



**CENTRO  
UNIVERSITÁRIO**

**Centro Universitário FAG**

---

**MARIA JAKELINE CASTANHEIRA**

**DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE  
PROPRANOLOL 80 mg DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**

---

**CASCADEL  
2021**

**MARIA JAKELINE CASTANHEIRA**

**DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE  
PROPRANOLOL 80 mg DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Centro Universitário da  
Fundação Assis Gurgacz, Curso de  
Farmácia.

**Prof. Orientador:** Giovane Douglas Zanin.

**Coorientadora:** Natália N. Wagner.

**CASCABEL  
2021**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DA FUNDAÇÃO ASSIS  
GURGACZ**

**MARIA JAKELINE CASTANHEIRA**

**DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE  
PROPRANOLOL 80 mg DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz-FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do professor Ms. Giovane Douglas Zanin, tendo sido \_\_\_\_\_ com nota \_\_\_\_\_ na data de 18 de junho de 2021.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Giovane Douglas Zanin  
Orientador

---

Avaliador 1

---

Avaliador 2

Cascavel/PR, 18 de Junho de 2021.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço de forma especial meu orientador, professor Giovane Douglas Zanin pelas orientações, incentivo, paciência e por todo conhecimento repassado.

A minha coorientadora Natália, pela ajuda e ensinamentos.

Agradeço aos meus pais, Jacir e Janete, e toda minha família pelo apoio.

Agradeço a minha irmã, Letícia, pela ajuda durante este trabalho, pelo companheirismo de sempre, eu te amo!

Às amigas que a faculdade trouxe, que levarei com as melhores lembranças possíveis. Em especial a Fernanda e a Mariana, sou grata pelo apoio nos momentos difíceis, por compartilhar comigo conquistas e alegrias, obrigado por cada momento juntas.

Agradeço a Letícia e ao Jeyson, do laboratório de Tecnologia Farmacêutica, pela disposição para ajudar durante a pesquisa no laboratório.

Ao Pablo, por toda a prestatividade durante a realização deste trabalho, obrigada.

A todos os professores que tive durante a faculdade, que são meus maiores exemplos de profissionais, agradeço imensamente.

## SUMÁRIO

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                 | <b>5</b>  |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>            | <b>15</b> |
| <b>ARTIGO.....</b>                                | <b>18</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>            | <b>31</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>                                | <b>34</b> |
| <b>ANEXO I: NORMAS DA REVISTA CIENTÍFICA.....</b> | <b>34</b> |
| <b>ANEXO II: RELATÓRIO DOC X WEB.....</b>         | <b>38</b> |

## REVISÃO DE LITERATURA

### 1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão é uma condição multifatorial, definida pelo aumento e sustentação dos níveis de pressão sistólica e diastólica. Suas causas estão relacionadas com fatores intrínsecos e extrínsecos. Como fatores intrínsecos temos as características de hereditariedade, sexo, raça e idade; de fatores extrínsecos que podem contribuir para desenvolvimento de hipertensão pode ser citado tabagismo, obesidade, sedentarismo, estresse, dieta e dislipidemias (MENDES *et al*, 2014).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita-se que em média 600 milhões de pessoas tem Hipertensão Arterial (HA), e a estimativa é que esses números cresçam 60% até 2025. Hipertensão é um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares. Possui relação com casos de acidente vascular encefálico, doenças arteriais periféricas, insuficiências cardíacas e infarto agudo do miocárdio. Por ser uma doença que pode trazer inúmeras complicações há necessidade de que o paciente adote hábitos saudáveis, e cumpra o tratamento medicamentoso de forma rigorosa para evitar complicações severas a longo prazo (MALTA *et al*, 2018); (NOBRE *et al*, 2013); (PUCCI *et al*, 2012).

A não adesão ao tratamento pode ser definida como abandono ou uso inadequado dos medicamentos prescritos por um profissional de saúde habilitado. Alguns fatores que justificam a não adesão são o fato de se apresentar como uma doença muitas vezes assintomática e crônica. Outros fatores que somam como interferentes a não adesão é o tipo de tratamento necessário para um controle eficiente da hipertensão arterial, a complexidade do esquema terapêutico, duração do tratamento e efeitos colaterais. (OLIVEIRA *et al*, 2021); (LEU *et al*, 2015).

### 2. MEDICAMENTOS

Os medicamentos são considerados uma das principais ferramentas terapêuticas utilizadas com o intuito de promover a manutenção ou recuperação da saúde. Medicamento é uma substância ou associação de substâncias que tem características curativas ou preventivas, com ação farmacológica, imunológica ou no metabolismo e, age contribuindo para restauração da saúde ou alteração de funções fisiológicas no organismo humano (SANTANA *et al*, 2018); (CABRAL *et al*, 2015).

O medicamento chega ao paciente inserido em uma forma farmacêutica, proveniente de um processo de estudo e produção longo e rigoroso. Forma farmacêutica pode ser definida como o estado final em que se encontra a substância ativa juntamente com os excipientes usados, após a aplicação das operações farmacêuticas. Uma forma farmacêutica é elaborada com objetivo de trazer eficiência terapêutica, segurança e comodidade na administração, facilitar a administração do princípio ativo, garantir dosagens precisas, proteger a droga durante o percurso no organismo, proporcionar uma forma de administração do fármaco que ofereça maior facilidade ao paciente (CABRAL *et al*, 2015).

A via oral é a mais utilizada para administração de medicamentos, com exceção em alguns casos onde outra via seja essencial, seja pelo mecanismo de ação do fármaco ou em situações em que o paciente se encontra impossibilitado de deglutir. As formulações sólidas predominam dentre as formas farmacêuticas orais usadas (LAMEIRAS, 2019).

Formas farmacêuticas sólidas de uso oral compreendem a forma mais utilizada na terapêutica e, inclui principalmente cápsulas, comprimidos, pós e pellets. Sua grande utilização se justifica devido as inúmeras vantagens apresentadas. Por serem constituídos em doses unitárias permitem a administração de uma dose exata, autoadministração, garante uma melhor estabilidade física e química aos ativos e excipientes, facilita mascaramento de sabores desagradáveis que alguns princípios ativos apresentam, o que também contribui facilitando a deglutição do medicamento, levando a uma melhor adesão do paciente a farmacoterapia (LAMEIRAS, 2019).

Ainda segundo Cabral (2015), em meio a diversas mudanças ao longo do tempo, algumas formas farmacêuticas sofreram modificações. Tem se buscado alternativas que atendam às necessidades patológicas, proporcionem melhora terapêutica, principalmente em doenças que exigem tratamento a longo prazo, sempre visando melhorar a qualidade de vida do paciente.

### 3. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS (FFSO) DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

A nomenclatura liberação modificada é usada para descrever as formulações que possuem características de liberação diferente daquelas de liberação convencional ou imediata. As formas farmacêuticas sólidas convencionais foram desenvolvidas para promover a liberação do fármaco de maneira rápida, logo após a administração do medicamento, usando artifícios como excipientes que agem favorecendo a desintegração e dissolução, que irão auxiliar nessa liberação de forma mais rápida. Já as formas de liberação modificada utilizam-se de recursos

com o objetivo de modular a liberação do fármaco no meio, seja para promover prolongamento ou retardar o início da liberação (LANZILLOTTI, 2012).

As formas farmacêuticas de liberação modificada permitem reduzir a frequência com que o paciente precisará administrar uma dose do medicamento, favorecendo a uma melhor adesão terapêutica, e também promove melhora na biodisponibilidade (LANZILLOTTI, 2012).

Existem vários métodos que podem ser empregados para obter uma forma farmacêutica sólida oral de liberação modificada, tais como a difusão, erosão ou pressão osmótica. A escolha do método depende da proposta de produção, os polímeros que se deseja utilizar no processo, o perfil de dissolução que se pretende obter, juntamente com as propriedades de solubilidade do fármaco e excipientes. Liberação modificada compreende as formas de liberação prolongada e retardada (NART, 2015); (LANZILLOTTI, 2012).

Liberação retardada é definida como a forma farmacêutica que libera o fármaco em um tempo após a administração do mesmo, mas assim que se inicia a liberação a dose total é liberada rapidamente, o retardamento da liberação se dá pelos fatores de influência do meio, como pH do trato gastrointestinal, solubilidade dos materiais utilizados. A proposta das formas de liberação prolongadas é oferecer uma redução no número de doses quando comparada com uma forma de liberação imediata, por meio de um mecanismo que age fazendo com que o fármaco permaneça disponível para absorção no local alvo por um período de tempo prolongado (DEPONTI, 2012).

#### 4. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

Dentre as tecnologias disponíveis para elaboração de sistemas que promovem uma liberação prolongada destacam-se os sistemas reservatórios, bombas osmóticas e sistemas matriciais (PEZZINI, 2007).

Um sistema reservatório caracteriza-se por um revestimento polimérico do núcleo que contém fármaco. O núcleo pode ser um comprimido, grânulo, pellet ou um minicomprimido. O fármaco será liberado por difusão através da membrana de revestimento, podendo ser microporosa ou não apresentar poros (PEZZINI, 2007). A figura 1 demonstra um sistema reservatório.



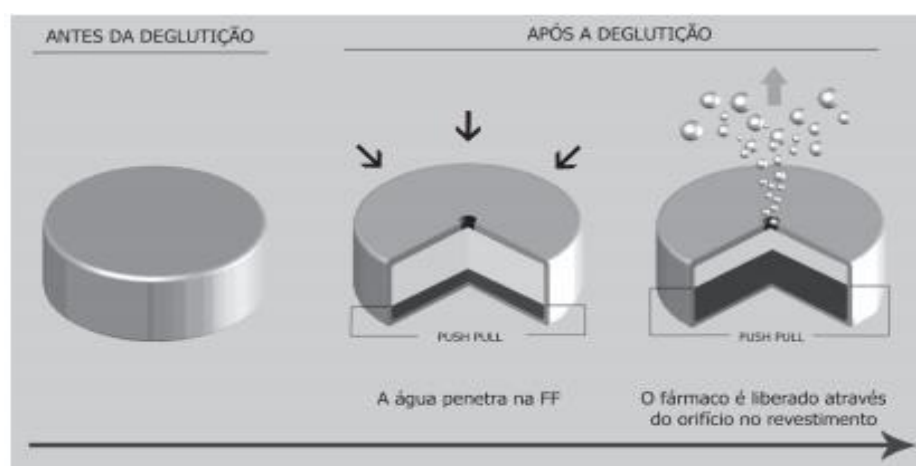
FIGURA 1- sistema reservatório de liberação.



FONTE: PEZZINI, 2007.

O sistema de bomba osmótica é constituído para modular a liberação de fármaco através da pressão osmótica, ocorre a entrada de líquido fisiológico para dentro do sistema, através de um pequeno orifício e promove uma pressão, o que garante uma contínua liberação de fármaco por um período estendido. Os sistemas matriciais são a forma mais utilizada para fabricação de comprimidos de liberação prolongada devido a facilidade no processo, não exige equipamentos modificados e oferece um baixo custo (SANTOS, 2017). A figura 2 é um exemplo de sistema de bomba osmótica.

FIGURA 2– Sistema de bomba osmótica.

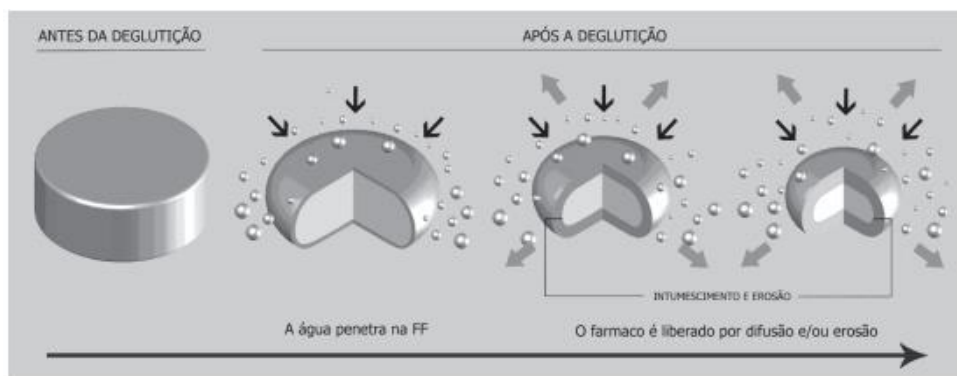


FONTE: PEZZINI, 2007.

As formulações matriciais contêm um fármaco disperso em um sistema com capacidade de modular sua liberação. Este modelo de sistema pode utilizar matrizes hidrofílicas ou insolúveis. As matrizes hidrofílicas vão promover liberação do ativo através dos processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Nas matrizes insolúveis o

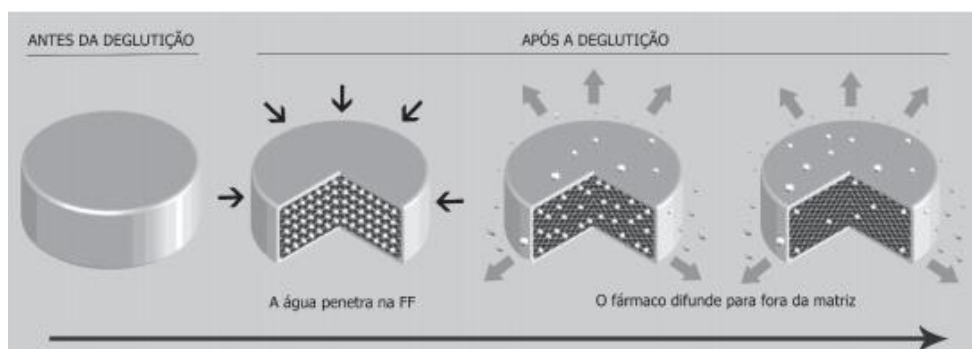
fármaco é liberado por difusão, podendo a matriz ser eliminada nas fezes de forma inalterada (PEZZINI, 2007). As figuras 3 e 4 ilustram um sistema matricial hidrofílico e um sistema insolúvel, respectivamente.

FIGURA 3- sistema matricial hidrofílico.



FONTE: PEZZINI, 2007.

FIGURA 4- sistema com matriz insolúvel.



FONTE: PEZZINI, 2007.

## 5. SISTEMAS MATRICIAIS

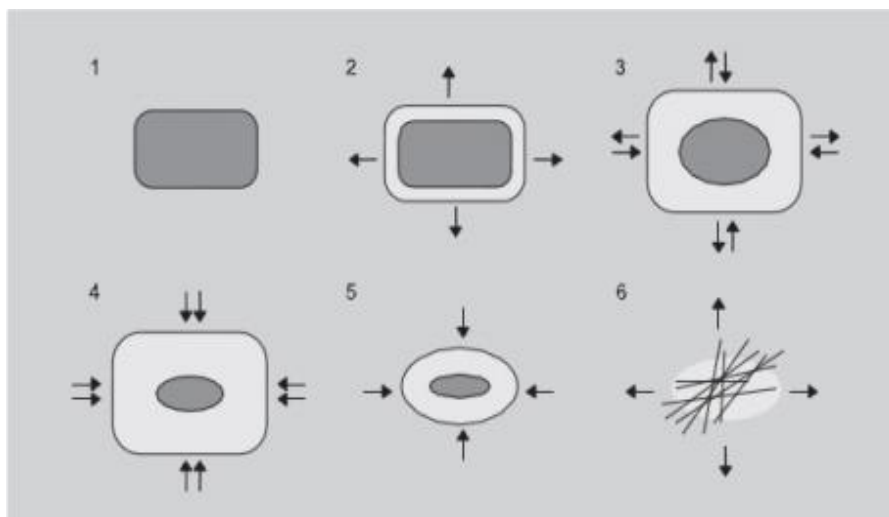
O tipo de fármaco, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade necessária na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação e a escolha do sistema de liberação mais adequado (SILVA et al, 2016).

Um sistema matricial é composto pela dispersão de uma substância sobre o fármaco, possuindo assim capacidade de modular a forma e/ou local de liberação do princípio ativo. Independente da forma farmacêutica que se deseja produzir, é necessário o uso de excipientes específicos que atuam modulando a liberação do fármaco até o local e pelo tempo desejado. Geralmente são empregados polímeros com capacidade de formação de estruturas, como matrizes ou membranas, semipermeáveis e com propriedades de intumescimento quando em

contato com a água. Esses polímeros podem ser hidrofílicos, insolúveis em água ou formado por uma matriz insolúvel. Os principais fatores responsáveis pela alteração na forma de liberação são as características químicas e de solubilidade do princípio ativo, dos excipientes e polímeros usados na formulação. A partir dessas matrizes é possível elaborar comprimidos, pellets, cápsulas, grânulos e mini comprimidos (PEZZINI, 2007).

Os mecanismos que modulam a liberação de fármaco em um sistema matricial são: intumescimento do polímero, erosão da matriz ou difusão do fármaco. Nas matrizes insolúveis o fármaco é liberado por difusão, e devido a característica de insolubilidade a matriz pode ser liberada do organismo de forma inalterada, mas a liberação do fármaco se dá normalmente. As matrizes hidrofílicas modulam a liberação do fármaco por meio do intumescimento, difusão e erosão. Após a ingestão da forma farmacêutica, ela entra em contato com os fluidos orgânicos e inicia-se o processo de liberação devido ao intumescimento do polímero e formação de um gel e, posterior erosão do fármaco. Quando se trata de um fármaco solúvel, ele se difunde por meio da matriz sendo liberado para o meio de dissolução. Quando se utiliza um fármaco insolúvel sua liberação ocorre por erosão das camadas de polímero que sofreram hidratação (PEZZINI, 2007). A figura 5 mostra as alterações que ocorrem num sistema matricial:

FIGURA 5- Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão.



FONTE: RODRIGUES, 2011.

## 6. POLÍMEROS COMO EXCIPIENTES PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA

Polímeros são macromoléculas constituídas de uma sequência de unidades menores. Podem ser utilizados para formulação de cosméticos, medicamentos de liberação imediata e

liberação controlada. Fazem parte do cotidiano e são utilizados em inúmeras aplicações devido a sua versatilidade de funções. É uma classe amplamente utilizada como excipiente nas mais diversas formulações farmacêuticas (VILLANOVA *et al*, 2010); (SILVA *et al*, 2016).

O uso de polímeros para desenvolver sistemas de liberação modificados é uma base bastante utilizada. Esses polímeros apresentam grande versatilidade na sua utilização devido as características, tais como variedade de propriedades viscoelásticas, permitem modular amplos perfis de dissolução e tem diversidade de massa molar (RODRIGUES, 2011).

Inúmeros polímeros são utilizados como revestimento farmacêutico devido as suas vantagens, como baixa toxicidade, baixo custo e ser biodegradável. Nos sistemas de liberação prolongada os polímeros são uma espécie de excipiente que exerce função diretamente na forma que se dará a liberação do fármaco. Há um vasto número de comprimidos matriciais de liberação modificada disponíveis para comercialização. Diversos polímeros podem ser empregados para formulação de matrizes de liberação, entre eles, os polímeros naturais e os polímeros sintéticos. Na grande maioria, o polímero empregado para controlar a liberação do fármaco é a hidroxipropilmetilcelulose (SILVA *et al*, 2016); (SANTOS *et al*, 2020). (VILLANOVA *et al*, 2010).

#### 6.1. HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC)

A celulose é o polímero presente de forma mais abundante na natureza. Composta por cadeias longas e lineares não ramificadas de unidades de  $\beta$ -D-glucopiranoose. Os derivados de celulose apresentam solubilidade em água devido à substituição de uma fração de grupos OH por grupos hidrofóbicos. Os derivados originados podem ser classificados em éteres de celulose ou ésteres. Entre os derivados de celulose, o HPMC é um composto formado por unidades de  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4) - D-glicose ligada por ligações glicosídicas. É um polímero com característica hidrofílica, e devido a essas propriedades tem um grande potencial de aplicação HPMC é um éster de celulose, onde os hidrogênios e grupos hidroxila foram parcialmente substituídos por grupos alquil para modificar a estrutura original da celulose (VIEIRA, 2020); (SILVA, 2018).

HPMC é um polímero inodoro e não tóxico, é compatível com corantes e outros diversos compostos. Dispõe um preparo rápido, fácil e de baixo custo (SILVA, 2018).

A hidroxipropilmetilcelulose é um polímero hidrofílico que tem capacidade de intumescer, levando a formação de um gel na superfície do comprimido quando em contato com os líquidos biológicos, promovendo controle na liberação do fármaco. A penetração de água é controlada e desta forma modula a liberação do princípio ativo (SANTOS *et al*, 2020).

## 7. CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

O propranolol é um medicamento anti hipertensivo, também usado no tratamento de angina, fibrilação atrial, taquicardias, arritmias, após um infarto. Seu mecanismo de ação está relacionado ao bloqueio dos receptores  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2 adrenérgicos, se ligando a ambos com a mesma afinidade. Trata-se de um antagonista não seletivo  $\beta$  adrenérgico que impede a ligação da adrenalina aos receptores  $\beta$  e promovem sua ativação e elevação da pressão arterial e outras complicações no sistema cardiovascular (LACERDA, 2018); (SILVA, 2016).

Com relação as propriedades e características físicas, o cloridrato de propranolol apresenta-se como um pó branco, de sabor amargo e aspecto cristalino. Solúvel em água e etanol, não solúvel em éter etílico e pouco solúvel em clorofórmio. Após administração oral, o cloridrato de propranolol é absorvido quase totalmente no trato gastrointestinal (TGI), porém, boa parte sofre metabolização no fígado devido ao metabolismo de primeira passagem. Apresenta maior solubilidade em meios aquosos ácidos. No sistema de classificação biofarmacêutico, o propranolol pertence a classe I, apresentando alta solubilidade, indicando que é rapidamente absorvido após a administração oral, e alta permeabilidade (LACERDA, 2018).

O uso via oral do cloridrato de propranolol com formas farmacêuticas de liberação imediata necessita altas dosagens para que alcance a concentração plasmática necessária para cumprir a terapêutica e com administração bastante frequente. Esses fatores podem levar a uma baixa adesão do paciente ao tratamento, esquecimento de administrar as doses, acarretando em probabilidade da descontínua administração e efeitos inadequados ou insuficientes do princípio ativo. O objetivo de incorporar propranolol em formas com polímeros visa aumentar a biodisponibilidade e tempo de permanência no organismo (SILVA, 2016).

## 8. CONTROLE DE QUALIDADE

Dentre as formas farmacêuticas de administração oral, os comprimidos são os que apresentam melhor estabilidade, fácil manuseio e produção de baixo custo (SILVA, 2019).

Diversos fatores interferem na produção dos comprimidos, desde a forma e força de compressão, as matérias primas usadas, umidade e tempo de mistura. Muitas técnicas de granulação são empregadas para a produção dos comprimidos a fim de oferecer qualidade, uniformidade de doses (SILVA, 2019).

O controle de qualidade é visto como uma etapa fundamental tanto no desenvolvimento de um medicamento quanto durante os processos rotineiros de produção. Controle de qualidade pode ser definido como uma série de análises pelas quais os medicamentos devem passar

previamente para serem considerados aprovados para comercialização e uso. Os desvios de qualidade na produção de medicamentos apresentam riscos para a segurança do paciente, pelo fato de poder levar ao agravamento ou desenvolvimento de nova doença, pelo excesso do princípio ativo causando efeitos tóxicos ou pela baixa dosagem presente e inefetividade do tratamento (KRAUSER *et al*, 2020).

Para garantia da qualidade são feitos ensaios prévios, desde as matérias primas usadas, controle em processo para identificar possíveis erros precocemente, e análises do produto acabado (KRAUSER *et al*, 2020).

O controle em processo é de extrema importância durante o procedimento de compressão dos ativos e excipientes. É no momento da compressão que diversas variáveis físicas são definidas, como dureza, peso, desintegração e friabilidade. Uma falha neste processo afeta diversas características de qualidade final do medicamento (KRAUSER *et al*, 2020).

Para garantir um tratamento medicamentoso eficaz é necessário, além da adesão do paciente e uso do medicamento correto, que o medicamento atenda todas as especificações de qualidade exigidas, a fim de garantir segurança e eficácia. A realização do controle de qualidade visa garantir que todos os lotes de medicamento apresentem as mesmas características e qualidade (KRAUSER *et al*, 2020).

A Farmacopeia Brasileira é o compêndio oficial que estabelece os parâmetros de qualidade que devem ser aplicados a produtos farmacêuticos utilizados no país. A farmacopeia estabelece requisitos de qualidade e serve como parâmetro para fabricação de medicamentos (CORRÊA, 2003).

## 9. DISSOLUÇÃO

As análises de dissolução são fundamentais durante o processo de desenvolvimento de uma formulação, para avaliação das características da formulação, estabelecer uma relação entre os resultados observados *in vitro* e *in vivo*. Caracteriza-se um dado muito importante quando se trata do desenvolvimento de formulações de liberação modificada. Por definição, dissolução é o processo de contato entre um sólido e um solvente para formar uma solução. O ensaio de dissolução trata-se de um processo para medir a taxa de liberação de um princípio ativo em determinado intervalo de tempo. Com o teste de dissolução é possível quantificar a dissolução de uma forma farmacêutica, o objetivo é que seja dissolvida a maior quantidade possível, o mais próximo de 100%, e que esta velocidade de dissolução seja uniforme (MANADAS, 2002); (LACERDA, 2018).

Os ensaios de dissolução representam um importante papel no setor de produção e controle de qualidade de medicamentos. Auxiliam desde a definição da melhor forma farmacêutica para determinado princípio ativo durante a etapa de pesquisa, fazem parte do controle de qualidade durante o processo de produção para atender as especificações e critérios de qualidade descritos na Farmacopeia Brasileira ou na sua ausência, outros compêndios autorizados pela legislação vigente (LACERDA, 2018).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CABRAL, C.; PITA, J. R. **Formas e formatos dos medicamentos: A evolução das formas farmacêuticas**. Coimbra, 2015. Acesso em 30 de outubro de 2020. Disponível em: [https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio\\_historico\\_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo\\_2exp.pdf](https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_2exp.pdf)
- CORREIA, J. C. V. **Qualidade dos medicamentos comercializados no Brasil segundo dados do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e do Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo, 2003. Acesso em: 03 de junho de 2021. Disponível em: [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-30092011-122030/publico/Jose\\_Carlos\\_Valenca\\_Correa\\_Mestrado.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-30092011-122030/publico/Jose_Carlos_Valenca_Correa_Mestrado.pdf)
- DEPONTI, V. B. **Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em farmácia?** Porto Alegre, 2012. Acesso em: 31 de outubro de 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/143429>
- KRAUSER, D. C. et al. **Revista contexto e saúde: Avaliação da Qualidade de Comprimidos Dispensados em uma Farmácia Pública do Noroeste do Rio Grande do Sul**. [S.I.], 2020. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/9352>
- LACERDA, D. L. **A importância dos perfis de dissolução em diferentes meios tamponados para comparação de comprimidos contendo cloridrato de propranolol**. Ouro Preto, 2018. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: [https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/1072/1/MONOGRAFIA\\_ImportanciaPerfisDissolucao.pdf](https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/1072/1/MONOGRAFIA_ImportanciaPerfisDissolucao.pdf)
- LAMEIRAS, B. F. M. **Importância das características farmacotécnicas na preparação de formas farmacêuticas sólidas**. Lisboa, 2019. Acesso em: 31 de outubro de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/43406>
- LANZILLOTTI, P. F. **Fundação Oswaldo Cruz: Sistemas para liberação modificada de fármacos**. Rio de Janeiro, 2012. Acesso em: 06 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7783/2/31.pdf>
- LEU, et al. **A ADESÃO DE PACIENTES HIPERTENSOS AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Rede de Cuidados em Saúde. [S. I.], 2015. Acesso em: 03 de jun. de 2021. Disponível em: <http://publicacoes.unigranrio.edu.br/index.php/racs/article/view/2278/1273>
- MALTA, D. C. et al. **Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde**. Belo Horizonte, 2018. Acesso em: 09 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/pdf/rbepid/2018.v21suppl1/e180021/pt>
- MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas: a dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada**. Portugal, 2002. Acesso em 6 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v38n4/v38n4a02.pdf>



MENDES, G. S.; MORAES, C. F.; GOMES, L. **Revista Brasileira de Medicina de família e comunidade: Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010**. Rio de Janeiro, 2014. Acesso em: 09 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.rbmf.org.br/rbmfc/article/view/795>

NART, V. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas multiparticulados na forma de mini comprimidos de liberação prolongada visando a administração simultânea dos fármacos captopril e cloridrato de metformina**. Florianópolis, 2015. Acesso em: 05 de setembro de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/135819>

NOBRE, F. et al. **Hipertensão arterial sistêmica primária**. Ribeirão Preto: 2013. Acesso em: 09 de novembro de 2020. Disponível em: [hipertens o arterial primaria - 7551 Palavras | Trabalhosfeitos](#)

OLIVEIRA, et al. **Fatores de risco para baixa adesão ao tratamento farmacológico de hipertensão arterial sistêmica na Atenção Primária à Saúde**. Revista Eletrônica Acervo Saúde. [S. l], 2021. Acesso em: 03 de jun. de 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/5514/3468>

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H.G. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas: Formas farmacêuticas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados**. Joinville, 2007, vol. 43. Acesso em: 05 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/01.pdf>

PUCCI, N. et al. **Conhecimento sobre Hipertensão Arterial Sistêmica e Adesão ao Tratamento Anti Hipertensivo em Idosos**. Lages, 2012. Acesso em: 09 de novembro de 2020. Disponível em: <http://www.onlineijcs.org/sumario/25/pdf/v25n4a09.pdf>

RODRIGUES, E. J. R. **INVESTIGAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA MORFOLOGIA DE NANOPARTÍCULAS EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**. Rio de Janeiro, 2011. Acesso em: 03 de junho de 2021. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Elton-Rodrigues/publication/318792054\\_Investigacao\\_da\\_influencia\\_da\\_morfologia\\_de\\_nanoparticulas\\_em\\_sistemas\\_de\\_liberacao\\_controlada\\_de\\_farmacos/links/597f269e458515687b4a515c/Investigacao-da-influencia-da-morfologia-de-nanoparticulas-em-sistemas-de-liberacao-controlada-de-farmacos.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Elton-Rodrigues/publication/318792054_Investigacao_da_influencia_da_morfologia_de_nanoparticulas_em_sistemas_de_liberacao_controlada_de_farmacos/links/597f269e458515687b4a515c/Investigacao-da-influencia-da-morfologia-de-nanoparticulas-em-sistemas-de-liberacao-controlada-de-farmacos.pdf)

SANTANA, K. D. S. et al. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes: O papel do profissional farmacêutico na promoção da saúde e do uso racional de medicamentos**. Ariquemes, 2018, vol. 9. Acesso em 30 de outubro de 2020. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br/handle/123456789/1249>

SANTOS, R. O. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de nimesulida contendo ferrita para avaliação do trânsito gastrointestinal por meio da técnica biomagnética**. São Paulo, 2017. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-14052018-153106/en.php>

SANTOS, S. J. F. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management: Revestimento pelicular de comprimidos: mais um passo na compreensão da influência dos diferentes polímeros na gastro resistência.** [S.I.], 2020. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5603>

SILVA, F. C. F. et al. **Polímeros hidrossolúveis: um estudo teórico.** Viçosa, 2016. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/727>

SILVA, M. N.; **Incorporação de cúrcuma e cristais de cúrcuma em revestimento comestível a base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).** Florianópolis, 2018. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/193469/PEAL0323-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>

SILVA, R. P. **Estudo da qualidade físico química de comprimidos de ácido acetilsalicílico 500 mg dispensados em farmácias.** São Luís, 2019. Acesso em: 09 de novembro de 2020. Disponível em: [ROSEMARY-SILVA.pdf \(ufma.br\)](#)

VIEIRA, A. C. F. **Desenvolvimento e caracterização de filmes e coberturas a base de hidroxipropilmetilcelulose e nanopartículas de prata com propriedades antifúngicas para estender a vida pós colheita do mamão papaya (Carica papaya).** Florianópolis, 2020. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/216327>

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.** Belo Horizonte, 2010. Acesso em: 08 de novembro de 2020. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop\\_pol\\_0497.pdf](https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop_pol_0497.pdf)

**ARTIGO****DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL 80 mg DE LIBERAÇÃO CONTROLADA**CASTANHEIRA, Maria Jakeline<sup>1</sup>ZANIN, Giovane Douglas<sup>2</sup>WAGNER, Natália Niedermayer<sup>3</sup>**RESUMO**

Para a obtenção de um perfil de liberação prolongado, pode-se utilizar várias metodologias, dentre elas destaca-se os de sistemas matriciais. Assim, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada em matriz hidrofílica de HPMC utilizando como fármaco modelo o cloridrato de propranolol. Foram desenvolvidas 6 formulações de comprimidos de cloridrato de propranolol 80 mg, por meio do método de compressão direta, com utilização do Benecel™. Para avaliação das formulações foram realizados os testes de peso médio, teor, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução conforme monografia de comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmacopeia Brasileira 6ª edição. De acordo com os resultados obtidos todas as formulações estão em conformidade com as especificações do compêndio oficial para peso médio, teor e uniformidade de doses unitárias. Com relação ao perfil de dissolução verificou-se que os comprimidos que continham o polímero HPMC em maior concentração e com maior viscosidade proporcionaram uma liberação mais lenta do fármaco. As formulações desenvolvidas são de fácil fabricação, pois utilizam a metodologia de compressão direta, podendo proporcionar maior comodidade para o paciente, devido a redução na frequência de administrações, favorecendo assim a adesão ao tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Delineamento. Hidroxipropilmetilcelulose. Matriz hidrofílica.

**DEVELOPMENT AND QUALITY OF PROPRANOLOL CHLORIDRATE TABLETS 80 mg CONTROLLED RELEASE****ABSTRACT**

In order to obtain an extended release profile, several methodologies can be used, among which the matrix systems stand out. Thus, the objective of this work was the development of controlled-release tablets in a hydrophilic matrix of HPMC using propranolol hydrochloride as a model drug. Six formulations of 80 mg propranolol hydrochloride tablets were developed, through the direct compression method, using Benecel™. For evaluation of the formulations, tests of average weight, content, uniformity of unit doses and dissolution profile were performed according to the monograph of propranolol hydrochloride tablets from the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia. According to the results obtained, all formulations are in accordance with the specifications of the official compendium for average weight, content and uniformity of unit doses. Regarding the dissolution profile, it was found that the tablets containing the polymer HPMC in higher concentration and with higher viscosity provided a slower release of the drug. The formulations developed are easy to manufacture, as they use the direct compression methodology, which can provide greater comfort for the patient, due to the reduction in the frequency of administrations, thus favoring treatment adherence.

**KEYWORDS:** Design, hydroxypropylmethylcellulose, hydrophilic matrix.

**1. INTRODUÇÃO**

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial, caracterizada pelo persistente aumento dos níveis de pressão sistólica e diastólica (SOUSA *et al*, 2019). Os principais fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de HAS são: histórico familiar de hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo, ingestão de álcool e tabagismo, consumo de altas

<sup>1</sup> Graduanda do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [mariacastanheiraljakeline@gmail.com](mailto:mariacastanheiraljakeline@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente do curso de farmácia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: [giovane@fag.edu.br](mailto:giovane@fag.edu.br)

<sup>3</sup> Staff Scientist- Ashland. E-mail: [natalia.nwagner@ashland.com](mailto:natalia.nwagner@ashland.com)

quantidades de sódio, hábitos alimentares inadequados e dislipidemias. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita-se que em média existam 600 milhões de pessoas com hipertensão arterial, e a estimativa é que esses números cresçam 60% até o ano de 2025 (MALTA *et al*, 2018).

A associação de um estilo de vida saudável juntamente com a terapia medicamentosa é um processo essencial para o controle da hipertensão arterial (CRUZ, 2017). Um bom resultado clínico depende do tratamento medicamentoso na dose e período corretos. A adesão ao tratamento tem extrema importância para o controle da doença e evita ocorrência de agravos a saúde (AQUINO *et al*, 2017). Porém, há diversos fatores que influenciam na adesão ao tratamento, entre eles, os efeitos adversos, número de medicamentos prescritos e o esquema terapêutico (ROCHA *et al*, 2017).

Apesar de serem bastante conhecidos os benefícios da terapia anti-hipertensiva, principalmente na redução dos fatores de risco cardiovasculares, ainda é possível se observar uma baixa adesão a terapêutica (GEWEHR *et al*, 2018).

Uma forma de melhorar a adesão ao tratamento é a utilização de formas farmacêuticas de liberação controlada, pois este tipo de formulação permite uma redução na frequência de administrações, além de manter a concentração plasmática por um período estendido, reduzindo assim, os picos e vales de concentração plasmática e consequentemente contribuindo para uma maior eficácia clínica e redução dos efeitos secundários indesejados (JUSTUS, 2020).

Para a obtenção de um perfil de liberação prolongado, pode-se utilizar várias metodologias, dentre elas destaca-se os de sistemas matriciais, que são formados por meio da inserção do fármaco em uma matriz constituída de excipientes poliméricos hidrofílicos ou hidrofóbicos que conferem a capacidade de resistência a desintegração e a liberação do princípio ativo. (SANTOS, 2018).

Dentre os polímeros utilizados, destaca-se a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), um polímero hidrofílico que tem capacidade de intumescer, levando a formação de um gel na superfície do comprimido quando em contato com os líquidos biológicos, controlando assim, a penetração da água e desta forma modulando a liberação do princípio ativo (SANTOS *et al*, 2021).

Assim, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada em matriz hidrofílica de HPMC utilizando como fármaco modelo o cloridrato de propranolol.

## 2. METODOLOGIA

Foram desenvolvidas 6 formulações de comprimidos de cloridrato de propranolol 80 mg, por meio do método de compressão direta, com utilização do Benecel™ DC (hidroxipropilmetilcelulose-HPMC) para sustentação da liberação, conforme descrito na tabela 1.

**TABELA 1-** Fórmula dos comprimidos de liberação controlada de propranolol 80 mg.

| <b>PRODUTOS USADOS</b>    | <b>F 1</b> | <b>F 2</b> | <b>F 3</b> | <b>F 4</b> | <b>F 5</b> | <b>F 6</b> |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Cloridrato de propranolol | 32%        | 32%        | 32%        | 32%        | 32%        | 32%        |
| Benecel K4M PH DC         | 20%        | 30%        | 40%        | -          | -          | -          |
| Benecel K100M PH DC       | -          | -          | -          | 20%        | 30%        | 40%        |
| Celulose microcristalina  | 46%        | 36%        | 26%        | 46%        | 36%        | 26%        |
| Dióxido de silício        | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         |
| Estearato de magnésio     | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         | 1%         |

FONTE: autor.

## 2.1 REAGENTES E MATÉRIAS-PRIMAS

Foram utilizados Hidroxipropilmetilcelulose K4 (Benecel <sup>TM</sup> K4 DC, lote: CP180708, doado por Ashland); Hidroxipropilmetilcelulose K100 (Benecel <sup>TM</sup> K100 DC, lote: 190820, doado por Ashland); Dióxido de silício coloidal (fabricante: Synth, lote: 153080414); Celulose microcristalina (fabricante: BLANVER, lote: 175010544); Estearato de magnésio (fabricante: ACS científica, lote: ACS0381-250G); Cloridrato de propranolol: (fabricante: SM empreendimentos farmacêuticos, lote: M200417); Ácido clorídrico (fabricante: NEON, lote: 45002); Álcool metílico (fabricante: ÊXODO CIENTÍFICA, lotes: 2002191049; 2008265332; 2008265332); Água destilada.

## 2.2 PRODUÇÃO DOS COMPRIMIDOS

A produção dos comprimidos e os testes foram realizados no laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

Foram desenvolvidas e produzidas 6 formulações de comprimidos de cloridrato de propranolol 80 mg com peso total de 250 mg cada.

Os comprimidos foram obtidos pelo método de compressão direta pesando-se cada componente em balança analítica e misturando por 10 minutos, com exceção do lubrificante que foi adicionado posteriormente seguido da mistura por mais 3 minutos. Ao término todas as formulações foram comprimidas em máquina de compressão MONOPRESS LM-1, em punção circular de 8 mm de diâmetro.

## 2.3 TESTES

Para avaliação das formulações foram realizados os testes de peso médio, dureza, teor, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução conforme monografia de comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

### 2.3.1 Peso médio

Para avaliação do peso foram submetidos a pesagem 20 comprimidos em balança analítica GEHAKA-AG200, determinado o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação.

### 2.3.2 Dureza

Para avaliação da dureza foram submetidos ao teste 10 comprimidos e determinada a dureza média para cada formulação em durômetro modelo 298-AT (Nova Ética).

### 2.3.3 Teor

Para determinação do teor de cloridrato de propranolol nos comprimidos, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos. A quantificação de fármaco presente na amostra foi realizada por espectrofotometria a 290 nm, em espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G.

A curva de calibração foi construída com 5 soluções padrão, nas concentrações 0,001%, 0,002%, 0,004%, 0,008% e 0,016% utilizando cloridrato de propranolol Substância Química de Referência (SQR) com pureza de 99,70%, e álcool metílico como branco. Esta análise foi realizada em triplicata.

Pode-se observar na curva de calibração abaixo, a obtenção de linearidade,  $r^2 = 0,9993$ , valor este dentro dos parâmetros exigidos pela RDC N° 166, de 24 de julho de 2017, que deve ser maior que  $r^2 = 0,990$ .

**FIGURA 1-** curva de calibração para o teste de doseamento.



FONTE: autor.

### 2.3.4 Uniformidade de doses unitárias

Foram avaliados 10 comprimidos pelo método da variação do peso e com o resultado foi determinado o Valor de Aceitação através da equação  $VA = |M - \bar{X}| + ks$ .

### 2.3.5 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução foram obtidos em aparelho dissolutor Nova Ética- 299, sextuplicada, utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) como meio de dissolução no volume de 1000 ml por cuba, mantidos 37 °C, utilizando o método 1 (cestas) a 100 RPM. As alíquotas foram retiradas a cada 30 minutos na primeira hora, e na sequência a cada 60 minutos até o tempo de 10 horas, e posteriormente quantificadas por espectrofotometria no comprimento de onda de 289 nm, utilizando o ácido clorídrico 1% como branco.

A partir das absorbâncias foi construído um gráfico de % de fármaco dissolvido x tempo, para as 6 amostras. Com os gráficos foi obtida a área sob a curva (ASC) para cada formulação utilizando o método dos trapezoides pelo software Microsoft Excel e então calculada a Eficiência de Dissolução (ED) utilizando a equação:  $ED = ASC(0-t) / ASC TR \times 100\%$ . Onde: ASC é a área sob a curva no intervalo de tempo compreendido entre 0 e t; ASCTR é a área total do retângulo a 100 % de dissolução. Os resultados obtidos foram apresentados na tabela 6.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

O medicamento chega ao paciente inserido em uma forma farmacêutica, proveniente de um processo de estudo e produção longo e rigoroso. Forma farmacêutica pode ser definida como o estado final em que se encontra a substância ativa juntamente com os excipientes usados, após a aplicação das operações farmacêuticas. Uma forma farmacêutica é elaborada com objetivo de trazer eficiência terapêutica, segurança e comodidade na administração, facilitar a administração do princípio ativo, garantir dosagens precisas, proteger a droga durante o percurso no organismo, proporcionar uma forma de administração do fármaco que ofereça maior facilidade ao paciente (CABRAL et al, 2015).

### 3.1. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS (FFSO) DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

A nomenclatura liberação modificada é usada para descrever as formulações que possuem características de liberação diferente daquelas de liberação convencional ou imediata. As formas de liberação modificada utilizam-se de recursos com o objetivo de modular a liberação do fármaco no meio, seja para promover prolongamento ou retardar o início da liberação (LANZILLOTTI, 2012).

A escolha do método depende da proposta de produção, os polímeros que se deseja utilizar no processo, o perfil de dissolução que se pretende obter, juntamente com as propriedades de solubilidade do fármaco e excipientes (NART, 2015). Liberação modificada compreende as formas de liberação prolongada e retardada (LANZILLOTTI, 2012).

A proposta das formas de liberação prolongadas é oferecer uma redução no número de doses quando comparada com uma forma de liberação imediata, por meio de um mecanismo que age

fazendo com que o fármaco permaneça disponível para absorção no local alvo por um período de tempo prolongado (DEPONTI, 2012).

### 3.2. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

As formas farmacêuticas de liberação prolongadas podem ser apresentadas na forma de sistemas matriciais, sistema revestidos ou de bomba osmótica. Os sistemas matriciais são a forma mais utilizada para fabricação de comprimidos de liberação prolongada devido a facilidade no processo, não exige equipamentos modificados e oferece um baixo custo (SANTOS, 2017).

### 3.3. SISTEMAS MATRICIAIS

Um sistema matricial é composto pela dispersão de uma substância sobre o fármaco, possuindo assim capacidade de modular a forma e/ou local de liberação do princípio ativo. Geralmente são empregados polímeros com capacidade de formação de estruturas, como matrizes ou membranas, semipermeáveis e com propriedades de intumescimento quando em contato com a água. Esses polímeros podem ser hidrofílicos, insolúveis em água ou formado por uma matriz insolúvel (PEZZINI, 2007).

As matrizes hidrofílicas modulam a liberação do fármaco por meio do intumescimento, difusão e erosão. Após a ingestão da forma farmacêutica, ela entra em contato com os fluidos orgânicos e inicia-se o processo de liberação devido ao intumescimento do polímero e formação de um gel e, posterior erosão do fármaco. Quando se trata de um fármaco solúvel, ele se difunde por meio da matriz sendo liberado para o meio de dissolução. Quando se utiliza um fármaco insolúvel sua liberação ocorre por erosão das camadas de polímero que sofreram hidratação (PEZZINI, 2007).

### 3.4. POLÍMEROS COMO EXCIPIENTES PARA LIBERAÇÃO PROLONGADA

O uso de polímeros para desenvolver sistemas de liberação modificados é uma base bastante utilizada. Esses polímeros apresentam grande versatilidade na sua utilização devido as características, tais como variedade de propriedades viscoelásticas, permitem modular amplos perfis de dissolução e tem diversidade de massa molar (RODRIGUES, 2011).

Há um vasto número de comprimidos matriciais de liberação modificada disponíveis para comercialização. Na grande maioria, o polímero empregado para controlar a liberação do fármaco é a hidroxipropilmetilcelulose (VILLANOVA et al, 2010).

### 3.5. HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose é um polímero hidrofílico que tem capacidade de intumescer,



levando a formação de um gel na superfície do comprimido quando em contato com os líquidos biológicos, promovendo controle na liberação do fármaco. A penetração de água é controlada e desta forma modula a liberação do princípio ativo (SANTOS et al, 2020).

### 3.6. CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

O propranolol trata-se de um antagonista não seletivo  $\beta$  adrenérgico que impede que a ligação da adrenalina aos receptores  $\beta$  promovam sua ativação e elevação da pressão arterial e outras complicações no sistema cardiovascular (SILVA, 2016).

O uso via oral do cloridrato de propranolol com formas farmacêuticas de liberação imediata necessita altas dosagens para que alcance a concentração plasmática necessária para cumprir a terapêutica e com administração bastante frequente. O objetivo de incorporar propranolol em formas com polímeros visa aumentar a biodisponibilidade e tempo de permanência no organismo (SILVA, 2016).

### 3.7. CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é visto como uma etapa fundamental tanto no desenvolvimento de um medicamento quanto durante os processos rotineiros de produção. Os desvios de qualidade na produção de medicamentos apresentam riscos para a segurança do paciente, pelo fato de poder levar ao agravamento ou desenvolvimento de nova doença, pelo excesso do princípio ativo causando efeitos tóxicos ou pela baixa dosagem presente e inefetividade do tratamento. A realização do controle de qualidade visa garantir que todos os lotes de medicamento apresentem as mesmas características e qualidade (KRAUSER et al, 2020).

### 3.8. DISSOLUÇÃO

As análises de dissolução são fundamentais durante o processo de desenvolvimento de uma formulação, para avaliação das características da formulação, estabelecer uma relação entre os resultados observados *in vitro* e *in vivo*. Caracteriza-se um dado muito importante quando se trata do desenvolvimento de formulações de liberação modificada. Por definição, dissolução é o processo de contato entre um sólido e um solvente para formar uma solução. O ensaio de dissolução trata-se de um processo para medir a taxa de liberação de um princípio ativo em determinado intervalo de tempo. Com o teste de dissolução é possível quantificar a dissolução de uma forma farmacêutica, o objetivo é que seja dissolvida a maior quantidade possível, o mais próximo de 100%, e que esta velocidade de dissolução seja uniforme (MANADAS, 2002).

## 4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.1 PESO MÉDIO

Na tabela 2 são apresentados os valores obtidos para peso médio de cada formulação dos comprimidos produzidos, desvio padrão e coeficiente de variação.

**TABELA 2-** peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação.

| AVALIAÇÃO                   | F 1    | F 2    | F 3    | F 4    | F 5    | F 6    |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Peso médio (mg)             | 242,86 | 243,04 | 240,20 | 246,29 | 248,06 | 244,71 |
| Desvio padrão (mg)          | 3,25   | 6,78   | 4,38   | 6,07   | 5,62   | 3,11   |
| Coeficiente de variação (%) | 1,34   | 2,79   | 1,80   | 2,46   | 2,26   | 1,27   |

FONTE: autor.

Segundo descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª edição o critério de aceitação para variação de peso de comprimidos não revestidos com peso entre 80 e 250 mg é de  $\pm 7,5\%$ . Analisando os resultados obtidos, observa-se que todos os comprimidos testados atendem a especificação.

Segundo estudos de Braga *et al* (2020), o peso médio está relacionado com o teor de princípio ativo disponível na forma farmacêutica. Pesos fora das especificações podem resultar em subdose, que pode não atingir a concentração terapêutica necessária, ou a sobredose que pode causar um efeito colateral ou tóxico.

Em um estudo de Pires *et al* (2017) que avaliou apresentações de referência, genérico, similar e magistral que continham carvedilol encontrou um Desvio Padrão Relativo (DPR) que variou entre 1,28 e 3,25, demonstrando assim que todas as amostras atenderam as especificações.

### 4.2 DUREZA

Os valores de dureza estão apresentados abaixo na tabela 3.

**TABELA 3-** Dureza média dos comprimidos.

| DUREZA      | F1   | F2   | F3   | F4  | F5   | F6   |
|-------------|------|------|------|-----|------|------|
| MÉDIA (KgF) | 10,8 | 11,8 | 10,2 | 9,2 | 18,3 | 11,9 |
| CV (%)      | 5,3  | 8,8  | 14   | 9,2 | 3,94 | 3    |

FONTE: autor.

O teste de dureza apresenta apenas caráter informativo, não apresentando valores de exigências na Farmacopeia Brasileira 6ª ed.

A dureza garante a integridade da forma farmacêutica, permitindo que os comprimidos cheguem em condições de uso, suportando choques mecânicos que ocorrem nos processos de produção, armazenamento e transporte, sem alterações físicas (ARAKAKI *et al*, 2018).

#### 4.3 TEOR

Os resultados encontrados no doseamento estão apresentados na tabela 4.

**TABELA 4-** teor médio de cloridrato de propranolol presente nos comprimidos, expresso em porcentagem e coeficiente de variação (CV).

| <b>AValiação</b> | <b>F 1</b> | <b>F 2</b> | <b>F 3</b> | <b>F 4</b> | <b>F 5</b> | <b>F 6</b> |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| TEOR (%)         | 98,88      | 98,57      | 102,46     | 97,19      | 97,87      | 99,78      |
| CV (%)           | 1,67       | 2,8        | 5,9        | 5,2        | 9,1        | 3,8        |

FONTE: autor.

O ensaio de doseamento visa quantificar a quantidade de princípio ativo presente em uma amostra.

Segundo a farmacopeia Brasileira 6 ed. (ANVISA, 2019) o teor de cloridrato de propranolol em comprimidos deve estar entre 90 e 110% de seu conteúdo declarado.

Pode se verificar na tabela 4 que todas as amostras estão de acordo com a especificação, demonstrando assim que a mistura foi homogênea e o preenchimento da matriz estava correto.

O fato de um medicamento apresentar um teor de princípio ativo abaixo ou acima dos níveis preconizados pela monografia pode levar a um comprometimento da terapia. Seja por não atingir o teor mínimo, e consequentemente não causar os efeitos necessários, ou ainda ter um potencial de causar efeitos colaterais ou tóxicos por apresentar níveis elevados de ativo presente na fórmula (KRAUSER *et al*, 2020).

Em estudo de Rocha *et al* (2015), onde avaliou-se controle de qualidade de comprimidos de cloridrato de propranolol distribuídos pelo programa Farmácia Popular, os comprimidos submetidos a análise cumpriram as especificações da monografia consultada, apresentando um teor de 102,99%.

Em outro estudo realizado por Sousa (2017) que analisou a qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina de 850 mg do medicamento de referência (R) e três medicamentos genéricos foi observado um teor dentro das especificações para todas as amostras, apresentando uma variação do teor entre 96,88% e 106,10%.

#### 4.4 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Os resultados relativos à uniformidade de doses unitárias estão apresentados na tabela 5.

**TABELA 5-** quantidade de fármaco estimada por doses unitárias (%), desvio padrão (DP) e valor de aceitação (VA).

|            | <b>F 1</b> | <b>F 2</b> | <b>F 3</b> | <b>F 4</b> | <b>F 5</b> | <b>F 6</b> |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Nº Amostra | TEOR %     | TEOR%      | TEOR%      | TEOR%      | TEOR%      | TEOR%      |
| 1          | 100,14     | 99,46      | 100,82     | 99,99      | 94,55      | 100,65     |
| 2          | 101,81     | 99,62      | 102,83     | 94,26      | 100,23     | 99,17      |
| 3          | 97,21      | 97,91      | 102,23     | 98,05      | 94,55      | 100,98     |
| 4          | 100,10     | 104,40     | 107,53     | 93,40      | 98,93      | 101,43     |
| 5          | 98,22      | 95,97      | 104,92     | 97,30      | 97,47      | 100,49     |
| 6          | 97,61      | 100,35     | 104,45     | 92,84      | 95,81      | 100,82     |
| 7          | 97,82      | 99,21      | 103,42     | 96,67      | 99,13      | 100,94     |
| 8          | 98,55      | 99,98      | 103,77     | 97,50      | 96,21      | 99,13      |
| 9          | 101,20     | 99,37      | 103,30     | 102,20     | 100,55     | 101,15     |
| 10         | 99,24      | 97,91      | 100,86     | 99,40      | 95,10      | 98,72      |
| DP         | 1,60       | 2,35       | 2,22       | 2,99       | 2,41       | 1,06       |
| VA         | 3,8        | 5,64       | 7,19       | 8,51       | 7,03       | 2,54       |

FONTE: autor.

Após análise da uniformidade de doses unitárias e a determinação do valor de aceitação (VA), observou-se que todas as formulações de comprimidos estão de acordo com a especificação farmacopeica (VA inferior a 15).

O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a distribuição do princípio ativo entre as unidades de um lote de medicamento. O método de Variação de Peso fornece, de forma estimativa, dados da quantidade de fármaco em cada unidade, a partir do teor previamente determinado e do peso individual obtido das amostras.

Somente com a avaliação de peso não é possível assegurar uniformidade de princípio ativo em todas as formas farmacêuticas, portanto a análise de uniformidade de doses unitárias é necessária para garantir que houve uma correta homogeneização das matérias-primas utilizadas na formulação (BARQUETTE *et al*, 2017).

Em estudo analítico e comparativo de comprimidos contendo citrato de sildenafil adquiridos no mercado formal e informal, realizado por PETERLE *et al* (2016), avaliou-se um medicamento referência (A), um genérico (B) e um similar (C) contendo 50 mg de citrato de sildenafil e um

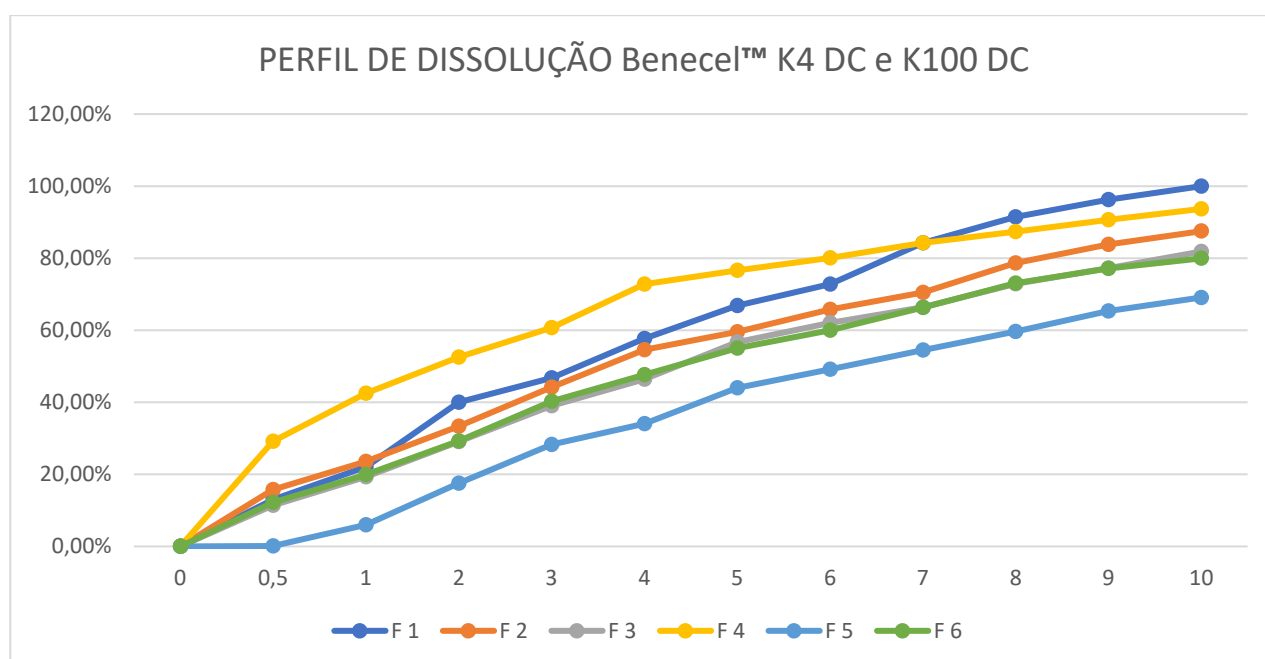
produto farmacêutico na mesma dose (D), proveniente do mercado informal. As amostras A, B e C apresentaram valores dentro do que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Para a amostra D o VA obtido foi de 41,86, sendo considerado fora dos padrões aceitáveis de qualidade.

Segundo Silva (2019), que desenvolveu um estudo físico-químico de formas sólidas que continham buclizina como princípio ativo, três diferentes amostras foram testadas quanto a sua uniformidade de doses unitárias e todas foram aprovadas.

#### 4.5 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

As porcentagens de propranolol liberadas ao longo das 10 horas de teste são apresentadas no gráfico 1.

**GRÁFICO 1-** perfil de dissolução das formulações contendo 20%, 30% e 40% de hidroxipropilmetilcelulose K4 DC (F1, F2 e F3) e K100 DC (F4, F5 e F6). Os resultados representam a média obtida dos 6 comprimidos testados.



FONTE: autor.

Observou-se através do gráfico que o polímero utilizado promoveu uma sustentação da liberação do cloridrato de propranolol por, no mínimo, 10 horas. Todas as formulações apresentaram uma dissolução superior a 69% ao final de 10 horas de teste, tendo liberado 99,99%, 87,50%, 81,85%, 93,69%, 69,10% e 79,96% respectivamente para F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Os polímeros utilizados foram os HPMC K4 DC e K100 DC, apresentando a 2% em solução as viscosidades de 2700-5040 mPa e 75000-140000 mPa respectivamente (ASHLAND®, 2021). Os grupamentos hidroxipropoxila e metoxila são responsáveis pela velocidade de hidratação e

viscosidade do polímero HPMC. A velocidade com que vai ocorrer a liberação deste sistema matricial está ligada a solubilidade do fármaco e porosidade da matriz. Quanto mais solúvel for o fármaco e mais poros apresentar a matriz, mais rápida será a liberação (GOMES, 2019).

O polímero apresenta capacidade de sofrer hidratação, intumescimento e formar uma camada gelatinosa na superfície do comprimido. Esta camada de gel atua como uma barreira que impede que a liberação do fármaco aconteça de forma imediata, devido ao controle que exerce sobre a velocidade que a água penetra no comprimido. O polímero HPMC quando utilizado forma um emaranhado consistente, que forma a camada gelatinosa. Quanto maior for a viscosidade, mais lentamente a água penetra através da camada gelificada da matriz, possibilitando assim diferentes perfis de sustentação para a liberação do fármaco (LOPES *et al*, 2005).

Essas características podem ser confirmadas no presente estudo por meio do gráfico de perfil de dissolução em que podem ser observados que as formulações com maior concentração de HPMC e também com esse polímero com maior viscosidade foram aquelas que proporcionaram uma liberação mais lenta do ativo da matriz dos comprimidos, com exceção da F5, que não seguiu esta tendência em decorrência de sua dureza, que foi muito maior que a de outras formulações, conforme tabela 3.

A dureza dos comprimidos é diretamente proporcional ao tempo de desintegração e inversamente proporcional a friabilidade e a velocidade de dissolução dos ativos.

Em relação as características físicas do cloridrato de propranolol, segundo sua classificação biofarmacêutica, trata-se de um fármaco com alta solubilidade em meio aquoso ácido (SILVA, 2016). Apesar da alta solubilidade apresentada, as formulações promoveram uma liberação do ativo de maneira sustentada até o tempo de 10 horas.

Os estudos de dissolução assumem um papel importante na avaliação da influência do uso de diferentes excipientes e processos de produção, controle de qualidade de medicamentos e também no desenvolvimento de novas formulações (RODRIGUES *et al*, 2006). Também apresenta importância pois um fármaco precisa passar pelo processo de dissolução nos fluídos biológicos para que ocorra a absorção e ação farmacológica no organismo (DIAS, 2018).

Os estudos acerca de sistemas com liberação controlada de fármacos contribuem para desenvolvimento de medicamentos que promovem maior segurança e eficácia para o paciente (GOMES, 2019). Também favorece uma maior adesão ao tratamento através da obtenção de um sistema que promove redução nas administrações (BORGE, 2018).

Em estudo de Borge (2018) realizou-se análise comparativa de perfis de dissolução *in vitro* e *in silico* de comprimidos de liberação modificada contendo metformina, onde foram utilizados excipientes semelhantes aos deste estudo, hidroxipropilmetilcelulose K4 nas proporções de 20%, 30%

e 40% observou-se uma liberação igual ou superior a 80% da metformina em todas as formulações ao final de 24 horas do teste de dissolução.

Sahoo *et al* (2008) em estudo comparativo da liberação de cloridrato de propranolol a partir de comprimidos de matriz com Kollidon® SR ou hidroxipropilmetilcelulose K15, observou que as formulações contendo 40% de HPMC K15 controlaram a liberação do fármaco em até 12 h.

Para avaliação do perfil de dissolução também foi calculada a eficiência da dissolução (ED). Os valores estão apresentados na tabela 6.

**TABELA 6-** eficiência da dissolução ED.

| FORMULAÇÕES | F1     | F2     | F3     | F4     | F5     | F6     |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ED - K4     | 62,58% | 55,59% | 50,84% | -      | -      | -      |
| ED - K100   | -      | -      | -      | 69,09% | 39,16% | 50,67% |

FONTE: autor.

A análise dos valores de eficiência da dissolução (ED) demonstraram que a concentração e a viscosidade do polímero HPMC (K4 e K100) promovem diferenças no perfis de dissolução e na eficiência de dissolução dos comprimidos de cloridrato de propranolol, quanto maior estas duas variáveis, menor é a liberação do ativo da matriz dos comprimidos.

A ED é um parâmetro relacionado com a quantidade real de fármaco dissolvida no meio. Com os resultados deste teste é possível melhorar as informações e também traçar uma correlação com os valores dos testes de biodisponibilidade realizados *in vivo* (SERRA *et al*, 2007).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se que foi possível desenvolver comprimidos matriciais de cloridrato de propranolol de liberação controlada utilizando a hidroxipropilmetilcelulose como polímero e que as seis formulações foram aprovados nos testes de peso médio, teor e uniformidade de doses unitárias.

Quanto ao perfil de dissolução foi possível verificar que as as formulações desenvolvidas utilizando HPMC (Benecel™ DC) sustentaram a liberação do cloridrato de propranolol por 10 horas e que as amostras que continham esse polímero em maior concentração e com maior viscosidade proporcionaram uma liberação mais lenta do fármaco.

As formulações desenvolvidas são de fácil fabricação, pois utilizam a metodologia de compressão direta, podendo proporcionar maior comodidade para o paciente, devido a redução na frequência de administrações, favorecendo assim a adesão ao tratamento.

## 6. REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **-Resolução RDC Nº 166**, DE 24 DE JULHO DE 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC\\_166\\_2017\\_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401)
- ANVISA, **Farmacopeia Brasileira vol. I e II**, 6ª edição, Brasília, 2019. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
- AQUINO, G. A. et al. Fatores associados a adesão ao tratamento farmacológico em idosos que utilizam medicamento anti-hipertensivo. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, 2017. Acesso em: 03 de abr. de 2021. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v20n1/pt\\_1809-9823-rbgg-20-01-00111.pdf](https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v20n1/pt_1809-9823-rbgg-20-01-00111.pdf)
- ARAKAKI, v. L. et al. **ESTUDO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DE COMPRIMIDOS INDUSTRIALIZADOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 25mg**. Ourinhos, 2018. Acesso em: 06 de jun. de 2021. Disponível em: [http://cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2018/pdf/10\\_24.pdf](http://cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2018/pdf/10_24.pdf)
- ASHLAND, Benecel™ hipromelose. © 2021, Ashland. Disponível em: <https://www.ashland.com/industries/pharmaceutical/oral-solid-dose/benecel-methylcellulose-and-hypromellose> . Acesso em: 28 de mai. de 2021.
- BARQUETTE, B. C. et al. Avaliação da uniformidade de peso e de doses de ranitidina em cápsulas magistrais. **Infarma: ciências farmacêuticas**, [S. l.], 2017. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2016>
- BORGE, L. F. Análise comparativa de perfis de dissolução in vitro e in silico de comprimidos de liberação modificada contendo metformina. **Biblioteca digital USP**, São Paulo, 2018. Acesso em: 28 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-04122018-120622/en.php>
- BRAGA, B. P. et al. Desenvolvimento e avaliação da qualidade de comprimidos gastrorresistente de ibuprofeno obtidos por via seca e via úmida. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. [S. l.], v. 23, n. 2, p. 124-135, 2020. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: [Desenvolvimento e avaliação da qualidade de comprimidos gastrorresistentes de ibuprofeno obtidos por via seca e via úmida | Revista Brasileira Multidisciplinar \(revistarebram.com\)](http://www.revistarebram.com.br/Desenvolvimento-e-avaliacao-da-qualidade-de-comprimidos-gastrorresistentes-de-ibuprofeno-obtidos-por-via-seca-e-via-umida)
- CABRAL, C. et al. Formas e formatos dos medicamentos: A evolução das formas farmacêuticas. **Coimbra: editora CEIS 20**, 2015. Acesso em 29 de mai. de 2021. Disponível em: [catalogo\\_2exp.pdf \(uc.pt\)](http://www.ceis20.pt/catalogo_2exp.pdf)
- CRUZ, L. H. L. Fatores relacionados a não adesão medicamentosa no tratamento da hipertensão arterial: uma revisão integrativa. **Sistemoteca- Sistema de Bibliotecas da UFCG**, Campina Grande, 2017. Acesso em: 29 de mar. de 2021. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/15975>
- DEPONTI, V. B. **Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em farmácia?** Porto Alegre: 2012. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/143429>
- DIAS, W. W. A. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju- SE**. Lagarto, 2018. Acesso em: 28 de mai. de 2021. Disponível em: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/8877>
- GEWEHR, D. M. et al. Adesão ao tratamento farmacológico da hipertensão arterial na Atenção Primária à Saúde. **REVISTA SAÚDE DEBATE**, Rio de Janeiro, 2018. Acesso em: 01 de jun. de 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/4Dh4vDYyPWvKHSxHzT9X7zf/?lang=pt>
- GOMES, F. S. PROCESSOS DE REVESTIMENTO EM SÓLIDOS ORAIS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA: origens, vantagens e procedimentos utilizados. **Farmanguinhos**. Rio de Janeiro, 2019. Acesso em: 28 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/37038>
- JUSTUS, S. D. C. **Celulose nanofibrilada para a liberação controlada da nimesulida**. Ponta Grossa, 2020. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: <https://tede2.uepg.br/jspui/bitstream/prefix/3365/1/Sonia%20Denize%20Clivati%20Justus.pdf>



KRAUSER, D. C. et al. Avaliação da Qualidade de Comprimidos Dispensados em uma Farmácia Pública do Noroeste do Rio Grande do Sul. **Editora Unijuí-Revista Contexto & Saúde**, [S. l.], vol. 20, n. 38, jan./jun. 2020. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/9352>

LANZILLOTTI, P. F. **Fundação Oswaldo Cruz**: Sistemas para liberação modificada de fármacos: Rio de Janeiro, 2012. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7783/2/31.pdf>

LOPES, C. M. et al. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Portugal, 2005. Acesso em: 01 de jun. De 2021. Disponível em: [SciELO - Brasil - Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos](https://scielo.br/pt/revista/rbcbf/v38n4/v38n4a02.pdf)

MALTA, D. C. et al. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. Suppl 1, 2018. Acesso em: 27 de mar. de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30517472/>

MANADAS, R. et al. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Portugal, 2002. Acesso em 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcbf/v38n4/v38n4a02.pdf>

NART, V. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas multiparticulados na forma de mini comprimidos de liberação prolongada visando a administração simultânea dos fármacos captopril e cloridrato de metformina**. Florianópolis: 2015. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/135819>

OLIVEIRA, K. et al. Avaliação da qualidade de comprimidos e cápsulas de atenolol. **Caderno da Escola de Saúde**, Curitiba, 2020. Acesso em: 06 de jun. de 2021. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/view/4477>

PETERLE, J. P. et al. Estudo analítico e comparativo de comprimidos contendo citrato de sildenafila adquiridos no mercado formal e informal. **Infarma: ciências farmacêuticas**, Petrópolis, 2016. Acesso em: 23 de mai. de 2021. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/205665338.pdf>

PEZZINI, B. R. et al. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**: Formas farmacêuticas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. Joinville: 2007, vol. 43. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbcbf/v43n4/01.pdf>

PIRES, M. G. T. et al. Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol. **CONEXÃO CIÊNCIA: Revista científica da UNIFOR-MG**. Minas Gerais, 2017. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: [Avaliação da Uniformidade de Conteúdo de Formas Farmacêuticas Contendo Carvedilol | Conexão Ciência \(Online\) \(unifor.br\)](https://periodicos.unifor.br/index.php/conexao-ciencia/article/view/15749)

ROCHA, A. C.C. et al. Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de cloridrato de propranolol dispensados pelo programa Farmácia Popular do Brasil. **Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v.7, n.1, Rio de Janeiro, 2015. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: <https://revistascientificas.ifrj.edu.br/revista/index.php/revistapct/article/view/520>

ROCHA, M. L. F. et al. Adesão a tratamento da hipertensão arterial entre usuários da estratégia da saúde da família em município do Piauí. **Revista de APS**, [S. l.], 2017. Acesso em: 03 de abr. de 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/15749>

RODRIGUES, E. J. R. **Investigação da influência da morfologia de nanopartículas em sistemas de liberação controlada de fármacos**. Rio de Janeiro, 2011. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: [Seminário de Mestrado \(MMP-751\)- Prof \(researchgate.net\)](https://repositorio.unifor.br/bitstream/2011-2021/15749/1/15749.pdf)

RODRIGUES, P. O. et al. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no comércio nacional. **Infarma**. Florianópolis, 2006. Acesso em: 28 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/15/inf16a21.pdf>

SAHOO, J. et al. Estudo comparativo da liberação de cloridrato de propranolol a partir de comprimidos de matriz com Kollidon®SR ou hidroxipropilmetilcelulose. **PMC: bibiotecca nacional de medicina dos EUA**. Índia, 2008. Acesso em: 02 de jun. de 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2976942/>

SANTOS, R. O. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de nimesulida contendo ferrita para avaliação do trânsito gastrointestinal por meio da técnica biomagnética**. São Paulo, 2017. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-14052018-153106/en.php>

SANTOS, S. J. F. et al. Revestimento pelicular de comprimidos: mais um passo na compreensão da influência dos diferentes polímeros na gastro resistência. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**: [S.I.], v. 17, n. 1, jan/mar 2021. Acesso em: 03 de mai. De 2021. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/5603>

SANTOS, T. C. **Desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação modificada a partir de dispersões sólidas de Ibuprofeno**. Niterói, 2018. Acesso em: 04 de mai. de 2021. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/7470/1/Santos%2c%20Thamyres%20Conti%20dos%2c%202018.pdf>

SERRA, C. H. R. et al. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, 2007. Acesso em: 04 de jun. de 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/Q5875Hzbwjwk4Bp9xmTwZVB/?lang=pt&format=pdf>

SILVA, M. D. **Estudo estrutural e físico-químico de formas sólidas da buclizina**. Alfenas, 2019. Acesso em: 20 de mai. de 2021. Disponível em: <http://200.131.224.39:8080/bitstream/tede/1640/5/DissertacaoMonalisa%20Bitencourt%20das%20Silva-2019-2.pdf>

SILVA, R. O. **Desenvolvimento e estudo de materiais híbridos siloxanopoli(óxipropileno) para liberação prolongada do cloridrato de propranolol**. Araraquara, 2016. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/139478>

SOUSA, M. G. DE et al. Epidemiologia da hipertensão arterial em gestantes. **Einstein**, São Paulo, Brazil, v. 18, p. eAO4682, 2019. Acesso em: 26 de mar. de 2021. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/eins/v18/pt\\_2317-6385-eins-18-AO4682.pdf](https://www.scielo.br/pdf/eins/v18/pt_2317-6385-eins-18-AO4682.pdf)

SOUSA, T. B. N. Avaliação da qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg. **Sistemoteca- Sistema de Bibliotecas da UFCG**, Cuité, 2017. Acesso em: 22 de mai. de 2021. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/7174>

VIEIRA, A. C. F. **Desenvolvimento e caracterização de filmes e coberturas a base de hidroxipropilmetilcelulose e nanopartículas de prata com propriedades antifúngicas para estender a vida pós colheita do mamão papaya (Carica papaya)**. Florianópolis, 2020. Acesso em: 03 de mai. de 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/216327>

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros**. Belo Horizonte, 2010. Acesso em: 29 de mai. de 2021. Disponível em: [https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop\\_pol\\_0497.pdf](https://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop_pol_0497.pdf)

## NORMAS DA REVISTA

### Revista Thêma et Scientia

#### DIRETRIZES PARA AUTORES

##### Orientações Gerais

O artigo deve ser redigido em português;

Deverá possuir Título, Resumo e Palavras-chave em Português e em Língua Estrangeira;

Com no máximo de cinco autores, já contando o orientador;

#### **1 NORMAS GRÁFICAS PARA ARTIGO**

Deve ser escrito no formato Word, digitado em papel A4 (tamanho 21 cm x 29,70 cm), com margens superiores de 3 cm, esquerda, direita e inferior de 2 cm, paginados, parágrafo justificado com recuo de 1 cm na primeira linha, fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento 1,5 em todo o corpo do artigo (o *template* já apresenta todas essas configurações);

O resumo, autoria, credenciais dos autores, citações diretas superiores a 3 (três) linhas, ilustrações e tabelas que devem obedecer às normas gráficas para citação da ABNT e serem formatados com espaço entre linhas simples e fonte 10 (o *template* já apresenta todas essas configurações).

#### **2 ELEMENTOS PRÉ-TEXTUAIS**

**Título e subtítulo do trabalho:** deve constar no topo da página, em letras maiúsculas, centralizado, fonte Times New Roman, tamanho 12 e em negrito. Após o título, deixar uma linha em branco seguido do restante do trabalho;

**Nome dos autores:** autor principal seguido de co-autores. Autor e co-autores devem obedecer a sequência, Sobrenome (todas maiúsculas) seguido dos pré-nomes (Minúsculo). Exemplo: SILVA, João de Abreu;

**Credenciais dos autores:** Qualificação do(s) autor(es) e e-mail para contato que deve ser incluído no rodapé da página;

**Resumo:** deve-se deixar uma linha em branco para iniciar seu conteúdo em único parágrafo. Elemento obrigatório, constituído de uma sequência de frases concisas e objetivas e não de uma simples enumeração de tópicos, contendo, no mínimo 100 e, no máximo, 250 palavras;

**Palavras-chave:** Após o resumo, escrever o termo Palavras-chave em fonte 8, Times New Roman. Em seguida listar no mínimo 3 (três) e no máximo 5 (cinco) palavras-chave, separadas por ponto. Essas devem identificar a área do artigo e sintetizar sua temática;

Deve-se pular uma linha e fazer o mesmo para Título, Resumo e Palavras-Chave em Língua Estrangeira, todos com fonte Times New Roman 10.

### **3 TEXTO PRINCIPAL**

O trabalho deve conter:

1 INTRODUÇÃO

2 METODOLOGIA

3 REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA

4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

REFERÊNCIAS

### **4 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DA INTRODUÇÃO**

A introdução do artigo deve conter elementos essenciais a uma plena compreensão do texto. Sugere-se que os autores iniciem o texto com uma breve CONTEXTUALIZAÇÃO do assunto e após apresentem o PROBLEMA que será investigado, os OBJETIVOS, bem como, a JUSTIFICATIVA. Ao final da introdução recomenda-se que seja realizada uma apresentação sucinta da estrutura geral do artigo de modo a permitir que o leitor compreenda como o assunto será abordado a partir de então. Sendo o artigo um ensaio teórico, na introdução o autor deverá informar que se trata de um ensaio teórico/pesquisa bibliográfica.

### **5 ORIENTAÇÕES PARA ELABORAÇÃO DO REFERENCIAL TEÓRICO OU REVISÃO DE LITERATURA**

O referencial teórico ou revisão de literatura deveria contemplar: (a) eixos teóricos essenciais para elucidar o problema de pesquisa; (b) base conceitual a compreensão dos processos subjacentes à situação problema; (c) evolução do tema; (d) conceituação; e (e) revisão dos estudos empíricos relacionados ao tema investigado.

## **6 ORIENTAÇÕES SOBRE AS CITAÇÕES (gerais)**

Transcrição literal do texto (citações diretas) de outro(s) autor(es) com até TRÊS (3) linhas deverão ser escritas normalmente dentro do texto, entre aspas, e com indicação da fonte em sistema Autor/Data.

As citações indiretas (parafraseadas) aparecem em forma normal textual e sem aspas. A fonte de onde foi retirada a informação deverá ser indicada sem o número de página.

## **7 ILUSTRAÇÕES**

De acordo com a ABNT NBR 14724:2011, qualquer que seja o tipo de ilustração, sua identificação aparece na parte superior, precedida da palavra designativa (desenho, esquema, fluxograma, fotografia, gráfico, mapa, organograma, planta, quadro, retrato, figura, imagem, entre outros), seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos, travessão e do respectivo título. Após a ilustração, na parte inferior, indicar a fonte consultada (elemento obrigatório), mesmo que seja produção do próprio autor, legenda, notas e outras informações necessárias à sua compreensão (se houver). A ilustração deve ser citada no texto e inserida o mais próximo do trecho a que se refere.

## **8 FORMATAÇÃO DE TÍTULOS E SUBTÍTULOS DAS SEÇÕES**

Devem ter numeração progressiva, conforme ABNT NBR6024:2012, e alinhamento à margem esquerda, sem utilizar ponto, hífen, travessão ou qualquer outro sinal após o indicativo da seção ou de seu título.

Exemplo de formatação das seções/títulos:

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 SUBITEM DO REFERENCIAL TEÓRICO (SE HOUVER)**

#### **2.1.1 Tópico do subitem (se houver)**

## **3 METODOLOGIA**

### **3.1 SUBITEM DA METODOLOGIA (SE HOUVER)**

#### **3.1.1 Tópico do subitem (se houver)**

## 9 REFERÊNCIAS

Devem observar as regras da ABNT NBR 6023/2002. São apresentadas em ordem alfabética, espaço entrelinhas simples, alinhamento esquerdo e letra tamanho 10, separadas por uma linha em branco entre cada obra. Atenção: Listar somente as obras efetivamente citadas no artigo.

### Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto está em espaço 1,5; usa uma fonte Times New Roman 12; as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

Relatório DOCxWEB: <https://www.docxweb.com>

**Título: des e qual de comp de clor de propranolol**

Data: 06/06/2021 20:59

Usuário: Maria Jakeline Castanheira

Email: mariacastanheiraljakeline@gmail.com

Autenticidade em relação a INTERNET

Autenticidade Calculada: **98 %**

Autenticidade Total: 97 %

---

**Texto Pesquisado**

ARTIGO

DESENVOLVIMENTO E QUALIDADE **DE COMPRIMIDOS DE CLORIDRATO DE PROPRANOLOL** 80 mg DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

CASTANHEIRA, Maria Jakeline<sup>1</sup>  
ZANIN, Giovane Douglas<sup>2</sup>

RESUMO

Para a obtenção de um perfil de liberação prolongado, pode-se utilizar várias metodologias, dentre elas destaca-se os de sistemas matriciais. Assim, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada em matriz hidrofílica de HPMC utilizando como fármaco modelo o cloridrato de propranolol. Foram desenvolvidas 6 formulações **de comprimidos de cloridrato de propranolol** 80 mg, através do método de compressão direta, com utilização do Benecel™. Para avaliação das formulações foram realizados os testes de peso médio, teor, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução conforme monografia **de comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmacopeia Brasileira 6ª edição**. De acordo com os resultados obtidos todas as formulações **estão em conformidade com as especificações** do compêndio oficial para peso **médio, teor e uniformidade de doses unitárias**. Com relação ao perfil de dissolução verificou-se que os comprimidos de liberação controlada sustentaram a liberação do cloridrato de propranolol por 10 horas. As formulações desenvolvidas são de fácil fabricação, pois utilizam a metodologia de compressão direta, podendo proporcionar maior comodidade para o paciente, devido a redução na frequência de administrações, favorecendo assim a adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Delineamento. Hidroxipropilmetilcelulose. Matriz hidrofílica.

DEVELOPMENT AND QUALITY OF PROPRANOLOL CHLORIDRATE TABLETS 80 mg

## CONTROLLED RELEASE

### ABSTRACT

In order to obtain an extended release profile, several methodologies can be used, among which the matrix systems stand out. Thus, the objective of this work was the development of controlled-release tablets in a hydrophilic matrix of HPMC using propranolol hydrochloride as a model drug. Six formulations of 80 mg propranolol hydrochloride tablets were developed, through the direct compression method, using Benecel™. For evaluation of the formulations, tests of average weight, content, uniformity of unit doses and dissolution profile were performed according to the monograph of propranolol hydrochloride tablets from the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia. According to the results obtained, all formulations are in accordance with the specifications of the official compendium for average weight, content and uniformity of unit doses. Regarding the dissolution profile, it was found that controlled-release tablets sustained the release of propranolol hydrochloride for 10 hours. The formulations developed are easy to manufacture, as they use the direct compression methodology, which can provide greater comfort for the patient, due to the reduction in the frequency of administrations, thus favoring treatment adherence.

KEYWORDS: Design. Hydroxypropylmethylcellulose. Hydrophilic matrix.

### **1. INTRODUÇÃO**

**A Hipertensão Arterial** Sistêmica **(HAS) é uma condição clínica multifatorial, caracterizada** pelo persistente aumento dos níveis de pressão sistólica e diastólica (SOUSA et al, 2019). Os principais fatores de risco que favorecem o desenvolvimento de HAS são: histórico familiar de hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo, ingestão de álcool e tabagismo, consumo de altas quantidades de sódio, hábitos alimentares inadequados e dislipidemias. Segundo estimativas **da Organização Mundial da Saúde** (OMS) acredita-se que em média existam 600 milhões de pessoas com hipertensão arterial, e a estimativa é que esses números cresçam 60% até o ano de 2025 (MALTA et al, 2018).

A associação de um estilo de vida saudável juntamente com a terapia medicamentosa é um processo essencial para **o controle da hipertensão arterial** (CRUZ, 2017). Um bom resultado clínico depende do tratamento medicamentoso na dose e período corretos. A adesão ao tratamento tem extrema importância para o controle da doença e evita ocorrência de agravos a saúde (AQUINO et al, 2017). Porém, há diversos fatores que influenciam na adesão ao tratamento, entre eles, os efeitos adversos, número de medicamentos prescritos e o esquema terapêutico (ROCHA et al, 2017). Apesar de serem bastante conhecidos os benefícios da terapia anti-hipertensiva, principalmente na redução dos fatores de risco cardiovasculares, ainda é possível se observar uma baixa adesão a terapêutica (GEWEHR et al, 2018).

Uma forma de melhorar a adesão ao tratamento é a utilização **de formas farmacêuticas de liberação controlada**, pois este tipo de formulação permite uma redução na frequência de administrações, além de manter a concentração plasmática por um período estendido, reduzindo assim, os picos e vales de concentração plasmática e consequentemente **contribuindo para uma maior eficácia** clínica e redução dos efeitos secundários indesejados (JUSTUS, 2020).

Para a obtenção de um perfil de liberação prolongado, pode-se utilizar várias metodologias, dentre elas destaca-se os de sistemas matriciais, que são formados



através da inserção do fármaco em uma matriz constituída de excipientes poliméricos hidrofílicos ou hidrofóbicos que conferem a capacidade de resistência a desintegração e a liberação do princípio ativo. (SANTOS, 2018).

Dentre os polímeros utilizados, destaca-se a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), um polímero hidrofílico que tem capacidade de intumescer, levando a formação de um gel na superfície do comprimido quando em contato com os líquidos biológicos, controlando assim, a penetração da água e desta forma modulando a liberação do princípio ativo (SANTOS et al, 2021).

Assim, o objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada em matriz hidrofílica de HPMC utilizando como fármaco modelo o cloridrato de propranolol.

## 2. METODOLOGIA

Foram desenvolvidas 6 formulações **de comprimidos de cloridrato de propranolol** 80 mg, através do método de compressão direta, com utilização do Benecel™ (hidroxipropilmetilcelulose-HPMC) para sustentação da liberação, conforme descrito na tabela 1.

### 2.1 REAGENTES E MATÉRIAS-PRIMAS

Foram utilizados Hidroxipropilmetilcelulose K4 (Benecel™ K4, lote: CP180708, doado por Ashland); Hidroxipropilmetilcelulose K100 (Benecel™ K100, lote: 190820, doado por Ashland); Dióxido de silício coloidal (fabricante: Synth, lote: 153080414); Celulose microcristalina (fabricante: BLANVER, lote: 175010544); Estearato de magnésio (fabricante: ACS científica, lote: ACS0381-250G); Cloridrato de propranolol: (fabricante: SM empreendimentos farmacêuticos, lote: M200417); Ácido clorídrico (fabricante: NEON, lote: 45002); Álcool metílico (fabricante: ÊXODO CIENTÍFICA, lotes: 2002191049; 2008265332; 2008265332); Água destilada.

### 2.2 PRODUÇÃO DOS COMPRIMIDOS

A produção dos comprimidos e os testes foram realizados no laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

Foram desenvolvidas e produzidas 6 formulações **de comprimidos de cloridrato de propranolol** 80 mg com peso total de 250 mg cada.

Os comprimidos foram obtidos pelo método de compressão direta pesando-se cada componente em balança analítica e misturando por 10 minutos, com exceção do lubrificante que foi adicionado posteriormente seguido da mistura por mais 3 minutos. Ao término todas as formulações foram comprimidas em máquina de compressão MONOPRESS LM-1, em punção circular de 8 mm de diâmetro.

### 2.3 TESTES

Para avaliação das formulações foram realizados os testes de peso médio, dureza, teor, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução conforme monografia **de comprimidos de cloridrato de propranolol da Farmacopeia Brasileira 6ª edição.**

#### 2.3.1 Peso médio

Para avaliação do peso foram submetidos a pesagem **20 comprimidos em balança analítica** GEHAKA-AG200, determinado o peso médio, **desvio padrão e coeficiente de variação.**

### 2.3.2 Dureza

Para avaliação da dureza foram submetidos ao teste 10 comprimidos e determinada a dureza média para cada formulação em durômetro modelo 298-AT (Nova Ética).

### 2.3.3 Teor

Para determinação do teor de cloridrato de propranolol nos comprimidos, **foram pesados e pulverizados 20 comprimidos**. A quantificação de fármaco presente na amostra foi realizada por espectrofotometria a 290 nm, em espectrofotômetro GEHAKA UV-340 G.

A curva de calibração foi construída com 5 soluções padrão, nas concentrações 0,001%, 0,002%, 0,004%, 0,008% e 0,016% utilizando cloridrato de propranolol **Substância Química de Referência** (SQR) com pureza de 99,70%, e álcool metílico como branco. Esta análise foi realizada em triplicata.

Pode-se observar na curva de calibração abaixo, a obtenção de linearidade,  $r^2 = 0,9993$ , valor este dentro dos parâmetros exigidos pela RDC Nº 166, de 24 de julho de 2017, que deve ser maior que  $r^2 = 0,990$ .

### 2.3.4 Uniformidade de doses unitárias

Foram avaliados 10 comprimidos pelo método da variação do peso e com o resultado foi determinado o Valor de Aceitação através da equação  $\% \text{Variação} = \frac{|\text{Peso} - \text{Peso médio}|}{\text{Peso médio}} \times 100$ .

### 2.3.5 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução foram obtidos em aparelho dissolutor Nova Ética- 299, sextuplicada, utilizando ácido clorídrico a 1% (v/v) como meio de dissolução no volume de 1000 ml por cuba, mantidos 37 °C, utilizando o método 1 (cestas) a 100 RPM. As alíquotas foram retiradas a cada 30 minutos na primeira hora, e na sequência a cada 60 minutos até o tempo de 10 horas, e posteriormente quantificadas por espectrofotometria no comprimento de onda de 289 nm, utilizando o ácido clorídrico 1% como branco.

A partir das absorvâncias foi construído um gráfico de % de fármaco dissolvido x tempo, para as 6 amostras. Com os gráficos foi obtida a área sob a curva (ASC) para cada formulação utilizando o método dos trapezoides pelo software Microsoft Excel e então calculada a Eficiência de Dissolução (ED) utilizando a equação:  $ED = \frac{ASC(0-t)}{ASC_{TR}} \times 100\%$ . Onde: ASC é a área sob a curva no intervalo de tempo compreendido entre 0 e t; ASC<sub>TR</sub> é a área total do retângulo a 100 % de dissolução. Os resultados obtidos foram apresentados em uma tabela.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

O medicamento chega ao paciente inserido em uma forma farmacêutica, proveniente de um processo de estudo e produção longo e rigoroso. Forma farmacêutica pode ser definida como o estado final em que se encontra a substância ativa juntamente com os excipientes usados, após a aplicação das operações farmacêuticas. Uma forma farmacêutica é elaborada com objetivo de trazer eficiência terapêutica, segurança e comodidade na administração, facilitar a administração do princípio ativo, garantir dosagens precisas, proteger a droga durante o percurso no organismo, proporcionar uma forma de administração do fármaco que ofereça maior facilidade ao paciente (CABRAL et al, 2015).

### 3.1. **FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS (FFSO) DE LIBERAÇÃO MODIFICADA**

A nomenclatura liberação modificada é usada para descrever as formulações **que possuem características de liberação** diferente daquelas **de liberação convencional ou imediata**. As formas de liberação modificada utilizam-se de recursos **com o objetivo de modular a liberação do fármaco** no meio, seja para promover prolongamento ou retardar o início da liberação (LANZILLOTTI, 2012). A escolha do método depende da proposta de produção, os polímeros que se deseja utilizar no processo, o perfil de dissolução que se pretende obter, juntamente com as propriedades de solubilidade do fármaco e excipientes (NART, 2015). Liberação modificada compreende **as formas de liberação prolongada** e retardada (LANZILLOTTI, 2012).

A proposta de **as formas de liberação prolongada** s é oferecer uma redução no número de doses quando comparada com uma forma de liberação imediata, por meio de um mecanismo que age fazendo com que o fármaco permaneça disponível para absorção no local alvo por um período de tempo prolongado (DEPONTI, 2012).

### 3.2. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

**As formas farmacêuticas de liberação** prolongadas podem ser apresentadas na forma de sistemas matriciais, sistema revestidos ou de bomba osmótica. Os sistemas matriciais são a forma mais utilizada para fabricação **de comprimidos de liberação prolongada devido a** facilidade no processo, não exige equipamentos modificados e oferece um baixo custo (SANTOS, 2017).

### 3.3. SISTEMAS MATRICIAIS

Um sistema matricial é composto pela dispersão de uma substância sobre o fármaco, possuindo assim capacidade de modular a forma e/ou local **de liberação do princípio ativo**. Geralmente são empregados polímeros com capacidade de formação de estruturas, como matrizes ou membranas, semipermeáveis e com propriedades de intumescimento quando em contato com a água. Esses polímeros podem ser hidrofílicos, insolúveis em água ou formado por uma matriz insolúvel (PEZZINI, 2007).

As matrizes hidrofílicas modulam a liberação do fármaco por meio do intumescimento, difusão e erosão. Após a ingestão da forma farmacêutica, ela entra em contato com os fluidos orgânicos e inicia-se o processo de liberação devido ao intumescimento do polímero e formação de um gel e, posterior erosão do fármaco. Quando se trata de um fármaco solúvel, ele se difunde por meio da matriz sendo liberado para o meio de dissolução. Quando se utiliza um fármaco insolúvel sua liberação ocorre por erosão das camadas de polímero que sofreram hidratação (PEZZINI, 2007).

### 3.4. POLÍMEROS **COMO EXCIPIENTES PARA LIBERAÇÃO** PROLONGADA

O uso de polímeros para desenvolver sistemas de liberação modificados é uma base bastante utilizada. Esses polímeros apresentam grande versatilidade na sua utilização devido as características, tais como variedade de propriedades viscoelásticas, permitem modular amplos perfis de dissolução e tem diversidade de massa molar (RODRIGUES, 2011).

Há um vasto número **de comprimidos matriciais de liberação modificada** disponíveis para comercialização. Na grande maioria, o polímero empregado para controlar a liberação do fármaco é a hidroxipropilmetilcelulose (VILLANOVA et al, 2010).

### 3.5. HIDROXIPROPILMETILCELULOSE (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose é um polímero hidrofílico que tem capacidade de intumescer, levando a formação de um gel na superfície do comprimido quando em contato com os líquidos biológicos, promovendo **controle na liberação do fármaco**. A penetração de água é controlada e desta forma modula a liberação do princípio ativo (SANTOS et al, 2020).

### 3.6. CLORIDRATO DE PROPRANOLOL

O propranolol trata-se de um antagonista não seletivo  $\beta$  adrenérgico que impede que a ligação da adrenalina aos receptores  $\beta$  promovam sua ativação e elevação da pressão arterial e outras complicações no sistema cardiovascular (SILVA, 2016).

O uso via oral do cloridrato de propranolol com formas **farmacêuticas de liberação imediata** necessita altas dosagens para que alcance a concentração plasmática necessária para cumprir a terapêutica e com administração bastante frequente. O objetivo de incorporar propranolol em formas com polímeros visa aumentar a biodisponibilidade e tempo de permanência no organismo (SILVA, 2016).

### 3.7. CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade é visto como uma etapa fundamental tanto no desenvolvimento de um medicamento quanto durante os processos rotineiros de produção. Os desvios de qualidade na produção de medicamentos apresentam riscos para a segurança do paciente, pelo fato de poder levar ao agravamento ou desenvolvimento de nova doença, pelo excesso do princípio ativo causando efeitos tóxicos ou pela baixa dosagem presente e inefetividade do tratamento. **A realização do controle de qualidade** visa garantir que todos os lotes de medicamento apresentem as mesmas características e qualidade (KRAUSER et al, 2020).

### 3.8. DISSOLUÇÃO

As análises de dissolução são fundamentais **durante o processo de desenvolvimento** de uma formulação, para avaliação das características da formulação, estabelecer uma relação entre os resultados observados in vitro e in vivo. Caracteriza-se um dado muito importante quando se trata do desenvolvimento **de formulações de liberação modificada**. Por definição, dissolução é o processo de contato entre um sólido e um solvente para formar uma solução. O ensaio de dissolução trata-se de um processo para medir a taxa de liberação de um princípio ativo em determinado intervalo de tempo. Com o teste de dissolução é possível quantificar **a dissolução de uma forma farmacêutica**, o objetivo é que seja dissolvida a maior quantidade possível, o mais próximo de 100%, e que esta velocidade de dissolução seja uniforme (MANADAS, 2002).

## 4. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

### 4.1 PESO MÉDIO

Na tabela 2 são apresentados os valores obtidos para peso médio de cada formulação dos comprimidos produzidos, **desvio padrão e coeficiente de variação**.

Segundo **descrito na Farmacopeia Brasileira** 6ª edição o critério **de aceitação para variação de peso** de comprimidos não revestidos com peso entre 80 e 250 mg é de  $\pm 7,5\%$ . Analisando os resultados obtidos, observa-se que todos os comprimidos testados atendem a especificação.

Segundo estudos de Braga et al (2020), o peso médio está relacionado com o teor de princípio ativo disponível na forma farmacêutica. Pesos fora das especificações podem resultar em subdose, que pode não atingir a concentração terapêutica necessária, ou

a sobredose que pode causar um efeito colateral ou tóxico.

Em um estudo de Pires et al (2017) que avaliou **apresentações de referência, genérico, similar e** magistral que continham carvedilol encontrou um Desvio Padrão Relativo (DPR) que variou entre 1,28 e 3,25, demonstrando assim que todas as amostras atenderam as especificações.

#### 4.2 DUREZA

Os valores de dureza estão apresentados abaixo na tabela 3.

O teste de dureza apresenta apenas caráter informativo, não apresentando valores de exigências na Farmacopeia Brasileira 6ª ed.

A dureza garante a integridade da forma farmacêutica, permitindo que os comprimidos cheguem em condições de uso, suportando choques mecânicos que ocorrem nos processos de produção, armazenamento e transporte, sem alterações físicas (ARAKAKI et al, 2018).

#### 4.3 TEOR

Os resultados encontrados no doseamento estão apresentados na tabela 3.

O ensaio de doseamento visa quantificar **a quantidade de princípio ativo** presente em uma amostra.

**Segundo a farmacopeia Brasileira** 6 ed. (ANVISA, 2019) o teor de cloridrato de propranolol em comprimidos deve estar entre 90 e 110% de seu conteúdo declarado. Pode se verificar através da tabela 3 que todas as amostras estão de acordo com a especificação, demonstrando assim que a mistura foi homogênea e o preenchimento da matriz estava correto.

O fato de um medicamento apresentar **um teor de princípio ativo abaixo** ou acima dos níveis preconizados pela monografia pode levar a um comprometimento da terapia. Seja por não atingir o teor mínimo, e consequentemente não causar os efeitos necessários, ou ainda ter um potencial de causar efeitos colaterais ou tóxicos por apresentar níveis elevados de ativo presente na fórmula (KRAUSER et al, 2020). Em estudo de Rocha et al (2015), onde avaliou-se controle de qualidade **de comprimidos de cloridrato de propranolol** distribuídos pelo programa Farmácia Popular, **os comprimidos submetidos a análise** cumpriram as especificações da monografia consultada, apresentando um teor de 102,99%.

Em outro estudo realizado por Sousa (2017) que analisou a qualidade de **comprimidos de cloridrato de metformina** de 850 mg do medicamento de referência (R) e três medicamentos genéricos foi observado um teor dentro das especificações para todas as amostras, apresentando uma variação do teor entre 96,88% e 106,10%.

### Autenticidade em relação a INTERNET

Autenticidade Calculada: **100 %**

Autenticidade Total: 99 %

#### Texto Pesquisado

#### 4.4 UNIFORMIDADE **DE DOSES UNITÁRIAS**

**Os resultados** relativos à uniformidade de doses unitárias estão apresentados na tabela



5.

Após análise **da uniformidade de doses unitárias** e a determinação do valor de aceitação (VA), observou-se que todas as formulações de comprimidos estão de acordo com a especificação farmacopeica (VA inferior a 15).

O teste **de uniformidade de doses unitárias permite avaliar** a distribuição do princípio ativo entre as unidades de um lote de medicamento. O método de Variação de Peso fornece, de forma estimativa, dados da quantidade de fármaco em cada unidade, a partir do teor previamente determinado e do peso individual obtido das amostras. Somente através da avaliação de peso não é possível assegurar uniformidade de princípio ativo em todas as formas farmacêuticas, portanto a análise de uniformidade de doses unitárias é necessária para garantir que houve uma correta homogeneização das matérias-primas utilizadas na formulação (BARQUETTE et al, 2017).

Em estudo analítico e comparativo de comprimidos contendo citrato de sildenafila adquiridos no mercado formal e informal, realizado por PETERLE et al (2016), avaliou-se um medicamento referência (A), um genérico (B) e um similar (C) contendo 50 mg de citrato de sildenafina e um produto farmacêutico na mesma dose (D), proveniente do mercado informal. As amostras A, B e C apresentaram valores dentro do que é preconizado pela Farmacopeia Brasileira. Para a amostra D o VA obtido foi de 41,86, sendo considerado fora dos padrões aceitáveis de qualidade.

Segundo Silva (2019), que desenvolveu um estudo físico-químico de formas sólidas que continham buclizina como princípio ativo, três diferentes amostras foram testadas quanto a sua uniformidade de doses unitárias e todas foram aprovadas.

As porcentagens de propranolol liberadas ao longo das 10 horas de teste são apresentadas no gráfico 1.

Observou-se através do gráfico que o polímero utilizado promoveu uma sustentação da liberação do cloridrato de propranolol por, no mínimo, 10 horas. Todas as formulações apresentaram uma dissolução superior a 69% ao final de 10 horas de teste, tendo liberado 99,99%, 87,50%, 81,85%, 93,69%, 69,10% e 79,96% respectivamente para F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Os polímeros de HPMC utilizados foram K4 e K100, apresentando viscosidades de 80-120 mPa e 562-1050 mPa respectivamente (ASHLAND®, 2021). Os grupamentos hidroxipropoxila e metoxila são responsáveis pela velocidade de hidratação e viscosidade do polímero HPMC. A velocidade com que vai ocorrer a liberação deste sistema matricial está ligada a solubilidade do fármaco e porosidade da matriz. Quanto mais solúvel for o fármaco e mais poros apresentar a matriz, mais rápida será a liberação (GOMES, 2019). O polímero apresenta capacidade de sofrer hidratação, intumescimento e formar uma camada gelatinosa na superfície do comprimido. Esta camada de gel atua como uma barreira que impede que a liberação do fármaco aconteça de forma imediata, devido ao controle que exerce sobre a velocidade que a água penetra no comprimido. O polímero HPMC quando utilizado forma um emaranhado consistente, que forma a camada gelatinosa. Quanto maior for a viscosidade, mais lentamente a água penetra através da camada gelificada da matriz, possibilitando assim diferentes perfis de sustentação para a liberação do fármaco (LOPES et al, 2005).

Essas características podem ser confirmadas no presente estudo através do gráfico de perfil de dissolução em que podem ser observado que as formulações com maior concentração de HPMC e também com esse polímero com maior viscosidade foram aquelas que proporcionaram uma liberação mais lenta do ativo da matriz dos comprimidos, com exceção da F5, que não seguiu esta tendência em decorrência da sua dureza, que foi maior que a de outras formulações, conforme tabela 3.

A dureza dos comprimidos é diretamente proporcional ao tempo de desintegração e inversamente proporcional a friabilidade e a velocidade de dissolução dos ativos.

Em relação as características físicas do cloridrato de propranolol, segundo sua classificação biofarmacêutica, trata-se de um fármaco com alta solubilidade em meio aquoso (SILVA, 2016). Apesar da alta solubilidade apresentada, as formulações

promoveram uma liberação do ativo de maneira sustentada até o tempo de 10 horas. Os estudos de dissolução assumem um papel importante na avaliação da influência do uso de diferentes excipientes e processos de produção, controle de qualidade de medicamentos e também no desenvolvimento de novas formulações (RODRIGUES et al, 2006). Também apresenta importância pois um fármaco precisa passar pelo processo de dissolução nos fluidos biológicos para que ocorra a absorção e ação farmacológica no organismo (DIAS, 2018).

Os estudos acerca de sistemas com liberação controlada de fármacos contribuem para desenvolvimento de medicamentos que promovem maior segurança e eficácia para o paciente (GOMES, 2019). Também favorece uma maior adesão ao tratamento através da obtenção de um sistema que promove redução nas administrações (BORGE, 2018).

Em estudo de Borge (2018) realizou-se análise comparativa de perfis de dissolução in vitro e in silico de comprimidos de liberação modificada contendo metformina, onde foram utilizados excipientes semelhantes aos deste estudo, hidroxipropilmetilcelulose K4 nas proporções de 20%, 30% e 40% observou-se uma liberação igual ou superior a 80% da metformina em todas as formulações ao final de 24 horas do teste de dissolução.

Sahoo et al (2008) em estudo comparativo da liberação de cloridrato de propranolol a partir de comprimidos de matriz com Kollidon® SR ou hidroxipropilmetilcelulose K15, observou que as formulações contendo 40% de HPMC K15 controlaram a liberação do fármaco em até 12 h.

Para avaliação do perfil de dissolução também foi calculada a eficiência da dissolução (ED). Os valores estão apresentados na tabela 6.

A análise dos valores de eficiência da dissolução (ED) demonstraram que a concentração e a viscosidade do polímero HPMC (K4 e K100) promovem diferenças no perfil de dissolução e na eficiência de dissolução dos comprimidos de cloridrato de propranolol, quanto maior essas duas variáveis, menor é a liberação do ativo da matriz dos comprimidos.

A ED é um parâmetro relacionado com a quantidade real de fármaco dissolvida no meio. Com os Resultados deste teste é possível melhorar as informações e também traçar uma correlação com os valores dos testes de biodisponibilidade realizados in vivo (SERRA et al, 2007).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Verifica-se que foi possível desenvolver comprimidos matriciais de cloridrato de propranolol de liberação controlada utilizando a hidroxipropilmetilcelulose como polímero e que as seis formulações foram aprovadas nos testes de peso médio, teor e uniformidade de doses unitárias.

Quanto ao perfil de dissolução foi possível verificar que as formulações desenvolvidas utilizando HPMC (Benecel™) sustentaram a liberação do cloridrato de propranolol por 10 horas e que nas amostras que continham o polímero com maior viscosidade proporcionaram uma liberação mais lenta do fármaco.

As formulações desenvolvidas são de fácil fabricação, pois utilizam a metodologia de compressão direta, podendo proporcionar maior comodidade para o paciente, devido a redução na frequência de administrações, favorecendo assim a adesão ao tratamento.