

**ASPECTOS RELEVANTES NA DETERMINAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE
DOSES UNITÁRIAS DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL**

**RELEVANT ASPECTS IN THE DETERMINATION OF THE UNIFORMITY
OF DOSAGE UNITS IN CAPTOPRIL TABLETS**

Dayan Silmara Ordones¹; Rogério Lopes de Camargo¹; Iara Lúcia Tescarollo²

¹Graduados do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo

²Professor Doutor Orientador de TCC, do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo

Autor para correspondência e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

RESUMO: O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações que permitem verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas para o mesmo. Entre os principais ensaios oficiais aplicados em comprimidos, destacam-se a avaliação do peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, dissolução, teor e uniformidade de doses unitárias. O presente trabalho teve como objetivo avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 25 mg. Os ensaios foram realizados adotando-se os ensaios preconizados na Farmacopéia Brasileira com ênfase no teste de uniformidade de doses unitárias por Variação e Peso e por Uniformidade de Conteúdo. Os comprimidos avaliados permaneceram dentro dos critérios farmacopeicos estabelecidos para o produto. Em relação ao teste de uniformidade de doses unitárias, tanto o método por Variação de Peso como por Uniformidade de Conteúdo apresentaram resultados dentro dos limites estabelecidos, evidenciando boa correlação entre os métodos.

Palavras-chave: Captopril, uniformidade de conteúdo, controle de qualidade.

ABSTRACT: Quality control consists of a set of operations to verify that the product complies with the specifications established for the same. Among the main official tests used in tablets, stand out the evaluation of average weight, hardness, friability, disintegration time, dissolution, content and uniformity of dosage units. This study aimed to evaluate the quality of captopril 25 mg tablets. The tests were conducted with the tests recommended in the Brazilian Pharmacopoeia with emphasis on testing for unit dose uniformity and weight variation and content uniformity. The tablets evaluated

were within the pharmacopeial criteria established for the product. Regarding the uniformity test unit doses, both the method for weight variation and content uniformity of results within the present limits, showing good correlation between the methods.

Keywords: Captopril, content uniformity, quality control.

INTRODUÇÃO

A qualidade dos medicamentos resulta de vários fatores que vão desde a concepção, desenvolvimento, produção, distribuição e uso, além do cumprimento das especificações expressas em códigos oficiais como as farmacopeias. O processo para garantir a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos fundamenta-se no cumprimento da regulamentação sanitária, destacando-se as atividades de inspeção e fiscalização, com as quais é feita a verificação regular e sistemática coordenadas em âmbito nacional pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (GIL e Machado, 2007; Brasil, 2010a).

O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se o produto está em conformidade com as especificações estabelecidas para o mesmo (Gil e Machado, 2007). Entre os principais ensaios oficiais aplicados em comprimidos, destacam-se a avaliação da resistência mecânica através dos testes de dureza e friabilidade; tempo de desintegração e dissolução que servem como parâmetro de biodisponibilidade e, finalmente, os ensaios de peso médio, teor e uniformidade de doses unitárias que servem para assegurar aspectos posológicos atendendo às normas de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (Brasil, 2010b).

Os ensaios de dureza e friabilidade auxiliam na avaliação da qualidade de comprimidos bem como atestam as características físicas dos mesmos quanto à resistência mecânica. Define-se friabilidade como a falta de resistência dos comprimidos a abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica enquanto que a dureza representa a resistência do comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão radial, sendo proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional á sua porosidade (Brasil, 2010b).

O teste de desintegração determina se um comprimido se desintegra dentro de um limite de tempo especificado na monografia de cada forma medicamentosa. É definido como um estado no qual nenhum resíduo da unidade testada, permanece na tela metálica do aparelho de desintegração. O tempo preconizado pela Farmacopéia Brasileira para que os comprimidos estejam totalmente desintegrados é de no máximo 30 minutos (Brasil, 2010b).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende da sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal. Sendo assim, as especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir a consistência de qualidade de cada lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade (Alderborn, 2005).

A avaliação do peso médio pode prever como foi o processamento dos comprimidos, uma vez que cada unidade deve conter quantidade específica do princípio ativo relacionado ao peso da forma farmacêutica. Por essa razão, durante a produção de comprimidos, o ajuste correto dos pesos constitui-se em etapa importante além de contribuir para o controle de processo ampliando a possibilidade de obter medicamentos com a qualidade requerida nos compêndios oficiais (Alderborn, 2005).

Os ensaios de potência ou doseamento são aqueles que visam quantificar o teor da substância ativa em medicamentos. Nessa perspectiva, a crescente demanda por matérias-primas de composição química definida, com elevado grau de pureza e qualidade tem levado as indústrias a implantar as análises qualitativas e quantitativas com o intuito de garantir que as mesmas atinjam as especificações e que o produto final tenha qualidade adequada para fins de comercialização. As análises quantitativas como teor e uniformidade de conteúdo, são realizadas com o objetivo de estabelecer a concentração do princípio-ativo presente em determinadas amostras (Gil e Matias, 2007).

Uma característica fundamental da qualidade em produtos farmacêuticos é o requisito da constância da dose do fármaco entre cada unidade individual dos comprimidos. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade

de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (Alderborn, 2005). Para a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter o componente ativo próxima da quantidade declarada (Brasil, 2010b). A nova edição da Farmacopéia Brasileira apresenta uma revisão completa do método de uniformidade de doses unitárias, agora harmonizado com novos métodos publicados pelas principais farmacopéias internacionais (Roesch e Volpato, 2010). O ensaio pode ser avaliado por dois métodos: Variação de Peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC). Para ambos, a farmacopéia recomenda selecionar 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas enunciadas (Brasil, 2010b).

O teste por Variação de Peso calcula o conteúdo de componente ativo, assumindo distribuição homogênea deste na forma farmacêutica, a partir do resultado do doseamento da monografia individual da amostra, em função da variação de peso das unidades em análise. O teste por Uniformidade de Conteúdo pode ser aplicado em todos os casos e é baseado no doseamento do conteúdo individual de fármaco nas doses unitárias isoladas, para determinar se o ativo está dentro dos limites especificados (Roesch e Volpato, 2010; Brasil, 2010b). De acordo com a Farmacopeia Brasileira, o método a ser utilizado na determinação da uniformidade de doses unitárias depende da forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco. Como exemplo, para comprimidos que pesam em torno de 100 mg, recomenda-se o ensaio por Variação de Peso quando a dose e proporção do fármaco for ≥ 25 mg ou $\geq 25\%$ da forma farmacêutica e por Uniformidade de Conteúdo quando a dose e proporção do fármaco for < 25 mg ou $< 25\%$.

O captopril, inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), é um fármaco bastante empregado na terapêutica em esquemas de monoterapia ou em associações para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial. Também é utilizado na insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (Wannmacher Rang, Dale e Ritter, 2001). Encontra-se comercialmente disponível na forma farmacêutica de comprimidos nas dosagens de 12,5mg, 25mg e 50mg (Larini 2008). Cabe salientar que o captopril 25mg comprimido é um medicamento padronizado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Brasil, 2010c), o que o

torna um dos principais medicamentos prescritos para o tratamento da hipertensão arterial e mais utilizado pela população em geral. Vários são os ensaios propostos na literatura para a determinação da qualidade (Stulzer et al, 2006; Stulzer e Silva, 2007; Azevedo, Ribeiro e Araujo 2008; Gouvêa et al, 2008; Pugens 2008), entretanto, ainda não estão relatados testes envolvendo a determinação da uniformidade de doses unitárias através da metodologia revisada e descrita na última edição da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b). Assim sendo, o objetivo do presente trabalho constitui-se na avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 25 mg empregando métodos farmacopeicos com ênfase no teste de uniformidade de doses unitárias por Variação e Peso e por Uniformidade de Conteúdo uma vez que o medicamento em questão contém 25 % do fármaco em relação ao peso do comprimido.

MATERIAL E MÉTODOS

Substâncias Químicas de Referência e Reagentes

Foram utilizados como Substância Química de Referência (SQR) o padrão primário de dissulfeto de captopril USP (Lote: HOF251) e o padrão secundário de captopril (Lote: Cap-05 e Potência 100,04%). Os reagentes utilizados foram: Metanol grau HPLC (Mallinkrodt/Backer); ácido fosfórico (JT/Backer); ácido clorídrico 37% (Nuclear). Foi utilizado como solvente água ultrapura obtida através do sistema Milli-Q.

Amostra

A amostra de captopril (25 mg) foi adquirida comercialmente e classificado como produto similar, sendo a marca e o fabricante omitidos por questões éticas.

Avaliação do aspecto dos comprimidos

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação às formas geométricas, à coloração e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

Peso Médio

Foi aplicada a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b), usando faixa de tolerância de 7,5%. Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica calibrada da marca Mettler (modelo AJ100), determinando-se a seguir o peso médio, Desvio-Padrão (DP) e o Desvio Padrão Relativo (DPR%).

Resistência mecânica

A dureza foi determinada a partir da média aritmética da resistência de 10 comprimidos, empregando-se durômetro tipo mola (Nova Ética). Os resultados foram expressos em termos de Kgf. Para a determinação da friabilidade, foram pesados 20 comprimidos. Tal amostra foi submetida a uma rotação de 100 rpm durante 5 minutos, empregando-se friabilômetro (Nova Ética). A diferença entre o peso final e o inicial representa a friabilidade em função da porcentagem do pó perdido (Brasil, 2010b).

Desintegração

Os comprimidos foram avaliados em aparelho para desintegração (Nova Ética) empregando água destilada a temperatura de 37 ± 1 °C como meio de desintegração (Brasil, 2010b).

Doseamento por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

As amostras foram analisadas em cromatógrafo líquido de alta eficiência da marca Merck (modelo LaChrom), coluna Lichrospher RP18 125x4mm 5µm, detecção

UV a 220nm, vazão de fluxo 1 mL/min e temperatura do forno de 25°C. Os ensaios realizados seguiram conforme procedimento farmacopeico para captopril na forma farmacêutica comprimido (Farmacopéia Brasileira, 2002). A fase móvel foi composta pela mistura de ácido fosfórico 0,11% (v/v) e metanol (45:55), sendo filtrada antes do uso através de membrana de celulose regenerada, com porosidade de 0,45µm, sob vácuo. Para o preparo da solução padrão, dissolveram-se, analiticamente, 25mg de captopril padrão secundário em balão volumétrico de 25 mL utilizando a fase móvel como diluente. Para a determinação concomitante da impureza de degradação do captopril, foi preparada a solução de captopril dissulfeto, pesando-se 10mg do padrão diluindo-se a seguir em balão de 10mL com fase móvel. As soluções padrão foram diluídas até obter a concentração de 1,0mg/mL de captopril e 0,1mg/mL de captopril dissulfeto. Para o preparo das soluções amostras, pesou-se, analiticamente, a partir do peso médio de um comprimido, o equivalente a 25 mg de captopril, que foram transferidos para balão volumétrico de 25 mL com auxílio de 15 mL de fase móvel. Posteriormente, aplicou-se um banho de ultra-som por 15 minutos e completou-se o volume com fase móvel. As soluções padrão e amostras foram filtradas através de filtro com porosidade 0,45µm para *vial* e levadas ao equipamento onde 20µL foram injetados, sendo registrados os cromatogramas e as respectivas áreas dos picos. Os cálculos foram efetuados a partir da área do padrão utilizado no teste. O ensaio foi realizado em triplicata.

Dissolução

O teste de dissolução foi realizado em Dissolutor (Nova Ética), com o objetivo de determinar a porcentagem de princípio ativo liberado em um meio de dissolução em determinado tempo. Foram empregadas as seguintes condições de ensaio: Meio de dissolução HCl 0,1 M; volume de 900 mL; temperatura de 37°C ± 0,5°C, agitação com o uso de cesta na velocidade de 50 rpm e tempo de 20 minutos. Após o período determinado retirou-se um alíquota de 10 mL que foi diluída com o meio de dissolução para balão volumétrico de 25 mL em uma concentração de 0,011mg/mL. No preparo do padrão pesou-se 55 mg de captopril padrão secundário para balão volumétrico de 50 mL, diluindo com HCL 0,1M; retirou-se alíquota de 1 mL para balão volumétrico de 100mL, obtendo-se uma concentração de 0,011mg/mL. Realizou-se a leitura da

absorbância das amostras em espectrofotômetro Beckman (DU640) no comprimento de onda de 205nm (Farmacopéia Brasileira, 2002). Os cálculos foram efetuados a partir da absorbância do padrão utilizado no teste.

Uniformidade de doses unitárias por Variação de Peso

A uniformidade de doses foi efetuada pelo método de variação de peso conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010b). Nesse método, a quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo.

O teste foi realizado pesando-se, exatamente e individualmente, 10 comprimidos, preservando a identidade de cada um. Calculou-se o peso médio, Desvio-Padrão (DP) e Desvio-Padrão Relativo (DPR %) a partir do resultado do doseamento, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade. Os resultados individuais foram expressos em porcentagem da quantidade declarada.

Uniformidade de doses unitárias por Uniformidade de Conteúdo

A uniformidade de doses foi efetuada pelo método de uniformidade de conteúdo conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (2010b). Nesse método, a quantidade de fármaco por unidade é determinada a partir do doseamento individual seguindo o procedimento farmacopeico destinado para o fármaco em questão. O teste foi realizado pesando-se exatamente e individualmente 10 comprimidos, preservando a identidade de cada um, a seguir, adotou-se o mesmo procedimento para a determinação do teor.

Critérios para os cálculos da uniformidade de doses unitárias

O Valor de Aceitação foi calculado conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b) a partir da equação: $VA = |M - X_m| + K_s$. Onde: X_m : Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada; M : Valor de Referência; K : Constante de aceitabilidade sendo 2,4 para $n = 10$

e 2,0 para $n=30$; s : Desvio-padrão dos resultados. O Valor de referência (M) assume diferentes índices de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante e do resultado médio dos conteúdos. Baseado nos cálculos, nenhum resultado individual deve ser menor que $(1-L_2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1+L_2 \times 0,01)M$

Resultados e Discussão

A administração de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia é imprescindível, logo, a avaliação da qualidade de produtos farmacêuticos, disponíveis no mercado tornam-se relevantes.

Os comprimidos podem 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. Além disso, os comprimidos devem apresentar estabilidade física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade, superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (Alderborn, 2005; Gil e Matias, 2007).

O aspecto físico de comprimidos é um critério importante de detecção de possíveis falhas no processo produtivo e contaminações visíveis a olho nu. Embora não exista especificação farmacopeica para este ensaio, os resultados obtidos no presente trabalho demonstraram que os comprimidos de captopril se apresentaram íntegros, homogêneos, isentos de partículas estranhas conforme pode ser observado na Tabela 1.

O peso dos comprimidos é determinado pela quantidade de pó ou granulado introduzido na matriz da máquina de comprimir, sendo que para os primeiros comprimidos produzidos, o volume do granulado ou do pó na matriz é regulado, a fim de que todos possuam conteúdo e peso ideais (Gil e Matias, 2007).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2010b), as amostras submetidas à determinação do peso médio devem estar dentro das especificações indicadas, sendo a variação individual permitida para comprimidos com peso médio entre 80 mg e 250 mg, é $\pm 7,5 \%$. Os resultados do peso médio dos comprimidos de

captopril se apresentaram dentro dos limites estabelecidos estando entre 92,5mg a 107,5mg, sendo que o peso médio de 20 unidades foi de 98,4mg com Desvio-Padrão (DP) de 1,99 e estimativa do Desvio-Padrão Relativo (DPR %) de 2,02%.

Tanto a dureza como a friabilidade dos comprimidos dependem do processo produtivo bem como dos excipientes empregados na formulação dos mesmos. A dureza é necessária para garantir a integridade física do produto e está diretamente ligada à friabilidade. Os comprimidos avaliados apresentaram dureza acima 3,0 Kgf e friabilidade abaixo de 1,5% conforme especificações farmacopeicas. A dureza média de 10 unidades foi 4,9 Kgf sendo o DP de 0,05 e o DPR de 1,02%. A friabilidade dos 20 comprimidos testados foi de 0,20%. O baixo resultado de friabilidade representa resistência dos comprimidos aos processos produtivos de armazenamento e transporte.

O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos não revestidos é de 30 minutos utilizando água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Os comprimidos avaliados apresentaram tempo de desintegração inferior a 1 minuto.

Os resultados da determinação do teor de captopril nos comprimidos encontram-se na Tabela 1. Para este experimento foi adotada a análise por cromatografia líquida de alta eficiência conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira (2002). De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que as amostras mantiveram-se na faixa entre 90% a 110% com DPR% inferior a 2% estando em concordância com os parâmetros de qualidade farmacopeicos.

Os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como desvios de qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionadas a problemas de estabilidade dos medicamentos (Florence, 2003). Dessa forma, é possível verificar a importância da monitoração do produto de degradação, em medicamentos contendo captopril. A Farmacopéia Brasileira (2002), estabelece como especificações um limite máximo de 3,0% de dissulfeto de captopril. As amostras analisadas apresentaram um teor médio de 0,29% de dissulfeto de captopril, portanto, de acordo com as especificações de qualidade estabelecidas para o produto em questão.

Tabela 1. Resultados obtidos na determinação do teor de comprimidos de captopril 25mg por Cromatografia Líquida de alta Eficiência.

Análises (n=3)	Resultados	
	(mg/cp)	Teor (%)
1	25,66	102,6
2	25,72	102,8
3	25,70	102,8
Média		102,7
Desvio padrão		0,12
DPR (%)		0,12

O teste de dissolução foi realizado para determinar a quantidade do fármaco solubilizado e liberado no meio de dissolução, a partir da forma farmacêutica comprimido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 2. Todas as unidades apresentaram resultados superiores aos 80% (Q+5%) para o Estágio 1 e com DPR % inferior a 6%.

Tabela 2. Resultados obtidos no teste de dissolução de comprimidos de captopril 25mg.

Cubas	% Dissolução para 80% (Q+5%) E1
1	98,0
2	93,6
3	97,2
4	92,0
5	96,8
6	95,2

Média	95,5
DP	2,31
DPR %	2,42

Q: Quantidade rotulada de captopril; **E1:** Estágio 1.

A importância do teste uniformidade de doses unitárias, tanto por Variação de Peso como por Uniformidade de Conteúdo reside no fato de que na produção de comprimidos ou outra forma farmacêutica sólida, o fármaco é diluído com excipientes de diversas funções. Em tais processos, nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Fatores como densidades e tamanhos diferentes e formas de partícula diferenciadas contribuem para diversas tendências de sedimentação e características de fluxo, as quais podem causar variações na quantidade de substância ativa presente no fracionamento do lote (Roesch e Volpato, 2010). Por esses motivos, padrões e especificações farmacopéicos têm sido estabelecidos a fim de prover limites para variações admissíveis na quantidade de substância ativa em unidades individuais de dose única. Na prática, pequenas variações entre unidade são aceitas, e os limites para essas variações são determinados por meio de valores-padrão nas farmacopéias (Alderborn, 2005; Gil e Matias, 2007).

Logo, para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. Para tal requisito, os produtos cumprem ao teste de uniformidade de doses unitárias tanto pelo método Variação de Peso como para Uniformidade de Conteúdo se o Valor de Aceitação (VA) calculado para as 10 primeiras unidades testadas é menor que L1 (L1=15), e se estiver dentro de um limite L2 (L2=25), que corresponde ao desvio máximo permitido para cada unidade testada em relação ao valor de M (Valor de Referência) utilizado nos cálculos do Valor de Aceitação.

As Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados da avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso dos comprimidos de captopril 25 mg, bem como os resultados dos cálculos usados para definir o Valor de Aceitação e Limite de Aceitação

para este teste. A Tabela 4 demonstra o VA=6,1 calculado para os comprimidos de captopril 25 mg. O Valor de Aceitação permaneceu dentro do limite aceitável, ou seja, VA<15 e nenhuma unidade se apresentou abaixo de 76,2 mg ou acima de 126,8 mg conforme cálculos para o estabelecimento dos limites de aceitação, considerando $(1 \pm L2 \times 0,01)M$.

Tabela 3: Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Variação de Peso dos comprimidos de captopril 25mg.

Análises (n)	Peso individual do comprimido (mg)	Teor estimado (%)
1	98,9	103,3
2	95,5	99,8
3	99,8	104,3
4	97,5	101,9
5	99,8	104,3
6	100,0	104,5
7	95,0	99,3
8	100,3	104,8
9	97,0	101,4
10	100,0	104,5
Média		102,8
Desvio-padrão (s)		1,99

Tabela 4 Resultados obtidos no cálculo do Valor de Aceitação e Limite de Aceitação na uniformidade de dose pelo método Variação de Peso dos comprimidos de captopril 25mg.

Parâmetros usados no cálculo do Valor de Aceitação	Resultados
Média teor estimado (%)	102,8
Desvio-padrão (s)	1,99
Valor de Referência (M) %	101,5
K (n=10)	2,4
Valor de Aceitação (VA)	6,1

Embora o ensaio de uniformidade de peso seja o modo mais simples para averiguar variação da dose do fármaco, o que torna esse ensaio útil como um procedimento de controle de qualidade durante a produção de comprimidos, deve-se considerar também a quantidade de adjuvantes presentes na unidade posológica. Se os constituintes ativos encerrarem maior parte da massa do comprimido, qualquer variação do peso reflete de maneira evidente, variações no teor dos componentes ativos. Desse modo, o atendimento à especificação auxilia no sentido de assegurar que foi obtida a uniformidade de dose. Contudo, no caso de fármacos administrados em baixas doses, os adjuvantes representam grande parte do peso do comprimido, e uma correlação entre o peso do comprimido e o teor de substância ativa poderá ser fraca. Assim, o ensaio de variação de peso deve ser combinado com o ensaio de variação de conteúdo da substância ativa (Alderborn, 2005; Gil e Matias, 2007).

Com objetivo de avaliar a correlação entre o teste de uniformidade de doses unitárias por Variação de Peso e por Uniformidade de Conteúdo, os comprimidos de captopril foram avaliados individualmente em relação ao teor de substância ativa presente.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados da avaliação da uniformidade de dose pelo método Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos de captopril 25 mg, bem como os resultados dos cálculos usados para definir o Valor de Aceitação e Limite de Aceitação. Os mesmos demonstram que as amostras analisadas apresentaram Valor de Aceitação dentro do limite aceitável, ou seja, $VA < 15$ e nenhuma unidade se O Valor de

Aceitação permaneceu dentro do limite aceitável, ou seja, $VA < 15$ e nenhuma unidade se apresentou abaixo de 73,9mg ou acima de 123,1mg conforme cálculos para o estabelecimento dos limites de aceitação, considerando $(1 \pm L2 \times 0,01)M$.

Tabela 5: Resultados obtidos na avaliação da uniformidade de dose pelo método Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos de captopril 25mg.

Análises (n)	Teor individual (%)
1	95,9
2	99,2
3	97,8
4	100,9
5	97,0
6	95,5
7	97,9
8	98,2
9	102
10	96,7
Média	98,11
Desvio-padrão (s)	2,1

Tabela 6. Resultados obtidos no cálculo do Valor de Aceitação e Limite de Aceitação na uniformidade de dose pelo método Uniformidade de Conteúdo dos comprimidos de captopril 25mg.

Parâmetros usados no cálculo do Valor de Aceitação	Resultados
Média teor (%)	98,11
Desvio-padrão (s)	2,1

Valor de Referência (M) %	98,5
K (n=10)	2,4
Valor de Aceitação (VA)	5,4

A figura 1 apresenta a correlação entre a quantidade de captopril e o peso do comprimido. Os resultados indicam que muitas das unidades testadas apresentaram concentração do fármaco abaixo de 25%, porém dentro dos limites farmacopeicos.

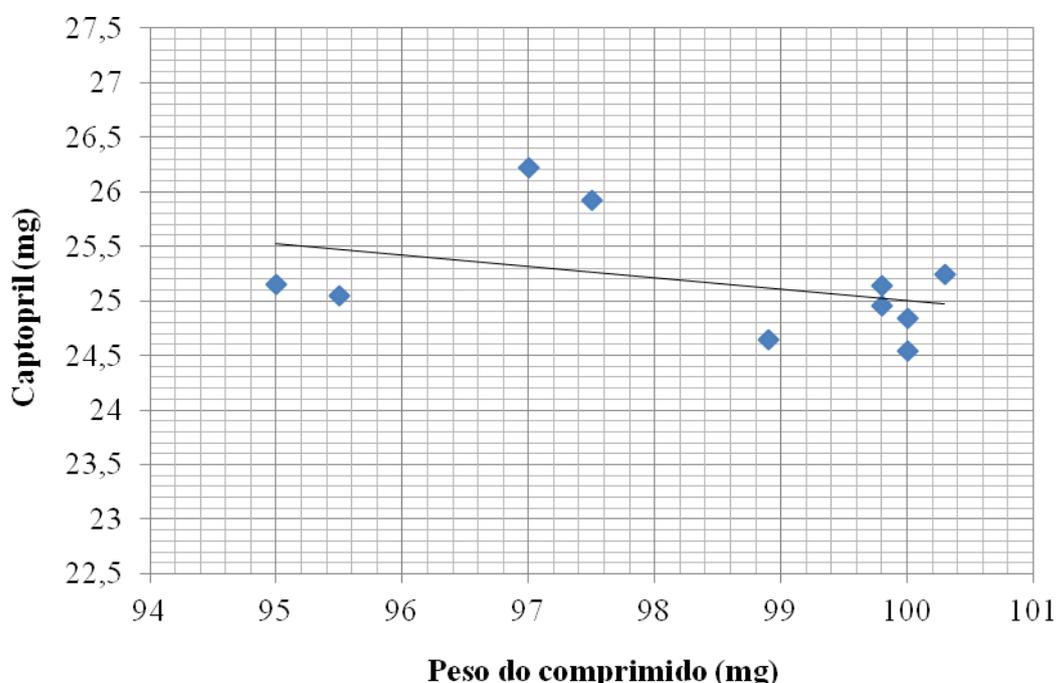


Figura 1: Correlação entre a quantidade de captopril e o peso do comprimido.

CONCLUSÃO

Conforme os resultados expressos neste trabalho, verifica-se que os comprimidos de captopril atenderam aos atributos de qualidade exigidos pela Farmacopéia Brasileira. Em relação ao teste de uniformidade de doses unitárias, o método de Variação de Peso e o de Uniformidade de Conteúdo apresentaram resultados dentro dos limites estabelecidos, evidenciando boa correlação entre os métodos.

REFERÊNCIAS

ALDERBORN GJ. Comprimidos e compressão. *In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas.* Porto Alegre: Artmed. 2005. p.403-443.

AZEVEDO RCP; RIBEIRO GP; ARAUJO MB. Desenvolvimento e validação do ensaio de dissolução para captopril em cápsulas magistrais por CLAE. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*2008; 44(2):261-269.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 17 de 06 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil, Brasília, 2010a.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2010b. p.59-76.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 250 p.

Farmacopéia brasileira 4. Edição, Parte II, 4º Fascículo. 2002. p. 181. Monografia de Captopril Comprimidos.

FLORENCE A; ATTWOOD, D. Princípios físico-químicos em farmácia. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003; p. 155-218.

GIL ES; MACHADO, AA. Ensaio de qualidade. *In: Gil ES. Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos*, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks. 2007. p. 259-286.

GIL ES; MATIAS, R. Métodos clássicos de doseamento. *In: Gil ES. Controle Físico Químico de Qualidade de Medicamentos*, 2. ed., São Paulo: Pharmabooks. 2007. p. 205-223.

GOUVÊA RM; ARRUDA MA; SANTOS R; CUNHA ALC. Avaliação do teor do produto de degradação dissulfeto de captopril em comprimidos de captopril 25mg. Arq. Bras. Med. Naval. 2009; 70 (1):40-46.

LARINI L. Fármacos e Medicamentos. Porto Alegre: Artmed. 2008. p.167-168.

PEIXOTO, M M; SANTOS JR, AF; SANTOS CAA; CAETITÉ JR E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – Ba. Infarma. 2005; 16(13-14):69-73.

PUGENS AM; DONADUZZI CM; MELO EB. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. Rev. Eletr. Farm. 2008; 5(1):32-45.

RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Farmacologia. 4^a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001. p.236.

ROESCH GC; VOLPATO NM. Harmonização da avaliação farmacopéica da uniformidade de doses unitárias de medicamentos. Infarma. 2010; 22(1/4):3-15.

STULZER HC; TAGLIARI MP, SILVA, MAS. Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de liberação prolongada. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2006; 35(2):212-223.

STULZER HK; SILVA MAS. Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de captopril de liberação prolongada. Lat. Am. J. Pharm. 2007; 26 (2): 259-65.

WANNMACHER L. CAPTOPRIL. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente. Livro Eletrônico. Brasil. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. 2000. [acesso em 14 nov. 2011]. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM.