e apresentaram suspeitas de não conformidade pós-comercialização, dentre as

quais, recebeu amostras de medicamentos com alterações de odor ou sabor de comprimidos de CP registradas por profissionais de saúde de Unidades Básicas de Saúde (UBS) devido a queixas por pacientes. As análises conduzidas em HPLC seguiram o compêndio oficial (FB 6<sup>a</sup> ed.) que, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n<sup>o</sup> 166, de 24 de julho de 2017, devem ter suas metodologias analíticas parcialmente validadas<sup>10,19</sup>.

Este trabalho teve como principais objetivos realizar a determinação do produto de degradação DSCP em comprimidos de CP 25 mg distribuídos pelos setores público e privado no município de São Paulo, verificar se o teor de DSCP tem correspondência com odor despreendido dos comprimidos por meio de teste de percepção olfativa, e avaliar o conteúdo das bulas, de diferentes fabricantes, quanto a descrição das características do medicamento (odor), entre outras propriedades.

## MÉTODOS

### Amostras

Foram analisadas 13 amostras de comprimidos de CP de 25 mg. Duas amostras, de mesmo fabricante, colhidas pela Coordenadoria de Vigilância em Saúde do município de São Paulo para análise fiscal, destas uma estava associada à queixa técnica de descontinuidade do tratamento com o indicativo de forte odor, sendo assim, rejeitada para uso pelo paciente e a outra amostra estava associada a verificação da qualidade. Com intuito de adquirir o maior número possível de marcas disponíveis no setor privado das principais redes varejistas e farmácias de pequeno porte do município de São Paulo, dez amostras foram adquiridas na rede, sendo nove medicamentos genéricos de fabricantes diferentes e um medicamento similar. Analisou-se também uma amostra com validade expirada há 17 anos, na época de sua fabricação categorizada como medicamento de referência. Esta amostra estava acondicionada em blíster dentro do cartucho original do fabricante, com aspecto preservado.



### Equipamentos, reagentes e padrões

Foram utilizados: ultrassom Unique Ultrasonic Cleaner, bomba a vácuo GoldSun modelo 0411, agitador mecânico Burrell®, estufa de secagem Binder® e balança analítica Mettler Toledo modelos AL204 e MT5, ácido fosfórico (Merck®), metanol grau HPLC (Vetec®) e água purificada pelo sistema Purilab Classic (Elga®); substância química de referência (SQR) do CP (INCQS) e DSCP (USP).

Para validação do método, foram utilizados: ácido clorídrico HCl (Merck®), hidróxido de sódio NaOH (Synth®), peróxido de hidrogênio H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Dinâmica®), cloreto de ferro III FeCl<sub>3</sub> (LabSynth®) e cloreto de sódio NaCl (Synth®). O placebo foi formulado com os seguintes reagentes: amido de milho (Adicel®), lactose monoidratada (Synth®), celulose microcristalina (Avicel®), croscarmellose sódica (Roquette®), dióxido de silício (Adicel®), ácido esteárico (Synth®).

Foram verificados os excipientes utilizados pelos diferentes fabricantes e preparado placebo que continha os excipientes em comum.

### Metodologia analítica por HPLC

Utilizou-se cromatógrafo líquido Waters modelo Alliance 2695 (Mildford, MA, USA), com degaseificador, forno de colunas, bomba quaternária, detector DAD e *software* de comando Empower 3. As condições cromatográficas seguiram as recomendações da FB 6ª ed. e foram: comprimento de onda de 220 nm; coluna cromatográfica da Waters Spherison® 250 x 4,6 mm, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (C18), partículas de 5 µm, com temperatura ambiente; fluxo da fase móvel de 1,0 mL/min e volume de injeção de 20 µL. A fase móvel foi composta por uma mistura de solução 0,1% v/v de ácido fosfórico e metanol (45:55 v/v), mesma composição e proporção usada como diluente no preparo de soluções de padrão, amostra e nos ensaios de degradação.

### Preparo da solução padrão

Preparou-se uma solução contendo 1,00 mg/mL de CP e 0,03 mg/mL de DSCP.

### Preparo da solução amostra

Realizou-se a determinação de peso de 20 comprimidos, pulverizou-se, transferiu-se uma quantidade do pó equivalente a 50 mg de CP para balão volumétrico de 50 mL e acrescentou-se 30 mL de diluente. O balão foi levado a banho de ultrassom por 15 min e em seguida para agitador mecânico durante 15 min. Completou-se o volume do balão com diluente e filtrou-se (concentração final teórica: 1 mg/mL de CP).

### Validação

Conforme a RDC nº 166/2017, a validação parcial de uma metodologia publicada em compêndio oficial exige que sejam avaliados os parâmetros exatidão, precisão e seletividade de modo a demonstrar a adequabilidade ao uso pretendido. Como se trata de um método analítico destinado à quantificação de impureza,

a validação parcial incluiu o parâmetro limite de quantificação. Adicionalmente, realizou-se a avaliação da linearidade do método analítico. Para demonstrar a adequabilidade do método, elencou-se para a validação a amostra de CP comprimidos 25 mg que apresentou menor concentração do teor de DSCP (RDC nº 166 de 2017)<sup>19</sup>.

### Exatidão

A exatidão foi verificada nos termos de recuperação pelo método de adição de padrão. Prepararam-se três concentrações (baixa, média e alta) sendo três réplicas de cada nível. Pesou-se, em triplicata, para nove balões volumétricos de 50 mL, amostra na concentração de 80%, 100% e 120%, o equivalente a 50 mg de CP, adicionado 2 mL de solução padrão de CP (1 mg/mL) e 30 mL do diluente, em cada balão e submetidos a 15 min de ultrassom e agitação mecânica por mais 15 min e completado com diluente.

### Precisão

A repetibilidade foi realizada com mesmo procedimento de medição, mesmo analista, mesmo instrumento, sob as mesmas condições ambientais, assim como a precisão intermediária, porém com analistas diferentes. As repetições foram independentes com seis determinações de 1,00 mg/mL de CP e fortificadas com solução padrão de DSCP na concentração final de 0,03 mg/mL. Foram calculadas as médias das determinações e a estimativa dos desvios-padrão relativos (DPR%).

### Seletividade

A fim de demonstrar ausência de interferência de produtos de degradação, conforme preconiza a RDC nº 166/2017 sobre a validação de métodos analíticos, a RDC nº 53, de 4 de dezembro de 2015 e o Guia 4 de 2015<sup>20,21</sup> sobre o estudo de degradação forçada, a amostra, o placebo e o padrão foram expostos a sete condições de degradação em meio ácido e alcalino, oxidação, íons metálicos calor, luz e umidade, como demonstrado na Tabela 1.

Foram pesadas as amostras conforme item “Preparo da solução amostra” (quantidade do pó equivalente a 50 mg de CP), e o padrão e o placebo foram preparados conforme item “Preparo de padrão e placebo”, todos foram individualmente transferidos para balão volumétrico de 50 mL. Para as condições de hidrólise ácida, básica, oxidação e íons metálicos, foram adicionados 5 mL (10% do volume do balão volumétrico de 50 mL) das soluções degradantes: HCl 1,00 M, NaOH 0,10 M, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3,0%, FeCl<sub>3</sub> 0,05 M. Para a condição de calor, os balões foram colocados em estufa a 60°C. Para a condição de exposição solar, os balões ficaram próximos à janela do laboratório por três dias consecutivos com temperatura controlada na faixa de 25,0 ± 5,0°C. Para o ensaio de umidade, os balões sem tampas foram colocados no dessecador contendo solução salina saturada (40,0% p/p de NaCl em água) na parte inferior abaixo do suporte, em seguida, foi colocada a tampa do dessecador e transferido para estufa à temperatura controlada de 30°C. Este procedimento foi uma alternativa proposta por Connors (1986) ainda comumente utilizada na ausência de estufas com controle de umidade para degradação com calor úmido<sup>23</sup>.



Tabela 1. Condições estressantes de degradação da amostra, padrão e placebo.

Degradante	Modo de degradação	Temperatura	Tempo de exposição e coleta
Hidrólise ácida	Solução de HCl a 1,00 M	Ambiente	0 h, 3, 7 e 10 (dias)
Hidrólise básica	Solução de NaOH a 0,10 M	Ambiente	0 h, 2, 6 e 9 (dias)
Oxidação	Solução de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> a 3,0%	Ambiente	0 h, 24 h, 72 h
Íons metálicos	Solução de FeCl <sub>3</sub> a 0,05 M	Ambiente	0 h, 24 h
Calor	Estufa	60°C	0 h, 3, 7 e 10 (dias)
Luz	Exposição solar	Ambiente	0 h, 24 h, 72 h
Umidade	Dessecador com solução salina saturada, em estufa e UR 75%	30°C	0 h, 3, 7 e 10 (dias)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

HCl: ácido clorídrico; h: hora; NaOH: hidróxido de sódio; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrogênio; FeCl<sub>3</sub>: cloreto de ferro.

As coletas foram realizadas de acordo com os tempos de exposição e coleta apresentados na Tabela 1, exceto o padrão e o placebo, cujas coletas foram realizadas na condição não degradada (tempo zero) e no último tempo de coleta. Em seguida, a todos os balões de amostras, padrão e placebo, foram adicionados 30 mL de diluente. O balão foi levado para ultrassom, agitador mecânico e completou-se o volume com diluente, conforme procedimento de preparo de amostra. A análise para verificar a degradação foi realizada no mesmo dia para a coleta do tempo zero (0 h), e para as demais coletas a análise foi realizada nos dias ou horários de acordo com a Tabela 1.

Todas as etapas de procedimento foram realizadas sob proteção da luz (exceto para degradação fotolítica). Para evitar a formação de compostos secundários, as amostras de hidrólise não foram neutralizadas, assim como na degradação oxidativa foi empregado 10% de metanol<sup>22</sup>.

As amostras foram analisadas frente a uma solução padrão de controle recém-preparada e sem tratamento de degradação. Os tempos máximos de exposição, ou seja, os *end-points* para cada condição estressante, foram definidos com base no guia da WHO TRS 929 - Anexo 5<sup>24</sup>.

#### Preparo do placebo

Para preparo do placebo foram utilizados como referência os limites estipulados pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) no *Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products*, em que são descritas as potências máximas por dose unitária dos excipientes de uma formulação<sup>25</sup>. Desta forma, os excipientes descritos em bula foram pesados na sua potência máxima e misturados em balão volumétrico.

#### Linearidade, limites de quantificação e detecção

Foram preparadas em triplicata, de maneira independente sete concentrações do SQR de DSCP (0,006; 0,021; 0,024; 0,027; 0,030; 0,033; 0,036 mg/mL) e de CP (0,5; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2 mg/mL) para a avaliação da linearidade. O limite de quantificação foi estimado utilizando os dados de regressão linear da curva de calibração e a equação  $LQ = (10 \times \text{intercepto}/\text{coeficiente angular})$ . O LD foi calculado baseado no LQ, dividindo o LQ por 3,3. A reta de regressão linear foi obtida por correlação pelo método dos mínimos quadrados.

#### Análises estatísticas

Foi utilizado o *software* Minitab® para conduzir os cálculos estatísticos. A análise de variância (ANOVA,  $p < 0,05$ ) foi realizada, o DPR foi definido como aceitável quando  $< 5\%$ , coeficiente de correlação acima de 0,990 e coeficiente angular diferente de zero.

#### Aspecto e percepção do odor

Quanto ao aspecto dos comprimidos de cada amostra, foram avaliadas as seguintes características: cor, formato, face côncava ou lisa, sulcado ou não, e a descrição da superfície do comprimido.

Quanto ao teste organoléptico: nove analistas do laboratório procederam ao teste, com hora marcada e sem nenhuma interrupção, em ambiente isolado, limpo e livre de interferência de odores, por meio da percepção de odor de enxofre exalado dos comprimidos logo após estes serem retirados do *blister*, sua embalagem primária.

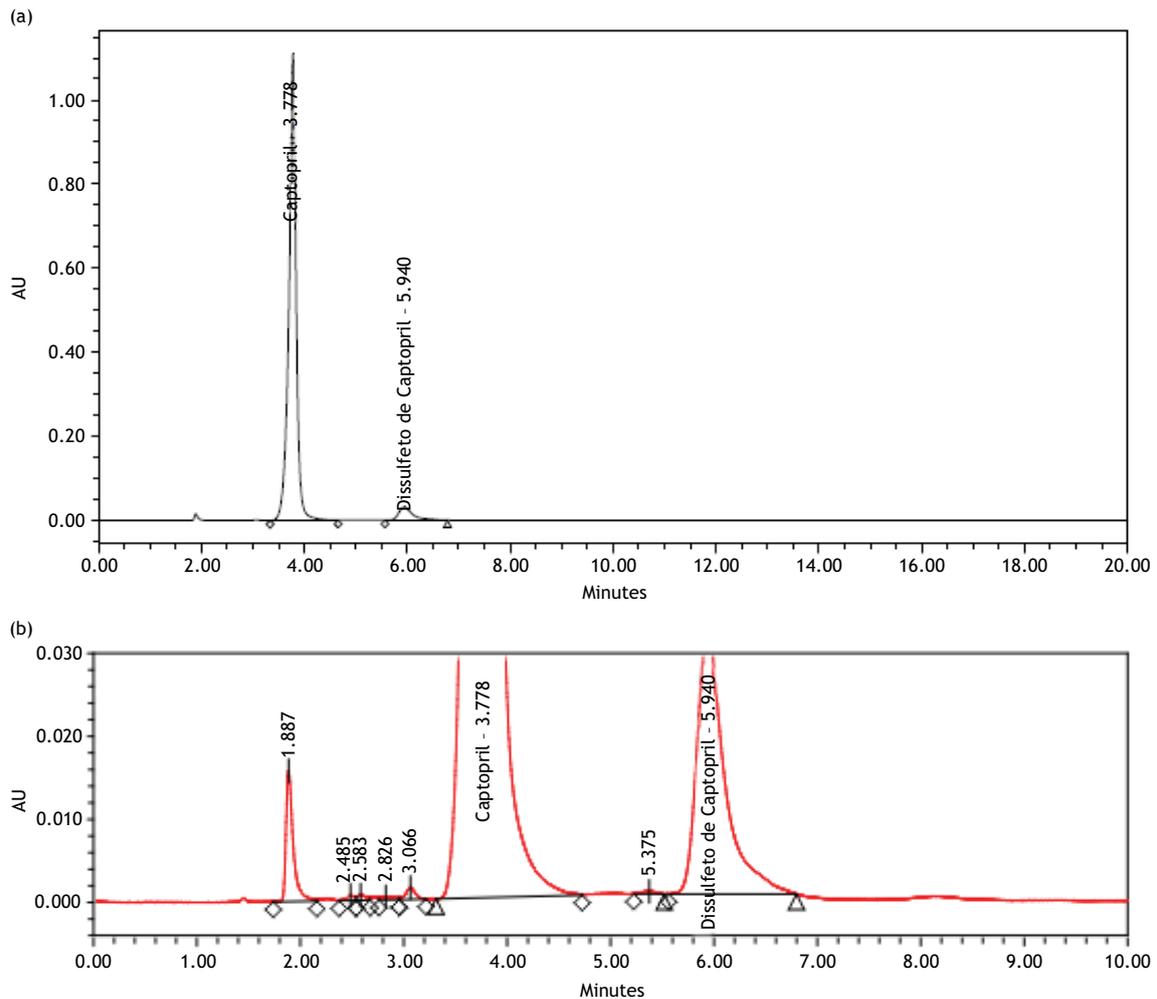
Uma tabela destinada ao resultado de 13 amostras não identificadas foi entregue a cada analista para registro da percepção do odor de enxofre como: não perceptível, perceptível ou forte odor de enxofre, sendo que *não perceptível* corresponde a nenhuma ou ausência de percepção do odor de enxofre na amostra de comprimido; *perceptível*, ligeira ou sutil percepção do odor de enxofre e *forte odor de enxofre* seria a percepção do odor de enxofre de modo mais evidente, o odor é mais intenso do que o item anterior.

As bulas das amostras foram enumeradas de um a 13, e avaliadas quanto a descrição das características do medicamento e cuidados no armazenamento. Os dizeres das bulas quanto às informações sobre odor e eficácia do produto, foram confrontados com os resultados de teores obtidos de DSCP.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Adequabilidade do sistema

Foram injetadas cinco replicatas da solução padrão nas concentrações 1,00 mg/mL de CP e 0,03 mg/mL de DSCP, com DPR de 0,14% e 0,27%, respectivamente, sendo menor que DPR 2,00% conforme preconiza a FB 6ª ed. Os tempos de retenção relativos foram de 3,778 min. para CP e 5,940 min. de DSCP (Figura 2)



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 2. (a) Cromatograma de adequabilidade do sistema com os picos dos padrões de captopril  $t_r = 3,778$  min e dissulfeto de captopril  $t_r = 5,940$  min; (b) Zoom do cromatograma exposto na Figura 2a.

com resolução entre os picos de 5,37, acima de 2 exigido pela monografia. Ainda foram verificados número de pratos teóricos de 3.270 e 3.106 e assimetria de 1,27 e 1,57 para CP e DSCP, respectivamente. Esses dados demonstram que o método fornece resultados confiáveis para a corrida analítica, atendendo aos parâmetros de adequabilidade do sistema.

#### Validação da metodologia

A exatidão do método foi conduzida a fim de verificar a recuperação do CP (SQR), sendo este adicionado em quantidades conhecidas à solução da amostra. Obteve-se resultados de 99,59%, 98,64% e 96,26% para concentrações baixa, média e alta, respectivamente, atendendo à especificação adotada de 90% a 110%<sup>10</sup>. O DPR encontrado foi de 0,5% indicando não haver dispersão entre as injeções de cada concentração.

Os resultados da repetibilidade e da precisão intermediária do método foram demonstrados pela dispersão dos resultados, calculando-se a média e o DPR. Tratando-se de um

método para a quantificação de impurezas, as amostras foram fortificadas com concentrações conhecidas do padrão de DSCP. A aplicação do teste  $F$  nos resultados para CP e DSCP apresentou  $F$  calculado, menor que  $F$  crítico e  $p$ -value superior a 0,05, confirmando que não houve diferença estatística entre os valores de repetibilidade e de precisão intermediária (Tabela 2).

A seletividade é a habilidade do método em separar o composto de interesse de componentes que estão presentes na amostra, ou seja, evidenciar que não ocorre coeluição com os ativos estudados CP e DSCP. Para tanto, a amostra foi estressada nas condições de oxidação, luz, calor, hidrólise ácida e básica, umidade e íons metálicos, a fim de verificar se os produtos formados não interfeririam na identificação.

Os picos de CP e DSCP apresentaram pureza espectral satisfatória no produto acabado, uma vez que o *purity angle* foi menor que *purity threshold*, indicando não haver coeluição com os produtos de degradação, como demonstrado na Figura 3.

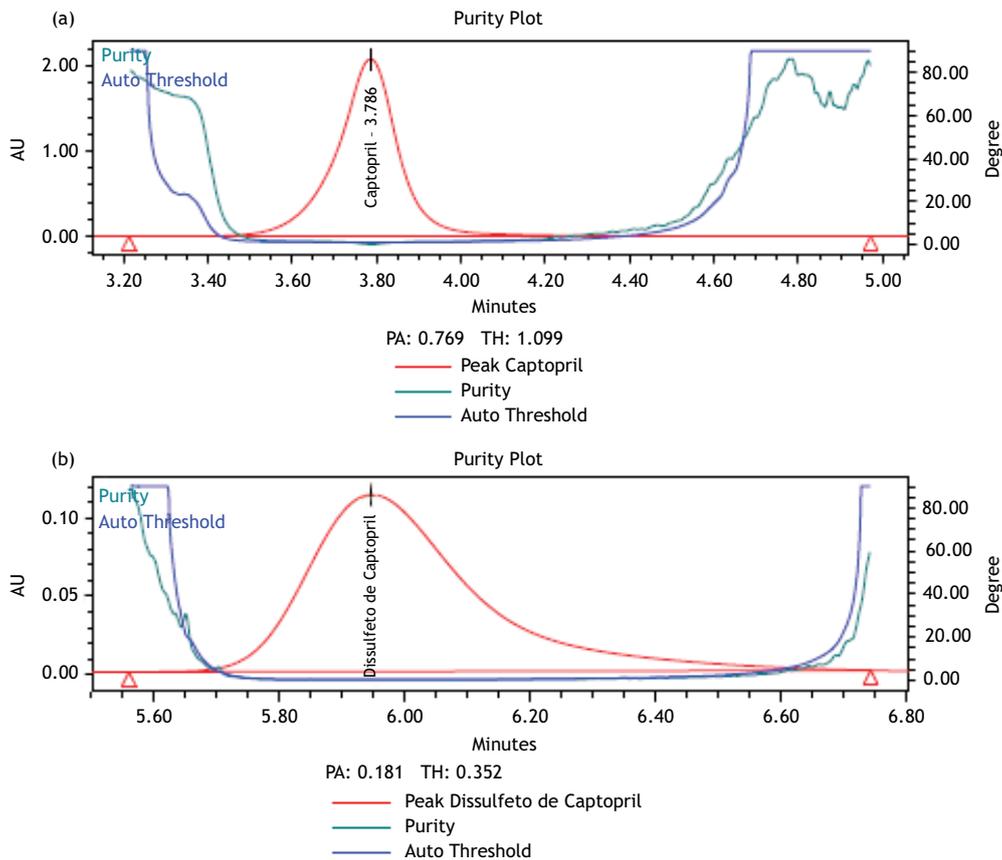


Tabela 2. Resultados da repetibilidade e precisão intermediária, testes F de captopril e dissulfeto de captopril.

	Repetibilidade		Precisão intermediária		Teste F		
	média	DPR	média	DPR	F calculado	F crítico	p-value
CP	98,06	0,59	97,35	1,42	2,5081	4,3009	0,1275
DSCP	0,69	0,74	0,69	1,38	0,8745	4,3009	0,3599

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

CP: captopril; DSCP: dissulfeto de captopril; DPR: desvio-padrão relativo.



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 3. Os cromatogramas de pureza de pico do captopril (a) e dissulfeto de captopril (b), desenvolvidos no método otimizado e validado.

A seletividade também foi avaliada comparando os cromatogramas obtidos das amostras frente aos das SQR e do placebo previamente preparado em laboratório. Foram injetados no sistema o placebo controle, sem degradação, e o placebo após o teste de estresse no último tempo de coleta para cada condição. O placebo não apresentou sinal durante as corridas cromatográficas em nenhuma das condições estudadas.

Após 24 h de exposição à hidrólise básica (NaOH 1M), observou-se que o pH desta solução resultava na formação de picos cromatográficos duplos (espécies ionizadas e não ionizadas), optando-se por uma solução de degradação mais branda com NaOH 0,1 M. Por essa razão, os tempos de coleta para a hidrólise básica foram atrasados em um dia com relação às outras condições.

Como podem ser observadas na Tabela 3, as condições de oxidação, íons metálicos e hidrólise básica foram as mais significativas na degradação de CP e consequente formação de DSCP, demonstrando existir uma cinética de reação rápida. O CP apresentou-se resistente a altas temperaturas, exibindo uma degradação de 15% apenas após 10 dias de exposição a 60°C. O CP pode ser considerado estável em solução ácida, frente a umidade e não apresentou fotossensibilidade. Para as condições de luz, umidade, calor e hidrólise ácida, nas primeiras 72 h de exposição, os teores de CP e DSCP se mantiveram dentro de estreita variação, não sendo significativas do ponto de vista de degradação. Os testes de degradação não resultaram em picos cromatográficos que interferiram na leitura de CP e DSCP.

O método apresentou linearidade para o CP na faixa de 0,5 a 1,2 mg/mL com coeficiente de correlação  $R = 0,9988$  e equação da



Tabela 3. Resultados encontrados em porcentagem da degradação do captopril e da formação do dissulfeto de captopril conforme condições estressantes.

Teor do ativo (%)	Tempo de coleta	Oxidação	Luz	Hidrólise ácida	Hidrólise básica	Calor	Umidade	Íons metálicos
Captopril (%)	0 h	96,17	94,53	94,77	100,42	95,84	103,34	103,34
	24 h	73,72	99,29	-	30,71	-	-	44,28
	72 h	65,48	97,65	97,20	-	97,87	105,17	-
	6 d	-	-	-	ND	-	-	-
	7 d	-	-	96,13	-	95,48	104,67	-
	9 d	-	-	-	ND	-	-	-
	10 d	-	-	95,56	-	80,04	103,40	-
	0 h	0,35	0,26	0,61	0,56	0,11	0,65	0,65
	24 h	22,61	0,32	-	50,29	-	-	42,89
	72 h	29,36	0,29	1,26	-	0,44	0,66	-
Dissulfeto de captopril (%)	6 d	-	-	-	74,94	-	-	-
	7 d	-	-	1,55	-	0,42	0,60	-
	9 d	-	-	-	76,38	-	-	-
	10 d	-	-	1,88	-	12,61	0,64	-

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.  
h: horas; d: dias; ND: não detectado.

reta  $y = (1,19 \times 107)x + 2,30 \times 103$  (considerando  $y$  a área do pico e  $x$  a concentração em mg/mL) na faixa de 0,006 a 0,036 mg/mL de DSCP com  $R = 0,9981$  e equação da reta  $y = (1,48 \times 107)x + 1,51 \times 104$ .

O LQ foi estimado utilizando os dados de regressão linear para cada ativo ( $LQ = 10 \times \text{intercepto}/\text{coeficiente angular}$ ), sendo 0,050 e 0,003 mg/mL para CP e DSCP, respectivamente. O LD calculado como  $LD = LQ/3,3$ , foi de 0,0152 mg/mL para CP e 0,909 µg/mL DSCP.

A validação da metodologia de determinação de CP e DSCP por cromatografia líquida demonstrou que o método é adequado para análise das amostras de comprimidos de CP 25 mg.

### Aspecto

Realizou-se a inspeção visual das amostras quanto à uniformidade de coloração dos comprimidos, comprimidos faltantes no blister, quebrados ou trincados, e qualquer outra alteração aparente. De acordo com a análise, os comprimidos dos lotes 1 a 13 apresentaram resultados satisfatórios com formato circular, com ausência de comprimidos quebrados ou rachaduras, e superfície lisa. Mesmo a amostra vencida, apresentou características dentro das especificações. De acordo com a FB 6ª ed., os comprimidos devem apresentar superfície íntegra homogênea, com coloração característica, lisa e brilhante, sendo destituída de defeitos, como falhas, fissuras e contaminação<sup>10</sup>.

### Determinação de peso e dos teores de CP e DSCP

No ensaio de determinação de peso para comprimidos não revestidos, com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg a máxima variação aceita é de  $\pm 7,5\%$ <sup>10</sup>. Esse ensaio possibilita verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade

de peso. Nenhum dos medicamentos estudados apresentou resultados fora do critério de aceitação para o ensaio.

A determinação do teor de DSCP foi realizada de acordo com a monografia da FB 6ª ed., entretanto, não foi encontrado em literatura científica nenhum estudo que realizasse a relação do teor deste produto de degradação com a percepção de seu odor.

De acordo com a especificação da FB 6ª ed., o teor de CP de um medicamento deve estar entre 90,0% e 110,0% da quantidade declarada no rótulo de  $C_9H_{15}NO_3S$ , e o limite máximo de DSCP é de 3,0%. Os 13 medicamentos estudados apresentaram teor de CP dentro da faixa de aceitação. Conforme a Tabela 4, é possível observar que o teor de DSCP para o medicamento vencido (lote 1) foi de 4,4%, entretanto, como este foi utilizado apenas como referência para avaliar a evolução da formação do produto de degradação, não se pode considerar um resultado insatisfatório. As cores da Tabela 4 estão associadas na Figura 4, tanto em relação à informação em bula quanto ao odor por amostra.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são um importante avanço terapêutico no tratamento de pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva<sup>26</sup>.

Segundo relatos da literatura, somente o CP livre é farmacologicamente ativo. No entanto, o DSCP ao ser metabolizado pode sofrer interconversões reversíveis, resultando em CP, que também pode apresentar ação farmacológica<sup>26,27,28</sup>, porém com tempo de meia vida diferente daquela em que o paciente ingeriu a medicação. A longo prazo, isso pode afetar o tratamento farmacológico, pois leva a concentrações aumentadas de CP total, provavelmente devido ao acúmulo de metabólitos de CP<sup>26</sup>. Ao mesmo tempo, a análise do teor de DSCP acima do especificado indica que houve



uma maior degradação da substância ativa. Em altas concentrações no organismo, o DSCP causa sintomas como náuseas, tonturas e mal-estar parecidos aos compostos quimicamente semelhantes a ele, como dissulfeto de carbono<sup>29</sup>. Diante destes fatos, se faz importante o controle de DSCP no medicamento.

#### Percepção de odor vinculada às informações da bula

As bulas das 13 amostras foram analisadas quanto às informações sobre a possível presença de odor de enxofre. Em sete amostras, observou-se concordância nas informações, sendo elas: “os comprimidos de captopril podem apresentar um leve odor de enxofre, o que não diminui sua eficácia”. Considera-se que este texto seria o mais completo, sanando as possíveis dúvidas que os pacientes ou os profissionais de saúde teriam ao utilizar ou orientar sobre o medicamento. O leve odor descrito em bula seria o

Tabela 4. Resultados dos teores de captopril e de dissulfeto de captopril para 13 amostras de comprimidos de CP 25 mg.

Amostra	Teor de captopril (%)	Teor de dissulfeto captopril (%)
1 (vencido)	92,57	4,37
2 (Vigilância)	96,38	0,58
3 (Vigilância)	96,02	0,52
4	98,8	0,26
5	95,3	0,64
6	91,47	0,48
7	95,6	0,41
8	90,64	0,52
9	100,55	0,18
10	99,22	0,15
11	95,94	0,26
12	97,37	0,16
13	91,33	1,79

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Especificação em % de CP: 90,0% e 110,0%; Limite máximo de DSCP: 3,0%  
A1: amostra vencida, A2 e A3: amostras advindas da Vigilância Sanitária, A4 - A13: amostras adquiridas no comércio.

mesmo que categorizamos de “odor perceptível” para o ensaio de percepção de odor.

Entretanto, para as demais amostras, a informação foi incompleta ou até mesmo inexistente, como para três bulas analisadas, conforme Figura 4. Desta forma, verificou-se que não houve homogeneidade entre as informações das bulas dos diferentes fabricantes, sobre as descrições de odor, evidenciando-se a falta de padronização nos textos nas bulas dos medicamentos comercializados. É possível inferir que não houve exigência da uniformização destas informações por parte das autoridades sanitárias. A uniformização do conteúdo das bulas certamente traria uma valiosa contribuição para a confiança estabelecida a respeito da segurança desse medicamento.

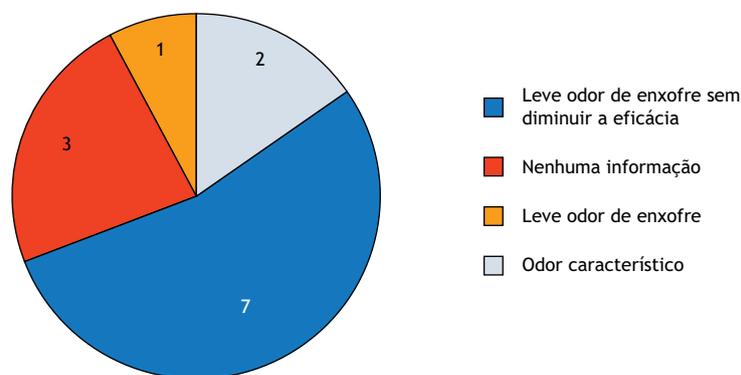
Quanto ao ensaio de percepção do odor de enxofre exalado dos comprimidos recém-retirados do blíster, cada analista preencheu individualmente a tabela na qual estavam classificados os odores em: não perceptível, perceptível e forte odor.

De acordo com a Figura 5, observam-se os resultados obtidos de teor de dissulfeto e a classificação do odor, nas amostras analisadas. Verificou-se forte odor nas amostras com teor de DSCP acima de 0,5%, indicando haver uma correlação entre a percepção de odor e o aumento da concentração do produto de degradação formado a partir do CP, o DSCP, conforme descrito por Peixoto et al.<sup>5</sup>.

As características físicas e organolépticas das formas farmacêuticas como odor, sabor, aparência, dureza, uniformidade e taxa de dissolução nos comprimidos podem se alterar com o tempo, entretanto, a estabilidade dos produtos farmacêuticos deve se manter dentro das especificações previamente estabelecidas ao longo do prazo de validade.

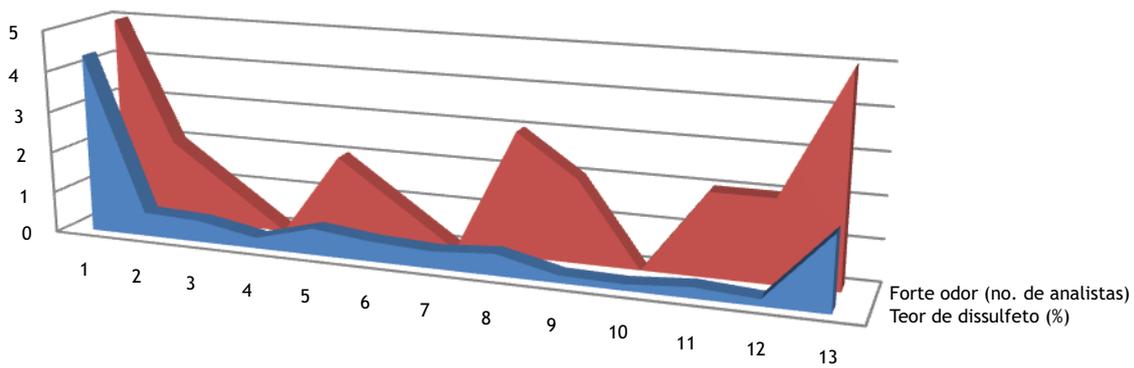
É importante ressaltar que a correlação entre odor de enxofre e teor de DSCP tem, neste estudo, aspecto investigativo. Não se espera adotar este ensaio como parte da rotina no controle de qualidade, apesar da aplicação do teste organoléptico ter a finalidade de avaliar as características sensoriais de odor de enxofre e palatabilidade metálica da formulação.

Embora a presença de odor nem sempre possa indicar alteração no efeito farmacológico, é imprescindível monitorar e manter a



Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 4. Distribuição da presença de informações nas bulas analisadas quanto ao odor de enxofre.



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
■ Teor de dissulfeto (%)	4,37	0,58	0,52	0,26	0,64	0,48	0,41	0,52	0,18	0,15	0,26	0,16	1,79
■ Forte odor (no. de analistas)	5	2	1	0	2	1	0	3	2	0	2	2	5

Fonte: Elaborada pelos autores, 2021.

Figura 5. Correlação entre os resultados de teor de dissulfeto de captopril (DSCP) e classificação como forte odor para as 13 amostras de comprimido analisadas.

concentração do produto de degradação nos limites especificados. E, ainda, sabe-se que a confiança do paciente no medicamento pode tornar-se prejudicada caso as características físicas ou organolépticas, entre outras características perceptíveis ao paciente, sejam alteradas<sup>30</sup>. A percepção do paciente quanto ao odor de enxofre, mesmo estando na concentração do produto de degradação dentro do limite tolerado, pode levar à rejeição do medicamento por falta de confiança, prejudicando o tratamento da hipertensão.

Quando o paciente abandona o tratamento de sua enfermidade porque não confia na qualidade do medicamento, acaba gerando prejuízos ao SUS, uma vez que o recurso público investido na compra para distribuição gratuita será desperdiçado, além do fato de que a doença (aguda ou crônica) não controlada poderá se agravar, resultando em prejuízos à saúde do paciente, necessitando de tratamentos de maior custo como internações, invalidez ou chegando fatalmente ao óbito.

## CONCLUSÕES

As amostras avaliadas apresentaram resultados satisfatórios quanto aos ensaios de: aspecto, determinação de peso, teor

de CP e de DSCP, conforme critérios oficiais de aceitação. A amostra vencida apresentou teor de DSCP em 4,4%, acima da especificação, conforme esperado. Foi utilizada apenas como referência, para observar a formação do produto de degradação com o tempo, excluindo-a dos critérios de aceitabilidade. Verificou-se a falta de homogeneidade nas informações das bulas, entre as amostras estudadas, sobre a descrição de odor nos comprimidos. Os usuários do medicamento bem como os profissionais da saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) precisam ser informados por meio deste importante meio de comunicação, “as bulas”, que o comprimido de CP exala odor de enxofre, como uma característica peculiar do medicamento. É possível inferir que a percepção de odor de enxofre nos comprimidos está diretamente relacionada ao aumento da concentração de DSCP, considerando que os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como desvios de qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionadas a problemas de estabilidade do medicamento. Pode-se verificar a importância da monitoração do produto de degradação, DSCP, em comprimidos de CP como uma contribuição à promoção, proteção e recuperação à saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS. Assistência farmacêutica no SUS. Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde; 2007.
2. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT et al. 7a diretriz brasileira de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1-83.
3. Rafael K, Faria MGI. Controle de qualidade dos comprimidos de captopril: uma breve revisão literária. Rev Uningá Rev. 2013;16(2):49-53.
4. Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. Rev Ciencias Farm Basica Apl. 2005;26(3):221-5.
5. Peixoto MM, Santos Junior AF, Santos CAA, Caetité E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana - BA. Infarma. 2005;16(13/14):69-73.
6. Banker GS, Anderson NR. Tablets. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, organizadores. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1986. p. 293-345.



7. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *New Engl J Med.* 2020;382(17):1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
8. Ferrari F. COVID-19: updated data and its relation to the cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):823-6. <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>
9. Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):283-7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.016>
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
11. Pereira AV, Garabeli AA, Schunemann GD, Borck PC. Determination of dissociation constant (Ka) of captopril and nimesulide: analytical chemistry experiments for undergraduate pharmacy. *Quim Nova.* 2011;34(9):1656-60. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000900029>
12. National Institutes of Health - NIH. Captopril. PubChem. 2021[acesso 5 mar 2021]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril#section=Optical-Rotation>
13. Freitas JRLE. Caracterização dos produtos de degradação do captopril por espectrometria de massas de alta resolução e avaliação da toxicidade após a fotocatalise heterogênea (TiO<sub>2</sub>/UV-C) [dissertação]. Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; [acesso 04 abr 2021]. Disponível em: [https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/4212/1/DISSERTACAO\\_CaracterizacaoProdutosDegradação.pdf](https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/4212/1/DISSERTACAO_CaracterizacaoProdutosDegradação.pdf)
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Busca: dissulfeto de captopril. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 20 fev 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/search?SearchableText=dissulfeto de captopril>
15. Souza JAL, Albuquerque MM, Grangeiro S, Pimentel MF, Santana DP, Simões SS. Quantification of captopril disulphide as a degradation product in captopril tablets using near infrared spectroscopy and chemometrics. *Vibr Spectr.* 2012;62:35-41. <https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2012.04.011>
16. Jorge N. Estudo do comportamento do óleo de girassol e do efeito do dimetil polisiloxano em termoxidção e frituras. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1996[acesso 16 jul 2021]. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/254665>
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Perguntas e respostas sobre bulas. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021[acesso 8 abr 2021]. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/perguntas-e-respostas-sobre-bulas>
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Bulas e rótulos de medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2020[acesso 13 maio 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/bulas-e-rotulos>
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 25 jul 2017.
20. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução RDC N° 53, de 4 de dezembro de 2015. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. *Diário Oficial União.* 7 dez 2015.
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Guia para obtenção do perfil de degradação, e identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015[acesso 17 fev 2018]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738062/Perfil+e+produtos+de+degradação+em+medicamentos.pdf/c18a4857-9a5c-4292-a1bf-07af6cad6902?version=1.01bf-07af6cad6902>
22. Baertschi SW, Alsante KM, Reed R. *Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation.* 2a ed. London: Informa Healthcare; 2011.
23. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists.* 2a ed. New York: John Wiley & Sons; 1986.
24. World Health Organization - WHO. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations: WHO 39th technical report series. Brasília: World Health Organization; 2005.
25. US Food and Drug Administration - FDA. Inactive ingredient search for approved drug products. Silver Springs: US Food and Drug Administration; 2019[acesso 20 ago 2019]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
26. Kubo SH, Cody RJ. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1985;10(5):377-91. <https://doi.org/10.2165/00003088-198510050-00001>
27. Drummer OH, Kourtis S. Bradykinin-potentiating activity of captopril disulphide dimer (SQ 14,551). *Eur J Pharmacol.* 1988;153(1):11-7. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90582-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90582-1)
28. Migdalof BH, Antonaccio MJ, Mc Kinstry DN, Singhvi SM, Lan S-J, Egli P et al. Captopril: pharmacology, metabolism, and disposition. *Drug Metab Rev.* 1984;15(4):841-69. <https://doi.org/10.3109/03602538409041080>



29. Gouvêa RM, Arruda MA, Santos R, Cunha ALC. Avaliação do teor do produto de degradação dissulfeto de captopril em comprimidos de captopril 25mg. Arq Bras Med Nav. 2009;70(1):40-6. <https://doi.org/10.22239/2317-269X.00945>

30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Formulário nacional da Farmacopeia Brasileira. 2a rev. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2012.

---

#### Contribuição dos Autores

Farias FF - Concepção, planejamento (desenho do estudo), aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Trujillo LM - Concepção, planejamento (desenho do estudo) e redação do trabalho. Vieira EA, Gasparin LFO, Yano HM - Aquisição, análise, interpretação dos dados e redação do trabalho. Martins VAP - Redação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final do trabalho.

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Licença CC BY. Com essa licença os artigos são de acesso aberto que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.