



**CENTRO
UNIVERSITÁRIO**

Centro Universitário FAG

**QUALIDADE EM COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL - PR**

**Cascavel
2019**

PAULO CÉSAR ZYS

**QUALIDADE EM COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL - PR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz - FAG, Curso de Farmácia.

Prof. Orientador: Giovane Douglas Zanin

Cascavel

2019

PAULO CÉSAR ZYS

**QUALIDADE EM COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL - PR**

Trabalho apresentado no Curso de Farmácia do Centro Universitário - FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Giovane Douglas Zanin.

BANCA EXAMINADORA

GIOVANE DOUGLAS ZANIN
Titulação do Orientador

Nome do Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Nome do 2º Professor Avaliador
Titulação do Professor Avaliador

Cascavel, 11 de Novembro de 2019.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, pois sempre foi minha fortaleza durante os desafios da graduação.

A todos os meus familiares, que sempre me auxiliaram nesta jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por ter estado sempre comigo, enfrentando os desafios e não me deixando desistir!

Aos meus pais Cezar e Dirlei que sempre me instruíram e me apoiaram com muito amor!

A minha irmã Débora, meu agradecimento pelo carinho e companheirismo!

A minha esposa Kaluani, por todo o amor e por me dar o mais belo presente que já recebi, nosso filho Davi!

A você meu Filho, razão e bênção da minha vida!

A minha sogra Arlete, que durante parte deste período de estudos, prestou cuidados ao meu filho, auxiliando-me nesta caminhada.

A todos os professores do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, pela acolhida e auxílio em minha formação.

Meu abraço a todos os colegas de turma, especialmente para a “piazada”.

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA.....	7
CAPTOPRIL	7
INDICAÇÃO.....	8
COMPRIMIDOS	9
MEDICAMENTO GENÉRICO E SIMILAR.....	10
CONTROLE DE QUALIDADE	11
TESTES REALIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS.....	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
ARTIGO.....	20
INTRODUÇÃO	21
MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
RESULTADO E DISCUSSÃO.....	24
TESTE DE PESO MÉDIO	24
TESTE DE DUREZA.....	25
TESTE DE DESINTEGRAÇÃO	26
TESTE DE FRIABILIDADE.....	27
TESTE DE DOSEAMENTO	28
TESTE DE UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	29
TESTE DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO	30
CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....	36

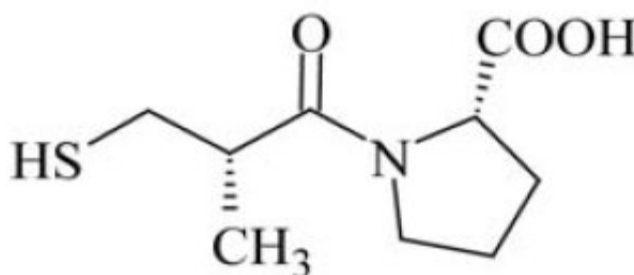
REVISÃO DE LITERATURA

CAPTOPRIL

O Captopril foi desenvolvido por Ondetti (1977), baseado nos estudos de Ferreira e Rocha e Silva (1965) que mostra a existência do efeito hipotensor da bradicinina no veneno da *Bothrops jararaca*. A liberação comercial do captopril deu-se em 1981, sendo ele o primeiro fármaco inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) oralmente ativo. (KUNTZE 2012 apud SKRBIC; IGIC, 2009). Devido à ausência de trabalhos que descrevessem a estrutura tridimensional da ECA até aquele momento, o captopril foi desenvolvido com base em informações estruturais descritas sobre a carboxipeptidase A, assumindo que o mecanismo catalítico dessas duas metalopeptidases seria semelhante (KUNTZE 2012 apud NATESH et al. 2004; SPYROULIAS et al. 2004).

Administrado por via oral, o captopril é absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo pico de concentração plasmática entre 60-90 minutos após a administração, com biodisponibilidade de 62-65% (KUNTZE 2012 apud GOODMAN; GILMAN; LIMBIRD, 2006; SOARES et al., 2006).

O captopril é um ácido diprótico e o menor inibidor da ECA em estrutura, com massa molecular de 217,3 g/mol (KUNTZE 2012 apud ANDÚJAR- SÁNCHEZ; CÁMARA-ARTIGAS; JARA-PÉREZ, 2004; PEREIRA et al., 2011; SOARES et al., 2006). Como os outros tióis, possui um grupo sulfidrila em sua estrutura e assim está sujeito a degradação por oxidação desse radical, originando o composto inativo “dissulfeto de captopril” que é excretado juntamente com a urina. O captopril é estável em pH <4, quando o pH é aumentado a oxidação do tiol é elevada, constituindo a via majoritária de degradação da droga (KUNTZE 2012 apud TIMMIS, JACKSON e WANG 1982).



INDICAÇÃO

O Captopril é um vasodilatador indicado na hipertensão arterial em adultos. A hipertensão arterial é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevados níveis de pressão arterial sistólica acima de 135mmHg e diastólica acima de 85mmHg. Quando associada a outros fatores de risco como diabetes mellitus, sedentarismo, obesidade e tabagismo, os níveis da pressão arterial podem ser ainda mais elevados e as consequentes lesões de órgãos-alvo ainda mais graves. É fator de risco para doenças como ICC, IAM, AVC, insuficiência renal crônica, aneurisma de aorta e retinopatia hipertensiva. (CARVALHO et al 2011 apud VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

O captopril é uma das principais indicações na HAS uma vez que pode ser associado a esquemas de monoterapias ou associações medicamentosas. No mercado está disponível em comprimidos de 12,5 mg, 25 mg, e 50 mg, também pode ser utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e nefropatia diabética (KUNTZE 2012 apud GOODMAN; GILMAN; LIMBIRD, 2006; SOARES et al., 2006).

Segundo alguns estudos, pacientes com hipertensão arterial sistêmica em estágios iniciais mostram que reduções de pressão arterial de 5 a 6 mmHg reduzem o risco de acidente vascular cerebral em 40%, doença arterial coronariana em 16% e morte por evento cardiovascular em 20% (CARVALHO et al 2011 apud COLLINS et al 1990; PSATY et al 1997).

Outros estudos mostram que no Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingido 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e violentas (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2006).

O principal objetivo do tratamento da hipertensão arterial é a redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares (VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2010 apud KANNEL 1996; PADWAL et al, 2001). A HAS é considerada um dos mais importantes fatores de risco para doença cardiovascular, por ter alta prevalência e fortes relações de risco com eventos cardiovasculares. Assim, os anti-hipertensivos devem não só reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais e não fatais, e, se possível, a taxa de mortalidade (VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, 2010 apud WRIGHT et al, 1999).

O captopril age fundamentalmente na inibição da enzima conversora de angiotensina, bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos gerando redução

da pressão arterial, tratando a HAS e prevenindo as possíveis ocorrências de doenças cardiovasculares (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010).

Também é indicado após o paciente sofrer Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). O uso rotineiro de captopril após IAM é seguro e causa uma pequena, porém significativa redução da mortalidade, com isso melhorando a sobrevida do paciente adiando as chances de insuficiência cardíaca sintomática, reduzindo internações por insuficiência cardíaca e diminuindo a incidência de infarto do miocárdio recorrente e as condutas de revascularização coronariana. O uso em pacientes com disfunção ventricular e/ou insuficiência cardíaca, indicam benefício clinicamente importante na redução da mortalidade (AVEZUM et al, 2000).

É indicado também na Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), é uma síndrome clínica complexa na qual o coração é incapaz de bombear sangue satisfatoriamente para atender as necessidades do organismo, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (MANN et al, 2015).

Na Nefropatia Diabética (ND) que se caracteriza pela excreção de quantidades crescentes da proteína albumina na urina, elevação da pressão arterial e falência renal. Representa uma das principais complicações relacionadas com a diabetes mellitus e associa-se, frequentemente, a outro tipo de complicações, nomeadamente cardiovasculares e retinopatia (GUIMARÃES et al, 2007). Quando administrados em longo prazo os iECA e os BRA têm uma vantagem adicional em diabéticos nefropatas por reduzir a taxa de lesão renal progressiva, diminuindo a frequência de progressão de microalbuminúria para proteinúria clínica e retardando a taxa de declínio da filtração glomerular (MOREIRA et al 2008).

O emprego dos iECA visa entre outras indicações, prolongar a sobrevida de pacientes com ICC, HAS e ND isoladamente ou em associação ao tratamento convencional diminuindo a intensidade e frequência de sintomas e melhorando a capacidade ao exercício (CANESIN et al 1996).

Os anti-hipertensivos da classe dos iECA estão entre os preferidos no tratamento da HAS, servem também como auxílio na proteção renal, atuando sobre a hemodinâmica da mesma, reduzindo a resistência pós-renal, antagonizando as ações intra-renais da angiotensina II, reduzindo a proteinúria e, indiretamente, combatendo a hiperlipidemia. (SILVA FRANCO RJ, 1998).

COMPRIMIDOS

Comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de substâncias medicamentosas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não (BRASIL, 2007).

Para fazer de fato o comprimido, precisa-se das matérias primas em forma de pós. Pós são misturas íntimas e secas que podem ser usados para uso interno ou externo. Os pós usados em preparações farmacêuticas geralmente variam na faixa de 0,1 a 10 μ . São normalmente mais estáveis que as preparações líquidas (FERREIRA, 2002).

Frequentemente os medicamentos são administrados por via oral mediante formas sólidas de dosagem tais como comprimidos (no caso do Captopril) e cápsulas devido à facilidade de manipulação, identificação, portabilidade, dosagem precisa por unidade de tomada e administração para o paciente. Permanece até hoje como a forma mais popular de administração e apresentação. Do ponto de vista farmacêutico, os comprimidos possuem estabilidade química por longo prazo e menor possibilidade de alteração do fármaco, sendo essas características diretamente relacionadas aos excipientes e aos métodos utilizados no desenvolvimento da formulação. A fabricação industrial em grande escala diminui o custo, assim como a facilidade na embalagem, estocagem e distribuição. (BRANDÃO 2006 apud LÊ HIR, 1997).

MEDICAMENTO GENÉRICO E SIMILAR

O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e tem a mesma indicação do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes à do medicamento referência (BRASIL, 2010).

No Brasil, os medicamentos genéricos foram instituídos pela lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. A consolidação do mercado brasileiro de genéricos representa uma grande estratégia governamental, pois permite maior acesso da população a medicamentos de qualidade a um custo menor. Em 2003 já estavam disponíveis versões genéricas de 60,48% dos medicamentos comercializados (PUGENS, et al. 2008 apud NISHIJIMA, 2003).

Os medicamentos genéricos são produzidos a partir do momento em que a patente de um medicamento de referência expira. Isso acontece quando a empresa detentora da patente, normalmente aquela que desenvolveu o medicamento, promoveu seus testes de eficácia e

segurança, registrou e explorou sua comercialização por um dado tempo. Após esse período, a empresa perde esse direito (BARATA-SILVA et al., 2017).

O medicamento similar é aquele que contém o mesmo princípios ativos, na mesma concentração, via de administração, forma farmacêutica, indicação, posologia e que é equivalente ao medicamento registrado na ANVISA, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 2010).

Os medicamentos similares foram instituídos pela Lei nº 6360/76, época em que havia a necessidade de disponibilizar medicamentos a baixo custo para a população. Assim, não foram estabelecidos critérios técnicos rígidos para seu desenvolvimento e registro (RIBEIRO, 2012 apud GUIMARÃES et al., 2003).

A ideia dos medicamentos similares permaneceu inalterada até que as suas definições foram republicadas pela Lei nº 9787/99 e pelo Decreto nº 3961/01. Porém, a primeira mudança em relação ao registro dos medicamentos similares ocorreu com a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 92/2000 que proibiu a fabricação de similares de denominação genérica e depois, com a RDC nº 36/2001 que determinou o fim da comercialização dos similares com o nome do princípio ativo. Estas atitudes foram tomadas para diferenciá-los dos medicamentos genéricos, instituídos pela Lei nº 9.787/99 (RIBEIRO, 2012).

CONTROLE DE QUALIDADE

A evolução dos mecanismos do controle de qualidade passou por três fases: era da inspeção, era do controle estatístico e era da qualidade total. Na era da inspeção os produtos eram verificados um a um com a participação do cliente, o foco estava na detecção dos defeitos, analisando a tendência de gerar erros ou falhas. Na era do controle estatístico surgiu o advento da revolução industrial, durante a qual se deu a produção em larga escala. Nessa era os produtos eram amostrados e inspecionados por um departamento especializado; a ênfase estava na localização dos defeitos. A era do controle estatístico se estende até o final do século XX, quando foi substituída pela era da qualidade total. Nessa era, cujo lema é: “faça certo desde a primeira vez”, o processo produtivo é controlado desde a etapa do projeto, visando prevenir defeitos e assegurar a qualidade. Na era da qualidade total todos os membros da empresa são responsáveis pela qualidade do produto (GIL, 2010).

O termo controle de qualidade diz respeito aos vários processos de tentar fabricar um medicamento perfeito de acordo com um conjunto de normas cuja implementação sugere a obrigação de um empenho organizado de todos os funcionários, a fim de evitar ou eliminar erros em cada uma das fases da produção (ROCHA, GALENDE, 2014).

Vários são os erros que podem acontecer durante os processos de produção, Gil, (2010) classifica os principais erros em três tipos: erros grosseiros, sistemáticos e aleatórios. Os erros grosseiros são aqueles cometidos por desatenção ou desinformação do experimentador. Este tipo de erro geralmente está associado a valores tão fora daqueles esperados que eles são de fácil identificação e eliminação. Os erros sistemáticos são associados a alguma falha na calibração do procedimento analítico. Uma balança ou um peagâmetro descalibrado podem fornecer valores diferentes daquele esperado. Esses erros são difíceis de serem identificados, pois o valor pode repetir um valor medido com grande precisão, aparentando estar em perfeito funcionamento. Já os erros aleatórios são impossíveis de serem eliminados, pois são erros associados a condições instantâneas do universo como: oscilações de temperatura, sons, vibrações, radiação etc.

O conceito de controle de qualidade pode ser definido como o conjunto de operações com o objetivo de verificar e assegurar que os produtos estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos, utilizando sempre algum método de análise e medição (ROCHA, GALENDE, 2014).

O controle de qualidade de medicamentos é um setor do segmento farmacêutico que tem como função desenvolver atividades complexas, que requerem um conhecimento prévio de diversas legislações que ditam as normas para seu funcionamento, visando assegurar os resultados analíticos obtidos e prevenir os possíveis riscos à saúde pública (GIL, 2010).

Quando há um sistema de qualidade eficiente, invariavelmente, há participação efetiva de todos os envolvidos na cadeia produtiva. Portanto, a metodologia utilizada por uma empresa no gerenciamento da qualidade associa todas as atividades executadas por seus colaboradores no sentido, não apenas, de atender aos padrões legais de qualidade, como também de satisfazer as expectativas do cliente (GIL, 2010).

Diante da competitividade cada vez mais acirrada entre as indústrias farmacêuticas, todas as áreas envolvidas nos processos de desenvolvimento dos medicamentos devem estar aptas para atuar corretamente, mantendo a empresa viva e a qualidade do medicamento é fundamental para o alcance de tal objetivo (ARAÚJO et al, 2015).

O setor farmacêutico é regulado por leis próprias, e no que diz respeito a padrões de qualidade, apresenta exigências bastante rígidas, já que seus produtos e práticas afetam a

segurança do consumidor. No Brasil, o órgão responsável por fiscalizar o setor farmacêutico é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), criada em 12 de abril de 1999 pelo Ministério da Saúde, seguindo modelos adotados pelas agências europeias e norte-americanas (GIL, 2010).

A qualidade de medicamentos é um atributo de caráter não apenas comercial, mas também legal, ético e moral e o seu não cumprimento pode ocasionar sérias implicações à saúde (GIL, 2010).

Vários são os fatores que podem comprometer a qualidade dos medicamentos, podemos citar a realização de processos impróprios de fabricação, o armazenamento ou manuseio inadequado, a utilização de matérias-primas, bem como, dos materiais de embalagem de má qualidade ou que são incompatíveis com a forma farmacêutica empregada, descumprimento das Boas Práticas de Fabricação, além de outras condições que podem afetar a estabilidade do fármaco (ANSEL, et al 2000)

De acordo com a RDC 210 da ANVISA, de 04 de agosto de 2003, estabelecimentos detentores da Autorização de Fabricação de medicamentos são obrigados a ter um controle de qualidade, e que ele seja independente dos demais departamentos, principalmente da produção. Além disso, o controle de qualidade deve estar envolvido em todas as decisões relacionadas à qualidade do produto, não se limitando apenas às operações laboratoriais (GIL, 2010).

TESTES REALIZADOS EM FORMAS FARMACÊUTICAS

Os testes realizados no controle de qualidade implicam na execução de testes físico-químicos e físicos. Diferenças nos resultados podem significar diferenças na biodisponibilidade, comprometendo a bioequivalência entre os dois produtos (PUGENS, et al. 2008 apud STORPIRTIS, et al., 1999). Assim, para que o medicamento possa ser submetido ao estudo de biodisponibilidade relativa, que confirmará sua bioequivalência, este deve primeiro ser aprovado nos testes farmacopeicos utilizados no controle de qualidade, ou seja, deve ter sua qualidade assegurada (PUGENS, et al. 2008).

A farmacopeia brasileira 5ª edição especifica alguns testes físico-químicos para assegurar a qualidade em formas farmacêuticas sólidas, são estes: peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, uniformidade de dose unitária, dissolução, perfil de dissolução e doseamento.

A determinação do peso médio em formas farmacêuticas sólidas, permite analisar o peso de cada comprimido e verificar se o lote do medicamento está apto para ser comercializado. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, pois podem não gerar o efeito desejado pela falta do princípio ativo ou causar uma intoxicação pelo excesso dele (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MOISÉS, 2006).

Os testes de resistência mecânica como o teste de dureza e friabilidade são elementos de suma importância na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam, especificamente demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes ou fricção durante processos de revestimento, embalagem, transporte e armazenamento (FERREIRA, 2002).

O teste de dureza é aplicável a comprimidos e permite avaliar a resistência a quebras decorrentes de processos de acondicionamento. Esse processo é importante, pois garante a integridade do comprimido, permitindo que ele suporte choques causados no decorrer dos processos pós-fabricação. Nesse teste o comprimido é submetido à ação de um aparelho que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo sendo a força medida em Newton, para comprimidos aceita-se no mínimo 30 N (aproximadamente 3 kgf) (FERREIRA, 2002; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Desta forma, entende-se que quanto mais elevada for a força exercida pelo equipamento de compressão obteremos comprimidos mais resistentes e menos porosos. (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

O teste de friabilidade permite avaliar o quanto um comprimido perde de massa quando submetido a aparelhagem específica, determinando assim, se ele resistirá a choques, atritos e agitações. Esse teste consiste em pesar 10 a 20 comprimidos, submetê-los ao aparelho que ficará em um movimento rotatório constante até dar 100 rotações a determinada velocidade. Após isso, retirar todo resíduo perdido dos comprimidos do equipamento e pesá-los novamente. A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade, medida pela porcentagem de pó perdido. Os critérios de aceitação para que o método da friabilidade deve ser menor do que 1,5% de acordo com a farmacopeia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010; BRASIL, 2011; PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

O teste de desintegração permite a verificação de desintegração de comprimidos dentro do limite de tempo especificado e em líquido adequado, usando seis comprimidos submetidos à ação de aparelhagem específica. O teste de desintegração pode ser definido como o estado no qual nenhum resíduo de comprimidos permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração. A importância da desintegração afeta diretamente na absorção,

biodisponibilidade e ação do fármaco no organismo. Portanto, é necessário que o princípio ativo esteja disponível e exerça sua função terapêutica no organismo, que a forma farmacêutica se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010; FERREIRA, 2002).

Normalmente no estômago a digestão demora de 3 a 4 horas. O teste de desintegração simula a desagregação da forma farmacêutica no organismo. A velocidade de desintegração exigida a um comprimido deve depender da ação medicamentosa e da matéria prima, pois há casos em que se precisa que o fármaco atue mais rapidamente (analgésicos, antipiréticos etc.), estabelecendo tempos de desintegração diferentes conforme o fármaco utilizado (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008)

Para assegurar a administração de doses corretas, cada comprimido do lote de um medicamento deverá conter quantidade do ativo próxima da quantidade declarada pelo fabricante. O teste de uniformidade de doses unitárias avalia a quantidade de princípio ativo em unidades individuais do lote e permite avaliar se esta quantidade está de acordo com as outras unidades testadas. Para realização deste teste a forma farmacêutica a ser testada deve conter apenas um princípio ativo, ou que especificado de outra maneira na monografia individual. A uniformidade das doses unitárias para formas farmacêuticas pode ser avaliada por variação de peso e uniformidade de conteúdo (MOISÉS, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A dissolução de fármacos pode ser definida como o processo no qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e fica livre para ser absorvido pelo organismo. Sabendo disso, os estudos de dissolução *in vitro* são fundamentais para assegurar a qualidade das formulações sólidas orais, bem como para permitir a otimização delas quando em desenvolvimento. Dessa forma, a velocidade de dissolução é fundamental para determinar a liberação do fármaco e a sua absorção. A quantidade de princípio ativo dissolvida no fim de um determinado período é expressa em porcentagem do teor indicado (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

O perfil de dissolução é definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da uma curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se as condições estabelecidas no teste de dissolução. Essa análise é importante quando quer comparar-se dois compostos antes de submetê-los ao teste de biodisponibilidade relativa ou equivalência farmacêutica (SIMCH, 2013).

O doseamento do princípio ativo dos medicamentos é um teste de extrema importância, pois indica a quantidade de princípio ativo no medicamento. pode ser realizado

por cromatografia, espectrofotometria ou titulação de neutralização. Os procedimentos para esse teste são descritos na monografia de cada fármaco, assim como especificações, preparo das amostras e critérios de aceitação (MOISÉS, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Abido e Knorst (2014) realizaram a avaliação da qualidade em oito marcas (R, G1, G2, G3, G4, S1, S2 e S3) de captopril comprimido 25 mg. As amostras foram avaliadas com relação ao peso médio, friabilidade, desintegração, uniformidade de conteúdo, quantificação da substância ativa e dissolução. Os medicamentos G1 e S3 foram reprovados, pois o G1 apresentou friabilidade fora das especificações e o S3 apresentou baixo percentual de dissolução e não cumprimento das exigências de desintegração. Estes resultados indicam que as Boas Práticas de Fabricação não estão sendo cumpridas em sua totalidade pelos laboratórios dos produtos G1 e S3, visto que produtos sem a requerida qualidade para consumo humano estão sendo liberados para o mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G. & ALLEN, J.R.LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos. In: Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada.** 6^a. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ABIDO, Angélica; KNORST, Miriam T.. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil.** Revista Brasileira de Farmácia, Passo Fundo - Rs, v. 1, n. 10, p.529-600, nov. 2014.

ARAUJO LM et al. **Implantação de um Sistema de Controle de Qualidade em uma Empresa de Pequeno Porte na Indústria Têxtil.** XXXV ENCONTRO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO Perspectivas Globais para a Engenharia de Produção. Fortaleza, CE, Brasil, 13 a 16 de outubro de 2015. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/TN_STP_207_228_28525.pdf>. Acesso em: 07/06/2019.

AVEZUM A., Cavalcanti A. B., Sousa A. G., Farsky P. S., Knobel M. **Terapêutica Adjuvante no Infarto Agudo do Miocárdio: Recomendações baseadas em evidências.** Departamento de Cardiologia do Instituto Dante Pazzanese/Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.46 n.4 São Paulo Oct./Dec. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000400038>. Acesso em: 27/04/2019

BARATA-SILVA, Cristiane et al. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil.** Cadernos Saúde Coletiva, [s.l.], v. 25, n. 3, p.362-370, 28 set. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030075>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v25n3/1414-462X-cadsc-1414-462X201700030075.pdf>>. Acesso em: 09/06/2019.

BRANDÃO, Solange Maria Coutinho. **Avaliação dos Resultados das Análises de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais no Ensaio de Dissolução.** Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2006. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciet/14187/1/5.pdf>>. Acesso em: 02/05/2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Consulta Pública nº 50, de 28 de maio de 2007.** Dispõe sobre o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B18629-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 28/05/2019

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos. Conceitos e definições de medicamentos.** 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 04/05/2019
CANESIN Manoel Fernandes, BARRETO Antônio Carlos Pereira, JUNIOR Múcio Tavares Oliveira, BODANESE Luis Carlos, MARAFON Pedro, ARSENCIO Sandra R. **Em que Momento do Tratamento o Uso do Captopril Determina Melhora mais Acentuada do Desempenho Físico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca?** Arq Bras Cardiol volume

67, (nº 2), 1996. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6702/67020001.pdf>>. Acesso em: 30/04/2019

CARVALHO, Antonio Carlos de Camargo, FILHO Ronald Maia, BASTOS Valquíria P.; **Manual de Orientação Clínica: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).** / Aparecida Teruko Tominaga Yamada/Carmen Lavras e Maris Salete Demuner (orgs). São Paulo: SSP/SP, 2011. 68p. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/destaques/linhas-de-cuidado-sessp/hipertensao-arterial-sistemica/manual-de-orientacao-clinica-de-hipertensao-arterial/lc_hipertensao_manual_2011.pdf>. Acesso em: 01/05/2019

FERREIRA A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 2 edição, Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 845 p, 2002.

GIL, Eric de Souza. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. In: GIL, Eric de Souza et al. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos.** 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. p. 1-511.

KUNTZE, Luciana Barg. **Estudo Inibitório do Captopril Sobre a Metaloproteinase-2 da Matrix Extracelular (MMP-2) In Vitro.** 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17133/tde-27072016-160209/>>. Acesso em: 15/04/2019.

MANN D. L., Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O. **Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.** 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

GUIMARÃES Joana, BASTOS Margarida, MELO Miguel, CARVALHEIRO Manuela. **Nefropatia Diabética: Taxa de Filtração Glomerular Calculada e Estimada.** Acta Med Port 2007; 20: 145-150. Disponível em:

<<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/844/520>>.

Acesso em: 01/05/2019

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos.** Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, jan. /fev. 2006.

MOREIRA Humberto Graner et al. **Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações.** Rev Bras Hipertens vol.15(2):111-116, 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-2/17-diabetes.pdf>> Acesso em: 01/05/2019

PRISTA, Luís Vasco Nogueira; ALVES, António Correia; MORGADO, Rui Manuel Ramos. **Tecnologia Farmacêutica.** 7. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. 786 p

PUGENS Ana M., DONADUZZI Carmen M., MELO Eduardo B. de. **Controle de Qualidade Total e Equivalência Farmacêutica de Três Apresentações de Captopril.** Pugens, A. M. et al./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 5(1), 32-45, 2008. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/268684709> Controle de qualidade total e equivalencia farmaceutica de tres apresentacoes de captopril>. Acesso em: 03/05/2019.

RIBEIRO, Paulo Roberto da Silva. **Controle de Qualidade de Medicamentos Anti-Hipertensivos Similares, Comercializados em Farmácias de Imperatriz, MA, Brasil.** Cad. Pesq., São Luís, v. 19, n. 1, jan./abr. 2012. Disponível em: <<http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/cadernosdepesquisa/article/view/934/2583>>. Acesso em: 09/06/2019.

ROCHA, Tiago Galdino; GALENDE, Sharize Betoni. **A Importância do Controle de Qualidade na Indústria Farmacêutica.** Rocha & Galende / Uningá Review. Vol.20,n.2,pp.97-103 (Out - Dez 2014). Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20141106_165613.pdf>. Acesso em: 06/06/2019.

SILVA FRANCO Roberto Jorge da. **Proteção renal durante o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina.** Departamento de Clínica Médica — Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. HiperAtivo 1998;2:110-9. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/5-2/protrenal.pdf>>. Acesso em: 26/04/2019

SIMCH, Fernanda Heloísa. **Testes Aplicados em Estudos de Equivalência Farmacêutica. Área: Físico-Química.** Palotina-PR. Agosto de 2013. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/35144/RelatorioEstagioFinalpdf.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 04/05/2019.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – DBH VI. Rev Bras Hipertens vol.17(1):31-43, 2010. Disponível em: < <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/17-1/10-cap06.pdf>>. Acesso em: 27/04/2019

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (V DBH). Rev Bras Hipertens 2006;11 (4);256-312. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abc/v89n3/a12v89n3.pdf>>. Acesso em: 28/04/2019

ARTIGO**QUALIDADE EM COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 25 mg
COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE CASCAVEL - PR**

Paulo César Zys¹;
Giovane Douglas Zanin²;

¹Acadêmico do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG).

²Coordenador Adjunto do Curso de Farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG).

RESUMO: Esta pesquisa científica teve como objetivo demonstrar por meio de estudos e análises em laboratório a qualidade do medicamento Captopril. Foram avaliadas cinco marcas do medicamento Captopril 25 mg em forma de comprimidos, sendo que as amostras foram designadas como G1, G2, G3 (medicamento genéricos), S1 e S2 (medicamentos similares). Para as análises, realizou-se testes físico-químicos relacionados a peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução. Os resultados mostram que os comprimidos foram aprovados em todos os testes realizados, estando dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010). Com esses resultados percebeu-se que os comprimidos analisados estão aptos para serem comercializados nas farmácias, pois demonstraram sua qualidade nos testes.

UNITERMOS: análises; físico-químicos; medicamento.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é uma doença crônica caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, que pode favorecer o desenvolvimento de patologias cardiovasculares e, portanto, exige dos pacientes hábitos de vida saudáveis e, se necessário, a realização de tratamento farmacológico (BARBOSA 2011 apud ZAITUNE et al. 2006; SALGADO et al 2003).

Em caso de tratamento farmacológico há a necessidade de medicamentos anti-hipertensivos, os quais foram formulados para controlar a doença, e que estão comercialmente disponíveis no mercado (BARBOSA 2011 apud ZAITUNE et al. 2006; SALGADO et al 2003). Podem ser encontrados nas farmácias como medicamento genérico, similar e de referência.

Os medicamentos são ferramentas terapêuticas essenciais à saúde, responsáveis por um aumento significativo da expectativa de vida. O aumento do consumo de medicamentos segue a tendência de envelhecimento da população, constituindo o uso simultâneo de diversos medicamentos (LUDESCHER et al., 2012).

O Captopril é um vasodilatador indicado no tratamento da hipertensão arterial em adultos, podendo ser utilizado associado ou não a outros anti-hipertensivos. A liberação comercial do captopril deu-se em 1981, sendo ele o primeiro fármaco inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) oralmente ativo (KUNTZE 2012 apud SKRBIC; IGIC, 2009).

Administrado por via oral, o captopril é absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo pico de concentração plasmática entre 60-90 minutos após a administração, com biodisponibilidade de 62-65% (KUNTZE 2012 apud GOODMAN; GILMAN; LIMBIRD, 2006; SOARES et al., 2006).

De acordo com a literatura são constantemente realizados estudos e testes com todo tipo de medicamento com vistas a sua qualidade.

Os produtos farmacêuticos possuem exigências tecnológicas muito superiores comparado a qualquer outra categoria de produtos comercializados (JAIME et al., 2011). Sabendo disso, o processo de verificação da qualidade em medicamentos comercializados é fundamental, por meio dele torna-se possível observar se os produtos estão dentro dos padrões ideais exigidos pela farmacopeia. Em caso de o medicamento não conter a quantidade de princípio ativo adequado resultará na ineficiência, podendo significar riscos graves para a saúde dos pacientes (PUGENS et al., 2008).

Esta pesquisa científica teve como objetivo principal demonstrar por meio de estudos e análises em laboratório a qualidade do medicamento Captopril 25 mg, realizando os testes de peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, confrontando os resultados obtidos com as especificações exigidas pela Farmacopeia Brasileira (2010).

MATERIAIS E MÉTODOS

As cinco marcas de Captopril 25 mg foram adquiridas de uma farmácia privada da região Oeste do Paraná, sendo três delas genéricas (G1, G2, G3) e duas similares (S1, S2). Foram realizados testes físico-químicos, analisando nos comprimidos seu peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, doseamento, uniformidade de dose unitária e perfil de dissolução conforme metodologias descritas na monografia de comprimidos de captopril constante da farmacopeia brasileira 5ª edição (2010).

Apenas os testes de desintegração e doseamento foram realizados em triplicata. Os testes de dureza e friabilidade foram realizados em duplicata. Os testes de peso médio e uniformidade de doses unitárias foram realizados uma vez.

No teste de peso médio pesou-se individualmente 20 comprimidos de Captopril 25 mg, os quais foram analisados em balança analítica (marca Gehaka, modelo AG200), determinando assim seu peso médio.

O teste de dureza foi determinado submetendo 10 comprimidos de cada formulação à ação do durômetro (marca Nova Ética, modelo 298-AT). O resultado foi expressado como a média dos valores obtidos nas determinações.

No teste de desintegração utilizou-se seis comprimidos, desintegrador (marca Eletrolab, modelo ED-2L). O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração de comprimidos é de 30 minutos. Esse teste foi realizado em triplicata.

O teste de friabilidade foi realizado pesando 20 comprimidos e submetendo-os ao friabilômetro (marca Eletrolab, modelo EF-1W), em velocidade de 25 rpm durante um período de 4 minutos. O resultado foi obtido pela diferença entre a massa inicial e a massa final. O valor preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010) é de perda inferior a 1,5% do peso total dos comprimidos.

Para determinação do teor de captopril 25mg utilizou-se o método de espectrofotometria no UV. O espectrofotômetro utilizado (marca Gehaka, modelo UV-340G), selecionando o comprimento de onda 212 nm. A solução padrão foi obtida utilizando 0,2g de

captopril em 100ml de HCl 0,1M. A curva de calibração foi obtida utilizando as seguintes concentrações: 0,0005%, 0,00125%, 0,0025%, 0,00375% e 0,005%. Este teste foi realizado em triplicata.

Pode-se observar na curva de calibração abaixo, a obtenção de linearidade, $r^2 = 0,9962$, valor este dentro dos parâmetros exigidos pela Resolução N° 899/2003 que deve ser maior que $r^2 = 0,99$.

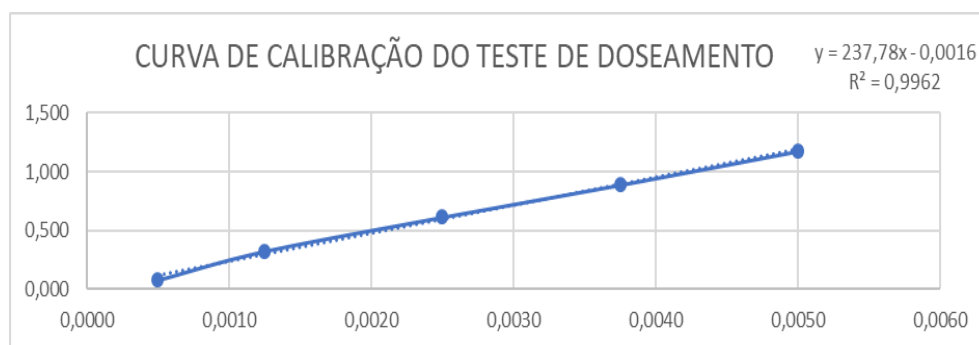


Gráfico 1: Curva de calibração do teste de Doseamento.

Preparou-se uma solução padrão a 0,2% em solvente adequado. Dessa solução, realizou-se outra na concentração de 0,0025% e leu-se em espectrofotômetro. Esse método foi realizado em triplicata para as cinco marcas testadas.

A uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de variação de peso. A partir do resultado do doseamento e do peso individual de cada comprimido, com isso, estimou-se a quantidade de componente ativo em cada unidade e o resultado foi expressado em porcentagem da quantidade declarada.

O perfil de dissolução foi determinado empregando-se um aparelho de dissolução, (marca Nova Ética, modelo 299) e um espectrofotômetro (marca Gehaka, modelo UV-340G), em um comprimento de onda de 212 nm, onde foram determinados os valores de absorbâncias do padrão e amostras, obtidas a partir das alíquotas retiradas nos minutos 5, 10, 15 e 20, dos recipientes do aparelho de dissolução. De acordo com o procedimento metodológico, o valor mínimo aceitável de Captopril dissolvido no meio de dissolução é de 80% dentro de 20 minutos.

Pode-se observar que a curva de calibração obteve uma boa linearidade obtendo $r^2 = 0,9954$, valor este, dentro dos parâmetros exigidos. Abaixo observa-se a curva de calibração do teste de perfil de dissolução:

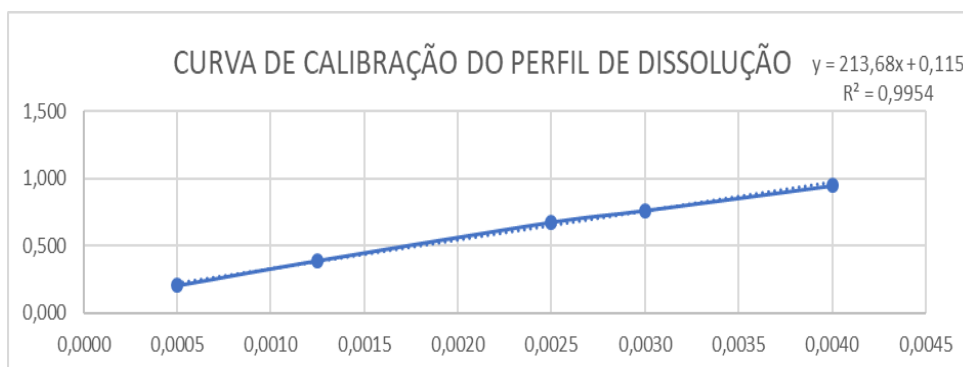


Gráfico 2: Curva de calibração do teste de Perfil de Dissolução

RESULTADO E DISCUSSÃO

TESTE DE PESO MÉDIO

A determinação do peso médio em formas farmacêuticas sólidas, permite analisar o peso de cada comprimido e verificar se o lote do medicamento está apto para ser comercializado. Pesos em desacordo com as especificações são perigosos, pois podem não gerar o efeito desejado pela falta do princípio ativo ou causar uma intoxicação pelo excesso dele (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; MOISÉS, 2006). A média dos pesos estão apresentados na tabela 1:

	G1 (g)	G2 (g)	G3 (g)	S1 (g)	S2 (g)
MÉDIA (g)	0,1110	0,0844	0,1015	0,1008	0,1306
S (g)	0,000941374	0,001286	0,001614	0,002011	0,001674
CV (%)	0,84%	1,52%	1,59%	1,99%	1,28%

Tabela 1: valores referentes ao peso médio, desvio padrão(S) e coeficiente de variação (CV).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, comprimidos com peso médio entre 80 e 250 mg, podem apresentar uma variação individual de peso das unidades de 7,5%. Conforme pode ser visualizado na Tabela 1, todas as amostras atenderam às especificações para este parâmetro, estando as cinco, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010).

Cleto (2012) também realizou o teste de peso médio em comprimidos de Captopril 25mg. O teste foi feito em três marcas R, S e G (Referência, Similar e Genérico), obtendo um peso médio no medicamento R de 0,2040g com um CV de 1,26%; medicamento S um peso médio de 0,1174g, CV de 2,65%; e o medicamento genérico um peso médio de 0,1982g, CV de 2,56, obedecendo as especificações da farmacopeia brasileira (2010) que preconiza que

para comprimidos entre 80 e 250mg a variação pode ser de até 7,5%, estando todos aprovados.

A análise de peso médio é um teste indicativo, no qual avalia-se a uniformidade das unidades de um lote. Segundo Silva (2007), apesar de ser uma das análises exigidas pela Legislação, o ensaio de peso médio permite ao farmacêutico uma vaga percepção sobre a variabilidade existente no processo, já que não traz nenhuma informação sobre a homogeneidade do produto.

A determinação e os ajustes de peso dos comprimidos, ao longo o processo de compressão, são procedimentos importantes, pois variações no peso podem influenciar nas concentrações do teor ativo, podendo comprometer a qualidade do medicamento (PONTES, 2009; ANSEL *et al.*, 2000).

TESTE DE DUREZA

O teste de dureza foi aplicado aos comprimidos e permitiu-se avaliar sua resistência a quebras decorrente dos processos de acondicionamento. Os resultados estão expressos na tabela 2:

	G1 (Kgf)	G2 (Kgf)	G3 (Kgf)	S1 (Kgf)	S2 (Kgf)
MÉDIA (Kgf)	5,73	10,17	5,11	3,9	3,65
S (g)	0,765902	3,244895	0,316685	0,582192	0,79899608
CV (%)	13,35%	31,89%	6,19%	14,92%	21,86%

Tabela 2: valores referentes ao teste de dureza;
S: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

O teste de dureza foi importante, pois observou-se a resistência dos comprimidos analisando se eles resistiriam aos processos de pós-fabricação. A farmacopeia brasileira (2010) não traz limite mínimo e máximo para esse teste, dizendo apenas que o teste é informativo. O teste de dureza está relacionado à resistência dos comprimidos, que por sua vez está ligado à estabilidade dessa forma farmacêutica (SILVEIRA, GINDRIN, 2016).

Na pesquisa realizada por Santos (2016) em comprimidos de Sildenafil 50 mg, foram utilizadas duas marcas A e B, ambas apresentaram valores de dureza média de 11,39 Kgf e 4,85 Kgf respectivamente, obtendo um coeficiente de variação de 7,191% e 16,659%. Apesar das amostras apontarem um grande coeficiente de variação entre as unidades testadas, ambas se apresentaram com dureza dentro dos parâmetros estabelecidos.

O mesmo se diz para esse trabalho, pois os valores de dureza variaram muito entre si, obtendo um alto coeficiente de variação, mas ainda assim, com seus valores de dureza dentro das especificações.

À medida que a dureza de um comprimido aumenta, menor será sua friabilidade, e mais tempo levará para que o mesmo se desintegre e libere o princípio ativo da forma farmacêutica, características essas que irão influenciar o comportamento do medicamento após administração no organismo (ANSEL *et al*, 2000)

Os testes de resistência mecânica como o teste de dureza e friabilidade são elementos de suma importância na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam, especificamente demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por golpes ou fricção durante processos de revestimento, embalagem, transporte e armazenamento (FERREIRA, 2002). Pois, quanto maior o número de poros, menor é a sua dureza, o que influencia negativamente na qualidade integral do comprimido.

Como dito anteriormente o comprimido é submetido à ação de um aparelho que mede a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. Desta forma, entende-se que quanto mais elevada for a força exercida pelo equipamento de compressão obteremos comprimidos mais resistentes e menos porosos (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

Peixoto (2005), realizou o teste de dureza em comprimidos de captopril 25mg e observou que os comprimidos foram rompidos com uma força acima de 30N, que corresponde a força mínima aceitável para que ocorra o rompimento dos comprimidos no teste de dureza, estando os dez comprimidos aprovados.

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO

O teste de desintegração foi aplicado aos comprimidos e permitiu-se avaliar seus tempos de desintegração. Os resultados estão expressos na tabela 3:

AMOSTRA	DESINTEGRAÇÃO (segundos)	S (segundos)	CV (%)
G1	11,2s	0,72111	6,43
G2	94,85s	11,2699	11,88
G3	25,44s	2,7082	10,64
S1	242,3s	20,2566	8,35
S2	27,76s	1,9399	6,99

Tabela 3: tempos em segundos do teste de desintegração;

S: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

Observando a tabela acima e sabendo que a especificação para o teste de desintegração é de que os comprimidos se desintegram dentro de um tempo máximo de trinta minutos, como preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010), conclui-se que os comprimidos estão aprovados.

Abido, A; Knorst, M. T (2014), realizaram o teste de desintegração em oito marcas de captopril 25mg, sendo uma referência, quatro genéricas e três similares. Os tempos (em segundos) de desintegração foram: R = 20; G1 = 100; G2 = 50; G3 = 60; G4 = 90; S1 = 75; S2 = 120 e S3 acima de 30 minutos. Sete marcas foram aprovadas no teste (R, G1, G2, G3, G4, S1 e S2). Uma das marcas (S3) foi reprovada no teste, pois teve um tempo de desintegração maior que trinta minutos.

O teste de desintegração permitiu a verificação de desintegração de comprimidos dentro do limite de tempo especificado e em líquido adequado. Esse teste pode ser definido como o estado no qual nenhum resíduo de comprimidos permaneça na tela metálica do aparelho de desintegração. A importância da desintegração afeta diretamente na absorção, biodisponibilidade e ação do fármaco no organismo. Portanto, é necessário que o comprimido se desintegre em partículas menores, aumentando a superfície de contato com o meio para que o princípio ativo esteja disponível e exerça sua função terapêutica no organismo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010; FERREIRA, 2002).

Normalmente no estômago a digestão demora de 3 a 4 horas. O teste de desintegração simula a desagregação da forma farmacêutica no organismo. A velocidade de desintegração exigida a um comprimido deve depender da ação medicamentosa e da matéria prima, pois há casos em que se precisa que o fármaco atue mais rapidamente (analgésicos, antipiréticos etc.), estabelecendo tempos de desintegração diferentes conforme o fármaco utilizado (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

TESTE DE FRIABILIDADE

O teste de friabilidade avalia o quanto um comprimido perde de massa quando submetido a aparelhagem específica, determinando assim, se ele resistirá a choques, atritos e agitações. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010; PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008). Os resultados podem ser observados na tabela 4:

	G1	G2	G3	S1	S2
FRIABILIDADE	0,24%	0,21%	0,16%	0,39%	0,45%

Tabela 4: valores referentes ao teste de friabilidade.

De acordo com os resultados demonstrados na tabela acima, conclui-se que todas as amostras testadas no ensaio de friabilidade estão aprovadas, uma vez que a perda de peso, em todas as marcas, foi inferior ao limite estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010), que é de 1,5%. Além disso, nenhum comprimido quebrou ou lascou ao final do teste, garantindo sua resistência e consequentemente, sua qualidade integral.

O teste de friabilidade é importante no controle de qualidade de comprimidos, pois durante os processos de produção, transporte, armazenamento, distribuição e manuseio pelo paciente os comprimidos estão sujeitos a choques e, portanto, torna-se fundamental que os mesmos apresentem friabilidade adequada (PEIXOTO et al, 2005). Esse teste é realizado para provar a resistência dos comprimidos durante os processos de pós-fabricação.

Abido, A; Knorst, M. T (2014) realizaram o teste de friabilidade, em oito marcas de captopril 25mg. Sete marcas foram aprovadas no teste, obtendo um valor de friabilidade menor que 1,5%. Uma marca foi reprovada (genérico 1) pois obteve-se um valor de friabilidade de 20,40%.

TESTE DE DOSEAMENTO

O doseamento do princípio ativo dos medicamentos é um teste de extrema importância, pois indica a quantidade de princípio ativo presente no medicamento, e com isso, pode-se avaliar se está de acordo com a especificação do fabricante. As porcentagens do teor estão descritas na tabela 5:

AMOSTRAS	TEOR DE PRINCÍPIO ATIVO (%)	S (%)	CV (%)
G1	102,16	3,420151	3,34
G2	96,52	2,864303	2,96
G3	98,42	3,639702	3,69
S1	96,36	4,041934	4,19
S2	103,35	3,022653	2,92

Tabela 5: teor de captopril nos comprimidos no teste de doseamento;
S: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

A administração de medicamentos com concentrações do fármaco acima ou abaixo, da concentração declarada pode representar um sério risco à saúde – concentrações altas

demais podem causar intoxicação e concentrações baixas demais podem resultar em falha terapêutica, comprometendo o quadro clínico do paciente usuário daquele medicamento (PEIXOTO et al., 2005). Comprimidos de captopril devem apresentar de 90,0 a 110,0% do valor de captopril declarado na Farmacopeia Brasileira (2010). Portanto, todas as amostras analisadas foram aprovadas nos testes realizados, apresentando propriedades que as qualificaram como um produto adequado para o uso terapêutico.

Pontes (2009) realizou o teste de doseamento com três marcas de comprimidos de cloridrato de propranolol 40mg pelo método de espectrofotometria no ultravioleta, obtendo os seguintes resultados: 99,39% (farmácia popular); 102,61% (genérico) e 103,95% (referência), estando todos aprovados.

Lima *et al* (2011) realizaram o teste de teor em comprimidos de ácido ascórbico em quatro amostras (A, B, C e D) onde foram obtidos os seguintes valores: 99,8%; 99,3%; 99,3% e 100,4% respectivamente. Dessa maneira, os produtos analisados estão de acordo com as especificações exigidas que são de 90 a 110% de teor de ácido ascórbico.

TESTE DE UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

A uniformidade das doses unitárias para os comprimidos de Captopril 25mg foi avaliada por variação de peso. Os resultados estão expressos na tabela 6:

AMOSTRAS	G1 (%)	G2 (%)	G3 (%)	S1 (%)	S2 (%)
1	102,11	96,19	96,72	96,54	101,85
2	102,56	97,21	99,04	94,54	101,27
3	102,01	94,27	96,14	93,58	102,85
4	102,56	93,67	96,72	95,59	104,75
5	101,65	97,79	98,95	99,31	102,45
6	103,02	97,10	98,37	97,21	103,40
7	102,47	96,19	99,92	95,01	104,83
8	103,30	95,84	95,85	96,92	103,17
9	100,91	98,93	98,07	96,83	103,40
10	102,11	94,70	99,43	96,26	102,85
MÉDIA (%)	102,27	96,18	97,92	96,17	103,08
S (%)	0,66	1,70	1,48	1,66	1,08
CV (%)	0,68186	1,643691	1,458831	1,603139	1,123287
VA	2,354	6,4	4,132	6,314	4,172

Tabela 6: uniformidade de doses unitárias por variação de peso.

VA: Valor de Aceitação; S: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

O teste de uniformidade de doses unitárias é importante, pois estima a quantidade de componente ativo dentro de cada comprimido de um determinado lote e permite avaliar se estão dentro das especificações. Para assegurar a administração de doses corretas, cada comprimido do lote de um medicamento deverá conter quantidade do ativo próxima da quantidade declarada pelo fabricante (MOISÉS, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

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 dos comprimidos o fármaco pode ser diluído com vários excipientes. Em tais processos, nem sempre é possível obter a homogeneidade absoluta da mistura do fármaco com os excipientes. Vários são os fatores que podem influenciar nessa homogeneidade: densidades, 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 (ORDONES *et al.* 2012 Apud ROESCH; VOLPATO, 2010).

O critério de aceitação para uniformidade de doses unitárias é o Valor de Aceitação, que é calculado para os dez comprimidos testados. A Farmacopeia Brasileira (2010) especifica que o Valor de Aceitação seja $L1 < 15$ para que os comprimidos estejam aprovados no teste. Observando os valores de aceitação (VA) na tabela acima, é possível concluir que os comprimidos estão aprovados no teste.

Cleto (2012) realizou o teste de uniformidade de doses unitárias, em três marcas de comprimidos, apresentando no medicamento de referência uma média de porcentagem de princípio ativo de 101,56% e VA: 6,4; no genérico uma média na porcentagem de ativo de 101,04% e VA: 3,94 e no medicamento similar uma média na porcentagem de ativo 100,92% e VA: 1,70 estando todos aprovados.

TESTE DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO

A dissolução dos comprimidos está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco no organismo para que ele possa realizar seu efeito farmacológico. Os resultados do teste de perfil de dissolução estão apresentados na tabela 7:

TEMPO (min)	G1 (%)	CV (%)	G2 (%)	CV (%)	G3 (%)	CV (%)	S1 (%)	CV (%)	S2 (%)	CV (%)
----------------	--------	-----------	--------	-----------	--------	-----------	--------	-----------	--------	-----------

05	90,04	8,26	49,32	12,2	94,15	5,21	92,28	4,48	74,12	5,92
10	93,22	5,13	89,47	8,49	96,78	4,06	95,90	2,80	92,16	4,78
15	97,32	5,23	95,65	9,13	97,34	4,76	97,18	2,97	95,81	5,97
20	100,71	4,74	98,80	9,20	99,58	5,62	98,02	2,11	101,17	2,58

Tabela 7: quantidade em porcentagem dissolvida no teste de dissolução.

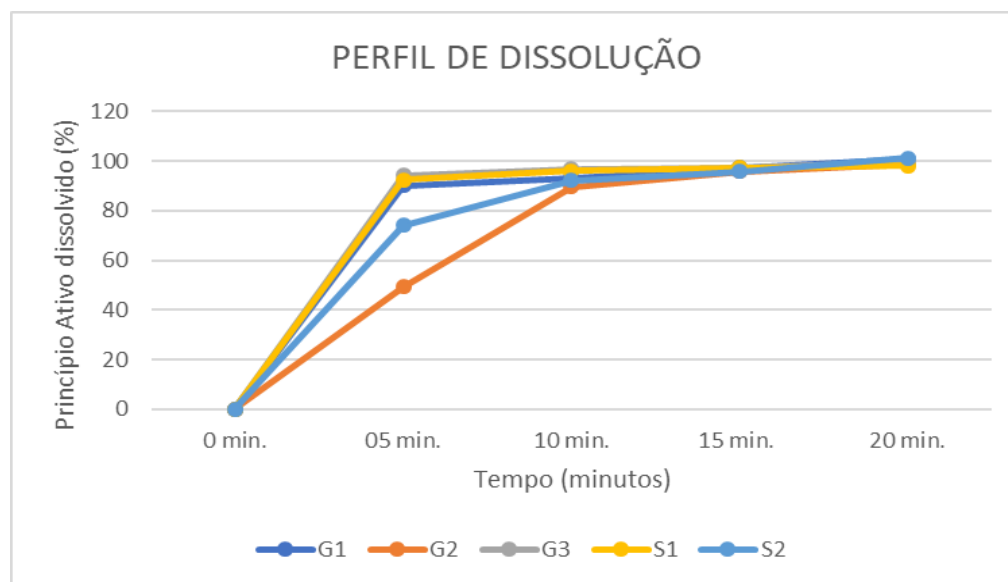


Gráfico 3: Perfil de dissolução: concentração de captopril (%) versus tempo em minutos.

Os resultados obtidos por diversos autores no teste de dissolução, demonstram que a avaliação de um único ponto em um só intervalo de tempo, não é suficiente para caracterizar a liberação de um fármaco, tornando-se necessário a criação de um perfil de dissolução (CASTRO et al, 2005).

O perfil de dissolução é definido como um ensaio *in vitro* que permite a construção da uma curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, empregando-se as condições estabelecidas no teste de dissolução. Essa análise é importante quando quer comparar-se dois compostos antes de submetê-los ao teste de biodisponibilidade relativa ou equivalência farmacêutica (SIMCH, 2013).

Sabendo disso, os estudos de perfil de dissolução *in vitro* são fundamentais para assegurar a qualidade das formulações sólidas orais, bem como para permitir a otimização delas quando em desenvolvimento. Dessa forma, a velocidade de dissolução é fundamental para determinar a liberação do fármaco e a sua absorção. A quantidade de princípio ativo dissolvida no fim de um denominado período é expressa em porcentagem do teor indicado (PRISTA; ALVES; MORGADO, 2008).

Analisados os valores da tabela acima, percebe-se que os comprimidos das marcas G1, G3 e S1 são aprovados no teste de perfil de dissolução nos primeiros cinco minutos. As

marcas G2 e S2 são aprovadas logo que o teste completa dez minutos. Portanto, os comprimidos de Captopril 25 mg analisados encontram-se em conformidade com as especificações estabelecidas pela farmacopeia brasileira (2010) que preconiza que no mínimo 80% do fármaco deve ser dissolver em 20 minutos.

O medicamento G2 no tempo de cinco minutos obteve um percentual de dissolução menor comparado aos demais. Esse tempo maior para que o comprimido fosse dissolvido está possivelmente relacionado com sua formulação, pois este comprimido apresentou dureza e tempo de desintegração elevados e friabilidade baixa, mostrando que o comprimido é mais rígido que as demais marcas.

O teste de perfil de dissolução é uma das etapas mais críticas para a avaliação da qualidade em medicamentos, pois ela evidencia as diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e as técnicas de fabricação empregadas (ALVES *et al* 2012).

Pontes (2009) também realizou o teste de perfil de dissolução em três marcas (farmácia popular, referência e genérico) de comprimidos de captopril 25mg, obtendo resultados em conformidade com o estabelecido.

CONCLUSÃO

Os comprimidos de Captopril 25 mg analisados nos testes físico-químicos das cinco marcas descritas foram aprovados nos testes de peso médio, dureza, desintegração, friabilidade, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução, tendo um resultado satisfatório.

Com o conhecimento desses resultados, pode-se afirmar que os pacientes estão fazendo uso de um medicamento que atende aos parâmetros de qualidade e especificações exigidas pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010).

ABSTRACT: This scientific research aimed to demonstrate through laboratory studies and analysis the quality of the drug Captopril. Five brands of Captopril 25 mg in tablet form were evaluated, and the samples were designated as G1, G2, G3 (generic), S1 and S2 (similar). For the analyzes, physicochemical tests were performed related to average weight, hardness, disintegration, friability, dosage, uniformity of unit doses and dissolution profile. The results show that the tablets were approved in all tests performed, being within the specifications of the Brazilian Pharmacopoeia (2010). With these results it was noticed that the analyzed

tablets are able to be marketed in pharmacies.

KEYWORDS: analyzes; physicochemicals; drug.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIDO, Angélica; KNORST, Miriam T.. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril comercializados no Brasil**. Revista Brasileira de Farmácia, Passo Fundo - Rs, v. 1, n. 10, p.529-600, nov. 2014.

ALVES, M. C; VAZ, U.P; FERREIRA, A. O; BRANDÃO, A. F. **Estudo comparativo de preparações orais sólidas contendo carbamazepina: teste e perfil de dissolução**. Revista Brasileira Farmácia 93(4): 487-492, 2012.

ANSEL, H.C; POPOVICH, N.G. & ALLEN, J.R.LV. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. In: **Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada**. 6ª. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANVISA. Congresso. Senado. Constituição (2003). **Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003**. Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RE_899_2003_COMP.pdf/ff6fdc6b-3ad1-4d0f-9af2-3625422e6f4b>. Acesso em: 10/11/2019.

BARATA-SILVA, Cristiane et al. **Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil**. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 25, n. 3, p.362-370, 28 set. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030075>. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v25n3/1414-462X-cadsc-1414-462X201700030075.pdf>>. Acesso em: 16/10/2019.

BARBOSA, Naína Candida Silva. **Desenvolvimento de Formulação de Captopril Comprimido 50 mg e Comparação com seu Medicamento Referência**. Brasília-DF 2011. Disponível em: <<https://repositorio.ucb.br/jspui/bitstream/123456789/6814/5/Na%C3%ADna%20C%C3%A2ndida%20Silva%20Barbosa.pdf>>. Acesso em: 12/10/2019

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos. Conceitos e definições de medicamentos**. 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 16/10/2019

CASTRO, W. V.; OLIVEIRA, M.A.; NUNAN, E.A.; CAMPOS, L.M.M. **Avaliação da qualidade e perfil de dissolução de comprimidos gastroresistentes de diclofenaco sódico 50 mg comercializados no Brasil**. Rev. Bras. Farm., 86(1): 45-50, 2005

CLETO M.P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil**. Araraquara. São Paulo – Brasil 2012. Disponível em:

<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/118688/cleto_mp_tcc_arafcf.pdf?sequence=1>. Acesso em: 18/10/2019.

DOMICIANO, Samyra Leandro; FARIAS, Sandra Ramos; JORDÃO, Christiane Oliveira. **Análise de Qualidade de Diferentes Marcas de Comprimidos de Captopril**. Revista Uniara, Votuporanga-sp, v. 17, n. 2, p.107-115, dez. 2014.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Vol. 1. Brasília: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2010.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Vol. 2. Brasília: Agencia Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 2010.

FERREIRA A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2ª edição, Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 845 p, 2002.

GINDRI, A.L.; SILVEIRA, M.S. Multiciência. **Avaliação da qualidade de comprimidos de ácido acetilsalicílico**. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Santiago ISSN 2448-4148.

JAIME, S. B. M.; ALVES *et al.* **Avaliação da influência de microfissuras superficiais em frasco de vidro tipo I para produtos farmacêuticos**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 2011. 32(1): 95-104.

LIMA, Bráulio Vaz de; VILELA, Anderson Ferreira; ANDRADE, Carlos Eduardo Oliveira. **Avaliação da Qualidade de Comprimidos de Ácido Ascórbico Comercializados nas Farmácias de Timóteo – MG**. Farmácia e Ciência, Timóteo - Mg, v. 2, n. 1, p.01-09, nov. 2011.

LUDESCHER, N. O. *et al.* **Interface of drug use**. Work. 2012.41(1): 5631-5633.

MOISÉS, R. P. **Tecnologia de Produção de Comprimidos**. Fármacos & Medicamentos. São Paulo, v. 7, n. 38, p. 38-46, jan. /fev. 2006.

ORDONES, Dayan Silmara; CAMARGO, Rogério Lopes de; TESCAROLLO, Iara Lúcia. **Aspectos Relevantes na Determinação da Uniformidade de Doses Unitárias de Comprimidos de Captopril**. Revista Multidisciplinar da Saúde, São Paulo, v. 8, n. 4, p.01-69, 2012. Disponível em: < http://www.portal.anchieta.br/revistas-e-livros/saudeemfoco/pdf/revistamultidisciplinardasaude_08.pdf>. Acesso em: 10/11/2019.

PEIXOTO, Máira Moreira *et al.* **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA**. Infarma, v. 16, p. 69-73, 2005. Disponível em < <http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/72/i04-infavaliacaoqual.pdf>>. Acesso em: 14/10/2019

PONTES, Andréa Vieira. **Estudo de Equivalência Farmacêutica dos Fármacos Captopril e Cloridrato de Propanolol Comercializados no Programa Farmácia Popular no Brasil**. 2009. 144 f. Dissertação - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Fortaleza, 2009.

PRISTA, Luís Vasco Nogueira; ALVES, António Correia; MORGADO, Rui Manuel Ramos. **Tecnologia Farmacêutica**. 7. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008. 786 p.

PUGENS Ana M., DONADUZZI Carmen M., MELO Eduardo B. de. **Controle de Qualidade Total e Equivalência Farmacêutica de Três Apresentações de Captopril**. Pugens, A. M. et al./Revista Eletrônica de Farmácia Vol 5(1), 32-45, 2008. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/268684709> Controle de qualidade total e equivalencia farmaceutica de tres apresentacoes de captopril>. Acesso em: 11/10/2019.

RIBEIRO, Paulo Roberto da Silva. **Controle de Qualidade de Medicamentos Anti-Hipertensivos Similares, Comercializados em Farmácias de Imperatriz, MA, Brasil**. Cad. Pesq., São Luís, v. 19, n. 1, jan./abr. 2012. Disponível em: <<http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/cadernosdepesquisa/article/view/934/2583>>. Acesso em: 15/10/2019.

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

SILVA, R.F. **Indicadores de desempenho em sistemas de garantia de qualidade de produção de medicamentos. Uma contribuição para a aplicação em farmácias de manipulação**. 2007. Dissertação (Mestrado em Sistemas de Gestão) – UFF. Niterói, Rio de Janeiro.

SIMCH, Fernanda Heloísa. **Testes Aplicados em Estudos de Equivalência Farmacêutica. Área: Físico-Química**. Palotina-PR. Agosto de 2013. Disponível em: <<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/35144/RelatorioEstagioFinalpdf.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 20/10/2019.

NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA

Diretrizes para Autores

Instruções para apresentação dos trabalhos

1. Estrutura dos originais

1.1. Cabeçalho: constituído por:

- Título do trabalho: deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho.
- Autor(es) por extenso, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

1.2 Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

1.3 Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica e observando o limite máximo de 6(seis) unitermos.

1.4 Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

1.5 Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

1.6 Resultados e Discussão: deverão ser acompanhados de tabelas e material ilustrativo adequado, devendo se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

1.7 Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

1.8 Resumo em inglês (ABSTRACT): deve acompanhar o conteúdo do resumo em português.

1.9 Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português.

1.10 Agradecimentos: devem constar de parágrafos, à parte, antecedendo as referências bibliográficas.

1.11 Referências: devem ser organizadas de acordo com as normas da ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores.

A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores.

2. Apresentação dos originais

Os trabalhos devem ser apresentados em lauda padrão (de 30 a 36 linhas com espaço duplo). Utilizar Programa Word for Windows. Os autores devem encaminhar o trabalho acompanhado de carta assinada pelo autor de correspondência, que se responsabilizará pela transferência dos direitos à RBCF.

3. Informações adicionais

3.1 Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), com apenas a inicial em maiúsculo e seguida do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão et al. (*em itálico*)

3.2 Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e reproduzidas em alta resolução(800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser.

Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.

As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas na apresentação no texto e na citação com apenas a inicial em maiúsculo.

3.3 Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

Os trabalhos devem ser remetidos por correio eletrônico, anexando à mensagem os arquivos correspondentes.

E-mail: rbcf@edu.usp.br

Secretaria de edição:

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Av. Prof. Lineu Prestes, 950

Caixa Postal 66083

05315-970 - São Paulo - SP - Brasil

Contato telefônico: Fone: (011) 3091.3804 FAX: (011) 3097.8627

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.