

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Sibele Guimarães

**ESTUDO DO TEOR, IMPUREZAS E POLIMORFISMO DA LOSARTANA
NO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E NO PRODUTO ACABADO**

Rio de Janeiro

2018

Sibele Guimarães

**ESTUDO DO TEOR, IMPUREZAS E POLIMORFISMO DA LOSARTANA
NO INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E NO PRODUTO ACABADO**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadores: Bernardete Ferraz Spisso

André Luís Mazzei Albert

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle da Qualidade em Saúde

Biblioteca

Guimarães, Sibebe

Estudo do teor, impurezas e polimorfismo da losartana no insumo farmacêutico ativo e no produto acabado. / Sibebe Guimarães. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2018.

174 f., il., tab.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

Orientadores: Dra. Bernardete Ferraz Spisso e Dr. André Luiz Mazzei Albert.

1. Losartan. 2. Cristalização. 3. Hipertensão. 4. Preparações Farmacêuticas. 5. Controle de Qualidade. I. Título.

STUDY OF CONCETRATION, IMPURITIES AND POLYMORPHISM OF LOSARTAN IN THE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT AND IN FINISHED PRODUCTS.

Sibele Guimarães

**ESTUDO DO TEOR, IMPUREZAS E POLIMORFISMO DA LOSARTANA NO
INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO E NO PRODUTO ACABADO**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Acadêmico do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Silvana do Couto Jacob (Doutor)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Gláucia Barbosa Cândido Alves Slana (Doutor)
Instituto Nacional de Propriedade Intelectual

Alessandra Lifschitz Viçosa (Doutor)
Farmanguinhos-FIOCRUZ

Bernardete Ferraz Spisso (Doutor) – (Orientadora)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde-FIOCRUZ

André Luís Mazzei Albert (Doutor) – (Orientador)
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde-FIOCRUZ

Dedico esse trabalho a minha mãe Georgina que é meu esteio e exemplo e a meu pai Ismael *in memoriam*, ao qual tenho certeza que me acompanhou durante toda essa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo que conquistei até agora, por me manter firme e por ter me permitido a realização deste trabalho.

A minha mãe Georgina, por estar presente em minha vida me apoiando sempre. É o meu exemplo de vida! Ser sua filha é meu maior orgulho. Ao meu Pai Ismael “minha estrelinha no céu”. Aos meus irmãos Sérgio, Cristiano e Juninho pelo carinho e amor. E aos meus sobrinhos Gabriela, Carol, Nycole, Júlia, Ana Júlia, Arthur, Túlio e Henrique, que são filhos de coração, espero ser inspiração para eles estudarem e irem além....

As minhas afilhadas Sandra, Marina e Laura obrigada pela compreensão de minhas ausências...

Aos meus orientadores Bernar e Mazzei pela orientação, paciência e muitas ideias: “as melhores”! Muito obrigada pela grande contribuição na minha vida acadêmica.

Aos membros da comissão examinadora, por aceitarem participar da banca e pelas sugestões que contribuíram para a qualidade deste trabalho.

À Janine Boniatti Chefe do Laboratório de Estudos do Estado Sólido (LEES)/FARMANGUINHOS que realizou os ensaios de DSC e TGA.

Ao Laboratório de materiais Nucleares/IEN por realizar o ensaio de difração raios-X.

As meninas do Laboratório de Substâncias Químicas de Referência, Cláudia e Rosa pela preciosa ajuda com o Karl Fischer.

Ao professor Cláudio Cerqueira Lopes por mediar junto à professa Rosane A.S. San Gil da UFRJ para realização do ensaio de ressonância no estado sólido.

Aos amigos, Magno Maciel, Janine Boniatti, Maria Passionaria e Ana Lúcia Barros pelo apoio e ajuda em todo o período do mestrado. Espero que um dia eu possa retribuir toda colaboração de vocês.

Aos meus amigos do mestrado, Renata, Lú, Vanessa, Dani e Ana Carolina pelas palavras de conforto nos momentos de desespero e pela motivação para a conclusão deste trabalho.

A sempre “chefinha” e amiga Mariete Lemos, que me apoiou para fazer o mestrado, obrigada pelo seu incentivo, foi essencial...

Aos amigos do grupo de medicamentos, Maria Virgínia, Antenor, Amanda, Thiago, Solange, André e Euclides por toda a ajuda, apoio, ombro amigo e força que me deram durante esse tempo.

Aos amigos do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, agradeço o incentivo.

A todos os colegas do Mestrado pelo companheirismo e amizade.

A direção do INCQS por dar a oportunidade de realização deste curso.

Aos amigos do busão ZS1 pelo o apoio, incentivo e torcida.

Tenha sempre presente que a pele se enrugam, o cabelo embranquece, os dias convertem-se em anos... mas o que é importante não muda.
A tua força e convicção não tem idade.
O teu espírito é como qualquer teia de aranha.
Atrás de cada linha de chegada, há uma de partida.
Atrás de cada conquista, vem um novo desafio.
Enquanto estiver vivo, sintam-se vivo.
Se sentir saudades do que fazia, volte a fazê-lo.
Não viva de fotografias amareladas...
Continue, quando todos esperam que desista.
Não deixe que enferruje o ferro que existe em você.
Faça com que em vez de pena, tenham respeito por você...
Quando não conseguir correr através dos anos, trote.
Quando não conseguir trotar, caminhe.
Quando não conseguir caminhar, use bengala, mas
NUNCA, NUNCA SE DETENHA!

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A losartana potássica foi o primeiro antagonista dos receptores da angiotensina II de uso por via oral, potencialmente ativo e não peptídico. Este medicamento é utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e oferece diversas vantagens sobre os outros agentes anti-hipertensivos, incluindo alta seletividade, eficácia clínica, tolerabilidade e a conveniência da administração uma vez ao dia. Este fármaco possui várias formas polimórficas, sendo esta uma propriedade físico-química de suma importância para que se tenha um medicamento de qualidade. A ocorrência de alterações das formas cristalinas em um sólido pode modificar várias propriedades físico-químicas dos polimorfos tais como, ponto de fusão, solubilidade, estabilidade física e química e comportamento térmico. Estas características podem afetar a biodisponibilidade, higroscopicidade, estabilidade e, por conseguinte, a eficácia e a segurança do fármaco. Entretanto, ensaios que avaliam o polimorfismo não estão presentes nos compêndios farmacopeicos. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo da qualidade dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de losartana potássica, assim como de seus medicamentos que se encontram em comercialização no mercado nacional. Além dos ensaios farmacopeicos de teor, identificação, impurezas e perda por dessecação realizou-se ainda ensaios que não constam nas farmacopeias, tais como a calorimetria exploratória diferencial, a termogravimetria, a ressonância magnética nuclear no estado sólido e a análise de difração de raios-X. Onze IFAs e sete medicamentos foram caracterizados, incluindo o de referência, genéricos e similares. Os resultados evidenciaram a presença de um polimorfo diferente dos outros relatados na literatura para as amostras de IFA, reforçando a necessidade da inclusão de ensaios mais específicos nas farmacopeias para uma caracterização mais detalhada dos IFAs e a melhoria da qualidade dos medicamentos distribuídos no mercado nacional.

Palavras-chave: Losartana. Polimorfismo. Hipertensão Arterial Sistêmica. Qualidade de Medicamentos.

ABSTRACT

Losartan potassium was the first oral, potentially active and non-peptidic angiotensin II receptor blocker. It is used in the treatment of systemic arterial hypertension (SAH) and offers several advantages over other antihypertensive agents, including high selectivity, clinical efficacy, tolerability and convenience of administration once a day. This drug has several polymorphic forms, this being a utmost importance physicochemical property to have a good quality drug. Changes occurrence on crystalline forms in a solid can modify various physical-chemical properties of polymorphs such as, melting point, solubility, physical and chemical stability and thermal behavior. These characteristics may affect the bioavailability, hygroscopicity, stability, and therefore the medicine's efficacy and safety. However, polymorphism evaluation assays are not present in the pharmacopoeial compendia. The main goal of this work was to conduct a study on losartan potassium' active pharmaceutical ingredients' (APIs) quality, as well as its medicines that are commercialized in national market. In addition to pharmacopoeial tests of content, identification, impurities and loss by desiccation tests that are not included in the pharmacopoeias were also carried out, such as differential scanning calorimetry, thermogravimetry, solid state nuclear magnetic resonance and the X-ray diffraction analysis. Eleven APIs and seven medicines were characterized, including the reference one, its generics and similars. The results evidenced the presence of a different polymorph from others reported in literature for APIs samples, reinforcing the need for including more specific tests in the pharmacopoeias for a better APIs detailed characterization and quality improvement of medicines distributed in national market.

Key words: Losartan. Polymorphism. Systemic Arterial Hypertension. Drug Quality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema das estruturas cristalinas e amorfas	29
Figura 2	Estrutura química da losartana	33
Figura 3	Síntese do Dup 753	34
Figura 4	Síntese do imidazol	35
Figura 5	Síntese do bifeniltetrazol protegido	36
Figura 6	Síntese da losartana	37
Figura 7	Rotâmeros sin e anti periplanar da losartana	38
Figura 8	Sistema renina-angiotensina (SRA)	41
Figura 9	Local de ação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II	42
Figura 10	Estrutura química da losartana e seu metabólito EX 3174	44
Figura 11	Estruturas químicas dos produtos de degradação da losartana	46
Figura 12	Notificações por ano do medicamento losartana (2008-2015)	47
Figura 13	Notificações do medicamento losartana por queixa técnica e evento adverso (2008-2015)	48
Figura 14	Notificações do medicamento losartana por laboratórios (2008-2015)	48
Figura 15	Exemplo de campo magnético aplicado	60
Figura 16	Cromatograma CAD e UV do SQR losartana	81
Figura 17	Cromatograma CAD 3D do SQR losartana	81
Figura 18	Cromatograma CAD e UV do IFA 1	82
Figura 19	Cromatograma CAD e UV do IFA 2	82
Figura 20	Cromatograma CAD e UV do IFA 3	83
Figura 21	Cromatograma CAD e UV do IFA 4	83
Figura 22	Cromatograma CAD e UV do IFA 5	84
Figura 23	Cromatograma CAD e UV do IFA 6	84
Figura 24	Cromatograma CAD e UV do IFA 7	85
Figura 25	Cromatograma CAD e UV do IFA 8	85
Figura 26	Cromatograma CAD e UV do IFA 9	86
Figura 27	Cromatograma CAD e UV do IFA 10	73
Figura 28	Cromatograma CAD e UV do IFA 11	87
Figura 29	Cromatograma quantitativo do IFA 10	87

Figura 30	Cromatograma quantitativo do SQR	88
Figura 31	Cromatograma do ciclohexano e IFA 10	90
Figura 32	Cromatograma do hexano e IFAs 7 e 8	90
Figura 33	Difratograma do IFA 1	91
Figura 34	Difratograma do IFA 2	91
Figura 35	Difratograma do IFA 3	92
Figura 36	Difratograma do IFA 4	92
Figura 37	Difratograma do IFA 5	92
Figura 38	Difratograma do IFA 7	93
Figura 39	Difratograma do IFA 8	93
Figura 40	Difratograma do IFA 9	93
Figura 41	Difratograma do IFA 10	94
Figura 42	Difratograma do IFA 11	94
Figura 43	Difratogramas dos padrões de polimorfos da losartana forma I (A) e forma II (B)	95
Figura 44	Difratograma do IFA 6	97
Figura 45	Numeração dos átomos de carbono da molécula da losartana	99
Figura 46	ssNMR das formas polimórficas I (A) e II (B) da losartana	99
Figura 47	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 1	101
Figura 48	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 2	101
Figura 49	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 3	102
Figura 50	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 4	102
Figura 51	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 5	103
Figura 52	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 7	103
Figura 53	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 8	104
Figura 54	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 9	104
Figura 55	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 10	105
Figura 56	Espectro de ssNMR ¹³ C IFA 11	105
Figura 57	Espectro de ssRMN ¹³ C IFA1 6	106
Figura 58	Espectro de IV IFA 1	107
Figura 59	Espectro de IV IFA 2	108
Figura 60	Espectro de IV IFA 3	108
Figura 61	Espectro de IV IFA 4	109

Figura 62	Espectro de IV IFA 5	109
Figura 63	Espectro de IV IFA 7	110
Figura 64	Espectro de IV IFA 8	110
Figura 65	Espectro de IV IFA 9	111
Figura 66	Espectro de IV IFA 10	111
Figura 67	Espectro de IV IFA 11	112
Figura 68	Espectro de IV IFA 6	113
Figura 69	Curva de DSC IFA 1	115
Figura 70	Curva de DSC IFA 2	115
Figura 71	Curva de DSC IFA 3	116
Figura 72	Curva de DSC IFA 4	116
Figura 73	Curva de DSC IFA 5	117
Figura 74	Curva de DSC IFA 7	117
Figura 75	Curva de DSC IFA 8	118
Figura 76	Curva de DSC IFA 9	118
Figura 77	Curva de DSC IFA 10	119
Figura 78	Curva de DSC IFA 11	119
Figura 79	Curva de TGA IFA 1	120
Figura 80	Curva de TGA IFA 2	120
Figura 81	Curva de TGA IFA 3	121
Figura 82	Curva de TGA IFA 4	121
Figura 83	Curva de TGA IFA 5	122
Figura 84	Curva de TGA IFA 7	122
Figura 85	Curva de TGA IFA 8	123
Figura 86	Curva de TGA IFA 9	123
Figura 87	Curva de TGA IFA 10	124
Figura 88	Curva de TGA IFA 11	124
Figura 89	Curva de DSC IFA 6	125
Figura 90	Curva de TGA IFA 6	126
Figura 91	Curvas de DSC dos IFAS 3, 4, 9, 10 e 11	126
Figura 92	Curvas de DSC dos IFAS 5, 6, 7, 8, 1 e 2	127
Figura 93	Curvas de TGA dos IFAS 3, 4, 9, 10 e 11	127
Figura 94	Curvas de TGA dos IFAS 5, 6, 7, 8, 1 e 2	128

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Técnicas de caracterização de sólidos	31
Quadro 2	Relação dos medicamentos comercializados no mercado nacional	43
Quadro 3	Classe dos solventes residuais	50
Quadro 4	Solventes residuais de Classe 3 (baixo potencial tóxico)	53
Quadro 5	Métodos farmacopeicos para o IFA losartana	54
Quadro 6	Métodos farmacopeicos para o medicamento losartana	55
Quadro 7	Medicamentos de diferentes fabricantes analisados nos ensaios	66
Quadro 8	Insumos farmacêuticos ativos analisados nos ensaios	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Solventes residuais de Classe 1 (devem ser evitados)	51
Tabela 2	Solventes residuais de Classe 2 (devem ser limitados)	52
Tabela 3	Condições cromatográficas da USP 40	70
Tabela 4	condições do gradiente para fase móvel	70
Tabela 5	Condições cromatográficas da FB	71
Tabela 6	Condições cromatográficas	71
Tabela 7	Condições do gradiente da bomba 1	72
Tabela 8	Condições do gradiente da bomba 2	72
Tabela 9	Condições do CAD	72
Tabela 10	Condições utilizadas no auto injetor	73
Tabela 11	Condições utilizadas no espectrômetro de RMN	75
Tabela 12	Resultado do ensaio de teor dos medicamentos	78
Tabela 13	Resultado do ensaio de teor dos insumos farmacêuticos ativos	79
Tabela 14	Valores de cristalinidade para o grupo de perfil de difração 1	96
Tabela 15	Valores de cristalinidade para o grupo de perfil de difração 2	96
Tabela 16	Deslocamentos químicos dos IFAS 1 a 11	100

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA II	Antagonistas dos receptores da angiotensina II
AT1	Receptor
AT2	Receptor
CAD	Detector por Aerossol Carregado
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLAE/UV- VIS/CAD	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada aos Eetectores UV- VIS e de Aerossol Carregado por Efeito Corona
CLAE/UV- VIS	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada aos Detectores UV- VIS
CG	Cromatografia Gasosa
CGAR/DIC	Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada ao Detector por Ionização de Chama
CP	Polarização cruzada
DCS	Calorimetria Exploratória Diferencial
DPX	Difração de Raios-X
DPXP	Difração de Raios-X de Pós
Dup 753	Losartana
EA	Eventos adversos
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
Ex 3174	Losartana ácido-5-carboxílico, 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol5- il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazole-5-ácido carboxílico
EXP6155	Composto intermediário da síntese da losartana
EXP6803	Composto intermediário da síntese da losartana
EXP7711	Composto intermediário da síntese da losartana
FB	Farmacopeia Brasileira
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz

FM	Fase móvel
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IV	Infravermelho
LCCDMA	Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos
MAS	Rotação no ângulo mágico
NOTIVISA	Sistema de informação em Saúde
PA	Pressão arterial
QT	Queixa técnica
RDC	Resolução da diretoria colegiada
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RNLVS	Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária
SCB	Sistema de Classificação biofarmacêutica
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
ssNMR	Ressonância Magnética Nuclear de estado sólido
SUS	Sistema Único de Saúde
S8307	Patente intermediária da losartana
S8308	Patente intermediária da losartana
TGA	Termogravimetria
VISA	Vigilância Sanitária
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> (Farmacopéia Americana)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 Sistema Único de Saúde (SUS) e a política de medicamentos	23
1.2 O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)	24
1.2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).....	24
1.2.2 Laboratórios oficiais	25
1.3 Avaliação analítica e monografia oficial	26
1.4 Qualidade do fármaco e risco sanitário	27
1.4.1 Estrutura cristalina dos insumos farmacêuticos ativos	28
1.4.1.1 Técnicas de análise utilizadas na caracterização de sólidos farmacêuticos.....	30
1.4.2 Isômeros: comportamento estereoquímico das moléculas.....	30
1.5 Losartana	32
1.5.1 Síntese da losartana:	32
1.5.2 Características físico-químicas e químicas.....	36
1.5.3 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	37
1.5.4 Fármacos anti-hipertensivos	38
1.5.5 Características farmacológicas	42
1.5.6 Produtos de degradação da losartana.....	44
1.5.7 Losartana: avaliação das notificações no Notivisa	45
1.6 Métodos gerais farmacopeicos e monografias oficiais	47
1.6.1 Métodos Gerais das farmacopeias	47
1.6.2 Monografias para a losartana	51
1.7 Técnicas para avaliação da qualidade de ifas e medicamentos quanto ao teor, impurezas orgânicas e polimorfismo	54
1.7.1 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao Detector por Absorvância no UV-VIS (CLAE/UV-VIS).....	54
1.7.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada aos detectores UV-VIS e de Aerosol Carregado por Efeito Corona (CLAE/UV-VIS/CAD)	54
1.7.3 Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada ao Detector por Ionização em Chama (CGAR/DIC).....	55
1.7.4- Difração de Raios-X (DRX)	55
1.7.5 Perda por dessecação.....	57
1.7.6 Titulação Karl Fisher	57

1.7.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN 1H).....	57
1.7.7.1 Ressonância Magnética Nuclear do estado sólido (ssNMR).....	61
1.7.8 Espectroscopia no Infravermelho	59
1.7.9 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	60
1.7.10 Termogravimetria (TGA).....	60
2 JUSTIFICATIVA.....	62
3 OBJETIVOS.....	63
3.1 Objetivo geral	63
3.2 Objetivos específicos.....	63
4 MATERIAIS E MÉTODOS	64
4.1 Materiais.....	64
4.1.1. Medicamentos	64
4.1.2 Insumo farmacêutico ativo (IFA).....	64
4.1.3 Substância química de referência	65
4.1.4 Reagentes	65
4.1.5 Equipamentos e acessórios	65
4.2 Métodos analíticos empregados.....	66
4.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector por absorvância na região do ultravioleta (UV)-visível (VIS).....	66
4.2.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada aos detectores UV-VIS e de aerossol carregado por efeito corona (CLAE/UV-VIS/CAD).....	68
4.2.3 Cromatografia gasosa de alta resolução acoplada ao detector por ionização de chama, com injetor “ <i>Head Space</i> ”	69
4.2.4 Difração de raios-X.....	70
4.2.5 Titulador Karl Fischer	71
4.2.6 Perda por dessecação.....	71
4.2.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear no estado sólido (ssNMR).....	71
4.2.8 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier	72
4.2.9 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	72
4.2.10 Termogravimetria (TGA).....	72
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	74
5.1 Teor do princípio ativo e impurezas orgânicas	74
5.1.1 Medicamentos	74
5.1.2 Insumo farmacêutico ativo.....	75
5.2 Difração de raios-x	87
5.3 Teor de água	92

5.4 Ressonância Magnética Nuclear Em Estado Sólido (SSRMN)	93
5.5 Infravermelho por transformada de Fourier	101
5.6 Calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria	107
6 CONCLUSÃO	123
REFERÊNCIAS	124
APÊNDICE A – Planilhas de teor dos medicamentos	138
APÊNDICE B – Cromatogramas (CLAE) dos medicamentos	145
APÊNDICE C – Formulários de teor dos IFAS	149
APÊNDICE D –Cromatogramas (CLAE) dos IFAS	155
APÊNDICE E – Cromatogramas (CG) dos IFAS e solventes	161
APÊNDICE F – Difratoogramas dos IFAS	166
APÊNDICE G – Perda por dessecação	172
APÊNDICE H – Titulação por Karl Fisher	173

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortes ao redor do mundo e o Brasil acompanha essa mesma tendência, com cerca de 300 mil brasileiros morrendo por ano. Em uma década, 3,5 milhões de mortes foram causadas por problemas no coração, e as mulheres são as principais vítimas de infartos no País (BRASIL, 2017c).

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é a mais frequente das doenças cardiovasculares e também o principal fator de risco para complicações mais comuns, como o infarto agudo do miocárdio. O acidente vascular cerebral portanto, caracteriza-se como uma das causas de maior redução da qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (PASSOS et al, 2006).

Diversas classes de anti-hipertensivos podem ser empregadas no controle e tratamento da HAS e, dentre estas, podem ser citados os antagonistas dos receptores da angiotensina II (RANG et al, 2004), que oferecem várias vantagens sobre os outros agentes anti-hipertensivos, incluindo alta seletividade, eficácia clínica, tolerabilidade e a conveniência da administração uma vez ao dia (CONLIN, 2001).

A losartana na forma do seu sal potássico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010), é um antagonista dos receptores da angiotensina II que age na diminuição da resistência dos vasos sanguíneos melhorando e estabilizando a pressão arterial. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, a losartana, também auxilia no melhor funcionamento do coração e oferece várias vantagens sobre os outros agentes anti-hipertensivos, incluindo alta seletividade, eficácia clínica, tolerabilidade e a conveniência da administração uma vez ao dia (ARAUJO et al, 2014).

Os anti-hipertensivos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos, devido à alta frequência das doenças cardiovasculares. Diante disso, a qualidade do produto farmacêutico é de vital importância para a segurança do paciente. Vários fatores podem interferir na qualidade de um medicamento como a presença de impurezas, polimorfos, isômeros, entre outros (IVANA et al, 2006).

Um dos maiores desafios das indústrias farmacêuticas é a produção de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia comprovadas, conforme determinam os órgãos sanitários reguladores, atendendo portanto, às expectativas

de seus consumidores quando se trata de assegurar a restauração da saúde dos indivíduos, seu bem-estar e qualidade de vida (BRUNTON, et al, 2012).

Os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) precisam ser investigados quanto ao comportamento físico-químico, e para tal se faz necessário efetuar a avaliação das propriedades organolépticas, pureza, tamanho, forma e área superficial das partículas, solubilidade, dissociação, parâmetros de absorção, propriedades cristalinas, polimorfismo, análise de estabilidade e interações entre fármaco e carreadores (LACHMAN; et al, 2001; ANSEL, et al, 2007). A escolha de um método analítico adequado é de fundamental importância para o procedimento de controle de qualidade de um insumo farmacêutico ativo e do medicamento. Por essa razão, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autoridade reguladora nacional responsável por garantir que produtos bens e serviços sanitários oferecidos no país cumpram as especificações de qualidade para a saúde da população, exige que essas características das IFAs para produção de medicamentos sejam apresentadas no ato de seu registro (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

No Brasil os medicamentos existem em três categorias distintas: referência, genérico e similar. O medicamento de referência é um medicamento inovador, com eficácia, segurança e qualidade comprovados cientificamente, no momento do registro. Os medicamentos genéricos e similares podem ser considerados “cópias” do medicamento de referência. Para o registro de ambos, há obrigatoriedade de apresentação dos estudos de biodisponibilidade relativa e equivalência farmacêutica. Os medicamentos similares possuem nome comercial ou marca, enquanto o medicamento genérico apresenta a denominação genérica do princípio ativo, não possuindo nome comercial (PORTAL AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Há um número grande de reclamações da losartana no mercado (NOTIVISA, 2015). Dentre às reclamações, se encontra a falta de eficácia dos medicamentos genéricos.

Segundo a ANVISA, órgão regulador, a confiabilidade dos medicamentos genéricos é assegurada através da definição de rígidos critérios de qualidade adequados para análise e concessão de registros desses medicamentos, previstos na legislação, e através de ensaios de equivalência farmacêutica e bioequivalência, a eficácia terapêutica, a segurança e a intercambialidade destes medicamentos em relação ao medicamento de referência é comprovada (AGÊNCIA NACIONAL DE

VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004). No entanto, alguns fatores que podem interferir na biodisponibilidade do insumo farmacêutico, como o polimorfismo, e às vezes, não são avaliados adequadamente. Um estudo abrangente com a realização de ensaios adicionais que não constam nas farmacopeias para os IFAs comercializadas na produção do medicamento no País poderá contribuir na elucidação deste problema e no controle da qualidade dos mesmos. Além disso, poderá dar suporte à ANVISA no sentido de tornar mais rigorosa a legislação para registro e controle destes produtos.

1.1 Sistema Único de Saúde (SUS) e a política de medicamentos

O Sistema Único de Saúde, instituído em 1988, por meio da promulgação da nova Constituição Federal, promover para todo cidadão o direito ao acesso gratuito à saúde sob a responsabilidade do Estado. Fundamentado nos princípios da universalidade, equidade e integralidade. A Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, denominada Lei Orgânica da Saúde, estabelece as normas para a organização e funcionamento do Sistema de Saúde brasileiro, dentre elas a definição da política de medicamentos relevantes para saúde. Esta Lei estabelece a Vigilância Sanitária como:

Um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde, abrangendo: o controle de bens de consumo que direta ou indiretamente se relacionam com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos da produção ao consumo e o controle da prestação de serviços que se relacionem direta ou indiretamente com a saúde.

Em consonância com a Vigilância Sanitária que abrange a produção e consumo de bens ligados à saúde, foi criada a Política Nacional de Medicamentos pela Portaria nº 3.916 em 30 de outubro de 1998 a fim de “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade destes produtos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. A organização da relação dos medicamentos essenciais, a promoção do uso racional de medicamentos, a reorganização da assistência farmacêutica, o incentivo à produção de medicamentos e a regulamentação sanitária são seus principais preceitos (BRASIL, 2001).

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica, aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde por meio da Resolução nº 338, de 6 de maio de 2004, fundamenta-se nas ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, garantindo os princípios da universalidade, integralidade e equidade no individual e no coletivo. As políticas de medicamentos, de ciência e tecnologia, de desenvolvimento industrial e de formação de recursos humanos passaram a ser guiadas pela Política Nacional de Assistência Farmacêutica, trazendo o medicamento como insumo fundamental, visando o acesso e seu uso racional. A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) é o instrumento racionalizador incluindo o processo da seleção, prescrição, liberação e do uso dos medicamentos (BRASIL, 2004).

O programa “Farmácia Popular” foi criado pelo Ministério da Saúde em 2006 com a finalidade de ampliar o acesso da população aos medicamentos essenciais a baixo custo (BRASIL, 2015). Hoje o programa possui apenas a modalidade “Aqui tem Farmácia Popular”, que funciona em parceria com farmácias particulares e drogarias que aderem ao credenciamento no programa. Fazem parte da lista medicamentos para hipertensão, diabetes, asma, rinite, doença de Parkinson, osteoporose, entre outras (BRASIL, 2015; BRASIL, 2017a).

1.2 O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS)

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária foi estabelecido pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e exercido pelas três áreas do governo: federal, estadual e municipal atuando nas ações de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária (BRASIL, 1999).

1.2.1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), também instituída sob a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, é uma autarquia com autonomia administrativa, independência financeira e estabilidade de seus dirigentes, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede no Distrito Federal (BRASIL, 1999). Compete à ANVISA executar a fiscalização sanitária da produção e comercialização de produtos e serviços relacionados à saúde, supervisionando ainda os processos,

insumos e as tecnologias relativas a esses produtos e serviços visando a proteção da saúde. Também é papel da ANVISA controlar portos, aeroportos e fronteiras (BRASIL, 2016; BUENO, 2005).

Dentro desse papel da proteção à saúde da população, a ANVISA dispõe de um sistema nacional de notificações para a vigilância sanitária previsto pela Portaria nº 1660, de 22 de julho de 2009, Portaria nº 529, de 01 de abril de 2013 e RDC nº 36, de 25 de julho de 2013, conhecido por NOTIVISA, que tem por objeto consolidar a vigilância no pós-uso e pós-comercialização, por meio de monitoramento de eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT), relacionados a produtos como medicamentos, vacinas, artigos médico-hospitalares, cosméticos e saneantes, uso de sangue ou componentes (BRASIL, 2009; BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b). No contexto do Programa Nacional de Segurança do Paciente, é considerado EA o incidente que causou dano à saúde, e QT se até o momento da notificação, o problema observado no produto ainda não tiver causado nenhum dano à saúde. Este sistema é uma ferramenta de grande utilidade para pesquisas em relação à qualidade dos medicamentos dispensados no mercado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015).

1.2.2 Laboratórios oficiais

Os laboratórios oficiais são órgãos de controle legal da qualidade de insumos e de proteção à saúde, com caráter fundamental de avaliação analítica para contribuir e esclarecer dúvidas quanto à qualidade mínima dos produtos sujeitos à vigilância sanitária, e assim colaborar para elucidação de resultados referentes aos principais danos que comprometem a preservação da saúde do cidadão (ROZENFELD, 2000). A Rede Nacional de Laboratórios de Vigilância Sanitária (RNLVS) é composta por vinte e sete Laboratórios Centrais de Saúde Pública, sendo um de cada estado da federação e do Distrito Federal, o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e cinco laboratórios municipais (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

O INCQS foi criado no final da década de 70 em substituição ao Laboratório Central de Controle de Drogas, Medicamentos e Alimentos (LCCDMA). E em 1981 sua nova instalação foi inaugurada, como parte do processo de desenvolvimento do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Hoje está vinculado

administrativamente à FIOCRUZ e tecnicamente à ANVISA (FIOCRUZ, 2017a; ROZENFELD, 2000).

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), igualmente vinculado ao Ministério da Saúde, tem a função de dar suporte laboratorial às ações de vigilância sanitária em todo o território nacional (LUCCHESI). E em parceria com a Gerência Geral de Laboratórios de Saúde Pública, coordena a Rede Nacional de Laboratórios Oficiais de Controle de Qualidade em Saúde. Nos estados e municípios realiza em parceria com os serviços locais de vigilância sanitária a elaboração e execução de programas de análise e monitoramento (FIOCRUZ, 2017a). Sendo integrante do Sistema de Vigilância Sanitária Brasileira, o INCQS tem como responsabilidade as ações tecnológicas e normativas correspondentes ao controle e fiscalização de produtos e substâncias de interesse para a saúde, verificando o cumprimento da legislação. São de abrangência do INCQS as seguintes atribuições: executar análises laboratoriais previstas na legislação sanitária ou por demanda de órgãos oficiais; desenvolver, adequar ou implantar métodos analíticos aplicados à verificação da qualidade de produtos de saúde; avaliar tecnicamente e emitir pareceres sobre requerimento de registro de produtos para o Ministério da Saúde (INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE, 2017).

1.3 Avaliação analítica e monografia oficial

A finalidade da avaliação analítica de produtos sujeitos à vigilância sanitária é a realização de testes que se relacionam com a segurança dos produtos. Em outras palavras, é a investigação da presença de determinados contaminantes ou sua quantificação, nos casos de limites pré-estabelecidos na Monografia Oficial. Os testes referentes à eficácia do produto, de um modo geral, se limitam apenas à identificação e à quantificação da(s) substância(s) declaradas no registro (ROZENFELD, 2000), e às vezes são insuficientes para esse fim.

O Decreto nº 8.077/2013, que regulamenta a Lei nº 6360/1976, instrumento legal maior sobre a vigilância sanitária de produtos, diz, no Artigo 158: “Para efeito de fiscalização sanitária os ensaios e análises destinados à verificação de eficiência da fórmula, serão realizados conforme as normas fixadas pelo laboratório de controle do Ministério da Saúde” (BRASIL, 1976; BRASIL, 2013).

Os ensaios necessários que orientam a fiscalização sanitária são realizados utilizando a monografia oficial, sendo esta definida como o conjunto de normas aplicadas à avaliação analítica, cuja finalidade é determinar padrões para tomada de decisão quanto à aceitação ou a recusa de produtos. A Monografia Oficial, além de ser considerada a referência mínima de qualidade para a aceitação do produto no mercado, tem por objetivo assegurar a eficácia e a segurança do mesmo (ROZENFELD, 2000).

A RDC nº 37/2009 determina que, na inexistência de monografias oficiais inscritas na Farmacopeia Brasileira, poderá ser utilizada monografia oficial, última edição, de um dos seguintes compêndios internacionais: Farmacopeia Alemã, Americana, Argentina, Britânica, Europeia, Francesa, Internacional, Japonesa, Mexicana e Portuguesa (BRASIL, 2009).

1.4 Qualidade do fármaco e risco sanitário

De acordo com a Política Nacional de Medicamentos, assegurar a qualidade do medicamento significa garantir que o mesmo deve ser sempre seguro e eficaz. Um desvio de qualidade pode consistir na perda de eficácia ou de segurança, ocasionando um risco ao paciente (BRASIL, 2001).

Algumas características dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) podem interferir na qualidade de um medicamento, tais como: a presença de possíveis isômeros, polimorfismo, produtos relacionados, produtos de degradação e solventes residuais. Essas e outras características pertencem ao item de controle de qualidade do IFA conforme a RDC Nº 57/2009 que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). Conseqüentemente do ponto de vista sanitário, o controle de qualidade de um medicamento determina que qualquer característica de um fármaco, que possa afetar sua estabilidade, sua biodisponibilidade e sua segurança devam ser controladas e monitoradas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; 2009).

Já a RDC nº 16, de março de 2007, que regulamenta o registro de medicamento genérico no Brasil, permite no máximo três fabricantes para o IFA, sendo solicitadas informações sobre prováveis polimorfos. No entanto, os estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica apresentados para o registro referem-se apenas a uma formulação, fabricada com o princípio ativo de um

fabricante. Caso a empresa utilize mais de um fabricante, para os demais lotes do medicamento produzido com o princípio ativo de outros fabricantes, não é necessário realizar um outro estudo de bioequivalência e nem de equivalência farmacêutica (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007). Isso abre a lacuna para que diferentes lotes do mesmo medicamento possam ser produzidos a partir de diferentes formas polimórficas, comprometendo sua eficácia e segurança.

1.4.1 Estrutura cristalina dos insumos farmacêuticos ativos

Durante a etapa de produção a estrutura cristalina dos IFAs pode ser alterada durante sua síntese através de etapas específicas como precipitação, cristalização e purificação da substância, dependendo, por exemplo, do tipo de solvente utilizado e da temperatura da reação ou durante as operações para a obtenção da forma farmacêutica (MARTIN; VILADROSA, 2000; STORPIRTIS et al, 2009). Segundo o *Food and Drug Administration* (FDA) e o *International Conference on Harmonization* (ICH) Q6A, os sólidos farmacêuticos podem existir na forma amorfa e cristalina.

As formas cristalinas comuns encontradas são os polimorfos e os solvatos (pseudo-polimorfos). Os polimorfos têm a composição química idêntica, mas são diferentes na estrutura interna e, conseqüentemente possuem propriedades físico-químicas diferentes. Os solvatos são formas cristalinas contendo um solvente, se o solvente incorporado for água, será denominado hidrato (VIPAGUNTA et al., 2001; SANTOS et al, 2014). Os sólidos amorfos consistem em arranjos desordenados de moléculas que não possuem uma rede cristalina definida, portanto, formalmente não podem ser classificados como polimorfos. Entretanto, na área farmacêutica, o termo polimorfo se refere às formas anidras, aos solvatos e à amorfa (figura 1) (ARAÚJO et al, 2012).

Figura 1 – Esquema das estruturas cristalinas e amorfas



Fonte: (<http://blog.diagnostrum.com/2016/01/18/cocristales/>).

Formas polimórficas apresentam as mesmas propriedades físicas nos estados líquido e gasoso, mas diferentes propriedades no estado sólido. Em função das alterações das formas cristalinas em um sólido, muitas propriedades físicas, físico-químicas e térmicas variam. Dentre elas, dureza, ponto de fusão, solubilidade, estabilidade física e química e comportamento térmico, que são alguns exemplos de características que podem afetar a biodisponibilidade, higroscopicidade, estabilidade e, por conseguinte, a eficácia e segurança do fármaco (BYRN et al, 1999; SANTOS et al, 2014; LU; ROHANI, 2009).

Do ponto de vista termodinâmico, o cristal passa sempre de uma forma menos estável a uma forma mais estável. Do ponto de vista farmacêutico, a forma mais estável não é sempre a mais desejada, uma vez que quanto maior a estabilidade termodinâmica, menor é a solubilidade e, em consequência, menor a biodisponibilidade (LACHMAN et al, 2001).

A existência de polimorfos é uma das principais fontes de variação no comportamento de dissolução dos fármacos, sendo que a influência sobre a velocidade de dissolução é determinada pelas mudanças na solubilidade dos distintos polimorfos (MARTIN; VILADROSA, 2000).

1.4.1.1 Técnicas de análise utilizadas na caracterização de sólidos farmacêuticos

São diversas as técnicas que podem ser utilizadas na detecção e caracterização de polimorfos em material sólido como os fármacos. As técnicas mais adequadas e utilizadas envolvem principalmente fenômenos ópticos (Difração de raios-X, Infravermelho e Raman), térmicos (caloria diferencial exploratória e termogravimetria) e ressonância magnética nuclear (ZHANG et al., 2004). No quadro 1 encontram-se sintetizadas as aplicações das técnicas mais utilizadas.

Quadro 1 - Técnicas de caracterização de sólidos

TÉCNICA	APLICAÇÕES
Difração de raios-x de pó (PXRD)	Padrão “ouro” para identificação de fase; mostra diferenças significativas entre as formas cristalinas.
Difração de raios-x de monocristal	Fase final de identificação; entendimento profundo da estrutura do cristal.
Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	São requeridas pequenas amostras; Informações na transição de fase e na interação com excipientes.
Termogravimetria (TGA)	Informações quantitativas na estequiometria de solvatos e hidratos.
Infravermelho médio (MIR)	Método complementar de identificação; habilidade em mostrar os diferentes estados da água; o tamanho da amostra pode ser bem pequeno utilizando microscopia.
Infravermelho próximo (NIR)	Método complementar de identificação, habilidade de penetrar recipientes; capacidade de mostrar diferentes estados da água.
Raman	Método complementar de identificação; pequena quantidade de amostra; capacidade de penetrar através de recipientes; interferência mínima com a água.
Ressonância magnética nuclear de estado sólido (SSNMR)	Método complementar de identificação; informação de nível atômico.

Fonte: (Adaptado de ZHANG et al., 2004).

1.4.2 Isômeros: comportamento estereoquímico das moléculas

Isômeros são substâncias que possuem os mesmos componentes atômicos, porém suas disposições na molécula são diferentes, oferecendo conseqüentemente

características químicas diversas. Os isômeros possuem classificações distintas de acordo com esta distribuição atômica (MARCELINO, 2014).

Estereoisômeros são aqueles isômeros cujos átomos ou grupos de átomos apresentam um arranjo espacial diferente na molécula. Eles podem ser divididos em isômeros ópticos (enantiômeros) ou geométricos (diastereoisômeros). Os enantiômeros ou isômeros ópticos são estereoisômeros cujas moléculas são imagens especulares não superponíveis e exibem atividade óptica, possuindo centros quirais ou assimétricos (LIMA, 1997). Os enantiômeros frequentemente apresentam atividades farmacológicas e metabólicas diferentes entre si (OLIVERIA, 2012). E no que diz respeito à farmacodinâmica, é comum haver diferença de afinidade entre os enantiômeros em suas ligações ao receptor, o que leva à diferença de potência (NOEL et al, 2004).

Os diastereoisômeros ou isômeros geométricos são estereoisômeros cujas moléculas não são imagens especulares uma da outra e não exibem atividade óptica, como é o caso dos conformacionais (LIMA, 1997).

O isomerismo conformacional é um tipo de estereoisomeria, onde os isômeros são denominados de confôrmeros ou rotâmeros, no qual um determinado confôrmero se interconverte num outro pela simples rotação das ligações simples, sem quebra de ligação. Os isômeros conformacionais encontram-se em um equilíbrio dinâmico, no qual uma barreira energética de rotação deve ser superada para a interconversão ocorrer. A rotação das ligações simples na grande maioria dos isômeros conformacionais é tão rápida que não permite o isolamento de muitas dessas espécies (MARCELINO, 2014). Nesses casos, os estudos sobre os equilíbrios dinâmicos entre os confôrmeros geralmente são associados à química computacional. Nos casos em que algumas rotações são restringidas, há isômeros conformacionais que podem ser detectados por períodos mais longo. (MARCELINO, 2014). E há também isômeros conformacionais em que a rotação livre em torno de uma ligação simples é impedida, produzindo uma barreira energética suficientemente elevada, de modo a permitir o isolamento ou simplesmente a detecção dos diferentes rotâmeros, que são chamados de atropoisômeros (SANTOS et al, 2007).

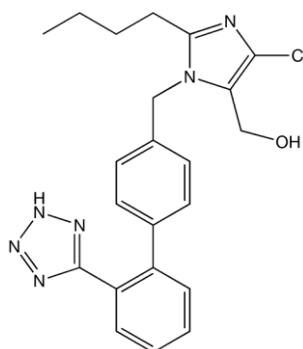
A análise conformacional, ou seja, o estudo das barreiras energéticas entre os rotâmeros se tornou uma importante estratégia no planejamento de síntese orgânica e na sua análise de mecanismos de reações (MARCELINO, 2014).

Atualmente, sabe-se que as preferências conformacionais de diversas moléculas têm efeito crítico sobre a reatividade e a estereoquímica de muitas reações, além de forte influência na atividade biológica de diversos compostos (SILVA, 2013).

1.5 LOSARTANA

A losartana (2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)1,1'bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol) (figura 2) é um insumo farmacêutico ativo utilizado na fabricação de medicamentos para hipertensão e insuficiência cardíaca e que possui polimorfismo e isomeria conformacional.

Figura 2 - Estrutura química da losartana



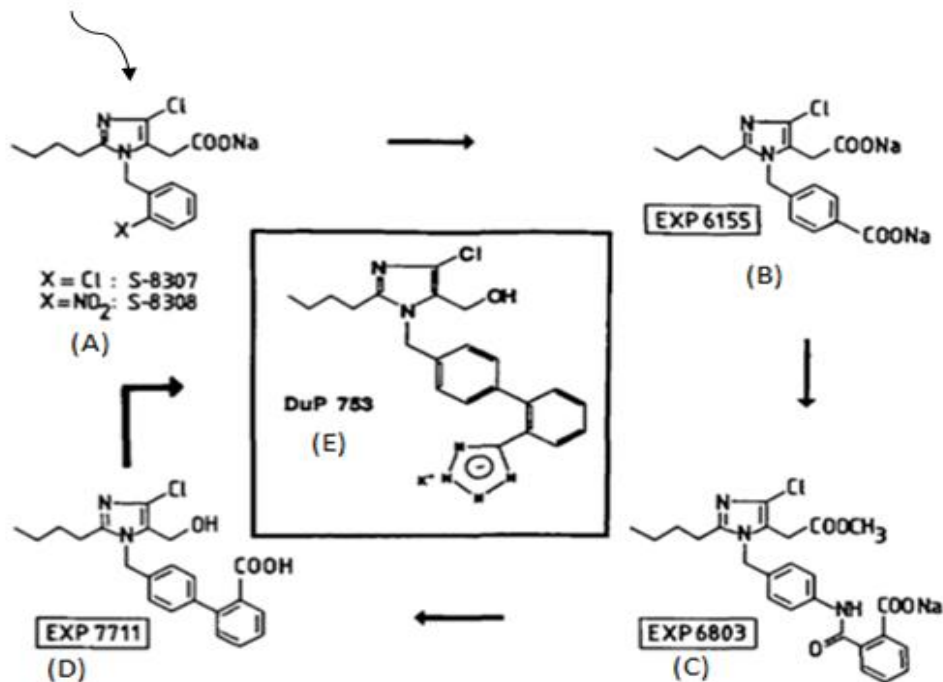
Fonte: (FARMACOPEIA Brasileira, 2010).

1.5.1 Síntese da losartana:

Após muitos esforços para o desenvolvimento de antagonistas de receptores da angiotensina II (ARA II) não peptídicos, o grupo Du Pont começou a trabalhar com as moléculas S8307 e S8308 (figura 3A), duas patentes emitidas por Takeda Chemical Industries Ltd. Essas substâncias possuíam propriedades antagonistas da angiotensina II (DUNCIA et al, 1992), mas embora fossem seletivas eram pouco potentes. Estimulados pela seletividade de S8307 e S8308 e por meio de estudos de modelagem, alinhando essas substâncias à angiotensina II concluiu-se que a posição *para* do substituinte benzil era a mais promissora (WONG et al, 1991). Com as devidas reações chegou-se à molécula EXP6155 (figura 3B) com maior afinidade de ligação que seus precursores e em seguida à EXP6803 (figura 3C), ligada à

amida, que apresentou afinidade dez vezes superior e um aumento adicional na potência antagonista. Após testes *in vivo* e *in vitro* verificou-se que estas substâncias eram desprovidas de atividade oral. O EXP7711 (figura 3D) derivado de bifenil foi um progresso para moléculas oralmente ativas, e dele foi sintetizado o Dup 753 (figura 3E) onde o grupo carboxílico aromático foi substituído pelo grupo tetrazol que conferiu a este novo composto atividade oral melhorada e duração da ação (WONG et al, 1989; TIMMERMANS et al, 1991a; TIMMERMANS et al, 1991b).

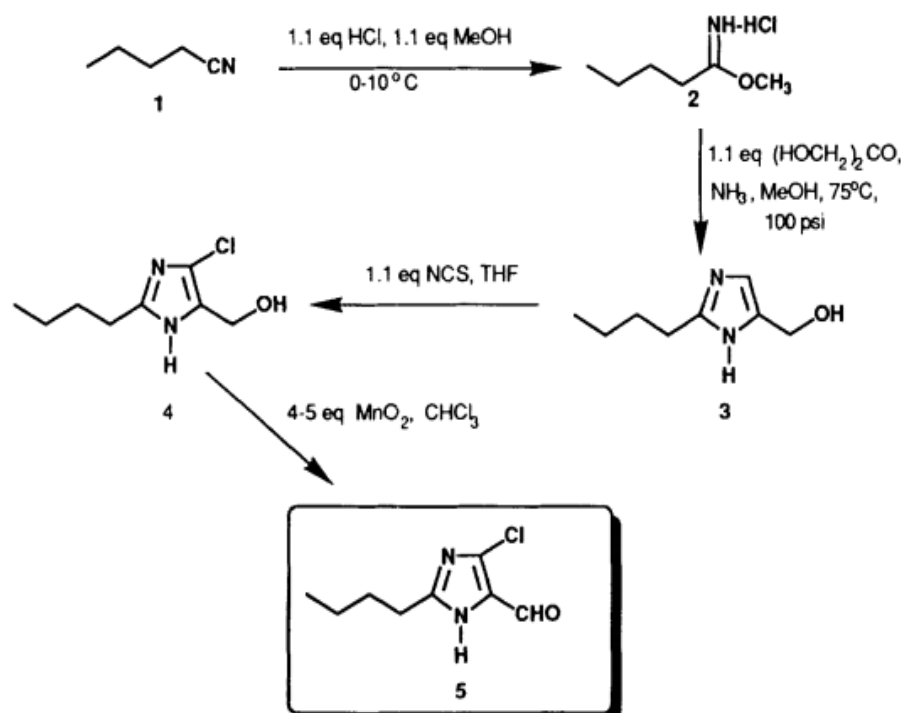
Figura 3 - Síntese do Dup 753



Fonte: (TIMMERMANS et al., 1991).

A rota de síntese da losartana foi descrita por Wong et al (1991), empregando os esquemas 1, 2 e 3 (figuras 4, 5 e 6 respectivamente). No esquema 1 (figura 4) está resumido a síntese do imidazol que será acoplado posteriormente ao bifeniltetrazol. A valerionitrila (estrutura 1) é reduzida ao imidato éster (estrutura 2), seguido da reação com amônia e o dímero da dihidroxiacetona, formando o imidazol (estrutura 3). Logo após ocorre a cloração utilizando N-clorossuccinimida sucedida da oxidação do álcool a aldeído com dióxido de manganês, formando 2-n-butil-4-cloroimidazol-5-carboxaldeído (estrutura 5) (WONG et al, 1991).

Figura 4 – Síntese do imidazol

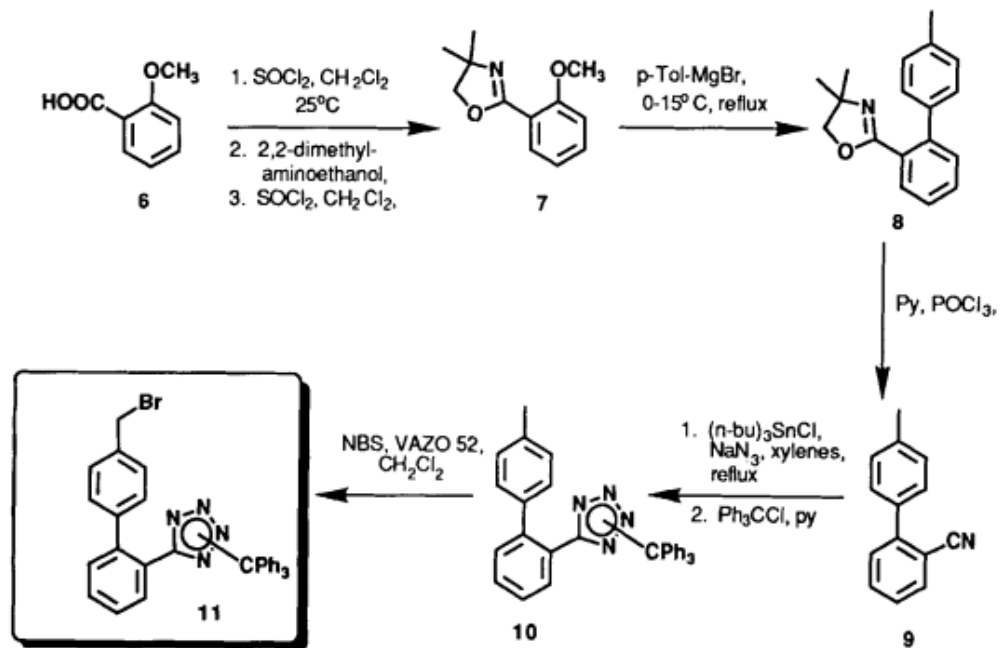


Esquema 1

Fonte: (WONG et al., 1991).

A síntese da parte da “cauda” protegida do bifeniltetrazol é resumida pelo esquema 2 (figura 5). O derivado do ácido benzoico (estrutura 6) reage com cloreto de tionila e diclorometano, em seguida com 2,2-dimetilaminoetanol e novamente com cloreto de tionila e diclorometano, produzindo a oxazolina (estrutura 7). A reação com brometo de *para*-toluol-magnésio tem como produto a bifeniloxazolina (estrutura 8). A reação com oxicloreto de fósforo em piridina leva a bifeniloxazolina (estrutura 8) à nitrila (estrutura 9). A reação subsequente da nitrila (estrutura 9) com azida de tri-*n*-butilestanho *in situ* a partir do catalisador cloreto de tri-*n*-butilestanho e azida de sódio em refluxo com xileno origina o tetrazol. O tetrazol é protegido com o trifenil-cloro-metano e piridina (estrutura 10). A bromação benzílica com *N*-bromossuccinimida na presença de VAZO 52 [2-2'-Azobis (2,4 dimetilvaleronitrila)] produz o brometo (estrutura 11) (WONG et al, 1991).

Figura 5 - Síntese do bifeniltetrazol protegido

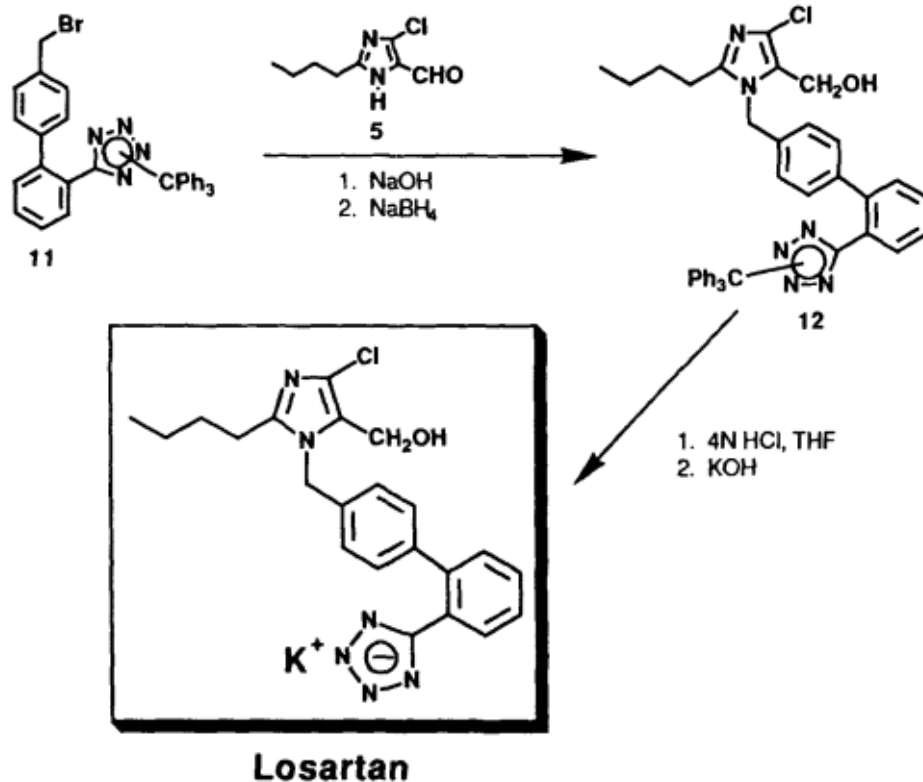


Esquema 2

Fonte: (WONG et al., 1991b).

A síntese da losartana ocorre como mostra o esquema 3 (figura 6), onde o brometo de benzila (estrutura 11) é alquilado regioselectivamente no nitrogênio adjacente ao grupo aldeído do imidazol (estrutura 5), seguido da redução do grupo aldeído à álcool utilizando boro-hidreto de sódio (estrutura 12). E por fim, a desprotonação do grupo trifenil em meio ácido seguido pela conversão em sal de potássio formando a losartana (estrutura 12) (WONG et al, 1991).

Figura 6 - Síntese da losartana



Esquema 3

Fonte: (WONG et al., 1991).

1.5.2 Características físico-químicas e químicas

A losartana é um sólido levemente amarelado, de massa molar 461 g/mol, ponto de fusão de 183,5 a 184,5 °C, com solubilidade em água de 3,3 mg/mL em pH 7,8 e apresentando pKa de 4,9 (WILLIAMS et al, 1996; LASTRA et al, 2003).

É solúvel em água e etanol e praticamente insolúvel em acetato de etila, clorofórmio e diclorometano (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Um fenômeno importante exibido pela losartana é o polimorfismo. Até o momento foram patenteadas seis formas polimórficas para a losartana, forma I (RAGHAVAN et al, 1993), forma II (CAMPBELL et al, 1997), formas III, III hidratada, IV e V (DOLITZKY et al., 2008). Somente as formas I e II foram estudadas até o momento.

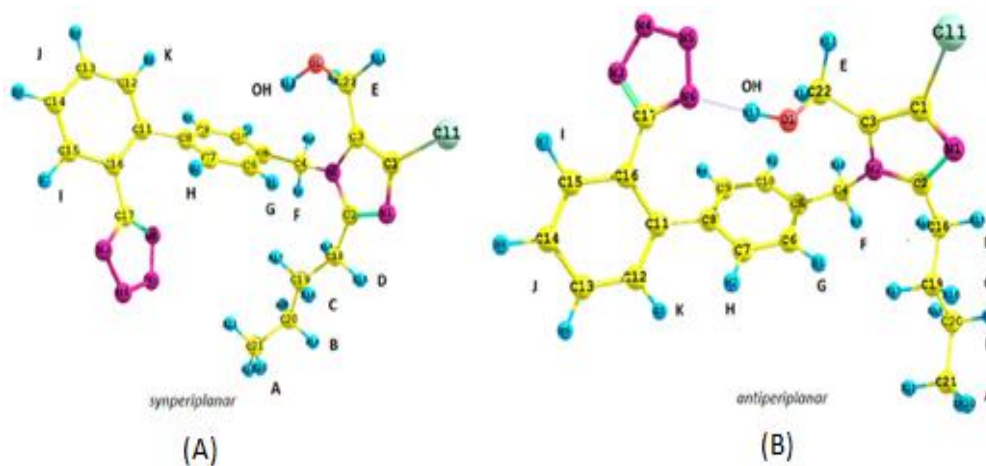
A forma I da losartana potássica é termodinamicamente mais estável do que a forma II à temperatura ambiente, e a forma II é estável à altas temperaturas. A forma

I pode ser convertida para a forma II em aproximadamente 255 °C, antes da fusão durante o processo de aquecimento (RAGHAVAN et al, 1993; WU et al, 1993).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) fornece informações úteis para desenvolver estratégias para o controle de polimorfismo uma vez que a solubilidade, dissolução, e a permeabilidade de um IFA são determinantes de sua biodisponibilidade. De acordo com o SCB, os IFAS são subdivididos em quatro categorias e a losartana está classificada na categoria III: alta solubilidade e baixa permeabilidade (SANTOS et al, 2014).

É um ativo que apresenta isomeria conformacional (figura 7). Segundo Kujaswki et al (2015), o rotâmero anti-periplanar (figura 7B) possui a configuração de menor energia e mais estável e parece ser favorecido no ambiente celular, apontando para este isômero como ativo no ambiente da membrana.

Figura 7 - Rotâmeros sin e anti periplanar da losartana



Fonte: (Kujaswki et al., 2015).

1.5.3 Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um problema grave mundial de saúde pública (BRASIL, 2006). De acordo com levantamento realizado pela Organização Mundial da Saúde, a HAS é responsável por 9,4 milhões de mortes no mundo e atinge 30% da população adulta brasileira, chegando a mais de 50% na terceira idade e está presente em 5% das crianças e adolescentes no Brasil

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2015). É a mais frequente das doenças cardiovasculares, sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral, enfarte, aneurisma arterial e insuficiência renal e cardíaca. A HAS é uma condição clínica multifatorial definida por níveis de pressão arterial (PA) sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg. A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle. A principal finalidade do tratamento da hipertensão é atenuar a morbidade e mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, agravadas em virtude dos altos níveis tensionais. Para isto, são aplicadas ações “não medicamentosas” isoladas ou associadas a medicamentos anti-hipertensivos (BRASIL, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Os efeitos benéficos dos tratamentos que abrangem a diminuição da PA sobre os riscos de eventos cardiovasculares graves são bem estabelecidos e, essencialmente, existem duas abordagens terapêuticas para a HAS. O tratamento deve ser escolhido baseando-se no risco cardiovascular ponderando a presença de fatores de risco, lesão em órgão-alvo e/ou doença cardiovascular estabelecida, e não apenas no nível da PA. O primeiro tratamento se apoia na mudança de estilo de vida, que inclui a perda de peso, incentivo às atividades físicas, alimentação saudável e outros. O segundo refere-se ao tratamento medicamentoso, usando agentes anti-hipertensivos (PESSUTO; CARVALHO, 1998; BRASIL, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

1.5.4 Fármacos anti-hipertensivos

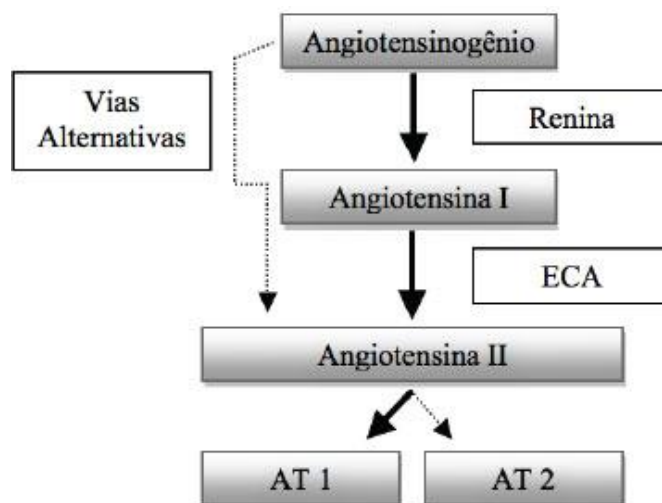
Os anti-hipertensivos são uma classe de fármacos utilizados no tratamento da hipertensão e sua atuação inclui o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina (SRA) e os autacóides derivados do endotélio tonicamente ativos (RANG et al, 2012).

Atualmente existe uma infinidade de medicamentos anti-hipertensivos, incluindo os diuréticos, alfa e beta bloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina e outros. A opção por uma ou outra medicação deve levar em conta aspectos individuais de cada paciente (PORTAL DO CORAÇÃO, 2008).

Uma grande quantidade dos anti-hipertensivos tem ação no SRA, que representa um alvo fundamental no tratamento da hipertensão arterial, uma vez que a regulação da pressão arterial e manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico são duas das diversas funções deste sistema (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000). A ativação normal do SRA verifica-se em casos de insuficiência cardíaca, em casos de restrição de sódio e hipotensão (SANTOS et al, 2013).

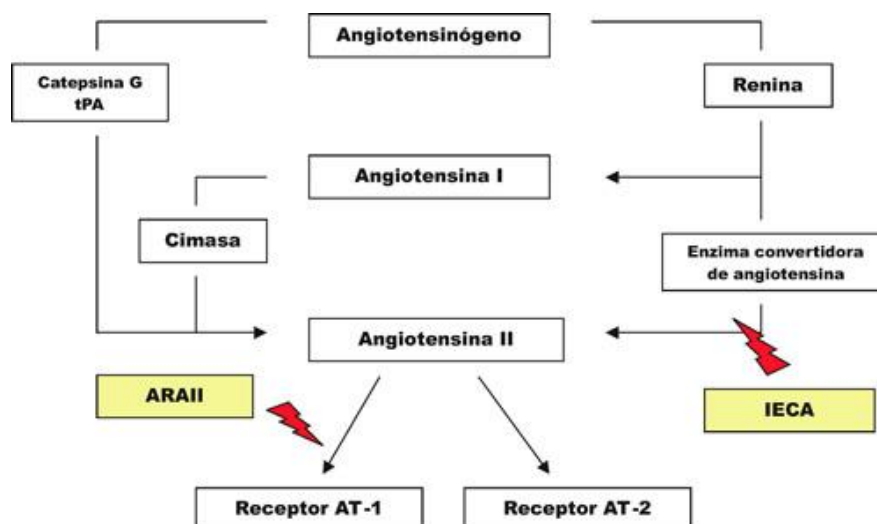
O SRA funciona como uma cascata bioquímica (figura 8), onde o angiotensinogênio, produzido principalmente pelo fígado, é convertido à angiotensina I, por meio da renina, uma enzima sintetizada pelos rins quando ocorre redução da pressão sanguínea. A angiotensina I, que não apresenta ação vascular, é hidrolisada à angiotensina II por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), que não degrada a angiotensina II. A angiotensina II se liga e ativa preferencialmente ao receptor AT1 promovendo a vasoconstrição e estimulando a liberação de aldosterona pela suprarrenal. A aldosterona estimula a secreção de potássio e conseqüentemente a reabsorção do sódio. Devido à vasoconstrição e reabsorção do sódio a pressão arterial se eleva (FYHRQUIST; SAIJONMAA, 2008; DE GASPARO et al, 2000). A ativação excessiva pode conduzir a problemas cardíacos, como hipertensão, enfartes ou arritmias, assim como a problemas renais ou metabólicos, como desenvolvimento de diabetes mellitus ou síndrome metabólica (ATLAS, 2007).

Figura 8 - Sistema renina-angiotensina (SRA)



Entre as classes de medicamentos anti-hipertensivos que podem atuar no SRA encontram-se os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) (RANG et al, 2012). Os ARA II se ligam aos receptores AT1 da angiotensina II, por antagonismo total, competitivo e específico e sem atuação no receptor AT2 (MAGALHÃES, 2006; BRUNTON et al, 2012). O bloqueio dos receptores AT1 por antagonismo promove a inibição dos seus efeitos fisiológicos, tais como a contração da musculatura lisa e vasoconstrição, assim como previne e reverte todos os seus demais efeitos conhecidos. Como consequência, ocorre vasodilatação, excreção de sódio e diminuição da atividade noradrenérgica. A afinidade dos ARA II para os receptores AT1 e não para os receptores AT2, em parte também ajuda a explicar a grande eficácia e boa tolerabilidade destes fármacos, uma vez que os receptores AT2 estão associados a efeitos protetores. Assim, a angiotensina II em circulação vai ligar-se aos receptores AT2, uma vez que os AT1 se encontram ocupados pelo fármaco, promovendo efeitos protetores. As vias alternativas para a produção de angiotensina II são por meio da catepsina G e quimase (cimasa), que são capazes de clivar a angiotensina I em angiotensina II sem a presença da ECA (figura 9) (BRUNTON et al, 2012; CARVALHO et al, 2005).

Figura 9 – Local de ação dos antagonistas dos receptores da angiotensina II



Fonte: (<https://receptoresdeangiotensina.wordpress.com/category/articulos/page/2/>).

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II podem ser divididos em três grupos farmacológicos, aqueles que antagonizam seletivamente os receptores

AT1, os que bloqueiam seletivamente os receptores AT2 e aqueles que exibem um antagonismo para ambos os subtipos de receptores (RIBEIRO; FLORÊNCIO, 2000).

A classe dos antagonistas dos receptores da angiotensina II é particularmente útil para pacientes que não toleram os inibidores da enzima conversora de angiotensina em virtude da ocorrência de tosse (RANG et al; 2012; CARVALHO et al, 2005). Oferece várias vantagens sobre os outros agentes anti-hipertensivos, incluindo alta seletividade, eficácia clínica, tolerabilidade e a conveniência da administração uma vez ao dia (CONLIN, 2001). A entrada dos antagonistas dos receptores da angiotensina II iniciou-se na década de 1990, com a losartana (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A losartana (2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)1,1'bifenil-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol) (figura 2) na forma do seu sal potássico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010), foi o primeiro antagonista dos receptores da angiotensina II (ARA II) oralmente e potencialmente ativo e não peptídico, descoberto e sintetizado em março de 1986. A losartana potássica foi lançada na Suécia em 1995 pelos laboratórios Du Pont Merck, com o nome fantasia Cozaar® e pertence à classe ARA II, sendo um antagonista seletivo dos receptores AT1 (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A losartana é o fármaco de um medicamento indicado para o tratamento da hipertensão arterial, reduzindo o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferece proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. Esse medicamento age na diminuição da resistência dos vasos sanguíneos melhorando e estabilizando a pressão arterial. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, também auxilia no melhor funcionamento do coração (ARAUJO et al, 2014).

É disponível na forma farmacêutica comprimidos revestidos, para administração oral contendo 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg. (BRASIL, 2017; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, 2016). Também é comercializado na forma de cápsulas por farmácias magistrais. Os principais medicamentos comercializados pelas indústrias estão abaixo no quadro 2.

Quadro 2 - Relação dos medicamentos comercializados no mercado nacional

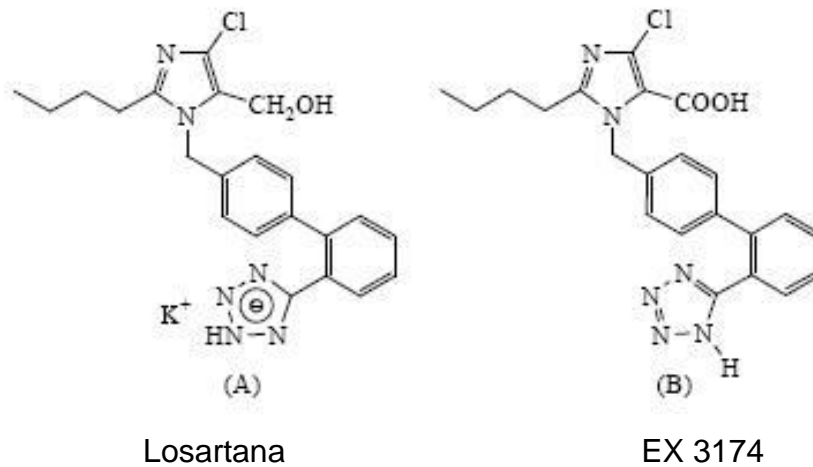
Categoria	Medicamentos
Referência	COZAAR® (Merck Sharp & Dome)
Similares	ARADOIS® (Biolab-Sanus), CORUS® (Biosintética), LANZADOR® (Brainfarma), LOSARTEC® (Marjan), LOSATAL® (Hebron), LORSACOR® (Sandoz), LOSARTION® (Merck), LOTANOL® (Teuto), REDUPRESS® (Aché), TORLÓS® (Torrent), VALTRIAN® (Medley), ZAARPRESS® (Sigma Pharma), ZART® (Eurofarma)
Genéricos	LOSARTANA POTÁSSICA® (Aurobindo), LOSARTANA POTÁSSICA® (Biosintética), LOSARTANA POTÁSSICA® (Brainfarma), LOSARTANA POTÁSSICA® (Cinfa), LOSARTANA POTÁSSICA® (Cristália), LOSARTANA POTÁSSICA® (Eurofarma), LOSARTANA POTÁSSICA® (EMS), LOSARTANA POTÁSSICA® (Farmasa), LOSARTANA POTÁSSICA® (Germed), LOSARTANA POTÁSSICA® (Legrand), LOSARTANA POTÁSSICA® (Medley), LOSARTANA POTÁSSICA® (Merck), LOSARTANA POTÁSSICA® (Nova Química), LOSARTANA POTÁSSICA® (Novartis), LOSARTANA POTÁSSICA® (Prati Donaduzzi), LOSARTANA POTÁSSICA® (Ranbaxy), LOSARTANA POTÁSSICA® (Sandoz)

Fonte: (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017 a); (2017 b).

1.5.5 Características farmacológicas

A biodisponibilidade oral da losartana (figura 10A) é cerca de 33% e sua biotransformação resulta em um metabólito ativo, o losartana ácido-5-carboxílico, 2-butílica-4-cloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazole-5-ácido carboxílico, também conhecido como EX 3174 (figura 10B). O EX 3174 é de 10 a 40 vezes mais potente que seu precursor, sendo responsável pela maior parte de sua atividade farmacológica, porém apresenta muito baixa biodisponibilidade oral (RIBEIRO; MUSCARÁ, 2001; KOLOCOURI et al., 2007).

Figura 10 - Estrutura química da losartana e seu metabólito EX 3174



Fonte: ([http://118.145.16.238/Jwk_zgyxen/fileup/HTML/1003-1057\(2014\)8-548-10.shtml](http://118.145.16.238/Jwk_zgyxen/fileup/HTML/1003-1057(2014)8-548-10.shtml)).

Nas doses terapêuticas de 12,5 a 100 mg, existe uma relação linear entre a dose de losartana potássica e a de EX 3174. Ambos se ligam altamente às proteínas plasmáticas (99%), com concentrações livres para os órgãos-alvo nos locais de seus receptores (SILVA, 2006).

As concentrações plasmáticas de losartana e de seu metabólito ativo e o efeito anti-hipertensivo da losartana crescem com o aumento da dose. Como a losartana e seu metabólito ativo são ambos antagonistas do receptor de angiotensina II, eles contribuem para o efeito anti-hipertensivo (BRASIL, 2017b).

O medicamento losartana deve ser administrado por via oral, uma ou duas vezes ao dia, até uma dose diária total de 25 a 100 mg (BRUNTON et al, 2012). Após a administração oral, a losartana potássica é bem absorvida e sofre metabolismo de primeira passagem, formando um metabólito ácido carboxílico ativo e outros metabólitos inativos. A biodisponibilidade sistêmica dos comprimidos de losartana é de aproximadamente 33%. As concentrações máximas médias de losartana e de seu metabólito ativo são atingidas em 1 hora e em 3 a 4 horas, respectivamente. (BRASIL, 2017b).

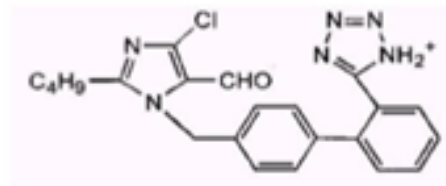
A longa meia-vida do seu metabólito é responsável pela duração de sua ação (cerca de 24 horas), na dose de 50 a 100 mg, permitindo a sua administração uma vez ao dia. Durante a administração da dose única diária de 100 mg, o fármaco e seu metabólito ativo não se acumulam significativamente no plasma (BRASIL, 2017b).

A losartana foi geralmente bem tolerada em um estudo clínico em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda. As reações adversas relacionadas à medicação mais comuns foram tontura, fadiga e vertigem. Em estudos clínicos controlados de hipertensão arterial, tontura foi o único efeito adverso relatado como relacionado à medicação com incidência superior à do placebo. Foi geralmente bem tolerada em estudos clínicos controlados sobre insuficiência cardíaca (BRASIL, 2017b; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, 2016).

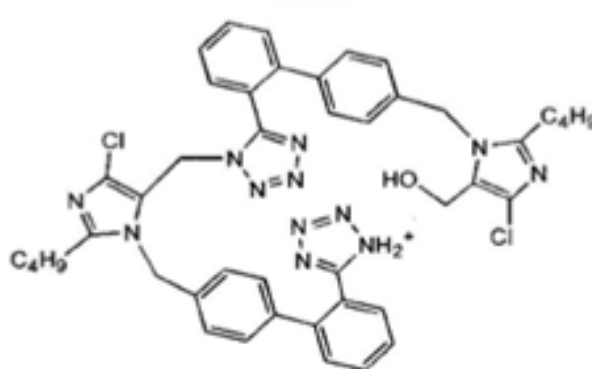
1.5.6 Produtos de degradação da losartana

Através do estresse em comprimidos de losartana, foram identificados três produtos de degradação (figura 11). O produto de degradação I (figura 11 A) é um derivado de aldeído da losartana, que é formado a partir oxidação do grupo hidroxila. Os produtos de degradação II (figura 11 B) e III (figura 11 C) foram identificados como dímeros de losartana, que são formados pela condensação de dois monômeros com a eliminação de uma molécula de água (ZHAO, et al, 1999).

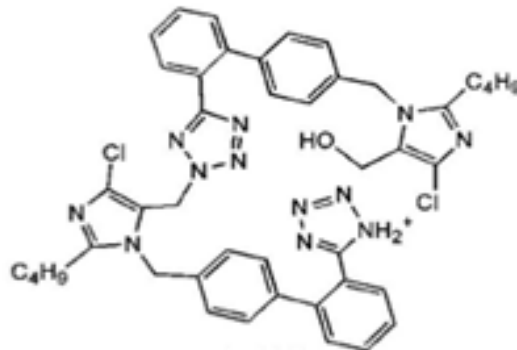
Figura 11 - Estruturas químicas dos produtos de degradação da losartana.



Produto de degradação I (A)



Produto de degradação II (B)



Produto de degradação III (C)

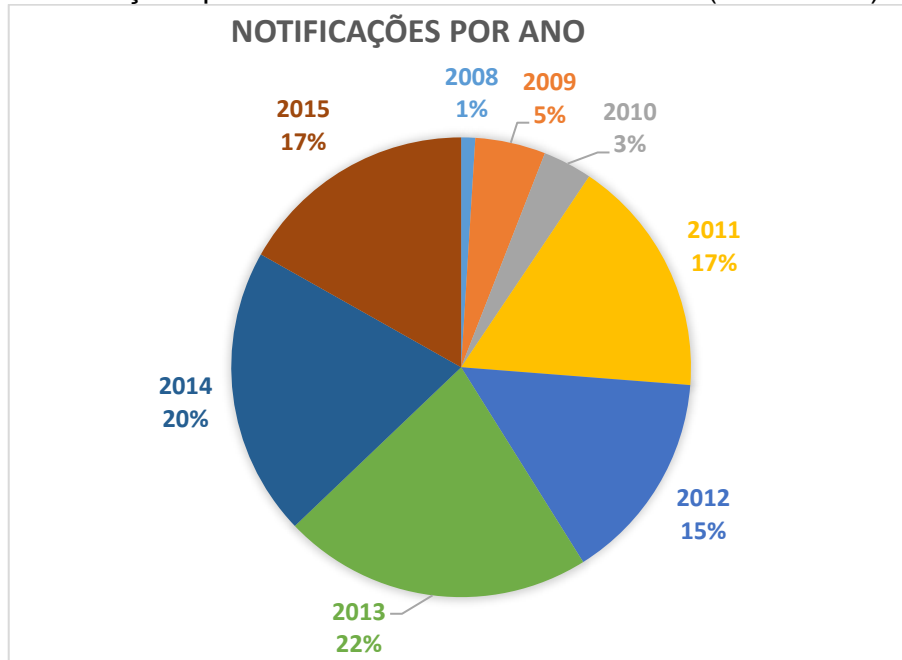
Fonte: (ZHAO et al., 1999).

1.5.7 Losartana: avaliação das notificações no Notivisa

No Brasil o consumo de medicamentos genéricos para o tratamento da hipertensão arterial cresceu 190 % no período entre janeiro de 2010 e abril de 2013. A losartana potássica corresponde sozinha por 5,6% das vendas de medicamentos genéricos no Brasil (VIDA E EQUILÍBRIO, 2013) e era ofertada gratuitamente pelo programa “Farmácia Popular”, desde fevereiro de 2011, sendo o medicamento mais distribuído por esse programa para o tratamento da hipertensão arterial até dezembro de 2017 (PORTAL FATOR BRASIL, 2016; PROJETO DE LEI 8301, 2107).

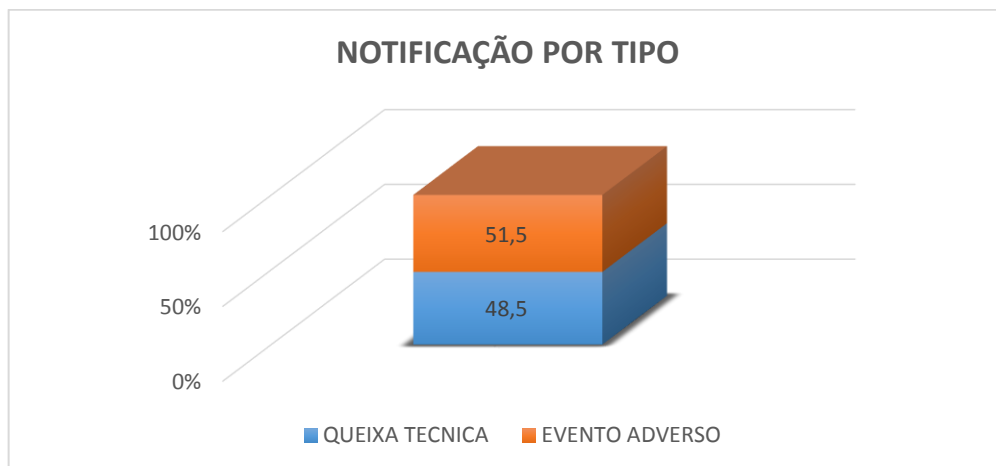
Diante da grande produção e consumo deste medicamento foi realizada uma pesquisa no Notivisa para apurar a quantidade de queixas sobre a losartana de 2008 a 2015, que resultou em 202 reclamações neste período. Das reclamações resultantes da pesquisa pode-se destacar alguns pontos importantes: Observou-se um aumento de notificações no período compreendido entre 2011-2015 em relação ao período 2008-2010 (figura 12) e um equilíbrio entre as queixas técnicas e eventos adversos (figura 13).

Figura 12 - Notificações por ano do medicamento losartana (2008-2015).



Fonte: (Da autora, 2017).

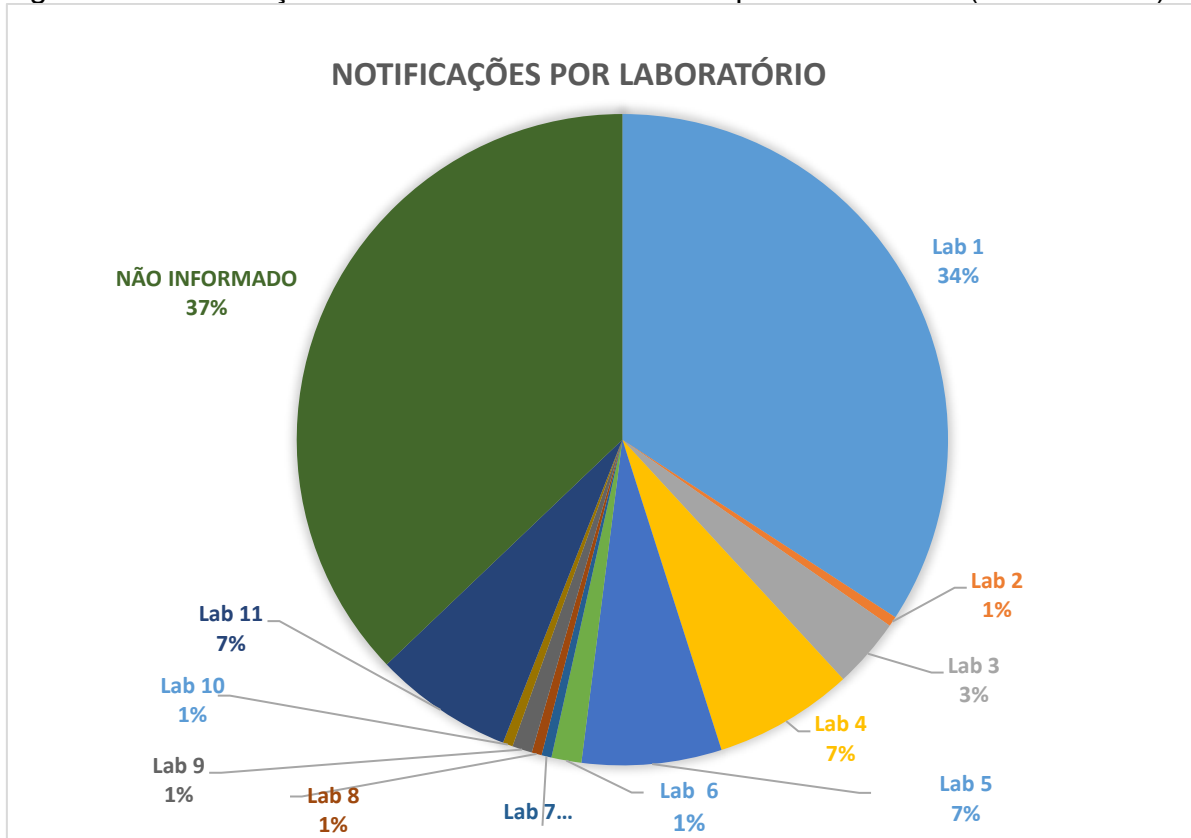
Figura 13 - Notificações do medicamento losartana por queixa técnica e evento adverso (2008 a 2015)



Fonte: (Da autora, 2017).

A figura 14 apresenta os laboratórios com maior número de notificações.

Figura 14 - Notificações do medicamento losartana por laboratórios (2008 a 2015)



Fonte: (Da autora, 2017).

1.6 MÉTODOS GERAIS FARMACOPEICOS E MONOGRAFIAS OFICIAIS

1.6.1 Métodos Gerais das farmacopeias

Os métodos gerais farmacopeicos correspondem a um capítulo das farmacopeias onde são descritos técnicas e métodos utilizados em suas monografias, requisitos mínimos para a garantia da qualidade e da segurança dos medicamentos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Devido à importância de controlar a qualidade dos medicamentos, ensaios mais específicos tornam-se cada vez mais necessários, e estão sendo inseridos na Farmacopeia Brasileira. O ensaio de difração de raios-X foi aprovado para métodos gerais no 2º suplemento da Farmacopeia Brasileira (RDC 167, 2017). O ensaio de “solventes residuais” consta da USP como capítulo 47 na forma de uma orientação geral e começou a ser incluído em algumas monografias dos IFAs. Alguns solventes apresentam toxicidade inaceitável e precisam ser evitados, enquanto outros devem

possuir um limite máximo aceitável a fim de proteger os pacientes de potenciais efeitos adversos. Os solventes podem estar ligados à forma de cristalização dos insumos farmacêuticos ativos influenciando no polimorfismo (ARAUJO et al, 2012). Os solventes residuais são separados em 3 (três) classes, de acordo com a toxicidade (quadro 3) (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

Quadro 3 - Classe dos solventes residuais

Classe dos solventes residuais	Avaliação
Classe 1	Solventes que dever ser evitados.
	Solventes conhecidos como carcinogênicos em humanos.
	Solventes que são altamente suspeitos de serem carcinogênicos humanos.
	Solventes que causam perigos ambientais/ ou nocivo ao meio ambiente
Classe dos solventes residuais	Avaliação
Classe 2	Solventes que devem ser limitados.
	Solventes carcinogênicos não endotóxicos em animais ou possíveis agentes causadores de outra toxicidade irreversível, como a neurotoxicidade ou teratogenicidade.
	Solventes suspeitos de outras toxicidades significativas mas reversíveis
Classe 3	Solventes com baixo potencial tóxico.
	Solventes com baixo potencial tóxico para humanos; não é necessário um limite de exposição baseado na saúde. Nota: Os solventes residuais da classe 3 têm "limite de exposição diária" de 50 mg ou mais por dia.

Fonte: (THE UNITED States Pharmacopeia, 2017); (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

A relação dos solventes Classe 1, limites e preocupação estão na tabela 1 (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

Tabela 1 - Solventes residuais de Classe 1 (devem ser evitados).

Solvente	Limite de concentração (µg/g)	Preocupação
Benzeno	2	Carcinogênico
Tetracloroeto de carbono	4	Tóxico e nocivo ao meio ambiente
1,2- Dicloro etano	5	Tóxico
1,1-Dicloro eteno	8	Tóxico
1,1,1 Tricloroetano	1500	Nocivo ao meio ambiente

Fonte: (THE UNITED States Pharmacopeia, 2017); (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

A relação dos solventes Classe 2, exposição e limites estão na tabela 2 (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

Tabela 2 - Solventes residuais de Classe 2 (devem ser limitados)

Solvente	Exposição diária permitida (mg/dia)	Limite de concentração ($\mu\text{g/g}$)
Acetonitrila	4.1	410
Clorobenzeno	3.6	360
Clorofórmio	0.6	60
Cumeno	0.7	70
Ciclohexano	38.8	3880
1,2-Dicloroetano	18.7	1870
Diclorometano	6,0	600
1,2-Dimetoxietano	1.0	100
<i>N,N</i> -Dimetilacetamida	10.9	1090
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	8.8	880
1,4-Dioxano	3.8	380
2-Etoxietanol	1.6	160
Etileno glicol	6.2	620
Formamida	2.2	220
Hexano	2.9	290
Metanol	30.0	3000
2-Metoxietanol	0.5	50
Metilbutilcetona	0.5	50
Metilciclohexano	11.8	1180
Metilisobutilcetona	45	4500
Cloreto de metileno	6.0	600
N- metilpirrolidona	5.3	530
Nitrometano	0.5	50
Piridina	2.0	200
Sulfolano	1.6	160
Tetrahidrofurano	7.2	720
Tetralina	1.0	100
Tolueno	8.9	890
Tricloroetileno	0.8	80
Xileno*	21.7	2170

*geralmente 60% *m*-xileno, 14% *p*-xileno, 9% *o*-xileno com 17% etil benzeno.

Fonte: (THE UNITED States Pharmacopeia, 2017); (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

A relação dos solventes Classe 3, exposição e limites estão no quadro 4 (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

Quadro 4 - Solventes residuais de Classe 3 (baixo potencial tóxico)

Acetato de butila	Anisol	3-Metil-1-butanol
Acetato de isobutila	1-Butanol	2-Metil-1-propanol
Acetato de isopropila	2-Butanol	Metiletilcetona
Acetato de etila	Dimetilsulfóxido	Metilisobutilcetona
Acetato de metila	Etanol	Pentano
Acetato de propila	Éter etílico	1-Pentanol
Acetona	Éter <i>terc</i> -Butilmetil	1-Propanol
Ácido acético	Etil formato	2-Propanol
Ácido fórmico	Heptano	Trietilamina

Fonte: (THE UNITED States Pharmacopeia, 2017); (INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION Q3C(R6), 2016).

1.6.2 Monografias para a losartana

1.6.2.1 Insumo farmacêutico ativo

As Farmacopeias Brasileira, Americana, Britânica e Europeia preconizam para a losartana os ensaios de identificação, metais pesados, substâncias relacionadas, impurezas, perda por dessecação e teor (quadro 5).

Quadro 5 - Métodos farmacopeicos para o IFA losartana

Ensaio	Farmacopeia Brasileira 5ª ed (FB)	Farmacopeia Americana 40 (USP)	Farmacopeia Europeia (FE) 2014/ Britânica (FBr) 2017
Identificação	1-IV 2-UV 3-Reação íon potássio	1-IV 2-UV 3-Reação íon potássio	1-IV 2-Reação íon potássio
Limite de cicloexano e isopropanol	CG	---	---
Pureza cromatográfica (1) Impurezas orgânicas (2) Substâncias relacionadas (3)	CLAE (1) $\lambda=220\text{nm}$ Coluna C18 FM: H_3PO_4 0,1% v/v $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (gradiente) Impureza: trifenilmetanol	CLAE (2) $\lambda=220\text{nm}$ Coluna C18 FM: H_3PO_4 0,1% v/v $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (gradiente) Impureza: trifenilmetanol	CLAE (3) $\lambda=220\text{nm}$ Coluna C18 temp. 35°C FM: H_3PO_4 0,1% v/v $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (gradiente) Impureza: trifenilmetanol
Metais Pesados	No máximo 0,001% (10 ppm)	No máximo 10 ppm	No máximo 20 ppm
Água (1) Perda por dessecação (2)	No máximo 0,5% (Titulação Karl Fischer) (1)	No máximo 0,5 % e para a forma amorfa 5,0 % (Titulação Karl Fischer) (1)	No máximo 0,5 % Estufa à 105°C (2)
Teor	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C18 temp. 35°C FM: H_3PO_4 0,1% v/v $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C18 temp. 35°C FM: H_3PO_4 0,1% v/v $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$	Titulação potenciométrica com ácido perclórico 0,1 mol/L

Fonte: (Da autora, 2017).

1.6.2.2 Medicamento

Apenas as Farmacopeias Americana e a Britânica preconizam ensaios para a losartana, incluindo identificação, teor, dissolução, uniformidade de doses unitárias e impurezas orgânicas, de acordo com o quadro 6.

Quadro 6 - Métodos farmacopeicos para medicamento losartana

Ensaio	Farmacopeia Americana 40 (USP)	Farmacopeia Britânica 2017 (FBr)
Identificação	Picos CLAE	a-IV. b-Reação caracterização de potássio.
Teor	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C8 FM: tampão fosfato monobásico de potássio e fosfato de sódio dibásico (pH 7,0):ACN (gradiente)	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C18 FM: tampão fosfato de sódio monobásico/TEA (pH 7,0):ACN (7:3)
Dissolução	Meio: H ₂ O Aparato 2: 50 rpm Tempo: 30' Espectrometria UV $\lambda=256\text{ nm}$	Meio: H ₂ O Aparato 2: 75 rpm Tempo: 30' Espectrometria UV $\lambda=250\text{ nm}$
Uniformidade de doses unitárias	CLAE $\lambda=230\text{nm}$ Coluna C7 Diluyente: fosfato de potássio dibásico (pH 8,0) FM: tampão fosfato monobásico de potássio (pH 2,5):ACN	---
Impurezas orgânicas (USP) Substâncias relacionadas (FBr)	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C8 FM:tampão fosfato:ACN (gradiente) Impurezas: degradação do SQR	CLAE $\lambda=250\text{nm}$ Coluna C8 FM:tampão fosfato:ACN (gradiente) Impurezas: degradação do SQR

Fonte: (Da autora, 2017).

1.7 Técnicas para avaliação da qualidade de IFAS e medicamentos quanto ao teor, impurezas orgânicas e polimorfismo

1.7.1 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao Detector por Absorvância no UV-VIS (CLAE/UV-VIS)

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) consiste em um método analítico de separação de distintas espécies químicas presentes em uma amostra. A separação processa-se por meio de um mecanismo de interação seletiva entre as moléculas do soluto (amostra) e duas fases, uma estacionária e outra móvel. A fase estacionária refere-se à coluna cromatográfica e a fase móvel ao solvente, que permeia continuamente através do sistema, arrastando a amostra injetada pela coluna e pelo detector. As substâncias presentes na amostra, em razão às suas diferentes estruturas moleculares e grupos funcionais, apresentam graus de afinidade distintos com a fase móvel e a estacionária, logo suas velocidades de migração serão igualmente distintas. Por consequência a substância de menor afinidade com a coluna elui primeiro e a substância com maior afinidade pela coluna elui por último (COLLINS et al, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O sistema cromatográfico acoplado ao detector UV-VIS pode ser utilizado para separar, identificar e quantificar substâncias presentes em diferentes tipos de produtos. É a técnica mais utilizada entre os métodos de análise qualitativa e quantitativa de fármacos e produtos acabados.

O detector mais utilizado em CLAE é o de absorvância no ultravioleta-visível (UV-VIS) em razão da grande maioria das substâncias orgânicas absorverem radiação na região UV (190 a 400nm), além de ser um detector seletivo e possuir boa sensibilidade (COLLINS, 2006; SKOOG et al, 2009). A escolha da coluna, da fase móvel e do método de detecção possibilita a variação dos mecanismos de separação, permitindo a utilização desta técnica nas diferentes fases de estudo de produtos farmacêuticos (KAZAKEVICH & LOBRUTTO, 2007).

1.7.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada aos detectores UV-VIS e de Aerossol Carregado por Efeito Corona (CLAE/UV-VIS/CAD)

O CAD tem como características positivas a detecção universal de compostos voláteis, resposta independente das propriedades químicas, ampla faixa de resposta com sensibilidade de poucos nanogramas (ng) até altos microgramas (μg), boa precisão para ampla gama de analitos. Neste tipo de detector, o eluente do cromatógrafo líquido depois de ter passado pela separação na coluna é transferido para o CAD, onde é nebulizado pelo gás de arraste, tipicamente nitrogênio que transforma a fase líquida em pequenas gotículas, que são carregadas positivamente pelo gás de nebulização secundário, o qual foi previamente carregado ao passar por um sistema de alta voltagem. A detecção das partículas carregadas é realizada utilizando um eletrômetro altamente sensível que opera à medida que as partículas passam próximo à região de descarga positiva. Um pré-requisito importante para a detecção por CAD é que o soluto deve ser menos volátil que a fase móvel (ALMELING et al, 2012; HUTCHINSON et al, 2010; VEHOVEC & OBREZA, 2010).

1.7.3 Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada ao Detector por Ionização em Chama (CGAR/DIC)

Cromatografia gasosa é uma técnica físico-química utilizada para separar os diversos constituintes de uma amostra, cujos analitos devem ser voláteis e termicamente estáveis. É uma técnica baseada na migração diferencial dos componentes, que ocorre por diferentes interações, entre duas fases imiscíveis, a fase móvel e a fase estacionária (HARRIS, 2008).

O detector por ionização em chama tem uma alta sensibilidade e resposta quase universal, apesar de responder a propriedades do soluto sendo sensível ao fluxo de massa que passa por ele em um determinado tempo (SKOOG et al, 2009).

A técnica pode ser utilizada para analisar a presença de solventes residuais, empregando um amostrador automático *headspace* (espaço confinante) (JACQ et al, 2008).

1.7.4 Difração de Raios-X (DRX)

Os raios-X são um tipo de radiação eletromagnética com altas energias e pequenos comprimentos de onda, em torno de 0,5 – 2,5 Å. Eles são produzidos pela

desaceleração de elétrons de alta energia ou através da transição eletrônica de elétrons dos orbitais internos dos átomos (SKOOG et al, 2009).

A aplicação desse princípio tornou a difração de raios-X em uma das metodologias mais satisfatórias para estudar a detecção de produtos com estrutura complexa. A técnica permite a identificação qualitativa e quantitativa de substâncias cristalinas, sendo capaz de fornecer informações sobre substâncias presentes em uma amostra sólida, diferenciando seus possíveis polimorfos, uma vez que o perfil de difração obtido é característico para cada forma cristalina. Esta técnica é uma das mais completas para estudar a detecção de polimorfos em sólidos farmacêuticos (STEPHENSON, 2000; BUCKTON, 2005; SANTOS et al, 2014). A difração de raios-X é empregada em duas técnicas analíticas: a difração de raios X de monocristal e a difração de raios-X de pó.

1.7.4.1 Difração de Raios-X de Pó (DRXP)

A difração de raios-X de pó é uma poderosa técnica para a diferenciação de polimorfos, que gera uma impressão digital da amostra tendo vários picos cujas posições correspondem a espaços periódicos de átomos no estado sólido. (RODRIGUEZ-SPONG et al., 2004). A DRX de pó também pode ser usada para determinação do grau de cristalinidade, os sistemas cristalinos são constituídos por sete diferentes combinações de parâmetros de rede que são o cúbico, hexagonal, tetragonal, romboédrico, ortorrômbico, monoclinico e triclinico. Esta técnica pode ser usada também para análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos, determinação da forma e tamanho de cristalito, e, com base nos resultados para estimar a cinética das reações no estado sólido (YU et al., 2003, PAIVA-SANTOS et al., 1999).

A difratometria de pós por raios-X fundamenta-se na propriedade intrínseca de cada cristal em desviar, em um ângulo específico, a direção dos raios-X emitidos sobre ele. O ângulo de desvio da radiação é único para cada forma do cristal permitindo assim caracterizá-lo. A expressão matemática deste desvio é descrita pela lei de Bragg: $n\lambda = 2d \sin \theta$, onde, θ corresponde ao ângulo medido entre o feixe incidente e determinados planos do cristal, “d” é a distância entre os planos de átomos e “n” a ordem de difração e λ o comprimento de onda. As dimensões das unidades e os ângulos determinados permitem caracterizar com precisão a estrutura

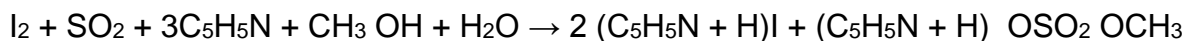
do cristal, proporcionando diferenças específicas entre as formas cristalinas de um determinado composto. (CALLISTER, 2006; CULLITY & STOCK, 2001).

1.7.5 Perda por dessecação

Determinação de substâncias voláteis de qualquer natureza, como a água. O método não é seletivo. Utiliza-se a estufa para dessecar as amostras (FARMACOPEIA Brasileira, 2010).

1.7.6 Titulação Karl Fisher

A determinação volumétrica de água está fundamentada na reação quantitativa da água com uma solução anidra de dióxido de enxofre e iodo na presença de uma solução tamponante, que reage com os íons hidrogênio, segundo a seguinte reação:



O procedimento do método se baseia numa titulação eletrométrica. O iodo (I_2) é reduzido para o iodeto na presença de água. Quando toda água da amostra for consumida, a reação cessa. A titulação direta usualmente fornece a água total, ou seja, água livre mais a água de hidratação. O volume de reagente de Karl Fischer gasto na titulação da amostra é então utilizado nos cálculos do teor de umidade (FARMACOPÉIA Brasileira, 2010).

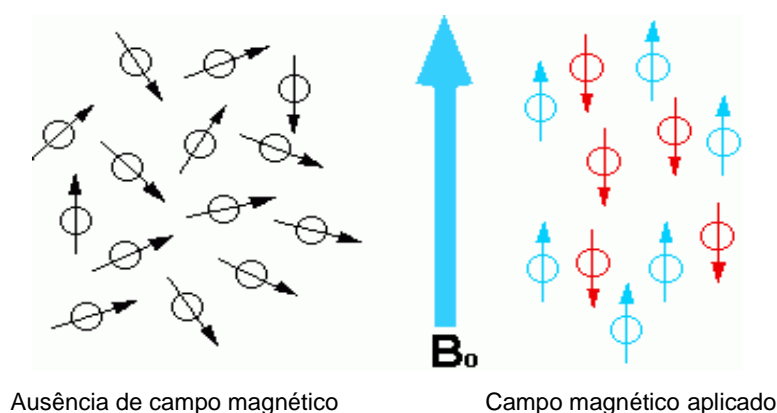
1.7.7 Ressonância Magnética Nuclear (RMN 1H)

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica analítica que permite obter informação estrutural e dinâmica sobre a matéria, e que se baseia na detecção das propriedades magnéticas dos núcleos (LUZYANIN & ABRANTES, 2010; HOLZGRABEA et al, 1998).

O fenômeno da ressonância magnética nuclear (RMN) é observado em todos materiais que contenham núcleos atômicos com número ímpar de prótons e/ou nêutrons (AZEREDO & COLNAQO, 2008), esses núcleos possuem momentos

angulares (*spin*) e magnéticos (BATHISTA, 2005). A RMN consiste em submeter um núcleo, cujo spin seja diferente de zero, a um campo magnético e detectar o seu momento magnético, ou sua ressonância magnética (figura 15). Como cada núcleo tem um momento diferente, é possível definir que tipo de ligação química aquele núcleo está estabelecendo. (STORPIRTS et al, 2009). Exemplos de núcleos que possuem essa propriedade são: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N e ^{31}P (SILVERSTEIN et al, 2006; BRUICE, 2006)

Figura 15 - Exemplo de campo magnético aplicado.



Fonte: (http://www.pianetachimica.it/NMR/problemi/basi_teoriche_nmr_1.htm).

1.7.7.1 Ressonância Magnética Nuclear do estado sólido (ssNMR)

A ressonância magnética nuclear do estado sólido (ssNMR) tem se mostrado como uma excelente técnica para a caracterização de sólidos farmacêuticos. Esta técnica pode não apenas diferenciar duas formas de um material no estado sólido, como também comprovar os aspectos estruturais de cada uma das amostras (BUGAY, 2001). A ssNMR também pode estabelecer o número de sítios cristalográficos não equivalentes em uma célula unitária. A ssNMR é utilizada para estudar formas amorfas de produtos farmacêuticos e solvatos que são geralmente triviais de detectar. Espectros em várias temperaturas são uma ferramenta muito interessante para compreender as transformações polimórficas e do movimento molecular no estado sólido (RODRIGUEZ-SPONG et al., 2004).

A ressonância no estado sólido pode trazer alguns efeitos como o alargamento dos sinais, que pode ser minimizado através de técnicas como a polarização cruzada

(CP) e rotação no ângulo mágico (MAS). A primeira, consiste na otimização dos problemas relacionados com baixa abundância natural de núcleos raros. O efeito do CP é provocar um aumento da magnetização de núcleos raros do tipo ^{13}C em favor de núcleos abundantes, ^1H , e a segunda técnica, minimiza o alargamento do sinal devido ao posicionamento da amostra no ângulo de $54,7^\circ$ (BATHISTA, 2005; (AGUIAR et al, 1999).

1.7.8 Espectroscopia no Infravermelho

A espectroscopia no infravermelho é uma técnica analítica importante, pois sua área de aplicação envolve medicamentos, identificação de compostos orgânicos e inorgânicos, análise de misturas complexas, entre outras.

A energia do infravermelho (IV) corresponde à região do espectro eletromagnético situada entre as regiões do visível e das microondas. É tradicionalmente dividida em três regiões, IV próximo (12800 a 4000 cm^{-1}), IV médio (4000 a 200 cm^{-1}) e IV distante (200 a 10 cm^{-1} em vácuo) (SILVERSTEIN et al, 2006). A faixa do infravermelho médio (4.000 - 200 cm^{-1}) é preferencialmente utilizada na análise qualitativa e na avaliação da pureza de muitas substâncias, em especial das substâncias ativas empregados nos medicamentos (BARBOSA, 2007; SILVERSTEIN et al, 2006).

A absorção da radiação no infravermelho está restrita a espécies moleculares que apresentam pequena diferença de energia entre os diversos estados vibracionais ou rotacionais, já que não possui energia suficiente para promover transições eletrônicas como radiação ultravioleta ou visível (SKOOG et al., 2009). Por meio desta técnica podem ser observadas as oscilações do eixo (estiramentos) e do ângulo (deformações) das ligações entre os átomos de um grupamento funcional. Estes grupamentos podem ser identificados no espectro desde que apresentem um momento dipolo - diferença de polaridade entre os átomos de uma molécula (PAVIA, et al, 2015; SOLOMONS, 2012).

Espectroscopia no infravermelho médio com transformada de Fourier (Fourier Transform Infrared, FTIR) é uma técnica que possibilita a análise qualitativa de compostos orgânicos porque os modos característicos de vibração de cada grupo provocam o aparecimento de bandas no espectro infravermelho em frequências

específicas, que também são influenciadas pela presença de grupos funcionais próximos (acoplamentos) (RUSCHEL et al, 2014).

Na área de impressão digital ($1200 - 600 \text{ cm}^{-1}$), as bandas de absorção, originadas por grupos de átomos que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, são únicas para muitos compostos, o que permite a identificação da estrutura através da análise do espectro (SKOOG et al, 2009; SILVERSTEIN et al, 2006)

1.7.9 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC) é utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento (RODRIGUEZ-SPONG et al., 2004). Testes de DSC são muito utilizados para caracterização de substâncias, uma vez que quase todas as reações de transição de fase, reações químicas ou reações similares são acompanhadas pela troca de calor (GIRON, 1995). A integração da área sob a curva de fluxo de calor das amostras resulta na variação de entalpia associada ao evento térmico de interesse. Dados termodinâmicos que podem ser obtidos por este método incluem o ponto de fusão, a capacidade calorífica e a entalpia de fusão, bem como as transições polimórficas de um determinado composto, caso ocorram abaixo do ponto de fusão. A calorimetria exploratória diferencial é fundamental para elucidar polimorfos, uma vez que estes absorvem e liberam energia de forma diferenciada (RODRIGUEZ-SPONG et al., 2004; CUFFINI et al, 2009).

1.7.10 Termogravimetria (TGA)

Na termogravimetria (TGA) a massa de uma amostra é medida em função de um programa de temperatura controlada, ou seja, é utilizada para medir as variações de perda e/ou ganho de massa da amostra durante o aquecimento, resfriamento ou quando mantida a uma temperatura específica. Os principais dados obtidos por esta técnica incluem evaporação, sublimação, decomposição, oxidação, redução e adsorção. Os experimentos para avaliar as variações na massa de um material em função da temperatura são executados por meio da termobalança, que deve permitir o trabalho sob as mais variadas condições experimentais (GIRON, 1995; GIOLITO,

1988). A técnica termogravimétrica pode auxiliar para diferenciar as formas polimórficas de uma dada espécie, porque os valores de temperatura onde a decomposição térmica ocorre podem ser verificados a partir das curvas TGA (STORPIRTS et al, 2009).

2 JUSTIFICATIVA

A losartana potássica é uma substância de alto valor agregado, principalmente no Brasil. Os anti-hipertensivos à base de losartana são os mais comercializados, equivalendo a mais de 50% do consumo por parte da população, segundo fontes do Ministério da Saúde. Entretanto também, há um elevado número de reclamações, inclusive quanto à falta de efeito.

O controle de qualidade é responsável pela avaliação de várias propriedades que conferem a confiabilidade aos medicamentos, desde o insumo farmacêutico ativo (IFA) até o produto acabado. Este trabalho propôs estudar a qualidade de IFAS e de medicamentos que estão no mercado nacional para obter o máximo de informações necessárias para verificar a qualidade da losartana. Uma vez que os ensaios farmacopeicos são insuficientes para esse estudo, foi necessário realizar ensaios adicionais, sabendo que métodos analíticos confiáveis que atendam as legislações vigentes são imprescindíveis para a correta identificação, caracterização e a determinação quantitativa do produto farmacêutico.

Os resultados obtidos podem evidenciar a necessidade da inclusão de ensaios adicionais às farmacopeias e assim auxiliar tanto na proteção, como na promoção da saúde da população, diretrizes da Vigilância Sanitária. Os resultados poderão ser utilizados para dar suporte à ANVISA no sentido de tornar mais rigorosa a legislação para registro e alterar o regulamento técnico destes produtos, contribuindo provavelmente diminuir as notificações no Notivisa.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade do insumo farmacêutico ativo e do medicamento losartana em relação ao teor, impurezas orgânicas e polimorfismo, utilizando métodos térmicos, cromatográficos e espectroscópicos.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar o teor de losartana em amostras do insumo farmacêutico ativo (IFA) e nos medicamentos distribuídos no programa “Farmácia Popular”.
- b) Avaliar impurezas orgânicas nos insumos farmacêuticos ativos (IFA) e medicamentos.
- c) Caracterizar os polimorfos da losartana nos IFAs.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1. Medicamentos

Os medicamentos foram adquiridos em farmácias do programa “Aqui tem farmácia popular” de diferentes indústrias farmacêuticas. Contudo foram escolhidos os fabricantes que estão no quadro de reclamações no Notivisa (figura 14), e juntamente com esses medicamentos, foi adquirido também o medicamento de referência. Dos 7 medicamentos adquiridos, 6 apresentavam-se em caixas com a concentração de 50 mg e 1 em caixa de 100 mg. Os medicamentos foram identificados de 1 a 7, preservando a identidade dos fabricantes conforme mostra o quadro 7.

Quadro 7 - Medicamentos de diferentes fabricantes analisados nos ensaios

Produtos	Fabricantes	Lotes
Losartana potássica 50 mg	A	M036567
Losartana potássica 50 mg	B	768733
Losartana potássica 100 mg	C	780492
Losartana potássica 50 mg	D	1210014
Losartana potássica 50 mg	E	15060894
Losartana potássica 50 mg	F	B15F0123
Losartana potássica 50 mg	G	16L041

Fonte: (Da autora, 2017).

4.1.2 Insumo farmacêutico ativo (IFA)

Onze IFAS que são utilizados na fabricação de medicamentos no Brasil foram doados de diferentes lotes e fabricantes. Os IFAS foram enviados em recipientes de vidro âmbar, devidamente lacrados, e alocados em caixa de papel, evitando assim possíveis alterações nas propriedades dos mesmos. Os IFAS foram identificados de 1 a 11, preservando a identidade dos fabricantes conforme mostra o quadro 8.

Quadro 8 - Insumos farmacêuticos ativos analisados nos ensaios

IFA	Fabricantes	Lotes
Losartana potássica	1	19049/2014
Losartana potássica	2	21640-0816
Losartana potássica	3	LTP/1307007
Losartana potássica	4	LTP/1307008
Losartana potássica	5	LTP/1308009
Losartana potássica	6	02031281
Losartana potássica	7	002
Losartana potássica	8	02/009
Losartana potássica	9	0424
Losartana potássica	10	C5082-14014
Losartana potássica	11	1409101084

Fonte: (Da autora, 2017).

4.1.3 Substância química de referência

A substância química de referência losartana USP, lote H1M331 (lote corrente), teor 99,9%, foi doada pelo laboratório de Substâncias Químicas de Referência (SQR/INCQS).

4.1.4 Reagentes

Todos os reagentes utilizados na parte experimental foram de grau pró-análise, todos os solventes foram de grau CLAE. A água reagente utilizada foi de grau I, segundo o NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

4.1.5 Equipamentos e acessórios

- a) Balança analítica resolução de 0,01 mg/0,1 mg, fabricante Mettler Toledo modelo AG 285;
- b) Banho ultrassônico, fabricante Branson modelo 8510;

- c) Sistema de ultra purificação de água Milli-Q, fabricante Milipore modelo Milli-Q Integral 10;
- d) Estufa de secagem até 300 °C, fabricante Asca S.A. modelo Elka;
- e) Difratorômetro de raios-X, fabricante Bruker modelo D8-Advanced;
- f) Calorímetro Exploratório Diferencial, fabricante Mettler Toledo modelo 822e;
- g) Termogravímetro, fabricante Mettler Toledo modelo 851e;
- h) Espectrofotômetro Infravermelho por Transformada de Fourier, fabricante Thermo Fisher Scientific's modelo Nicolet 6700 FT-IR Smart System;
- i) Espectrômetro de ressonância magnética nuclear, fabricante Bruker modelo Avance III HD 400 MHz;
- j) Cromatógrafo a gás de alta resolução acoplado ao detector por ionização em chama (CGAR/DIC), fabricante Varian modelo CP38800 com injetor “Head Space”, fabricante Agilent;
- k) Coluna RTX voláteis - 30 m x 0,25 mm, filme 1,00 µm;
- l) Cromatógrafo a líquido de alta eficiência acoplado ao detector ultravioleta-visível, fabricante Shimadzu modelo CLASS VP;
- m) Cromatografo líquido de alta eficiência acoplado aos Detectores UV-VIS e de Aerossol Carregado por Efeito Corona, fabricante Thermo Fisher Scientific's modelo Ultimate 3000;
- n) Coluna Luna 250 x 4,6 mm x 5 µm. Fabricante Phenomenex;
- o) Titulador Karl Fischer, fabricante Metrohn modelo 785 DMP 728;

4.2 Métodos analíticos empregados

4.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector por absorvância na região do ultravioleta (UV)-visível (VIS).

Para o medicamento

A metodologia oficial utilizada para avaliação do teor de comprimidos de losartana foi descrita na Farmacopeia Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017). O equipamento utilizado está descrito na alínea I da seção 4.1.6. A USP descreve o método utilizando CLAE, nas condições da tabela 3 e 4,

sendo o limite do preconizado de no mínimo 95,0% e no máximo 105,0% do valor declarado.

Tabela 3 - Condições cromatográficas USP 40

Condições cromatográficas	
Fase móvel	Solução A-> ACN : tampão fosfato(15:85) Solução B-> ACN (gradiente tabela 4)
Coluna	C8 250 x 4,6 mm x 5 µm
Volume de injeção	10 µL
Desvio padrão relativo máximo	2,0%
Comprimento de onda	250 nm
Fluxo	1,0 mL

Fonte: (Da autora, 2017).

Tabela 4 - Condições do gradiente para a fase móvel

Tempo(min)	% Solução A	% Solução B
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

Fonte: (Da autora, 2017).

A metodologia oficial utilizada para avaliação de impurezas orgânicas foi descrita na Farmacopeia Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017). O ensaio foi realizado concomitantemente com o ensaio de teor.

Para o Insumo Farmacêutico Ativo

A metodologia oficial utilizada para avaliação do teor de IFA de losartana foi descrita na Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2010). O equipamento utilizado está descrito na alínea I da seção 4.1.6. A FB descreve o método utilizando CLAE. nas condições da tabela 5, onde o limite para o teor preconizado é no mínimo 98,5% e no máximo 101,0% do valor declarado.

Tabela 5 - Condições cromatográficas da FB 2010

Condições cromatográficas	
Fase móvel	Ácido fosfórico 0,1% (v/v) em água : ACN (6:4)
Coluna	C8 (250 x 4,6)mm, x 5 µm
Volume de injeção	10 µ L
Desvio padrão relativo máximo	2,0%
Comprimento de onda	250 nm
Fluxo	1,0 mL

Fonte: (Da autora, 2017).

4.2.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada aos detectores UV-VIS e de aerossol carregado por efeito corona (CLAE/UV-VIS/CAD)

Para o ensaio de impurezas orgânicas dos IFAS, pesou-se 10,0 mg de cada matéria prima numa balança analítica de resolução 0,01 mg/0,1. Transferiu-se para balão volumétrico 100 mL. Diluiu-se cada IFA até a concentração de 1000 µg/mL em propanol. O equipamento utilizado está descrito na alínea m da seção 4.1.6. As condições de análise estão descritas nas tabelas 6, 7, 8 e 9.

Tabela 6 - Condições cromatográficas

Condições cromatográficas	
Fase móvel	Solução A: solução 1% de ácido fórmico e Solução B: acetonitrila
Coluna	C18 (250 x4)mm x 5 µm
Volume de injeção	25 µ L
Comprimento de onda	220 nm

Fonte: (Da autora, 2017).

Tabela 7 - Condições do gradiente da bomba 1

Tempo (min)	%A	%B
0	95	5
5,0	95	5
20,0	50	50
25,0	50	50
25,5	95	5
35,0	95	5

Fonte: (Da autora, 2017).

O CAD não admite gradiente, somente eluição isocrática. Esse equipamento utiliza duas bombas com gradiente inverso na entrada do CAD, para simular eluição isocrática. Bomba 2 (habilitado gradiente inverso) .

Tabela 8 - Condições de gradiente inverso da bomba 2

Tempo (min)	%A	%B
0	50	50
5,0	50	50
20,0	95	5
25,0	95	5
25,5	50	50
35,0	50	50

Fonte: (Da autora, 2017).

Tabela 9 - Condições do CAD:

Parâmetros	
filtro	3
Taxa de aquisição	10
Nebulizador	35 °C
Power Function	1

Fonte: (Da autora, 2017).

4.2.3 Cromatografia gasosa de alta resolução acoplada ao detector por ionização de chama, com injetor “*Head Space*”.

O equipamento utilizado está descrito na alínea j da seção 4.1.6. O cromatógrafo foi programado nas seguintes condições: temperatura do injetor: 250 °C, programação do forno 50 °C, 3°C/min até 100 °C e 20 °C/min até 250 °C, por 10 minutos, temperatura do detector: 300 °C. O auto injetor *Head Space* operou nas condições descritas na tabela 10.

Tabela 10 - Condições utilizadas no auto injetor

Condições do auto injetor “Head Space”	
Temperatura do <i>vial</i>	120 °C
Linha de transferência	120 °C
Temperatura <i>loop</i>	120 °C
Tempo de ciclo	35 min
Tempo de injeção	0,5 min
Tempo de equilíbrio do <i>loop</i>	0,05 min
Tempo de enchimento do <i>loop</i>	0,5 min
Pressurização	0,2 min
Equilíbrio da temperatura	20 min

Fonte: (Da autora, 2017).

Preparo das amostras:

Pesou-se em torno de 100,0 mg de cada IFA numa balança analítica de resolução 0,01 mg/0,1mg e adicionou-se aos *vials* contendo 2,5 mL de dimetilsulfóxido medidos com micropipeta do tipo Eppendorf em seguida lacrou-se os *vials*.

4.2.4 Difração de raios-X

Os difratogramas de raios-X de pó foram obtidos em um difratômetro descrito na alínea e da seção 4.1.6. As amostras foram adicionadas em porta amostra de vidro circular com diâmetro de 2,5 cm com cautela para que não ocorresse o efeito de orientação preferencial dos cristais presentes na amostra. Em seguida, o porta amostra foi inserido no equipamento e, para leitura das amostras foi utilizada tensão de varredura 40 kV, corrente de varredura de 30 mA, intervalo angular de avanço 2θ de $3-50^\circ$ e velocidade angular com avanço de $0,05^\circ/s$.

4.2.5 Titulador Karl Fischer

Pesou-se cerca de 100,0 mg do IFA 6 em uma balança analítica de resolução 0,01 mg/0,1mg e adicionou-se ao titulador contendo a solução de Karl Fischer. O equipamento utilizado está descrito na alínea o da seção 4.1.6. A naveta foi pesada novamente depois da adição da amostra ao titulador e o peso da amostra foi calculado por diferença dos pesos para serem utilizados nos cálculos do teor de água.

4.2.6 Perda por dessecação

Pesou-se em pesa-filtro cerca de 50,00 mg do IFA 6 em uma balança analítica de resolução 0,01 mg/0,1mg. Colocou-se o pesa-filtro contendo a amostra em uma estufa à 130 °C por 4 horas. O pesa-filtro foi recém dessecado e pesado vazio para utilizar os valores no cálculo.

4.2.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear no estado sólido (ssNMR)

O equipamento utilizado está descrito na alínea i da seção 4.1.6. Os espectros foram obtidos com o equipamento sintonizado em 100 MHz (^{13}C), com as condições descritas na tabela 11.

Tabela 11 - Condições utilizadas no espectrômetro de RMN

Condições do equipamento	
Sonda	4mm
Porta-amostra	ZrO ₂ ; 4mm, c/tampa de Kel-F
Velocidade de rotação	10000/12500
Sequência de pulso	Polarização cruzada
Tempo de contato (μs)	2000
Intervalo entre os pulsos (s)	4
Número de acumulações	515; 1024 IF-6
Referencia	Adamantano CH ₂ em 28,46 ppm

Fonte: (Da autora, 2017).

4.2.8 Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier

O ensaio de espectroscopia no infravermelho dos IFAS foi realizado no equipamento descrito na alínea h da seção 4.1.6. Os espectros foram obtidos em espectrômetro de infravermelho por transformada de Fourier, utilizando-se de 1,5 mg de cada IFA. A faixa de detecção foi de 400 cm^{-1} a 4600 cm^{-1} , com velocidade de detecção $2,8\text{ mm/s}$ e resolução de $4,1\text{ cm}^{-1}$. Os espectros de estado sólido obtidos em espectrômetro interferométrico por reflectância difusa, uma vez que o preparo de pastilhas de brometo de potássio através de pressão poderia acarretar alterações sólido-sólido conformacionais dos polimorfos.

4.2.9 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

O ensaio de DSC foi realizado no equipamento descrito na alínea f da seção 4.1.6. Para obtenção das curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), amostras com massa entre 3,00 e 3,50 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio, os quais foram posteriormente lacrados com tampas de alumínio. Os ensaios foram realizados em um calorímetro exploratório diferencial sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80 mL/min e razões de aquecimento de 10 °C/min , no intervalo de temperatura de 25 a 300 °C/min . Todas as análises de DSC foram realizadas em duplicatas. Cabe ressaltar que o equipamento foi previamente calibrado com padrões de índio e zinco metálicos anteriormente à realização das análises

4.2.10 Termogravimetria (TGA)

O ensaio de TGA foi realizado no equipamento descrito na alínea g da seção 4.1.6. Para obtenção das curvas de análise termogravimétrica (TGA), amostras com massa entre 9,50 e 10,50 mg foram cuidadosamente pesadas em cadinhos de alumínio. Os ensaios foram realizados em um analisador termogravimétrico sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min e razão de aquecimento de 10 °C/min , no intervalo de temperatura de 25 a 300 °C/min . Todas as análises de DSC foram realizadas em duplicatas. Cabe ressaltar que o equipamento foi

previamente calibrado com padrões de índio e alumínio metálicos anteriormente à realização das análises.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Teor do princípio ativo e impurezas orgânicas

Os primeiros resultados obtidos foram referentes aos teores, tanto dos onze IFAS quanto dos sete medicamentos comercializados no mercado brasileiro. O método adotado por cromatografia líquida de alta eficiência em detector na região do UV, bem como e os critérios de aprovação, foram exatamente os preconizados nas Farmacopeias Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017) e brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

Apesar dos esforços em se conseguir os IFAS atrelados aos lotes dos medicamentos isto não foi possível. Contudo, a amostragem, foi considerada adequada para o estudo, pois retratou a realidade dos IFAS e produtos que estavam sendo utilizados no Brasil, no período do estudo. Uma vez que foi utilizado como padrão para doseamento dos IFAS e dos produtos acabados a substância química de referência foi possível fazer uma comparação de resultados entre o medicamento de referência (COZAAR[®]) com os medicamentos genéricos e similares.

5.1.1 Medicamentos

Todos os medicamentos analisados foram considerados satisfatórios quanto ao teor, variando acima e abaixo de forma aleatória em comparação com o medicamento de referência (tabela 12). Os resultados encontrados estavam dentro do intervalo estabelecido pela Farmacopeia Americana de 95,0% a 105,0% do declarado do princípio ativo.

Os medicamentos genéricos B e C apresentaram teores satisfatórios, porém abaixo do medicamento 1 (referência). Além disso, o teor obtido para o genérico C, com 100 mg/comprimido declarado, foi muito próximo ao limite inferior estabelecido na Farmacopeia Americana. As planilhas de cálculo de teor dos medicamentos estão no APÊNDICE A.

Tabela 12 - Resultado do ensaio de teor dos medicamentos

AMOSTRA	MASSA DE PRINCÍPIO ATIVO (mg)	% PRINCÍPIO ATIVO
Medicamento A	49,9 ± 0,2	99,9
Medicamento B	48,9 ± 0,3	97,8
Medicamento C	95,9 ± 0,5	95,9
Medicamento D	51,0 ± 0,1	102,0
Medicamento E	49,8 ± 0,3	99,5
Medicamento F	49,3 ± 0,3	98,6
Medicamento G	49,5 ± 0,3	99,0

Fonte: (Da autora, 2017).

Em relação ao ensaio de substâncias relacionadas/impurezas orgânicas, todos os medicamentos obtiveram resultados com conformidade com a especificação da Farmacopeia Americana, não sendo verificada a presença de nenhum dos dímeros, 1H e 2H nos cromatogramas (APÊNDICE B).

5.1.2 Insumo farmacêutico ativo

Quanto aos doseamentos dos onze insumos farmacêuticos ativos, analisados em relação à substância química de referência (USP), todos estavam com teores dentro do intervalo estabelecido para matérias primas, entre 98,5% e 101,0%, exceto o IFA 6 (tabela 13). Os formulários de análise em CLAE e cromatogramas estão apresentados no apêndice C e D respectivamente.

O IFA 6 apresentou um teor de 91,5% de pureza, que poderia estar relacionado às impurezas orgânicas (substâncias relacionadas), impurezas inorgânicas, como a água ou outras substâncias utilizadas na síntese além de, solventes voláteis.

Tabela 13 - Resultado do ensaio de teor dos insumos farmacêuticos ativos

Amostra	% Princípio Ativo
IFA 1	99,8
IFA 2	100,8
IFA 3	99,1
IFA 4	99,0
IFA 5	98,6
IFA 6	91,5
IFA 7	98,9
IFA 8	99,9
IFA 9	99,6
IFA 10	100,7
IFA 11	99,9

Fonte: (Da autora, 2017).

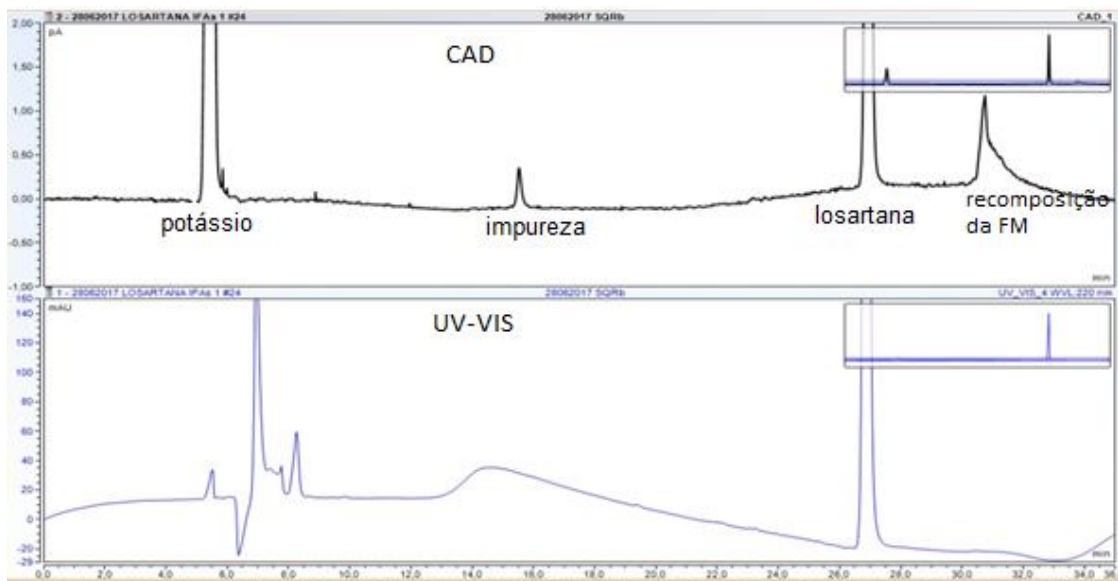
No que concerne à análise de impurezas orgânicas, a não aquisição das principais substâncias relacionadas à losartana potássica mencionadas nas Farmacopeias dificultou a avaliação. Vale mencionar que através da literatura técnica (PHARMAFFILIATES, 2018), há citações de 28 impurezas possíveis para este IFA. O que há de comum entre as estruturas químicas destas moléculas é que todas elas possuem, pelo menos, dois cromóforos aromáticos, outras ainda contêm o grupo tetrazol e imidazol. Isto significa que a princípio a detecção por espectroscopia UV, tal como é indicado pela Farmacopeia Brasileira, a 220 nm, seria capaz de revelar qualquer sinal espúrio proveniente da síntese do IFA.

Entretanto, poderá haver falhas na detecção, em se tratando de moléculas “sem cromóforos”. Assim, a utilização de detectores “quase” universais, hifenados ou não com o detector UV, ofereceria maior confiabilidade aos resultados.

Sendo assim, tanto a substância química de referência como os IFAS foram analisados com detectores combinados, a saber: detector UV com arranjo de diodos e detector de aerosol carregado por efeito corona. A resposta do detector UV é dependente da estrutura química da molécula, mas a do CAD não é, e varia proporcionalmente com a quantidade da molécula alvo. Na literatura encontra-se trabalhos recomendando o uso deste detector para esse fim, pois responde satisfatoriamente para substâncias não voláteis e semivoláteis, orgânicas e inorgânicas (LIMA, 2014).

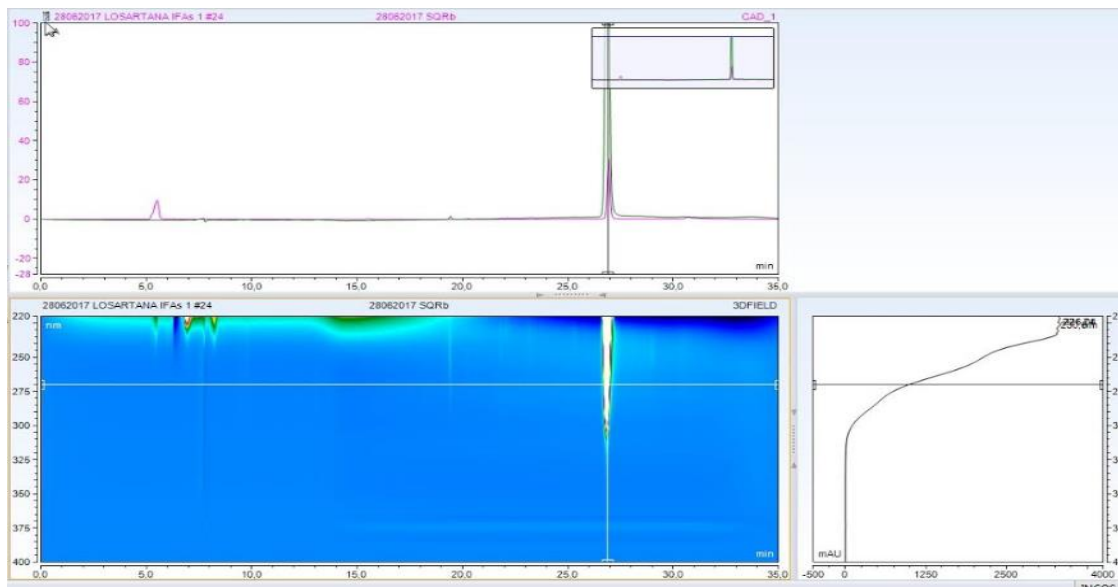
Dessa forma, soluções com cerca de 1000 $\mu\text{g/g}$ de cada IFA foram analisados na ótica dos dois detectores acima citados. Através dos cromatogramas CAD e UV (figura 16) e CAD 3D (figura 17) da solução SQR apresentou sinais no cromatograma do CAD, além do potássio e da losartana que estão ausentes no cromatograma UV, sendo que o sinal que eluiu após a losartana, em cerca de 31 minutos, na verdade é devido a recomposição das condições iniciais do regime gradiente nas bombas.

Figura 16 - Cromatograma CAD e UV do SQR losartana



Fonte: (Da autora, 2018).

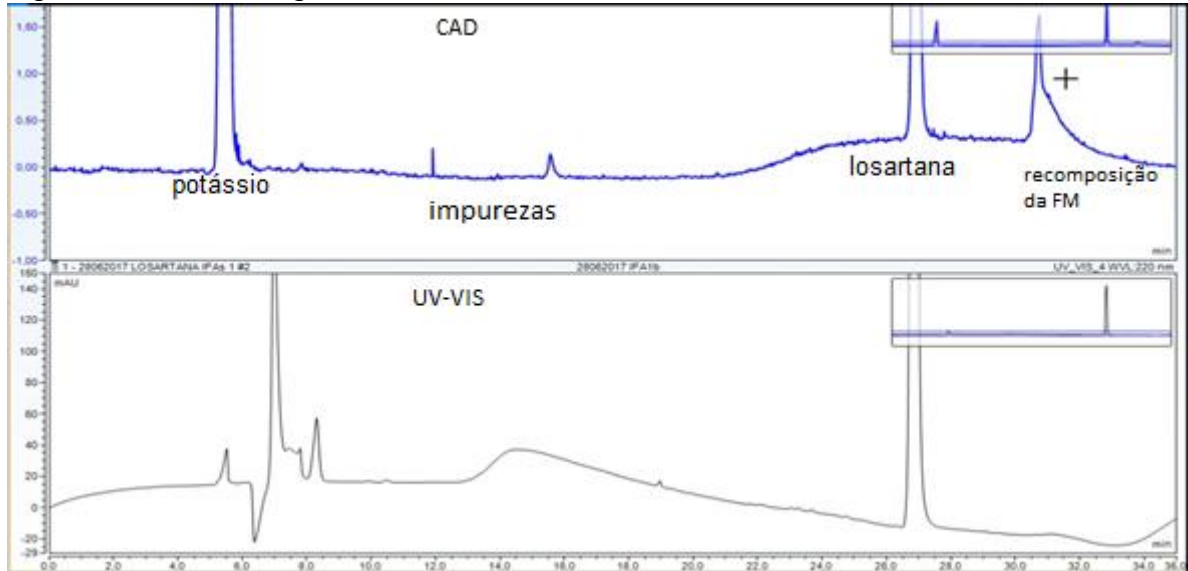
Figura 17 - Cromatograma CAD 3D do SQR losartana



Fonte: (Da autora, 2018).

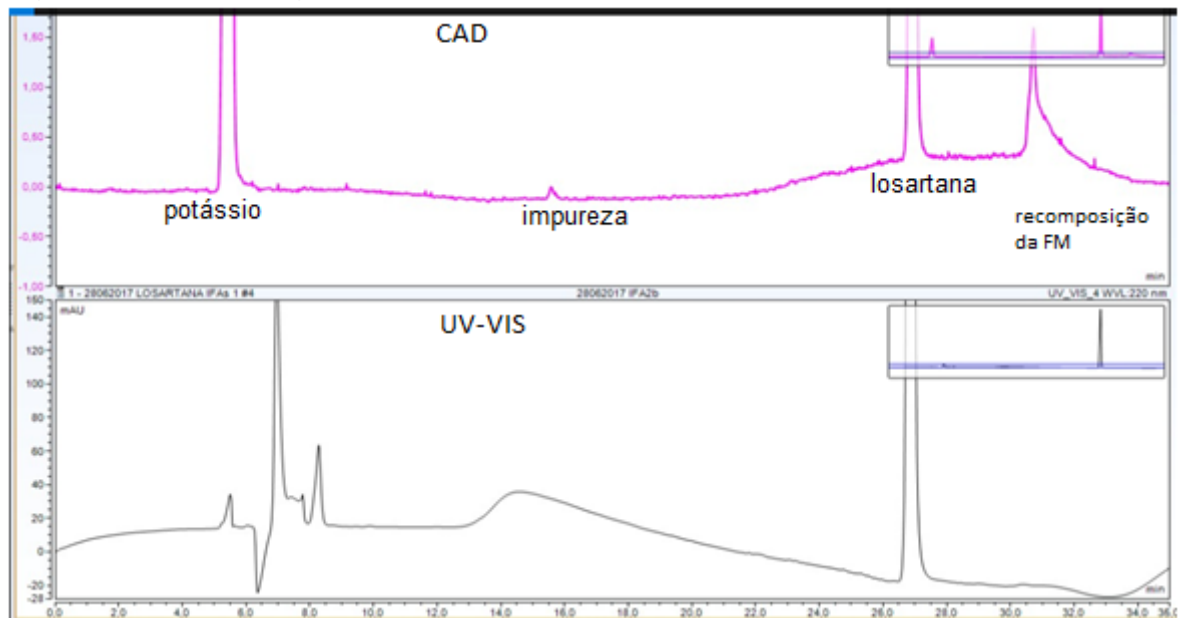
O sinal majoritário entre 15 e 16 minutos se repete, com intensidades diferentes, também para todos os IFAS, conforme figuras 18 a 28.

Figura 18 - Cromatograma CAD e UV do IFA 1



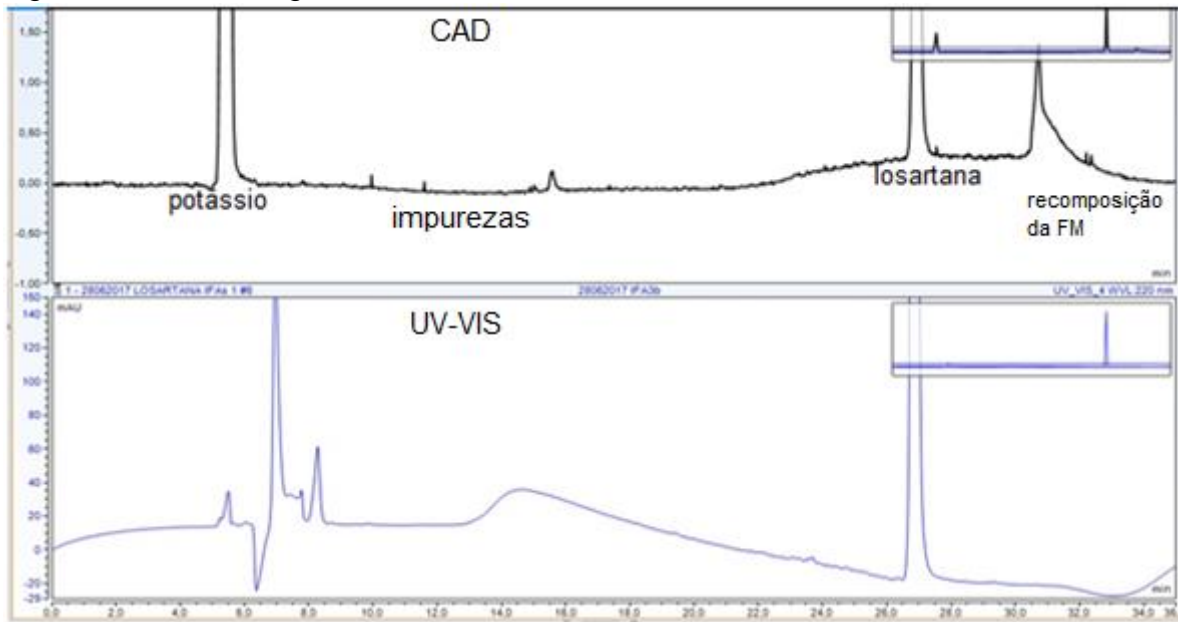
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 19 - Cromatograma CAD e UV do IFA 2



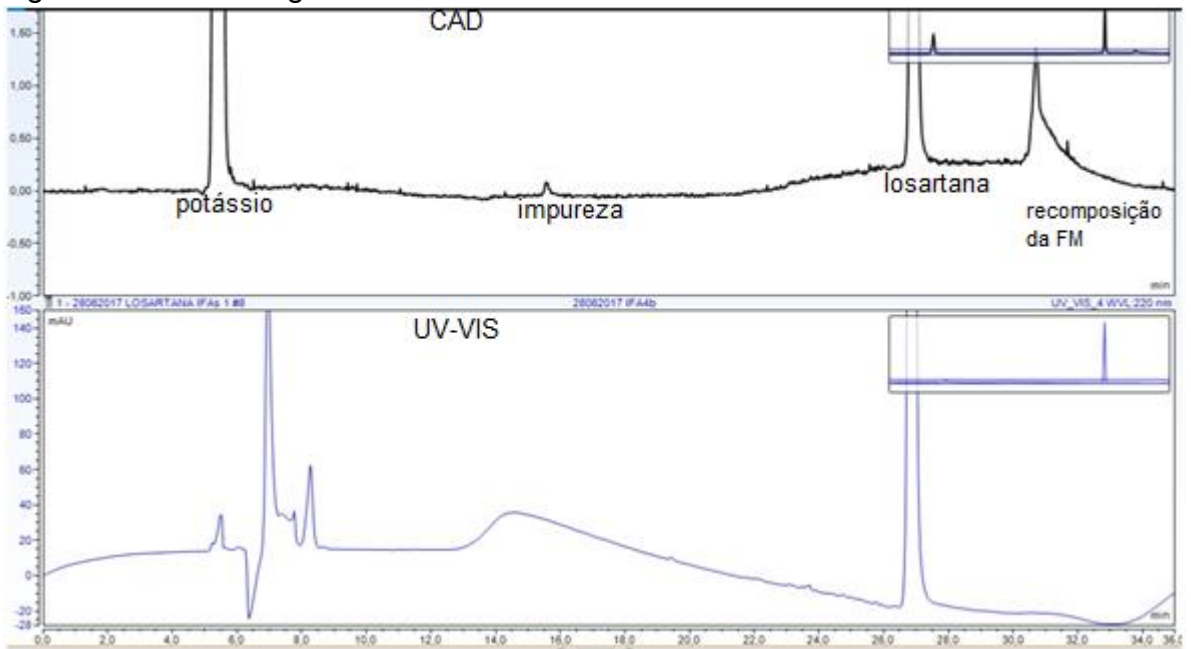
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 20 - Cromatograma CAD e UV do IFA 3



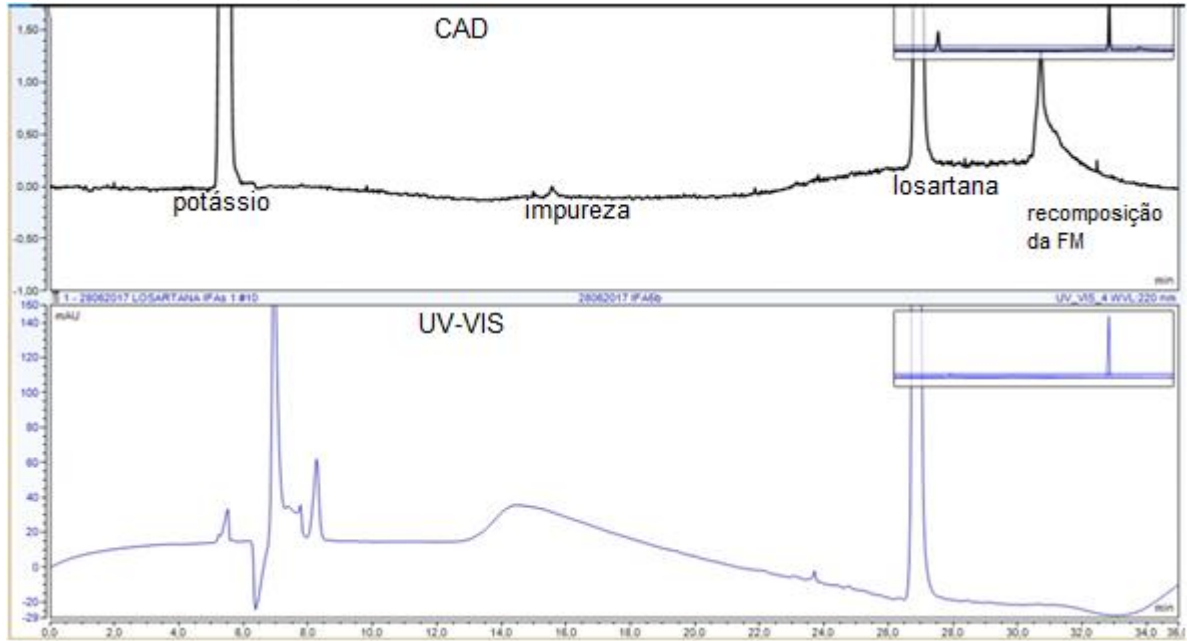
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 21 - Cromatograma CAD e UV do IFA 4



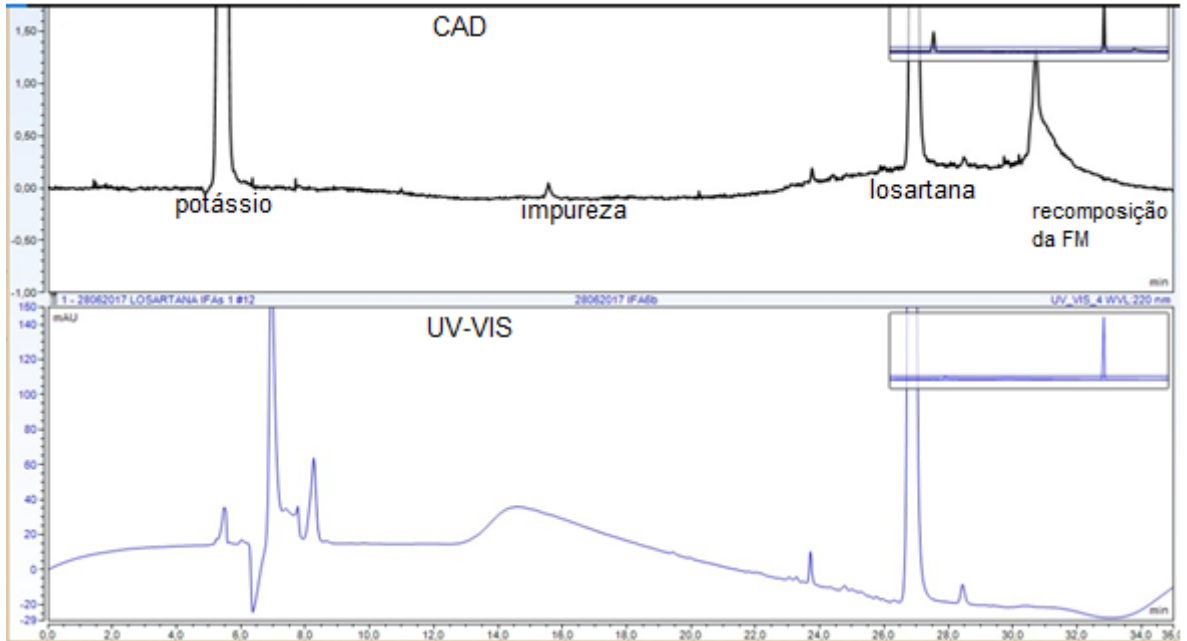
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 22 - Cromatograma CAD e UV do IFA 5



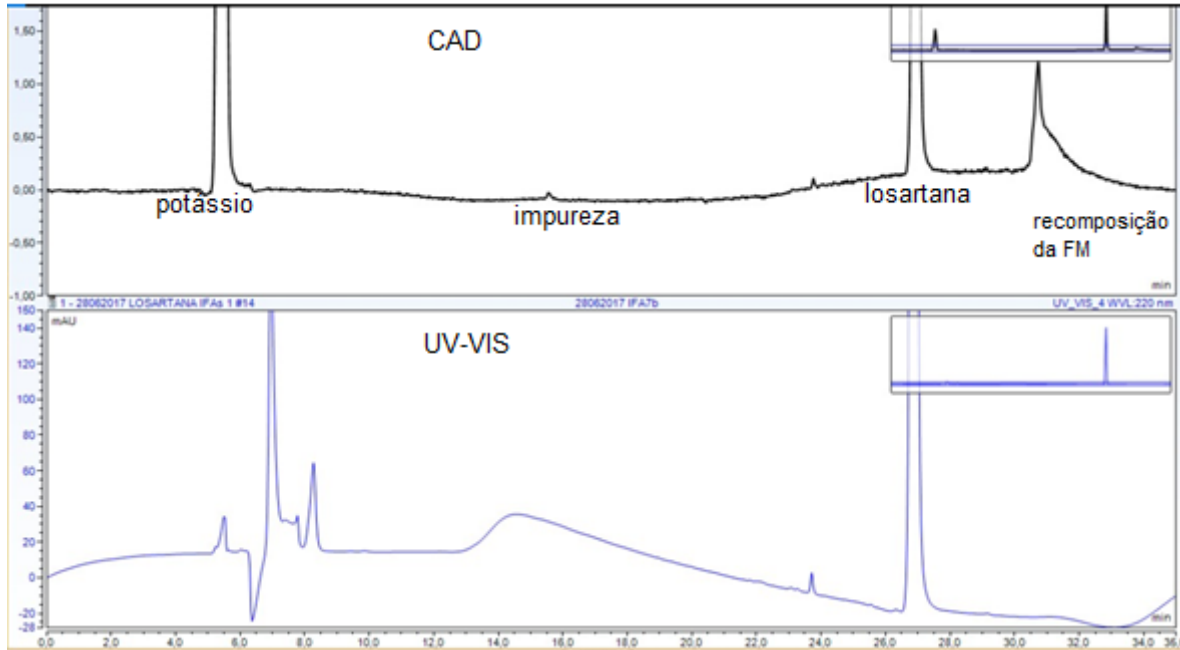
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 23 - Cromatograma CAD e UV do IFA 6



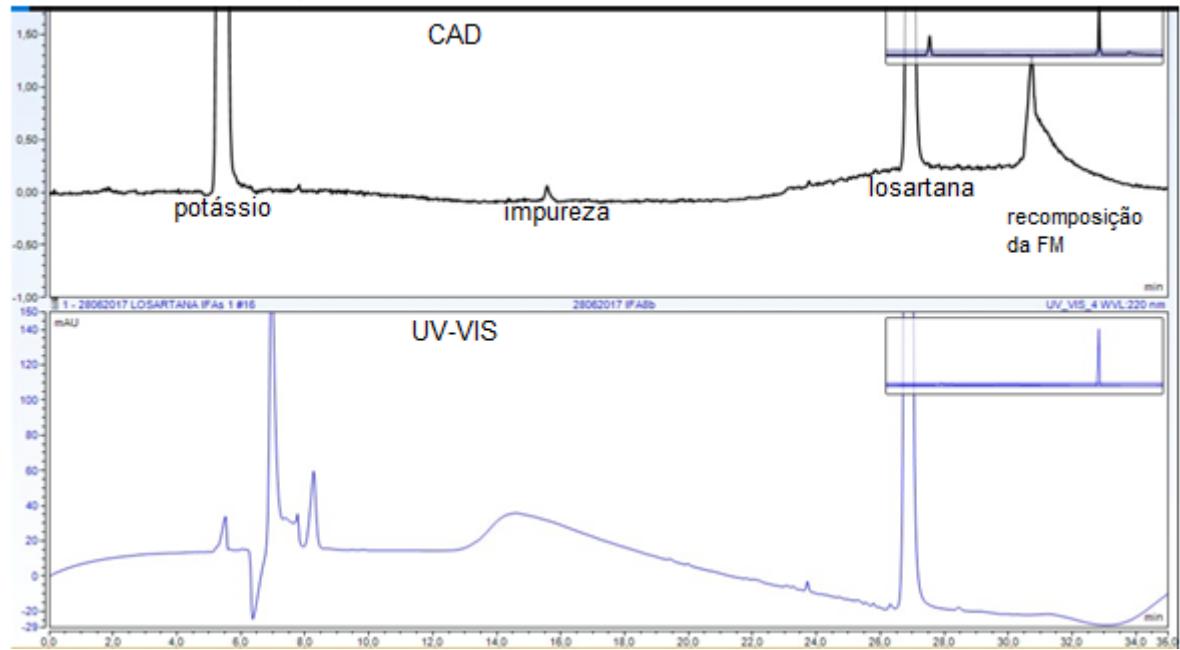
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 24 - Cromatograma CAD e UV do IFA 7



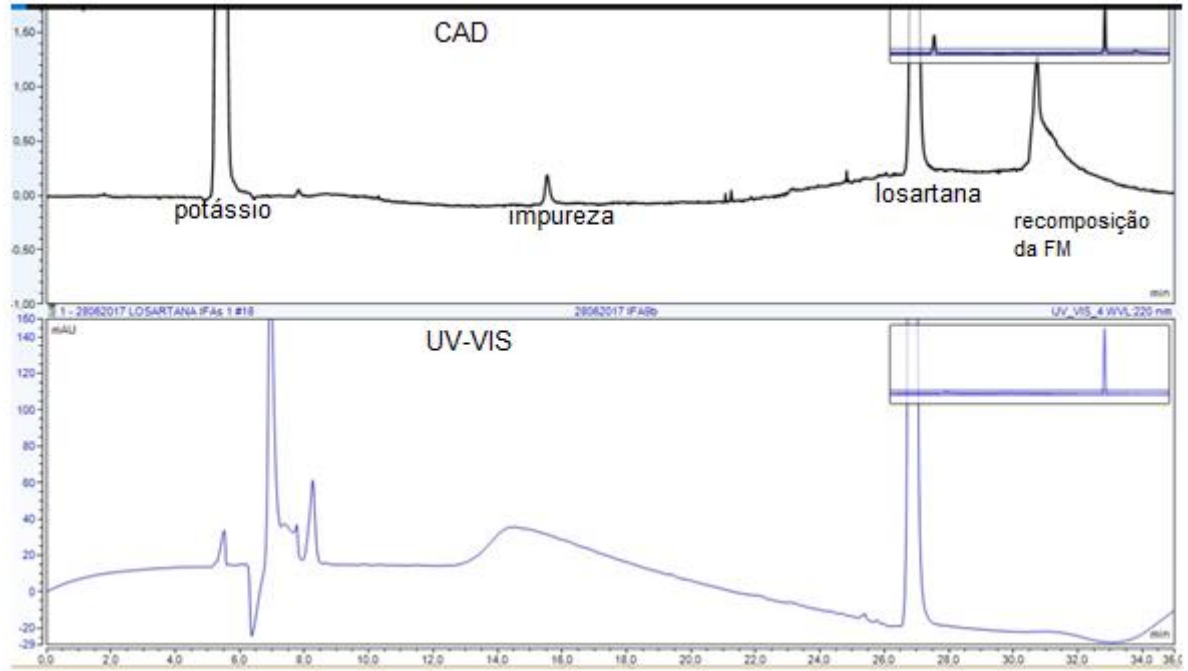
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 25 - Cromatograma CAD e UV do IFA 8



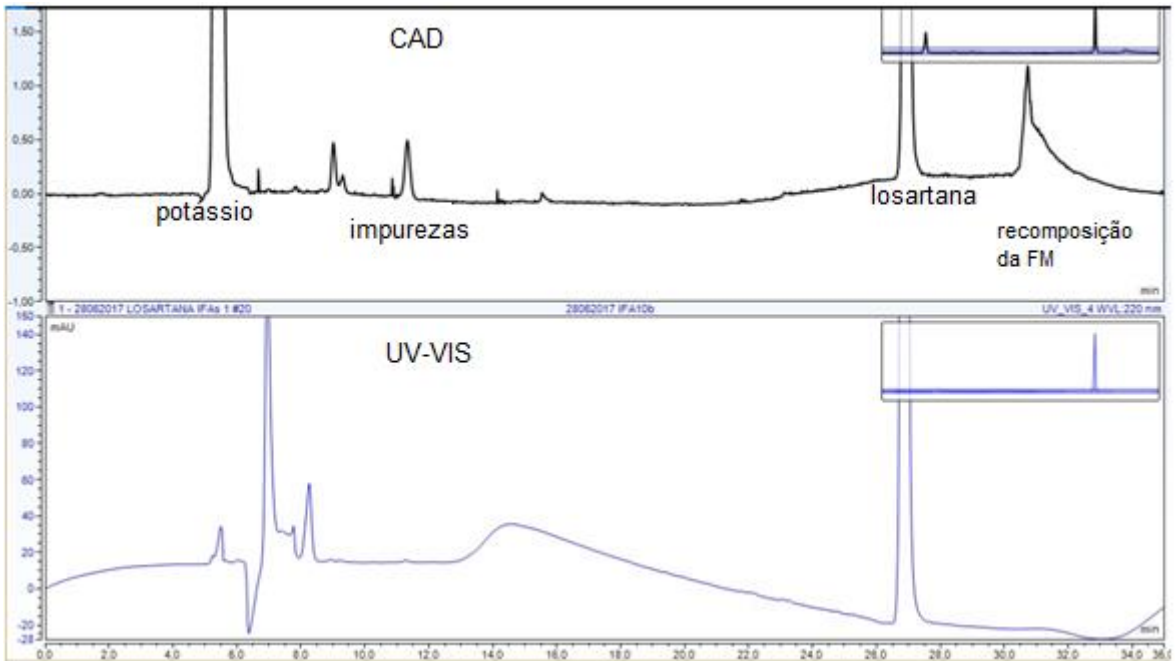
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 26 - Cromatograma CAD e UV do IFA 9



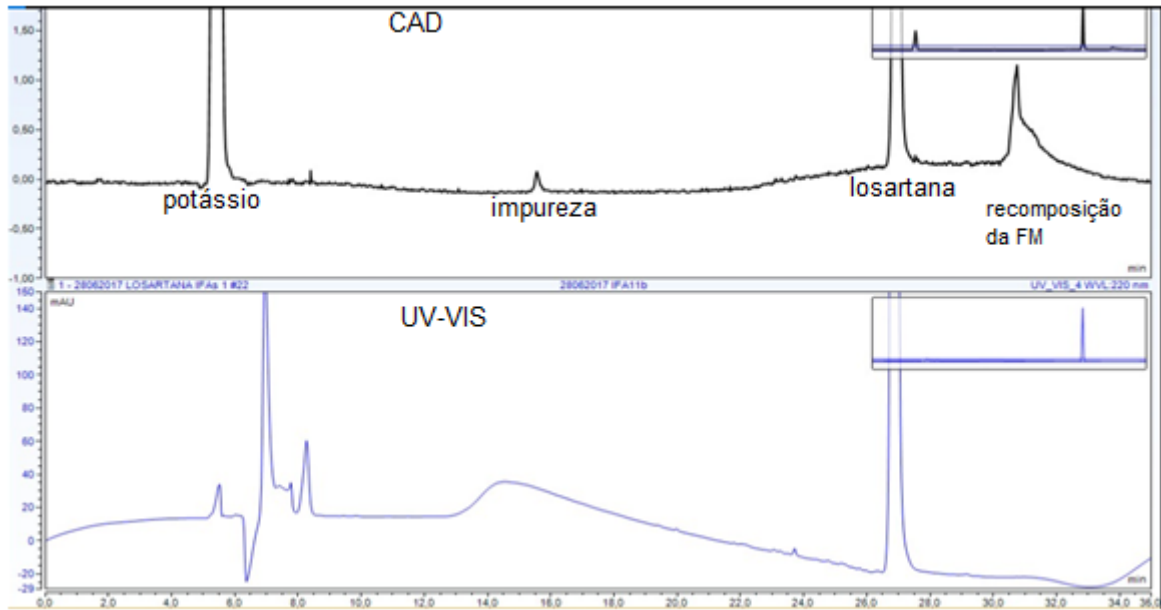
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 27 - Cromatograma CAD e UV do IFA 10



Fonte: (Da autora, 2018).

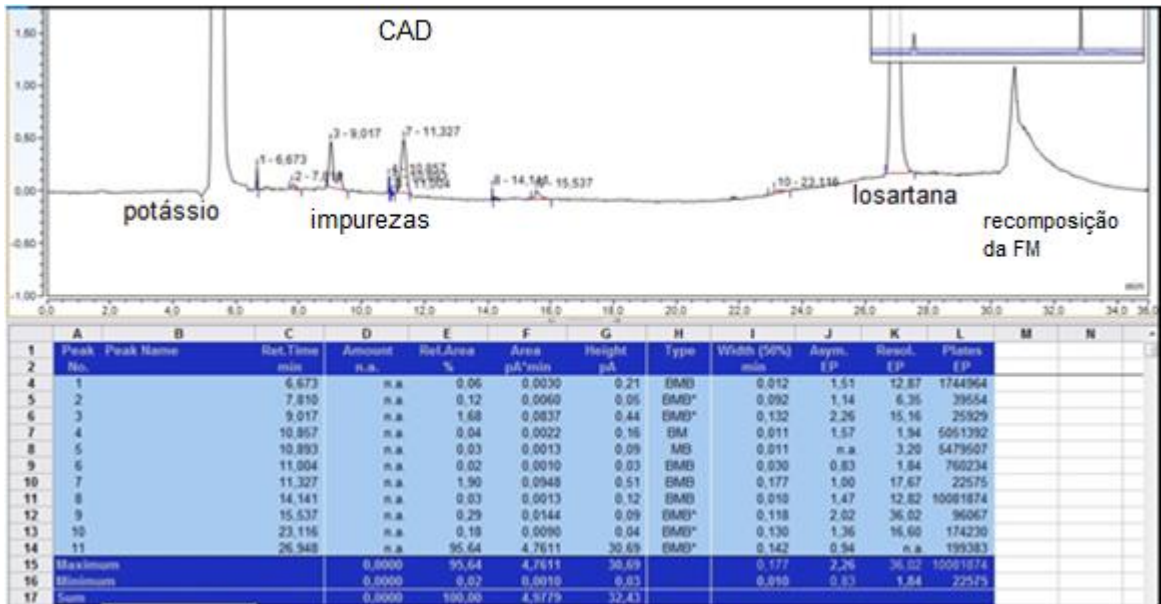
Figura 28 - Cromatograma CAD e UV do IFA 11



Fonte: (Da autora, 2018).

Especialmente no caso do IFA 10, a aplicação do método da Farmacopeia Brasileira para avaliação dos teores de impurezas individuais e total da losartana potássica incorreria em 2 resultados falsos (figura 29)

Figura 29 - Cromatograma CAD quantitativo do IFA 10



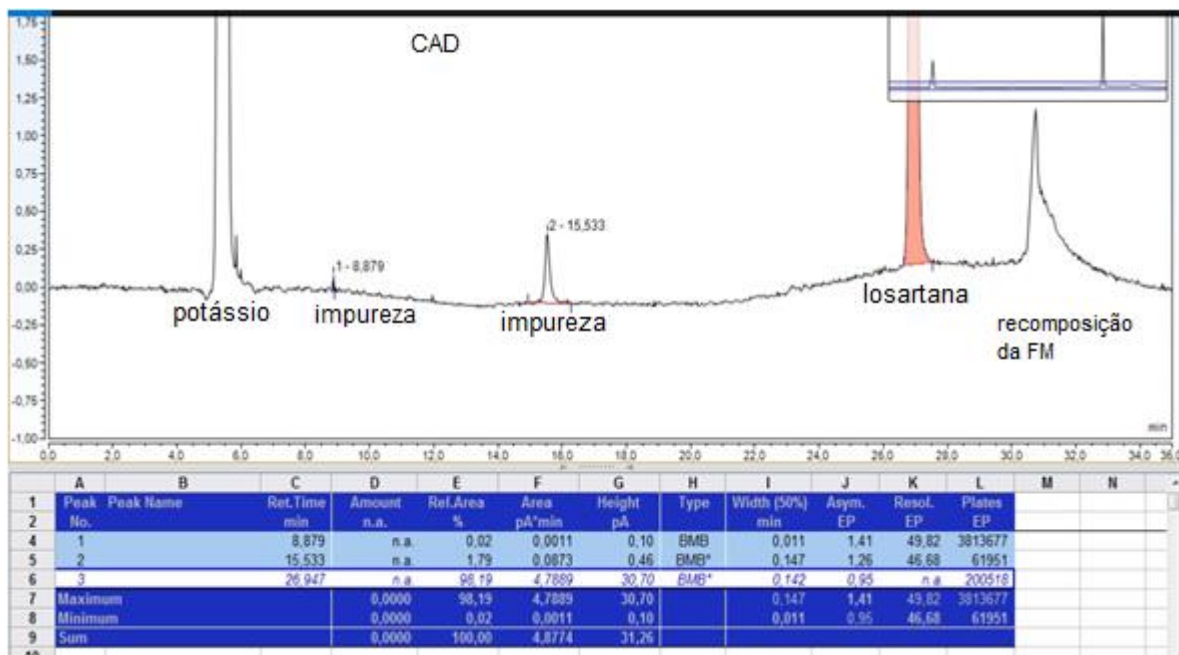
Fonte: (Da autora, 2018).

O detector UV foi praticamente invisível aos sinais das impurezas integradas, o que levaria a um resultado satisfatório para o IFA neste critério. Porém, ao se

efetuar os cálculos utilizando o cromatograma do CAD excluindo-se o sinal do potássio, o valor aproximado obtido de 2,0 % para a impureza individual, que eluiu em 11,3 minutos (máximo FB 0,2%) e 4,6 % para o somatório das impurezas totais (máximo FB 0,5%).

Os cálculos foram feitos para o SQR do mesmo modo utilizado para o IFA 10. Os resultados, na ótica do CAD, reprovaram a matéria prima, pois somente o sinal entre 15 e 16 minutos, representou 1,8% da área do sinal da losartana (figura 30).

Figura 30 - Cromatograma CAD quantitativo do SQR losartana



Fonte: (Da autora, 2018).

O cálculo apresentado na Farmacopeia Brasileira se baseia na razão percentual entre a resposta de cada impureza e o somatório das respostas de todos os picos. Neste caso, se for considerado a área total percentual, inclusive contando com a área do potássio no cromatograma do CAD, todos os IFAS passaram no teste.

Porém, o detector UV não foi capaz de detectar várias impurezas, aliado ao fato de não haver termo de comparação entre a absorvidade da losartana com o do potássio, mesmo em comprimentos de onda baixos, 220 nm, devido à diferença entre os cromóforos.

Objetivando esclarecer, no caso do IFA 6, o porquê da reprovação no teor (91,5%) foi aplicada a mesma metodologia para cálculo de impurezas totais

orgânicas e inorgânicas. Vale salientar que os doseamentos dos IFAS, segundo o método da FB, só leva em conta o sinal relativo à losartana, através da integração no cromatograma UV. Transferindo o cálculo para o cromatograma CAD, foi encontrado um valor em torno de 0,95% de impurezas totais. Esse valor permitiu sugerir que, além dessa contribuição de quase 1%, a reprovação quanto ao teor, muito provavelmente, está relacionada a outros contaminantes, como por exemplo: solventes residuais e água.

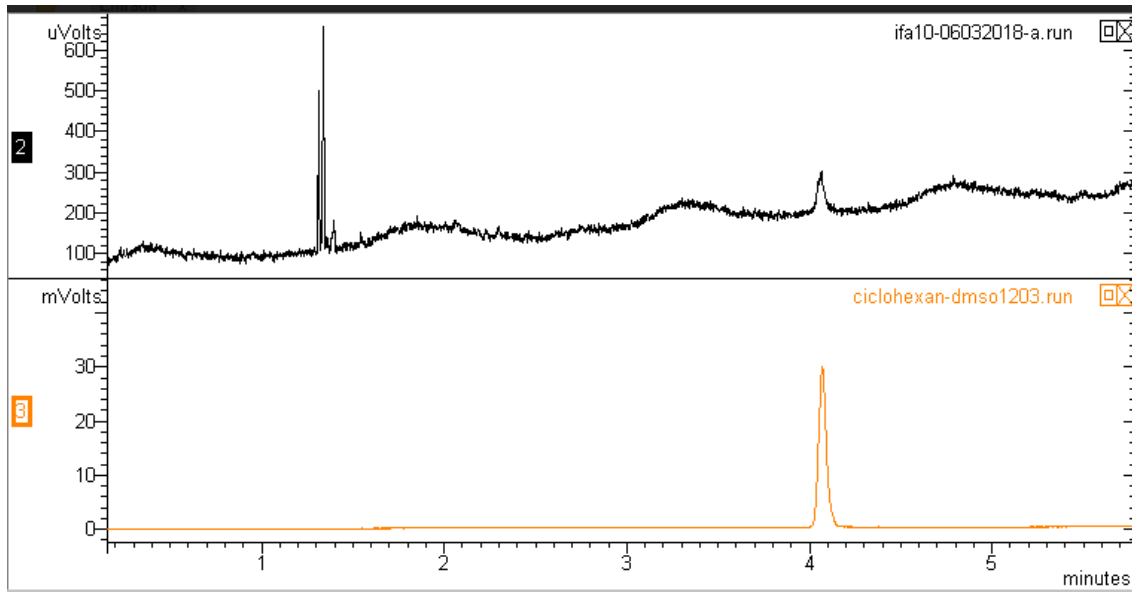
5.1.2.1 Solventes residuais

A cromatografia gasosa de alta resolução, com injetor “Head Space” foi usada para a pesquisa qualitativa de solventes orgânicos utilizados na síntese dos IFAS. Não houve possibilidade de serem feitas análises quantitativas devido à instabilidade de pressão na entrada da coluna, causado provavelmente por problemas no controlador eletrônico de fluxo, que não pôde ser reparado a tempo.

Após as injeções de soluções de IFAS em dimetilsulfóxido, injeções de alguns solventes e algumas adições de padrão foram identificados ciclohexano no IFA 10 (figura 31) e hexano nos IFAS 7 e 8 (figura 32).

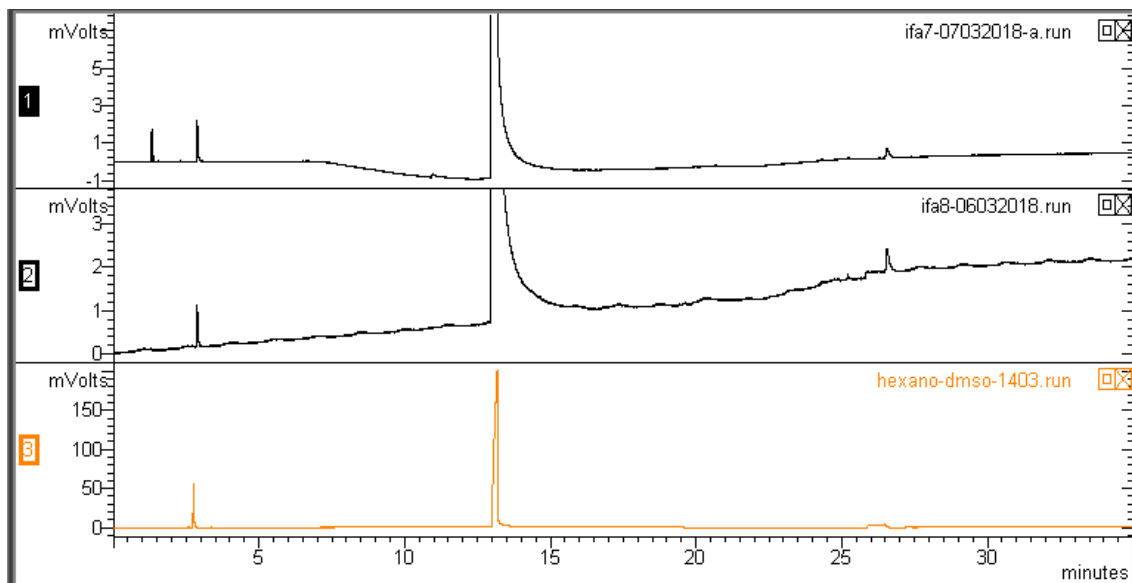
Como não foi possível estimar os limites de detecção, foi inviável afirmar que a concentração de determinado solvente testado estava abaixo do limite de detecção, porém seria admissível sugerir que sinais não foram visualizados nos respectivos tempos de retenção para os demais IFAS. Os cromatogramas das injeções dos solventes e adições de padrão estão apresentados no apêndice E.

Figura 31 - Cromatograma do ciclohexano e IFA 10



Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 32 - Cromatograma do hexano e IFAs 7 e 8



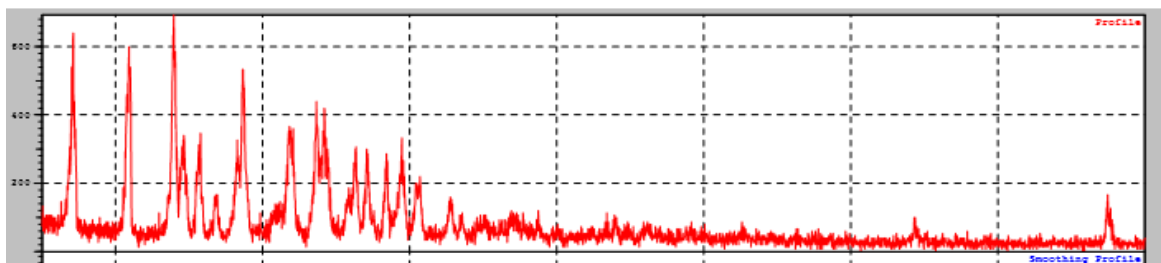
Fonte: (Da autora, 2018).

5.2 Difração de raios-x

Primeiramente os IFAS foram analisados qualitativamente pela difração de raios-X. Não há nenhum banco de dados de difratogramas de padrões de losartana potássica como por exemplo Cambridge Crystallographic Data Bank e Brokhayen Data Bank, ICDD Bank. Isto porque esse IFA possui várias formas polimórficas na America do Norte e Europa.

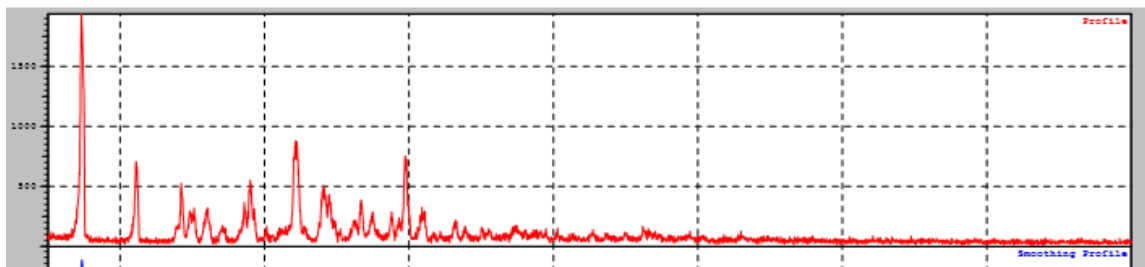
Um padrão de difração é um produto de estrutura cristalina onde os átomos estão arranjados em planos organizados dentro de um cristal. Esse tipo de padrão de difração geralmente apresenta-se com poucos picos, com pequena largura e alta intensidade. Mas no caso de pó, como os IFAS, há um número de microcristais orientados em inúmeras direções diferentes. Isso causa dispersão dos raios x, em diversos ângulos 2 teta. E, no caso da losartana, ainda há a forma amorfa, com um arranjo randômico de átomos, já patenteada. Seguem os difratogramas dos IFAS conforme as figuras 33 a 42.

Figura 33 - Difratograma do IFA 1



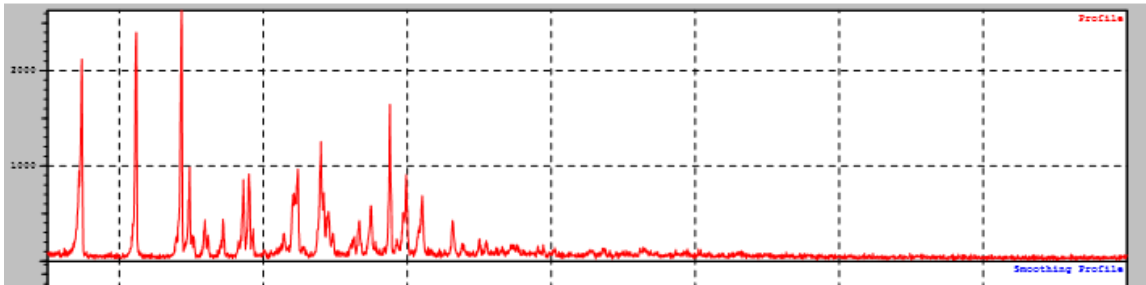
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 34 - Difratograma do IFA 2



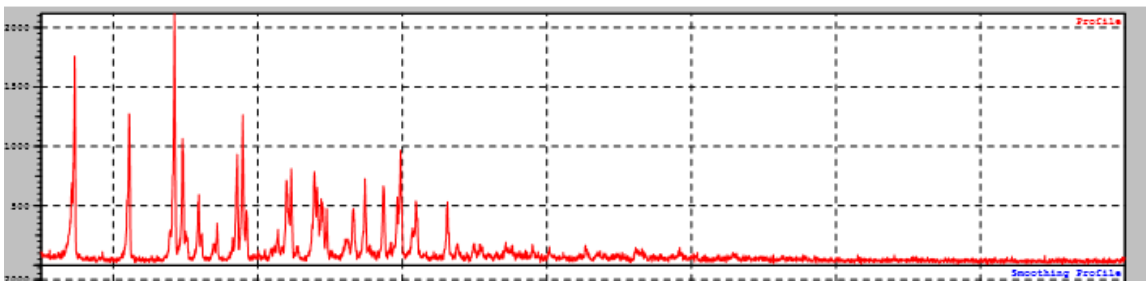
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 35 - Difratoograma do IFA 3



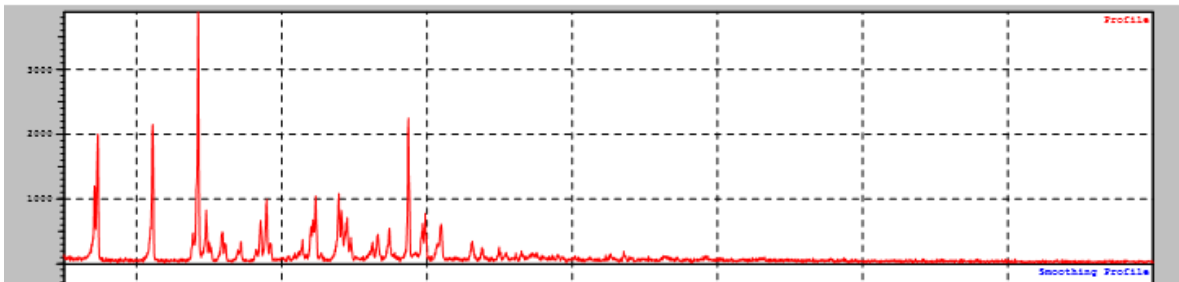
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 36 - Difratoograma do IFA 4



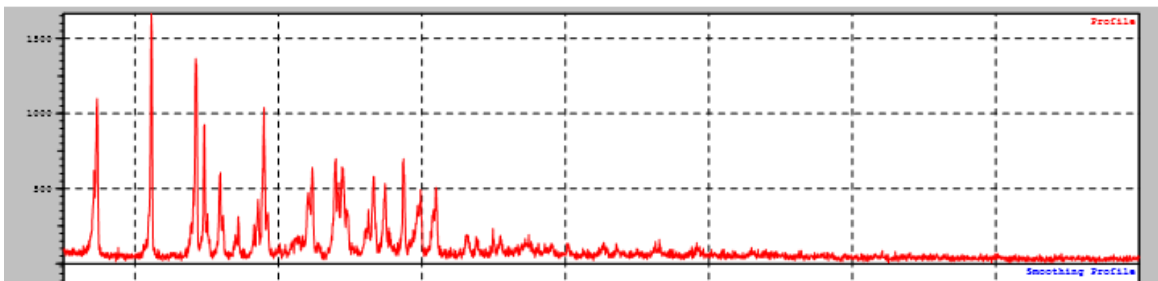
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 37 - Difratoograma do IFA 5



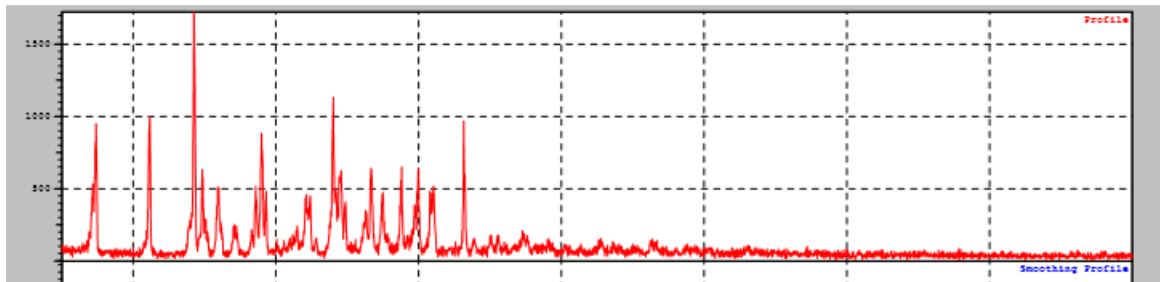
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 38 - Difratoograma do IFA 7



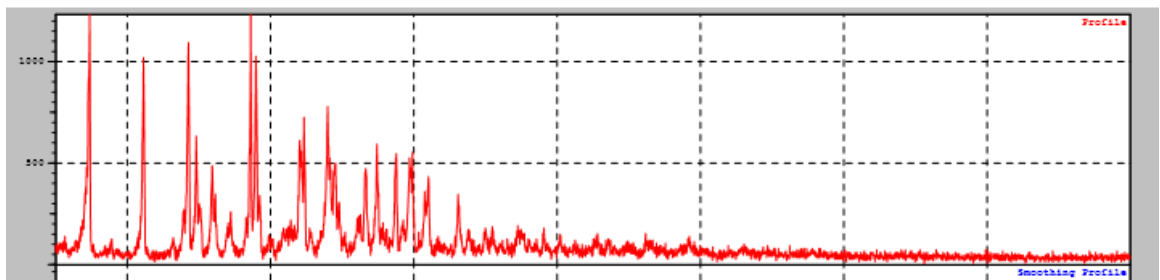
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 39 - Difratoograma do IFA 8



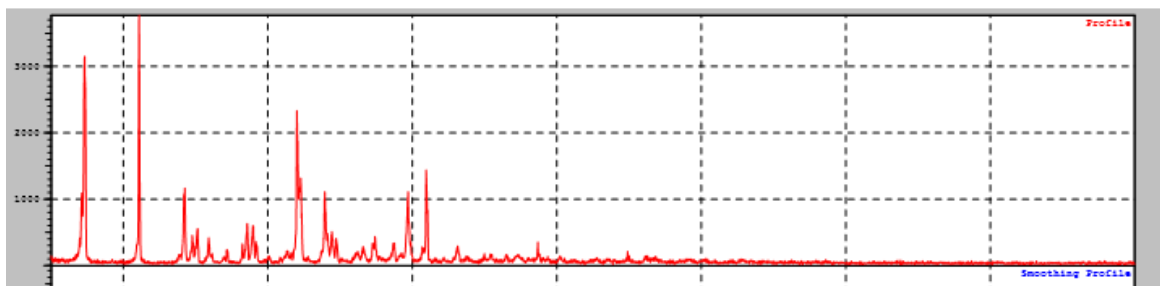
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 40 - Difratoograma do IFA 9



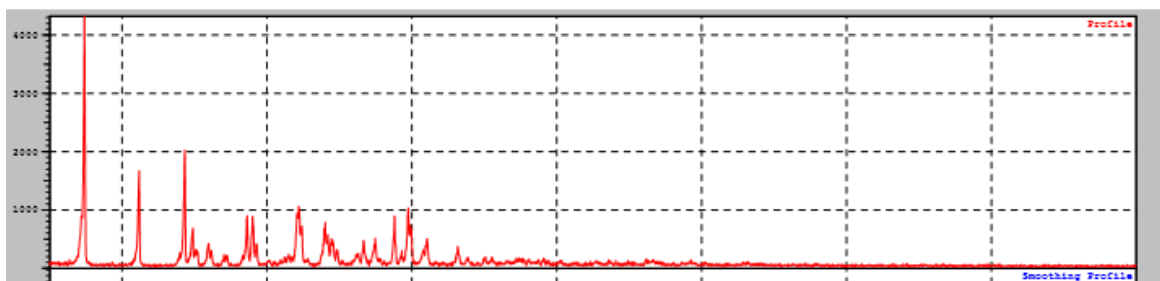
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 41 - Difratoograma do IFA 10



Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 42 - Difratoograma do IFA 11



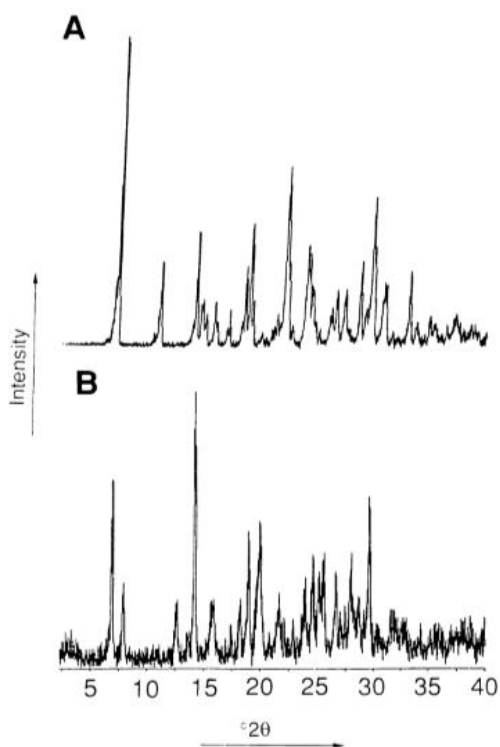
Fonte: (Da autora, 2018).

Os difratogramas dos IFAS permitem distinguir três perfis de difração. Os IFAS 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9 e 11 possuem um perfil semelhante entre si, enquanto os

IFAS 2 e 10 apresentam algumas diferenças em relação aos outros IFAS, mas não há similaridade entre nenhum deles quanto aos parâmetros de rede.

Mesmo não havendo um banco de dados para a losartana, há na literatura a técnica de espectros de difração (Raghavan et al, 1993) (figura 43) e dados adicionais que permitem diferenciar, mesmo que por aproximação, parâmetros como distância interplanar e intensidade relativa, os dois grupos acima citados.

Figura 43 - Difratomogramas dos padrões de polimorfos da losartana forma I (A) e forma II (B)



Fonte: (Raghavan et al., 1993).

No que concerne ao grau de cristalinidade, o mesmo foi estimado pelo software do equipamento a partir da razão das intensidades dos sinais tomados como base nos difratogramas de cada IFA e as intensidades dos mesmos sinais do SQR (previamente dessecada por liofilização e armazenada em dessecador com pentóxido de fósforo). Os valores calculados para cada grupo estão colocados nas tabelas 14 e 15 e difratogramas com respectivos graus de cristalinidade estão relacionados no apêndice F.

Tabela 14 - Valores de cristalinidade para o grupo de perfil de difração 1

Perfil de difração 1	
IFAS	Cristalinidade (%)
IFA 1	83,10
IFA 3	89,23
IFA 4	91,32
IFA 5	90,26
IFA 7	83,46
IFA 8	85,32
IFA 9	83,01
IFA 11	84,69

Fonte: (Da autora, 2018).

Tabela 15 - valores de cristalinidade para o grupo de perfil de difração 2

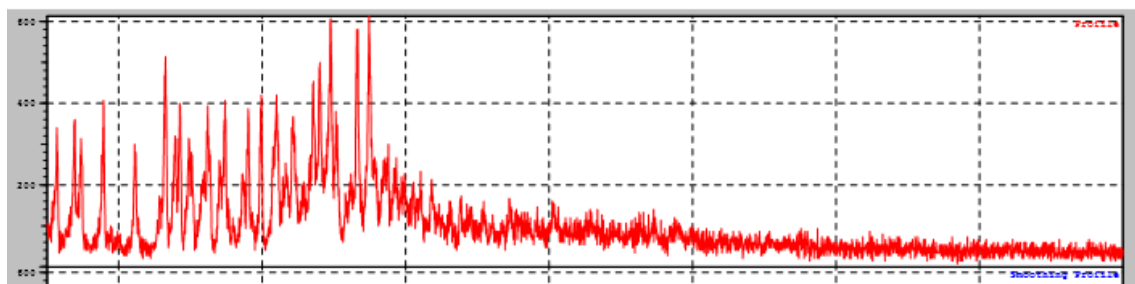
Perfil de difração 2	
IFAS	Cristalinidade (%)
IFA 2	80,80
IFA 10	92,34

Fonte: (Da autora, 2018).

Apesar de não ter sido possível realizar a medição de tamanho de partícula dos pós, o tamanho dos cristais das amostras mostraram-se suficientes para a obtenção de sinais relativamente estreitos, limitando a dispersão que poderia ocorrer se fossem microcristais. Também pôde ser observado que dentro de cada grupo, as intensidades forma viáveis, entretanto esse comportamento sofre influência do arranjo dos cristais que compõem cada pó.

No caso do IFA 6, o único fora da especificação em termos de teor, foi observado um comportamento anômalo, com um padrão de difração significativamente diferente de ambos os grupos anteriores e não minimamente comparável a quaisquer outros disponíveis na literatura ou banco de dados. Também, neste caso, foi obtido o menor valor de grau de cristalinidade: 72,15%. O perfil observado foi de muitos picos, significando alta dispersão de raios-X (figura 44).

Figura 44 - Difratoograma do IFA 6



Fonte: (Da autora, 2018).

5.3 Teor de água

O fato de no ensaio de solventes residuais não ter sido observado nenhum sinal dos solventes testados, aliado ao fato do teor de ativo ter sido baixo, levantaram a suspeita de alta absorção de água pelo IFA 6, em alguma etapa da síntese até a cristalização final.

Objetivando dirimir a dúvida optou-se por confrontar os resultados de dois métodos de determinação de água, a perda por dessecação e a titulação por Karl Fischer. O método da perda por dessecação não é específico para aferir somente o teor de água, outros compostos volatilizáveis também são eliminados. A titulação com reagente de Karl Fischer é específica para a água total da amostra, compreendendo a água de adsorção e água livre residual. O valor médio obtido pela perda por dessecação foi de 10,31% (n=2) e pelo método volumétrico foi de 10,26 % (n=3). Os cálculos estão apresentados no apêndice G e H respectivamente.

Na monografia da matéria prima, a Farmacopeia Americana preconiza no teste específico de água, um máximo de 0,5% e se a losartana potássica for rotulada como forma amorfa, admite-se um teor máximo de 5,0%. Cabe ressaltar que no catálogo de SQR da USP não há especificações sobre a forma cristalina da matéria prima e nem na Farmacopeia Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017) há alguma indicação de quaisquer testes para esta caracterização. O limite para a Entretanto, se esses limites forem seguidos, o IFA 6 se encontraria como insatisfatório.

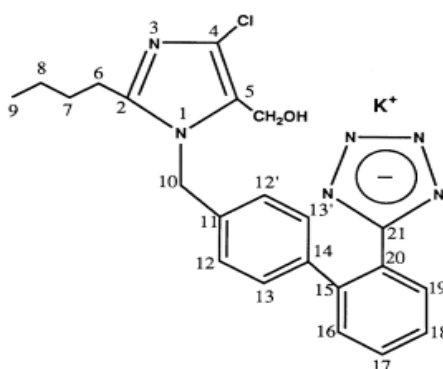
Somente a difratometria dos raios x é insuficiente para comprovar a suspeita que o IFA 6 se trata de uma nova forma metaestável e que na sua estrutura cristalina estão incorporados moléculas de água, alterando as distâncias interplanares de rede, formando solvatos (hidratos).

5.4 Ressonância Magnética Nuclear em Estado Sólido (SSRMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear em estado sólido dos pós foram obtidos com o objetivo de confrontar os resultados das caracterizações efetuadas por difração de raios-X. Os espectros dos IFAS foram obtidos por meio da combinação de técnicas de polarização cruzada e rotação segundo o ângulo mágico de núcleo de spins de carbono 13.

Raghavan et al, (1993) apresentaram uma numeração para os carbonos da molécula da losartana potássica (figura 45), a fim de facilitar a compreensão dos deslocamentos químicos das formas polimórficas da losartana.

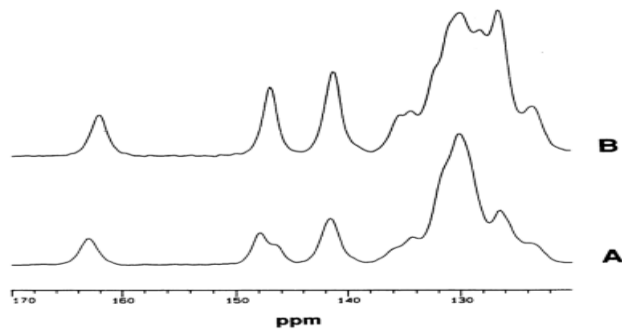
Figura 45 - Numeração dos átomos de carbono da molécula da losartana.



Fonte: (Raghavan et al., 1993).

Há mais referências bibliográficas (Wu et al, 1993) que até 1993 só publicaram artigos se referindo a duas formas polimórficas, I e II (figura 46). Contudo, como já citado anteriormente, há patentes de várias outras, e com diferentes métodos de cristalização e condições térmicas diversas.

Figura 46 - ssNMR das formas polimórficas I (A) e II (B) da losartana



Fonte: (Raghavan et al., 1993).

A seguir estão tabelados os deslocamentos químicos obtidos por CP/MAS de ^{13}C , para todos os IFAS na tabela 16.

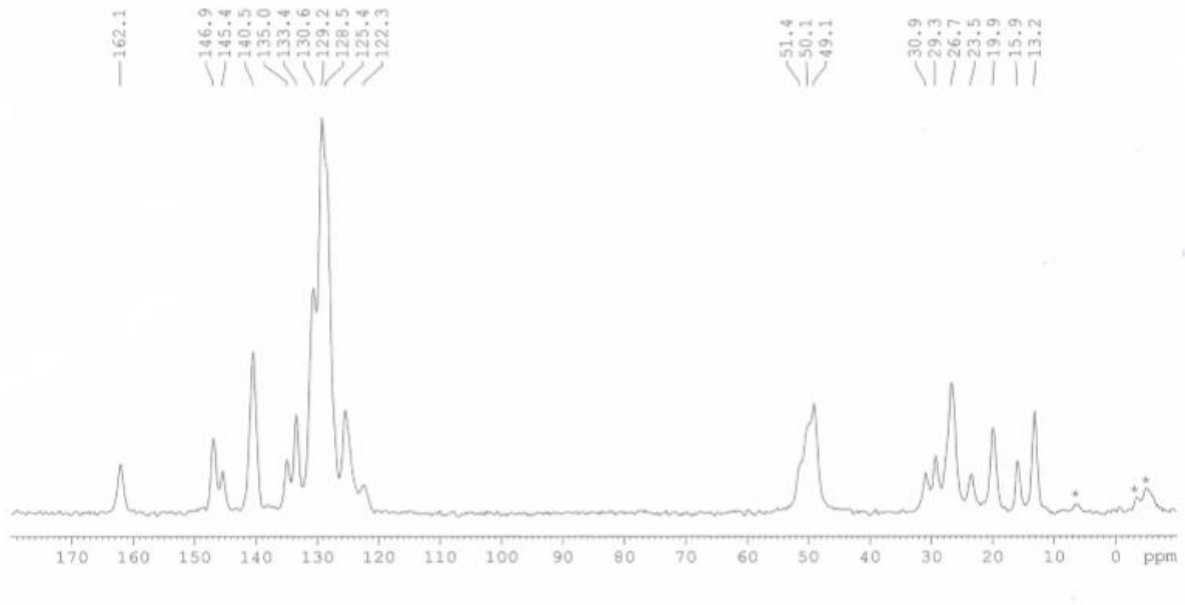
Tabela 16 - Deslocamento químico para os IFAS 1 a 11

Carbono	Liter. solução δ (ppm)	Liter. Forma I δ (ppm)	Liter. Forma II δ (ppm)	IFA 1 δ (ppm)	IFA 2 δ (ppm)	IFA 3 δ (ppm)	IFA 4 δ (ppm)	IFA 5 δ (ppm)	IFA 6 δ (ppm)	IFA 7 δ (ppm)	IFA 8 δ (ppm)	IFA 9 δ (ppm)	IFA 10 δ (ppm)	IFA 11 δ (ppm)
C21	160,6	163,2	162,2	162,1	162,0	162,1	162,1	162,1	162,3; 161,5	162,1	162,1	162,0	162,1	162,1
C2	147,3	148,1; 146,5	147,1	146,9; 145,6	146,8; 145,3	146,9; 145,4	146,9; 145,5	146,9; 145,5	148,8; 147,0; 145,5	149,1; 146,9; 145,6	146,9 145,5	148,8; 147,1; 145,6	147,0; 145,6	147,0; 145,6
C15	141,1	141,6	141,5	140,5	140,4	140,5	140,5	140,5	141,3; 140,8; 140,2	140,5	140,5	140,6	140,6	140,6
C14	139,8	141,6	141,5	140,5	140,4	140,5	140,5	140,5	139,1	14,5	140,5	140,6	140,5	140,6
C11	134,5	136,2; 134,7	135,6; 134,5	135,0	134,9	134,9	135,0	134,9	135,6; 134,4	135,0	135,0	135,1	135,1	135,1
C5	132,5	131,9	132,6	133,4	133,4	133,5	133,4	133,5	133,5	133,5	133,5	133,5	133,5	133,5
C19	130,4	130,2	130,2	130,6	130,6	130,6	130,6	130,6	130,5	130,6	130,6	130,7	130,7	130,7
C16	129,9	130,2	130,2	130,6	130,6	130,6	130,6	130,6	129,2	130,6	130,6	130,7	130,7	130,7
C13, C13'	129,3	130,2	130,2	129,2	129,1	129,2	129,2	129,2	129,2	129,2	129,3	129,3	129,3	129,2
C17	127,2	130,2	130,2	129,2	129,1	129,2	129,2	129,2	127,4	129,2	129,3	129,3	129,3	129,2
C18	126,6	130,2	130,2	128,5	128,3	128,5	128,5	128,5	126,0	128,7	126,7	128,7	128,7	128,5
C20	125,5	126,5	126,5	125,4	125,4	125,4	125,4	125,5	125,3	125,5	125,5	125,5	125,5	125,5
C4	125,3	123,4	123,4	125,4	125,4	125,4	125,4	125,5	124,8	125,5	125,5	125,5	125,5	125,5
C12, C12'	125,2	130,2	130,2	122,3	122,5	122,8	122,7	122,6	122,4	123,0; 122,5	122,5	122,9; 122,3	122,7	122,5
CH ₂ OH	51,3	50,4	50,4	51,4	51,1	51,1	51,4	51,3	52,1	51,5	51,4	51,3	51,2	51,2
C10	46,5	50,4	50,4	50,1; 49,1	50,1; 49,0	50,1; 49,1	50,0; 49,1	49,9; 49,1	49,1; 44,2	50,1; 49,2	50,0; 49,2	50,1; 49,1	50,0; 49,1	50,0; 49,1
C7	29,0	30,6	30,6	30,9; 29,3	30,8; 29,2	30,9; 29,3	30,9; 29,2	30,7; 29,3	31,6; 31,1; 29,5; 29,0	31,0; 29,3	30,9; 29,3	30,9; 29,3	31,0; 29,4	30,8; 29,4
C6	25,8	27,9	27,9	26,7	26,6	26,7	26,7	26,7	27,8; 26,7	26,7	26,7	26,7	26,7	26,9
C8	21,6	21,2	21,2	23,5; 21,0	23,4; 19,9	23,5; 20,0	23,5; 19,9	23,5; 19,9	22,9; 21,2; 20,1	23,6; 20,0	23,6; 20,0	23,6; 19,9	23,7; 20,1	23,7; 20,0
C9	13,6	17,2; 14,5	17,2; 14,5	15,9; 13,2	15,9; 13,1	15,9; 13,2	15,9; 13,2	15,9; 13,2	13,7; 11,9	16,0; 13,3	16,0; 13,2	15,9; 13,2	16,2; 13,3	16,0; 13,3

Fonte: (Da autora, 2018).

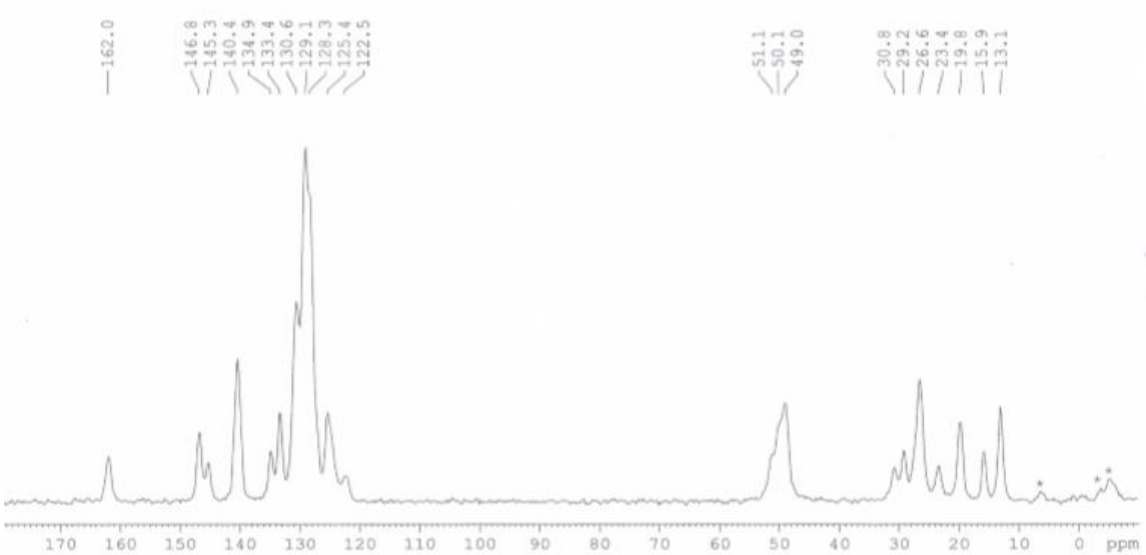
Os dados dos deslocamentos e os espectros de ssNMR ^{13}C foram semelhantes para os IFAS 1 a 11, exceto o IFA 6.

Figura 47 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA1

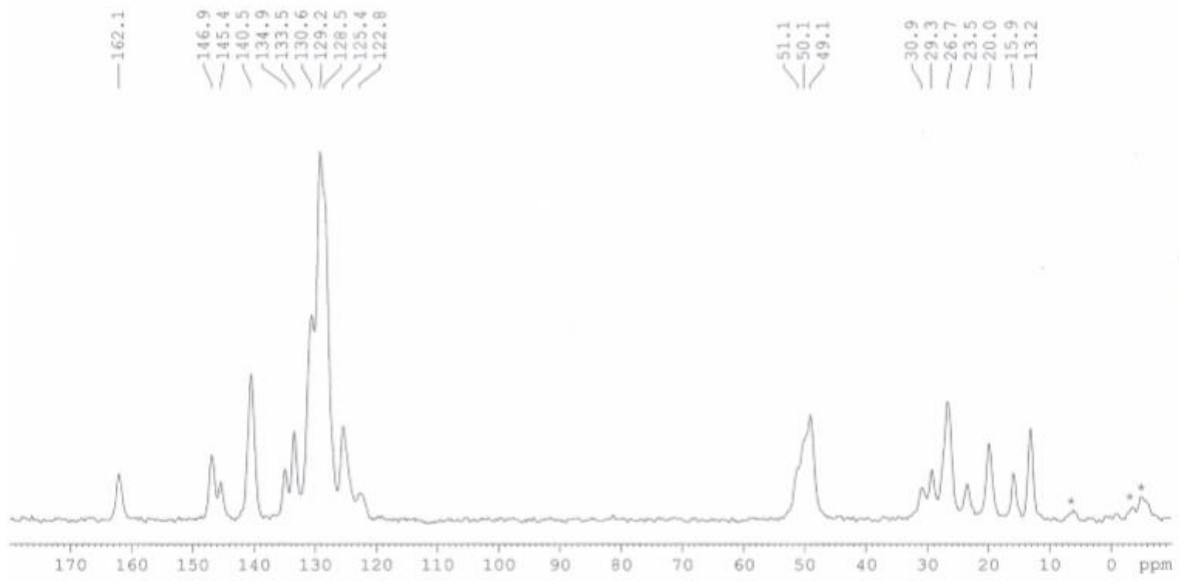


Fonte: (Da autora, 2018).

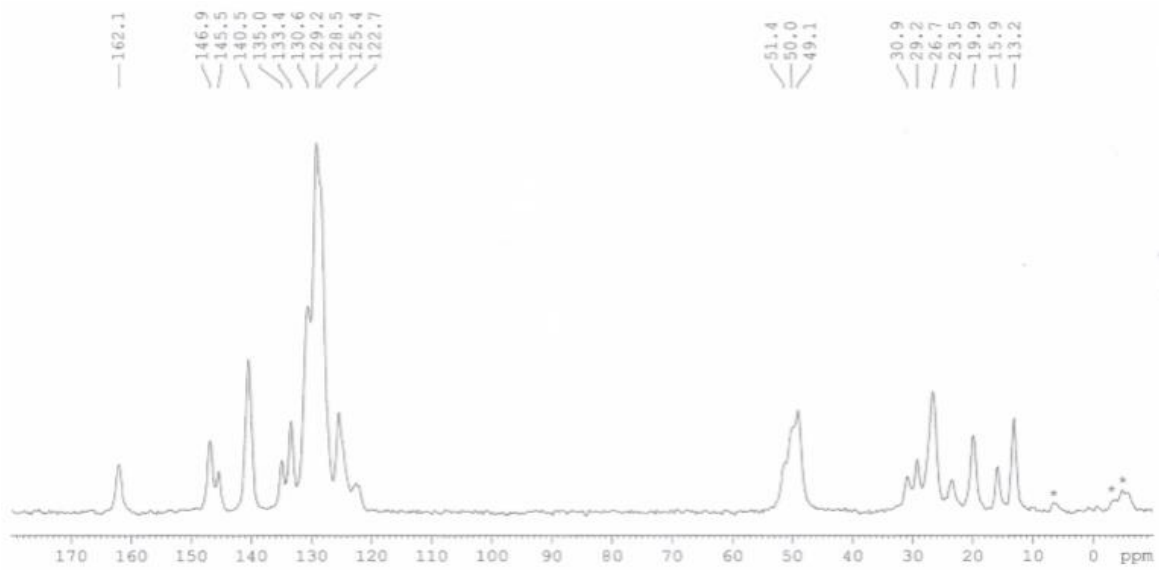
Figura 48 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 2



Fonte: (Da autora, 2018).

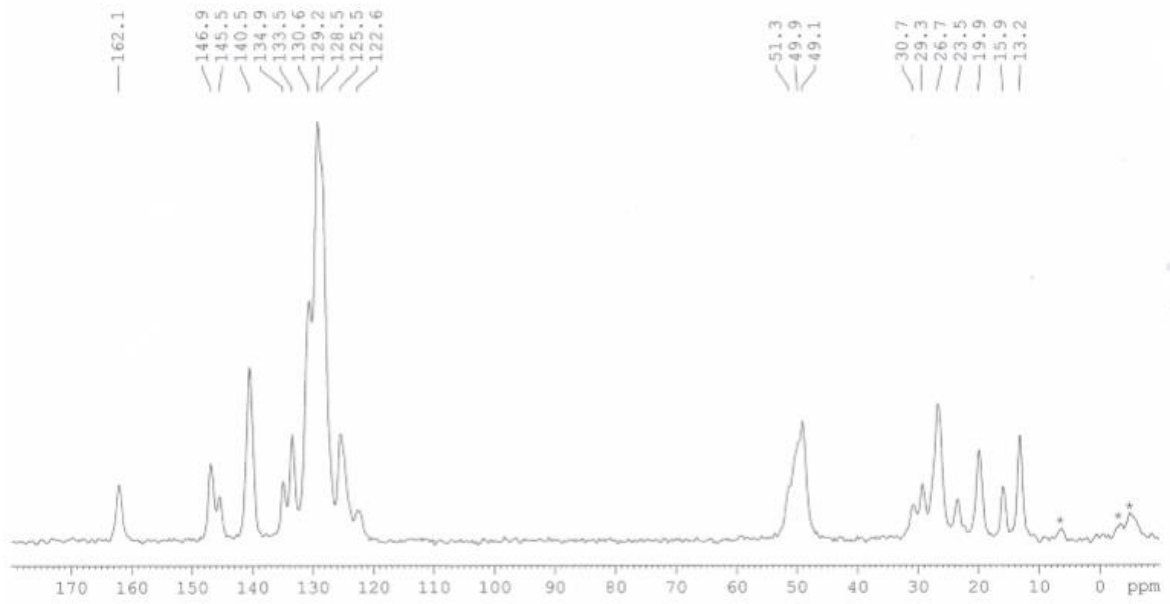
Figura 49 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 3

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 50: Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 4

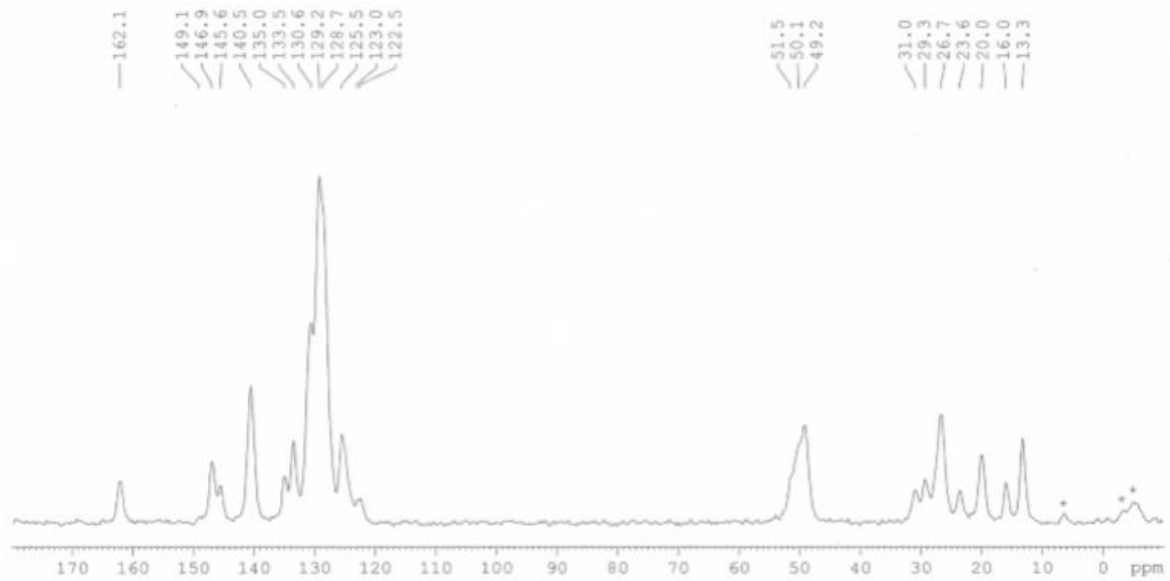
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 51 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 5



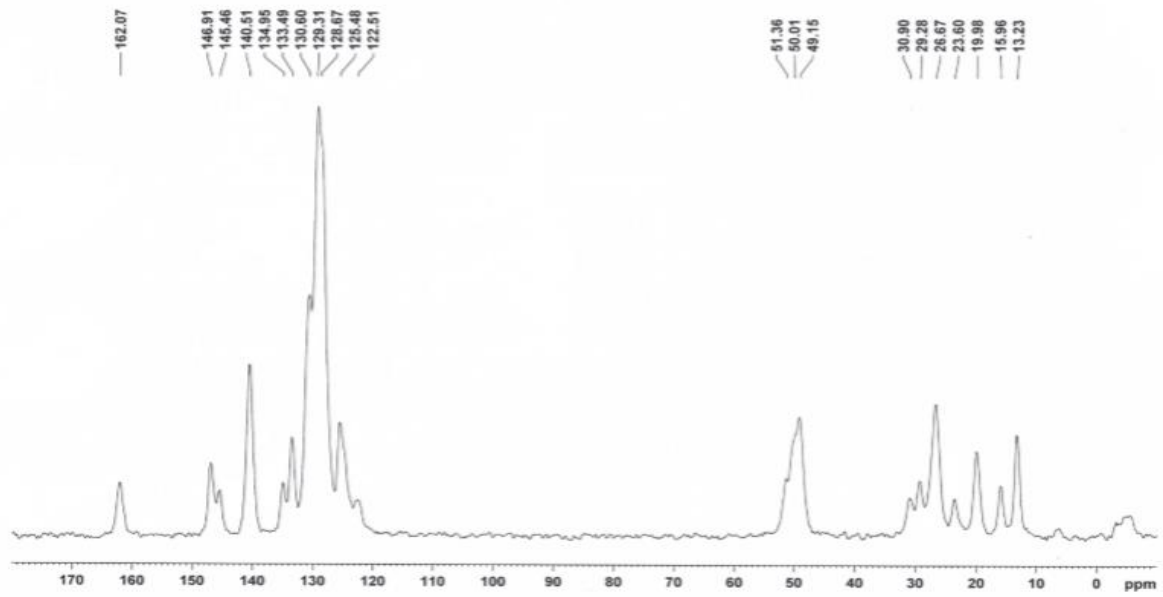
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 52: Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 7



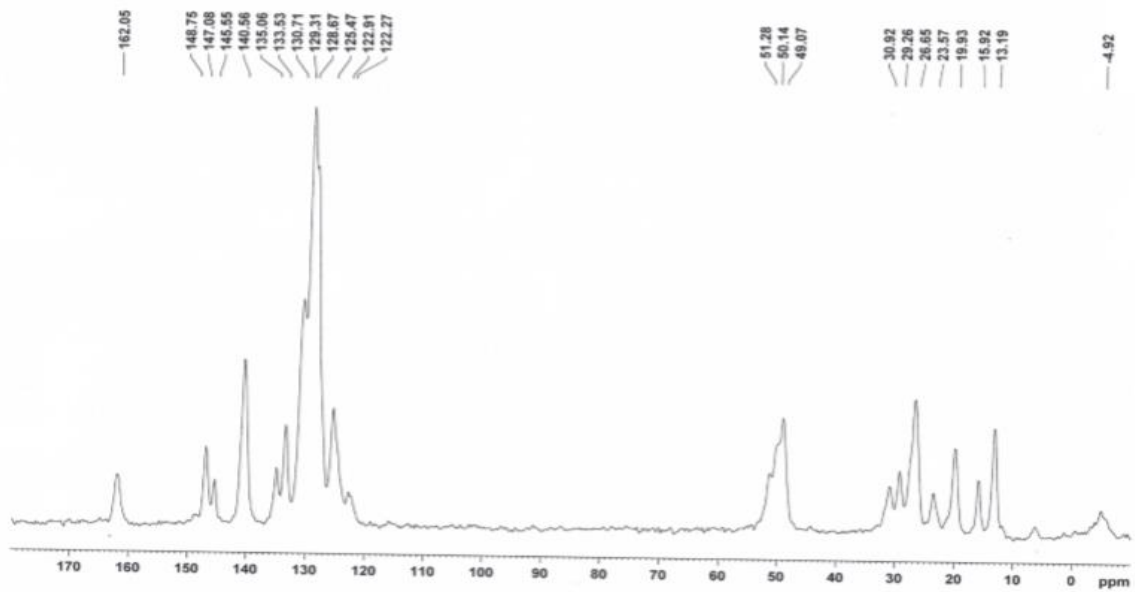
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 53 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 8

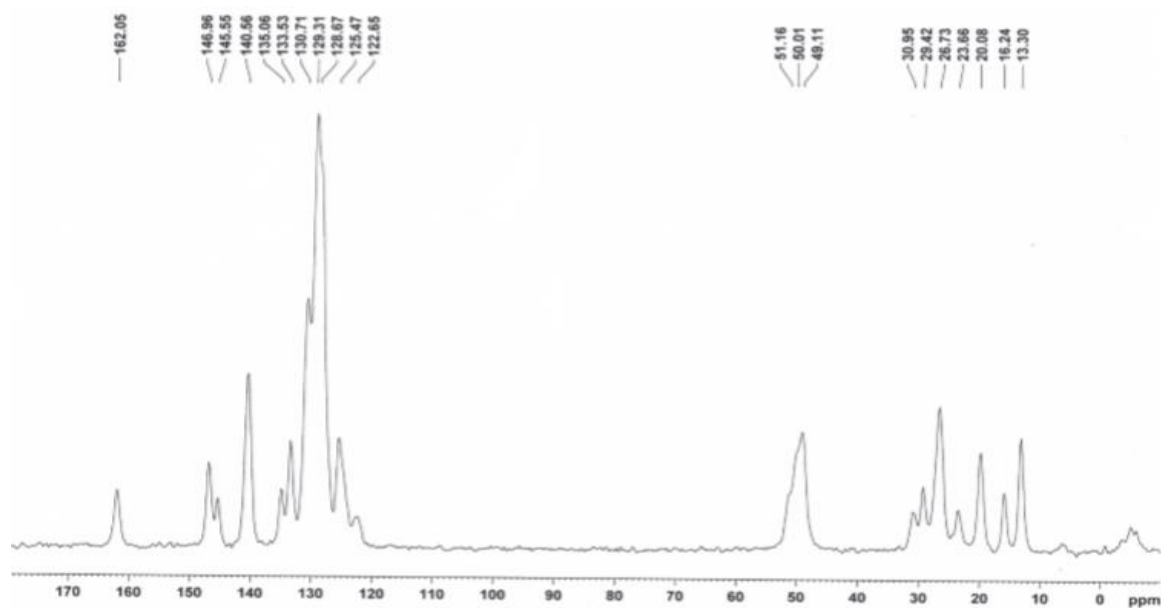


Fonte: (Da autora, 2018).

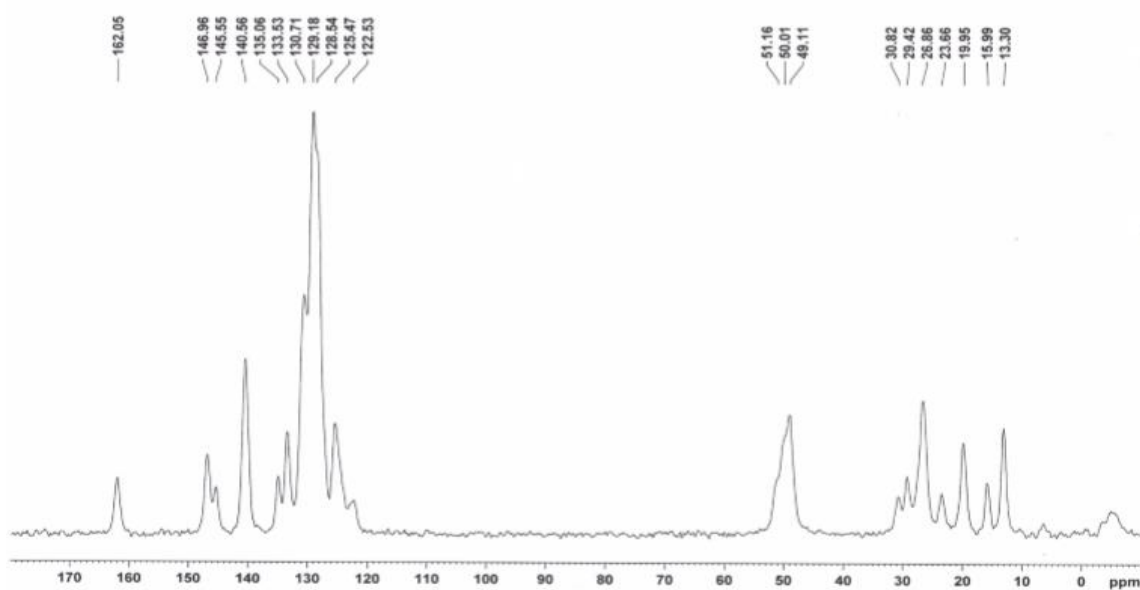
Figura 54: Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 9



Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 55 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 10

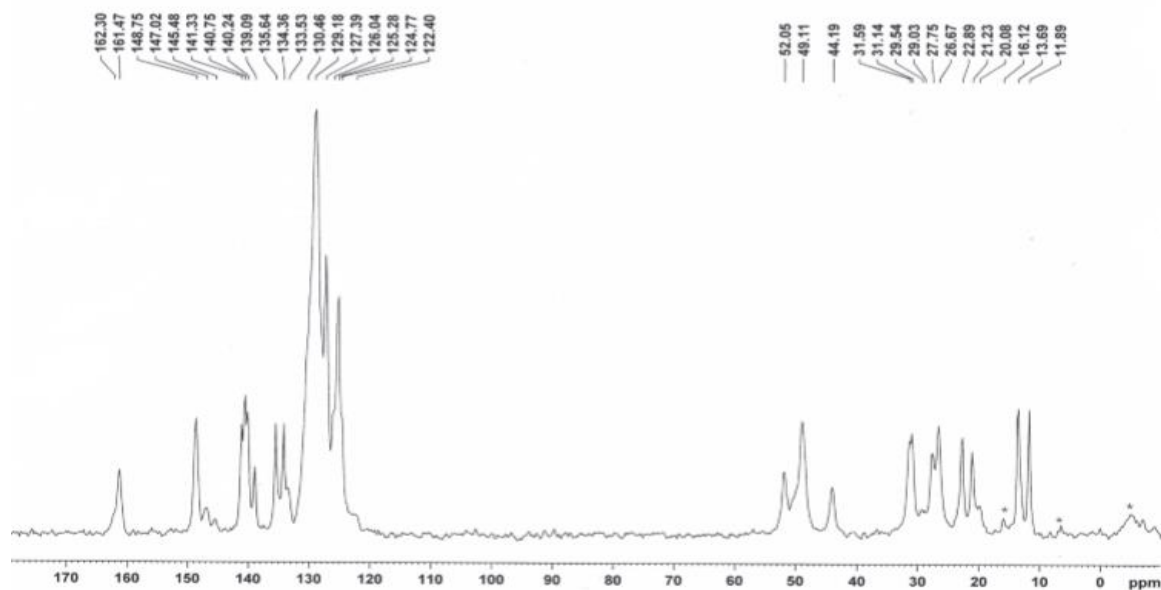
Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 56 - Espectro de ssNMR ^{13}C IFA 11

Fonte: (Da autora, 2018).

Os resultados obtidos para o IFA 6 (figura 57) e (tabela 16), bem como os demais IFAS foram convergentes com os apresentados pela difratometria de raios-X, assegurando maior confiabilidade em afirmar que, muito provavelmente, a losartana potássica estaria arranjada de uma outra forma, não encontrada na literatura.

Figura57 - Espectro de ssNMR 13C do IFA 6



Fonte: (Da autora, 2018).

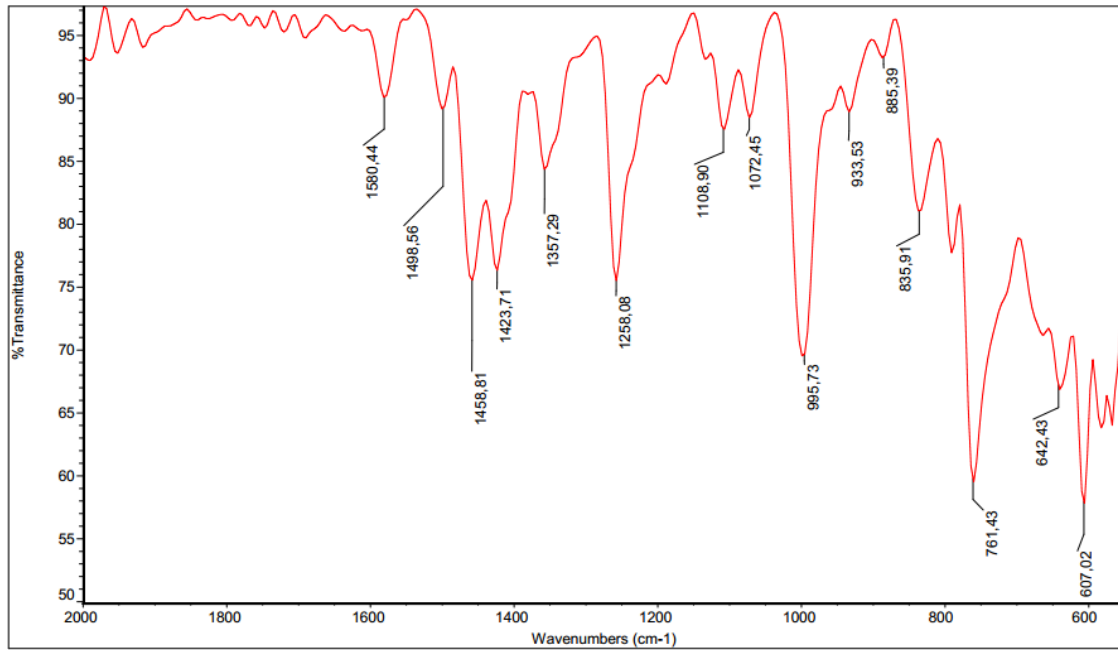
Foi observado que o espectro do IFA 6 é bem distinto dos demais, o número de sinais na região de maior frequência (entre 150 e 120 ppm), assim como na região de menor frequência (entre 60 e 10 ppm) foi muito maior e não se correlacionam com os demais IFAS.

5.5 Infravermelho por transformada de Fourier

Ainda com o objetivo de agregar a confiança nos resultados, as amostras foram submetidas à análises por espectroscopia na região do infravermelho por transformada de fourrier.

Devido às discrepâncias observadas com as duas técnicas anteriores de RMN e difração de raios-X, entre o IFA 6 e os demais, no caso da espectroscopia na região do infravermelho por transformada de fourrier decidiu-se por priorizar a região das impressões digitais e a região das deformações angulares fora do plano. Os espectros de infravermelho estão apresentados nas figuras 58 a 67.

Figura 58 - Espectro de IV do IFA 1

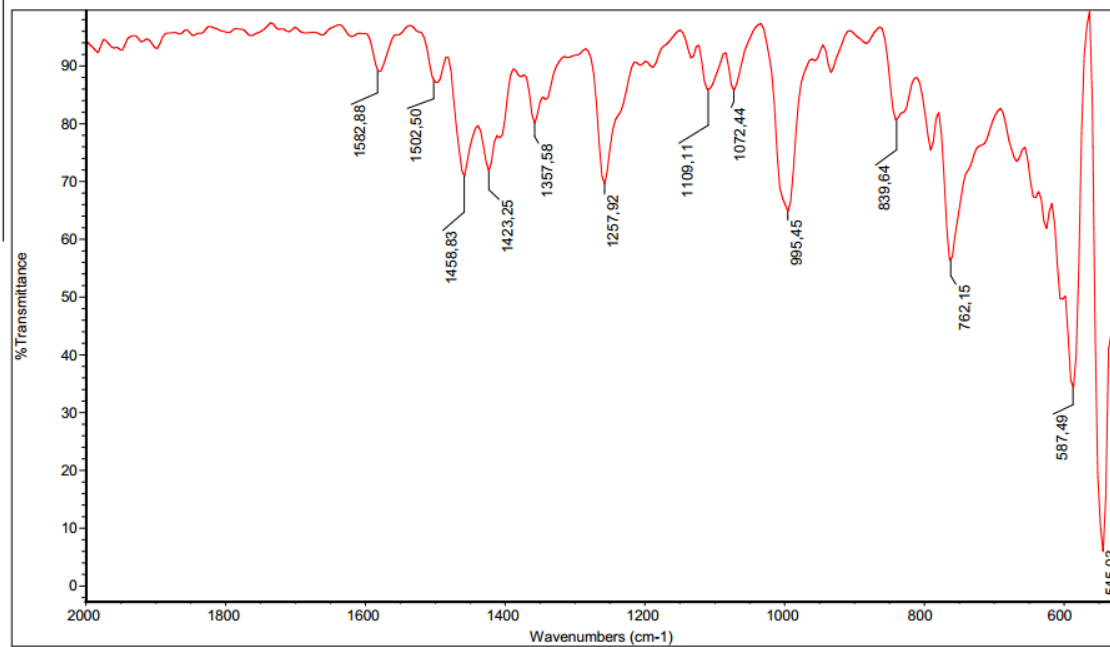


Amostra: **IFA 1

Wed Jul 12 16:01:12 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 59 - Espectro de IV do IFA 2

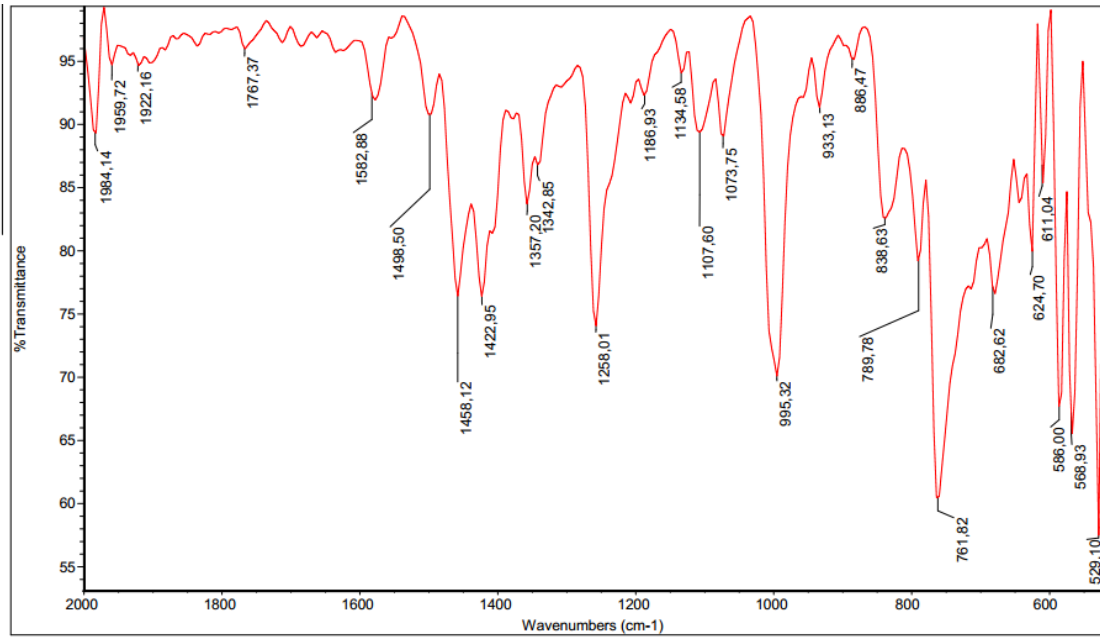


Amostra: *IFA 2

Wed Jul 12 16:04:00 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 60 - Espectro de IV do IFA 3

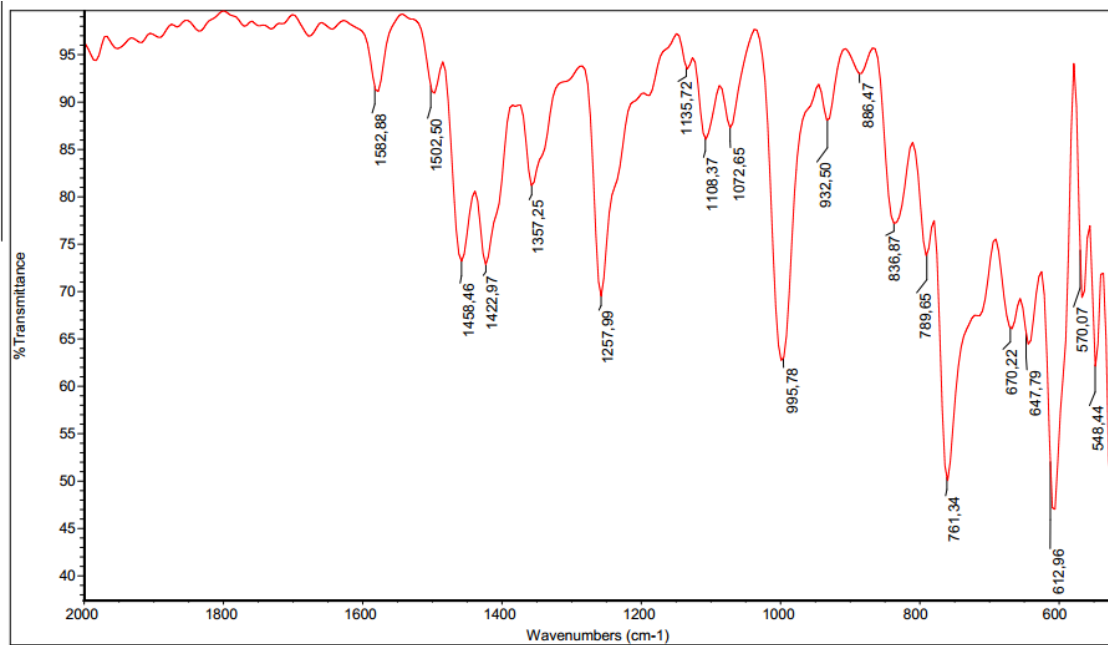


Amostra: *IFA 3

Wed Jul 12 16:05:41 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 61 - Espectro de IV do IFA 4

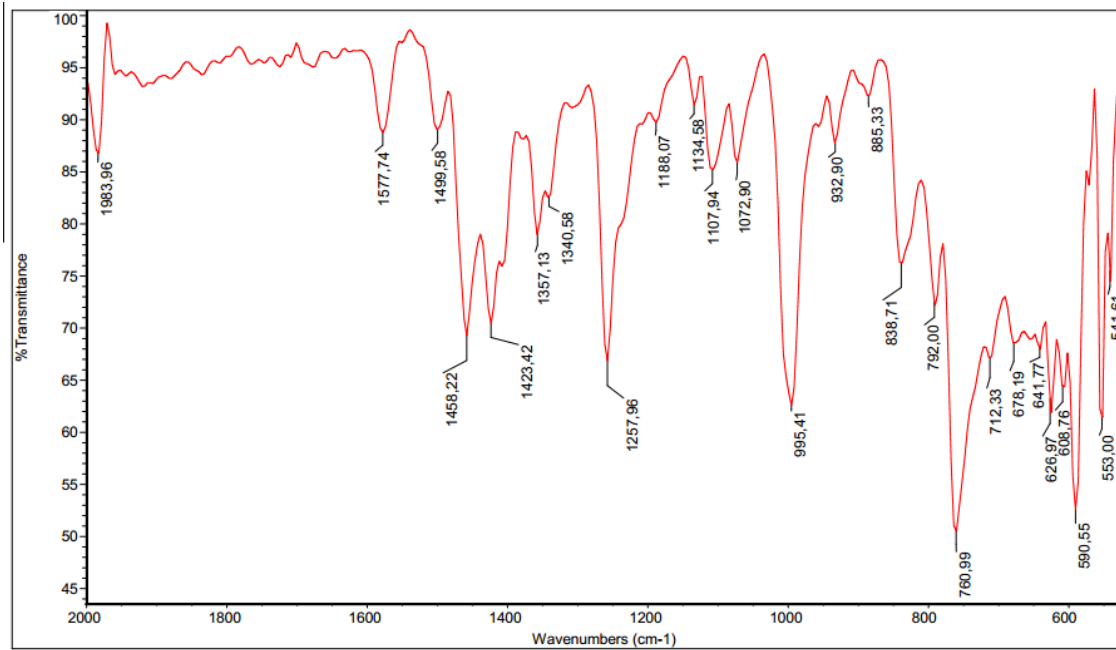


Amostra: **IFA 4

Wed Jul 12 16:06:48 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 62 - Espectro de IV do IFA 5

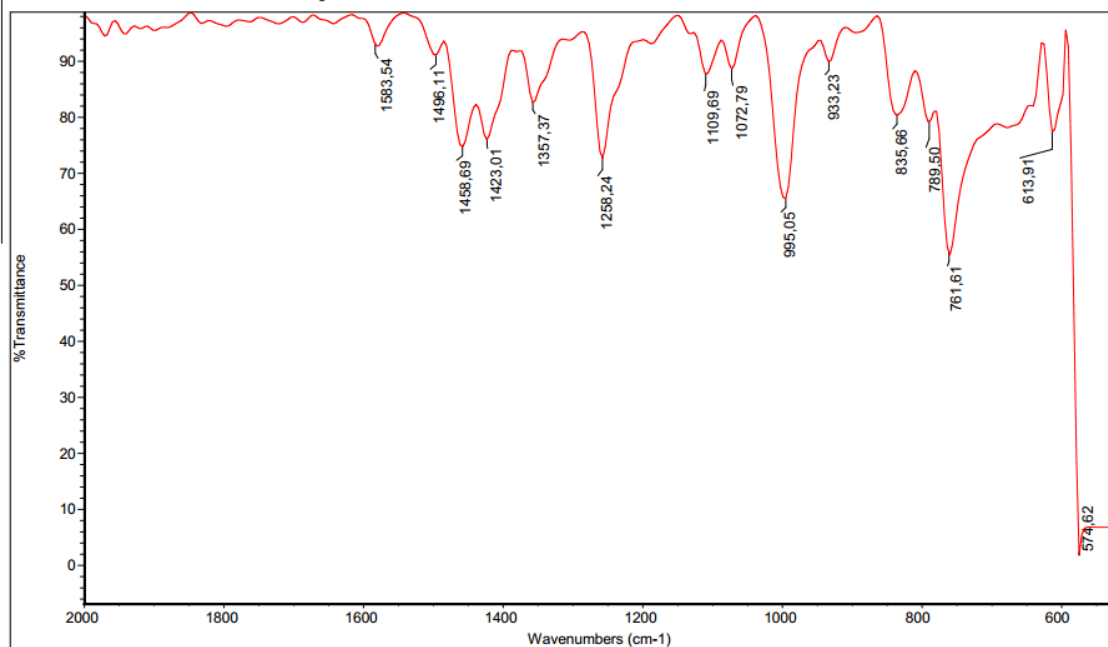


Amostra: *IFA 5

Wed Jul 12 16:08:19 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 63 - Espectro de IV do IFA 7

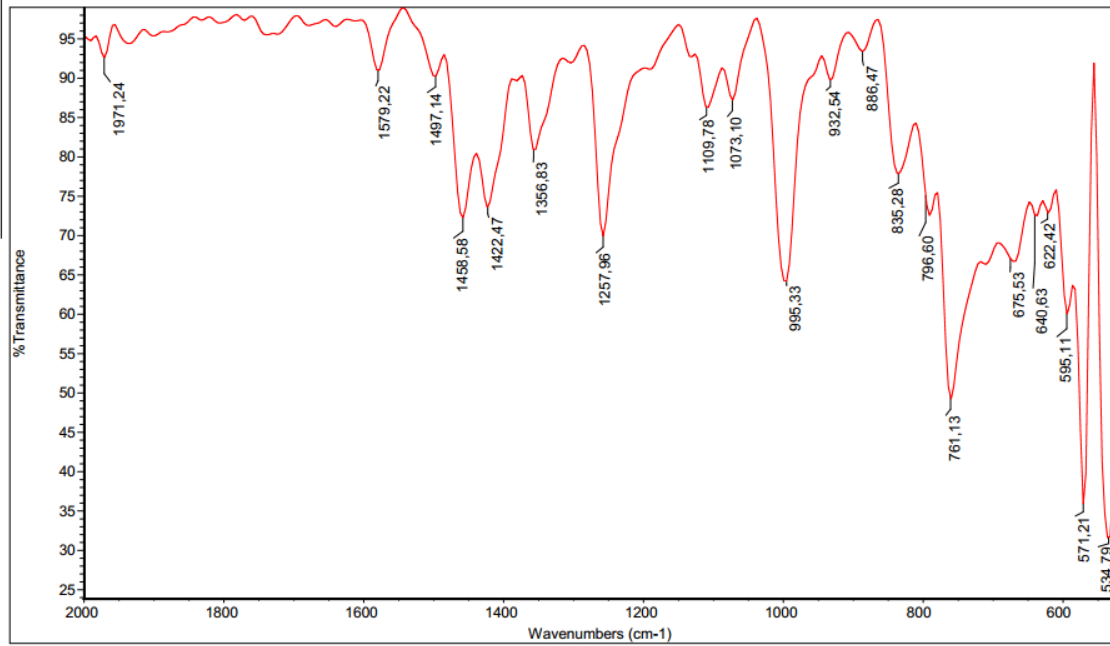


Amostra: **IFA 7

Wed Jul 12 16:11:10 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 64 - Espectro de IV do IFA 8

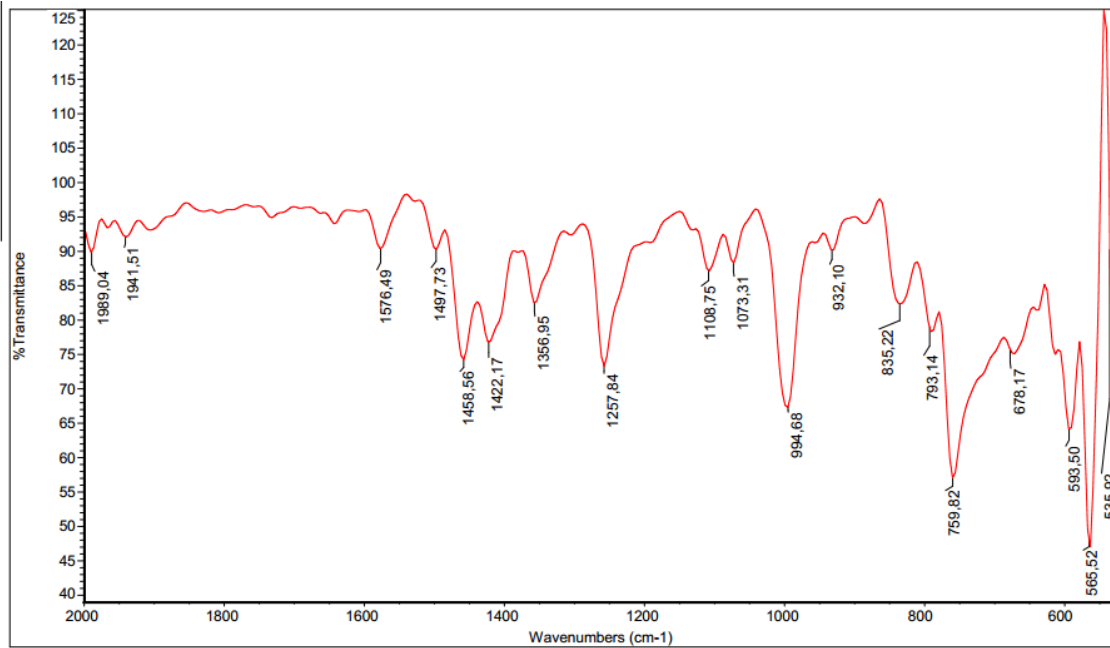


Amostra: **IFA 8

Wed Jul 12 16:12:21 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 65 - Espectro de IV do IFA 9

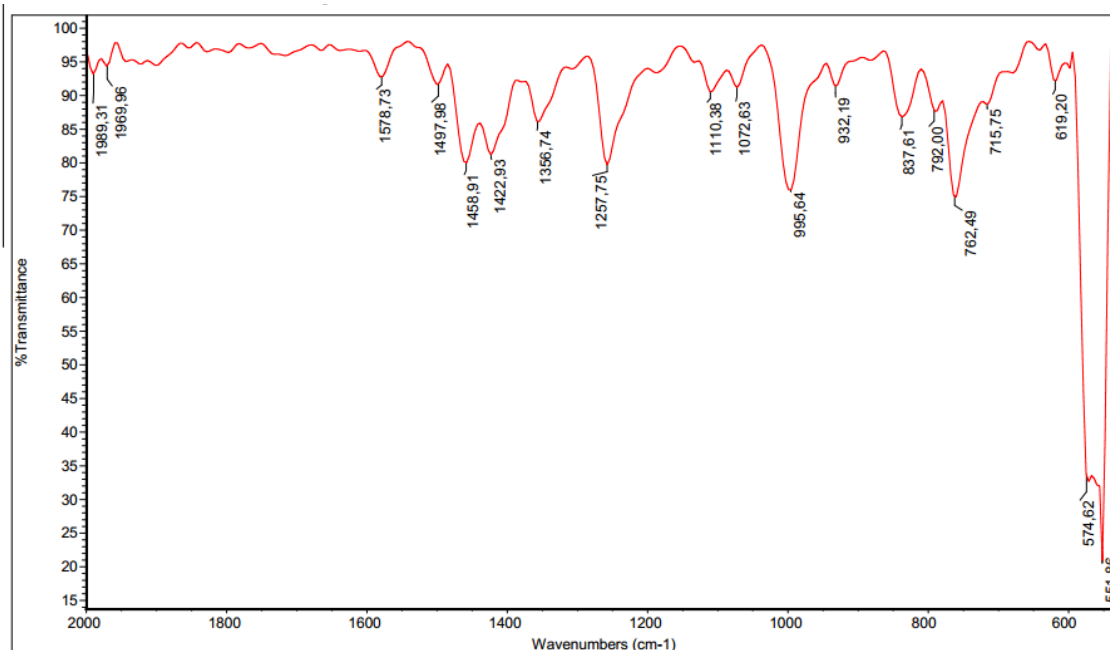


Amostra: **IFA 9

Wed Jul 12 16:13:44 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 66 - Espectro de IV do IFA 10

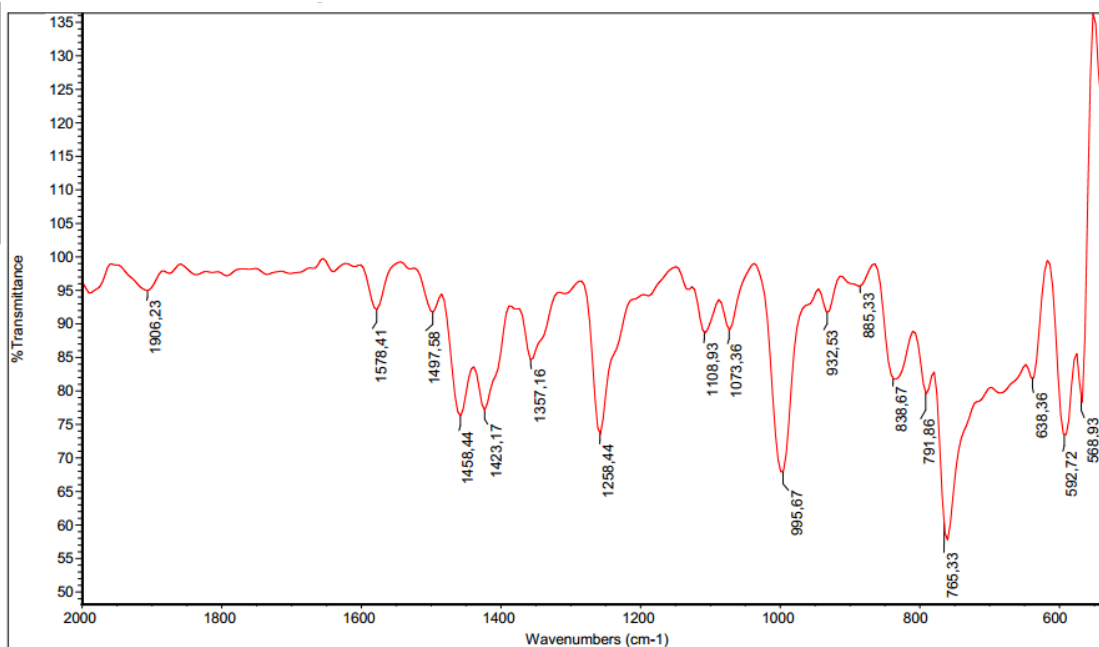


Amostra: ****IFA 10

Wed Jul 12 16:14:51 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Figura 67 - Espectro de IV do IFA 11



Amostra: **IFA 11

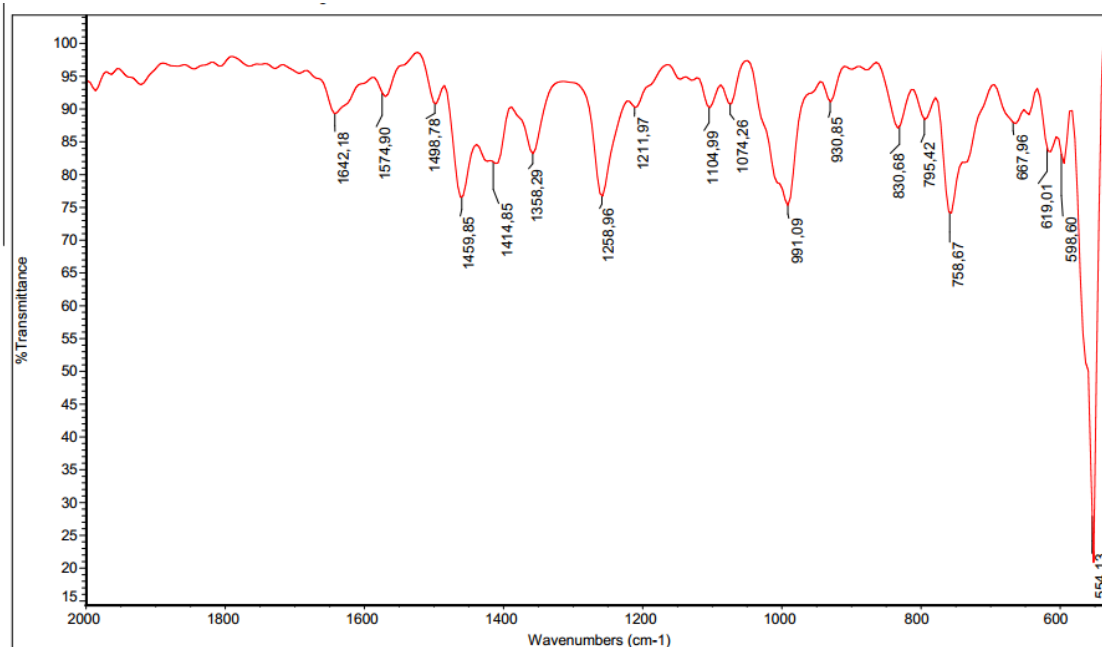
Wed Jul 12 16:16:05 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

Os resultados obtidos foram concordantes com os anteriores. Foram observadas diferenças significativas no intervalo entre 1700 e 1450 cm^{-1} e abaixo de

700 cm^{-1} no espectro do IFA 6 (figura 68) e similaridades entre os demais em toda faixa de varredura.

Figura 68: Espectro de IV IFA 6



Amostra: ***IFA 6

Wed Jul 12 16:10:17 2017 (GMT-03:00)

Fonte: (Da autora, 2018).

É importante realçar que o tipo de amostrador utilizado foi por refletância difusa, onde a leitura é direta na amostra. A forma mais comum de se preparar amostras, indicada pela Farmacopeia Americana (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017) e Brasileira (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010), não é apropriada para se investigar diferenças espectrais, quando se trata de polimorfos, porque a pressão para se confeccionar a pastilha de brometo de potássio leva a modificações conformacionais nas mesmas, principalmente como no caso da losartana, com ligações com livre rotação em anéis.

5.6 Calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria

A calorimetria exploratória diferencial é utilizada para determinar o fluxo de calor e a termogravimetria, para determinar a variação de massa da amostra com o aumento controlado da temperatura.

As curvas de DSC dos IFAS (figuras 69 a 78) mostraram, de maneira geral, que para quase todas as amostras somente ocorreram eventos endotérmicos tais como a degradação, entre 260 e 280 °C, e transições enantiotrópicas entre formas polimórficas entre 225 e 250 °C.

Só ocorreu um evento exotérmico, no caso do IFA 9 (figura 76) entre 160 e 185 °C, que foi interpretado como uma transição de fase, provavelmente passando de um estado semi-cristalino para uma forma mais cristalina com o aquecimento.

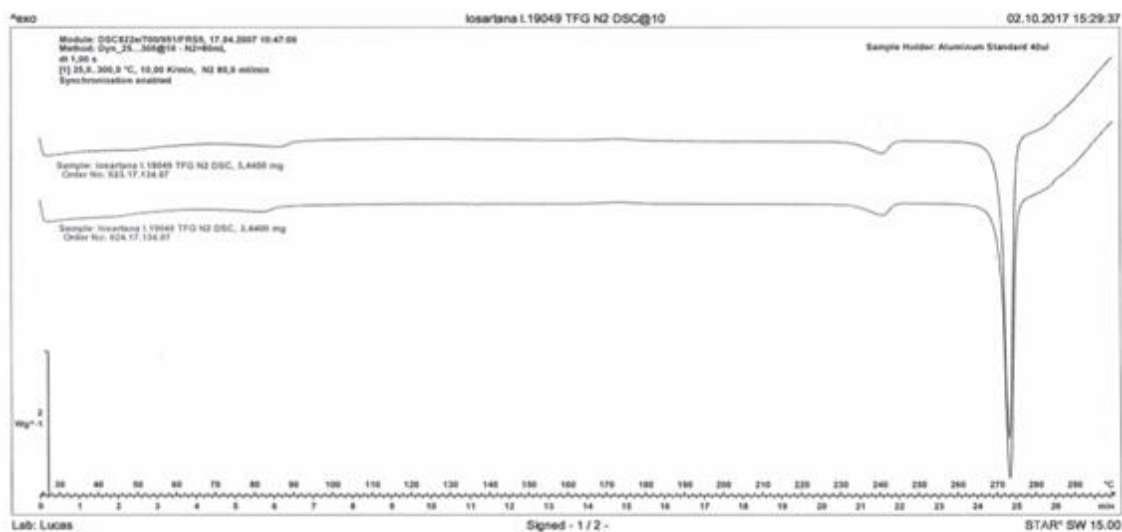
No caso dos IFAS 7 e 8 (figuras 74 e 75), foram observados duas perdas de massa, entre 25 e 140 °C e entre 140 e 200 °C que podem estar relacionadas com a perda de água e a perda de solvente. No caso dessas amostras não foi determinado o teor de água, porém foi detectada a presença de hexano, por cromatografia gasosa (figura 32).

Também foi detectada a presença de pequena quantidade de ciclohexano no IFA 10 por cromatografia (figura 31), o que pode ser comprovado pelos resultados de termogravimetria (figura 77), com perda de massa entre 25 e 200 °C, que pode estar associada à perda de solvente orgânico e perda de água (não determinada experimentalmente).

Nos outros IFAS em que foram detectadas a perda de massa, muito provavelmente, esta deveu-se à água residual, uma vez que não foram detectados solventes residuais em nenhum deles, exceto nos IFAS 7, 8 e 10. Os resultados da termogravimetria para os IFAS estão relacionados nas figuras 79 a 88.

Na curva de DSC para o IFA 1 (figura 69), é observado na faixa de 65 a 95 °C um evento endotérmico que pode estar associado a uma desidratação e/ou perda de solventes orgânicos. Depois, um pequeno evento exotérmico é evidenciado em torno de 160 a 185 °C, e possivelmente está relacionado à uma transição de fase, uma vez que nenhuma perda de massa no respectivo intervalo de temperatura foi observado na curva de TGA (figura 79). De acordo com Wu e colaboradores (1993), os dois eventos endotérmicos que acontecem ao final da análise correspondem, respectivamente, a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, e a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

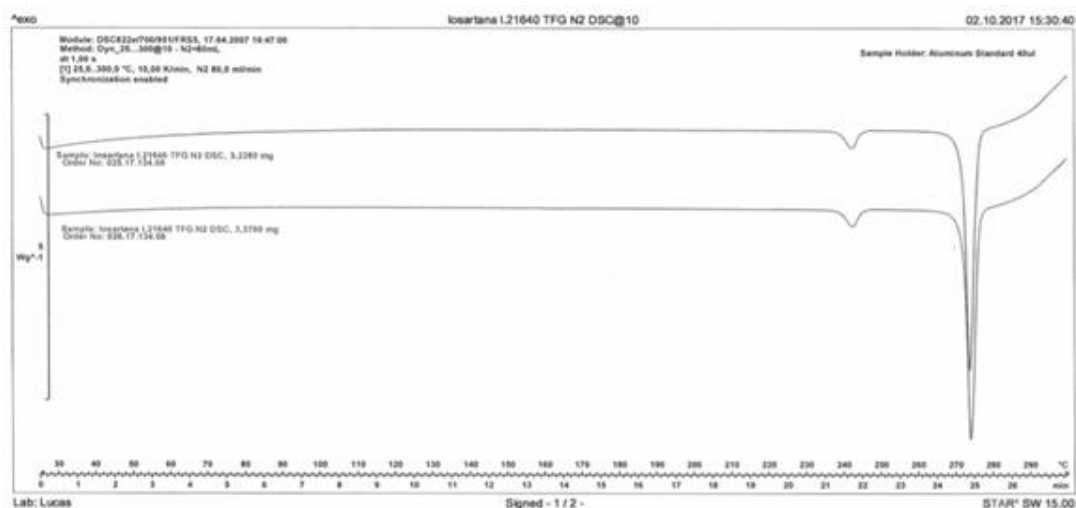
Figura 69 - Curva de DSC IFA 1



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 2 (figura 70), de acordo com Wu e colaboradores (1993), os dois eventos endotérmicos que acontecem ao final da análise correspondem, respectivamente, a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, e a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

Figura 70 - Curva de DSC IFA 2

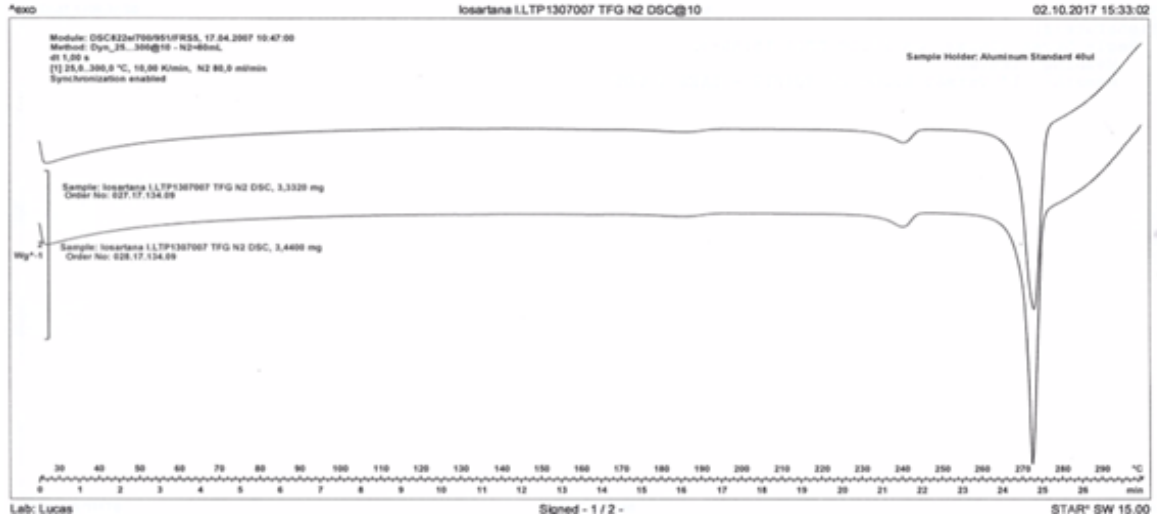


Fonte: (Da autora, 2017).

Nas curvas de DSC para os IFAs 3, 4 e 5, figuras 71, 72 e 73 respectivamente, foram observados 3 eventos endotérmicos, o primeiro ocorreu na faixa de 170 a 195 °C, que de acordo com os resultados obtidos por TGA (figuras 81,

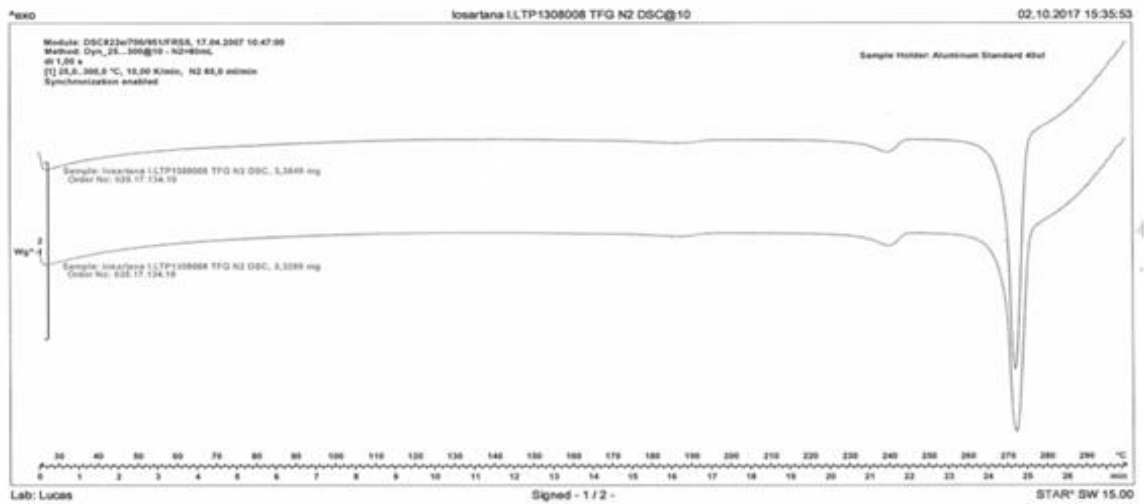
82 e 83), este evento está atrelado a uma perda de massa. Conforme estudo realizado por Wu e colaboradores (1993), o segundo evento corresponde uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C e o último está associado a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

Figura 71 - Curva de DSC IFA 3



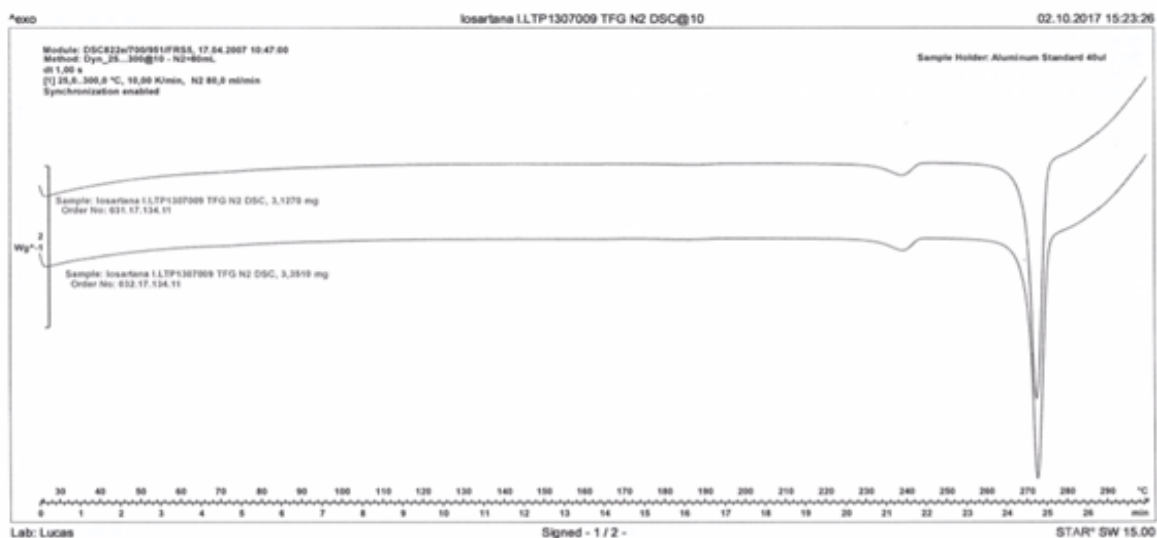
Fonte: (Da autora, 2017).

Figura 72 - Curva de DSC IFA 4



Fonte: (Da autora, 2017).

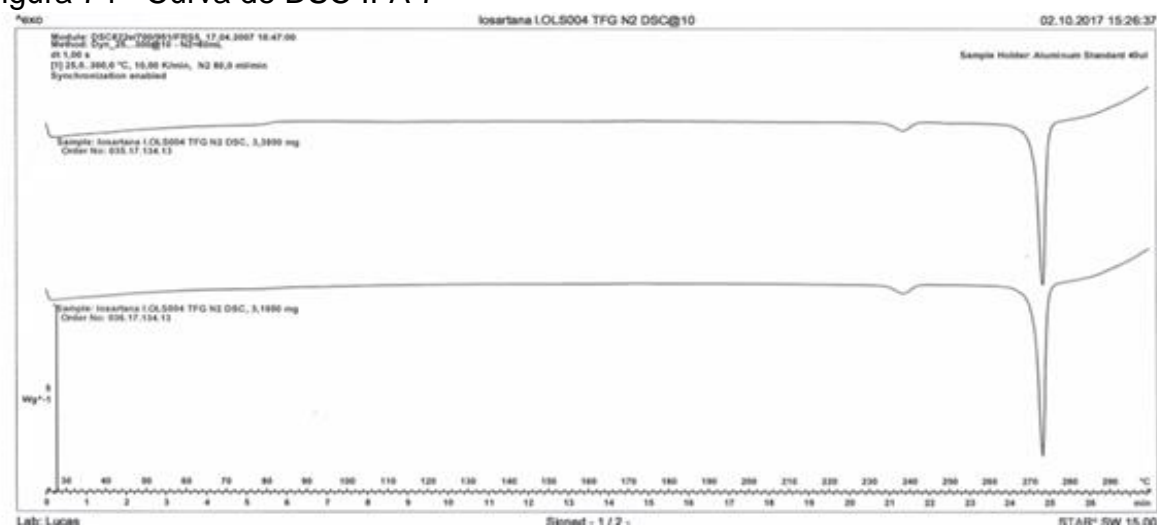
Figura 73 - Curva de DSC IFA 5



Fonte: (Da autora, 2017).

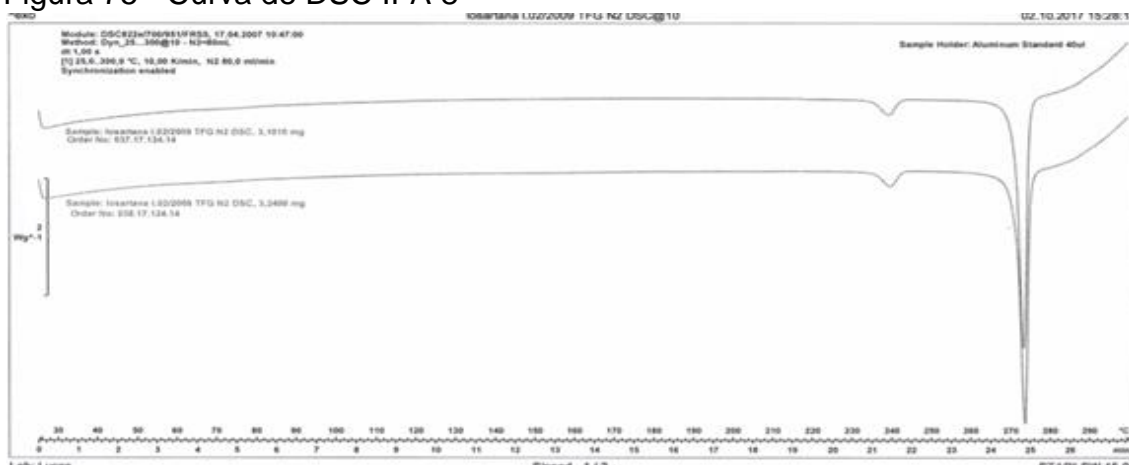
Para os IFAs 7 e 8 (figuras 74 e 75), inicialmente observou-se um evento endotérmico na faixa de 65 a 95 °C, que pode estar associado a uma desidratação e/ou perda de solventes orgânicos. De acordo com Wu e colaboradores (1993), os dois eventos endotérmicos que acontecem ao final da análise correspondem, respectivamente, a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, e a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

Figura 74 - Curva de DSC IFA 7



Fonte: (Da autora, 2017).

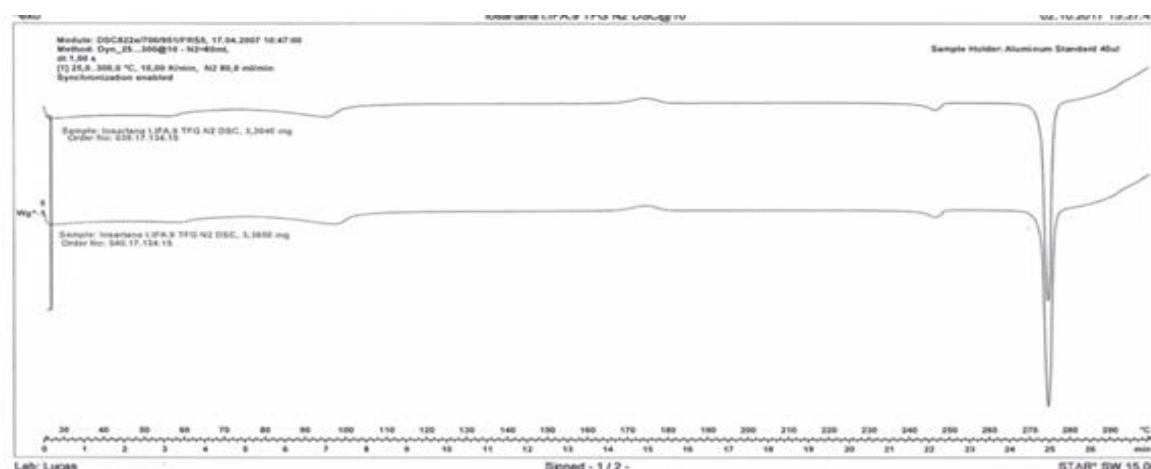
Figura 75 - Curva de DSC IFA 8



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 9 (figura 76) foram observados 5 eventos endotérmicos, os 2 primeiros ocorrem numa faixa de temperatura de 25 a 130 °C, que de acordo com os resultados obtidos por TGA (figura 86), estes eventos estão atrelados a uma perda de massa. Depois, um evento exotérmico é evidenciado em torno de 160 a 185 °C, e possivelmente está associado à transição de fase, uma vez que nenhuma perda de massa, no respectivo intervalo de temperatura, foi observada na curva de TGA. De acordo com Wu e colaboradores (1993), os dois eventos endotérmicos que acontecem ao final da análise correspondem, respectivamente, a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, e a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

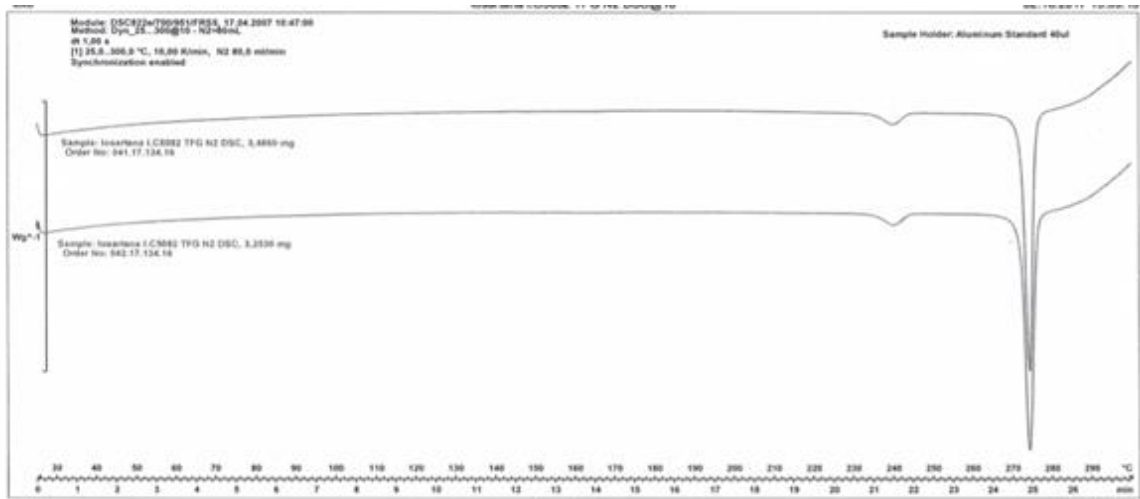
Figura 76 - Curva de DSC IFA 9



Fonte: (Da autora, 2017).

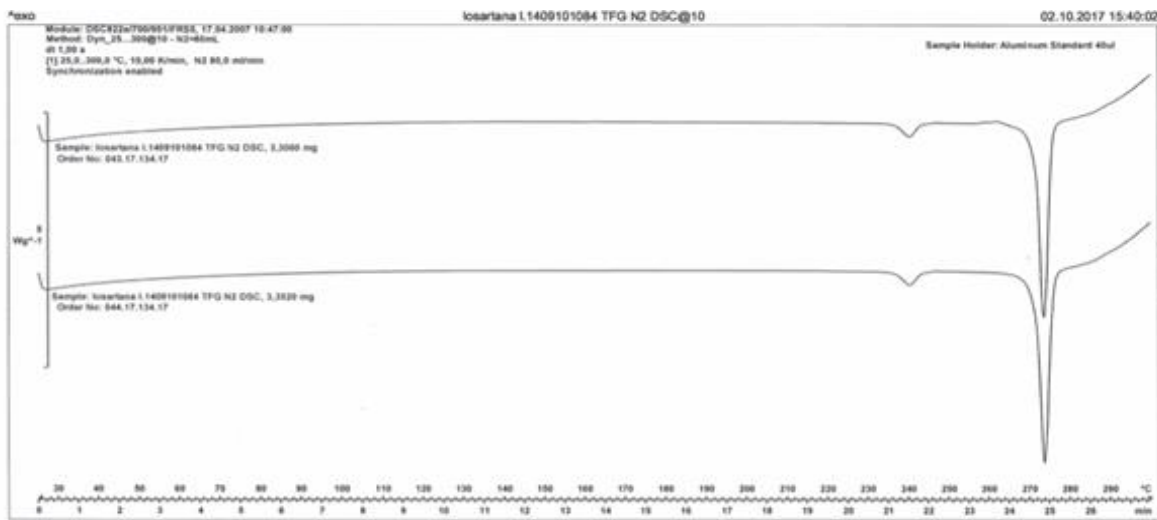
De acordo com Wu e colaboradores (1993), os dois eventos endotérmicos que acontecem ao final da análise para os IFAs 10 e 11 (figuras 77 e 78) correspondem, respectivamente, a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, e a uma fusão seguida de degradação, que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

Figura 77 - Curva de DSC IFA 10



Fonte: (Da autora, 2017).

Figura 78 - Curva de DSC IFA 11

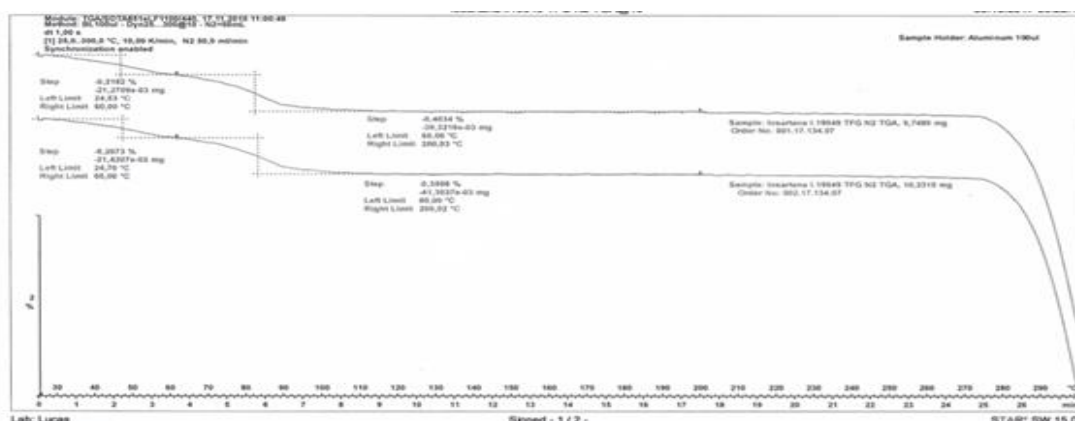


Fonte: (Da autora, 2017).

As figuras 79 a 88 exibem as curvas TGA dos IFAS

Para o IFA 1 (figura 79), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 60 °C, e a segunda em torno de 60 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

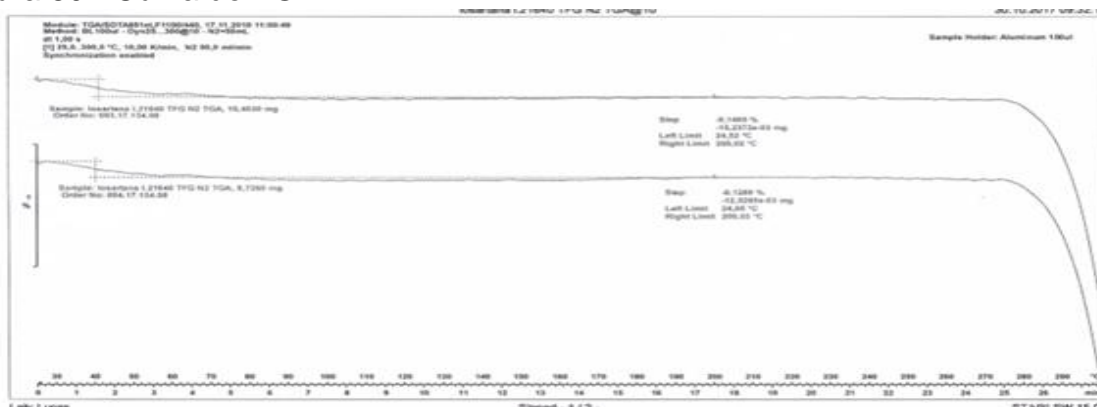
Figura 79 - Curva de TGA IFA 1



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 2 (figura 80), foi observada 1 perda de massa na faixa de 25 a 200 °C. Tal perda pode estar associada à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

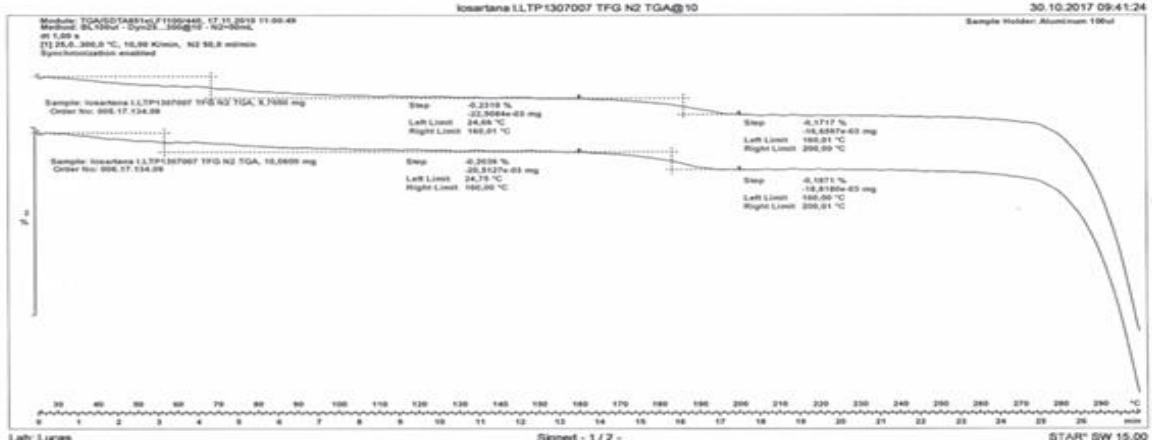
Figura 80 - Curva de TGA IFA 2



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 3 (figura 81), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 160 °C, e a segunda em torno de 160 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

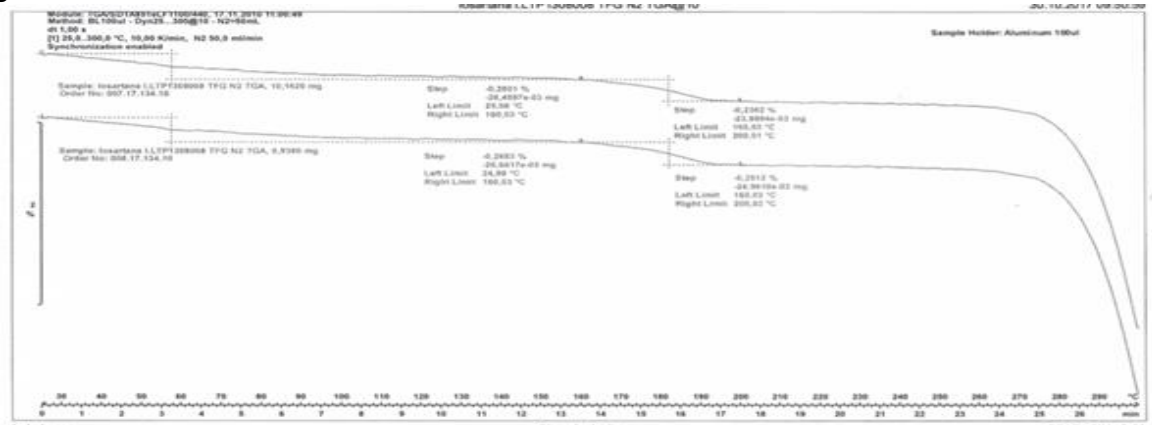
Figura 81 - Curva de TGA IFA 3



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 4 (figura 82), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 160 °C, e a segunda em torno de 160 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

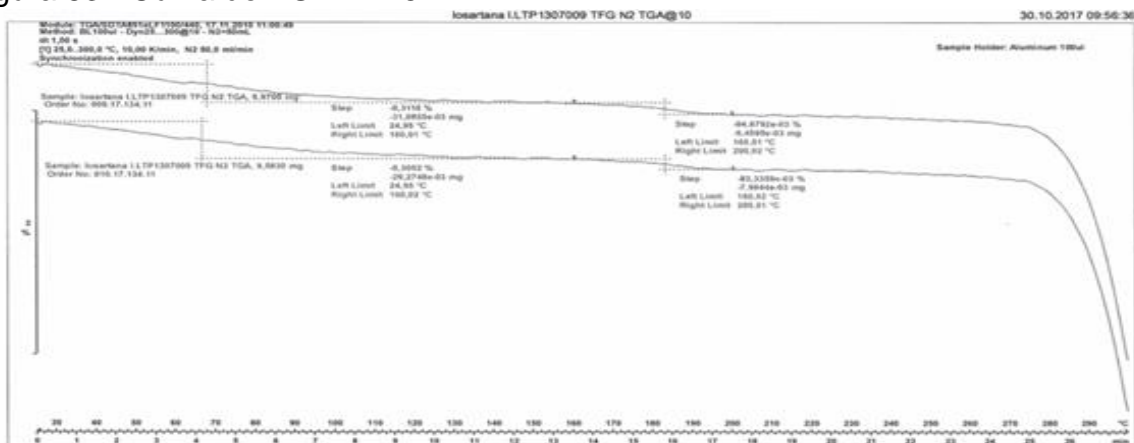
Figura 82 - Curva de TGA IFA 4



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 5 (figura 83), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 160 °C, e a segunda em torno de 160 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

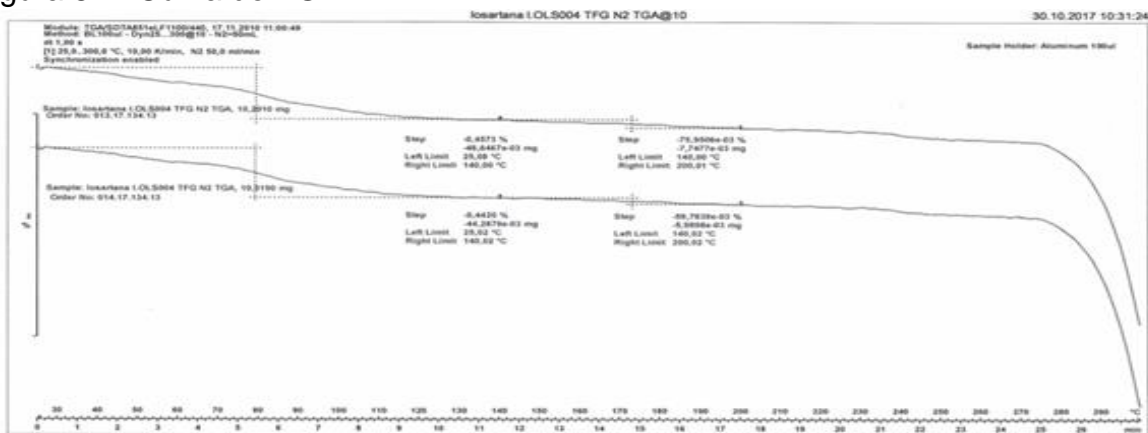
Figura 83 - Curva de TGA IFA 5



Fonte: (Da autora, 2017).

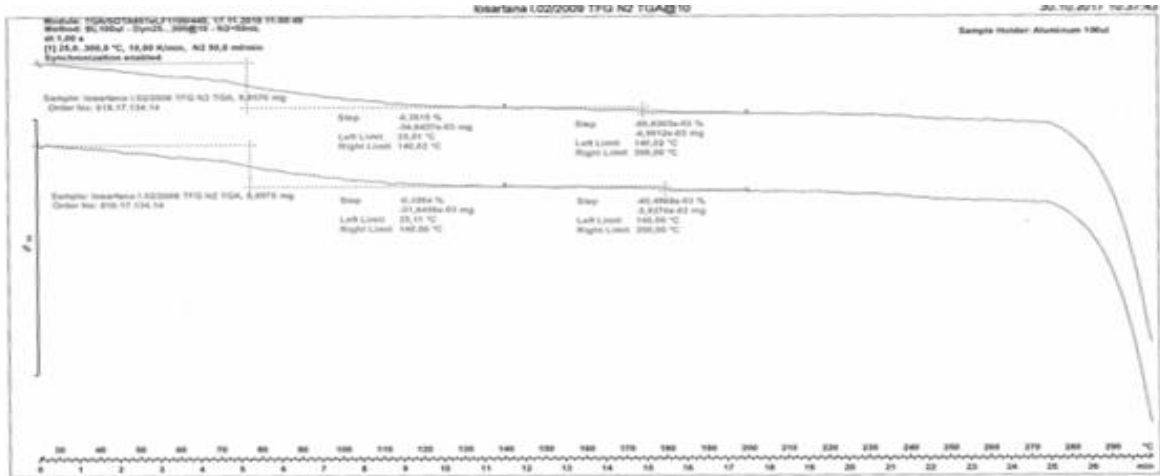
Para os IFAs 7 e 8 (figuras 84 e 85), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 140 °C, e a segunda em torno de 140 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

Figura 84 - Curva de TGA IFA 7



Fonte: (Da autora, 2017).

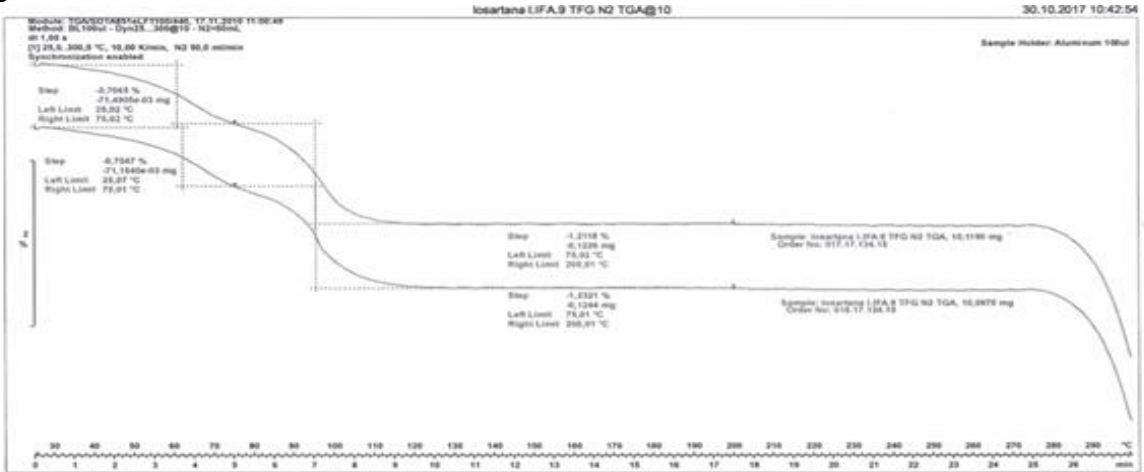
Figura 85 - Curva de TGA IFA 8



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 9 (figura 86), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 75 °C, e a segunda em torno de 75 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

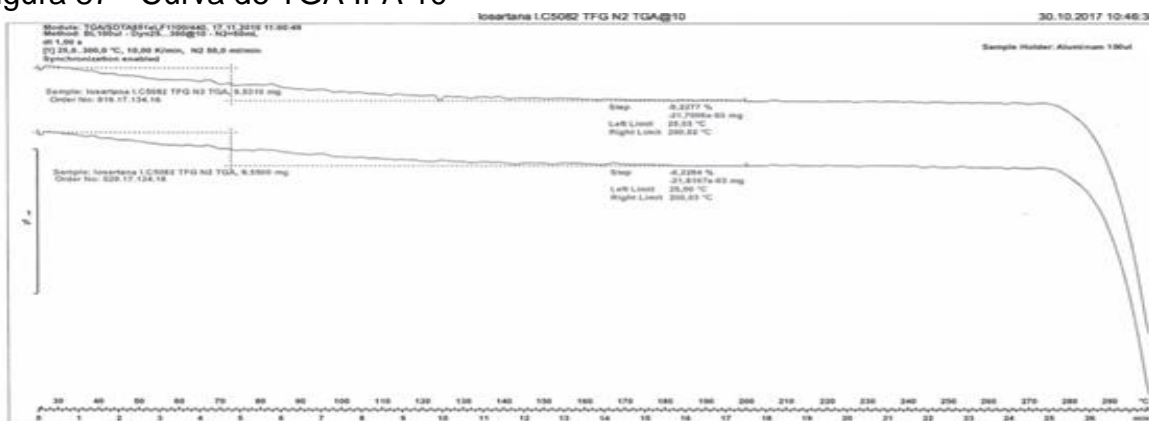
Figura 86 - Curva de TGA IFA 9



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 10 (figura 87), foi observada 1 perda de massa, na faixa de 25 a 200 °C, e a segunda em torno de 75 a 200 °C. Tal perda pode estar associada à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

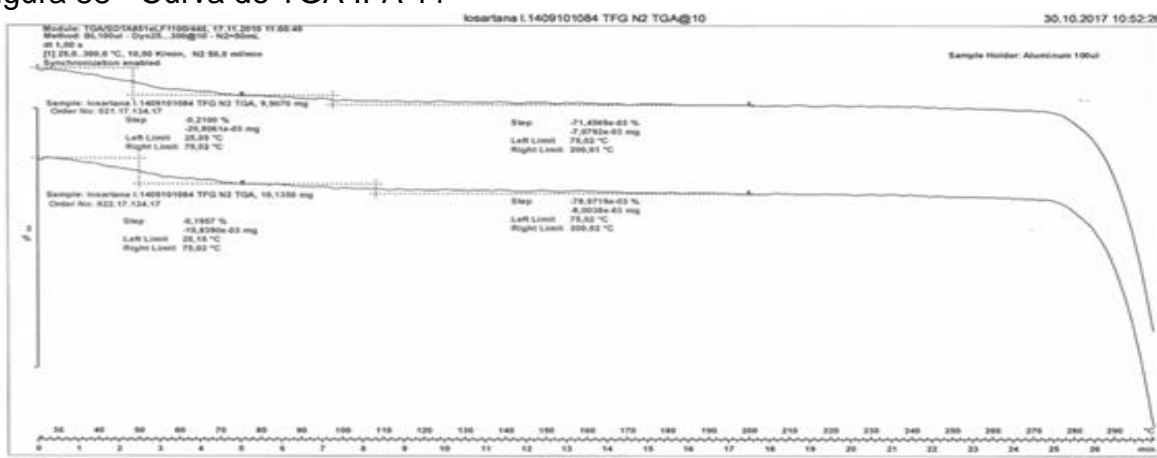
Figura 87 - Curva de TGA IFA 10



Fonte: (Da autora, 2017).

Para o IFA 11 (figura 88), foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 75 °C, e a segunda em torno de 75 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

Figura 88 - Curva de TGA IFA 11

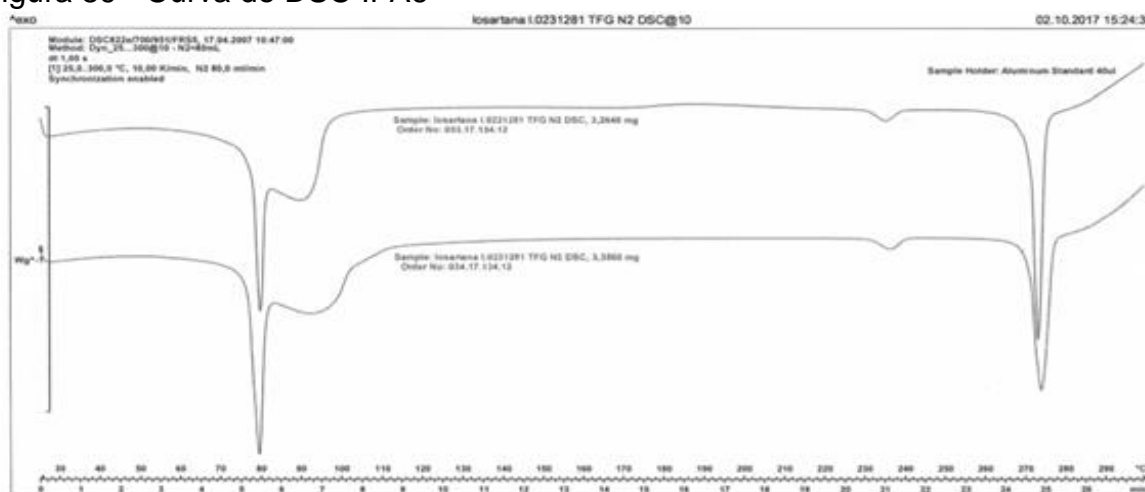


Fonte: (Da autora, 2017).

Os resultados de DSC e TGA para o IFA 6 foram destoantes dos demais IFAS.

Para a curva de DSC (figura 89) foram observados quatro eventos endotérmicos, os 2 primeiros ocorreram numa faixa de temperatura de 25 a 130 °C, que de acordo com os resultados de TGA, estes eventos estão atrelados a uma perda de massa. Conforme estudo realizado por Wu e colaboradores (1993), o terceiro evento corresponde a uma transição enantiotrópica polimórfica que ocorre entre 225 e 250 °C, enquanto que o último está associado a fusão seguida de degradação que é exibido em torno de 260 a 280 °C.

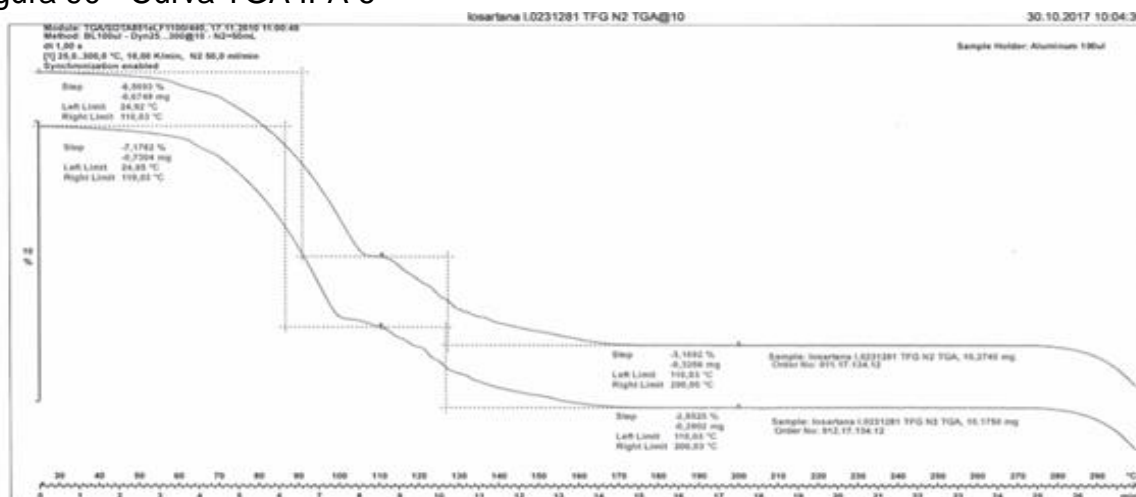
Figura 89 - Curva de DSC IFA6



Fonte: (Da autora, 2017).

Já a curva TG (figura 90) foram observadas 2 perdas de massa, a primeira ocorreu na faixa de 25 a 110 °C, e a segunda em torno de 110 a 200 °C. Tais perdas podem estar associadas à água ou algum solvente orgânico presente na amostra. Além disso, a partir de 280 °C há o início da degradação desta amostra.

Figura 90 - Curva TGA IFA 6

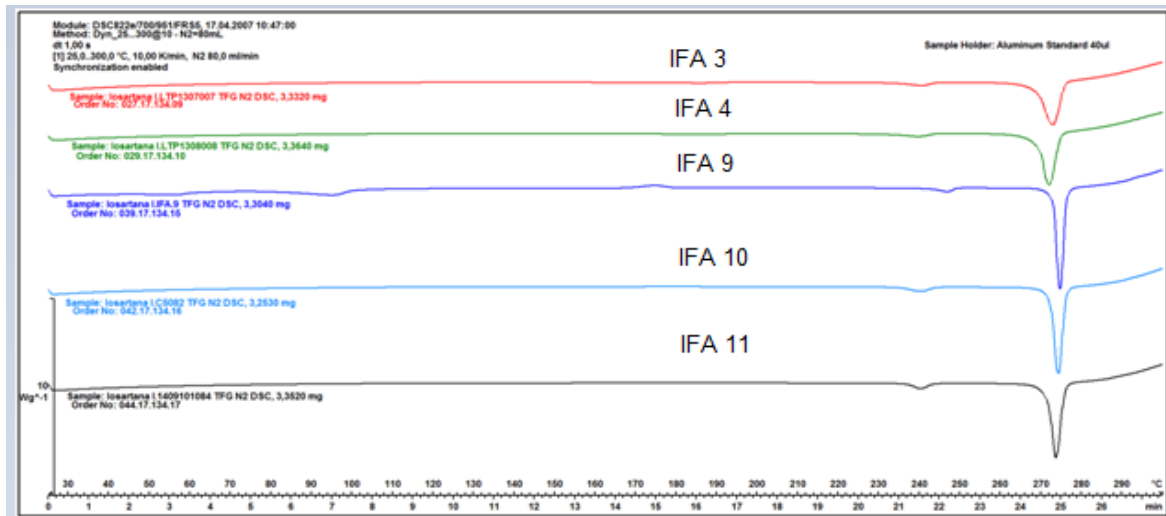


Fonte: (Da autora, 2017).

Todos os resultados de caracterização dos IFAS no estado sólido foram concordantes. Especialmente, o comportamento atípico do IFA 6 (figuras 89 e 90) em todos os testes reforça a possibilidade de se tratar de uma nova forma polimórfica.

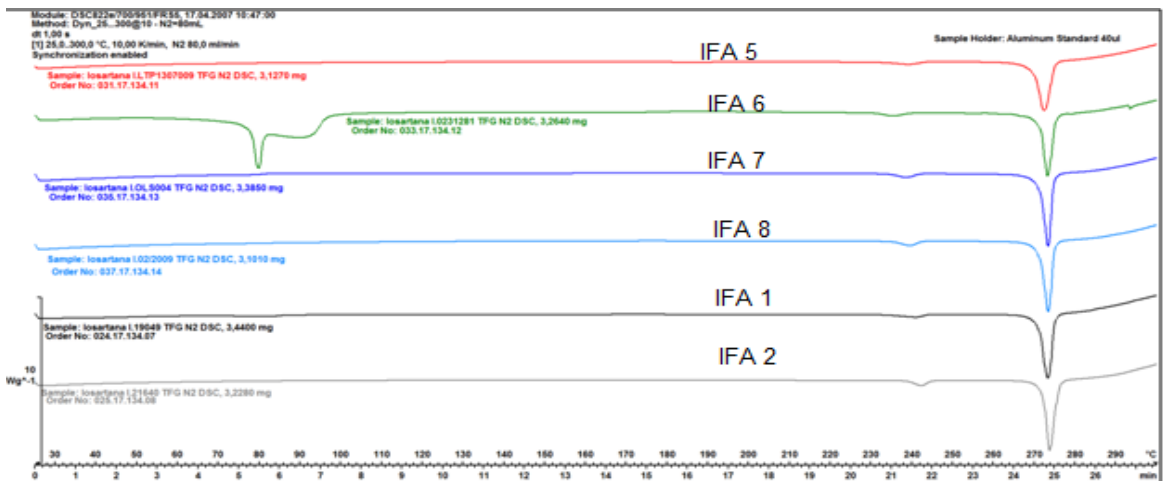
As figuras 91 e 92 exibem as curvas de DSC de forma comparativa entre as amostras analisadas para facilitar a visualização.

Figura 91 - Curvas de DSC dos IFAS 3, 4, 9, 10 e 11



Fonte: (Da autora, 2017).

Figura 92 - Curvas de DSC dos IFAS 5, 6, 7, 8, 1 e 2

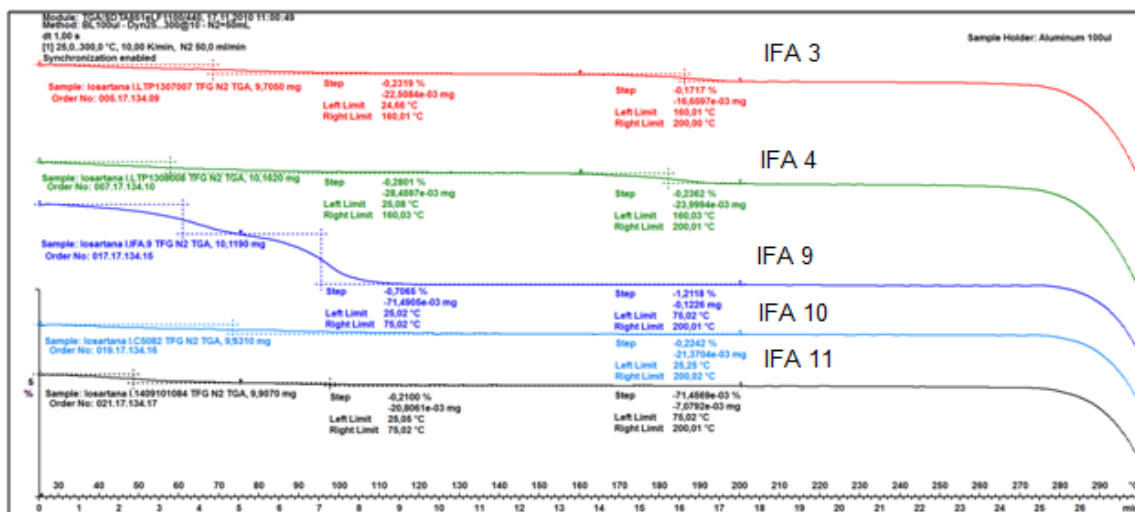


Fonte: (Da autora, 2017).

Como pode ser observado todos os IFAS apresentam perfil energético semelhante, exceto o IFAS 6, o qual apresenta evento endotérmico em torno de 75 °C não observado nas demais amostras.

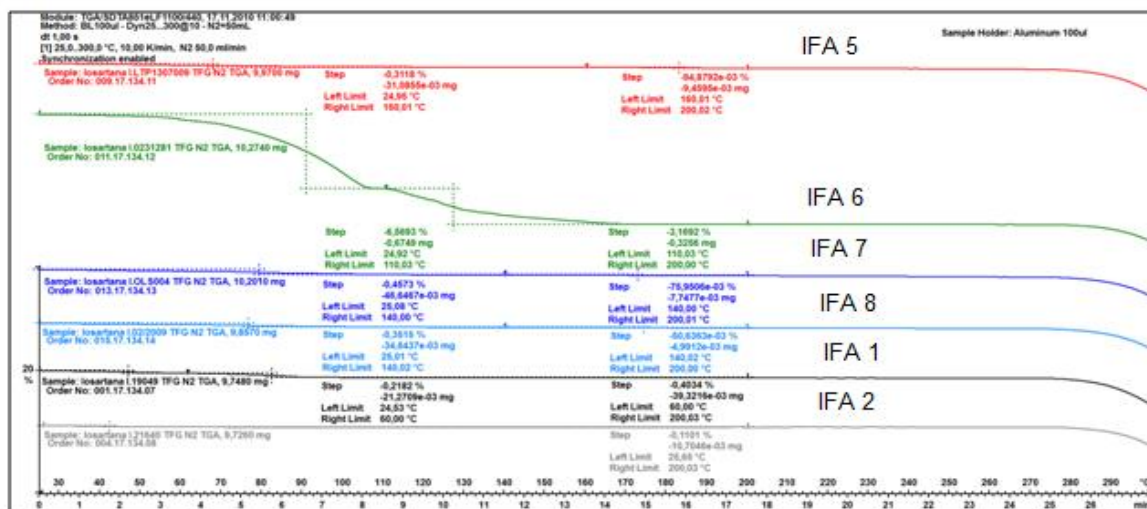
As figuras 93 e 94 exibem as curvas de TGA de forma comparativa entre as amostras analisadas para facilitar a visualização.

Figura 93 - Curvas de TGA dos IFAS 3, 4, 9, 10 e 11



Fonte: (Da autora, 2017).

Figura 94 - Curvas de TGA dos IFAS 5, 6, 7, 8, 1 e 2



Fonte: (Da autora, 2017).

Como pode ser observado nos resultados, os IFAS 6 e 9 apresentaram um perfil de perda de massa semelhante entre si e diferente das demais amostras. Com relação ao IFA 6 e ao IFA 9 pode-se sugerir que esta perda esteja associada à saída da água. Ainda com relação ao IFA 6 o resultado corrobora com os dados obtidos nos ensaios de Karl Fischer e perda por dessecação. Para o IFA 9 não foi possível realizar estes ensaios em função da ausência de amostra.

Os métodos utilizados foram considerados suficientes para uma caracterização mais específica dos IFAS. Lamentavelmente não houve disponibilidade de utilização de outras técnicas para melhor caracterização

morfológica, como microscopia óptica polarizada, microscopia eletrônica de varredura, difração a laser e técnicas espectroscópicas, tais como a Raman e infravermelho próximo.

6 CONCLUSÃO

A análise de teor realizada para os medicamentos e IFAs evidenciou que um dos medicamentos apresentou um valor muito próximo do limite inferior farmacopeico e um IFA apresentou resultado insatisfatório.

Na utilização da técnica cromatografia líquida de alta eficiência acoplada aos detectores UV-VIS e de aerossol carregado por efeito corona para realização do ensaio impurezas orgânicas, foram observados picos com intensidades diferentes nos cromatogramas CAD para todos os IFAS, inclusive no SQR USP, não sendo detectado pelo detector UV.

Para as análises de difração de raios-X, ressonância magnética nuclear no estado sólido, espectroscopia no infravermelho, calorimetria exploratória diferencial e termogravimetria, uma das amostras de IFA apresentou resultados discrepantes dos demais, sugerindo que este pode apresentar uma forma polimórfica diferente das encontradas na literatura e usualmente utilizados na indústria. Com isso, sugere-se a necessidade de inclusão de algumas destas técnicas analíticas para uma melhor identificação, caracterização e determinação quantitativa dos IFAS.

Uma vez que os laboratórios de controle de qualidade de IFAs, medicamentos, correlatos e também aqueles que estabelecem SQRs podem, dependendo do princípio ativo em questão, gerar resultados insuficientes, sem viés investigatório, ao basearem-se somente nos testes preconizados pelas farmacopeias, sugere-se que o exposto no presente trabalho venha a subsidiar a ANVISA no sentido de incluir técnicas adicionais para avaliação de parâmetros que não estão sendo exigidos nos regulamentos técnicos vigentes.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 mai 2003. Disponível em: <http://consultarassessoria.com.br/attachments/article/62/MEDICAMENTOS_med-novo_RDC136.pdf>. Acesso em: 20 maio 2017.

_____. Resolução RDC nº 135, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, 18 nov. 2009, 02 jun. 2003.

_____. Resolução RDC nº 16, de 02 de março de 2007. Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 mar. 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html>. Acesso em: 20 mai 2017.

_____. Resolução RDC nº 37, de 6 de julho de 2009. Trata da admissibilidade das Farmacopeias estrangeiras. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 6 jul. 2009. Disponível em: <<http://www20.anvisa.gov.br/coifa/pdf/rdc372009.pdf>>. Acesso em 19 ago. 2107.

_____. Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 nov. 2009.

_____. Resolução, RDC nº17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Brasília, DF, 20 abr. 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0017_16_04_2010.pdf/b9a8a293-f04c-45d1-ad4c-19e3e8bee9fa>. Acesso em: 02 jun. 2017.

_____. Resolução RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013. 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 da União [da] República Federativa do Brasil**, 23 dez. 2013.

_____. **Notivisa**: apresentação. Brasília, [2015]. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>> Acesso em: 11 out. 2016.

_____. **Medicamentos Genéricos Registrados**. Atualizada [30/06/17]a.
Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>>
Acesso em: 13 jul. 2017.

_____. **Medicamentos Similares intercambiáveis**. Atualizada [31/08/17]b
Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-similares>>. Acesso em: 13 jul. 2017.

_____. Rede Nacional de Laboratórios em Vigilância Sanitária. **Perfil analítico da rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária 2016**. Disponível em:
<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33860/266831/Rede+Nacional+de+Laborat%C3%B3rios+da+Vigil%C3%A2ncia+Sanit%C3%A1ria+por+perfil+anal%C3%ADtico/2819dd39-4f87-48d7-97fa-78225e1ba08b>>. Acesso em 27 out. 2017.

AGUIAR, M. R. M. P. et al. Caracterização de polimorfismo em fármacos por ressonância magnética nuclear no estado sólido. **Química Nova**, v 22, n.4, p.553–564, 1999.

AHUJA, S.; ALSANTE, M. K. **Handbook of isolation and characterization of impurities in pharmaceuticals**. California: Elsevier Science, 2003. v. 5.

AL-MAJED A. R. A. et al. Losartan: Comprehensive Profile. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**, v. 40, p. 159-194, maio 2015.

ALMELING, S.; ILKO, D.; HOLZGRABE, U. Charged aerol detection in pharmaceutical analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.69, p. 50-63, 2012.

ANSEL, H. C. et al. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. São Paulo: Premier, 2007.

ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, A. J.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C.O.P.; MATOS, J. R. polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p.27-36, 2012.

ARAÚJO, R.C.; CANTO, D.T.C.; MOTHÉ, G. Estudo do comportamento térmico do fármaco losartana potássica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISE TÉRMICA E CALORIMETRIA, 9., 2014, Serra Negra-SP. **Anais eletrônicos...** São

Paulo: Abratec, 2014. Disponível em:
<<http://abratec.com.br/cbratec9/trabalhos/185A.pdf>>. Acesso em: 23 out. 2015.

ASHCROFT, N. W.; MERMIN, N. D. **Solid State Physics**. Cornell University, 1976.

ATLAS, S. A. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 13, n. 8, p. S9-S20, oct. 2007.

BALCI, M. **Basic ^1H and ^{13}C NMR Spectroscopy**. Amsterdam: Elsevier Science, 2005.

BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos**. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa, 2007.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal – As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed Editora S.A, 2008.

BATHISTA, A. L. B. S. **Princípios Básicos de Ressonância Magnética Nuclear do Estado Sólido**. São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, 2005.

BEESELEY, T.E. Review of chiral stationary phase development and chiral applications. **LC GC Europe**, v. 24, p. 270-289, 2011.

BONATO, P.S.; JABOR, V.A.P.; GAITANI, C.M. Análise enantiosseletiva de fármacos: contribuições da cromatografia líquida de alta eficiência e eletroforese capilar. **Química Nova**, v. 28, n.4, p.683-691, 2005.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **PL 8301, 2017a**. Acrescenta dispositivos a Lei nº 10.858, de 13 de abril de 2004, para modificar o Programa Farmácia Popular do Brasil criar o Aqui tem Farmácia Popular e dar outras providências. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2148030l>>. Acesso em: 13 ago. 2017.

_____. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 set. 1976. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33864/284972/lei_6360.pdf/5330c06d-1c17-4e1e-8d21-d7e3db4d3ce4>. Acesso em: 17 jul. 2017.

_____. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro DE 1999. Dispõe sobre Definição do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 jan. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm> .Acesso em: 03 jun. 2017.

_____. Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Regulamenta a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 ago. 2013. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm> Acesso em: 17 jul. 2017.

_____. Ministério da saúde. **Bulário eletrônico da anvisa**. Atualizado em 05/06/17b Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#>. Acesso em: 17 out. 2017.

_____. Ministério da Saúde. “Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde.” Brasília: Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica**, n. 15, série A, 2006. Normas e Manuais Técnicos.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Política nacional de medicamentos**. Brasília: 2001. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 09 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Programa Farmácia popular do Brasil**. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/farmacia-popular>>. Acesso em: 29 out.2015.

_____. Ministério da Saúde. Resolução CNS nº 338, 06 mai. 2004. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 maio 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.htm> Acesso em: 13 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 1660, 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único

de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 julho 2009. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html> Acesso em: 13 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, 1º de abril de 2013a. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1º de abril de 2013. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html>. Acesso em: 13 out. 2016.

_____. Ministério da Saúde. RDC 36, de 25 de julho de 2013b. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 de julho de 2013. Disponível em:
<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html> Acesso em: 13 out. 2016.

_____. Saúde. **Dia Mundial do Coração**. 29 set. 2017c. Disponível em:
<<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/09/cerca-de-300-mil-brasileiros-morrem-de-doencas-cardiovasculares-por-ano>>. Acesso em: 13 out. 2017.

_____. Governo. **Agências reguladoras fiscalizam a prestação de serviços públicos**. 06 jan. 2016. Disponível em:
<<http://www.brasil.gov.br/governo/2009/11/agencias-reguladoras>>. Acesso em 02 abr. 2017.

BRITISH Pharmacopeia. London: MHRA, 2017. 5v.

BROWN, C. K. et al. Acceptable analytical practices for dissolution testing of poorly soluble compounds. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, p. 56-62, 2004.

BRUICE, Y.P. **Química orgânica**. 4. ed. São Paulo: Person Prentice Hall, 2006.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2012.

BUCKTON, G. Propriedades do Estado Sólido. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p.151-161, 2005.

BUGAY, D. Characterization of the solid state: spectroscopic techniques. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 48, p. 43-65, 2001.

BYRN, S. R.; PFEIFFER, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-state chemistry of drugs**. 2. ed. West Lafayette: SSCI; 1999.

CALLISTER, W. D. J. *Material Science and Engineering*. 7. Ed. John Wiley & Sons, 2006. Disponível em: <https://abmpk.files.wordpress.com/2014/02/book_maretil-science-callister.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2018.

CARVALHO, C. M. H. et al. Aspectos farmacológicos dos inibidores da ECA e dos receptores de angiotensina II. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.12, n. 2, p. 97-102, 2005. Disponível em: <[http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20\(2\)%202005.pdf](http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/Vol%2012%20(2)%202005.pdf)>. Acesso em: 10 set. 2016.

COLLINS, C. H. et al. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas: Ed. UNICAMP, 2006.

CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO, 23, 2015, Rio de Janeiro. **XXIII Congresso brasileiro de hipertensão**. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/geral/noticias.asp?id=484>> . Acesso em: 13 set. 2016.

CONLIN, P. R. Efficacy and Safety of Angiotensin Receptor Blockers: A Review of Losartan in Essential Hypertension. **Curr. Ther. Res.**, v. 62, n. 2, p. 79-91, 2001.

COSTA, A. C. (Org.). **Vigilância Sanitária: temas para debate**. Salvador: EDUFBA, 2009. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/6221/1/VIGILANCIA%20SANITARIA.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2015.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA, A. Jr.; TOMBARI, D. G. Polimorfismo em fármacos. In: STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica/Ciências Farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 321p.

CULLITY, B. D.; STOCK, S. R. **Elements os x-ray diffraction**. 3. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2001.

DE GASPARO M. et al. International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors. **Pharmacol Rev**, v. 52, n. 3, 415-72, set. 2000.

DOLITZKY, Z.B. et al. **Amorphous and crystalline forms of losartan potassium and process for their preparation**. US n.7332612B2, 19 fev.2008.

DUNCIA, J. V. et al. The Discovery of DuP 753, a Potent, Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. **Medical Research Reviews**, v.12, n. 2, p. 149-191, 1992.

EUROPEAN Pharmacopeia. 8th ed. Strasbourg-France: EDQM, 2014.

FARMACOPEIA Brasileira. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. 2 v.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for drug evaluation and research – CDER. **Label information, Cozaar**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm169666.htm>.> Acesso em: 11 out. 2016.

_____. **Guidance for Industry: ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information**. Rockville: FDA, 2007. 13p. Disponível em: <<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072866.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2017.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Institutos – Conheça a Fiocruz**. Rio de Janeiro, [2017]. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/instituto-nacional-de-controle-de-qualidade-em-sa%C3%BAde-incqs>>. Acesso em: 17 ago. 2017a.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Análise fiscal**. Rio de Janeiro, [2017]. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/incqs>> Acesso em 17 ago. 2017b.

FYHRQUIST, F.; SAIJONMAA, O. Renin-Angiotensin system revisited. **Journal of internal Medicine**, 264, p. 224-236. 2008.

GIOLITO, I; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica: parte II. **Cerâmica**, n.34, v.225, p.163-164, 1988.

GUIMARÃES, L. F. L.; COLLINS, C. H. Cromatografia líquida de alta eficiência. In: INTRODUÇÃO a métodos cromatográficos. 7. ed. Campinas: Editora da UNICAMP, 1997.

HARRIS, Daniel C. **Análise química quantitativa**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

HOLZGRABEA, U; DIEHLB, B. W. K; WAWERC, I. NMR spectroscopy in pharmacy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 17, p. 557-616, ago. 1998.

HUTCHINSON, J.P.; LI, J.; FAREEL, W.; GROEBER, E.; SZUCS,R.; DICINOSKI, G.; HADDAD, P.R. Universal response model for a corona charged aerosol detector. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, p. 7418-7427, 2010.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). **Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A**, 06 out. 1999.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH). **Impurities in New Drug Products Q3A(R2)**, 25 out. 2006.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION (ICH), **Impurities: Guiderline for Residual Solventes**. Q3C (R6), 20 out. 2016.

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY (IUPAC) **Basic Terminology of Stereochemistry**. v. 68, n. 12, p. 2193-2222, 1996.

INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE. **Apresentação**. Rio de Janeiro, [2017]. Disponível em: <<http://www.incqs.fiocruz.br>>. Acesso em 17 ago. 2017.

IVANA, I; LJILJANA, Z; MIRA, Z; A stability indicating assay method for cefuroxime axetil and its application to analysis of tablets exposed to accelerated stability test conditions. **Journal of Chromatography A**, v. 1119, p. 209-215, 2006.

JACQ, K., DAVID, F., SANDRA, P. **A generic method for the analysis of residual solvents in pharmaceuticals using static headspace-GC-FID/MS**. Agilent Technologies publication, 2008. (5989-9726 EN).

KAZAKEVICH, Y.; LOBRUTTO, R. **HPLC for Pharmaceutical Scientists**. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2007.

KOLB B.; ETTRE L. **Static headspace-gas chromatography: theory and practice**. 2. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006.

KOLOCOURI, F. et al. "Simultaneous determination of losartan, EXP-3174 and hydrochlorothiazide in plasma via fully automated 96-well-format-based solid-phase extraction and liquid chromatography–negative electrospray tandem mass spectrometry." **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 387, p. 593-601, 2007.

KUJAWSKI, J.; CZAJA, K.; RATAJCZAK, T.; JODŁOWSKA, E.; CHMIELEWSKI, M. K. Investigations on Synperiplanar and Antiperiplanar Isomers of Losartan: Theoretical and Experimental NMR Studies. **Molecules**, v. 20, p. 11875-11890, 2015.

LACHMAN, L.; LIEBEMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 1.

LASTRA, O. C. et al. Development and validation of an UV derivative spectrophotometric determination of Losartan potassium in tablets. **J. Pharmac. Biom. Anal.** v. 33, p. 175-180, 2003.

LEITE, F. Impurezas de degradação. **Scientia Chromatographica**, v.1, n. 2, p. 63-72, 2009. Disponível em: <<http://www.scientiachromatographica.com/files/v1n2/v1n2a5.pdf>>. Acesso em: 11 out. 2015.

LIMA, V. L. E. Os Fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. **Química Nova**, Porto Alegre, v. 20, jun. 1997.

LIMA, P.C. **Desenvolvimento de um método de análise para a determinação simultânea do teor de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol em comprimidos 4 em 1 utilizados no tratamento da tuberculose**. 2014. 114 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

LUCCHESI, G. A. **Vigilância Sanitária no Sistema Único de Saúde**. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/8739782-A-vigilancia-sanitaria-no-sistema-unico-de-saude-geraldo-lucchese.html>>. Acesso em: 13 maio 2017.

LU, J; ROHANI, S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 7, mar. 2009.

LUZYANIN, L; ABRANTES, M. Ressonância magnética nuclear – ferramenta versátil em química farmacêutica e imagiologia médica. **Química**, Lisboa, v.117. abr./jun. 2010.

MACEDO JUNIOR, F.C. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹³C no estudo de rotas biossintéticas de produtos naturais. **Química Nova**, Campinas, v. 30, n. 1, p. 116-124, 2007.

MAGALHÃES, L.B.N.C. Anti-hipertensivos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARCELINO, C. A. C. J. **Desenvolvimento de um sistema didático para a formação da habilidade de explicar as propriedades dos isômeros, em licenciandos em química, na perspectiva da teoria de P.YA. Galperin**. 2014. 317 f. Tese (Doutorado em Educação)-Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2014.

MARTÍN, I.D.; VILADROSA, J.L. Liberación: factores fisicoquímicos: In: BERROZPE, J.D.; LANA, J.M.; DELFINA, J.M.P. **Biofarmacia y Farmacocinética**: biofarmacia. Madrid: Editorial Síntesis, 2000. p. 276-292. v. II, Cap.13.

MIZERA, Mikolaj et al. Computational study of influence of diffuse basis functions on geometry optimization and spectroscopic properties of losartan potassium. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 137, p. 1029-1038, 2015.

NOEL et al. Estudos de bioequivalência para fármacos que apresentam estereoisomerismo. **Infarma**, v.16, n. 11-12. 2004.

OLIVEIRA, E. G. **Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para a análise enantiomérica da duloxetina e de sua impureza quiral em formulação farmacêutica**. 2012. 145 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2102.

PAIVA-SANTOS, C. O. et al. Gauss-lorentz size-strain broadening and cell parameters analysis of Mn doped SnO₂ prepared by organic route. **Materials Structure**, v. 6, n. 2, 1999.

PAVIA et al. **Introdução à espectroscopia**. 2. ed. São Paulo: Cengage Learnig, 2015.

PHARMAFFILIATES ANALYTICS & SYNTHETICS (P) LTD. Disponível em: <<<https://pharmaffiliates.com/ProductSearch.aspx?val=losartan%20potassium&searchBy=All>>. Acesso em: 13 fev. 2018.

PASSOS; V. M. A; ASSIS; T. D; BARRETO, S. M. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.15,n.1, p.35-45, 2006.

PEREZ, L.S. **Formulations containing losartan and/or its salts**. US n. 20090215756A, 27 ago. 2009.

PESSUTO, J.; CARVALHO, E. C. Fatores de risco em indivíduos com hipertensão arterial. **Rev. Latino-am. enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 6, n. 1, p. 33–39, jan. 1998.

PORTAL DO CORAÇÃO. **Medicamentos anti-hipertensivos**, 2008. Disponível em: <<http://portaldocoracao.uol.com.br/tratamentos/medicamentos-anti-hipertensivos>>. Acesso em: 27 out. 2015.

PORTAL FATOR BRASIL. Consumo de medicamentos genéricos para hipertensão cresce 190% em menos de 2 anos. 13 ago. 2013. Disponível em: <http://www.revistafatorbrasil.com.br/ver_noticia.php?not=243422>. Acesso em: 11 out. 2015.

RAGHAVAN, K. et al. A Spetoscopic investigation of losartan polymorphs, **Pharmaceutical Research**, v.10, n. 8, 1993.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2012.

RIBEIRO, M. J.; FLORÊNCIO, P.L. Bloqueio farmacológico do sistema renina angiotensina-aldosterona: inibição da enzima de conversão e antagonismo do receptor AT1. **Revista Brasileira Hipertensão**, v.3, p. 293-302, 2000. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/7-3/016.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2016.

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M.N. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 8 n.1, 2001.

RODRIGUESZ-SPONG B. et al. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supra molecular perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, p 241-274, fev. 2004.

ROZENFELD, S. (Org.). **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2000.

ROY, J. Pharmaceutical Impurities, A Mini Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 3, n. 2, p. 1-8, 10, abr. 2002.

RUSCHEL, C. F.C. et al. Análise exploratória aplicada a espectros de reflexão total atenuada no infravermelho com transformada de Fourier (ATR-FTIR) de blendas de biodiesel/diesel. **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 5, jun. 2104.

SANTOS, A. R. et al. Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 125-135, 2007.

SANTOS, A. R. S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: New players of the renin-angiotensin system. **Journal of Endocrinology**, p. R1-R17, 2013.

SANTOS, O. M. M. et al. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, jan./mar. 2014.

SILLA, J. M. **Análise conformacional e interações intramoleculares em ácidos aromáticos fluorados e derivados**. 2013. 121 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica)- Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2013.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER, F. X; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. "VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão." **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 95, n. 1, p. 1-51. 2010. supl.1. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf>. Acesso em: 10 set. 2016.

CONGRESSO BRASILEIRO DE HIPERTENSÃO, 23., 2015. Rio de Janeiro. **[Anais...]**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2015. Disponível em: <<http://www.sbh.org.br/geral/noticias.asp?id=484>>. Acesso em 13 ago. 2106.

SOLOMNOS, T. W. G.; FRYHLE, C. **Química orgânica**. 10 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. v.1.

STEPHENSON, G. A. Structure determination from conventional powder diffraction data: Application to hydrates, hydrochloride salts, and metastable polymorphs. **J. Pharm. Sci.**, v. 89, n. 7, p. 958-966, 2000.

SPECTRAL DATABASE FOR ORGANIC COMPOUNDS (SDBS). Disponível em: <http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi>. Acesso em: 13 nov. 2017.

STORPIRTS, S; GONÇALVES, J. E; CHIANN, C. M. N. **Ciências farmacêuticas-biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2009.

THE UNITED States Pharmacopeia 40. National Formulary 35: 2017. Rockville: U.S. Pharmacopeia, 2017. 4 v.

TIMMERMANS, P. B. M. W. M. et al. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. **TiPS**, v. 12, fev. 1991a.

TIMMERMANS, B.M.W.M. et al. Angiotensin II Receptor Antagonists-From Discovery to Antihypertensive Drugs. **Supplement III Hypertension**, v. 18, n. 5, p. 136-142, nov. 1991b.

UMAKANTHAREDDY, Aswartha et al. Formulation development of losartan potassium microspheres using natural polysaccharides and their in-vitro evaluation.

Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, v 3, p. 725-734, abr. 2012.

UNITED STATES PATENT. Campbell Junior C.G. et al. **Polymorphs of losartan and the process for the preparation of form II of losartan**. US n.5608075, 4 mar. 1997.

VEHOVEC, T.; OBREZA, A. Review of operating principle and applications of the charged aerosol detector. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, p. 1549-1556, 2010.

VIDA E EQUILÍBRIO. **Consumo de medicamentos genéricos para hipertensão**. 2013. Disponível em: <<http://vidaequilibrio.com.br/consumo-medicamentos-genericos-hipertensao-cresce-190-2-anos>>. Acesso em: 21 out. 2015.

VIPPAGUNTA, S. R; BRITAIN, H. G; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, p.3-26, 2001.

WILLIAMS, R.C. et al. Comparison of liquid chromatography, capillary electrophoresis and super-critical fluid chromatography in the determination of losartan potassium drug substance in Cozaar tablets. **J. Pharm. Biom. Anal.**, v. 14, p. 1539-1546, 1996.

WONG, P. C. et al. Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists. IV. EXP6155 and EXP6803. **Hypertension**, v. 13, p. 489-497, 1989.

WONG, P. C. et al. Losartan (DuP 753), An Orally Active Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. **Cardiovascular Drug Reviews**, Connecticut, v.9, n. 4, p. 317-339, 1991.

WU, L. S.; GERARD, C.; HUSSAIN, M. A. Thermal analysis and solution calorimetry studies on losartan polymorphs. **Pharm. Res**, v.10, n.12, p.1793-1795, 1993.

YU, L. X. et al. Scientific considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications. **Pharmaceutical Research**, v. 20, p. 531-536, abr. 2003.

ZHAO, Z. Z. et al. Identification of losartan degradates in stressed tablets by LC-MS and LCMS/MS. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 20, p. 129-136, 1999.

APÊNDICE A – Planilhas de teor dos medicamentos

Planilha de teor do medicamento A

	A	B	C	D	E	F	G	H	I																																										
1	Cálculo de resultados de ensaio																																																		
2	P-SM-003 - TEOR DE Losartana																																																		
3	POP 65.3110.073																																																		
4	COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS																																																		
5	DQ / LMCS / Setor de Medicamentos																																																		
6																																																			
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:			Data do ensaio:																																															
8	Método: Cromatografia Líquida de Alta Resolução																																																		
9	Produto:	Medicamento A					Lote:	MO36567																																											
10	Princípio ativo dosado:		Losartana																																																
11	Referência bibliográfica:		USP 40		Dose:	50,000	mg por	comprimido																																											
12	Valor de referência:		95,0	a	105,0	% do valor declarado																																													
13																																																			
14	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2																																																		
15																																																			
16	Padrão utilizado:	Losartana				Fornecedor:	USP																																												
17	Lote:	H1M331	Teor:	99,80	%	Porcentagem de água	0,00	%																																											
18	Massa molecular do princípio ativo		1,00	g/mol		Massa molecular do padrão utilizado:		1,00	g/mol																																										
19	Massa pesada SQR 1:		12,53	mg		Massa pesada SQR 2:		12,51	mg																																										
20	Massa princ. ativo SQR 1:		12,50	mg		Massa corrigida SQR 2:		12,48	mg																																										
21																																																			
22	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="3">Diluição SQR 1</th> </tr> <tr> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Concentração:</td> <td>250,10</td> <td>µg/mL</td> </tr> </table>				Diluição SQR 1			Diluição (1)	50,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Concentração:	250,10	µg/mL	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="3">Diluição SQR 2</th> </tr> <tr> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Concentração:</td> <td>249,70</td> <td>µg/mL</td> </tr> </table>					Diluição SQR 2			Diluição (1)	50,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Concentração:	249,70	µg/mL
Diluição SQR 1																																																			
Diluição (1)	50,0	mL																																																	
Aliquota (1)	1,0	mL																																																	
Diluição (2)	1,0	mL																																																	
Aliquota (2)	1,0	mL																																																	
Diluição (3)	1,0	mL																																																	
Concentração:	250,10	µg/mL																																																	
Diluição SQR 2																																																			
Diluição (1)	50,0	mL																																																	
Aliquota (1)	1,0	mL																																																	
Diluição (2)	1,0	mL																																																	
Aliquota (2)	1,0	mL																																																	
Diluição (3)	1,0	mL																																																	
Concentração:	249,70	µg/mL																																																	
23																																																			
24																																																			
25																																																			
26																																																			
27																																																			
28																																																			
29																																																			
30																																																			
31	Preparo da Amostra																																																		
32	Peso médio:	155,83	mg	Diluições			Concentração teórica da amostra																																												
33	Massa de amostra pesada			Diluição (1)	500,0	mL																																													
34	TR1	1548,80	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	248,48	µg/mL																																										
35	TR2	1548,80	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	248,48	µg/mL																																										
36	TR3	1548,80	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	248,48	µg/mL																																										
37	TR4	1548,80	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	248,48	µg/mL																																										
38																																																			
39	CÁLCULOS																																																		
40																																																			
41	Abs ou áreas SQR 1	Abs ou áreas SQR 2	Absorvâncias ou áreas da amostra		Médias das abs ou áreas	DPR%	Massa de princ. ativo (mg)	% Princípio ativo																																											
42	4723501,0000	4832453,0000																																																	
43			4723451,0000																																																
44	4785554,0000	4868483,0000	TR1		4722785,0000	4712243,6667	0,4	49,870	99,7																																										
45	4793792,0000	4861151,0000			4690495,0000																																														
46	4740410,0000				4719498,0000																																														
47	4754987,0000		TR2		4714321,0000	4709879,3333	0,3	49,844	99,7																																										
48	4734350,0000				4695819,0000																																														
49	Média	Média			4705409,0000																																														
50	4755432,3333	4854029,0000	TR3		4744035,0000	4737931,6667	0,6	50,141	100,3																																										
51	DPR%	DPR%			4764351,0000																																														
52	0,6	0,4			4669838,0000																																														
53	Fator resposta	Fator resposta	TR4		4716569,0000	4711495,3333	0,8	49,862	99,7																																										
54	19014,214916	19439,474473			4748079,0000																																														
55	Relação FR:	0,98																																																	
56																																																			
57																																																			
58	RESULTADOS																																																		
59	Média % princípio ativo:				99,9																																														
60	DPR % princípio ativo:				0,3																																														
61	Média massa princípio ativo (mg)				49,929																																														
62	IC 95% massa princípio ativo:				0,226																																														
63																																																			
64																																																			
65	CONCLUSÃO																																																		
66	49,9 ± 0,2				mg por comprimido																																														
67	99,9				% do valor declarado																																														
68	SATISFATORIO																																																		
69																																																			

Planilha de teor do medicamento B

	A	B	C	D	E	F	G	H	I																																									
1	Cálculo de resultados de ensaio P-SM-003 - TEOR DE Losartana COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS DQ / LMCS / Setor de Medicamentos POP 65.3110.073																																																	
2																																																		
3																																																		
4																																																		
5																																																		
6																																																		
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:			Data do ensaio:																																														
8	Método: Cromatografia Líquida de Alta Resolução																																																	
9	Produto: Medicamento B				Lote: 768733																																													
10	Princípio ativo dosado: Losartana																																																	
11	Referência bibliográfica: USP 40			Dose: 50,000		mg por		comprimido																																										
12	Valor de referência: 95,0		a		105,0		% do valor declarado																																											
13																																																		
14	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2																																																	
15																																																		
16	Padrão utilizado: Losartana			Fornecedor: USP																																														
17	Lote:	H1M331	Teor:	99,80	%	Porcentagem de água	0,00	%																																										
18	Massa molecular do princípio ativo: 1,00		g/mol		Massa molecular do padrão utilizado: 1,00		g/mol																																											
19	Massa pesada SQR 1: 12,53		mg		Massa pesada SQR 2: 12,51		mg																																											
20	Massa princ. ativo SQR 1: 12,50		mg		Massa corrigida SQR 2: 12,48		mg																																											
21																																																		
22	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Diluição SQR 1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Concentração:</td> <td>250,10</td> <td>µg/mL</td> </tr> </tbody> </table>				Diluição SQR 1			Diluição (1)	50,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Concentração:	250,10	µg/mL	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Diluição SQR 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Concentração:</td> <td>249,70</td> <td>µg/mL</td> </tr> </tbody> </table>				Diluição SQR 2			Diluição (1)	50,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Concentração:	249,70	µg/mL
Diluição SQR 1																																																		
Diluição (1)	50,0	mL																																																
Aliquota (1)	1,0	mL																																																
Diluição (2)	1,0	mL																																																
Aliquota (2)	1,0	mL																																																
Diluição (3)	1,0	mL																																																
Concentração:	250,10	µg/mL																																																
Diluição SQR 2																																																		
Diluição (1)	50,0	mL																																																
Aliquota (1)	1,0	mL																																																
Diluição (2)	1,0	mL																																																
Aliquota (2)	1,0	mL																																																
Diluição (3)	1,0	mL																																																
Concentração:	249,70	µg/mL																																																
23																																																		
24																																																		
25																																																		
26																																																		
27																																																		
28																																																		
29																																																		
30																																																		
31	Preparo da Amostra																																																	
32	Peso médio: 214,41		mg		Diluições		Concentração teórica da amostra																																											
33	Massa de amostra pesada		Diluição (1)		500,0		mL																																											
34	TR1	2135,30	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	248,97	µg/mL																																									
35	TR2	2135,30	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	248,97	µg/mL																																									
36	TR3	2135,30	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	248,97	µg/mL																																									
37	TR4	2135,30	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	248,97	µg/mL																																									
38																																																		
39																																																		
40	CÁLCULOS																																																	
41	Abs ou áreas SQR 1	Abs ou áreas SQR 2	Absorvâncias ou áreas da amostra		Médias das abs ou áreas	DPR%	Massa de princ. ativo (mg)	% Princípio ativo																																										
42	4723501,0000	4832453,0000			4628321,0000																																													
44	4785554,0000	4868483,0000	TR1		4640639,0000	4652053,3333	0,7	49,134	98,3																																									
45	4793792,0000	4861151,0000			4687200,0000																																													
46	4740410,0000				4614965,0000																																													
47	4754987,0000		TR2		4632137,0000	4635953,6667	0,5	48,964	97,9																																									
48	4734350,0000				4660759,0000																																													
49	Média	Média			4570466,0000																																													
50	4755432,3333	4854029,0000	TR3		4643456,0000	4620108,3333	0,9	48,797	97,6																																									
51	DPR%	DPR%			4646403,0000																																													
52	0,6	0,4			4603444,0000																																													
53	Fator resposta	Fator resposta	TR4		4601208,0000	4609059,0000	0,3	48,680	97,4																																									
54	19014,214916	19439,474473			4622525,0000																																													
55	Relação FR:	0,98																																																
56																																																		
57																																																		
58	RESULTADOS																																																	
59	Média % princípio ativo:				97,8																																													
60	DPR % princípio ativo:				0,4																																													
61	Média massa princípio ativo (mg):				48,894																																													
62	IC 95% massa princípio ativo:				0,315																																													
63																																																		
64																																																		
65	CONCLUSÃO																																																	
66	48,9 ± 0,3				mg por comprimido																																													
67	97,8				% do valor declarado																																													
68	SATISFATORIO																																																	
69																																																		

Planilha de teor do medicamento C

	A	B	C	D	E	F	G	H	I																																										
1	Cálculo de resultados de ensaio P-SM-003 - TEOR DE Losartana COMPRESSIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS DQ / LMCS / Setor de Medicamentos																																																		
2																																																			
3																																																			
4																																																			
5																																																			
6																																																			
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:			Data do ensaio:																																															
8	Método: Cromatografia Líquida de Alta Resolução																																																		
9	Produto: Medicamento C						Lote: 780492																																												
10	Princípio ativo dosado: Losartana																																																		
11	Referência bibliográfica: USP 40				Dose: 100,000		mg por		comprimido																																										
12	Valor de referência: 95,0		a		105,0		% do valor declarado																																												
13	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2																																																		
14																																																			
15																																																			
16										Padrão utilizado: Losartana			Fornecedor: USP																																						
17										Lote: H1M331	Teor: 99,80	%		Porcentagem de água		0,00		%																																	
18										Massa molecular do princípio ativo: 1,00		g/mol		Massa molecular do padrão utilizado: 1,00		g/mol																																			
19	Massa pesada SQR 1: 12,53		mg		Massa pesada SQR 2: 12,51		mg																																												
20	Massa princ. ativo SQR 1: 12,50		mg		Massa corrigida SQR 2: 12,48		mg																																												
21	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3">Diluição SQR 1</th> <th colspan="3">Diluição SQR 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> <td>Diluição (1)</td> <td>50,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> <td>Aliquota (1)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> <td>Diluição (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> <td>Aliquota (2)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> <td>Diluição (3)</td> <td>1,0</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Concentração:</td> <td>250,10</td> <td>µg/mL</td> <td>Concentração:</td> <td>249,70</td> <td>µg/mL</td> </tr> </tbody> </table>									Diluição SQR 1			Diluição SQR 2			Diluição (1)	50,0	mL	Diluição (1)	50,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL	Concentração:	250,10	µg/mL	Concentração:	249,70	µg/mL
Diluição SQR 1										Diluição SQR 2																																									
Diluição (1)										50,0	mL	Diluição (1)	50,0	mL																																					
Aliquota (1)										1,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL																																					
Diluição (2)										1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL																																					
Aliquota (2)										1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL																																					
Diluição (3)										1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL																																					
Concentração:										250,10	µg/mL	Concentração:	249,70	µg/mL																																					
22																																																			
23																																																			
24																																																			
25																																																			
26																																																			
27																																																			
28																																																			
29																																																			
30																																																			
31	Preparo da Amostra																																																		
32	Peso médio: 413,20		mg		Diluições			Concentração teórica da amostra																																											
33	Massa de amostra pesada				Diluição (1)		500,0		mL																																										
34	TR1	4118,10	mg		Aliquota (1)		5,0		mL																																										
35	TR2	4118,10	mg		Diluição (2)		10,0		mL																																										
36	TR3	4118,10	mg		Aliquota (2)		5,0		mL																																										
37	TR4	4118,10	mg		Diluição (3)		20,0		mL																																										
38	CÁLCULOS																																																		
39																																																			
40																																																			
41										Abs ou áreas		Absorvâncias ou áreas		Médias das		DPR%		Massa de																																	
42										SQR 1		da amostra		abs ou áreas				princ. ativo (mg)																																	
43										4723501,0000		4832453,0000		4506287,0000		4533153,0000		0,5																																	
44										4785554,0000		4868483,0000		4544717,0000				95,685																																	
45										4793792,0000		4861151,0000		4548455,0000				95,7																																	
46										4740410,0000				4668976,0000																																					
47										4754987,0000				4477542,0000		4555241,0000		2,2																																	
48	4734350,0000				4519205,0000				96,152																																										
49	Média		Média		4531432,0000																																														
50	4755432,3333		4854029,0000		4530835,0000		4530197,0000		0,0																																										
51	DPR%		DPR%		4528324,0000				95,623																																										
52	0,6		0,4		4485316,0000				95,6																																										
53	Fator resposta		Fator resposta		4533620,0000		4557562,3333		1,9																																										
54	19014,214916		19439,474473		4653751,0000				96,201																																										
55	Relação FR:		0,98						96,2																																										
56	RESULTADOS																																																		
57																																																			
58																																																			
59										Média % princípio ativo:		95,9																																							
60										DPR % princípio ativo:		0,3																																							
61										Média massa princípio ativo (mg)		95,915																																							
62										IC 95% massa princípio ativo:		0,482																																							
63										CONCLUSÃO																																									
64																																																			
65																																																			
66	95,9 ± 0,5		mg por		comprimido																																														
67	95,9		% do valor declarado																																																
68	SATISFATORIO																																																		
69																																																			

Planilha de teor do medicamento D

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Cálculo de resultados de ensaio								
2	P-SM-003 - TEOR DE Losartana								
3	POP 65.3110.073								
4	COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS								
5	DQ / LMCS / Setor de Medicamentos								
6									
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:				Data do ensaio:				
8	Método:		Cromatografia Líquida de Alta Resolução						
9	Produto:		Medicamento D				Lote:		1210014
10	Princípio ativo dosado:		Losartana						
11	Referência bibliográfica:		USP 40		Dose:		50,000	mg por	comprimido
12	Valor de referência:		95,0	a	105,0	% do valor declarado			
13									
14									
15	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2								
16	Padrão utilizado:		Losartana			Fornecedor:		USP	
17	Lote:		H1M331	Teor:	99,80	%	Porcentagem de água		0,00 %
18	Massa molecular do princípio ativo:		1,00	g/mol	Massa molecular do padrão utilizado:		1,00	g/mol	
19	Massa pesada SQR 1:		12,53	mg	Massa pesada SQR 2:		12,51	mg	
20	Massa princ. ativo SQR 1:		12,50	mg	Massa corrigida SQR 2:		12,48	mg	
21									
22	Diluição SQR 1			Diluição SQR 2					
23	Diluição (1)		50,0	mL	Diluição (1)		50,0	mL	
24	Aliquota (1)		1,0	mL	Aliquota (1)		1,0	mL	
25	Diluição (2)		1,0	mL	Diluição (2)		1,0	mL	
26	Aliquota (2)		1,0	mL	Aliquota (2)		1,0	mL	
27	Diluição (3)		1,0	mL	Diluição (3)		1,0	mL	
28	Concentração:		250,10	µg/mL	Concentração:		249,70	µg/mL	
29									
30									
31	Preparo da Amostra								
32	Peso médio:		160,04	mg	Diluições			Concentração teórica da amostra	
33	Massa de amostra pesada				Diluição (1)	500,0	mL		
34	TR1	1608,50	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	251,27	µg/mL
35	TR2	1608,50	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	251,27	µg/mL
36	TR3	1608,50	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	251,27	µg/mL
37	TR4	1608,50	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	251,27	µg/mL
38									
39									
40	CÁLCULOS								
41	Abs ou áreas SQR 1	Abs ou áreas SQR 2	Absorvâncias ou áreas da amostra		Médias das abs ou áreas	DPR%	Massa de princ. ativo (mg)	% Princípio ativo	
43	4723501,0000	4832453,0000	TR1	4878760,0000	4890708,0000	0,3	51,184	102,4	
44	4785554,0000	4868483,0000		4889363,0000					
45	4793792,0000	4861151,0000	TR2	4904001,0000	4865157,6667	0,3	50,916	101,8	
46	4740410,0000			4853486,0000					
47	4754987,0000		TR3	4858028,0000	4876120,3333	0,3	51,031	102,1	
48	4734350,0000			4883959,0000					
49	Média	Média	TR4	4861458,0000	4866928,0000	0,7	50,935	101,9	
50	4755432,3333	4854029,0000		4885207,0000					
51	DPR%	DPR%	TR4	4881696,0000	4835131,0000				
52	0,6	0,4		4861936,0000					
53	Fator resposta	Fator resposta		4903717,0000					
54	19014,214916	19439,474473		4835131,0000					
55	Relação FR:	0,98							
56									
57									
58	RESULTADOS								
59	Média % princípio ativo:		102,0						
60	DPR % princípio ativo:		0,2						
61	Média massa princípio ativo (mg)		51,016						
62	IC 95% massa princípio ativo:		0,195						
63									
64									
65	CONCLUSÃO								
66	51,0 ± 0,1		mg por		comprimido				
67	102,0		% do valor declarado						
68	SATISFATÓRIO								
69									

Planilha de teor do medicamento E

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Cálculo de resultados de ensaio								
2	P-SM-003 - TEOR DE Losartana								
3	POP 65.3110.073								
4	COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS								
5	DQ / LMCS / Setor de Medicamentos								
6									
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:				Data do ensaio:				
8	Método:		Cromatografia Líquida de Alta Resolução						
9	Produto:	Medicamento E					Lote:	15060894	
10	Princípio ativo dosado:		Losartana						
11	Referência bibliográfica:			USP 40		Dose:	50,000	mg por	comprimido
12	Valor de referência:		95,0	a	105,0	% do valor declarado			
13									
14	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2								
15									
16	Padrão utilizado:	Losartana				Fornecedor:	USP		
17	Lote:	H1M331	Teor:	99,80	%	Porcentagem de água	0,00	%	
18	Massa molecular do princípio ativo:	1,00	g/mol	Massa molecular do padrão utilizado:			1,00	g/mol	
19	Massa pesada SQR 1:	12,53	mg	Massa pesada SQR 2:			12,51	mg	
20	Massa princ. ativo SQR 1:	12,50	mg	Massa corrigida SQR 2:			12,48	mg	
21									
22	Diluição SQR 1			Diluição SQR 2					
23	Diluição (1)	50,0	mL	Diluição (1)	50,0	mL			
24	Aliquota (1)	1,0	mL	Aliquota (1)	1,0	mL			
25	Diluição (2)	1,0	mL	Diluição (2)	1,0	mL			
26	Aliquota (2)	1,0	mL	Aliquota (2)	1,0	mL			
27	Diluição (3)	1,0	mL	Diluição (3)	1,0	mL			
28	Concentração:	250,10	µg/mL	Concentração:	249,70	µg/mL			
29									
30	Preparo da Amostra								
31									
32	Peso médio:	187,15	mg	Diluições			Concentração teórica da amostra		
33	Massa de amostra pesada			Diluição (1)	500,0	mL			
34	TR1	1864,60	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	249,08	µg/mL
35	TR2	1864,60	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	249,08	µg/mL
36	TR3	1864,60	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	249,08	µg/mL
37	TR4	1864,60	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	249,08	µg/mL
38									
39									
40	CÁLCULOS								
41	Abs ou áreas	Abs ou áreas	Absorvâncias ou áreas	Médias das	DPR%	Massa de	% Princípio		
42	SQR 1	SQR 2	da amostra	abs ou áreas		princ. ativo (mg)	ativo		
43	4723501,0000	4832453,0000	TR1	4711931,0000	4704523,6667	49,667	99,3		
44	4785554,0000	4868483,0000		4703920,0000					
45	4793792,0000	4861151,0000		4697720,0000					
46	4740410,0000		TR2	4692480,0000	4727654,0000	49,912	99,8		
47	4754987,0000							4749592,0000	
48	4734350,0000							4740890,0000	
49	Média	Média	TR3	4721348,0000	4728626,0000	49,922	99,8		
50	4755432,3333	4854029,0000						4734473,0000	
51	DPR%	DPR%						4730057,0000	
52	0,6	0,4	TR4	4704369,0000	4693968,3333	49,556	99,1		
53	Fator resposta	Fator resposta						4673699,0000	
54	19014,214916	19439,474473						4703837,0000	
55	Relação FR:	0,98							
56									
57									
58	RESULTADOS								
59	Média % princípio ativo:		99,5						
60	DPR % princípio ativo:		0,4						
61	Média massa princípio ativo (mg)		49,764						
62	IC 95% massa princípio ativo:		0,290						
63									
64									
65	CONCLUSÃO								
66	49,8 ± 0,3		mg por		comprimido				
67	99,5		% do valor declarado						
68	SATISFATORIO								
69									

Planilha de teor do medicamento F

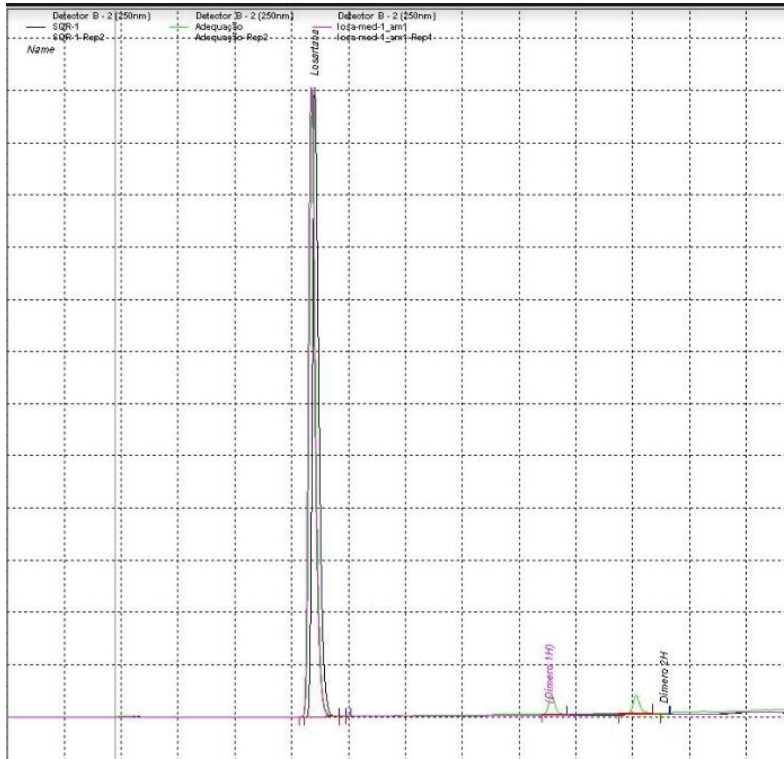
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
1	Cálculo de resultados de ensaio									
2	P-SM-003 - TEOR DE Losartana									
3	POP 65.3110.073									
4	COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS									
5	DQ / LMCS / Setor de Medicamentos									
6										
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:				Data do ensaio:					
8	Método:		Cromatografia Líquida de Alta Resolução							
9	Produto: Medicamento F					Lote: B15FO123				
10	Princípio ativo dosado: Losartana									
11	Referência bibliográfica: USP 40				Dose:		50,000		mg por	comprimido
12	Valor de referência:		95,0	a	105,0	% do valor declarado				
13										
14										
15	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2									
16	Padrão utilizado: Losartana				Fornecedor: USP					
17	Lote: H1M331		Teor: 99,80		%		Porcentagem de água		0,00	%
18	Massa molecular do princípio ativo:		1,00	g/mol	Massa molecular do padrão utilizado:		1,00	g/mol		
19	Massa pesada SQR 1:		12,53	mg	Massa pesada SQR 2:		12,51	mg		
20	Massa princ. ativo SQR 1:		12,50	mg	Massa corrigida SQR 2:		12,48	mg		
21										
22	Diluição SQR 1				Diluição SQR 2					
23	Diluição (1)		50,0	mL	Diluição (1)		50,0	mL		
24	Aliquota (1)		1,0	mL	Aliquota (1)		1,0	mL		
25	Diluição (2)		1,0	mL	Diluição (2)		1,0	mL		
26	Aliquota (2)		1,0	mL	Aliquota (2)		1,0	mL		
27	Diluição (3)		1,0	mL	Diluição (3)		1,0	mL		
28	Concentração:		250,10	µg/mL	Concentração:		249,70	µg/mL		
29										
30										
31	Preparo da Amostra									
32	Peso médio:		185,21	mg	Diluições			Concentração teórica da amostra		
33	Massa de amostra pesada				Diluição (1)	500,0	mL			
34	TR1	1856,80	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	250,63	µg/mL	
35	TR2	1856,80	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	250,63	µg/mL	
36	TR3	1856,80	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	250,63	µg/mL	
37	TR4	1856,80	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	250,63	µg/mL	
38										
39										
40	CÁLCULOS									
41	Abs ou áreas	Abs ou áreas	Absorvâncias ou áreas		Médias das	DPR%	Massa de	% Princípio		
42	SQR 1	SQR 2	da amostra		abs ou áreas		princ. ativo (mg)	ativo		
43	4723501,0000	4832453,0000			4690678,0000					
44	4785554,0000	4868483,0000	TR1		4665129,0000	4688496,3333	0,5	49,191	98,4	
45	4793792,0000	4861151,0000			4709682,0000					
46	4740410,0000				4714326,0000					
47	4754987,0000		TR2		4690363,0000	4720780,6667	0,7	49,530	99,1	
48	4734350,0000				4757653,0000					
49	Média	Média			4659456,0000					
50	4755432,3333	4854029,0000	TR3		4683350,0000	4680446,3333	0,4	49,106	98,2	
51	DPR%	DPR%			4698533,0000					
52	0,6	0,4			4710616,0000					
53	Fator resposta	Fator resposta			4710579,0000	4702869,6667	0,3	49,342	98,7	
54	19014,214916	19439,474473			4687414,0000					
55	Relação FR:	0,98								
56										
57										
58	RESULTADOS									
59	Média % princípio ativo:		98,6							
60	DPR % princípio ativo:		0,4							
61	Média massa princípio ativo (mg)		49,292							
62	IC 95% massa princípio ativo:		0,296							
63										
64										
65	CONCLUSÃO									
66	49,3 ± 0,3		mg por	comprimido						
67	98,6		% do valor declarado							
68	SATISFATÓRIO									
69										

Planilha de teor do medicamento G

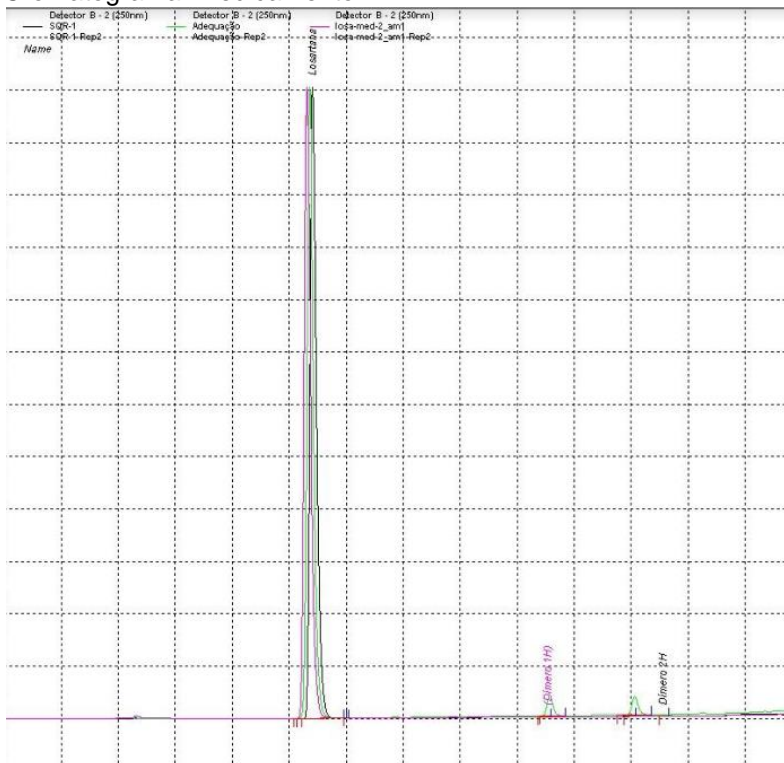
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
1	Cálculo de resultados de ensaio									
2	P-SM-003 - TEOR DE Losartana									
3	POP 65.3110.073									
4	COMPRIMIDOS, CÁPSULAS, SUPOSITÓRIOS E ÓVULOS									
5	DQ / LMCS / Setor de Medicamentos									
6										
7	Nº cadastro da amostra no Harpya:				Data do ensaio:					
8	Método:		Cromatografia Líquida de Alta Resolução							
9	Produto:		Medicamento G				Lote:		16L041	
10	Princípio ativo dosado:		Losartana							
11	Referência bibliográfica:				USP 40		Dose:	50,000	mg por	comprimido
12	Valor de referência:		95,0	a	105,0	% do valor declarado				
13										
14	Preparo das Soluções SQR 1 e SQR 2									
15										
16	Padrão utilizado:		Losartana			Fornecedor:				USP
17	Lote:	H1M331	Teor:	99,80	%	Porcentagem de água		0,00	%	
18	Massa molecular do princípio ativo:		1,00	g/mol	Massa molecular do padrão utilizado:		1,00	g/mol		
19	Massa pesada SQR 1:		12,53	mg	Massa pesada SQR 2:		12,51	mg		
20	Massa princ. ativo SQR 1:		12,50	mg	Massa corrigida SQR 2:		12,48	mg		
21										
22	Diluição SQR 1			Diluição SQR 2						
23	Diluição (1)			Diluição (1)						
24	Aliquota (1)			Aliquota (1)						
25	Diluição (2)			Diluição (2)						
26	Aliquota (2)			Aliquota (2)						
27	Diluição (3)			Diluição (3)						
28	Concentração:			Concentração:						
29	250,10			249,70						
30	µg/mL			µg/mL						
31	Preparo da Amostra									
32	Peso médio:		158,93	mg	Diluições			Concentração teórica da amostra		
33	Massa de amostra pesada				Diluição (1)	500,0	mL			
34	TR1	1593,50	mg	Aliquota (1)	5,0	mL	TR1	250,66	µg/mL	
35	TR2	1593,50	mg	Diluição (2)	20,0	mL	TR2	250,66	µg/mL	
36	TR3	1593,50	mg	Aliquota (2)	1,0	mL	TR3	250,66	µg/mL	
37	TR4	1593,50	mg	Diluição (3)	1,0	mL	TR4	250,66	µg/mL	
38										
39										
40	CÁLCULOS									
41	Abs ou áreas	Abs ou áreas	Absorvâncias ou áreas		Médias das	DPR%	Massa de	% Princípio		
42	SQR 1	SQR 2	da amostra		abs ou áreas		princ. ativo (mg)	ativo		
43	4723501,0000	4832453,0000	TR1	4735931,0000	4730846,0000	0,2	49,630	99,3		
44	4785554,0000	4868483,0000		4725761,0000						
45	4793792,0000	4861151,0000		4694087,0000						
46	4740410,0000			4716408,0000	4704801,3333	0,2	49,357	98,7		
47	4754987,0000		TR2	4703909,0000						
48	4734350,0000			4744409,0000						
49	Média	Média		4710715,0000	4721024,3333	0,4	49,527	99,1		
50	4755432,3333	4854029,0000	TR3	4707949,0000						
51	DPR%	DPR%		4748982,0000						
52	0,6	0,4		4721490,0000	4724572,3333	0,5	49,564	99,1		
53	Fator resposta	Fator resposta	TR4	4703245,0000						
54	19014,214916	19439,474473								
55	Relação FR:	0,98								
56										
57										
58	RESULTADOS									
59	Média % princípio ativo:		99,0							
60	DPR % princípio ativo:		0,2							
61	Média massa princípio ativo (mg)		49,519							
62	IC 95% massa princípio ativo:		0,185							
63										
64										
65	CONCLUSÃO									
66	49,5 ± 0,2		mg por		comprimido					
67	99,0		% do valor declarado							
68	SATISFATORIO									
69										

APÊNDICE B – Cromatogramas (CLAE) dos medicamentos

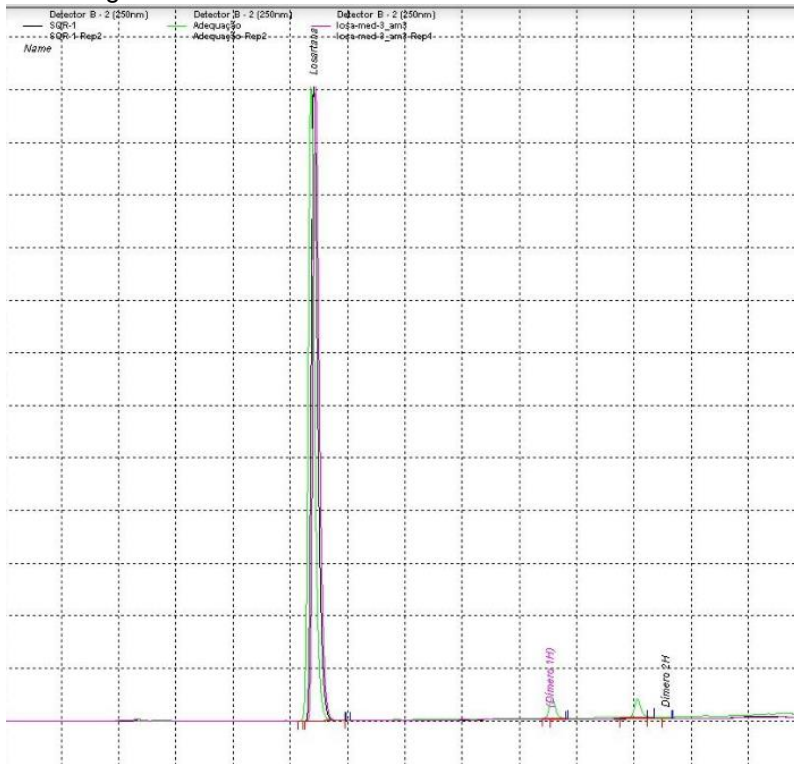
Cromatograma: medicamento A



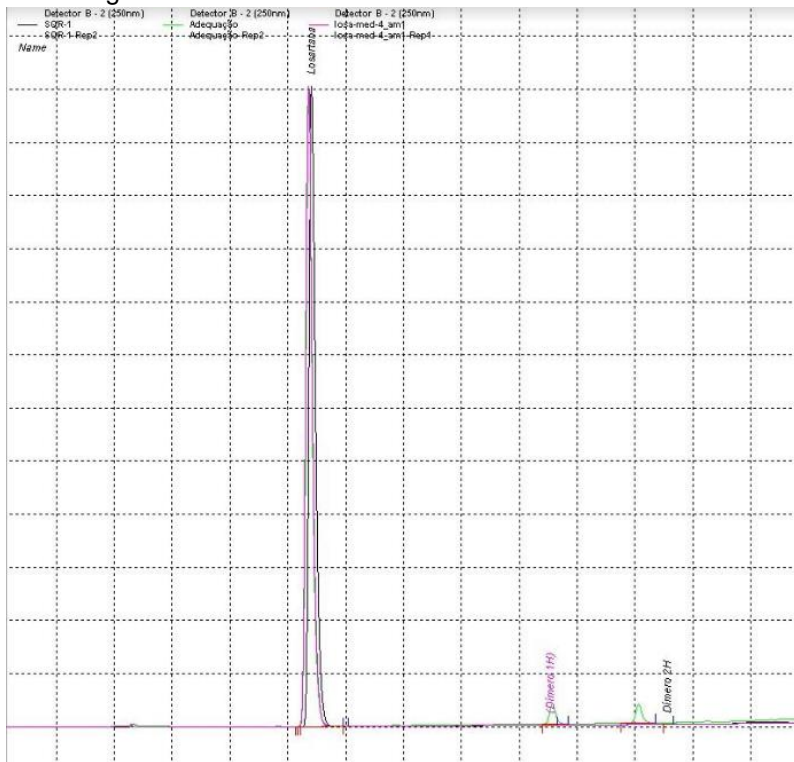
Cromatograma: medicamento B



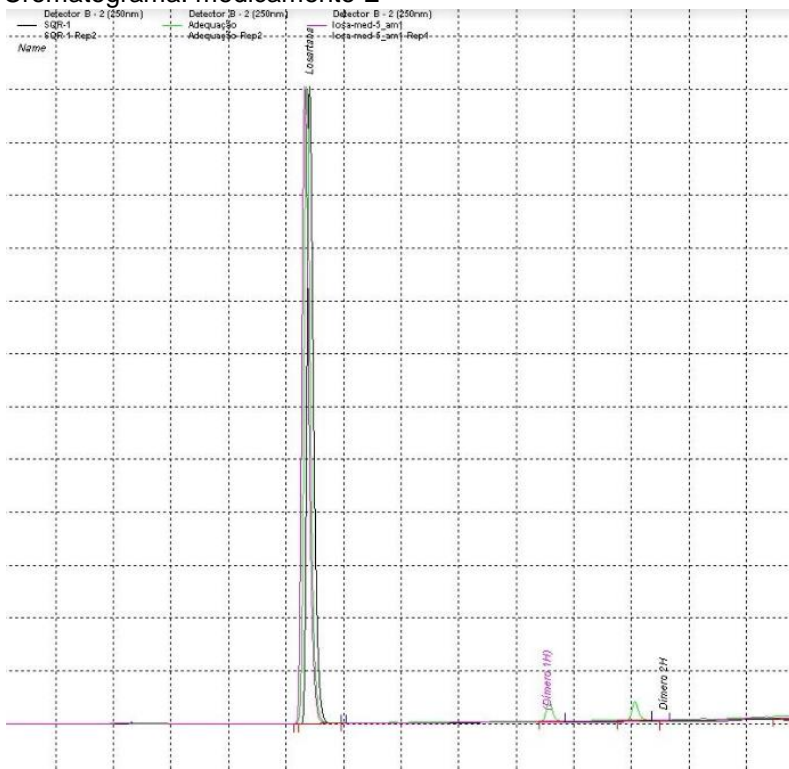
Cromatograma: medicamento C



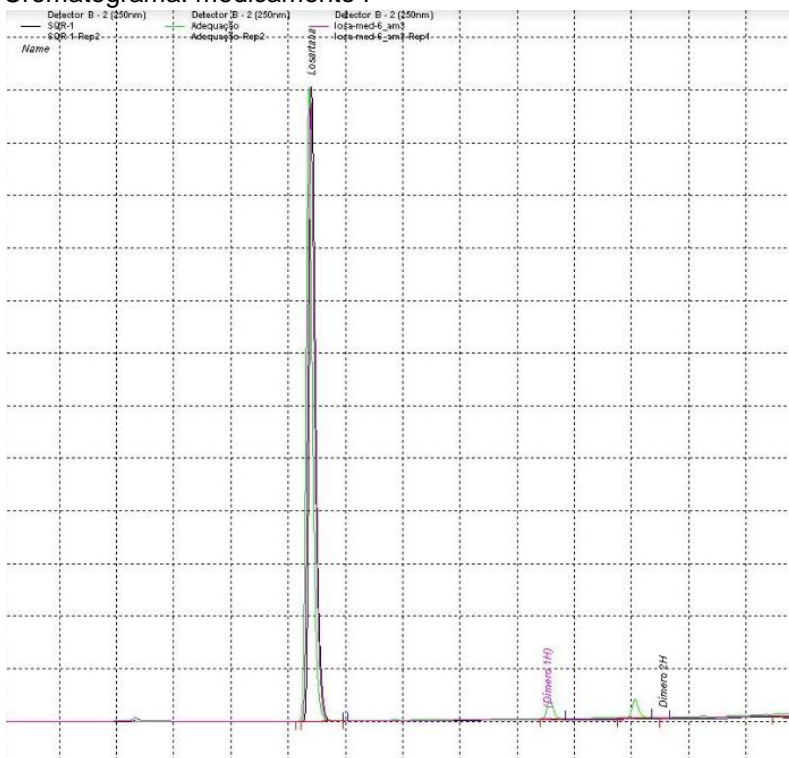
Cromatograma: medicamento D



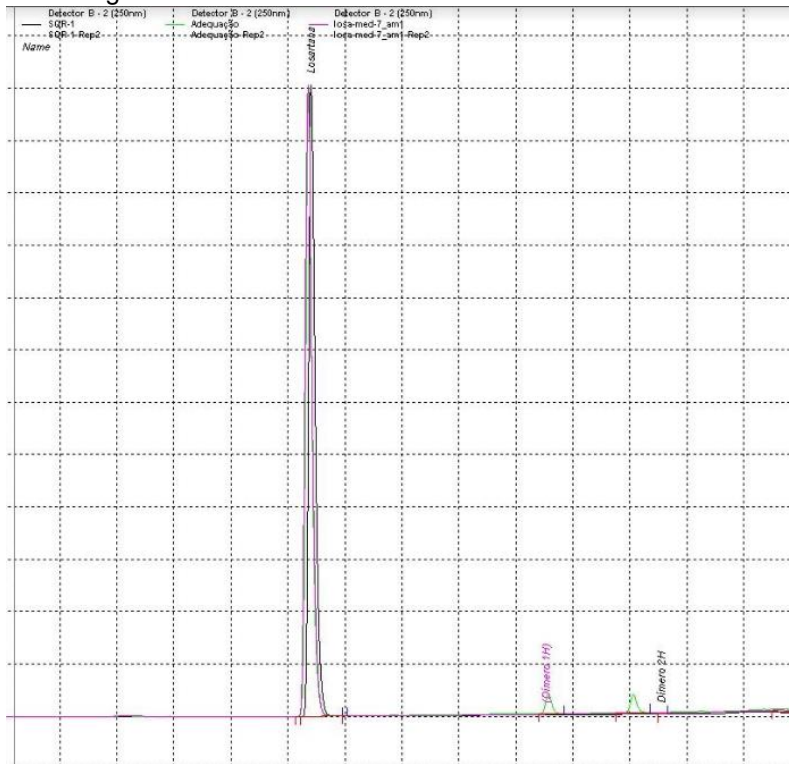
Cromatograma: medicamento E



Cromatograma: medicamento F



Cromatograma: medicamento G



APÊNDICE C – Formulários de teor dos IFAS

Formulário de teor do IFA 1

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana IFA 1 Lote: 19049 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,50 mg/50 mL = 250 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		

Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98 Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02.
Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	249,0	4428939	4446986,6	99,96
		4496719		
		4415302		
Amostra 2	249,8	4472147	4460100	99,93
		4447640		
		4460513		
Amostra 3	250,8	4472725	4465924,3	99,66
		4460251		
		4464797		

Formulário de teor do IFA 2

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana IFA 2 Lote: 21640-0816 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP /

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg (teórico)/50 mL = 250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		

Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98 Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02.
Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	249,4	4454947	4472356	100,37
		4464016		
		4498105		
Amostra 2	249,2	4511649	4498846,7	101,04
		4484612		
		4500279		
Amostra 3	250,0	4475965	4505226	100,86
		4521158		
		4518555		

Formulário de teor do IFA 3

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 3 Lote: LTP1307007 Data: 03/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL = 250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4530880	45342243,5	F1-18129,809099
		4494450		
		4520377		
		4572943		
		4540844		
		4545967		
SQR2	249,7	4567921	4564472,3	F2- 18279,854406
		4562783		
		4562713		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,99		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	250,0	4456156	4468837	98,60
		4470946		
		4479408		
Amostra 2	250,4	4498905	4496362	99,04
		4506565		
		4483616		
Amostra 3	251,0	4533997	4531566	99,58
		4532251		
		4528450		

Formulário de teor do IFA 4

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 4 Lote: LTP1308008 Data: 03/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL = 250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4530880	45342243,5	F1-18129,809099
		4494450		
		4520377		
		4572943		
		4540844		
		4545967		
SQR2	249,7	4567921	4564472,3	F2- 18279,854406
		4562783		
		4562713		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,99		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	247,8	4440586	4434351	98,70
		4450753		
		4411715		
Amostra 2	252,4	4565599	4569060	99,85
		4623073		
		4518507		
Amostra 3	246,6	4399373	4402373	99,47
		4401261		
		4406484		

Formulário de teor do IFA 5

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 5 Lote: LTP1308009 Data: 03/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL =250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4530880	45342243,5	F1-18129,809099
		4494450		
		4520377		
		4572943		
		4540844		
		4545967		
SQR2	249,7	4567921	4564472,3	F2- 18279,854406
		4562783		
		4562713		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,99		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd.) x (Conc Pd.) / (Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	249,2	4437937	4438174	98,24
		4449164		
		4427422		
Amostra 2	249,4	4419667	4437541	98,14
		4446812		
		4446144		
Amostra 3	249,8	4513754	4506467	99,51
		4510533		
		4500791		

Formulário de teor do IFA 6

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 6 Lote: 02031 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL =250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd.) x (Conc Pd.) / (Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	250,0	4108812	4104110,3	91,88
		4103813		
		4099706		
Amostra 2	251,2	4090761	4088156,7	91,09
		4094953		
		4078756		
Amostra 3	250,4	4086777	4099562,3	91,63
		4104416		
		4107494		

Formulário de teor do IFA 7

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 7 Lote: 002 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL =250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	248,6	4364171	4382252,7	98,66
		4385407		
		4397180		
Amostra 2	251,4	4465062	4444522	98,95
		4434815		
		4433689		
Amostra 3	249,8	4432141	4420528	99,05
		4447377		
		4491108		

Formulário de teor do IFA 8

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 8 Lote: 02/009 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL =250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	249,0	4426390	4436950	99,73
		4452102		
		4432358		
Amostra 2	250,4	4486409	4488209	100,32
		4493080		
		4485138		
Amostra 3	250,8	4417386	4424348	99,73
		4432567		
		44230918		

Formulário de teor do IFA 9

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 9 Lote: 06/200 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL = 250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	247,6	4394637	4386338	99,15
		4388083		
		4376294		
Amostra 2	248,2	4431024	4424038,7	99,76
		4422548		
		4418544		
Amostra 3	248,0	4434871	4420322,7	99,76
		4403006		
		4423091		

Formulário de teor do IFA 10

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 10 Lote: C5082 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL = 250,0 mg/mL

Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
		4471341		
SQR2	249,7	4559282	4570273	F2- 18247,527562
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	250,6	4479441	4490149,7	100,28
		4495499		
		4495509		
Amostra 2	249,6	44516041	4499556	100,90
		4484161		
		4498466		
Amostra 3	249,0	4482360	4484623	100,80
		4497719		
		4497790		

Formulário de teor do IFA 11

TEOR – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

Substância: Losartana- IFA 11 Lote: 1409101084 Data: 01/08/17

Referência Bibliográfica: FB 5ª Ed.

Equipamento: Cromatógrafo Líquido Shimadzu- CLASS-VP

Equipamento: Balança Analítica: AG 285 Mettler Toledo / Patrimônio: F-INCQS 6255

Subst. Química de Referência (SQR): Losartana -USP (Fabricante/Lote): H1M331

Valor declarado no rótulo: 99,80%

Massa pesada SRQ1: 12,53 mg Massa pesada SQR 2: 12,51 mg

Concentração final SQR1: 250,1 mg/mL SQR 2: 249,70 mg/mL

Diluição do SQR e Amostra: 12,5 mg /50 mL =250,0 mg/mL

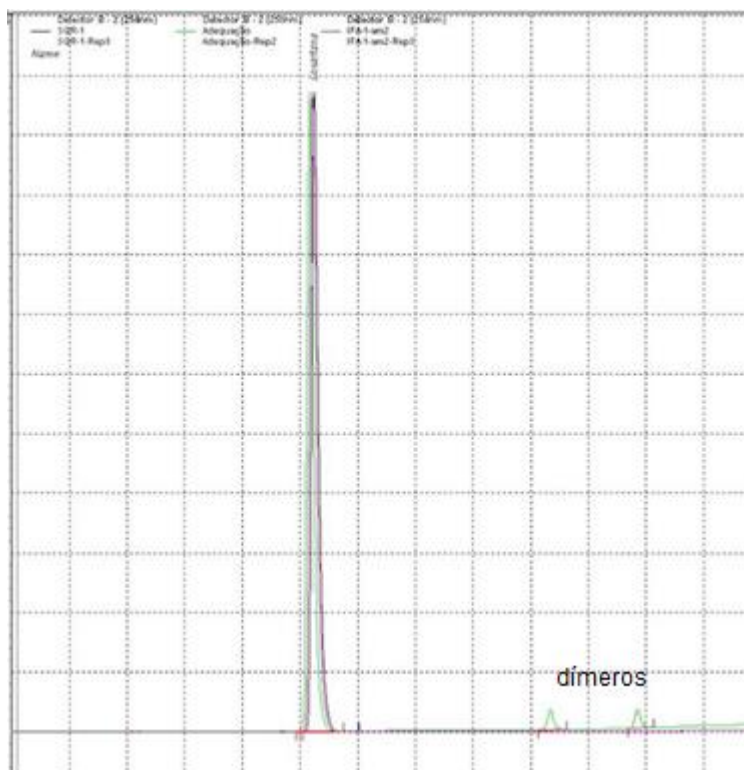
Substância Química de Referência	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Fator de correção
SQR1	250,1	4486394	4468461	F1-17866,783047
		4448551		
		4455300		
		4485840		
		4463340		
SQR2	249,7	4471341	4570273	F2- 18247,527562
		4559282		
		4589180		
		4562356		
Relação entre Fatores: Fator 1 / Fator 2 = 0,98		Critério: Relação deve compreender o intervalo de 0,98 e 1,02. Caso a Relação esteja fora desse intervalo deve-se pesar outro padrão		

Cálculo: Teor (%) = [(Área Am / Área Pd₁) x (Conc Pd₁ / Conc Am)] X Teor do Padrão

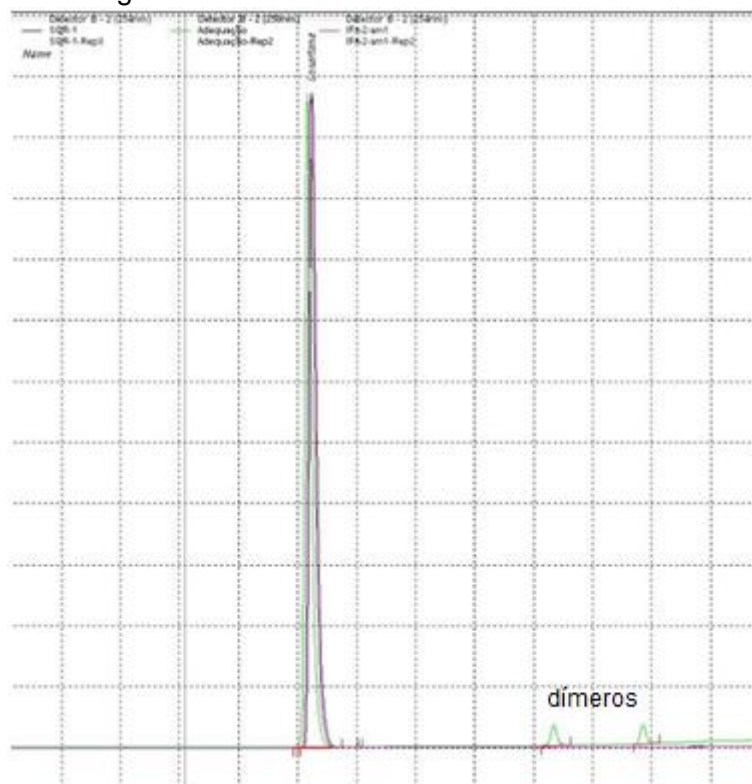
Amostra	Concentração (mg/mL)	Área	Média das Áreas	Teor (%)
Amostra 1	251,8	4510192	4501003,7	100,05
		4503431		
		4489388		
Amostra 2	247,8	4422099	4417603	99,78
		4407361		
		4423349		
Amostra 3	250,6	4487195	4476151	99,97
		4471797		
		4469461		

APÊNDICE D –Cromatogramas (CLAE) dos IFAS

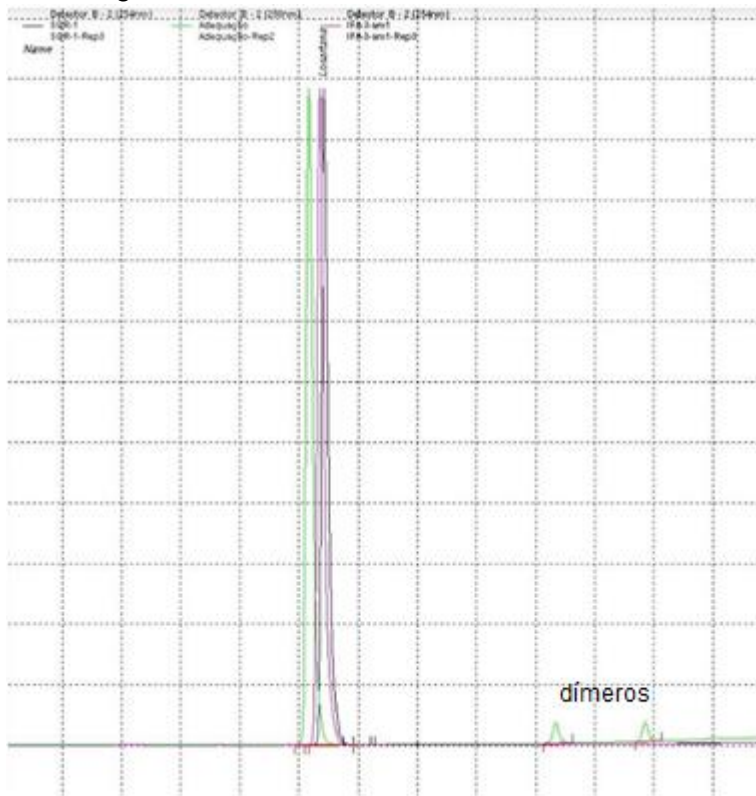
Cromatograma: IFA 1



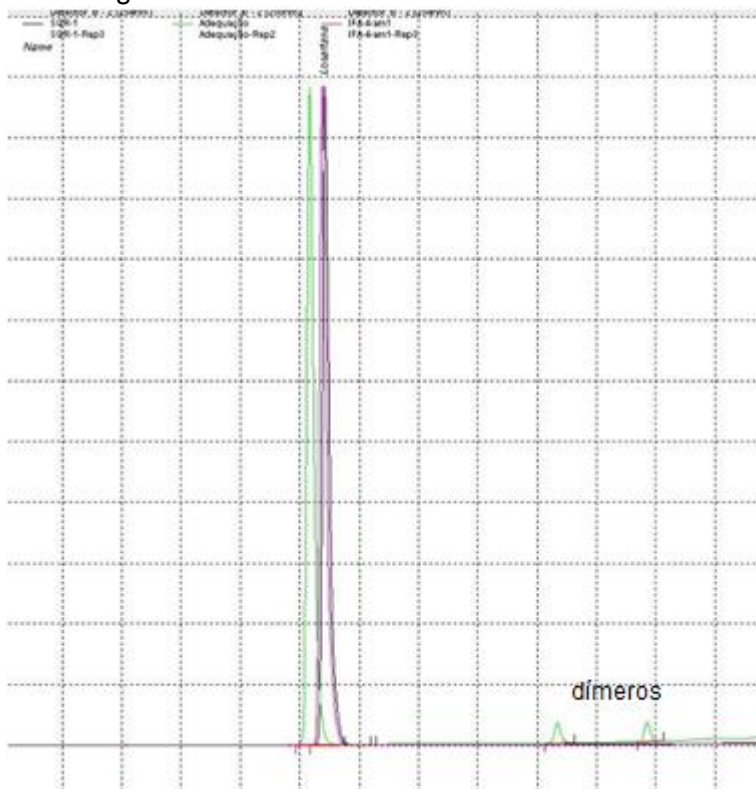
Cromatograma: IFA 2



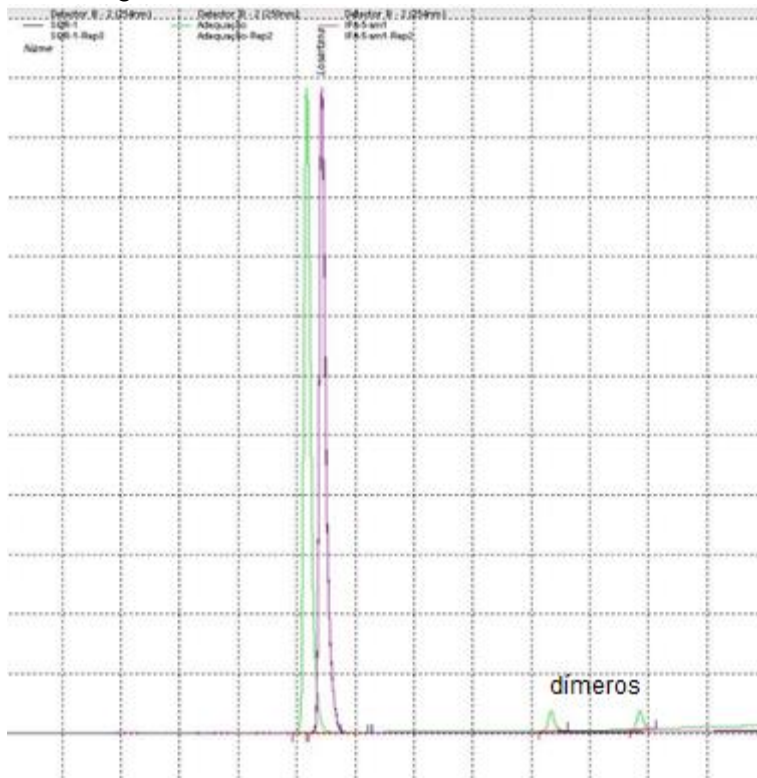
Cromatograma: IFA 3



Cromatograma: IFA 4

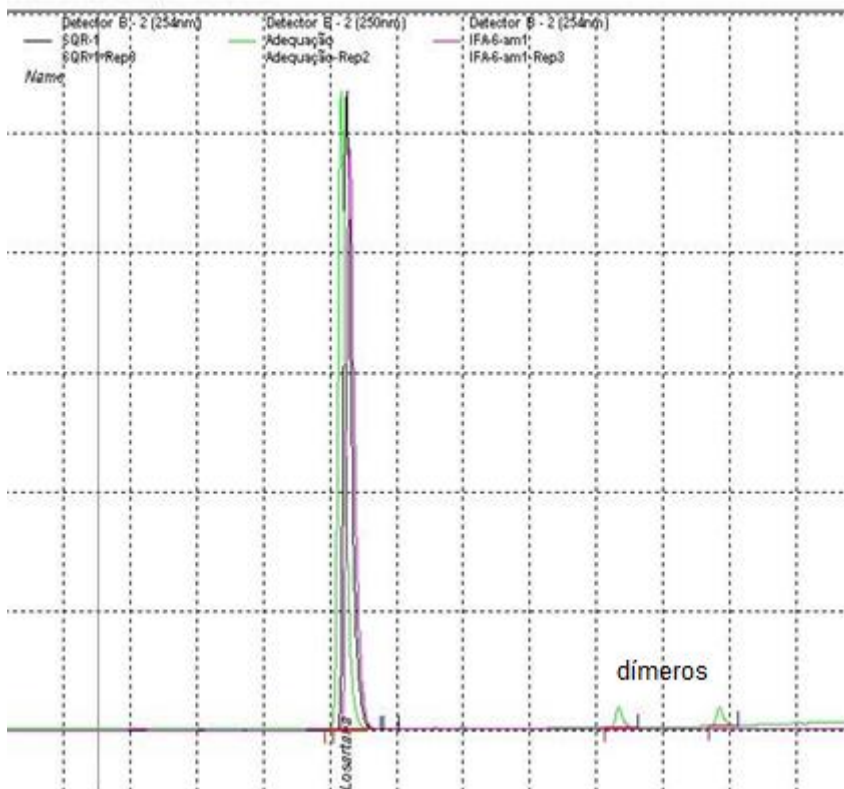


Cromatograma: IFA 5

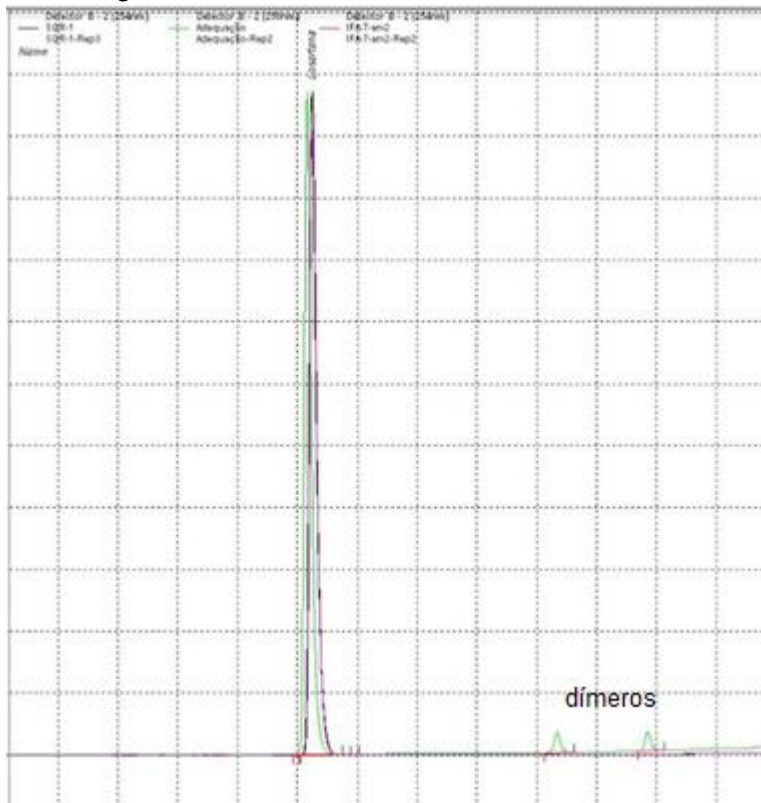


Cromatograma: IFA 6

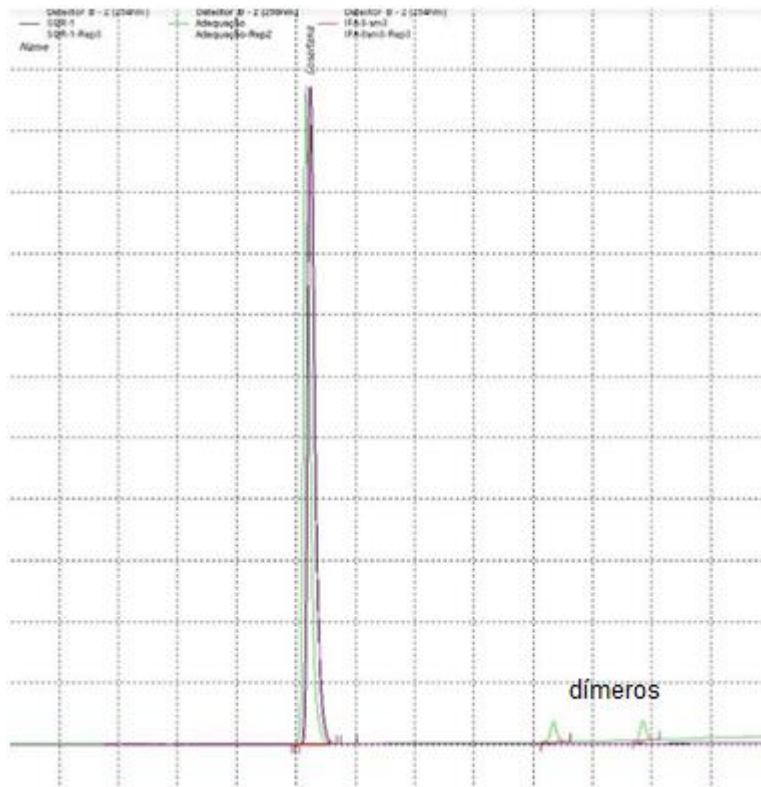
me: 1.52461 Minutes - Amplitude: 0.002 mAu



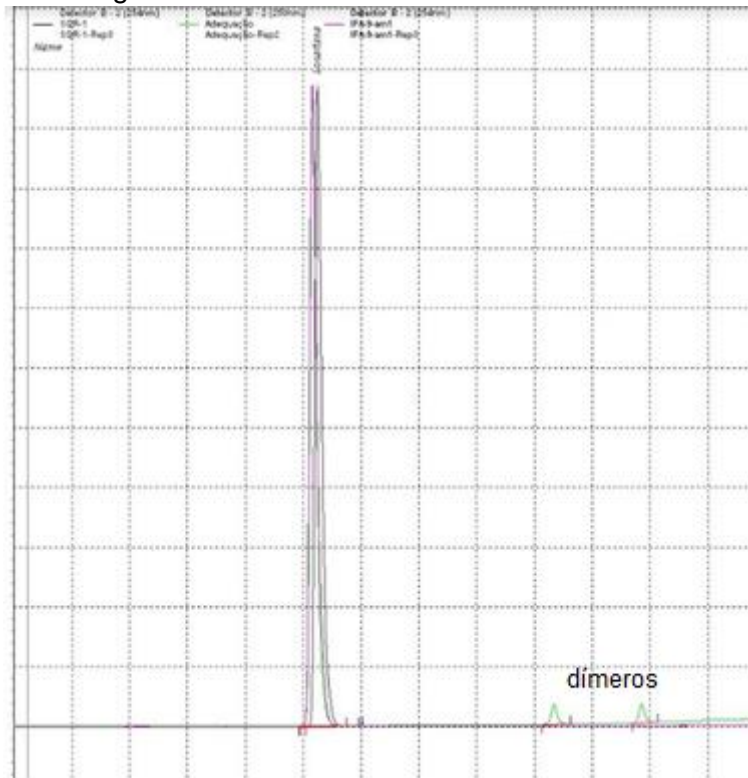
Cromatograma: IFA 7



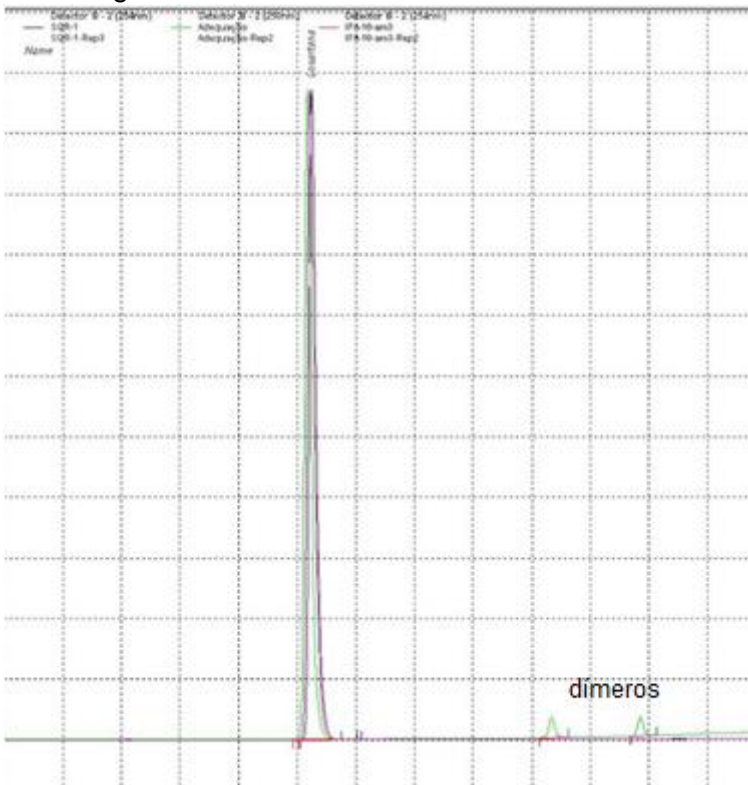
Cromatograma: IFA 8



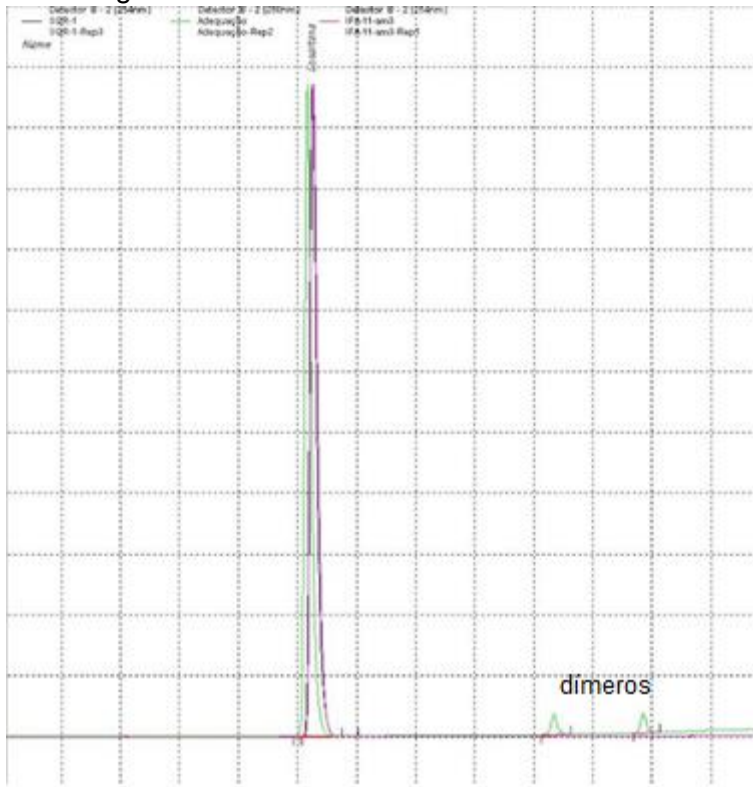
Cromatograma: IFA 9



Cromatograma: IFA 10

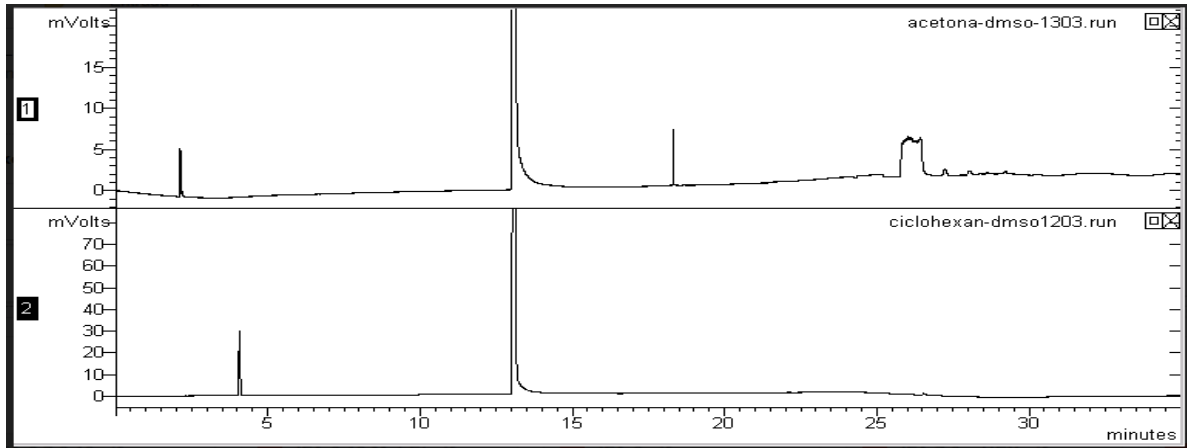


Cromatograma: IFA 11

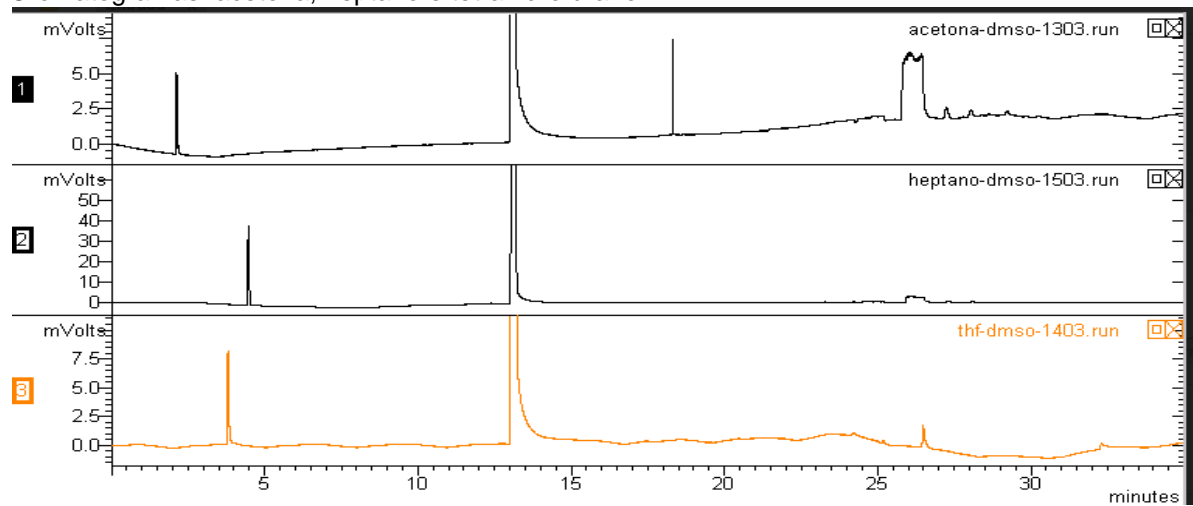


APÊNDICE E – Cromatogramas (CG) dos IFAS e solventes

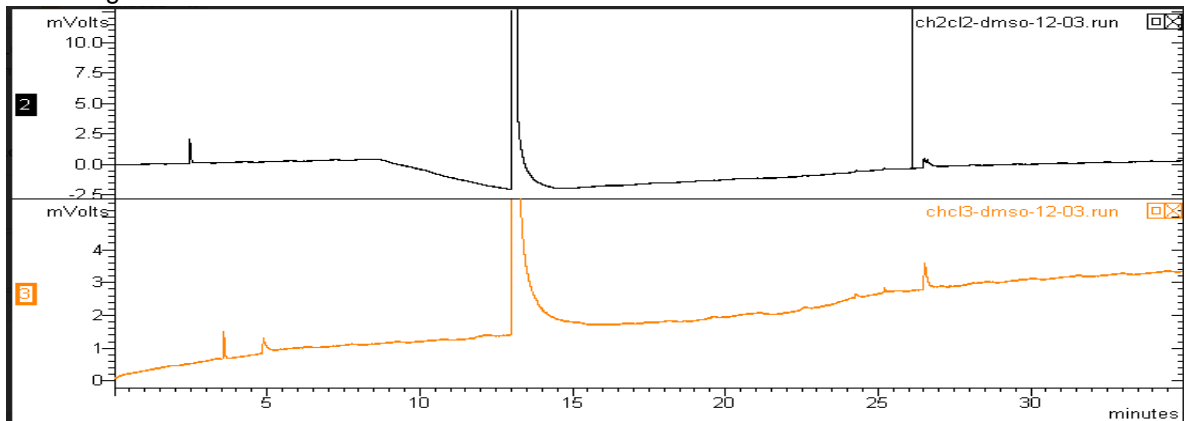
Cromatogramas: acetona e ciclohexano



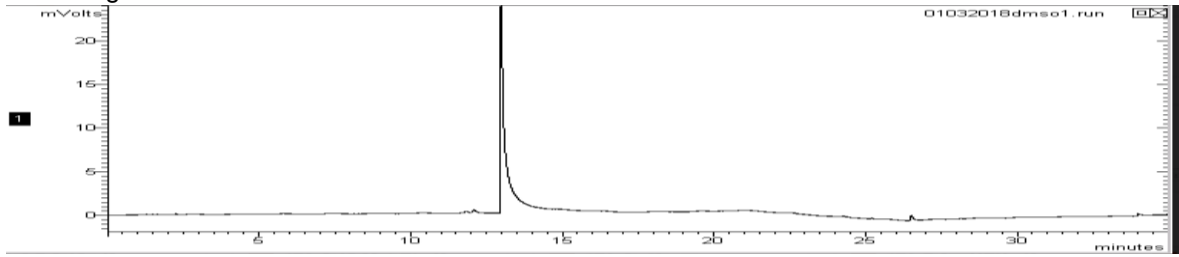
Cromatogramas: acetona, heptano e tetrahydrofurano



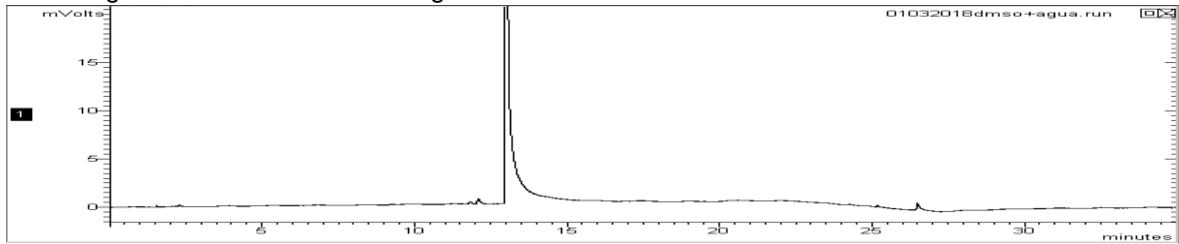
Cromatogramas: diclorometano e clorofórmio



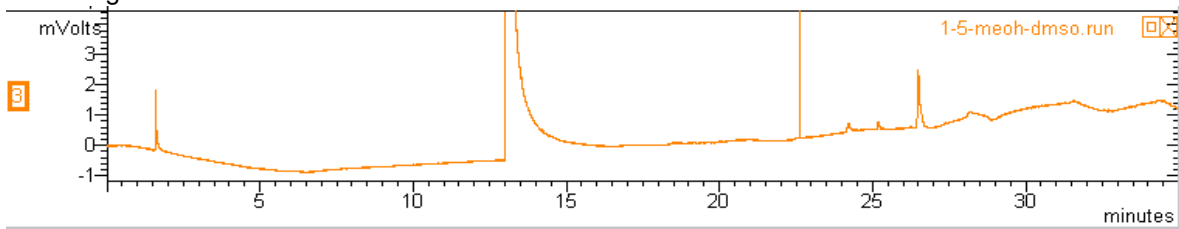
Cromatograma: dimetilsufóxido



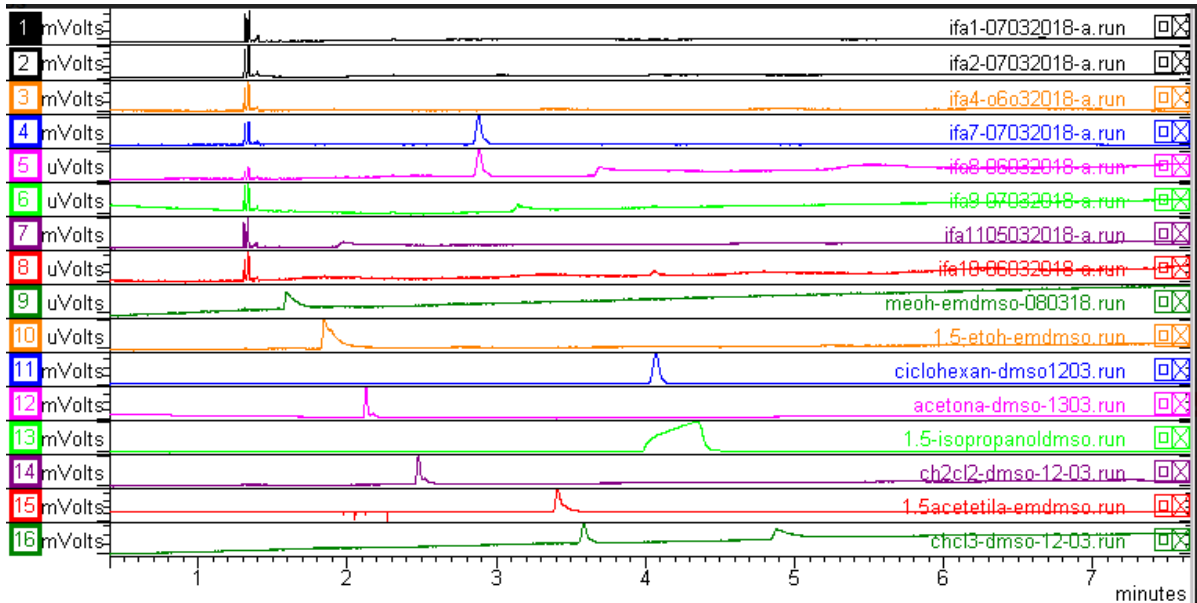
Cromatogramas: dimetilsufóxido + água



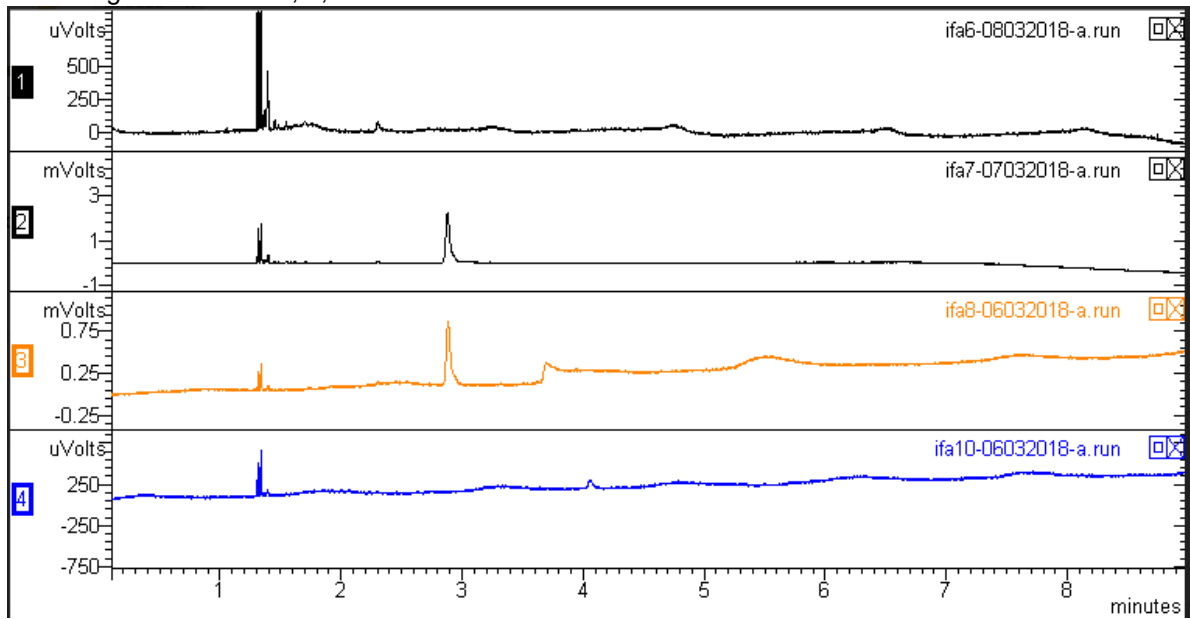
Cromatograma: metanol + dimetilsufóxido



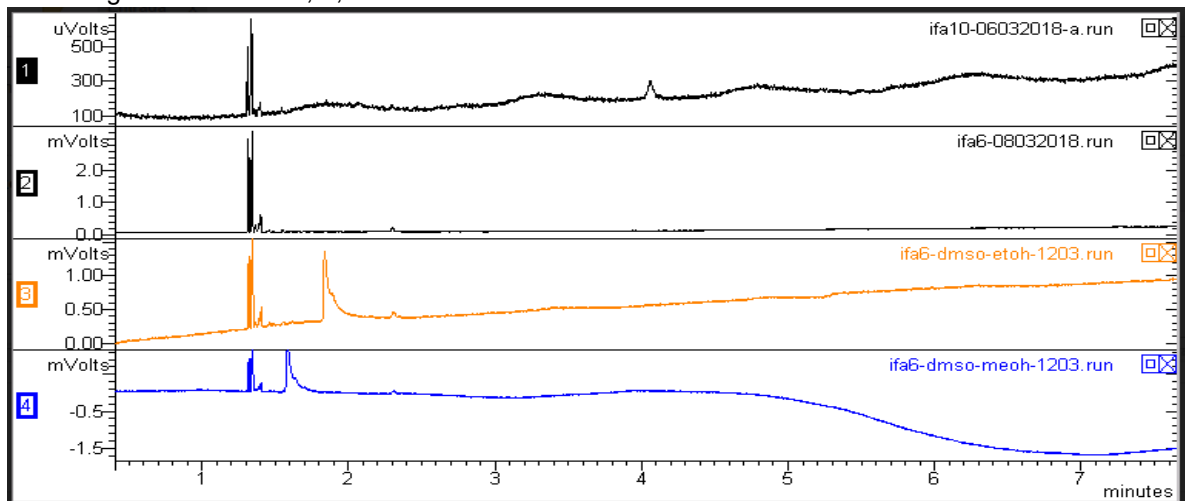
Cromatogramas: IFAS 1, 2, 4, 7, 8, 9, 10, 11, metanol, etanol, ciclohexano, acetona, isopropanol, diclorometano, acetato de etila e clorofórmio



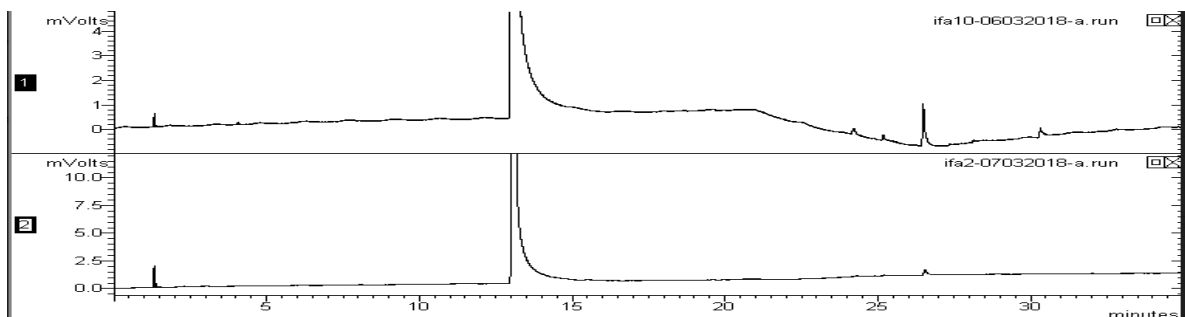
Cromatogramas: IFAS 6, 7, 8 e 10



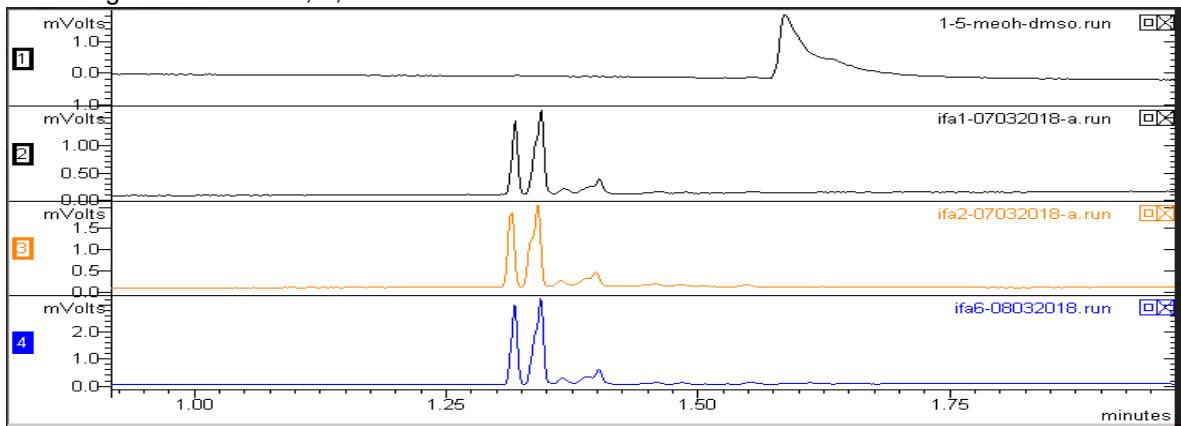
Cromatogramas: IFAS 10, 6, 6 em dimetilsulfóxido + etanol e 6 em dimetilsulfóxido + metanol



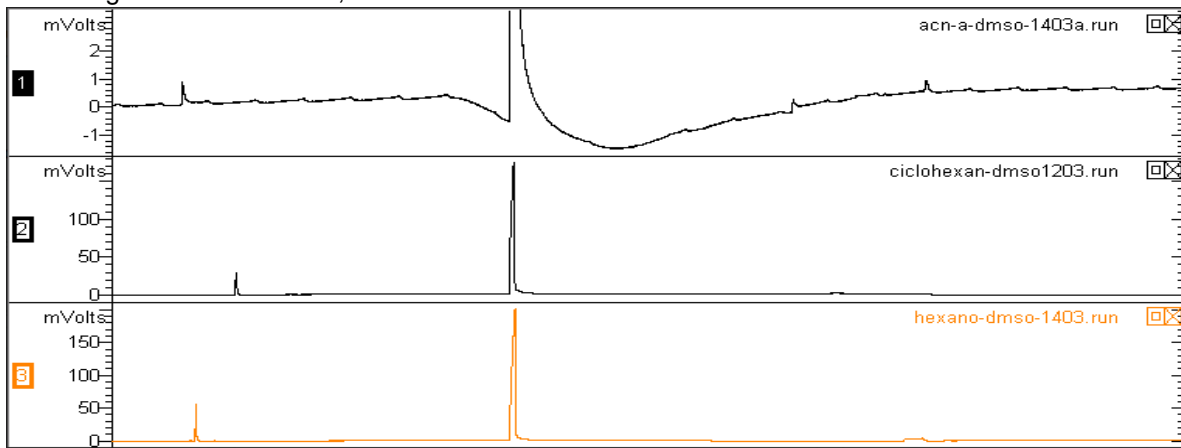
Cromatogramas: IFAS 10 e 2



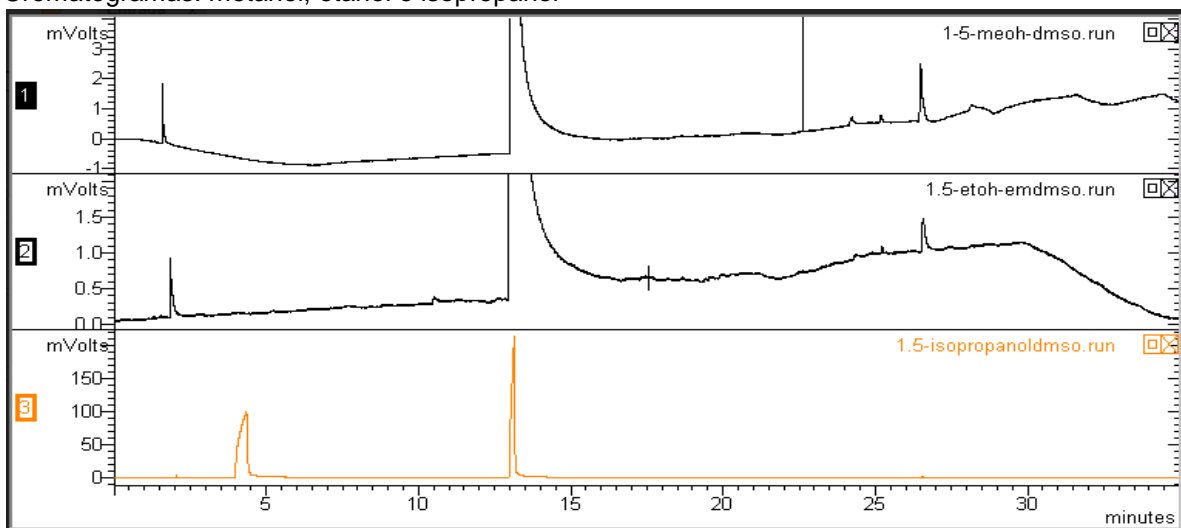
Cromatogramas: IFAS 10, 2, 6 e metanol + dimetilsulfóxido



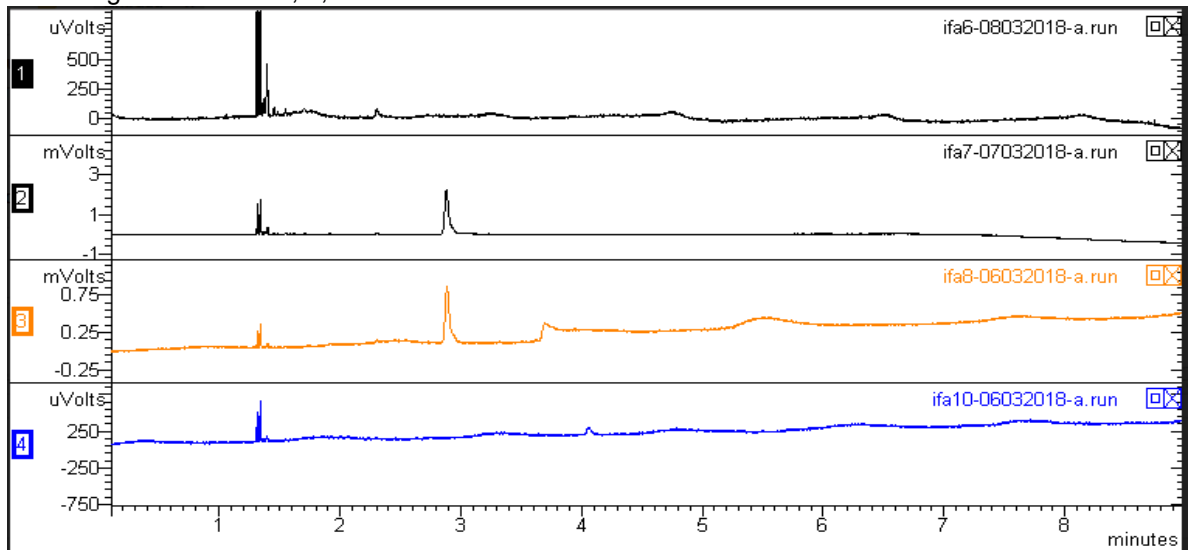
Cromatogramas: acetonitrila, ciclohexano e hexano



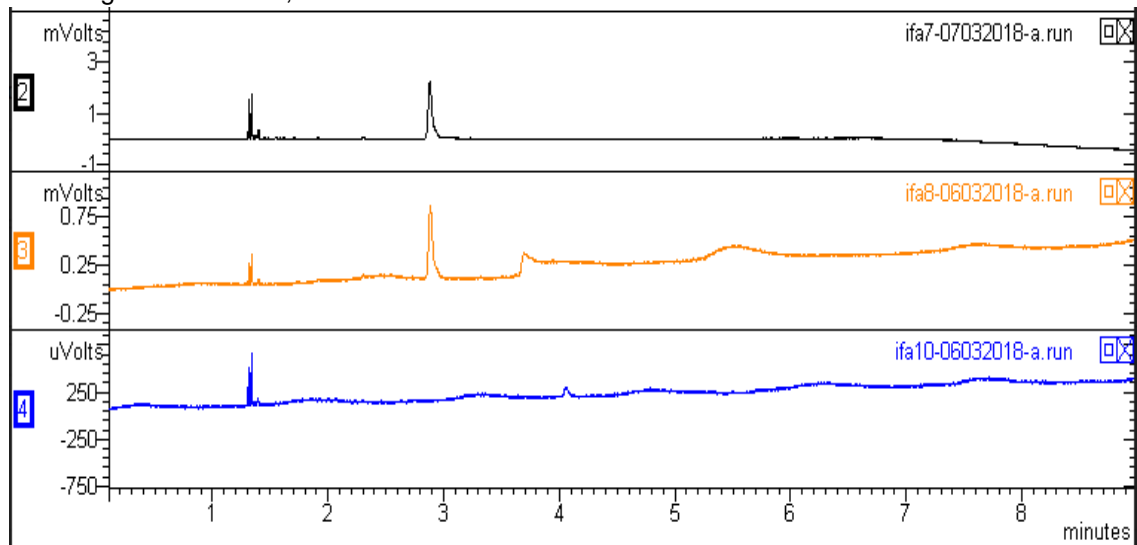
Cromatogramas: metanol, etanol e isopropanol



Cromatogramas: IFAS 6, 7, 8 e 10

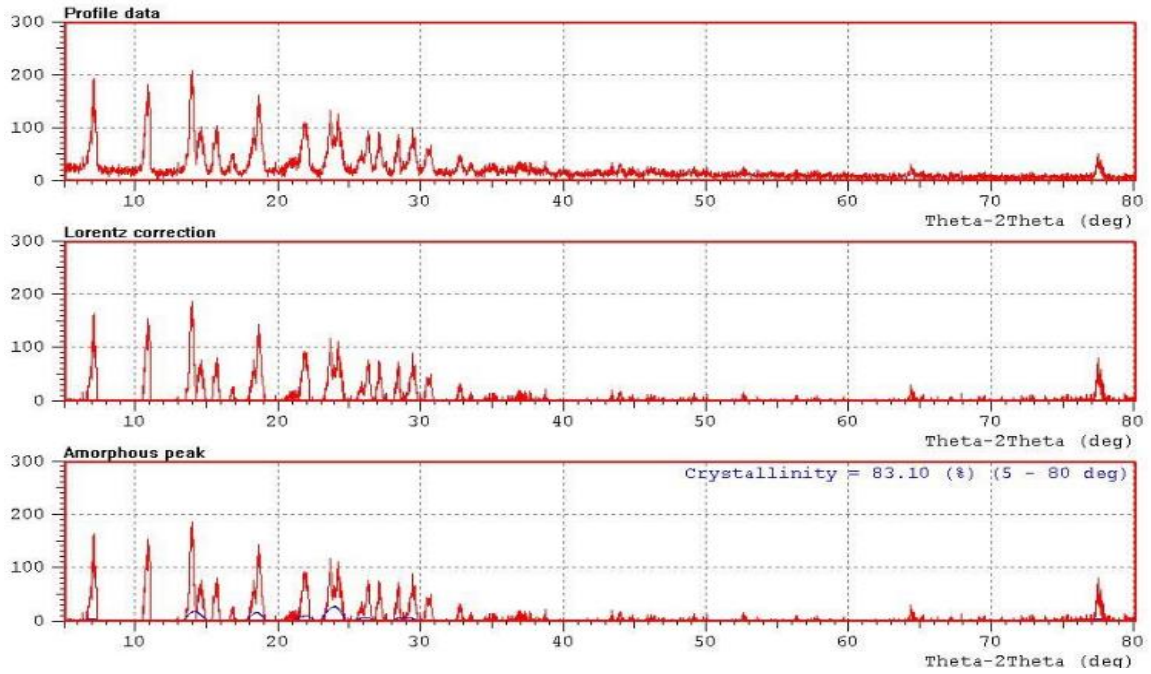


Cromatogramas: IFAS 7, 8 e 10

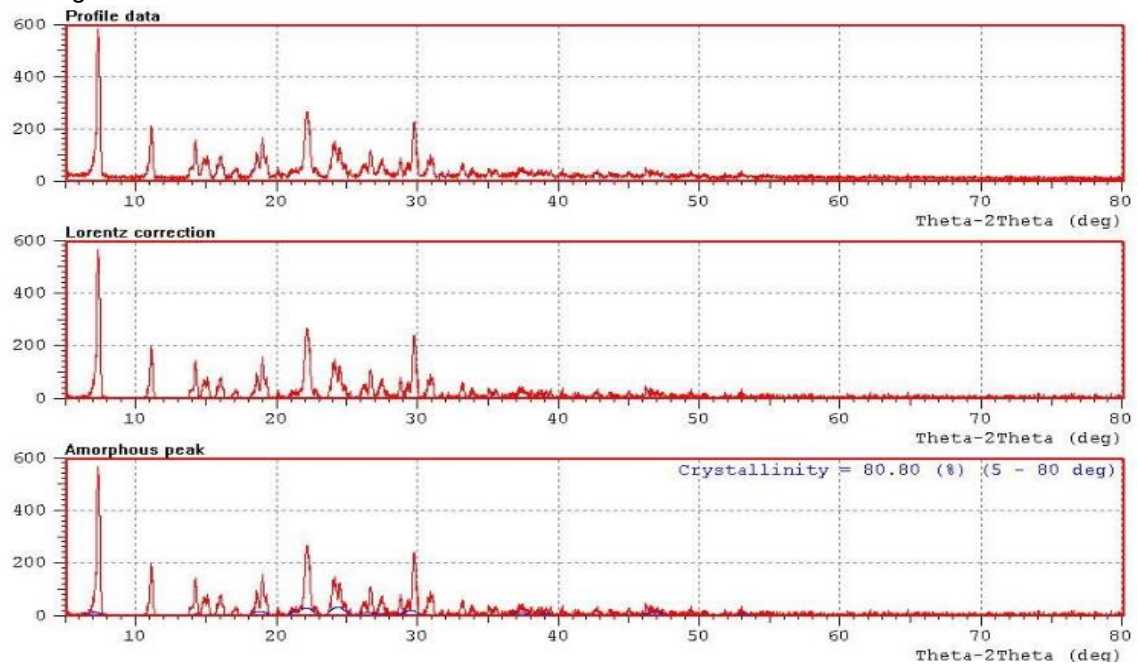


APÊNDICE F – Difratomogramas dos IFAS

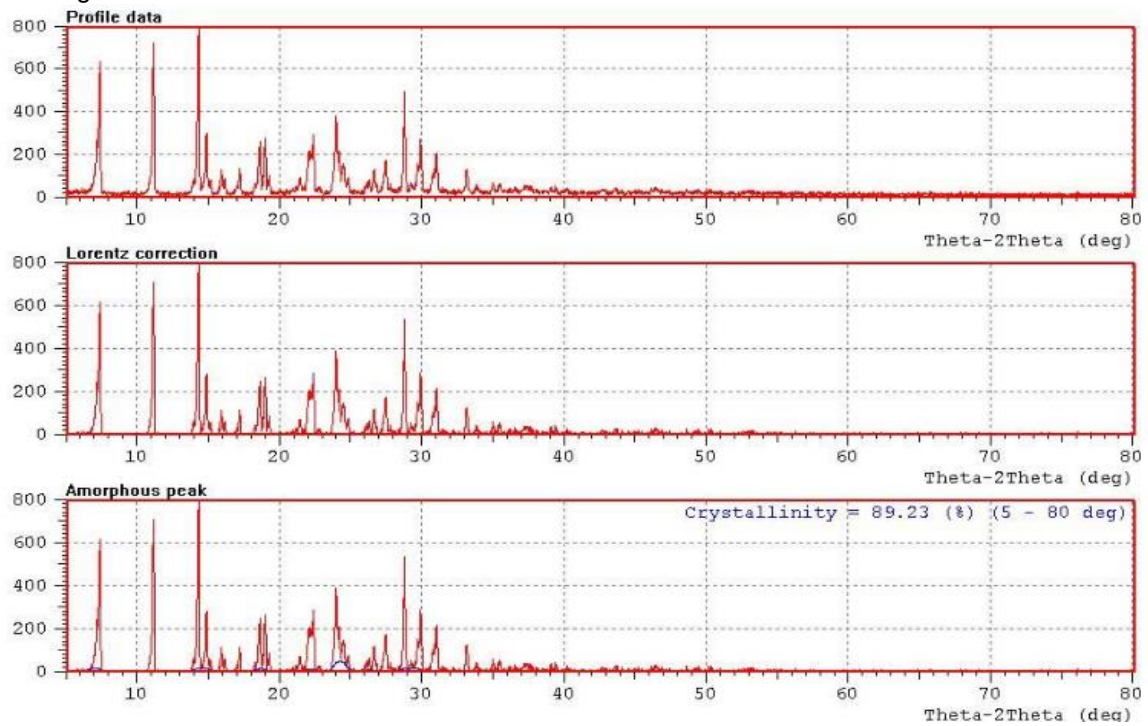
Difrátograma IFA 1



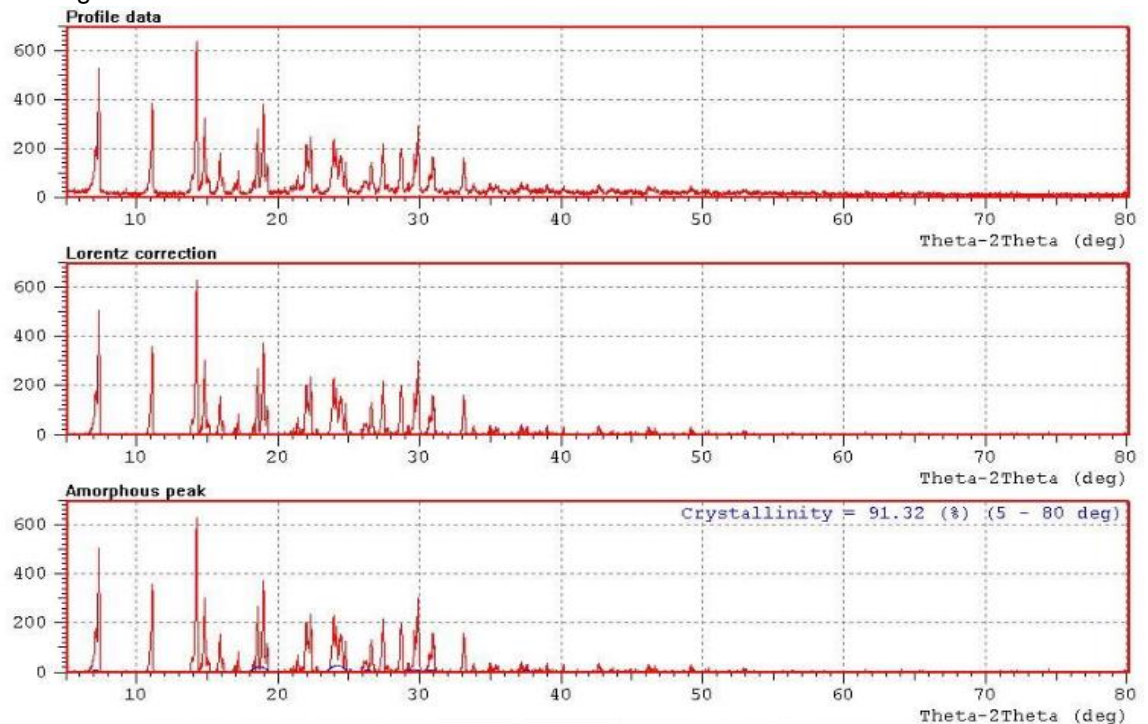
Difrátograma IFA 2



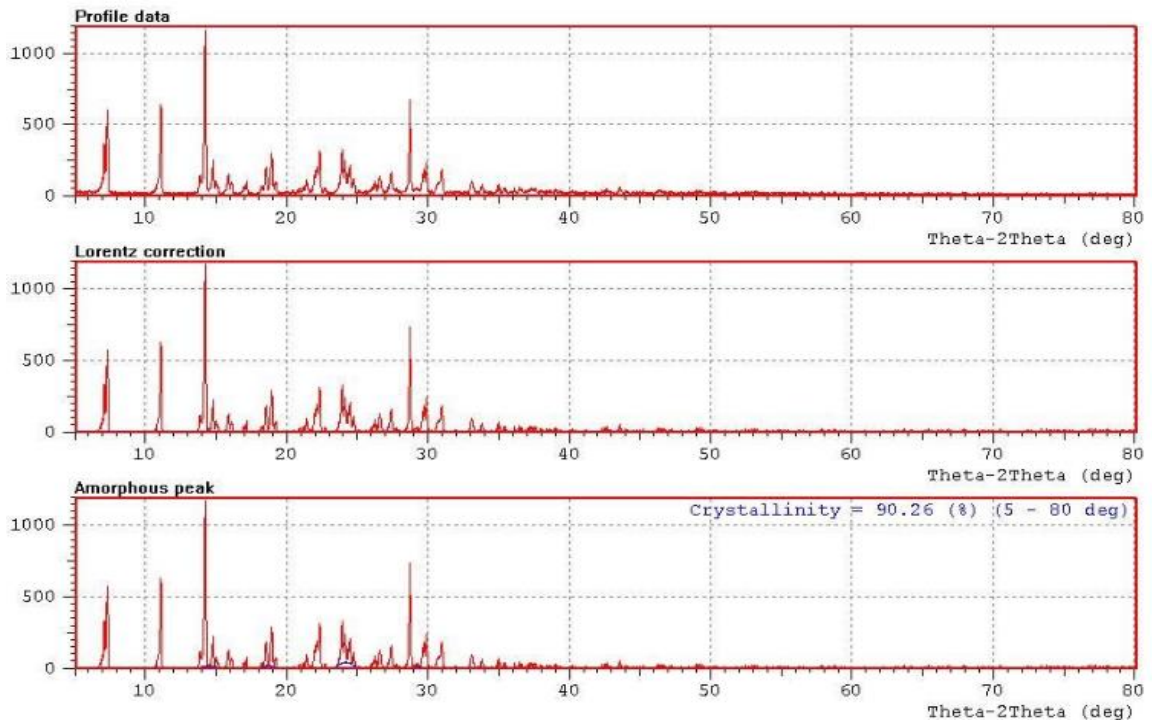
Difratograma IFA 3



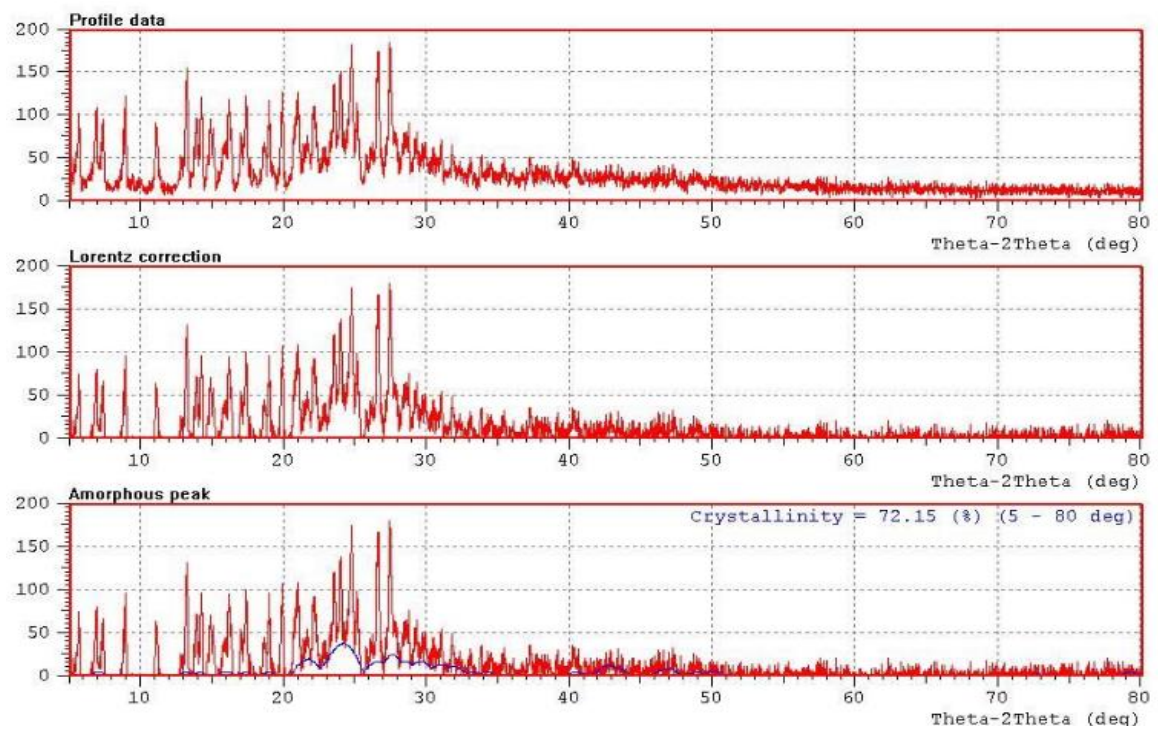
Difratograma IFA 4



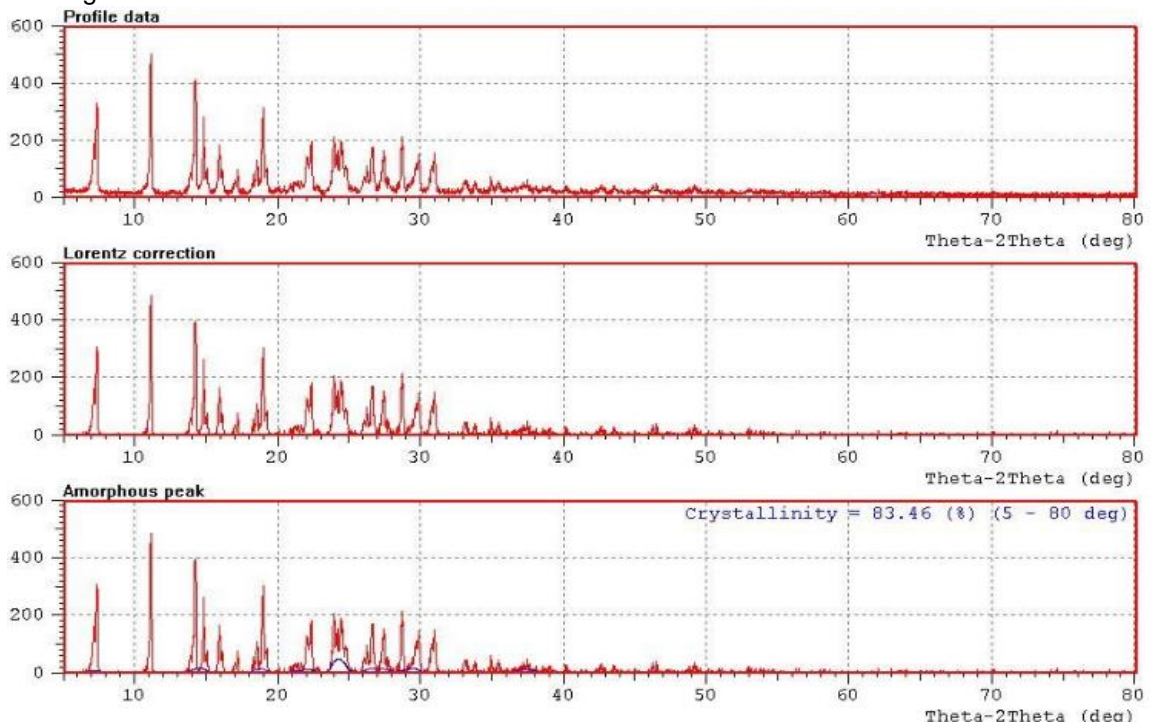
Difratograma IFA 5



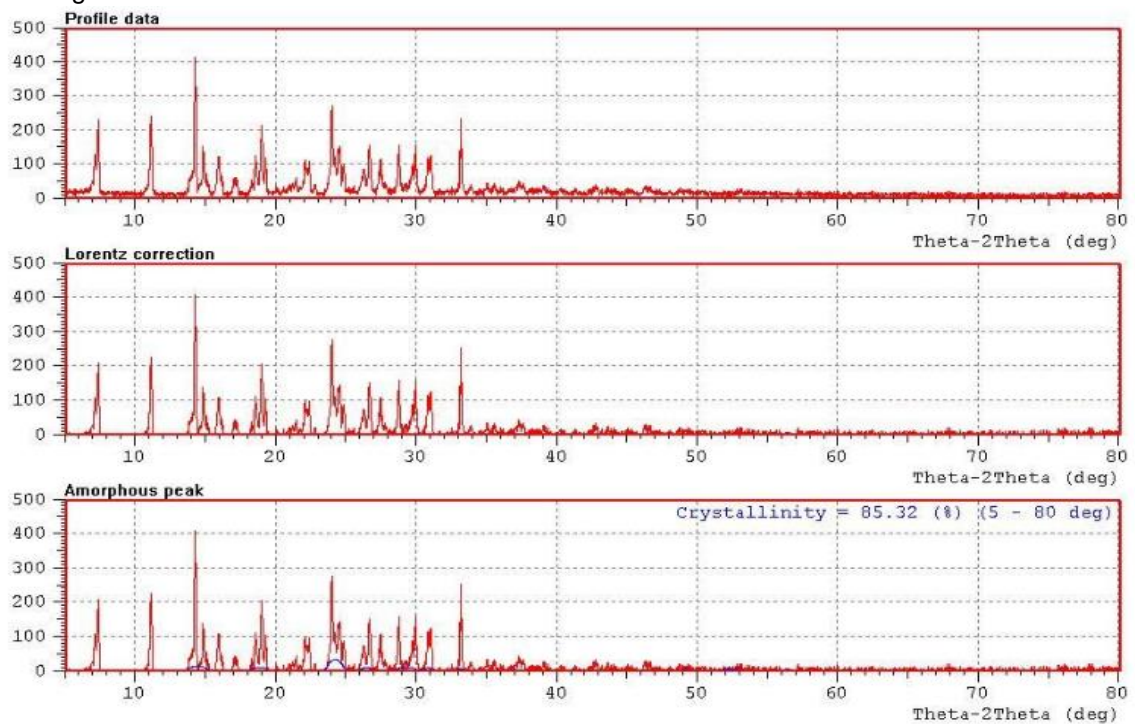
Difratograma IFA 6



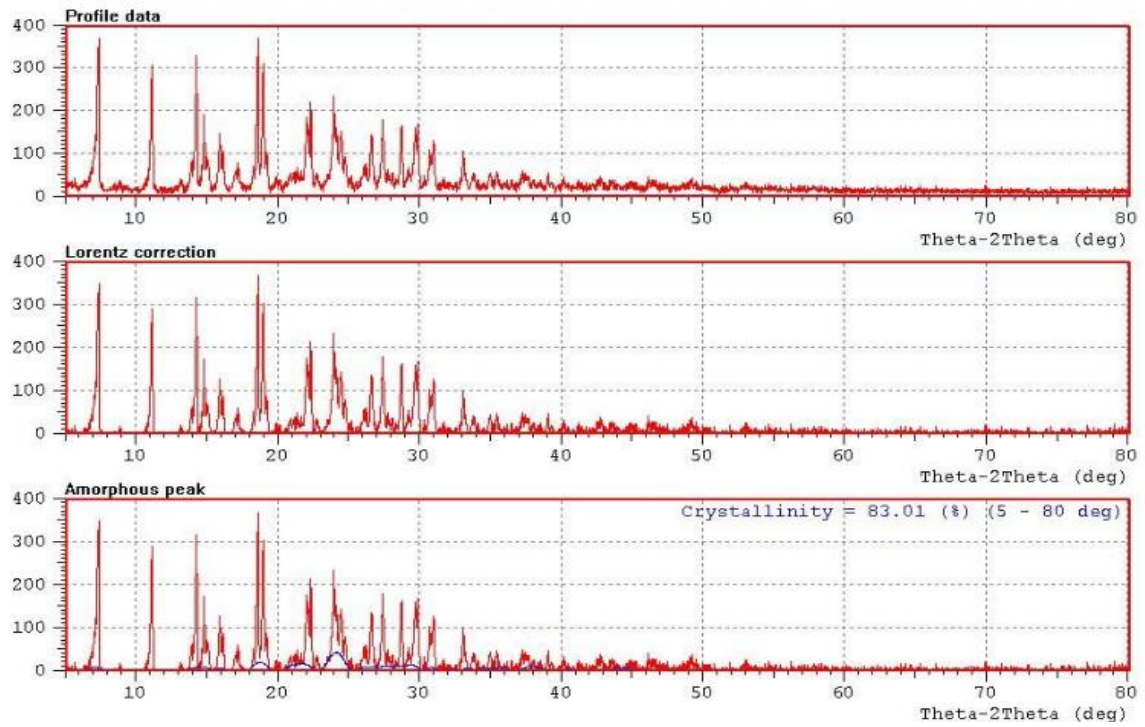
Difratograma IFA 7



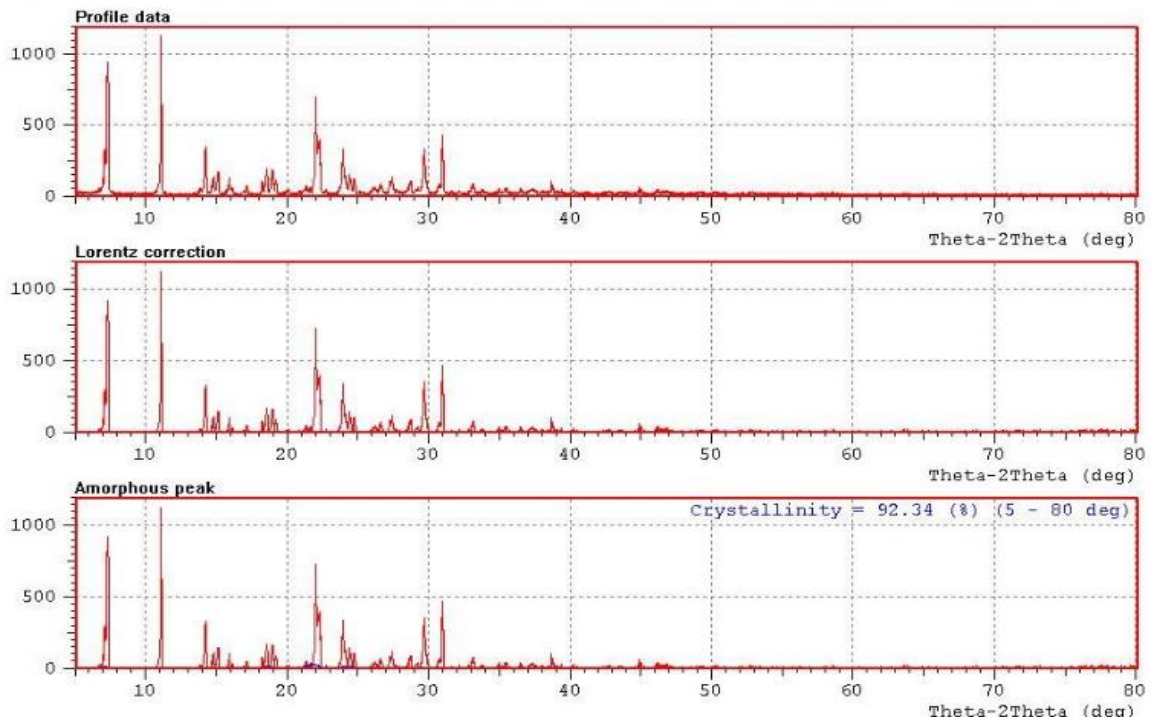
Difratograma IFA 8



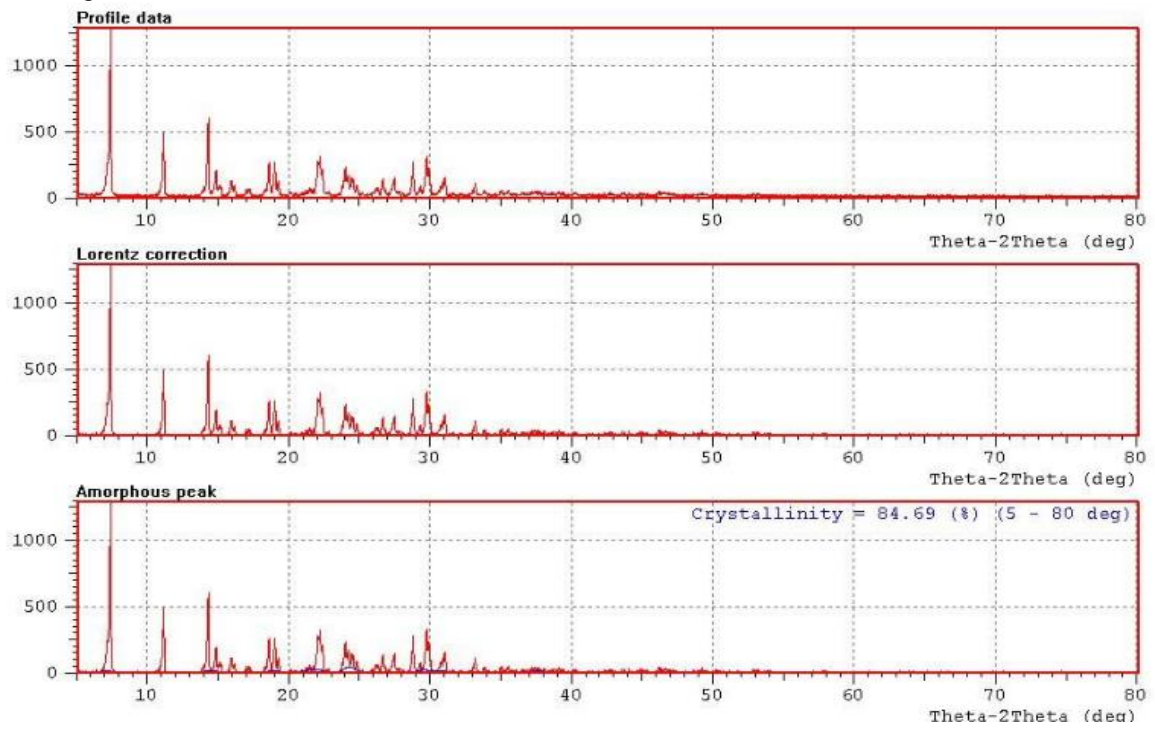
Difratograma IFA 9



Difratograma IFA 10



Difratograma IFA 11



APÊNDICE G – Perda por dessecação

Perda por dessecação (IFA 6)

(estufa a 130 °C por 4 horas)

Dados:

Pesa-filtro vazio (g)	Peso da amostra (g)	Pesa-filtro dessecado (g)
1- 9,25330	0,0502	9,29828
2- 9,74181	0,0504	9,78706

Pesa-filtro + amostra (g)	Peso da amostra dessecada (g)
1- 9,30350	0,00522
2- 9,79221	0,00515

Calculo: (peso da amostra dessecada) / (peso da amostra) x 100


$$1- (0,00522/0,0502) \times 100 = 10,3984$$

$$2- (0,00515/0,0504) \times 100 = 10,2182$$

Média: 10,3083 %

APÊNDICE H – Titulação por Karl Fisher

Titulação Karl Fischer-rep 1

	ID da licença	12638140	Program version tiamo 2.5 - 116
	Nome do	INCQS-PC	
	Usuário	INCQS	2018-03-21 10:37:07 UTC-3

Results report

Determination

Method	Teor de água KFV
Method saving date	2017-05-09 09:36:50 UTC-3
Method version	4
Method state	original
Determination start	2018-03-21 10:10:31 UTC-3
Determination state	original
Determination version	1
Run number	7
User (full name)	
User (short name)	INCQS

Sample data

Número SGA	
Nome da Amostra	Losartana Potássica - IFA 6
Quantidade de Amostra	* 0,1083 g


Pontos de Equivalência (EPs)

KFT Ipol	KFT Ipol.1
EP1	2,6450 mL incorreto s

Resultados

Teor de Água	10,1892 %
--------------	-----------

Titulação Karl Fischer-rep 2

	ID da licença	12638140	Program version tiamo 2.5 - 116
	Nome do	INCQS-PC	
	Usuário	INCQS	2018-03-21 10:37:55 UTC-3

Results report

Determination

Method	Teor de água KFV
Method saving date	2017-05-09 09:36:50 UTC-3
Method version	4
Method state	original
Determination start	2018-03-21 10:21:26 UTC-3
Determination state	original
Determination version	1
Run number	8
User (full name)	
User (short name)	INCQS

Sample data

Número SGA	
Nome da Amostra	Losartana Potássica - IFA 6
Quantidade de Amostra	* 0,1032 g

Pontos de Equivalência (EPs)

KFT Ipol	KFT Ipol.1
EP1	2,4800 mL incorreto s

Resultados

Teor de Água	10,0257 %
--------------	-----------

Titulação Karl Fischer-rep 3



ID da licença 12638140
 Nome do INCQS-PC
 Usuário INCQS

Program version tiamo 2.5 - 116

2018-03-21 10:39:08 UTC-3

Results report

Determination

Method Teor de água KfV
 Method saving date 2017-05-09 09:36:50 UTC-3
 Method version 4
 Method state original
 Determination start 2018-03-21 10:29:48 UTC-3
 Determination state original
 Determination version 1
 Run number 9
 User (full name)
 User (short name) INCQS

Sample data

Número SGA
 Nome da Amostra Losartana Potássica - IFA 6
 Quantidade de Amostra * 0,0991 g

Pontos de Equivalência (EPs)

KFT Ipol KFT Ipol.1
 EP1 2,5110 mL incorreto s

Resultados

Teor de Água 10,5710 %

Carta controle IFA 6

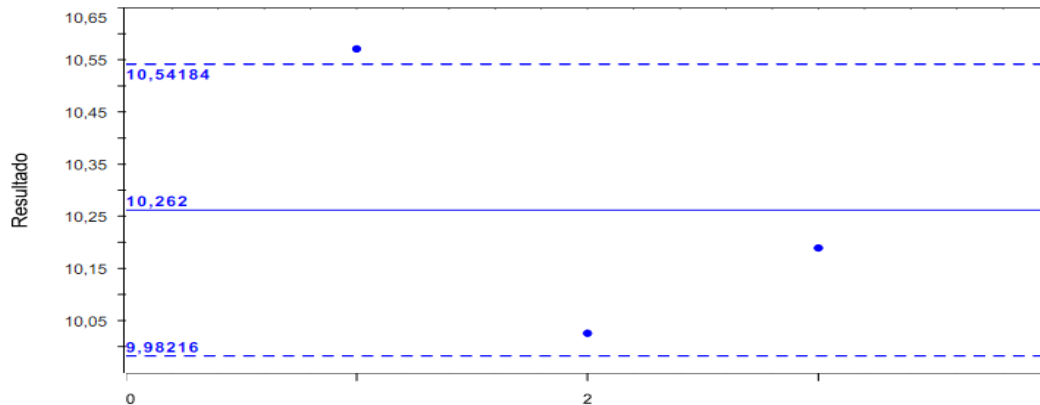
tiamo 2.5 Build 116
 Código da licença: 12638140

Nome do computador: INCQS-PC

Usuário (nome): INCQS
 Impresso: 2018-03-21 10:39:24 UTC-3

Carta de controle

Comentário



Classificando: Início da determinação, diminuindo
 1 = 2018-03-21 10:29:48 UTC-3 3 = 2018-03-21 10:10:31 UTC-3

Estatísticas

Média:	10,262 %	Mínimo:	10,0257 %
s(abs):	0,27984 %	Máximo:	10,571 %
s(rel):	2,73 %	n:	3