
**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO – QUÍMICA DE COMPRIMIDOS DO
CAPTOPRIL 25 MG E A INTERAÇÃO COM SEUS EXCIPIENTES**

**ASSESSMENT OF THE PHYSICAL-CHEMICAL QUALITY OF CAPTOPRIL 25 MG
TABLETS AND THE INTERACTION WITH THEIR EXCIPIENTES**

Maria Laura Marques dos Santos¹

Emanuele Liberatti Oliveira²

Andressa Keiko Matsumoto³

Ana Paula Michelin⁴

RESUMO

O captopril é um fármaco do tipo inibidor da enzima conversora de angiotensina, possui principal indicação para tratamento da hipertensão arterial e alguns casos de insuficiência cardíaca. O controle de qualidade é fundamental na indústria farmacêutica para garantir a segurança, eficácia, confiabilidade e a qualidade dos medicamentos, mas para garantir isto, é necessário que esses requisitos devem estar de acordo com as metodologias descritas na Farmacopeia Brasileira, 7ª edição, 2024. A política instituída pela Lei nº 9.787/99, além da redução de preços, garante a importância da qualidade, eficácia e segurança entre os genéricos e os medicamentos de referência. Só a partir dos testes de controle de qualidade, a sua comercialização é autorizada pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Com isto, os genéricos ganharam a confiança de prescritores e da população e imprimiram um novo panorama à saúde. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade físico-química de comprimidos do captopril 25 mg e a interação com seus excipientes. Para isso, foram utilizados dois medicamentos genéricos, um de cada laboratório e do mesmo lote, comprados em farmácia comercial em Londrina – PR. Foram realizados testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e doseamento. Os resultados foram satisfatórios, pois todos os testes realizados estavam conforme a especificação da Farmacopeia Brasileira (2024). A realização dos procedimentos de qualidade é de extrema importância, para que estes comprimidos estejam de acordo com as exigências farmacopeicas, garantindo a eficácia e segurança no tratamento.

Palavras-chave: controle de qualidade; genérico; segurança; eficácia.

¹ Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná, Brasil.

² Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná, Brasil.

³ Docente do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná, Brasil. E-mail: akeiko@uel.br

⁴ Docente do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná, Brasil. E-mail: anapmichelin@uel.br.

ABSTRACT

Captopril is an inhibitor, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, and is primarily indicated for the treatment of high blood pressure and some cases of heart failure. Quality control is essential in the pharmaceutical industry to ensure the safety, efficacy, reliability, and quality of drugs. However, to ensure this, these requirements must comply with the methodologies described in the Brazilian Pharmacopoeia, 7th edition, 2024. The policy established by Law No. 9.787/99, in addition to reducing prices, ensures the importance of quality, efficacy, and safety between generics and reference drugs. Only after quality control tests are performed is their commercialization authorized by Anvisa (National Health Surveillance Agency). As a result, generics have gained the trust of prescribers and the population and have created a new panorama for health. The present study aimed to evaluate the physical-chemical quality of captopril 25 mg tablets and the interaction with their excipients. For this purpose, two generic drugs were used, one from each laboratory and from the same batch, purchased from a commercial pharmacy in Londrina - PR. Average weight, hardness, friability, disintegration, dissolution and dosage tests were performed. The results were satisfactory, as all tests performed were in accordance with the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia (2024). Carrying out quality procedures is extremely important so that these tablets comply with pharmacopoeial requirements, ensuring efficacy and safety in treatment.

Keywords: quality control; generic; safety; efficacy.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica caracterizada pelos níveis elevados da pressão sanguínea nas artérias. Acontece quando os valores das pressões máxima e mínima respectivamente são iguais ou ultrapassam 140/90 mmHg. Comumente, conhecida como pressão alta, faz com que o coração tenha que exercer um esforço maior do que o normal, para que assim o sangue consiga ser distribuído para todo o corpo (Ministério da Saúde, 2024).

A etiologia dessa doença pode ser de origem primária como ocorre em 85% dos casos. Os componentes hemodinâmicos e fisiológicos, por exemplo, volume plasmático e atividade de renina plasmática variam, indicando que a hipertensão primária tem baixa probabilidade de ter uma única causa. Mesmo que a princípio um fator seja responsável, múltiplos fatores provavelmente estão envolvidos na manutenção da pressão arterial elevada. Tem-se como exemplo os fatores ambientais, isto é, o sódio e o estresse em que parecem afetar somente pessoas que são geneticamente suscetíveis em idades mais jovens; contudo, em pacientes menores que 65, é mais provável que alta ingestão de sódio precipite hipertensão. A origem secundária possui como causas mais comuns a obesidade, doença renovascular, tabagismo,

estresse, excesso de sódio e álcool, aumento da idade, é maior em homens com até 50 anos e mulheres acima de 50 anos e em diabéticos (Bakris, 2023).

Dessa maneira, para o tratamento da hipertensão arterial, são utilizados fármacos anti-hipertensivos que não só reduzem a pressão arterial, mas também eventos cardiovasculares fatais, isto é, a insuficiência cardíaca (Kohlmann, 2010). As classes de anti-hipertensivos são: os diuréticos, os bloqueadores adrenérgicos, os bloqueadores de canais de cálcio, os vasodilatadores e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) (Katzung; Trevor, p.169-249, 2017). Em decorrência disso, o seguinte trabalho, terá como foco a classe IECA, retratando o medicamento captopril. Os IECA, inibem o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), seu mecanismo é inibir a conversão da Angiotensina I em Angiotensina II, uma vez que ao inibir Angiotensina II (composto capaz de provocar vasoconstrição, provocando aumento da pressão arterial), todavia, terá uma redução da pressão arterial devido a vasodilatação, portanto, a inibição da ECA tem como consequência a inibição da bradicinina, que tem benéficos efeitos anti-hipertensivos e protetores (Brunton; Hilal-Dandan; Knollmann, p. 592, 2019).

Quimicamente o captopril se apresenta da seguinte forma: 1-[(2S)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina, com fórmula empírica C₉H₁₅NO₃S. Apresenta como características físicas: pó branco ou quase branco, solúvel em água, facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos e possui uma faixa de fusão: 105°C a 108°C (Farmacopeia Brasileira, 2024). A meia-vida de eliminação do captopril é aproximadamente 2 horas. Contudo a ação anti-hipertensiva é bastante longa, sugerindo a existência de concentração tecidual. Grande parte desse fármaco é excretado inalterado na urina e o clearance renal da droga é 12 ml/ min/kg. Aproximadamente 70% de uma dose oral de captopril é absorvida, sendo a biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 60%, contudo, a ingestão de alimentos reduz a biodisponibilidade de 25% a 50% (Ribeiro; Muscará, p. 118, 2001).

Esse fármaco possui como apresentação a forma farmacêutica comprimido, no qual apresenta vantagens em estabilidade físico química, precisão na dosagem e facilidade na administração, dessa maneira, é um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de hipertensão arterial (Mengue et al., 2016). Para ser bem aceito pelos pacientes e ter seu efeito com sucesso, a escolha de excipientes que é incrementado na formulação é essencial, visto que garantem o desempenho do medicamento e otimizam a obtenção do efeito terapêutico. A

qualidade não depende apenas do princípio ativo e do processo de produção, mas também do desempenho dos excipientes, uma vez que são capazes de modificar a liberação ou estabilidade da substância ativa e assim, a biodisponibilidade (Fraga; Freitas, p. 46-50, 2015).

Para isso, os testes de controle de qualidade como peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e doseamento são realizados pelo controle de qualidade físico químico durante o processo de produção e é fundamental, uma vez que são projetados para detectar, reduzir e corrigir deficiências no processo analítico interno antes da liberação para sua produção e consequentemente a venda para seus consumidores, tendo como principal requisito a segurança do produto (Amruth; Gangadharappa; Kiran, p. 206-214, 2017).

O presente medicamento utilizado no trabalho se trata de um genérico, dessa forma, é importante ressaltar a política instituída pela Lei nº 9.787/99 não apenas reduziu os preços dos medicamentos, mas também assegurou que os genéricos tivessem qualidade, eficácia e segurança equivalentes aos medicamentos de referência. Isso foi possível graças a rigorosos testes de bioequivalência, que garantem a possibilidade de intercâmbio entre eles. A comercialização dos genéricos só é autorizada pela ANVISA após esses testes. Dessa forma, os genéricos conquistaram a confiança tanto dos prescritores quanto da população, transformando o cenário da saúde no Brasil (Souza; Mesquita; Lara, 2013). Dessa maneira, o presente trabalho buscou avaliar a qualidade de comprimidos genéricos (G1 e G2) de um mesmo lote e de dois laboratórios distintos, contendo como princípio ativo o captopril (25 mg), utilizando métodos para avaliar peso médio, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e doseamento.

2 DESENVOLVIMENTO

O captopril utilizado como padrão (Substância Química de Referência - SQR) foi fornecido pela Sandoz Brasil Indústria Farmacêutica (Cambé, Paraná, Brasil). Para o preparo, foi pesado 10 mg do padrão e colocado em um balão volumétrico de 200 ml e completado com HCl 0,1M, homogeneizou inversamente e foi pipetado 5 ml desse balão para um balão de 10 ml e completado com HCl 0,1M, ficando em uma concentração de 0,0025% (p/v) como consta na Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024).

Para o teste de doseamento, foram utilizados 20 comprimidos de duas empresas fabricantes contendo captopril 25 mg, o qual não era revestido e do mesmo lote dentro do prazo de validade, que foram adquiridos anonimamente em uma drogaria da cidade de Londrina - PR.

Foram armazenados em suas embalagens originais primárias e secundárias, como especificado na Resolução nº 31 (Brasil, 2010). As quantidades de captopril foram calculadas através da comparação das leituras obtidas com a da solução padrão, preparada a partir de captopril SQR na mesma concentração e no mesmo meio de dissolução das amostras.

Peso médio

A determinação de peso médio possibilita avaliar se frações de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Dessa forma, determina-se, previamente, o peso médio de unidades do lote. Conforme a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024), para produtos de doses unitárias e comprimidos não revestidos, são pesados individualmente 20 unidades do produto em uma balança analítica METTLER AE 200 para obter a determinação do peso médio. Nesse teste, comprimidos não revestidos contendo 80 mg ou menos, podem apresentar uma variação individual de peso das unidades de $\pm 10\%$ e comprimidos maior que 80 mg e menor que 250 mg, possui limite de variação de $\pm 7,5\%$. Essas variações permitem uma margem de tolerância para pequenas variações de peso entre as unidades de comprimidos, desde que sejam mantidos dentro dos limites estabelecidos. Não se pode tolerar mais que duas unidades fora dos limites especificados na Farmacopeia Brasileira em relação ao peso médio, todavia, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (Farmacopeia Brasileira, 2024). A partir dos valores obtidos, foram calculados o peso médio (PM), desvio padrão relativo (DP) e o coeficiente de variação (CV).

Friabilidade

O intuito deste teste é determinar a resistência mecânica dos comprimidos quando submetidos ao aparelho friabilômetro ERWEKA. Pesou-se com exatidão 20 unidades, em seguida foram introduzidos a um friabilômetro em 100 rpm (rotações por minuto) durante 4 minutos. Ao finalizar, é retirado uma unidade de cada vez e removendo quaisquer resíduos de pó dos comprimidos, assim, pesando-os novamente para que no término consiga a diferença do peso inicial e do final, o qual irá representar a friabilidade, que é medida em porcentagem de pó perdido. Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, como apresentado neste trabalho, utiliza-se 20 comprimidos. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do

teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Se houver perda superior ao limite especificado, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações (Farmacopeia Brasileira, 2024).

Dureza

O teste de dureza possui a finalidade de determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial, o comprimido deve ter uma dureza adequada para que este possa resistir às operações de transporte e armazenamento. A dureza do comprimido é proporcional a força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade (Farmacopeia Brasileira, 2024). São utilizados 10 comprimidos e analisados individualmente e que estavam dentro das orientações de não conter presença de ranhura e gravação. O durômetro ETHIK TECHNOLOGY de bancada é calibrado com precisão de 1 N (Newton). Não há um valor pré-estabelecido para o resultado, mas por ser informativo, o valor não deve ser menor que 30 N, uma vez que indicaria alta capacidade de ser friável (Farmacopeia Brasileira, 2024).

Desintegração

Possibilita verificar se comprimidos ou cápsulas se desintegram dentro do limite especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas (Farmacopeia Brasileira, 2024). Segundo a Farmacopeia brasileira 7ª edição (2024), em comprimidos não revestidos, como testado neste trabalho, são selecionadas de forma aleatória seis unidades do fabricante e colocados no desintegrador ERWEKA ZT 3, usando como líquido de imersão água mantida a $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Ao final do teste, todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos.

Dissolução

O teste de dissolução, realizado no dissolutor de comprimidos ERWEKA ZT 6, possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. Esse teste é utilizado para demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos. Neste teste foi utilizado as cestas como aparelhagem específica e como meio de dissolução HCl 0,1 M, 900 ml em um tempo de 20 minutos (Farmacopeia Brasileira, 2024).

Doseamento

Para o seguinte teste, foram utilizados 20 comprimidos de cada empresa fabricante, triturou e pesou o equivalente a 25 mg em uma balança analítica METTLER AE 200. Em um balão volumétrico, foi colocado o equivalente a 25 mg do captopril em 100 ml de HCl 0,1 M, em seguida foi tirado 10 ml do primeiro balão e transferido para outro balão de 100 ml contendo HCl 0,1 M. A concentração final é de [0,025 mg/ml] como afirma a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024). As absorbâncias das soluções correspondentes às amostras e a SQR preparada na mesma concentração foram verificadas em 212 nm, utilizando HCl 0,1 M para ajuste do zero. Os resultados expressos como porcentagem da quantidade declarada e pela média dos valores obtidos e (DP) das médias (Silva; Oliveira 2017).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Peso Médio

De acordo com os resultados atingidos dos medicamentos G1 e G2 na Tabela 1, as amostras analisadas mantiveram-se dentro dos limites aceitáveis, conforme a especificação da Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024).

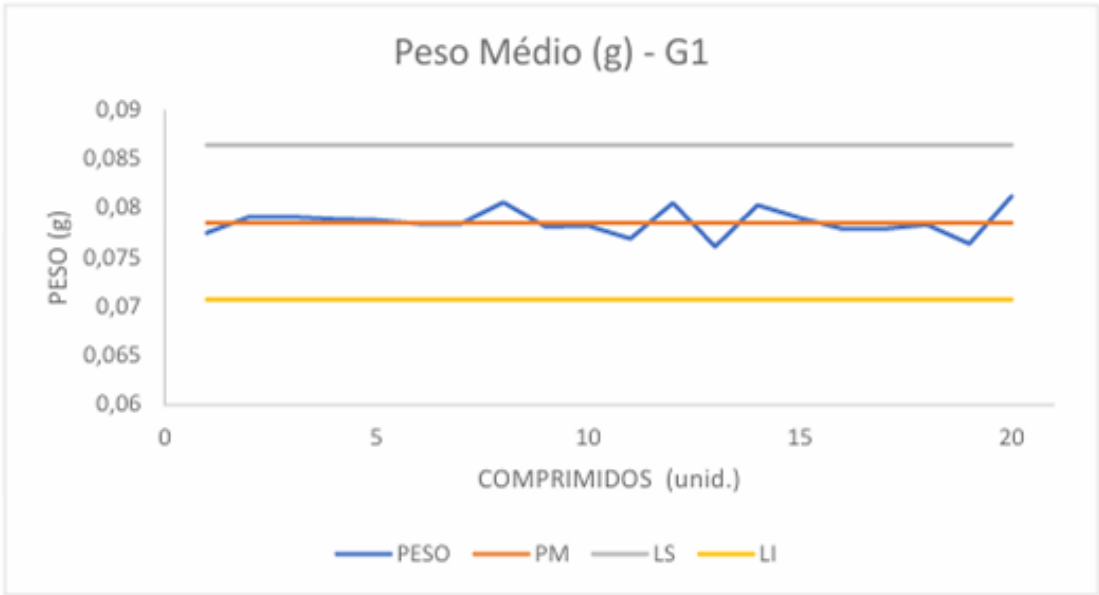
Tabela 1 – Resultados dos Testes de Peso Médio

Medicamento	PM (g)	DP (%)	CV (%)	LI (g)	LS (g)	MP (g)	MaP (g)
G1	0,07858	0,00135	1,7	0,0707	0,0864	0,0761	0,0812
G2	0,0997	0,00107	1,07	0,0922	0,1071	0,0973	0,1013

n=20; PM=peso médio; DP=desvio padrão; CV=coeficiente de variação; LI=limite inferior; LS=limite superior; MP=menor peso; MaP=maior peso.
Fonte: O próprio autor (2024)

As figuras 4 e 5 retratam as variações de peso dos 20 comprimidos testados do G1 e G2.

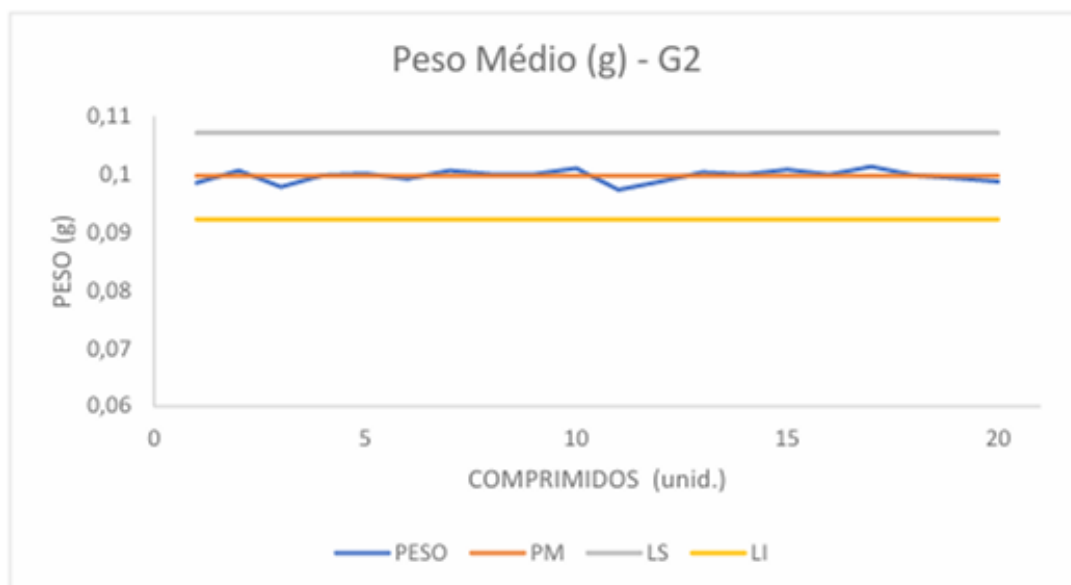
Figura 4 - Variação de peso dos 20 comprimidos do genérico 1 contendo captopril.



n=20; PM=peso médio; LI=limite inferior; LS=limite superior.

Fonte: O próprio autor (2024)

Figura 5 – Variação de peso dos 20 comprimidos do genérico 2 contendo captopril.



n=20; PM=peso médio; LI=limite inferior; LS=limite superior.

Fonte: O próprio autor (2024).

Dessa forma, os 20 comprimidos conservaram -se dentro dos limites aceitáveis, visto que apresentaram resultados abaixo de 5% no CV, observando a uniformidade dos lotes, assim estão aprovados ambos medicamentos. Essa variação permite uma margem de tolerância para pequenas variações de peso entre as unidades de comprimidos, desde que sejam mantidas dentro dos limites estabelecidos (Farmacopeia Brasileira, 2024).

É válido ressaltar que o peso médio é uma ferramenta fundamental para o controle de qualidade na linha de produção de medicamentos, uma vez que avalia a homogeneidade das unidades de comprimidos de um lote. Além disso, está relacionado com o teor de substância ativa contida nos comprimidos, visto que a diferença de pesos entre os lotes não se pode garantir que todos os comprimidos contenham o mesmo teor de princípio ativo, levando a uma perda na dosagem correta e assim, acarretando na eficácia tratamento (Andrade, 2019).

Friabilidade

O resultado é expresso em porcentagem de perdas, através da pesagem dos comprimidos antes e após a realização do teste conforme 25 apresentado na Tabela 2, a perda dos comprimidos foram 0,29% e 0,07% respectivamente.

Tabela 2 – Resultados dos Testes de Friabilidade

Medicamento	PI (g)	PF (g)	PI - PF	Perda (%)
G1	1,571	1,567	0,0046	0,29
G2	1,995	1,994	0,0014	0,07

n=20; rpm=100; tempo=4 minutos; PI=peso inicial; PF= peso final

Fonte: O próprio autor (2024).

Observa-se que todos estão aceitáveis, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2024) que a perda não deve ser superior à 1,5%. Peixoto *et al.* (2005), também relatou suas amostras de Captopril de 25mg, não se apresentaram fora das especificações da Farmacopeia, demonstrando uma friabilidade de 0,34%. O intuito do teste é avaliar a resistência dos comprimidos à abrasão quando estão expostos a choques mecânicos que podem acontecer no processo de fabricação, armazenamento, transporte e como o paciente manuseia esse medicamento.

Vale destacar que resultados do teste de friabilidade com valores acima do que preconiza na Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024) pode levar a um comprometimento da eficácia terapêutica, além disso, interferir na aceitabilidade do tratamento pelo paciente, devido a presença de alterações como rachaduras que são observadas pelo próprio usuário dura a administração, assim, desacreditando na eficiência e interrompendo o tratamento (Andrade, 2019).

Dureza

De acordo com a Tabela 3, nota-se os valores do G1 e G2 em N, indicam a força usada para determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou ruptura sobre uma pressão.

Tabela 3 – Resultados dos Testes de Dureza

Medicamento	D médio	DP (%)	CV (%)	Dureza máxima (N)	Dureza mínima (N)
G1	38,2	4,9	12,8	48,0	28,4
G2	40,2	5,9	14,7	51,9	24,4

n=10; DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

Fonte: O próprio autor (2024).

O G1 apresentou menor dureza com média de 38,2 N comparado ao G2 de 40,2 N, ademais, G1 apresentou CV 12,8% e G2 CV 14,7%. O valor médio foi obtido através da média

das 10 determinações. Com o resultado desse teste, nota-se um alto CV o que mostra uma grande variação das amostras, todavia é um teste informativo. Luz, et al. (2016), também relatou suas amostras de Captopril de 25mg, uma variação dos resultados na dureza, todavia todos os resultados acima de 30 N. Dessa maneira, a variação dos resultados pode ter ocorrido devido a interferências de alguns fatores durante a realização, por exemplo, a falta de calibração do equipamento, armazenamento inadequado dos comprimidos anteriormente ao teste e a uniformidade de compressão dos comprimidos.

Contudo, é um teste de extrema importância, principalmente em produção, pesquisa e desenvolvimento, uma vez que comprimidos poucos duros podem se desintegrar, fraturar, quebrar durante o armazenamento e transporte (Detch, 2015). Além do mais, comprimidos com alta dureza podem influenciar na desintegração inadequada, influenciando assim na biodisponibilidade ou absorção do medicamento.

Desintegração

O teste de desintegração representado na Tabela 4 mostrou que todos os comprimidos do G1 e G2 se desintegraram completamente entre 50 segundos a 5 minutos.

Tabela 4 – Resultados dos Testes de Desintegração

Medicamento	Desintegração
G1	35''
G2	5' 11''

n=6; manter água a (37 ± 1) °C como líquido de imersão; limite de tempo = 30 minutos

Fonte: O próprio autor (2024).

Nota-se que o G1 apresentou um menor tempo de desintegração ao comparar com G2, 0,58 minutos (35 segundos) e 5 minutos respectivamente. Esse teste é importante para avaliar se há excesso de compactação, quantidades inadequadas de agentes desintegrantes e escolha dos excipientes, ocorrendo por meio de pequenas partículas, que favorece a absorção e a biodisponibilidade do fármaco no organismo.

Nesse trabalho, a desintegração pode ter ocorrido um menor tempo no G1 devido a excipiente diferente em cada formulação, por exemplo, a celulose microcristalina que tem sido comumente empregada como material de enchimento e possui boas propriedades para compressão e desintegração, o que facilitaria a boa desintegração em G1, além disso, a presença também do amido como desagregantes facilita a desintegração (Muniz; Júnior; Garcia, 2012),

diferente do G2 que possui apenas o amido pré gelatinizado que é mais utilizado para unir as matérias-primas usadas na formulação do comprimido, sendo um bom aglutinante.

Comparando os dois genéricos, nota-se que G1 possui menor tempo de desintegração, consequentemente uma menor dureza e maior friabilidade, tendo uma menor força de compressão. O G2 apresentou maior tempo de desintegração, maior dureza, e assim uma menor friabilidade. Portanto, todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios, já que todos os comprimidos se desintegraram dentro do tempo limite de 30 minutos.

Dissolução

Como apresentado na Tabela 5, todas as unidades do G1 e G2 foram aprovadas os por apresentarem já no estágio 1 uma porcentagem maior que 85%.

Tabela 5 – Resultados dos Testes de Dissolução

Medicamento	Estágio	MTD (%)	MaTD (%)	Média	DP (%)
G1	E1	118,8	160,3	136,47	14,7
G2	E1	109,6	144,3	128,71	13,0

n=6; aparato I (cestas); 900 ml HCl 0,1M; $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; 50 rpm; 30 min.; DP, desvio padrão (%); MTD=menor teor dissolvido; MaTD=maior teor dissolvido.

Fonte: O próprio autor (2024).

Em relação ao teste de dissolução, para comprimidos de Captopril, a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024) estabelece tolerância mínima de 80% da quantidade declarada de princípio ativo que deve ser dissolvida em um tempo máximo de 30 minutos. Para que os comprimidos sejam aprovados na etapa E1, cada unidade deve apresentar quantidade dissolvida maior ou igual a 85% ($Q + 5\%$) da quantidade declarada após os 30 minutos preconizados.

A dissolução é o processo de liberação do Insumo Farmacêuticos Ativo (IFA) de sua forma farmacêutica, tornando-o disponível para a absorção. É um teste físico químico que demonstra o desempenho in vitro de medicamento que necessitam de 28 dissolução para a absorção e assim, exercendo seu papel terapêutico (Anvisa, 2021).

O teste de dissolução é um teste obrigatório usados atualmente para demonstrar o desempenho de todas as formas farmacêuticas orais sólidas nas quais a absorção do medicamento é necessária para que o produto exerça um efeito terapêutico. Qualquer fator que modifique os processos de desagregação e dissolução da forma farmacêutica pode impactar diretamente a biodisponibilidade, que é determinada pela quantidade de fármaco absorvido e

pela velocidade de absorção. Assim, os testes de dissolução *in vitro* são ferramentas fundamentais para a avaliação das propriedades biofarmacotécnicas das formulações (Azevedo; Ribeiro; Araújo, 2008).

Para a dissolução, existem alguns fatores que estão relacionados e que afetam o teste. Um primeiro fator seria o fármaco e a formulação, isto é, a solubilidade, o tamanho da partícula, uma vez que um fármaco irá se dissolver mais rápido quanto maior for sua área de superfície e menor for o tamanho de suas partículas, também em relação a natureza química com a presença de polimorfismo, sua forma farmacêutica e os excipientes envolvidos. O segundo fator está relacionado ao meio de dissolução, como o volume do meio, a presença de bolhas e ar, a temperatura. E por fim, a terceira que está relacionada com o ambiente, as condições de estocagem, no qual podem mudar as características físico-química do fármaco, por isso a importância de manter fora de lugares úmidos e quente (Marcolongo, 2003).

Doseamento

A partir da análise dos resultados obtidos na Tabela 6, em relação ao doseamento, nota-se que o G1 apresentou teor de 96% e o G2 de 100%, portanto, ambos resultados se encontram em concordância com a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024). que o teor de princípio ativo presente em comprimidos deve estar em uma faixa de no mínimo 90% e no máximo 110% da quantidade declarada.

Tabela 6 – Resultados dos Testes de Doseamento

Medicamento	Teor (%)
G1	96,37
G2	100,0

Fonte: O próprio autor (2024).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o teste de doseamento do captopril é feito por Cromatografia a Líquido de Alta Eficiência (CLAE), no entanto foi utilizado nesse trabalho o espectrofotômetro por ser uma técnica mais simples e barata (Silva; Oliveira, 2017). Segundo Cleto et al. (2012), em seu trabalho suas amostras de Captopril de 25mg foi utilizado para o doseamento o CLAE que também obteve resultados dentro dos limites especificados. Nota-se então, que a realização por ambas as técnicas foi satisfatória para o doseamento.

Esse teste possui o intuito de determinar se todos os comprimidos contêm o mesmo teor de fármaco, possibilitando a dosagem correta e não comprometendo a eficácia terapêutica do

medicamento, assim, proporcionando o tratamento adequado para o paciente. A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo maior que a concentração declarada pode ocasionar em intoxicações para o paciente, já o medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da quantidade declarada, resultará em falha terapêutica, afetando o quadro clínico do usuário do medicamento (Dias, 2018). Outro método que também pode ser usado para avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e se a quantidade é uniforme nas unidades testadas é o teste de doses unitárias, todavia nesse trabalho não foi realizado por não haver quantidades de amostras suficientes.

Comparação de excipientes

A seleção de excipientes é um processo fundamental para a produção de formas farmacêuticas sólidas e que influencia diretamente as propriedades físico químicas como dureza e friabilidade, necessárias para que o comprimido apresente resistência ao esmagamento e a choques mecânicos durante as etapas de manuseio, produção, embalagem e transporte, além das propriedades de desintegração e dissolução, necessárias para que o fármaco seja absorvido pelo organismo e apresente biodisponibilidade adequada (Toller; Schmidt, p.61-80, 2005) .

Os excipientes são substâncias sem função terapêutica em que participam na produção dos medicamentos dando algumas características, isto é, forma, estabilidade, evitar a contaminação de microrganismos, melhorar as características organolépticas e atuar como agentes diluentes, desintegrantes e deslizantes (Jornal USP, 2021). O medicamento G1 apresenta 6 excipientes e o G2 com 5 excipientes. Ao observar a Tabela 7, nota-se semelhanças em 3 excipientes, sendo ácido esteárico, dióxido de silício e lactose.

Tabela 7 – Comparação de excipientes

Excipientes	G1	G2
Ácido esteárico	X	X
Amidoglicolato de sódio		X
Amido pré gelatinizado		X
Amido	X	
Dióxido de sílico	X	X
Lactose	X	X
Celulose microcristalina	X	
Corante	X	

Fonte: próprio autor (2024).

O lubrificante é essencial para reduzir a fricção entre as partículas e entre as partículas e as superfícies do equipamento nas operações farmacêuticas como a mistura, compactação por rolos, produção de comprimidos e enchimento de cápsulas. A adição de lubrificante à formulação do comprimido e/ou cápsula é feita em pequenas quantidades até à melhoria das propriedades de escoamento do pó (Machado, 2019). O ácido esteárico é utilizado nas formulações como lubrificantes em que irá 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 de comprimidos e cápsulas (Jardim, 2019).

O dióxido de silício é considerado um agente anti-aglomerante, em que melhora as propriedades de fluidez do pó e a distribuição de ingredientes farmacêuticos nas formulações, melhora propriedades de comprimidos, tais como dureza e friabilidade e utilizado como dessecante para diminuição da umidade em ativos sensíveis (Purifarma, 2023). Dessa maneira, tanto G1 quanto G2 obtiveram ótimos resultados no teste de friabilidade, uma porcentagem de perda mínima.

Os diluentes têm finalidade de aumentar o volume de pós, permitindo a obtenção de uma forma farmacêutica de tamanho adequado e permitir a compressão direta, dessa forma, os mais utilizados são a celulose microcristalina, a lactose e o amido. Esses diluentes têm diferenças em suas propriedades de partícula, por exemplo, no tamanho, com as características que afetam a compressão e a propriedade físico-química. A celulose microcristalina é útil na produção de comprimidos devido às características de não-aderência, boa compressibilidade, fácil desintegração, alto potencial de diluição, além de ser inerte, o que a torna compatível com outros diluentes, dessa maneira é um dos adjuvantes mais utilizados na produção de formas farmacêuticas devido sua multifuncionalidade (Toller; Schmidt, p.61-80, 2005). O amido por sua vez, tem como outras finalidades na formulação sendo aglutinantes, diluente e desintegrante e o amido pré gelatinizado como aglutinantes. O G1 por apresentar amido e a celulose microcristalina, ambos facilitando a desintegração, possuiu um tempo bem menor comparado ao G2 que tem como desintegrante apenas o amidoglicolato de sódio em sua composição.

O amidoglicolato de sódio é um derivado substituído do amido, sendo sua atividade desintegrante. Possui uma alta capacidade de intumescimento, podendo aumentando várias vezes o seu volume original. A presença de excipientes hidrofóbicos, como os lubrificantes, não afeta a sua eficiência como desintegrante. Por outro lado, um aumento na pressão de compressão também pode afetar o tempo de desintegração do comprimido contendo

amidoglicolato de sódio (Muniz; Júnior; Garcia, 2012). Dessa forma, pode ser um fator que levou o G2 a possuir um tempo de desintegração maior comparado ao G1.

Os corantes de modo geral são usados nas formulações de comprimidos para dar a eles uma aparência mais atraente. O amarelo tartrazina é encontrado em inúmeros medicamentos, cosméticos e alimentos. Possui estrutura química similar à dos benzoatos, salicilatos, dessa maneira tem a possibilidade de reações alérgicas cruzadas com esses fármacos. A hipersensibilidade à tartrazina ocorre em 0,6 a 2,9% da população, com incidência maior nos indivíduos atópicos ou com intolerância aos salicilatos. As manifestações clínicas mais comuns são: urticária, broncoespasmo, rinite e angioedema. Apesar da baixa incidência da sensibilidade à tartrazina na população geral, os fabricantes são obrigados por lei a destacar uma advertência na bula e na embalagem dos medicamentos que contêm o corante (Balbani; Stelzer; Montovani, p. 400-406, 2006).

4 CONCLUSÃO

Os medicamentos são importantes instrumentos de manutenção à saúde, seja para minimizar o sofrimento, impedir o processo de adoecimento ou melhorar a qualidade de vida do paciente, por isso, a qualidade do medicamento não é apenas um elemento de valor comercial, mas também ético, moral e legal, e a não implementação de um sistema de controle de qualidade pode implicar em sérias complicações à saúde pública.

Em suma, com base nos testes físicos químicos realizados nesse trabalho, conclui-se que todos os resultados atenderam aos critérios estabelecidos conforme a Farmacopeia Brasileira 7ª edição (2024). Os processos de controle de qualidade aplicados aos medicamentos genéricos são eficazes e necessários para garantir a segurança e a eficácia desses produtos. Destaca-se a importância de melhorias contínuas e da conformidade com as normas regulamentares, como a RDC nº 16, de 2 março de 2007 no qual aprova regulamento técnico para medicamento genérico e a Anvisa que é responsável pela qualificação dos fornecedores, em que realiza fiscalizações e controle burocrático junto ao Instituto de Pesquisa Farmacêutica para que assim possa verificar a qualidade dos documentos e insumos para manter a confiança do público e assegurar a qualidade dos medicamentos no mercado.

5 AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem o Laboratório de Análises Farmacêuticas da Universidade Estadual de Londrina (UEL) pela disponibilização dos materiais e equipamentos e pelo suporte técnico envolvendo a análise, e à indústria farmacêutica Sandoz (Cambé, Paraná, Brasil) pela doação do padrão de referência de captopril.

REFERÊNCIAS

AMRUTHA, V. et al. *In: Process and Finished Products Quality Control Tests for Sterile and Non Sterile Dosage Form. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, v. 40, p. 206-214, 2017.

ANDRADE, V. Avaliação da qualidade físico-química de comprimidos e cápsulas de cloridrato de metformina. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*. v. 1, n. 2, 2019.

ANDRADE, Regina Célia Garcia de; STELLA, Rita. Pílula Farmacêutica 85: Excipientes dão forma, cor e evitam contaminação dos remédios. *Jornal da USP*, set. 2021.

ANVISA. **RDC nº 658, de 30 março de 2022**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6415119/RDC_658_2022_.pdf/aff5cdd7-4ad1-40e8-8751-87df566e6424

ANVISA. **RDC nº 31/2010**. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html

ANVISA. **Resolução nº 16, de 02 de agosto de 2007**. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html

ANVISA. **Resolução nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20realiza%C3%A7%C3%A3o%20dos,de%20Perfil%20de%20Dissolu%C3%A7%C3%A3o%20Comparativo

ANVISA. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares Guia nº 14/2018 – v. 2. 2021. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3364628/Guia+14_2018_vers%C3%A3o+2_+de+29+10+21.pdf/9cecbb40-217e-4b6e-bf2c-

0237641edacb#:~:text=A%20dissolu%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A9%20o%20processo,tornando%20o%20dispon%C3%ADvel%20para%20absor%C3%A7%C3%A3o.

AZEVEDO, R; - RIBEIRO, G; - ARAÚJO, M; - Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 44, n. 2, abr./jun., 2008. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/nRwDkmrsDx7X4bdqbVM7XYf/?format=pdf&lang=pt> .

BAKRIS, G.; Manual MSD. **Hipertensão Arterial**. 2023. Disponível em:

<https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-do-cora%C3%A7%C3%A3o-e-dos-vasos-sangu%C3%ADneos/hipertens%C3%A3o-arterial/hipertens%C3%A3o-arterial?ruleredirectid=762>. Acesso em: 07 fev. 2025.

BALBANI, A.; STELZER, L.; MONTOVANI, J. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira De Otorrinolaringologia**, v.72, n.3, p. 400–406. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000300018>. Acesso em: 07 fev. 2025.

BRASIL. **Lei nº 9.787/1999**. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm#:~:text=LEI%20N%C2%BA%209.787%2C%20DE%2010%20DE%20FEVEREIRO%20DE%201999.&text=Altera%20a%20Lei%20no,farmac%C3%AAuticos%20e%20d%C3%A1%20outras%20provid%C3%AAncias. Acesso em: 07 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão (pressão alta)**. 2024 Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hipertensao> . Acesso em: 07 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão arterial**. 2004. Disponível em:

<https://bvsmis.saude.gov.br/hipertensao-18/>. Acesso em: 07 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Princípio ativo: Captopril. **Nota técnica nº 269/2013**. Brasília, agosto de 2013. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/c/captopril.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2025.

BRUNTON, L; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. p. 592. Seção III. 13ª edição. 2019.

CLETO, M, P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil**. 2012. Disponível:

<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/d734ac6e-71d0-4246-af02-a8ba62b050f6/content>. Acesso em: 07 fev. 2025.

DCTech. Durômetro – teste de dureza de comprimidos na indústria farmacêutica. **Laboratory Technologies**. 2015. Disponível em: <https://www.dctech.com.br/durometros-teste-de-dureza-de-comprimidos-na-industria-farmaceutica/>

DIAS, W. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju-SE**. 2018. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/8877/2/WIZIA_WANE_DE_ANDRADE_DIAS.pdf
DOI:10.3390/scipharm91020021. Acesso em: 07 fev. 2025.

FARMACOPEIA Brasileira. 7. ed. Brasília: ANVISA, 2019.

FARMACOPEIA Brasileira. 7. ed. Brasília: ANVISA volume 1, p. 60-78, 2019. Atualizada em 24 fev. 2024. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 07 fev. 2025.

FRAGA, P. V. FREITAS, G. Excipientes comumente utilizados em cápsulas e novas perspectivas. **Revista Uningá**, v.46, p.46-50, out./dez. 2015.

JARDIM, N. Produção e controle de qualidade de comprimidos de Captopril contendo 12,5 mg. **Perquirere**, v.16, n.1, p. 221-236, jan./abr. 2019. Disponível em: <https://revistas.unipam.edu.br/index.php/perquirere>. Acesso em: 07 fev. 2025.

KATZUNG, B.; TREVOR, A. **Farmacologia Básica e clínica**. 13. ed. Seção III, cap. 11-15, p.: 169 – 249. 2017.

KOHLMANN, O Jr. *et.al*. Tratamento medicamentoso. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Setembro de 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/8M7trZg4ktzZH3BkbBVfcFj> . Acesso em: 07 fev. 2025.

LUZ, D, P. *et.al*. **Avaliação físico-química de comprimidos de captopril de 25mg: resultados parciais**. 2018. Disponível: http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2016/pdf/09_03.pdf. Acesso em: 07 fev. 2025.

MACHADO, M. **Uso de lubrificantes (deslizantes) na melhoria do índice de escoamento de pós**. 2019. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43373/1/MICF_Mafalda_Machado.pdf . Acesso em: 07 fev. 2025.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos**: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. 2003. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2003.

MENGUE, S.S.; BERTOLDI, A. D.; RAMOS, L. R.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M.A.; TAVARES, N.U.L.; ARRAIS, P.S.; LUIZA, V.L. PIZZOL, T.S. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.50, supl. 2, 2016.

MUNIZ, G.; OLIVEIRA JÚNIOR, A.; GARCIA, M. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.3, 2012.

NASCIMENTO, J. O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, ano 5, v. 5, n.11, jul./dez. 2022. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/391/470> . Acesso em: 07 fev. 2025.

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

PURIFARMA. **Dióxido de Silício**. 2023. Disponível em: <https://www.purifarma.com.br/Arquivos/Produto/DIOXIDO%20DE%20S%C3%8DLICIO%20.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2025.

Resolução - RDC nº 135, de 29 de maio de 2003, pág. 2. Conselho Federal de Farmácia

RIBEIRO, W.; MUSCARÁ, M. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humanos. **Revista Brasileira Hipertensão**. v. 8. p. 118. jan./mar. 2001.

SAUSEN, T.R. *et.al.* Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 4. 2013. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/464/pdf> . Acesso em: 07 fev. 2025.

SILVA, R. Q.; OLIVEIRA, R. Determinação do Teor de Captopril 25 mg por Espectrofotometria de Absorção Molecular – UV, comercializada em Farmácias de Manipulação de Vitória da Conquista/BA. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. v. 11 n. 38, 2017. DOI: <https://doi.org/10.14295/online.v11i38.952>.

SOUSA, C. V.; MESQUITA, J. M. C.; LARA, J. E. Análise da decisão de compra de medicamentos frente à existência de produtos substitutos: um estudo no município de Belo Horizonte, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.18, n.11, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001100021>.

TOLLER, A.; SCHMIDT, C.A. Excipientes à base de celulose e lactose para compressão direta. **Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 6, n. 1, p.61-80, 2005.

TYPLYNSKA, K.; KONDRATOVA, Y.; LOGOYDA, L. Development of methods of quality control of the tablets Ramipril. **Scientia Pharmaceutica**, v.91, n.2, p.21. apr. 2023.