



Revista Brasileira em Promoção da Saúde

ISSN: 1806-1222

rbps@unifor.br

Universidade de Fortaleza

Brasil

Alves Soares, Aline Kércia; Pierre Quental, Diana; Amaral de Moraes, Maria Elisabete; Odorico de Moraes, Manoel; Frota Bezerra, Fernando Antônio; de Nucci, Gilberto
Biodisponibilidade comparativa de doses únicas de formulações de Captopril
Revista Brasileira em Promoção da Saúde, vol. 19, núm. 1, 2006, pp. 5-10
Universidade de Fortaleza
Fortaleza-Ceará, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=40819103>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA DE DOSES ÚNICAS DE FORMULAÇÕES DE CAPTOPRIL

Comparative biodisponibility of a single dose captopril formulations

Artigo original

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar, em voluntários sadios, a performance de uma formulação de um comprimido de Captopril (Neo-Química Comércio Indústria Ltda) comparando com a formulação de referência (Capoten® 50mg Bristol-Myers Squibb Brasil S.A). Vinte e quatro voluntários participaram do estudo após avaliações clínicas e laboratoriais. O estudo teve desenho aberto, randomizado e cruzado com dois períodos de internamento e intervalo de no mínimo duas semanas. Amostras plasmáticas para determinação de Captopril foram obtidas antes e em intervalos de até 24h após a administração de uma das formulações em dose única. Para a quantificação combinou-se cromatografia líquida de alta eficiência e espectrometria de massa. Os voluntários foram monitorados durante o estudo e as formulações consideradas bem toleradas. A concentração máxima obtida (C_{max}) e a área sob a curva (AUC) foram comparadas. A média geométrica do C_{max} para o Captopril Neo-Química foi 108,5 % (IC 90% = 101,8-115,7) e AUC_{0-24} foi 109,3% (90% IC=102,7-116,3) dos valores do Capoten®. Visto que 90% de C_{max} , AUC_{0-24} , apresentavam-se dentro do intervalo de confiança de 80-125% proposto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pelo *Food and Drug Administration (FDA)*, concluiu-se que o Captopril Neo-Química comprimido 50mg foi bioequivalente a Capoten® 50mg, de acordo com sua taxa e extensão de absorção.

Descritores: Captopril; Bioequivalência; Farmacocinética; Cromatografia líquida de alta pressão.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate, on human volunteers, the performance of one captopril tablet formulation (Neo-Química Comércio Indústria Ltda) against one standard tablet formulation (Capoten® 50mg Bristol-Myers Squibb Brasil S.A). Twenty-four healthy volunteers, as assessed by clinical and laboratory test evaluations, were enrolled in the study. The study was of a two way randomised crossover design comparing both captopril formulations. Plasma samples for determination of captopril were obtained by pre-dose and at frequent intervals for up to 24h post to one of the single dose formulations and were quantified by a validated method employing high-pressure liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LCMSMS). The subjects were monitored through-out the study and the formulations were considered to be well tolerated. The maximum reached concentration (C_{max}) and areas under the curve (AUC_{0-24h}) were compared. Captopril C_{max} geometric mean ratio was 108.5% (90% IC=101.8-115.7) of Capoten® values. Captopril $AUC_{(0-24h)}$ geometric mean ratio was 109.3% (90% CI=102.7-116.3) of Capoten®. Since 90% CI for both C_{max} and ratio $AUC_{(0-24h)}$ for captopril were within the 80 to 125% interval proposed by both the Food and Drug Administration (FDA) and the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA), it is concluded that Captopril Neo-Química was bioequivalent to Capoten® for both the rate and extent of absorption.

Descriptors: Captopril; Bioequivalency; Pharmacokinetic; High pressure liquid chromatography.

Aline Kércia Alves Soares⁽¹⁾
Diana Pierre Quental⁽²⁾
Maria Elisabete Amaral de Moraes⁽³⁾
Manoel Odorico de Moraes⁽⁴⁾
Fernando Antônio Frota Bezerra⁽⁵⁾
Gilberto de Nucci⁽⁶⁾

1) Farmacêutica Industrial, Mestre em Farmacologia e Professora Assistente de Farmacologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Fortaleza

2) Acadêmica de medicina da Universidade Federal do Ceará

3) Médica, Profa. do Depto. de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, Coordenadora da Unidade de Farmacologia Clínica

4) Médico, Prof. do Depto. de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará

5) Médico, Prof. do Depto. de Clínica Médica da Universidade Federal do Ceará

6) Médico, Unidade Analítica Cartesius, Depto. de Farmacologia, ICB-USP, São Paulo.

Recebido em: 22/09/2005
Revisado em: 28/15/2005
Aceito em: 18/01/2006

INTRODUÇÃO

Captopril, 1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropionil]-L-prolina, é um agente anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina usado no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca congestiva^(1,2). Encontra-se comercialmente disponível em comprimidos de 12,5 mg, 25 mg and 50 mg, e a determinação de seus níveis plasmáticos pode ser obtida por vários métodos, incluindo cromatografia gasosa (CG)⁽³⁾, cromatografia gasosa-espectrometria de massa (GC-MS)^(4,5) e cromatografia líquida de alta pressão (HPLC)⁽⁶⁻¹⁰⁾.

A absorção do captopril ocorre no trato gastrointestinal⁽¹¹⁻¹²⁾ apresentando uma biodisponibilidade de 62-65%⁽¹³⁾. O pico da concentração plasmática observada é de aproximadamente uma hora após a administração oral⁽¹¹⁾. A eliminação é predominantemente por excreção renal⁽¹³⁾ através de filtração glomerular e secreção tubular.

Captopril é rápido e extensivamente metabolizado em reações envolvendo grupos sulfidril. A principal via metabólica do captopril envolve não somente a formação de dímeros de disulfito como também conjugação com componentes de tiol endógeno e proteínas plasmáticas^(11,14,15). Os metabólitos do captopril são inativos e existem evidências de conversão para a forma ativa “in vivo”⁽¹⁵⁾. Essa observação pode explicar a falta de relação concentração-efeito para o captopril.

A comprovação da biodisponibilidade semelhante entre as formulações é de fundamental importância, pois é a partir dela que o medicamento teste passa a ser considerado como medicamento genérico, o que garante além da equivalência terapêutica um preço mais acessível à população. O objetivo deste estudo foi avaliar, em voluntários sadios, a comparação do perfil farmacocinético e bioequivalência da formulação teste de captopril 50mg (comprimido), produzido pela Neo-Química Comércio Indústria Ltda. (Brasil) e a formulação de 50 mg (comprimido) de captopril (Capoten®) produzido pela Bristol-Myers Squibb Brasil S.A. empregada como a formulação de referência.

MÉTODOS

Protocolo clínico

Neste estudo recrutaram-se vinte e quatro voluntários de ambos os sexos (12 homens e 12 mulheres) com faixa etária entre 18 a 50 anos e variação ponderal igual ou inferior a 10%, de acordo com sua altura e estrutura óssea⁽¹⁶⁾. O protocolo clínico do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará e todos os voluntários participantes da pesquisa candidataram-se espontaneamente para participar do ensaio clínico, mesmo que esse não lhe

ofertasse nenhum benefício terapêutico. A autorização formal dessa participação foi concedida através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo pelo voluntário, depois de todas as suas dúvidas terem sido explicadas.

A inclusão dos voluntários no estudo foi determinada pelo estado de higiene dos mesmos, comprovado através de história médica, exames físicos e laboratoriais realizados pela equipe de médicos, enfermeiros e farmacêuticos da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. A razão dessa triagem é aumentar a segurança para o voluntário e evitar a presença de processos patológicos que interferem na farmacocinética dos fármacos e que poderiam gerar resultados incorretos.

Os voluntários selecionados não apresentavam doenças cardíacas, hepáticas, renais, pulmonares, neurológicas, gastrointestinais e hematológicas, avaliadas no exame médico, ECG e exames laboratoriais: glicose sangüínea, uréia, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, γ -GT, bilirrubina total, albumina, proteína total, triglicerídeos, colesterol total, hemoglobina, hematócrito, contagem total e diferencial de células brancas, velocidade de hemossedimentação e exame de urina. Os voluntários tiveram exames sorológicos negativos para HIV, hepatite B and C e β -HCG para mulheres. Todos esses exames passaram por repetição ao final do estudo e uma cópia foi disponibilizada aos voluntários que solicitaram.

Foram excluídos voluntários que antes do estudo, fizeram uso regular de qualquer medicação por até 2 semanas, qualquer droga experimental por até 3 meses, doaram ou perderam 450ml de sangue ou mais nos 3 meses que antecederam ao ensaio, e que apresentavam história de abuso de álcool ou drogas, internação hospitalar recente ou qualquer outro motivo que a julgamento do investigador pudesse por em risco a integridade física do voluntário ou que interferisse na interpretação final dos resultados do estudo.

O estudo conduzido foi do tipo aberto, randomizado e cruzado, com dois internamentos de no mínimo duas semanas de intervalo. O intervalo entre os internamentos obedeceram a um intervalo mínimo de 5 a 7 meias-vidas exigido pela ANVISA, para garantir que não houvesse um efeito residual do primeiro fármaco administrado, que inflaria artificialmente os resultados do segundo período. Durante cada período, os voluntários foram internados às 21 horas e tiveram uma refeição noturna normal. No dia seguinte, aproximadamente às 7 horas, em jejum, os voluntários receberam uma dose única de 50 mg de cada formulação de captopril, produzido e doado pela Neo-Química Comércio Indústria Ltda. (lote N° 3781) ou formulação referência Capoten® (lote N° 1344331) com um copo com 200ml de

água conforme randomização (Tabela I). A existência de voluntários de ambos os grupos de tratamento distribuídos nos dois períodos de internação evita que possíveis intercorrências possam influenciar na bioequivalência dos fármacos testados, já que as variações iriam acontecer para os dos grupos testados.

Tabela I - Sequência de administração das duas formulações de captopril. Fortaleza, 2005.

Voluntário (N°)	Período I	Período II
01	Capoten®	Captopril Neo-Química
02	Capoten®	Captopril Neo-Química
03	Captopril Neo-Química	Capoten®
04	Captopril Neo-Química	Capoten®
05	Capoten®	Captopril Neo-Química
06	Captopril Neo-Química	Capoten®
07	Captopril Neo-Química	Capoten®
08	Capoten®	Captopril Neo-Química
09	Capoten®	Captopril Neo-Química
10	Captopril Neo-Química	Capoten®
11	Captopril Neo-Química	Capoten®
12	Capoten®	Captopril Neo-Química
13	Capoten®	Captopril Neo-Química
14	Captopril Neo-Química	Capoten®
15	Captopril Neo-Química	Capoten®
16	Capoten®	Captopril Neo-Química
17	Capoten®	Captopril Neo-Química
18	Captopril Neo-Química	Capoten®
19	Captopril Neo-Química	Capoten®
20	Capoten®	Captopril Neo-Química
21	Capoten®	Captopril Neo-Química
22	Captopril Neo-Química	Capoten®
23	Captopril Neo-Química	Capoten®
24	Capoten®	Captopril Neo-Química

A fim de manter a padronização dos grupos de tratamento, alimentos não foram permitidos durante as duas horas que seguiram a administração do fármaco, quando um lanche, então, foi fornecido; um almoço padrão e uma refeição noturna foram consumidos 4h e 10h após a administração, respectivamente. Nenhum outro alimento foi permitido no período de internamento. Concedeu a ingestão de líquidos após o almoço *ad libitum*, porém bebidas contendo xantinas, incluindo chá, café e coca, foram evitados.

A cada coleta sanguínea, verificaram-se as pressões arteriais sistólicas e diastólicas (medidas de forma não invasiva através de um esfigmomanômetro) e a frequência cardíaca.

Análise das amostras

As amostras de sangue para ensaios de determinação do nível plasmático do medicamento foram colhidas de veia

do antebraço antes da medicação e após 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6; 8; 12 e 24 horas após a administração de captopril. Em cada ocasião colheu-se uma amostra de 6ml através de escalpe em tubo heparinizado. As amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas a 3.500 rpm por 12 min, e o plasma foi removido e armazenado a uma temperatura de -20°C até ser utilizado no ensaio de doseamento.

As concentrações plasmáticas de captopril foram determinadas através de método válido com cromatografia líquida de alta performance associada à espectrometria de massa (LCMSMS) usando o Maleato de Enalapril como padrão interno.

Para a extração do captopril, as amostras de plasma foram descongeladas a temperatura ambiente e centrifugada de 3500 rpm por 5 minutos a 4°C para precipitação dos sólidos. Cada alíquota de 0,5mL de plasma, de cada tempo de coleta, foi adicionada a uma solução de 200mM de ditiotreitol (0,04mL), agitados num vortex por 10 minutos e depois adicionado 0,2mL do padrão interno (maleato de enalapril 100ng/mL em água acidificada) e os tubos foram agitados num vortex por aproximadamente 10 minutos. Adicionou-se 4mL de dietil éter/diclorometano (70/30, v/v) e agitou-se num vortex por 30 a 40 segundos. A fase orgânica foi removida para tubos siliconizados e o solvente removido através de um fluxo de nitrogênio em banho seco a 37°C. Adicionou-se 4mL da fase móvel aos tubos (70% CH₃CN, 30% H₂O, 0,1% TFA), sendo mais uma vez agitados no vortex por 15 segundos para que os resíduos fossem reconstituídos. As soluções foram transferidas para microvials que posteriormente foram fechados e acondicionados na bandeja do injetor automático HP 1100 (Hewlett-Packard, CA, USA). Alíquotas de 40mL foram injetadas automaticamente no sistema de cromatografia líquida.

A cromatografia foi executada em uma coluna Genesis C8 4μl 150 mm x 4,6 mm com pressão de 50 a 70 bar e temperatura de 25°C. A temperatura do auto-injetor foi mantida em 4°C e o volume da injeção foi de 80μl. A fase móvel usada era composta de 70% de acetonitrila, 30% de água e 0,1% de ácido trifluoracético com uma taxa de fluxo de 0,6 mL/min.

Análise Farmacocinética

Foram determinadas as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e o tempo necessário para alcançar este nível máximo (T_{max}) para captopril. As áreas sob as curvas de concentração *versus* tempo (AUC) do captopril, foram calculadas pelo método trapezoidal. Para isso utilizaram-se

os seguintes softwares Win Nonhen Professional Network edition, Version 1.5m, Bioequivalence program for two period crossover studies, version 7.0 e graph pad prisma version 2.01.

RESULTADOS

Vinte e quatro voluntários de ambos os sexos (12 homens e 12 mulheres) com faixa etária entre 18 e 37 anos (média \pm desvio padrão: 23,56 \pm 5,4 anos) com altura de 155,5 cm a 184 cm (168,47 \pm 7.3), pesando entre 49 kg e 89,9 kg (69,2 \pm 14,0).

As formulações de captopril foram bem toleradas na dose administrada. Os parâmetros bioquímicos mantiveram-se inalterados e dentro do padrão de referência até o final do estudo. Alguns eventos adversos foram detectados: dois voluntários relataram cefaléia, dois apresentaram náuseas e outro, tosse. Os sintomas foram leves e possivelmente relacionados ao captopril. Dois voluntários precisaram tomar paracetamol em dose única para dores de cabeça. Todos os voluntários concluíram os dois períodos de estudo.

A curva de calibração usada na validação do método analítico foi linear estendendo-se de 0,8 a 5000 ng/mL, com um coeficiente de regressão igual ou maior que 0,999 e intercepto não significativamente diferente de zero.

O limite de quantificação (LOQ) foi obtido como o mais baixo ponto da curva padrão na qual a precisão e a acurácia foram $\leq 20\%$. O teste atual teve um LOQ de 1,0 ng/mL de captopril no plasma.

Seis controles de qualidades (0.8 ,1.0 ,2.0, 3.0, 90, 600 ng/mL) foram escolhidos para avaliação da estabilidade do método ao longo do teste. As variabilidades intra-dia foram 25,1; 5,6; 8,5; 15,8; 3,4; 2,5%, respectivamente.

A concentração plasmática média do captopril *versus* o perfil de tempo obtido após a administração de cada formulação de captopril 50 mg é verificada na Figura 1.

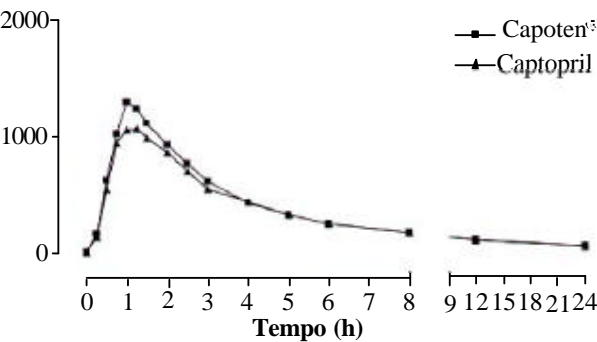


Figura 1 - Concentrações plasmáticas médias de captopril *versus* tempo obtidos em 24 voluntários saudáveis após administração oral em dose única de 50mg de uma das formulações testadas.

Tabela II - Parâmetros farmacocinéticos médios obtidos de 24 voluntários após a administração de cada formulação de captopril comprimido (50 mg). Fortaleza, 2005

Teste/referência	Parâmetros Farmacocinéticos	Formulação	
		Capoten®	Captopril
AUC ₀₋₂₄ (ng/h mL)	Média (Desvio Padrão)	5234 (2209)	4942 (2285)
AUC _{0-∞} (ng/h mL)	Média (Desvio Padrão)	5496 (2375)	5181 (2453)
Cmax (ng/mL)	Média (Desvio Padrão)	1344 (489)	1228 (495)
t _{1/2} (h)	Média (Variação)	6,3 (3,9-9,7)	6,1 (4,3-8,5)
ke (h ⁻¹)	Média (Variação)	0,12 (0,07-0,17)	0,12 (0,08-0,15)
T _{max} (h)	Mediana (Variação)	1,00 (0,75-1,5)	1,00 (0,75-2,0)

A tabela II mostra os padrões farmacocinéticos médios (AUC₀₋₂₄, AUC_{0-∞}, C_{max}, Ke, T_{1/2}, e T_{max}) obtidos dos 24

voluntários sadios após a administração da formulação de captopril 50mg. A relação AUC₀₋₂₄/AUC_{0-∞} foi 95,20 e 95,40 para Capoten® e Captopril Neo-Química, respectivamente.

Tabela III: Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos AUC_{0-24h} , $AUC_{0-\infty}$ e C_{max} da formulação de Captopril Neo-Química versus Capotenâ.

Teste/referência	Análise estatística			
	Análise paramétrica		Análise não-paramétrica	
	Média geométrica	90% IC	Ponto de Estimativa	90% IC
AUC_{0-24} (ng/h mL)	109,3 %	102,7-116,3%	92,3%	86,5-96,4%
$AUC_{0-\infty}$ (ng/h mL)	91,8 %	101,6-115,3%	91,8%	85,7-97,5%
C_{max} (ng/mL)	108,5%	101,8-115,7%	89,3%	82,9-94,1%

A análise estatística da Bioequivalência das duas formulações por testes paramétricos e não paramétricos está descrita na tabela III.

DISCUSSÃO

Captopril é um componente instável *in vivo*. A formação de dímeros disulfetos e conjugados variados ocorre rapidamente e dificulta a dosagem dos níveis da droga⁽¹⁷⁾. Nesse método, ditiotreitol (DTT) é adicionado ao plasma para reconstituir o captopril convertido em dissulfetos.

A droga teste e o padrão interno usados no nosso método foram extraídos do plasma através de uma extração líquido-líquido (dietil éter/hexano). Os resultados da validação indicaram que os métodos são rigorosos, precisos e acurados e são apropriados para a análise rotineira do captopril no plasma humano.

Como mostrado na tabela II, não apresentou diferenças significativas nos valores médios de AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , K_e and T_{max} obtidos em cada formulação. A aplicação da curva de concentração *versus* tempo do captopril (Figura 1) para verificação da bioequivalência não demonstrou diferença significativa na extensão e na taxa de absorção entre as duas formulações (assegurada pelo intervalo de confiança de 90% para razões individuais de AUC_{0-24} and C_{max} na extensão de bioequivalência de 80-125%).

Tendo em vista que $AUC_{(0-\infty)}$ consiste de um valor estimado representativo da extensão total de absorção da droga e que $AUC_{(0-24)}$ representa a extensão de absorção quantificada na metodologia utilizada no estudo, a relação desses dois parâmetros deve ser igual ou superior da 80%⁽¹⁶⁾, o que foi demonstrado neste ensaio, comprovando a eficiência do delineamento experimental.

De acordo com a literatura, a $t_{1/2}$ do captopril é de aproximadamente 1-2 horas⁽¹⁷⁾. Nossos resultados demonstraram, no entanto, que o valor médio da meia-vida para as duas formulações testadas foi em torno de 6,2 horas. Tal diferença pode ser justificada pela maior sensibilidade do método cujo limite de quantificação encontrado foi de

1ng/mL enquanto que os valores encontrados em trabalhos anteriores ficavam na faixa de 10 a 50ng/mL⁽¹⁸⁻²²⁾. Essa sensibilidade permitiu que as concentrações plasmáticas fossem determináveis até 24 horas após a administração, o que não foi possível nos demais, já que a sensibilidade só permitia a quantificação até 8 horas após a administração do fármaco.

Uma vantagem para o aumento da sensibilidade do método é permitir ao investigador a administração de doses mais baixas do medicamento testado e com isso diminuir a probabilidade de aparecimento de um número maior de eventos adversos, já que esses na maioria das vezes, são dose-dependentes. Na maioria dos estudos realizados, empregavam-se doses em torno de 100 mg de captopril.

CONCLUSÃO

A comparação da biodisponibilidade de formulações diferentes de um mesmo princípio ativo na mesma concentração garante a sua intercambialidade. Partindo do princípio de que ambas as formulações atingem os mesmos níveis plasmáticos, podemos esperar que o efeito farmacológico também seja o mesmo. Considerando a taxa e a extensão de absorção como requerido pelas regulamentações da *Food and Drug Administration*⁽²²⁾ e ANVISA⁽¹⁶⁾, os dois produtos podem ser considerados bioequivalentes e, portanto, equivalentes terapêuticos na prática médica.

REFERÊNCIAS

- Guidicelli JF, Chainon M, Richer C. Influence of chronic renal failure on captopril pharmacokinetics and clinical and biological effects in hypertensive patients. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18: 749-58.
- Heel HD, Brogden RN, Speight TH. Captopril: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; 20: 409-52.

3. Matsuki Y, Fukuhara K, Ito T, Ono H, Ohara N, Nambara TY. Determination of captopril in biological fluids by gas-liquid chromatography. *J Chromatogr A* 1980 Jan; 188 (1): 177-83.
 4. Drummer OH, Jarrott B, Louis WJ. Demonstration of a S-methyl metabolite of captopril in patients undergoing chronic captopril therapy *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1982; 7:81-6.
 5. Ito T, Matsuki Y, Kuruhara H. Sensitive method for determination of captopril in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1987; 417:79-87.
 6. Klein J, Colin P, Scherer E. Simple measurement of captopril in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Ther Drug Monit.*1990; 12: 105-10.
 7. Hayashi K, Miyamoto M, Sekine Y. Determination of captopril and its mixed disulphides in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1985; 388: 161-9.
 8. Pereira CM, Tam YK, Collins-Nakai RL. Simplified determination of captopril in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1988; 425: 208-13.
 9. Jarrott B, Anderson A, Hooper R. High-performance liquid chromatographic analysis of captopril in plasma. *J Pharm Sci* 1981; 70: 665-7.
 10. Kawahara Y, Hisaoka M, Yamasaki Y. Determination of captopril in blood and urine by high-performance liquid chromatography *Chem Pharm Bull* 1981; 29: 150-7.
 11. Kripalani KJ, McKinstry DN, Singhvi SM. Disposition of captopril in normal subject. *Clin Pharmacol and Ther* 1982; 31(4):452-8.
 12. Singhvi SM, McKinstry DN, Shaw JM. Effects of food on the bioavailability of captopril in health subjects. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 135-10.
 13. Duchin KL, Singhvi SM, Willard DA. Captopril kinetics. *Clinical Pharmacol and Ther* 1982; 31: 452-8.
 14. Wong KK, Shih-Jung L, Migdaloff BH. In vitro biotransformation of [¹⁴C] captopril in blood of rats, dogs and human. *Bioch Pharmacol* 1981 Oct; 30(19): 2643-50.
 15. Migdaloff BH., Wong KK, Lan SJ. Evidence of dynamic interconversion of captopril and its disulfide metabolites in vivo. *Federation Proceedings*; 1980.
 16. Medicamentos genéricos. Resolução n° 10, de 2 de janeiro de 2001. [on-line]. [Acesso 2001 Out 26]. Disponível em URL: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resoluções/10_01rde.htm.
 17. Dollery C. Therapeutic Drugs supplement 1, pp.C38-C43. Churchill Livingstone, UK 1992.
 18. Wieling J, Hendriks G, Tamminga WJ, Hempenius J, Mensink CK, Oosterhuis B, Jonkman JHG. Rational experimental design for bioanalytical methods validation illustration using an assay method for total captopril in plasma. *J Chromatogr A* 1996; 730(1-2): 381-94.
 19. Amini M, Zarghi A, Vatanpour H. Sensitive high-performance liquid chromatographic method for determination of captopril in plasma. *Pharm Acta Helv* 1999 Jun; 73(6): 303-6.
 20. Jankowshi A, Skorek A, Krzysko K, Zarzycki PK, Ochocka RJ, Lamparczy KH. Captopril: determination in blood and pharmacokinetics after single oral dose. *J Pharm Biomed Anal* 1995 Apr; 13(4-5): 655-60.
 21. Franklin ME, Addison RS, Baker PV, Hooper WD. Improved analytical procedure for the measurement of captopril in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry and its application to pharmacokinetics studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 705(1): 47-54.
 22. Arroyo C, López-Calull C, García-Capdevila L, Gich I, Barbanoj M, Bonal J. Determination of captopril in plasma by high performance liquid chromatography for pharmacokinetics studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997 Jan; 688(2):339-44.
 23. Food and Drug Administration. In vivo bioequivalence guidance's. *Pharmacopeia Forum*. 1993; 19: 6501-8.
- Endereço para correspondência:**
Aline Kércia Alves Soares
Rua Cel. Nunes de Melo 1127, Rodolfo Teófilo.
CEP: 60431-970 Fortaleza – Ceará
E-mail: alinekercia@unifor.br