

Validação de métodos analíticos na quantificação de comprimidos de Captopril - comparação de metodologias para um programa de garantia de qualidade

Sóstenes Rosa Valentini¹, Willy Arno Sommer² e Graciette Matioli^{1*}

¹Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. ²Departamento de Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Trindade, Cx Postal 476, 88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Autor para correspondência. e-mail: gmatioli@uem.br.

RESUMO. Atualmente, quando todos os caminhos levam à busca da qualidade total, torna-se indispensável conhecer perfeitamente cada fase de um processo produtivo. Neste caso, a validação é a ferramenta adequada para garantir a confiabilidade de instalação de um processo produtivo, de equipamento e, inclusive, da metodologia analítica. Dessa forma, o presente trabalho teve por objetivo analisar os principais aspectos da validação de métodos analíticos na quantificação do captopril. Foi realizada a validação e a comparação dos seguintes métodos: titulométrico por oxido-redução, espectrofotométrico por Folin-Ciocalteu e cromatográfico por cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE. Os atributos de exatidão, precisão, linearidade, especificidade e robustez foram estudados para cada metodologia. Os resultados obtidos demonstraram que o método cromatográfico foi o mais adequado para as análises dos comprimidos de Captopril 25 mg, enquanto que os métodos espectrofotométrico e titulométrico demonstraram valores que satisfazem os critérios de aceitação, porém, com maior variabilidade e menor sensibilidade.

Palavras-chaves: validação, garantia de qualidade, metodologia analítica, captopril, CLAE.

ABSTRACT. Validation of analytical methods for quantifying captopril in tablets– a comparison of methodologies for a quality control program. Nowadays, when all approaches lead to the search for total quality, a thorough knowledge of every stage of a production process is vital. Validation is an appropriate tool to guarantee the reliabilities of: productive process installation, equipment and also analytical methodology. The aim of the present study was to analyze the main aspects of analytical methods validation for quantifying captopril. Validation and comparison of the following methods were carried out: titrimetric for oxide-reduction, spectrophotometry for Folin-Ciocalteu and high-efficiency liquid chromatography - HPLC. The attributes of accuracy, precision, linearity, specificity and robustness were studied for each methodology. The results show that the chromatographic method was the most suitable for Captopril 25 mg tablets evaluation, while the spectrophotometric method and the titrimetric method showed values that satisfied the acceptance criteria, although with higher variability and lower sensitivity.

Key words: validation, quality control, analytical methods, captopril, HPLC.

Introdução

A qualidade dos dados analíticos representa um fator chave no sucesso de um programa de desenvolvimento de uma droga, sendo que o processo e a validação do método analítico apresentam impacto direto na qualidade desses dados. Assim, a metodologia analítica, que já envolvia a exatidão, precisão e especificidade, expandiu-se para as atividades industriais e está agora sob o enfoque da validação (Moretto e Shib, 2000).

O conceito do termo validação era utilizado em análises na Química Analítica Inorgânica, a fim de assegurar dados confiáveis de serem utilizados na descoberta, desenvolvimento e fabricação de produtos farmacêuticos. Atualmente, os dados analíticos também são usados na seleção de drogas em potencial, no desenvolvimento de sua síntese, nos estudos de formulações, no monitoramento da estabilidade de fármacos e nos testes de produtos acabados para liberação.

De acordo com Moretto e Shib (2000), o primeiro registro que se tem do uso oficial do termo validação

encontra-se nas *Good Manufacturing Products - GMPs*, as quais foram publicadas na *Food and Drug Administration - FDA* (1978), porém, somente em 1980, recebeu a seguinte definição: “Validação é o estabelecimento da evidência documentada de que o desenvolvimento de um processo específico permite cumprir com o objetivo para o qual foi desenhado”.

Segundo a *United States Pharmacopeia* 24^a ed – USP XXIV (2000), os analistas não são obrigados a validar sua metodologia analítica, devem verificar se ela é adequada às suas condições de uso. Porém, se não houver um método ou série de métodos devidamente adequados para a avaliação da qualidade dos produtos, o programa de validação terá valor limitado (Pasteelnick, 1993).

Em relação à validação de métodos, Espires (*apud* Garfield, 1994) relata que esta pode ser definida como “o processo pelo qual atributos ou figuras de mérito são determinados e avaliados, sendo estes importantes partes de um programa de garantia de qualidade”. Portanto, o objetivo principal é assegurar que determinado procedimento analítico dê resultados reprodutíveis e confiáveis, que sejam adequados aos fins para os quais tenha sido planejado.

Elementos requeridos para a validação do doseamento

Na literatura oficial, para o ensaio de doseamento, podem ocorrer grandes variações nas suas determinações, desde determinações analíticas altamente exatas, até avaliação subjetiva de atributos. Considerando esta variedade de doseamentos, diferentes métodos necessitam de diferentes programas de validação. A USP XXIV (2000) classifica os métodos analíticos em quatro categorias:

Categoria I: métodos analíticos para a quantificação do maior componente de uma grande quantidade de substâncias químicas ou ingrediente ativo em produto farmacêutico final.

Categoria II: métodos analíticos para a determinação de impurezas em uma grande quantidade de substâncias químicas ou compostos de degradação em produtos farmacêuticos finais. Estes métodos incluem doseamentos quantitativos e testes limites.

Categoria III: métodos analíticos para a determinação de características de desempenho.

Categoria IV: testes de identificação.

De acordo com a categoria do doseamento, há necessidade de se realizar diferentes análises. A Tabela 1 lista os elementos que normalmente são requeridos para cada uma das categorias dos doseamentos.

Generalidades sobre o Captopril

O Captopril é um dos medicamentos anti-hipertensivos mais consumido no Brasil. Constitui-se em um pó cristalino, branco ou levemente amarelado, com leve odor característico de sulfeto, facilmente solúvel em água, etanol, clorofórmio e metanol. Apresenta um ponto de fusão entre 104 a 110°C e é solúvel em soluções alcalinas (The Pharmaceutical Codex, 1994; European Pharmacopeia, 1997).

A hipertensão arterial, segundo Magalhães (1998), é o agravo mais comum na população adulta em todo o mundo e é um fator de risco muito importante para as doenças cardiovasculares, destacando-se o acidente vascular cerebral (AVC).

Os agentes anti-hipertensivos podem ser classificados de acordo com seus locais ou mecanismos de ação como: i) diuréticos; ii) agentes simpáticos; iii) vasodilatadores; iv) bloqueadores dos canais de cálcio; v) inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) e antagonistas do receptor da angiotensina II.

Tabela 1. Elementos de dados requeridos para validação de doseamentos.

Características de desempenho analítico	Doseamento Categoria I	Doseamento Categoria II		Doseamento Categoria III	Doseamento Categoria IV
		Testes quantitativos	Testes limites		
Acuracidade	Sim	Sim	*	*	Não
Precisão	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Especificidade	Sim	Sim	Sim	*	Sim
Limite de Detecção	Não	Não	Sim	*	Não
Limite de Quantificação	Não	Sim	Não	*	Não
Linearidade	Sim	Sim	Não	*	Não
Variação	Sim	Sim	*	*	Não

* Pode ser requerido dependendo da natureza do teste específico.

Fonte: United States Pharmacopeia XXIV (2000)

Todos os inibidores ECA, como o Captopril, bloqueiam de forma eficaz a conversão de angiotensina I em angiotensina II, também, todos possuem a mesma indicação terapêutica, perfis de efeitos adversos e contra-indicação semelhantes. Porém, o Captopril apresenta menor custo e efeito

mais favorável sobre a qualidade de vida. Uma vez que a hipertensão costuma exigir tratamento para toda a vida, estas características melhoram a obediência do paciente (Jackson e Garrison, 1996).

Considerando que o fármaco Captopril foi o primeiro a ser desenvolvido para o tratamento da

hipertensão e apresenta as vantagens acima citadas, o presente trabalho foi planejado de maneira a estudar os diferentes atributos da validação de métodos analíticos na quantificação do mesmo na forma farmacêutica comprimidos e comparar o doseamento deste fármaco por meio de três métodos: *i*) titulométrico por óxido-redução; *ii*) espectrofotométrico por Folin-Ciocalteu e *iii*) cromatográfico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Material e métodos

Dados experimentais

Padrões

As substâncias químicas de referência primária – Captopril e dissulfeto de Captopril, identificadas, respectivamente, com número de lotes 09120 e 09122 USP, apresentou um grau de pureza de 99,99% e 99,99%, enquanto que a substância química de referência secundária identificada com número de lote 249/00 apresentou grau de pureza igual a 98,90%.

Amostras

A amostra da matéria-prima Captopril, identificada com número de lote 00141 B apresentou grau de pureza 99,64%. A partir desta amostra e das substâncias de grau farmacêutico utilizadas na manipulação da formulação da matriz, preparou-se uma amostra padronizada de comprimidos, simulando formulações encontradas no comércio, composta pelos seguintes constituintes (miligramas): captopril 25; celulose microcristalina MC 101 42,5; lactose 45,73; amido de milho 10,0; dióxido de silício 1,3; estearato de magnésio 3,9 e talco 2,6, totalizando um peso médio de 132,33.

Foi preparado também um placebo da amostra padronizada de comprimidos nas mesmas quantidades estabelecidas na fórmula descrita acima, com exceção do Captopril.

As amostras de comprimidos contendo 25 mg de Captopril foram manipuladas no Laboratório de Ensino, Pesquisa e Extensão em Medicamentos e Cosméticos - LEPEMC, com diferentes concentrações as quais variaram de 40% a 120%.

Método Analítico Titulométrico

O procedimento analítico utilizado para as análises das amostras foi adaptado da monografia oficial descrito na USP XXIV (2000), referente à matéria-prima do Captopril.

Foi preparada uma solução de iodato de potássio 0,1N em água destilada e padronizada com solução de permanganato de potássio 0,1N S.V. Procedeu-se à

determinação do peso médio de cada comprimido e 3 alíquotas do pó desta amostra, equivalente a 300 mg de Captopril, foram pesadas. Cada tomada de ensaio foi transferida para um erlenmeyer de 250, no qual foram adicionados 1 g de iodeto de potássio, 100 de água destilada, 10 de ácido sulfúrico 3,6 N e 2 mL de goma de amido 1%. Realizou-se a titulação utilizando iodato de potássio 0,1 N S.V., até coloração azul persistente por 30 segundos. Um branco foi preparado nas mesmas condições que a amostra, com exceção do Captopril, sendo também este titulado.

Para avaliação do placebo (formulação sem o ativo - Captopril), foram pesadas 3 alíquotas do pó, com peso equivalente às tomadas de ensaio do pó dos comprimidos da amostra padronizada, descontando-se as 300 mg de Captopril, as quais foram submetidas às mesmas condições da análise anterior.

O cálculo foi efetuado considerando que cada mL de iodato de potássio 0,1N equivale a 21,73 mg de Captopril, segundo a USP XXIV (2000).

Método Espectrofotométrico

Segundo o trabalho de Raghuvver (1991), o método se baseia na reação do Captopril com o reagente de Folin-Ciocalteu (reagente FC). O fármaco interage com o reagente na presença da solução de carbonato de sódio, formando um cromógeno de coloração azul, o qual é medido à absorção máxima de 670 nm. O cromógeno é estável por uma hora e a lei de Beer's é obedecida na concentração média de 10-100 mcg/mL.

Utilizou-se, para a determinação espectrofotométrica do Captopril, um espectrofotômetro UV-Vis Cary 50 conc. O reagente FC foi diluído 1:2 e a solução contendo carbonato de sódio a 10% foi preparada usando como diluente água destilada. Uma solução padrão USP de Captopril foi preparada dissolvendo 50 mg deste em 50 mL de água destilada em frasco calibrado. Vinte comprimidos de Captopril foram pesados e triturados, sendo que 50 mg deste pó foram transferidos para balão volumétrico de 50, dissolvidos em água destilada e, após completado o volume do balão, a solução foi filtrada.

O procedimento do método foi realizado utilizando um volume de 2,5 mL da solução do fármaco em frasco volumétrico de 25 e adicionando-se 6 mL da solução de carbonato de sódio 10%. A mistura foi agitada por dois minutos, sendo posteriormente adicionados 4 de reagente FC sobre a mesma. O tempo de reação permitido foi de quinze minutos e, em seguida, completou-se o volume do frasco de 25 com água destilada. A solução foi medida em 670 nm frente a um branco, o qual foi preparado com todos os reagentes, porém sem o princípio ativo – Captopril.

Método Cromatográfico

A metodologia utilizada segue a descrita na USP XXIV (2000). Para a fase móvel, preparou-se uma mistura de 550 mL de metanol e 450 mL de água contendo 0,50 mL de ácido fosfórico, fazendo ajustes quando necessário. O padrão foi preparado utilizando 10,7 mg de padrão primário de Captopril e 0,05 mg de disulfeto de Captopril em fase móvel, obtendo uma solução com concentração conhecida de 1,07 mg/mL e 0,05 mg/mL, respectivamente, conforme demonstra o cromatograma da Figura 1.

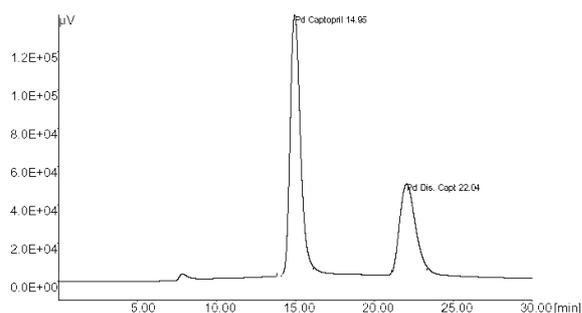


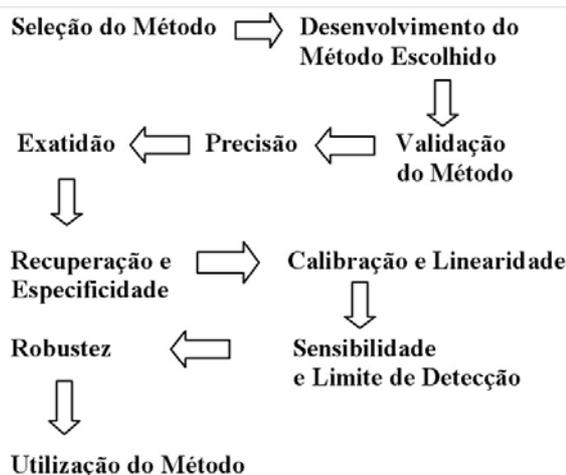
Figura 1. Cromatograma da CLAE dos padrões primários de Captopril e Disulfeto de Captopril com concentração conhecida de 1,07 mg/mL e 0,05 mg/mL, respectivamente.

O doseamento foi realizado transferindo um mínimo de 20 comprimidos para um balão volumétrico com capacidade de 25 mL, no qual foi adicionado a fase móvel até a sua metade e agitado por cerca de 15 minutos. Em seguida, foi completado o volume do frasco volumétrico com fase móvel, sendo o material, posteriormente, centrifugado. Quando necessário, diluiu-se quantitativamente o material com a fase móvel, obtendo-se uma solução com concentração de cerca de 1 mg/mL de Captopril.

Validação de Métodos Analíticos

Considerando que este trabalho encontra-se classificado na Categoria I da Tabela 1, os atributos da validação de metodologia descritos nesta Categoria foram analisados pelos três métodos analíticos aqui estudados.

O esquema que segue demonstra as etapas envolvidas no processo de desenvolvimento, validação e utilização de um método analítico, com base nos atributos da Categoria I (Tabela 1).



Fonte: Cass e Degani (2001).

Atributos dos Programas de Validação

a) Teste de Exatidão (Acuracidade)

Foi verificada a exatidão adicionando-se quantidades conhecidas do princípio ativo à formulação placebo em três concentrações diferentes: 80%, 100% e 120%, cobrindo a faixa especificada do produto que varia de 90% a 110%. Também a exatidão foi avaliada para o placebo e para o padrão. As análises foram realizadas em 3 replicatas para as concentrações de 80% e 120%, bem como para o placebo e padrão. Para a concentração de 100%, foram realizadas 6 replicatas.

A reportagem dos resultados de exatidão se deu através da equação que segue (Cass e Degani, 2001), considerando uma quantidade conhecida do Captopril adicionada à amostra.

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração obtida} \times 100\%}{\text{concentração teórica}}$$

b) Teste de Precisão

O teste de precisão pode avaliar os critérios de repetibilidade, de precisão intermediária e de reprodutibilidade. Neste trabalho, será avaliado o critério repetibilidade, considerado o mais importante pela USP XXIV (2000).

Para tal, utilizou-se de uma formulação a 100% de Captopril como amostra. Segundo a metodologia de Pecora (2000), foram efetuadas análises por dois operadores: A e B. O operador A realizou, por quatro dias consecutivos, 6 replicatas da amostra 100%, enquanto que o operador B realizou análises de 6 replicatas da mesma amostra por um período de 6 dias consecutivos, sendo que este iniciou suas análises na mesma data que o operador A.

Considerando que a precisão é avaliada através do desvio-padrão e/ou coeficiente de variação das medidas obtidas, no qual o coeficiente de variação não deve ultrapassar 15%, as medidas estatísticas de tendência central (média), de variabilidade (desvio-padrão, coeficiente de variação) e as medidas de posição (máximo e mínimo) foram calculadas através do programa Excel da Microsoft.

c) Teste de Especificidade

Uma vez que a especificidade é a habilidade de um método de separar do composto de interesse componentes que estão presentes na amostra (Cass e Degani, 2001), para este atributo, foi realizada uma análise geral dos métodos de doseamento. No caso dos métodos volumétrico e espectrofotométrico, realizou-se uma análise de um placebo que foi comparado com uma amostra de Captopril 25 mg, enquanto que, no cromatográfico, foi realizada uma análise de um padrão que se comparou com uma amostra, referente a um produto de degradação do comprimido de Captopril 25 mg, demonstrando, assim, se houve ou não interferência com o princípio ativo em questão.

d) Teste de Linearidade e Variação

No critério de linearidade, foram utilizadas cinco concentrações diferentes que variaram de 80% a 120% da concentração do teste, ou seja, dentro e nos extremos da faixa de aceitação do produto, tanto para o padrão quanto para amostra.

Foram utilizadas para a realização do teste 3 replicatas das concentrações 40%, 60%, 80% e 120% e 6 replicatas da concentração 100% do teor declarado para o padrão. Também foram realizadas 3 replicatas das concentrações 80%, 90%, 110% e 120% e 6 replicatas da concentração de 100% do teor declarado para a amostra.

A avaliação estatística dos resultados se baseou no trabalho de Pecora (2000), ou seja, através da regressão linear, utilizou-se o método dos mínimos quadrados e verificou-se o quanto a reta descreve os pontos, por intermédio de seu coeficiente de correlação (r). Valores de $r > 0,99$ são aceitáveis na maioria dos métodos analíticos.

e) Robustez

Considerando que o atributo robustez verifica a capacidade que um método analítico apresenta em fornecer resultados inalterados quando sujeito a mudanças pequenas, como diferentes analistas, dias alternados, temperatura do ambiente, entre outros, neste trabalho, para avaliação desse teste, foram analisadas as condições de diferentes analistas, bem como, diferentes dias.

Resultados

Análise Comparativa dos Métodos Estudados

Para o atributo Exatidão

Na Figura 2, observa-se que as amostras de concentração 100% foram melhores medidas em relação a outras concentrações, independente do método, uma vez que os valores encontrados são os que mais se aproximam do valor teórico.

O método titulométrico forneceu melhores resultados com relação à medição de amostras com diferentes concentrações, sendo que apresentou uma maior exatidão para as concentrações de 80 mg e 100 mg. O método espectrofotométrico foi o que demonstrou valores mais distantes da concentração teórica, com grande variação, e, o método cromatográfico, por sua vez, apresentou resultados próximos ao valor teórico para a concentração de 100 mg, contudo, para as demais concentrações não teve a mesma exatidão.

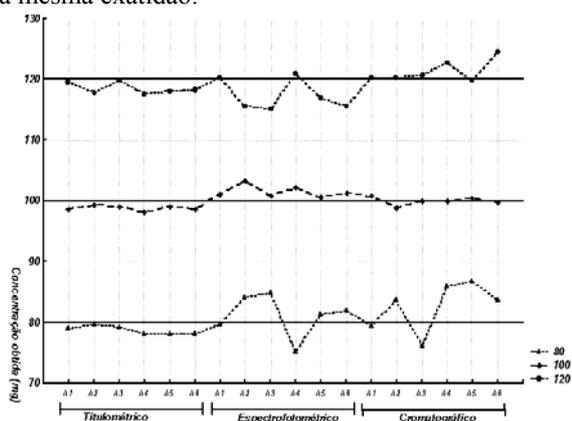


Figura 2. Comparação dos métodos titulométrico, espectrofotométrico e cromatográfico para o atributo exatidão.

Para o Atributo Precisão

O método titulométrico teve uma baixa variabilidade nos valores encontrados, porém com uma menor precisão, dado que a média ficou afastada do valor teórico de 100%. O método espectrofotométrico apresentou uma média mais próxima do valor teórico, porém com uma alta variabilidade dos valores encontrados. De acordo com a Figura 3, o melhor método em relação ao atributo da precisão foi o método cromatográfico, que obteve uma média bem próxima do valor teórico, com a vantagem da menor variabilidade entre os três métodos.

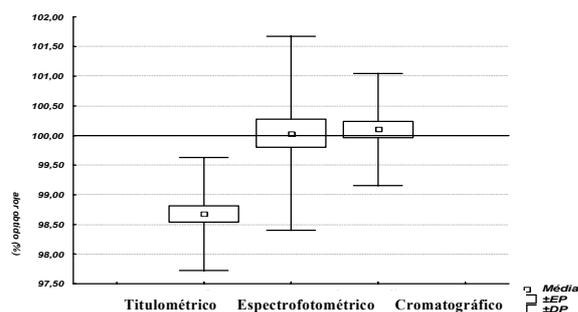


Figura 3. Comparação do atributo precisão entre os métodos titulométrico, espectrofotométrico e cromatográfico.

Para o Atributo Especificidade

Para a observação da especificidade, verificou-se, nos três métodos estudados, que pode não haver interferência dos excipientes da formulação com o princípio ativo da mesma, independentemente da sua concentração, de acordo com os dados apresentados na Tabela 2.

Para o Atributo Linearidade:

Em relação a este atributo, não se percebem diferenças notáveis entre os métodos. Todos apresentaram uma forte correlação linear entre a concentração obtida e a concentração teórica, porém, ao considerar o coeficiente r , verifica-se que o método cromatográfico foi o que apresentou maior correlação linear. Pode-se, ainda, destacar que, dentro dos limites, foi possível se fazer uma interpolação, não justificando uma extrapolação das análises, conforme demonstrado na Figura 4.

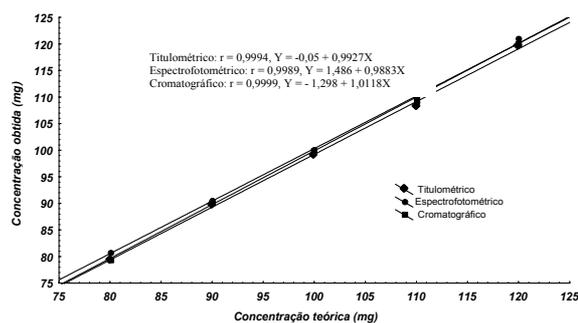


Figura 4. Comparativo entre os métodos titulométrico, espectrofotométrico e cromatográfico referente ao atributo linearidade.

Para o Atributo Robustez

Quando os três métodos estudados foram submetidos à aplicação do atributo robustez, verificou-se que, com a inserção de pequenas e deliberadas mudanças, estes métodos sofreram algum tipo de alteração, como, por exemplo, variação na quantificação do princípio ativo do comprimido quando executado por analistas diferentes.

Discussão

Para a apresentação de uma metodologia analítica por códigos oficiais, é necessário que esta tenha sido devidamente validada a partir de uma amostra preparada especificamente para este fim. Este trabalho, uma vez selecionada a substância, Captopril, que serviria de suporte para o estudo da validação, preocupou-se em analisar três métodos com características de qualidade e custos diferentes para os laboratórios farmacêuticos.

Tabela 2. Resultados obtidos para as análises do placebo, das amostras e do produto de degradação em relação a especificidade dos métodos titulométrico, espectrofotométrico e cromatográfico.

Concentração (mg)	Placebo (%)	Método Titulométrico	Método Espectrofotométrico	Método Cromatográfico	Método Cromatográfico
		Amostra de Captopril (%)	Amostra de Captopril (%)	Amostra de Captopril (%)	Amostra de Disulfeto de Captopril (%)
80	0	78,06	81,94	79,37	0,1315
80	0	78,02	81,15	83,61	0,1226
80	0	78,09	81,42	75,97	0,1065
100	0	99,62	101,10	100,72	0,1868
100	0	100,69	103,77	100,01	0,1708
100	0	100,94	100,81	100,20	0,1476
120	0	118,53	120,30	119,75	0,2152
120	0	119,75	120,97	120,09	0,1674
120	0	117,49	116,94	121,42	0,2118

Fonte: LEPEMC

Toda e qualquer mudança na fórmula, no processo de fabricação ou na troca de reagentes para as análises quantitativas do medicamento é fator determinante para a revalidação do método. Assim, a amostra padronizada e preparada para este trabalho é provavelmente diferente daquela utilizada para a validação da metodologia oficial, necessitando, desta forma, nova validação. Como demonstrado, uma

amostra de placebo também foi analisada pelos três métodos, para a observação de possíveis interferências dos excipientes. A quantificação do placebo foi praticamente nula, valor este suficiente para inferir que não a necessidade de um estudo mais detalhado dos métodos.

Dispondo de uma amostra adequada, o analista deve escolher a técnica (ou técnicas) mais apropriada

às determinações de seu produto. Pode acontecer que o método mais exato para a análise seja demorado ou necessite de reagentes e equipamentos caros, como, por exemplo, a CLAE. Em alguns casos, pode ser indicada a escolha de outro método que, embora menos exato, produza resultados satisfatórios num intervalo de tempo razoável e sendo ainda econômico, como é o caso da titulometria e da espectrofotometria.

O método analítico titulométrico é de simples execução, com utilização de reagentes fáceis de serem obtidos, sem necessidade de tratamento da amostra. Porém, não pode ser considerado um método sensível, uma vez que não permitiu a quantificação do Disulfeto de Captopril, um produto tóxico proveniente da degradação do Captopril. Com relação ao método espectrofotométrico, sua grande e fácil utilização envolvendo a técnica selecionada e o uso do equipamento pode justificar seu emprego, mas, também, este método não permite a determinação do Disulfeto de Captopril. O método cromatográfico, além de apresentar execução de técnica relativamente simples e ter o diferencial de ser o método de melhor sensibilidade, permite a quantificação do Disulfeto de Captopril. O problema encontra-se no seu custo elevado.

Em relação à exatidão dos métodos titulométrico, espectrofotométrico e cromatográfico os resultados foram aceitos, pois o atributo correspondeu em todos os casos, ficando somente para quatro amostras valores acima de 105%, que mesmo assim, estão dentro da faixa de especificação determinada pela metodologia seguida – USP XXIV (90% a 110%). Contudo, quando analisados estatisticamente, os métodos em relação aos valores que mais se aproximaram de 100%, o espectrofotométrico e o cromatográfico apresentaram maior variabilidade. Pode-se inferir que tal acontecimento deve-se, justamente, por estes métodos apresentarem maior sensibilidade, necessitando, assim, que o analista tenha maior critério na execução das análises.

Os valores encontrados para a precisão nos três métodos foram considerados aceitáveis, pois todos apresentaram um coeficiente de variação menor que 15%, ressaltando o método cromatográfico que apresentou melhores resultados. Neste atributo, também pode-se observar que à medida que o método tornou-se mais sensível, maior a necessidade do operador em realizar a técnica com afinco, de trabalhar com reagentes puros, de se controlar a temperatura e a umidade da sala e do equipamento, evitando todo e qualquer tipo de interferente na análise.

Com os dados da linearidade foi possível observar que os três métodos quantificaram concentrações diferentes, apresentando coeficiente de

correlação (r) maior que 0,99, significando, assim, que os métodos podem ser considerados lineares.

Em relação à especificidade, o método que melhor expressou tal atributo foi o cromatográfico, pois se conseguiu identificar e quantificar mínimas quantidades do produto de degradação (Disulfeto de Captopril) presente no comprimido de Captopril, enquanto que, nos métodos titulométrico e espectrofotométrico, somente foi possível verificar a presença ou não de Captopril através da análise de placebo.

No atributo da robustez, pôde-se verificar que, independente do método, ocorreram pequenas variações quando se mudou de analista ou de reagentes, porém essas alterações não comprometeram a qualidade do método.

Na constante busca pela satisfação dos clientes internos e externos, destacam-se as empresas voltadas para o programa de Qualidade Total, cuja qualidade do processo é uma das características de destaque. Para que o processo possa resultar em produto ou serviço que corresponda a uma necessidade, utilização ou aplicação que satisfaça o cliente, este deve atender as especificações, estar disponível e proporcionar lucro.

Dessa forma, a validação é um dos principais instrumentos da garantia de qualidade, tornando-se ultrapassada a idéia de apenas controlá-la. Com este intuito, este trabalho proporcionou condições para se ter uma visão mais ampla da validação, em particular da validação de metodologia analítica.

De uma maneira geral, os três métodos analíticos poderiam ser adotados para a quantificação do Captopril, pois todos os atributos da validação analisados proporcionaram bons resultados. Porém, o método cromatográfico por CLAE pode ser considerado o melhor, tendo em vista que foi o único capaz de identificar e quantificar o produto de degradação Disulfeto de Captopril presente nos comprimidos de Captopril, conforme especificação da USP XXIV (2000).

Referências

- CASS, Q. B.; DEGANI, A. L. G. *Desenvolvimento de métodos por HPLC: fundamentos, estratégias e validação*. São Paulo: Universidade Federal de São Carlos, 2001.
- EUROPEAN PHARMACOPEIA. 3. ed. Council of Europe, 1997.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Departamento de saúde e serviços humanos. Conferência Internacional sobre harmonização, minuta de diretriz sobre a validação de procedimentos analíticos: Metodologia, disponibilidade, notificação. EUA, 1996.
- GARFIELD, F. M. *Quality assurance principles for analytical laboratories*. Arlington: Association of Official Analytical Chemistry International, 1994.

- JACKSON, E. K.; GARRISON, J. C. Renina e angiotensina. In: GOODMAN & GILMAN (Ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana, 1996. cap. XX, p. 536-545.
- MAGALHÃES, L. B. N. Anti-hipertensivos. In: SILVA, P. (Ed.). *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 66, p. 647-657.
- MORETTO, L. D.; SHIB, M. A era da validação. *Rev. Pharmaceut. Technol.*, São Paulo, v. 4, n. 4, p. 44-48, 2000.
- PASTEELNICK, L. A. Analytical methods validation. In: BERRY, I. R.; NASH, R. A. *Pharmaceutical process validation*. New York: Marcel Dekker, 1993. cap. 13, p. 411-428.
- PECORA, M. *Validação de métodos analíticos*. São Paulo: Unifar, 2000.
- RAGHUVVEER, S. et al. Spectrophotometric determination of captopril in pharmaceutical dosage forms. *East-Pharm*, n. 34, p. 117-118, 1991.
- THE PHARMACEUTICAL CODEX. 20. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1994.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24. ed. Rockville U.S.: Pharmacopeial Convention, 2000.

Received on August 03, 2004.

Accepted on November 29, 2004.