

# Produção e controle de qualidade de comprimidos de Captopril contendo 12,5 mg

## *Production and quality control of Captopril tablets containing 12,5 mg*

***Nathalia Emilly Guimarães Jardim***

Graduanda do curso de Farmácia (UNIPAM).

E-mail: [nathaliaeguimaraes@hotmail.com](mailto:nathaliaeguimaraes@hotmail.com)

***Larissa Costa Keles de Almeida***

Professora orientadora (UNIPAM).

E-mail: [larissa@unipam.edu.br](mailto:larissa@unipam.edu.br)

***Douglas Cardoso Brandão***

Coorientador; Mestre em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília - UnB (2017).

E-mail: [douglasbrandao10@hotmail.com](mailto:douglasbrandao10@hotmail.com)

---

**Resumo:** Comprimidos orais são formas farmacêuticas sólidas geralmente obtidas através da combinação de fármacos e de excipientes adequados. O presente trabalho teve como objetivo principal desenvolver, produzir e avaliar a qualidade de comprimidos contendo 12,5 mg de Captopril. Foram desenvolvidos 5 lotes de bancada (F1-F5) e foram realizados testes para avaliação de fluidez e compressibilidade nas formulações F4 e F5 para comparação e orientação em relação à escolha da melhor formulação. Após, a formulação F5 foi comprimida em compressora rotativa e os comprimidos obtidos foram avaliados em relação aos testes de Controle de Qualidade em triplicata, de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira 5<sup>o</sup> ed. Os resultados dos testes de Controle de Qualidade dos comprimidos de F5 permitiram concluir que a formulação cumpriu todos os testes especificados. Podemos concluir que o processo de desenvolvimento e fabricação dos comprimidos de Captopril foram efetuados adequadamente, atendendo a todas as expectativas visadas.

**Palavras-chave:** Captopril. Fabricação de comprimidos. Controle de qualidade.

**Abstract:** Oral tablets are solid pharmaceutical forms generally obtained through the combination of drugs and suitable excipients. The main objective of this study was to develop, produce and evaluate the quality of tablets containing 12.5 mg of Captopril. Five bench batches (F1-F5) were developed and tests were carried out to evaluate fluidity and compressibility in formulations F4 and F5 for comparison and orientation in relation to the best formulation choice. Afterwards, F5 formulation was compressed in a rotary compressor and the obtained tablets were evaluated in relation to Quality Control tests in triplicate according to the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia 5th Edition. The Quality Control test results of F5 tablets showed that the formulation completed all the specified tests. We can conclude that Captopril tablet development and production processes were carried out adequately, meeting all targeted expectations.

**Keywords:** Captopril. Production of tablets. Quality control.

## 1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pode estar associada ou mesmo fazer parte de um conjunto de fatores de risco metabolicamente interligados, os quais determinarão a presença futura de complicações cardiovasculares (MARTE; SANTOS, 2007).

Apesar dos avanços no tratamento, apenas a minoria dos pacientes hipertensos apresenta controle sobre a doença (MARTELLI; LONGO; SERIANI, 2008), considerada então um problema de saúde pública por sua magnitude, risco e dificuldades no seu controle. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2006).

A regulação da pressão arterial é uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, dependendo das ações integradas dos sistemas cardiovasculares, renal, neural e endócrino, estando relacionada a mecanismos fisiopatológicos que envolvem o remodelamento vascular das artérias de resistência, envolvidos na gênese da hipertensão arterial promovidos pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SANJULIANI, 2002; MARTE; SANTOS, 2007).

Há dois tipos de tratamento para a hipertensão arterial, o tratamento não farmacológico, baseado em modificações do estilo de vida, e o tratamento medicamentoso, como, por exemplo, os anti-hipertensivos. Esses tratamentos podem ser trabalhados juntos, dependendo do grau de risco cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, 2006). A escolha de um anti-hipertensivo deve considerar diversos fatores, como as morbidades do paciente, o perfil de efeitos adversos, interação medicamentosa, posologia e até mesmo o preço do fármaco no mercado (MARTELLI; LONGO; SERIANI, 2008).

Pertencente à classe dos anti-hipertensivos, o Captopril é indicado para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética. Esse medicamento diminui a pressão arterial pela diminuição da resistência vascular periférica, suprimindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, agindo como inibidor reversível da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), que hidrolisa a angiotensina I em angiotensina II (HARROLD, 2002).

Para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica, é preciso elaborar várias etapas, como estudos de pré-formulação e formulação propriamente ditos (PEIXOTO *et al.*, 2005). Formulações de comprimidos orais são formas farmacêuticas sólidas, geralmente obtidas por meio da combinação de fármacos e de excipientes adequados. Apresentam como vantagens a precisão na dosagem, a fácil administração, o fácil manuseio, a maior estabilidade, a boa conservação e menor sensação de sabores desagradáveis (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; PEIXOTO *et al.*, 2005).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidades física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, além de ausência de defeitos como falhas, fissuras e contaminação (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Os comprimidos podem ainda sofrer variações entre si, em relação à espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo do

método de fabricação e da finalidade da sua utilização. Durante a produção de comprimidos, esses fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000).

O processo de fabricação de comprimidos pode ser realizado por compressão direta do pó ou por compressão de grânulos, sendo que este deve sofrer uma etapa de granulação prévia (PAULA; RIBEIRO, 2001). A etapa de granulação tem por finalidade modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos em multipartículas maiores (AULTON, 2005).

Os métodos de granulação podem ser divididos em dois tipos: o método por via úmida, cujo processo emprega líquidos aos quais é adicionada a mistura de pós em um granulador, que, sob agitação, forma granulados úmidos; e o método a seco, que envolve a compactação da mistura de pós em máquinas. A partir da obtenção de granulados, por via úmida ou via seca, segue-se à etapa de compressão para a obtenção dos comprimidos (AULTON, 2005; TOMOKANE, 2005).

A compressão direta é o método preferido devido à sua simplicidade e rapidez. Esse termo é usado para o processo pelo qual comprimidos são diretamente compressíveis, a partir de misturas de pós da substância medicamentosa e excipientes adequados (TOMOKANE, 2005).

A avaliação da qualidade de comprimidos representa uma etapa imprescindível para que haja a liberação do medicamento para o mercado em condições que garantam a segurança, a eficácia terapêutica e a qualidade do produto, durante todo o prazo de validade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JÚNIOR, 2000; PEIXOTO *et al.*, 2005). Comprimidos devem satisfazer a algumas especificações, tais como peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento (PEIXOTO *et al.*, 2005).

O objetivo geral da pesquisa foi desenvolver comprimidos de Captopril de 12,5mg pelo método de compressão direta e realizar ensaios de controle de qualidade, a fim de se avaliarem as características físico-químicas do medicamento fabricado.

## 2 METODOLOGIA

O estudo foi realizado nos laboratórios de Tecnologia Farmacêutica e Controle de Qualidade, localizados no bloco D, do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, na cidade de Patos de Minas – Minas Gerais.

### 2.1 PREPARO DA FORMULAÇÃO

Foram desenvolvidas e avaliadas cinco formulações testes de captopril pó 12,5 mg, com peso médio teórico de 200,0 mg.

Após a realização dos cálculos necessários, os constituintes foram pesados em balança de marca e modelo Gehaka BK100 tamisados em tamis nº 42 da série Tyler e misturados, exceto os lubrificantes, em Misturador em VL em aq por 20 minutos. Após esse tempo, os lubrificantes foram adicionados e procedeu-se a mistura por mais 5 minutos. A mistura foi embalada e devidamente identificada para posterior compressão em compressora rotativa LemaqMini Express LM8 com conjunto de punções de 7,0mm.

## 2.2 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Antes de um fármaco ser transformado em uma forma farmacêutica, é essencial que ele seja química e fisicamente caracterizado. Essa informação fornece a base de conhecimento necessária para a combinação do fármaco com outras matérias-primas para produzir uma forma farmacêutica (ANSEL, 2007).

Realizou-se um estudo em literatura científica sobre os constituintes usados no preparo da formulação. Os resultados encontrados estão dispostos na tabela 1 a seguir:

**Tabela 1** – Resultados da pesquisa sobre excipientes da formulação.

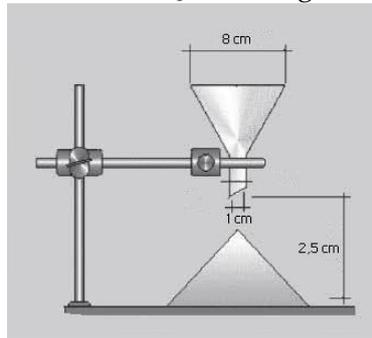
TIPO	FUNÇÃO	CONSTITUENTES
Diluyente	Aumentar o volume de pós, permitindo a obtenção de uma forma farmacêutica de tamanho adequado.	Celulose Microcristalina; Manitol
Desagregante/ Desintegrante	Promovem desintegração de formas farmacêuticas em partículas menores, mais facilmente dispersíveis ou dissolúveis.	Celulose Microcristalina
Lubrificante/ antiaderente	Facilitar a compressão, promover uma melhor ejeção do comprimido, diminuir a adesão do material às matrizes e punções e melhorar o escoamento de pós e granulados.	Talco; Ácido Esteárico; Estearato de Magnésio; Dióxido de Silício Coloidal.
Edulcorante	Conferir sabor doce à preparação.	Sacarina sódica
Flavorizante	Fornecer sabor e odor agradável à preparação.	Aroma de Laranja
Corante	Conferir cor em preparações	Óxido de Ferro Vermelho

**Fonte:** Adaptada de Baracat *et al.*, 2001; Balbani *et al.*, 2006; Silva *et al.*, 2008

### 2.2.1 Ângulo de repouso

O teste de ângulo de repouso foi feito conforme método descrito em Prista, Alves e Morgado (2008). O equipamento utilizado foi montado no laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário de Patos de Minas. Consiste de uma base horizontal com suporte fixo em um dos lados com adaptador para um funil de vidro de 8 cm de diâmetro superior e 1 cm de diâmetro inferior. Junto à haste foi afixada uma escala com a qual foi determinada a altura do cone formado pelo empilhamento do pó que passa através do funil (figura 1).

**Figura 1** — Determinação do ângulo de repouso



**Fonte:** Adaptado de Lamolha e Serra, 2007.

A determinação do ângulo de repouso foi realizada em triplicata utilizando-se 10,0 g de pó. O material foi vertido através do funil de vidro formando um cone. Dividindo, hipoteticamente, o cone em dois triângulos, o cateto oposto ao ângulo da base formado pelo empilhamento de pó corresponde à altura do cone ( $h$ ). O cateto adjacente corresponde à metade da base do cilindro ( $r$ ). A relação trigonométrica entre o cateto oposto (altura) e o cateto adjacente (raio) é a tangente do triângulo que é determinada pela função inversa da tangente, ou seja, pela arquitangente (ANSEL, 2007; PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

**Tabela 2** — Avaliação do ângulo de repouso ( $\alpha$ )

Ângulo de repouso ( $\alpha$ )	Fluxo
0 a 30°	Excelente
31 a 35°	Bom
36 a 40°	Aceitável
41 a 45°	Passável
46 a 55°	Pobre
56 a 65°	Muito pobre
> 65°	Extremamente pobre

**Fonte:** Adaptada de Wells, 2005.

### 2.2.2 Determinação da densidade aparente ( $D_0$ ) e da densidade após compactação ( $D_{1125}$ )

O volume aparente de um pó é igual à soma do volume ocupado pelas suas partículas com o volume de ar intersticial. Esse volume é influenciado pela forma e dimensão das partículas constituintes do pó (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

O volume aparente e o volume após a compactação foram determinados em triplicata, considerando três estágios, segundo descrito na literatura, sendo pesada cerca de 30,0 g de amostra e transferidas para uma proveta de 100,0mL, em triplicata (WELLS, 2005).

No estágio inicial (repouso), o volume ocupado pelo pó será chamado de  $V_0$  (volume aparente antes da compactação ou volume bruto). O estágio intermediário ( $V_{500}$ ) será alcançado após 500 quedas. Para se garantir total arranjo das partículas, as

amostras foram submetidas a mais 725 batidas, representando o estágio final, chamado V1225 (volume aparente após compactação ou volume reduzido).

A diferença entre o volume ocupado no estágio V500 não deve ser maior que 1% em relação ao V1225, garantindo, assim, que não se tenha tido uma alteração significativa no volume ocupado pelo pó. O V0 foi utilizado para se calcular a densidade bruta (d0) e o V1225 foi utilizado para se calcular a densidade após a compactação (d1225). Para se calcular a densidade, foi utilizada a equação a seguir, em que a massa é medida em gramas e o volume em mL, sendo resultado expresso em g/mL (WELLS, 2005):

Onde:

**d:** densidade (g/mL)

**m:** massa (g)

**v:** volume (mL)

$$d = \frac{m}{v}$$

### 2.2.2.1 Cálculo do índice de compressibilidade

O índice de compressibilidade (IC) foi calculado a partir da densidade aparente e da densidade após a compactação, de acordo com a equação a seguir (BANKER; ANDERSON, 2001; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; WELLS, 2005).

Onde:

**d1225:** densidade após a compactação (g/mL)

**d0:** densidade aparente (g/mL)

$$IC \% = \frac{d_{1225} - d_0}{d_{1225}} \times 100$$

**Tabela 3** – Avaliação do Índice de compressibilidade

IC (%)	Fluxo
< 10	Excelente
11 a 15	Bom
16 a 20	Fraco
21 a 31	Pobre
16 a 31 ( <i>pós coesivos</i> )	Pobre

**Fonte:** Adaptada de Wells, 2005.

### 2.2.2.2 Determinação do índice de compactabilidade

A compactabilidade (C) foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 (V10) e 500 quedas (V500) em volume de compactação, conforme a equação abaixo, utilizando-se aproximadamente 30,0 g da amostra (WANCZINSKI *et al*, 2002), em que:

**V500:** volume após 500 quedas

**V10:** volume após 10 quedas

$$C = V_{10} - V_{500}$$

Valores médios encontrados inferiores a 20,0 mL mostram pós facilmente compressíveis e valores médios acima de 20,0 mL mostram pós de difícil compressibilidade (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

### 2.3 MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS

O Controle de Qualidade das amostras foi realizado através dos métodos determinação do peso, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, descritos na Farmacopeia Brasileira (2010).

#### 2.3.1 Determinação do peso

Em balança analítica, foram pesados em balança Gehaka AG200, individualmente, 20 comprimidos de cada produto farmacêutico para a determinação do peso médio. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira. Entretanto, nenhuma unidade pode conter peso unitário acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. A variação permitida para os valores de peso em relação ao peso médio é de  $\pm 7,5\%$  para comprimidos com peso médio com valores acima de 80,0mg e abaixo de 250,0mg.  $\pm 7,5\%$ .

#### 2.3.2 Dureza

Utilizando um durômetro Nova Ética, foram submetidas cerca de 10 unidades de comprimidos de Captopril a uma força aplicada diametralmente (obedecendo sempre à mesma orientação), medida em Newtons (N), a fim de verificar a sua resistência ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 30,0 N.

#### 2.3.3 Friabilidade

Foram pesados cerca de 20 comprimidos em balança analítica Gehaka AG200 com exatidão, e introduzidos em um friabilômetro de marca Nova ética e modelo 300/1. Após serem efetuadas cerca de 100 rotações durante 4 minutos a 25 rpm (rotações por minuto), os comprimidos foram retirados do equipamento e pesados novamente, sem nenhum resíduo ou poeira. A friabilidade foi calculada através da diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos.

São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

#### 2.3.4 Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Seis comprimidos de Captopril foram colocados em tubos transparentes contidos em uma cesta do aparelho de

desintegração. Em seguida, foram adicionados discos de acrílico sobre os comprimidos. A cesta contendo os tubos com as respectivas amostras foi transferida para o suporte do equipamento desintegrador Nova Ética modelo 301/AC. Em seguida, essa cesta foi submetida a movimentos verticais em meio líquido (água) a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  até a completa desintegração dos comprimidos.

O limite de tempo estabelecido como critério geral de aceitação é de no máximo 30 minutos.

### 2.3.5 Doseamento

Foram pesados e pulverizados 20 comprimidos em balança analítica Gehaka AG200. Uma quantidade do pó equivalente a cerca de 0,15 g de captopril foi transferida para erlenmeyer de 125,0 mL e adicionados 50,0 mL de água. Foi homogeneizado por 15 minutos e agitado por 15 minutos. Posteriormente, foi realizada a titulação com iodo 0,05 M SV, determinando o ponto final, utilizando 1mL de amido SI.

Cada mL de iodo 0,05 M SV equivale a 21,729 mg de  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ .

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 PREPARO DA FORMULAÇÃO

Após o desenvolvimento das formulações, os resultados obtidos estão descritos na tabela 4.

**Tabela 4** – Composição qualitativa e quantitativa das formulações testes

COMPONENTES	FUNÇÕES	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)
<b>Captopril</b>	Ativo	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25
<b>Celulose Microcristalina</b>	Diluyente; Desintegrante	45,2	45,5	45,5	53,75	54,25
<b>Manitol</b>	Diluyente	10	44,25	44,25	30	30
<b>Sacarina</b>	Edulcorante	-	1	2	2	2
<b>Aroma de Laranja</b>	Flavorizante	2	2	2	2	2
<b>Talco</b>	Lubrificante	-	-	-	5	5
<b>Dióxido de Silício Coloidal</b>	Deslizante	-	-	-	-	0,5
<b>Ácido Esteárico</b>	Lubrificante	-	-	-	1	-
<b>Estearato de Magnésio</b>	Lubrificante	35,5	-	-	-	-
<b>Óxido de Ferro Vermelho</b>	Corante	1	1	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

O desenvolvimento da formulação se iniciou por F1. Após o preparo da formulação, realizou-se o teste de ângulo de repouso para determinar o fluxo da

formulação. O valor médio de ângulo de repouso encontrado foi de 32,5, que consiste em um fluxo bom. Concluiu-se que seria necessária uma nova tentativa para que pudéssemos obter uma melhoria no fluxo da amostra.

A fluidez depende de vários fatores como morfologia, tamanho e distribuição das partículas, densidade, área e forças de superfície, umidade, presença de ativadores de fluxo, processo produtivo e composição química. A determinação das propriedades de fluxo de pós auxilia na projeção de equipamentos para armazenamento, transporte ou manipulação geral de sólidos (AULTON, 2005; WELLS, 2005).

O fluxo adequado permite empacotamento de partículas uniformes e uma relação de volume de massa constante, o que mantém a uniformidade de peso das formas farmacêuticas sólidas. Além disso, uma boa fluidez pode garantir o preenchimento reprodutível das câmaras de compressão na obtenção de comprimidos ou na distribuição eficiente dos pós na produção de cápsulas (AULTON, 2005; WELLS, 2005).

Foi preparada uma nova formulação chamada de F2 (tabela 4), retirando o estearato de magnésio, que estava presente na formulação 1 (F1), pois, de acordo com a literatura pesquisada, foi descoberta incompatibilidade entre o estearato e o óxido de ferro vermelho. Apesar de ter retirado um lubrificante da formulação, houve uma melhoria no fluxo da formulação, uma vez que o valor do ângulo de repouso médio foi de 29,8°, indicando fluxo excelente.

Após, realizou-se o preparo da formulação F3, em que foi retirado o óxido de ferro vermelho e aumentou-se a sacarina para fazer a adequação do sabor da amostra. A formulação F3 apresentou ângulo de repouso (26,3°) inferior em relação à F1 e F2 e o fluxo continuou sendo classificado como excelente.

Após todo esse procedimento, concluímos que a formulação F3 estava adequada para a compressão. No processo de compressão, os comprimidos produzidos estavam quebradiços e houve presença de pó aderido nas punções. Houve uma tentativa de regular a máquina para obter melhor resistência mecânica. Apesar disso, não foram obtidos comprimidos com propriedades adequadas de dureza. Realizou-se, após, o desenvolvimento de duas outras formulações para teste, F4 e F5.

Na formulação F4, foram adicionados o talco e o ácido esteárico como antiaderente e lubrificante, respectivamente, para prevenir a aderência dos componentes da formulação dos comprimidos nas punções e na matriz durante a produção e obter boas propriedades de fluxo da formulação. Além disso, aumentou-se a quantidade de celulose microcristalina e reduziu-se a de manitol, com objetivo de se obter uma melhoria no fluxo e na compressibilidade da formulação. O teste de ângulo de repouso da formulação apresentou um resultado médio de 24,4°.

Além disso, realizou-se o teste de índice de compressibilidade e de compactabilidade para se avaliar a compressibilidade da formulação. O resultado do teste de índice de compressibilidade de 21,9% e para o índice de compactabilidade foi de 16,0mL (tabela 5).

Na formulação F5, diferentemente da F4, foi adicionado o dióxido de silício coloidal que tem uma ótima função deslizante com objetivo de melhorar a fluidez do pó. Retirou-se o ácido esteárico e o talco foi mantido como antiaderente. Essa formulação obteve um ótimo ângulo de repouso de 18,6°, que revela um fluxo superior

em relação a todas as outras formulações testadas. Os testes de índice de compressibilidade e de compactabilidade foram realizados para se avaliar a compressibilidade da formulação e os valores encontrados foram comparados com F4. O resultado do teste de índice de compressibilidade foi de 19,28% e para o índice de compactabilidade foi de 10,0mL. Os resultados de F5 foram superiores do que os de F4, o que revela que essa formulação apresentou melhores propriedades de fluxo e compressibilidade.

Procedeu-se, então, à compressão da formulação F5.

### 3.2 ÂNGULO DE REPOUSO, ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE E ÍNDICE DE COMPACTABILIDADE

**Tabela 5** – Determinação do ângulo de repouso, compressibilidade e compactabilidade de comprimidos de Captopril

	F4	F5
<i>Ângulo de Repouso (<math>\alpha</math>)</i>	24,4°	18,6°
<i>Índice de compressibilidade</i>	21,9%	19,28%
<i>Índice de compactabilidade</i>	16,0 mL	10,0 mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Segundo Wells (2005), um pó com um fluxo excelente tem um ângulo de repouso de até 30°. Como observado na tabela 5, as formulações F4 e F5 obtiveram fluxo excelente, comparado com a especificação.

O índice de compressibilidade (IC) foi calculado a partir da densidade aparente e da densidade após a compactação. Segundo Wells (2005), um pó para ser considerado excelente precisa obter um IC menor que 10,0%, bom precisa obter um IC de 11,0% a 15,0% fraco de 16,0% a 20,0% e um pó pobre de 21,0% a 31,0%. Apesar de F4 e F5 apresentarem fluxo e compressibilidade pobre e fraco, respectivamente, os resultados de F5 foram superiores que o de F4.

Segundo Prista, Alves e Morgado (2008), valores médios encontrados inferiores a 20,0 mL mostram pós facilmente compressíveis e valores médios acima de 20,0 mL mostram pós de difícil compressibilidade. Contrariando os resultados do índice de compressibilidade, os resultados do teste de índice de compactabilidade foram satisfatórios, indicando que F4 e F5 apresentaram bons valores de índice de compactabilidade. Com base nisso, optamos por realizar a compressão para verificar o comportamento do pó real na máquina de compressão. Conseguimos obter comprimidos de cor branca adequados, com excelente ejeção na máquina de compressão, boa resistência mecânica, de superfície redonda e lisa.

Segundo Tomokane (2005), a produção de comprimidos envolve muitas etapas. Entre elas, a mais importante para a qualidade do comprimido é a compressão. Esse processo controla as variáveis físicas de peso, dureza, desintegração, friabilidade e

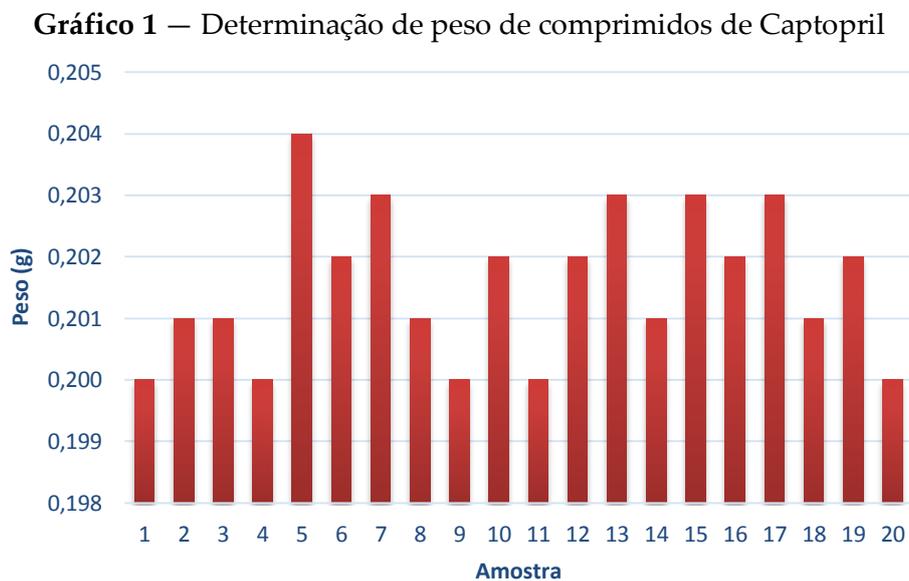
doseamento, que, por sua vez, podem ser analisados por parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia, servindo de meio para a avaliação da qualidade de comprimidos.

### 3.3 MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS

Os métodos físicos e químicos realizados foram: determinação do peso, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento.

#### 3.3.1 Determinação do peso

Os resultados para ensaio da determinação de peso estão representados no Gráfico 1 e Tabela 6.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

**Tabela 6**— Resultados obtidos nos ensaios de peso médio

<i>Peso médio</i>	0,202 g
<i>Desvio padrão (DP)</i>	0,00123
<i>Coefficiente de variação (CV)</i>	0,61%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

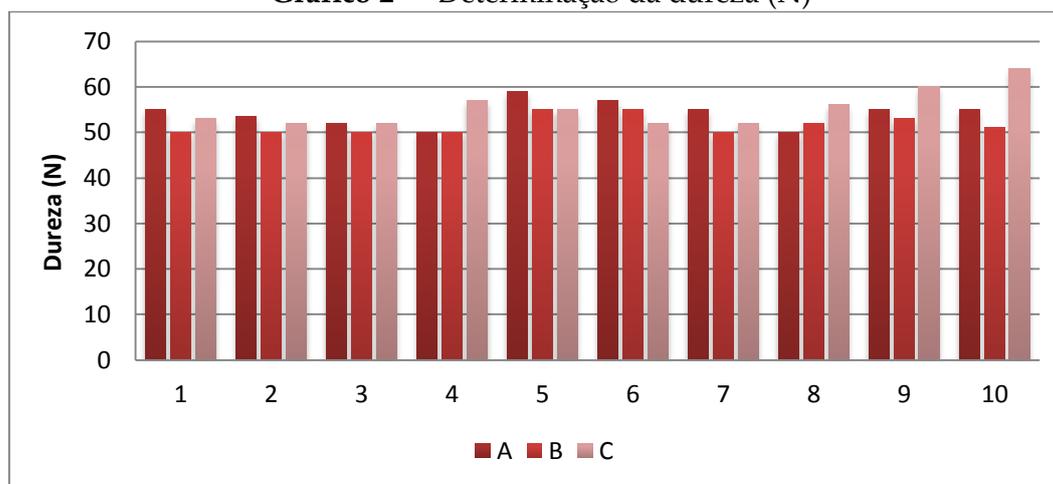
O peso médio permite verificar de maneira indireta se a dose terapêutica do comprimido está correta. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, pois podem gerar uma menor dosagem: e com isso o comprimido não produz a ação terapêutica esperada; ou uma maior dosagem, podendo o medicamento apresentar efeitos colaterais, superdosagem (BANKER; ANDERSON, 2001; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o limite de variação de peso permitido para comprimidos com valores acima de 80,0mg e abaixo de 250,0mg é de  $\pm 7,5\%$ .

Todos os resultados encontrados estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira. Isso demonstra que o processo de fabricação, em relação ao peso médio, encontra-se adequado, sugerindo que houve correto preenchimento da matriz e regulagem das punções superior e inferior (MOISÉS, 2006).

### 3.3.2 Dureza

Os resultados obtidos no teste de dureza estão descritos no Gráfico 2 e na Tabela 7.

**Gráfico 2 – Determinação da dureza (N)**



Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

**Tabela 7— Dureza média (N)**

Amostra	A	B	C
Média (N)	54,15	51,6	55,3
Desvio padrão (DP)	2,867	2,065	4,083
Coefficiente de variação (CV)	5,29%	4,00%	7,38%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

A dureza de um comprimido é diretamente proporcional à força de compressão aplicada sobre ele e inversamente proporcional à sua porosidade, ou seja, quanto maior o número de poros, menor é a sua dureza, o que influencia negativamente na qualidade integral do comprimido, pois estes estão sujeitos aos choques mecânicos decorrentes da produção, embalagem, armazenamento, transporte, distribuição e manuseio pelo paciente, sendo imprescindível sua adequada dureza e consequente resistência ao esmagamento (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (1988), nenhuma unidade deve apresentar dureza inferior a 30N. De acordo com o gráfico 2, verifica-se que todas as amostras analisadas obtiveram um resultado satisfatório acima do especificado, o que demonstra que o processo de fabricação de acordo com a dureza do produto encontra-se adequado.

### 3.3.3 Friabilidade

O teste de friabilidade permite a verificação da resistência dos comprimidos à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano, tais como a produção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição e o próprio manuseio pelo paciente (PEIXOTO *et al.*, 2005). O alto valor de friabilidade pode ocasionar um ruim aspecto provocado por quebras e rachaduras, além da perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento, tendo como consequência uma não aceitabilidade pelo paciente e a interrupção do tratamento (PEIXOTO *et al.*, 2005).

Os resultados obtidos no ensaio de friabilidade estão descritos na Tabela 8. A friabilidade foi calculada em triplicata, através da diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos.

**Tabela 8**— Resultados obtidos nos ensaios de friabilidade

	A	B	C	Média	DP	CV
Perda de peso (%)	0,04	0,05	0,05	0,046	0,005	10,8%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), são considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso. De acordo com a tabela 8, podemos observar que o teste realizado obteve um resultado satisfatório, dentro do especificado, demonstrando que a amostra encontra-se adequada.

### 3.3.4 Desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. A não desintegração dos comprimidos no tempo especificado pode fazer com que eles sejam eliminados da forma como foram ingeridos, não sendo absorvidos pelo organismo e não produzindo o efeito terapêutico esperado (MOISÉS, 2006).

**Tabela 9**— Tempo de desintegração das amostras de Captopril

Amostra	A	B	C	Média	DP	CV
Tempo (min)	2,0	2,10	2,0	2,03	0,057	2,80%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2018.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), o limite de tempo estabelecido como critério geral de aceitação é de 30 minutos. Segundo a tabela 9, o tempo de desintegração das amostras contidas nas três cestas do equipamento foi satisfatório comparado com a especificação para comprimidos, o que sugere que o processo de desintegração não irá interferir de maneira negativa na atividade farmacológica do ativo.

### 3.3.5 Doseamento

Por meio do teste de doseamento, é possível identificar se as formas farmacêuticas apresentam a concentração do ativo indicada na fórmula teórica. A administração de medicamentos com erros de concentração, comparando com a concentração declarada, pode representar um sério risco à saúde (PEIXOTO *et al.*, 2005).

**Tabela 10** – Teor das amostras de Captopril

<i>Amostra</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>CV</i>
<i>Teor (%)</i>	99,45	100,89	99,45	99,93	0,831	0,83%

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2018.

A especificação para aprovação da amostra é que a mesma deve conter, no mínimo, 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de captopril. No ensaio de doseamento, obteve-se teor médio igual a 99,93%, inferior a 110,0% e superior a 90,0%, concluindo-se que o comprimido cumpre o teste de doseamento. Os resultados indicam a uniformidade da mistura que deu origem aos comprimidos.

## 4 CONCLUSÃO

A avaliação dos comprimidos de Captopril ao longo do estudo de estabilidade permitiu concluir que todos têm peso médio e desintegração adequados, são pouco friáveis e apresentam alta resistência a danos mecânicos.

O teste de doseamento aprova o processo de fabricação do medicamento, pois os ensaios realizados em triplicata obtiveram um teor de fármaco conforme o descrito na Farmacopeia Brasileira (2010).

Ao final do estudo e observando os resultados obtidos em todos os ensaios, pode-se concluir que o medicamento foi fabricado de forma adequada, obtendo resultados adequados de acordo com todas as especificações para o fármaco.

Posteriormente, sugere-se a realização de novos estudos, para avaliar a biodisponibilidade e bioequivalência destes comprimidos comparando-os com o medicamento de referência fornecido no mercado farmacêutico.

## REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JÚNIOR L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JÚNIOR L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000, cap.8, p. 175-250.

ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto alegre: Artmed, 2007.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BALBANI, A. P. S. *et al.* Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 400-406, 2006.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, p.509-596, 2001.

BARACAT, M. M. *et al.* Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 22, p. 19-24, 2001.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. v. 1. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

HARROLD, M. Angiotensin converting enzyme inhibitors, antagonists and calcium blockers. **Lippincott Williams & Wilkins**, Philadelphia, 05 ed, p. 533-561, 2002.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Tradução João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LAMOLHA, Marco Aurélio; SERRA, Cristina Helena dos Reis. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, vol. 43, n. 3, 2007.

MARTE, A. P.; SANTOS, R. D. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 14, p. 252-257, 2007.

MARTELLI, A; LONGO, M. A. T.; SERIANI, C. Aspectos clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Estudos de Biologia**, Paraná, jan./dez. 2008.

MOISÉS, P. R. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos e medicamentos**, São Paulo, v, 7, n.38, p.38-46, 2006.

PAULA, I. C. de; RIBEIRO, J. L. D. Problemas de Scaling-UP no desenvolvimento de produtos farmacêuticos em empresas brasileiras. **Produto & produção**, v.5, n.3, p. 17-32, out. 2001.

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em feira de Santana. **Infarma**, Feira de Santana, v.16, n. 13-14, p. 2005.

PRISTA, L. N.; ALVES, A; MORGADO, R. M. R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008, v. 3.

SANJULIANI, A. F. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Revista da SOCERJ**, Rio de Janeiro, v. 4, p. 211 - 218, 2002.

SILVA, A. V. A. da *et al.* Presença de excipientes com potencial para indução de reações adversas em medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 397-405, set. 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**, São Paulo, v.14, p. 104- 111, 2006.

TOMOKANE, N. K. M. Tecnologia para fabricação de formas farmacêuticas secas. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, v. 6, p. 18-26, 2005.

WANCZINSKI, B.J. *et al.* Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: Aulton ME. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, cap. 8, p.124-148, 2005.