



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DIEGO PEREIRA GABRIEL DOS SANTOS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
CAPTOPRIL 50 mg VIA COMPRESSÃO DIRETA**

CAMPINA GRANDE - PB
2012

DIEGO PEREIRA GABRIEL DOS SANTOS

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
CAPTOPRIL 50 mg VIA COMPRESSÃO DIRETA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. José Alessandro da Silva

CAMPINA GRANDE – PB
2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S237o Santos, Diego Pereira Gabriel dos.
Obtenção e caracterização de comprimidos de Captopril
50mg via compressão direta. [manuscrito] / Diego Pereira
Gabriel dos Santos. – 2012.
28 f.: il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Prof. Dr. José Alessandro da Silva,
Departamento de Farmácia.”

1. Medicamentos. 2. Controle de qualidade. 3. Captopril.
I. Título.

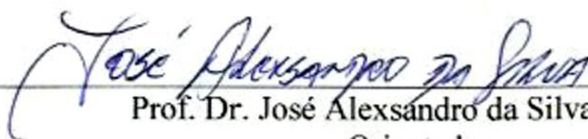
21. ed. CDD 615.1


DIEGO PEREIRA GABRIEL DOS SANTOS

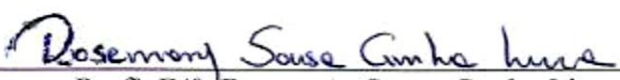
OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 50 mg VIA COMPRESSÃO DIRETA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência
para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 26 /11/2012.


Prof. Dr. José Alexandre da Silva / UEPB
Orientador


Prof. Dr. Harley da Silva Alves / UEPB
Examinador


Prof.ª Dr.ª Rosemary Sousa Cunha Lima / UEPB
Examinadora

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE CAPTOPRIL 50 mg VIA COMPRESSÃO DIRETA

SANTOS, Diego Pereira Gabriel dos¹

RESUMO

A obtenção de comprimidos pode ser realizada por compressão direta de fármacos pulverizados, ou de sua mistura com adjuvantes, bem como por compressão de material previamente granulado. Entre estas a mais simples, rápida e barata é a compressão direta. A realização dos processos de obtenção dos comprimidos é complexa e possui muitas variáveis, as quais podem ser oriundas do processo, da formulação ou dos equipamentos, podendo estas variáveis influenciarem na qualidade do produto final. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo obter e caracterizar comprimidos de captopril 50mg por compressão direta, bem como, realizar avaliação comparativa com um medicamento genérico e um medicamento similar disponíveis no mercado. Foram produzidas três formulações (F1, F2 e F3) e avaliados os parâmetros de qualidade: pureza, aspecto, peso médio, espessura, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução e uniformidade de conteúdo permitindo avaliações comparativas entre as amostras. Os ensaios foram realizados de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição. Todos os comprimidos apresentaram resultados dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira, com exceção da formulação F2 reprovada nos testes de dureza (1,3 kgf) e friabilidade (presença de comprimidos danificados após o teste). Portanto, a técnica de compressão direta para obtenção dos comprimidos se mostrou adequada para produção destas formulações. No entanto, o uso de pressões inadequadas pode prejudicar a qualidade dos comprimidos.

PALAVRAS-CHAVE: Captopril. Comprimidos. Compressão direta. Controle de qualidade.

¹ Graduando em Farmácia. Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil. sandiegoh@hotmail.com.

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão é uma patologia de origem multifatorial, sendo caracterizada pelo aumento da pressão arterial, ou seja, a partir de 135mmHg para a Pressão Arterial Sistólica e 85mmHg para a Pressão Arterial Diastólica (SANTOS; LIMA, 2008). Segundo o Ministério da Saúde (2012), a hipertensão arterial atinge 22,7% da população adulta brasileira. O diagnóstico em mulheres (25,4%) é mais comum do que entre os homens (19,5%).

De acordo com Goodman e Gilman (2006), a pressão arterial elevada provoca alterações patológicas nos vasos sanguíneos e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Constitui-se, assim, a principal causa de acidente vascular cerebral; também leva a doenças das artérias coronárias como infarto agudo do miocárdio e morte cardíaca súbita. Além de representar o principal fator contribuinte na insuficiência cardíaca e renal, bem como aneurisma dissecante da aorta.

Foi constatado que a redução efetiva da pressão arterial através do tratamento farmacológico impede a lesão dos vasos sanguíneos e diminui significativamente as taxas de morbidade e mortalidade (KATZUNG, 2010).

Entre os diversos medicamentos utilizados para esta doença, pode-se citar o captopril que é considerado um dos principais fármacos no tratamento de hipertensão devido à eficácia terapêutica e reduzida toxicidade. Sua atividade hipotensora resulta de uma ação inibitória sobre o sistema renina-angiotensina ao inibir a enzima conversora peptidil diptidase, que hidrolisa angiotensina I em angiotensina II. Os inibidores da ECA afetam os vasos de capacitância e de resistência e reduzem a carga cardíaca, bem como a pressão arterial (RANG et al., 2007; KATZUNG, 2010).

A via oral é a mais comumente utilizada para administração deste fármaco e entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, os comprimidos são os mais usados. (AULTON, 2005). A produção de comprimidos engloba várias etapas, entre elas, estudos de pré-formulação, formulação e elaboração da forma farmacêutica propriamente dita. A realização dos processos de obtenção dos comprimidos é complexa e possui muitas variáveis, podendo ser oriundos do processo, da formulação ou dos equipamentos, podendo estas variáveis influenciar na qualidade do produto final.

Além do princípio ativo, um comprimido também é constituído por um conjunto de outras substâncias chamadas de excipientes que devem ser inertes, para que não haja alteração do efeito terapêutico do fármaco. A grande gama de excipientes utilizados atualmente possibilita obter

comprimidos com características físico-químicas e tecnológicas desejadas (LIEBERMAN; KANIG; LACHMAN, 2001).

A obtenção de comprimidos pode ser realizada por compressão direta de fármacos pulverizados, ou de sua mistura com adjuvantes, bem como por compressão de material previamente granulado. Entre estas a mais simples, rápida e barata é por compressão direta, envolvendo somente duas operações: a mistura de fármaco(s) com os excipientes e a compressão. (JUSTI, 2009; SOARES; PETROVICK, 1999).

No processo de produção de comprimidos podem acontecer vários problemas, que comprometem as características físicas e químicas dos comprimidos. Em vista disso, os comprimidos devem preencher um número de especificações, relacionados com suas propriedades físicas e químicas. Estes testes e especificações são encontrados nas farmacopeias. Os principais são: identificação do fármaco; ensaios de pureza; doseamento; determinação de peso; teste de dureza; friabilidade; desintegração; dissolução; uniformidade de doses unitárias, etc.

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo obter e caracterizar comprimidos de captopril 50mg por compressão direta, bem como, realizar avaliação comparativa com um medicamento genérico e um medicamento similar disponíveis no mercado.

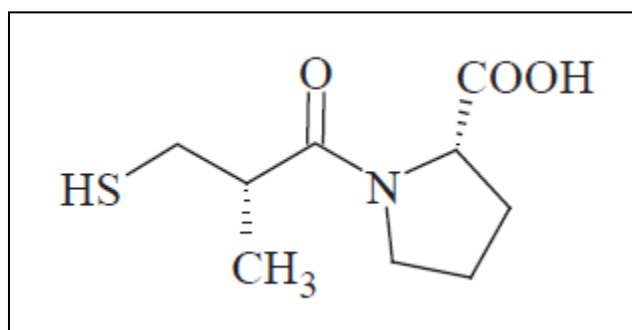
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CAPTOPRIL

A descoberta do Captopril, como primeiro fármaco anti-hipertensivo foi realizada por Sérgio Ferreira e Rocha e Silva (1965), na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto, com base em estudos sobre os efeitos do veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*) os quais evidenciaram efeitos hipotensores do veneno (PEIXOTO et al., 2005).

O captopril corresponde ao 1-[(2*S*)-3-Mercapto-2-metil-1-oxopropil]-L-prolina (Figura 1), e tem na sua estrutura como grupo funcional mercaptana, amida e carboxila. Apresenta como características físico-químicas: partículas cristalinas de cor branca ou quase branca. Solubilidade em água, etanol, clorofórmio e metanol. Com ponto de fusão variando de 105 °C a 108 °C (BRASIL, 2010).

Figura 1: Estrutura química do captopril.



Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2010.

No mercado farmacêutico encontram-se comprimidos de 12,5 mg, 25 mg e 50 mg, sendo que o medicamento de referência é o Capoten[®] do laboratório Bristol Myers Squibb (BRASIL, 2005).

2.2 COMPRIMIDOS

A via oral é a mais comumente utilizada para administração de fármacos, pois é considerada a mais conveniente e segura para administração de medicamentos. Entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, os comprimidos se destacam devido ao seu amplo emprego (AULTON, 2005; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005).

Comprimido pode ser definido como uma forma farmacêutica sólida contendo uma dose

única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. São feitos com materiais em pós, cristalinos ou grânulos, usados isoladamente ou em combinação os excipientes, como por exemplo, diluentes, lubrificantes, desintegrantes (BRASIL, 2010; AULTON, 2005).

As principais razões da grande utilização de comprimidos em relação às outras formas farmacêuticas são: a via oral é conveniente e segura; boa estabilidade física e química; possui maior precisão da dose; fácil obtenção; resistência mecânica adequada; possui um menor custo; são leves e compactos; podem ser produzidos em grande escala; possuem maior precisão da dose; de fácil deglutição (AULTON, 2005; MOREIRA, 2007).

Em relação a algumas propriedades, os comprimidos devem apresentar estabilidades física e química, desintegrar-se no tempo previsto, ser pouco friáveis, apresentar integridade e superfície lisa e brilhante, sendo destituídos de alguns defeitos como falhas, fissuras e contaminação (LIEBERMAN; KANIG; LACHMAN, 2001).

Os comprimidos podem também sofrer variações em algumas características, como espessura, diâmetro, tamanho, peso, forma, dureza, características de desintegração, dependendo da finalidade da sua utilização e do método de fabricação. Durante a produção de comprimidos, estes fatores devem ser controlados, a fim de assegurar a aparência do produto e a sua eficácia terapêutica (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005).

2.3 TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS

É constante a busca de pesquisadores pelo desenvolvimento de formulações sólidas por métodos rápidos e de baixo custo. Um fator importante a ser considerado no sucesso dessa busca refere-se à escolha do excipiente e de qual processo produtivo será adotado.

Três técnicas básicas podem ser usadas para obtenção de comprimidos: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta. O emprego do processo de granulação tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos, denominados granulados. Oferecem as seguintes vantagens em relação a simples mistura de pós: aumenta a homogeneidade; reduz a segregação; maior densidade; maior fluidez do material particulado; maior compressibilidade; maior porosidade e facilidade de dissolução. Estas propriedades podem ser controladas através da escolha de adjuvantes e do método de granulação

(ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005; AULTON, 2005; SOARES; PETROVICK, 1999).

A granulação por via úmida baseia-se na mistura de um pó, na presença de um líquido, resultando numa massa úmida ou em grânulos com uma adequada umidade, onde os processos são: umedecimento dos pós, tendo como solventes mais utilizados a água e o etanol; granulação da massa úmida; secagem do granulado obtido e calibração do mesmo em grãos uniformes. Já a granulação por via seca, o grânulo não é formado por umedecimento ou adição de aglutinantes líquidos na mistura, ou seja, a formulação do pó é originada por meio de compactação do pó. Esse método é utilizado quando o material apresenta instabilidade a umidade e calor (SOARES; PETROVICK, 1999).

No entanto, comparada à compressão direta, a granulação requer inúmeras operações unitárias adicionais, as quais representam a agregação de maior custo em termos de equipamentos, espaço físico, recursos humanos e procedimentos. Logo, o modo mais simples de reduzir o tempo e os custos é a minimização das operações envolvidas no tratamento prévio da mistura dos materiais particulados antes da compressão. A produção de comprimidos por compressão direta mostra-se bastante atrativa, pois envolve somente duas operações sequenciais: a mistura dos pós e a compressão, resultando em menos operações unitárias de produção, que significa menos equipamentos e espaço; custos trabalhistas mais baixos; menor tempo de processamento; menor consumo energético e conseqüentemente um processo mais econômico. Outra vantagem que ainda pode ser citada da compressão direta é o fato de que durante o processo da mesma não é utilizado calor e nem água e, isso faz com que o produto obtenha um aumento na estabilidade (AULTON, 2005; SACHET, 2009).

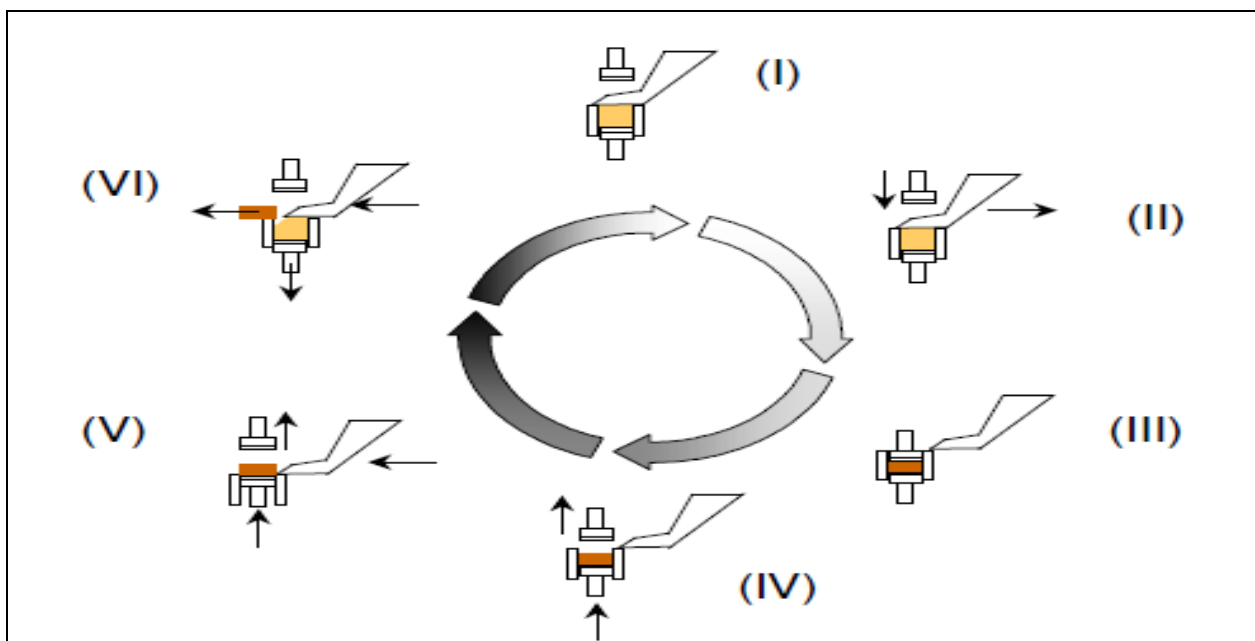
A compressão é uma etapa posterior ao processo de granulação ou mistura de pós. A compressão ocorre em uma matriz pela ação de dois punções, o superior e o inferior, por meio dos quais a força compressional é aplicada. A compressão de materiais particulados é definida como a redução de volume desse material pela aplicação de força. Dessa forma, ocorre a proximidade das superfícies das partículas formando a compactação, definida como a formação de produto poroso e de geometria definida (AULTON, 2005; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005).

Essa compressão é realizada em máquinas de compressão que são classificadas de acordo com o número de estações que possuem e a forma de deslocamento das mesmas: excêntrica com única estação ou rotativa de estações múltiplas. As máquinas rotativas e as de alta velocidade são

equipadas com múltiplos punções e matrizes que operam por meio de movimentos giratórios contínuos dos punções e pela compressão contínua. Em contraste, as máquinas de punções simples, excêntricas, que geralmente têm capacidade para aproximadamente 100 comprimidos por minuto. Aspectos como a capacidade, velocidade, peso máximo e pressão variam de acordo com o equipamento (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005).

O procedimento de compressão em uma máquina de comprimir excêntrica se resume a seis fases principais (Figura 2): (I) - alimentação (a matriz é preenchida mediante simples fluxo pelo complexo farmacêutico a ser comprimido); (II) – compactação (o punção superior inicia o movimento de decida compactando o complexo); (III) – compressão propriamente dita (o punção inferior permanece imóvel enquanto o punção superior desce e comprime o material com força); (IV) - ejeção (o punção superior retorna a sua posição inicial, o punção inferior ascende conduzindo o comprimido ao nível superior da matriz); (V) - expulsão (já completamente fora da matriz, o comprimido é expulso com o retorno do alimentador a posição inicial); (VI) - pré-alimentação que é o retorno do punção inferior e início da alimentação com o retorno parcial do alimentador (SOARES; PETROVICK, 1999).

Figura 2: Etapas do processo de compressão em máquina de comprimir: (I) alimentação; (II) compactação; (III) compressão; (IV) ejeção; (V) expulsão; (VI) pré-alimentação.



Fonte: SOARES & PETROVICK, 1999.

2.4 EXCIPIENTES UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA

Além da substância ativa, um comprimido é constituído por um conjunto de outras substâncias chamadas de excipientes que devem ser inertes, para que não haja alteração do efeito terapêutico do fármaco. A grande gama de excipientes utilizados atualmente possibilita que a operação de compressão ocorra satisfatoriamente e assegura que os comprimidos sejam obtidos com características físico-químicas e tecnológicas desejadas (LIEBERMAN; KANIG; LACHMAN, 2001; AULTON, 2005).

Segundo Bazzo e Silva (2005), o captopril pode ser desenvolvido na forma de comprimido com os seguintes excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.

A lactose é o material de enchimento (diluyente) mais utilizado em comprimidos. Pode ser encontrada na forma anidra ou monohidratada, é um excipiente que não reage com a maioria dos fármacos, dissolve-se rapidamente em água, tem sabor agradável, não é higroscópica, apresenta baixa reatividade e possui boa compatibilidade. Além disso, esse excipiente apresenta boas características de escoamento, aglutinação e lubrificação, sendo frequentemente utilizada na compressão direta em associação com celulose microcristalina (LIEBERMAN; KANIG; LACHMAN, 2001; AULTON, 2005).

A celulose microcristalina é adsorvente, desintegrante e diluyente, usado tanto para a compressão direta como para a granulação por via úmida. É um pó branco cristalino poroso e inodoro e é um material estável embora higroscópico. É o tipo mais comum de celulose em pó, usado na formulação de comprimidos e dependendo das condições de obtenção, podem apresentar agregados de diferentes dimensões granulométricas com características de fluxo diferentes (ROWE; SHESKEY; MARIEN, 2009).

O amido é o desintegrante de maior emprego em comprimidos convencionais. Existem várias tipos sendo que o amido de batata, de milho e de cereais são os mais comumente utilizados. Segundo Aulton (2005), a desintegração ocorre quando as partículas de amido intumescem em contato com a água podendo rompendo a estrutura do comprimido.

O dióxido de silício coloidal possui função de deslizante e desintegrante. É um pó branco, higroscópico, amorfo e inodoro, possui um pH 3.5 – 4.4, em dispersão aquosa a 4% p/v, praticamente insolúvel em solventes orgânicos, água e ácido fluorídrico, solúvel em solução

quente de hidróxido alcalino (ROWE; SHESKEY; MARIEN, 2009).

O estearato de magnésio serve para lubrificar e é também antiaderente, é um pó branco com baixa densidade, seu escoamento é ruim pela coesividade dos pós. Têm uma série de funções, tais como: evitar a adesão do material do comprimido com as superfícies dos compressores, reduzem a fricção entre as partículas e podem melhorar o fluxo da granulação do comprimido (ROWE; SHESKE; MARIEN, 2009; LIEBERMAN; KANIG; LACHMAN, 2001).

Essa variedade de excipientes possibilita a obtenção de uma variedade de comprimidos com características físicas e químicas que influenciam tanto na produção como na ação do fármaco no organismo. Logo, os comprimidos devem preencher um número de especificações, relacionados com as suas propriedades químicas, físicas e biológicas. Estes incluem critérios quanto ao peso, uniformidade de conteúdo, espessura, dureza, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Esses fatores devem ser controlados durante a produção (controle em processo) e verificados após a produção de cada lote, para assegurar que os padrões de qualidade do produto sejam atendidos. Essas especificações, assim como os testes estão contidos nas farmacopeias (AULTON 2005, ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2005).

A Farmacopéia Brasileira é o código oficial farmacêutico do país, cuja função é estabelecer os requisitos de qualidade que os medicamentos devem obedecer (BRASIL, 2010). O controle de qualidade consiste em um conjunto de operações com o objetivo de verificar se cada lote de um determinado medicamento, satisfaz às normas de atividade, pureza, eficácia e inocuidade determinados pela Farmacopeia. Um medicamento que não atenda as normas de qualidade pode gerar um conjunto de atribulações para a empresa, que vão desde os prejuízos decorrentes do retrabalho, a perda de credibilidade e até a cassação da licença de funcionamento e do registro do produto. Para o paciente, a falta de qualidade do medicamento ocasiona sérios transtornos como, por exemplo, o comprometimento da sua saúde (PEIXOTO et al., 2005).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

3.1.1 Substância ativa (padrão de trabalho):

- ✓ Captopril (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda – Lote NR: CQ1102).

3.1.2 Excipientes:

- ✓ Amido de milho (Via Farma – Lote: 301-5134156);
- ✓ Celulose microcristalina 200 (Almapal – Lote: 12156/07);
- ✓ Estearato de Magnésio (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda);
- ✓ Lactose Monohidratada P.A – A.C.S (Synth – Lote: 138568);
- ✓ Dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]).

3.1.3 Reagentes:

- ✓ Ácido clorídrico P.A HCl (Vetec – Lote 0605204);
- ✓ Álcool etílico absoluto P.A (Cinética – Lote: 17818);
- ✓ Água destilada.

3.1.4 Comprimidos de Captopril 50 mg:

- ✓ Medicamento genérico produzido pela prati-donaduzzi S/A. Indústria Farmacêutica, lote n° 80800312;
- ✓ Medicamento similar produzido pelo Laboratório GLOBO S/A. Indústria Farmacêutica, lote n° 11K43C.

3.1.5 Equipamentos:

- ✓ Agitador magnético (IKA[®] RH BASIC);
- ✓ Balança analítica (Ohaus, AR2140);
- ✓ Balança semi-analítica (BEL Mark, 500);
- ✓ Banho de Ultra- som (Unique, USC 2800);
- ✓ Banho Maria (Solab, SL 155/10);
- ✓ Desintegrador (Nova ética, modelo 301);

- ✓ Dissolutor (Nova Ética, modelo 299);
- ✓ DSCQ20 (TA Instruments, EUA);
- ✓ Durômetro (Nova ética, modelo 298 DGP);
- ✓ Espectrofotômetro UV/Visível (Shimadzu, UV mini 1240);
- ✓ Friabilômetro (Nova ética, modelo 300);
- ✓ Máquina de compressão (Lemaq, monopress LM-1);
- ✓ Misturador em V (Lawes, SL 147);
- ✓ Paquímetro manual (STARFER);
- ✓ Tamis (Granutest, Malha 42mm).

3.2 LOCAL DA PESQUISA:

- ✓ Laboratório de desenvolvimento e caracterização de produtos farmacêuticos (LDCPF) – UEPB, campus I, Campina Grande, PB, Brasil.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Determinação de pureza do captopril

A análise da pureza foi realizada por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) no equipamento DSCQ20 (TA Instruments, EUA). As curvas foram analisadas em atmosfera dinâmica de nitrogênio, usando amostras de 2 mg pesadas com precisão ($\pm 0,1$ mg) e prensadas em placas de alumínio. A calibração do equipamento foi realizada com o metal índio (99,99%) em relação à temperatura e entalpia. As amostras foram inicialmente submetidas ao resfriamento (25 a -50 °C) a uma taxa de 5 °C.min⁻¹, mantidas por 3 minutos a -50 °C. Em seguida, as amostras foram aquecidas até a temperatura de 200 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

3.3.2 Desenvolvimento dos comprimidos

Foram obtidas três formulações (F1, F2 e F3), em escala piloto, de comprimidos de Captopril 50mg através do método de compressão direta. Os excipientes foram selecionados com base em medicamentos já existentes no mercado farmacêutico brasileiro e na literatura especializada. Os percentuais dos excipientes utilizados nas formulações foram baseados de acordo com Sachet (2009), Bazzo e Silva (2005), com variação na percentagem de celulose microcristalina e lactose (Tabela 1) como objetivo de estudar se essas variações influenciam nas

características dos comprimidos. As formulações foram calculadas para obtenção de comprimidos com peso médio de 300 mg.

Tabela 1: Composição das formulações dos comprimidos de captopril 50mg.

Componentes	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	Função
Captopril	16,66	16,66	16,66	Princípio Ativo
Celulose microcristalina	50,00	35,00	19,33	Diluyente
Lactose	19,33	34,33	50,00	Diluyente
Amido de milho	10,00	10,00	10,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	3,00	3,00	3,00	Lubrificante
Dióxido de silício coloidal	1,00	1,00	1,00	Deslizante
Total	100	100	100	

As matérias-primas foram inicialmente pesadas em balança analítica e submetidas a um tratamento prévio com as etapas de moagem e tamisação, utilizando um gral de porcelana e tamis (malha 42), respectivamente. Em seguida foram misturadas em mini-misturador em V por 30 minutos. Cada lote representante dessas formulações apresentou massa total de 180 g. Após a preparação do pó realizou-se a compressão em uma máquina compressora (Monopress LM-1, Lemaq), utilizando-se conjunto de matriz e punções bicôncavos de 10 mm de diâmetro. O punção inferior foi ajustado para peso médio do comprimido de 300 mg.

3.3.3 Análise das características físicas e químicas dos comprimidos

3.3.3.1 *Aspecto Visual*

Analisou-se o aspecto visual dos comprimidos quanto à uniformidade de coloração e presença de comprimidos quebrados, trincados ou com qualquer outra alteração aparente.

3.3.3.2 *Determinação do peso médio*

Pesou-se, individualmente, 20 comprimidos e determinou-se o seu peso médio. Podendo-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados que é de $\pm 5\%$ para

comprimidos com peso médio acima de 250mg, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira (2010).

3.3.3.3 Determinação da espessura e diâmetro

A espessura e o diâmetro foram determinados com auxílio de um Paquímetro manual utilizando-se 20 comprimidos de cada formulação, tomados aleatoriamente.

3.3.3.4 Teste de dureza

A dureza foi determinada submetendo-se dez comprimidos de cada lote à ação do durômetro que mediu a força em Kgf, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-los. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos nas determinações.

3.3.3.5 Friabilidade

Este teste foi realizado conforme as especificações da Farmacopeia Brasileira (2010) que constou em pesar com exatidão dez comprimidos e submetê-los ao friabilômetro durante um período de quatro minutos com 100 rpm. Retirou-se os comprimidos e pesou-se novamente. O resultado foi obtido pela diferença entre as massas inicial e final. O valor preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010) é de perda inferior a 1,5% do peso total dos comprimidos.

3.3.3.6 Desintegração

Na desintegração dos comprimidos de Captopril 50 mg, foi usado um desintegrador com água mantida a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Utilizaram-se seis comprimidos no teste. Colocando um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, adicionou-se um disco a cada tubo e acionou-se o aparelho, sendo que o limite de tempo especificado para que ocorresse a desintegração total de todos os comprimidos de Captopril foi de trinta minutos, conforme a Farmacopeia Brasileira (2010). Ao final do intervalo de tempo especificado, cessou-se o movimento da cesta e observou-se a desintegração do material em cada um dos tubos.

3.3.3.7 Dissolução

Antes do teste de dissolução foi construída uma curva de calibração, relacionando concentrações das soluções em $\mu\text{g mL}^{-1}$ x absorvâncias obtidas no equipamento, a partir de uma

solução-mãe na concentração de 5mg/mL de captopril (Padrão de trabalho). Desta solução-mãe foram realizadas duplicatas de cada diluição para obter as seguintes concentrações: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 e 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$. As amostras foram lidas em espectrofotômetro modelo UV mini 1240 (Shimadzu), na região do UV, em 212 nm, utilizando-se para ajuste do zero a solução HCl 0,1 M. A curva de calibração foi linearizada através do programa Excel, obtendo-se uma equação representativa e o coeficiente de correlação.

Em seguida, realizou-se o teste de dissolução dos comprimidos conforme a Farmacopeia Brasileira (2010) em dissolutor utilizando-se o aparato II (cestas), temperatura do banho mantida a $37 \pm 0,5$ °C e velocidade de agitação de 50 rpm durante 20 minutos. O meio de dissolução utilizado foi o ácido clorídrico 0,1 mol L⁻¹ (volume de 900 mL). Imediatamente após o teste, retiraram-se alíquotas do meio de dissolução, que foram filtradas e diluídas em solução de HCl 0,1M até concentração adequada (25 $\mu\text{g mL}^{-1}$). A quantidade de captopril dissolvida foi determinada através da leitura das absorvâncias em espectrofotômetro na região do UV, em 212 nm e pela equação da curva padrão previamente construída.

3.3.3.8 Uniformidade de conteúdo

O teste foi realizado utilizando-se 10 comprimidos de cada amostra. Cada comprimido foi transferido para balão volumétrico de 50mL e desintegrado em 5mL de água. Em seguida foram adicionados cerca de 20mL da solução etanol/água (1:1) e o balão foi deixado em banho de ultrassom (Unique) por 15 minutos. Agitou-se mecanicamente por 15 minutos e completou-se o volume do balão com o mesmo solvente. O conteúdo do balão foi homogeneizado e filtrado, desprezando-se os 5mL iniciais. Coletou-se 1mL desse filtrado e diluindo sucessivamente, com o mesmo solvente, até concentração de 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

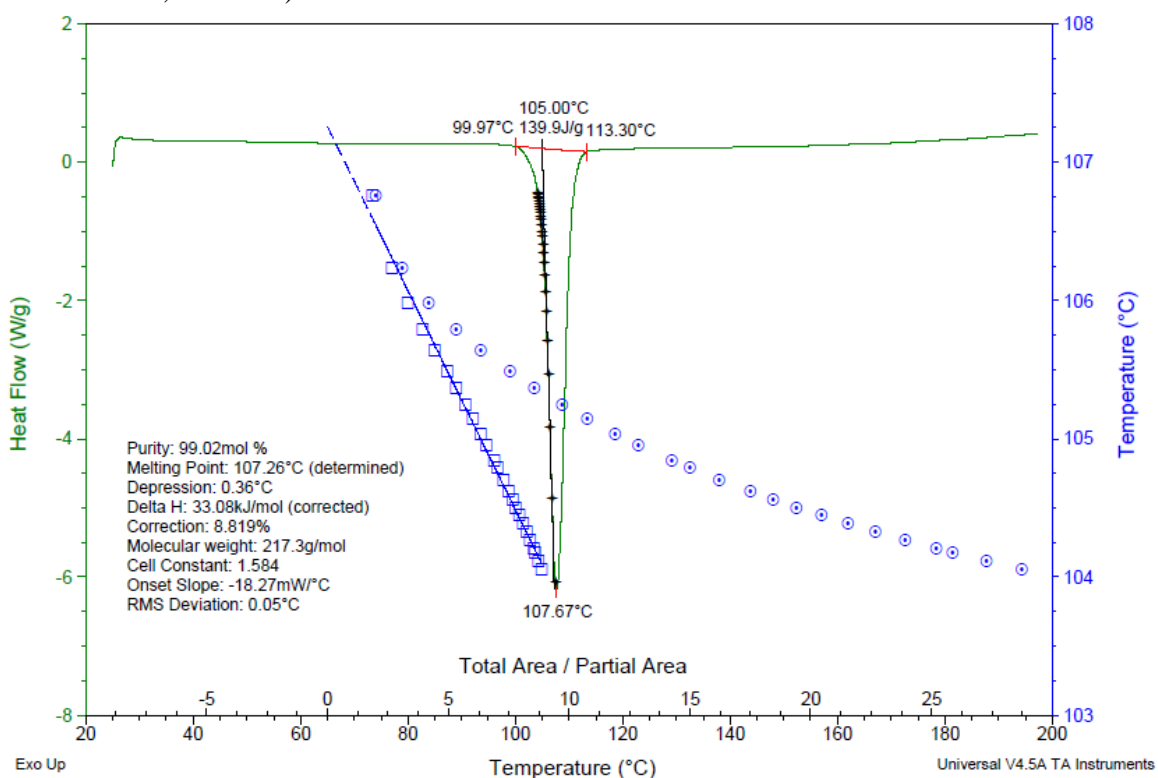
A solução padrão foi preparada pesando-se 50mg da matéria prima captopril na balança analítica e transferida para um balão volumétrico de 50mL, completando seu volume com a solução etanol/água (1:1). Do mesmo modo, transferiu-se 1mL para o balão volumétrico de 50mL, completando seu volume com etanol/água (1:1) obtendo uma solução padrão com concentração de 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

As soluções foram submetidas às medidas de absorvâncias em espectrofotômetro na região UV no comprimento de onda de 212nm, utilizando a solução etanol/água (1:1) para ajuste do zero, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação da pureza por DSC pode ser realizada pelo simples acompanhamento visual da curva DSC, observando a presença dos eventos térmicos característicos do fármaco, ou utilizando uma determinação quantitativa pelo método da Equação de van't Hoff, que determina a pureza a partir do pico de fusão do analito (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). A Figura 3 mostra o gráfico de DSC adquirido para o captopril usado neste trabalho e a quantificação do teor de pureza.

Figura 3 - Curva DSC obtida para a matéria prima de captopril na faixa de 100-115 °C (taxa de aquecimento de 0,5 °C/min).



Conforme a Figura 3, foi verificado durante o ciclo de aquecimento do captopril um evento endotérmico a 107,06 °C, correspondente à fusão do fármaco, apresentando valor de entalpia de 33,08 KJ/mol. Não ocorreu nenhuma outra transição de fase, durante a varredura da temperatura. Logo, o material apresentou condições ideais para efetuar-se o cálculo de sua pureza por meio de seu pico de fusão obtido através da técnica de DSC. Dando como resultado uma pureza de 99,02% e ponto de fusão de 107,06 °C que está dentro da faixa de fusão do captopril

que vai de 105 °C a 108 °C, segundo Farmacopeia Brasileira (2010).

Embora seja recomendado o uso dos métodos de análise e especificações presentes nas farmacopeias oficiais para a determinação de pureza de um fármaco. Em trabalho realizado por Moreira et al. (2010) os resultados apresentados para a análise de captopril por DSC e CLAE demonstraram que, para princípios ativos cujo perfil de impurezas é conhecido, a pureza determinada por DSC mostra-se equivalente àquela determinada por CLAE.

Portanto, dentre as opções disponíveis, a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) apresenta-se bastante atrativa, pois além de não envolver a utilização de materiais de referência para a determinação da pureza, apresenta outras vantagens, tais como menor tempo de análise e de preparo da amostra (MATHKAR, 2009).

Para o desenvolvimento das três formulações, buscou-se através de pesquisa bibliográfica a definição das concentrações utilizadas para os excipientes propostos para a formulação. Os cálculos foram realizados baseando-se na dose 50 mg e buscando uma massa total para o comprimido de 300 mg. Este peso foi escolhido devido às condições da máquina compressora monopress LM-1, com o conjunto de punções e matriz (bicôncava; 10 mm), pois foi observado que com um peso menor, do total da massa do comprimido, não era possível ter ajuste de pressão suficiente para a obtenção dos comprimidos com dureza adequada.

As etapas de moagem foram realizadas com o propósito de reduzir o tamanho das partículas, para facilitar a produção e a tamisação teve como objetivo a padronização do tamanho das partículas. Como a produção foi realizada em pequena escala foi usado almofariz, realizando-se a redução das partículas manualmente.

A compressão direta foi escolhida por ser um processo simples, econômico, apresenta tempo de processamento reduzido, diminuindo assim os custos operacionais, número de fases inferior. Sendo a compressão propriamente dita uma etapa muito importante, uma vez que influencia diretamente a dureza, friabilidade, desintegração dos comprimidos podendo comprometer sua qualidade. Por isso que a pressão e a velocidade de compressão devem ser ajustadas com muita atenção, a fim de garantir características adequadas dos comprimidos.

Na avaliação da qualidade dos comprimidos de Captopril 50 mg, foi realizada uma análise das características físicas e químicas no qual foram efetuados os testes de peso médio, diâmetro e espessura, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e dissolução, utilizando-se equipamentos apropriados para cada procedimento. Os dados encontrados estão apresentados na Tabela 2,

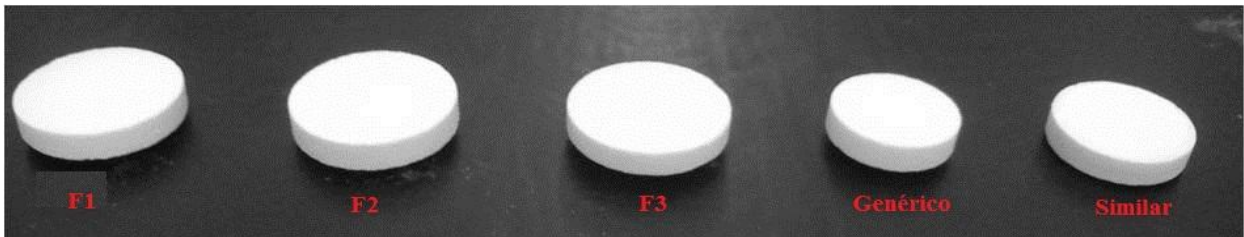
sendo analisados com base nas especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2010).

Tabela 2: Resultados dos testes físico-químicos realizados com os comprimidos obtidos nas formulações F1, F2 e F3 e comprimidos Genérico e Similar.

Parâmetros	Especificações	F1	F2	F3	Genérico	Similar
Peso Médio (mg)	-	300	299	296	199	221
Diâmetro (mm)	-	10,09	10,11	10,10	8,18	9,10
Espessura (mm)	-	3,84	3,99	3,73	3,92	2,87
Dureza (kgf)	$\geq 3,0$	3,2	1,3	3,0	3,5	4,4
Friabilidade (%)	$< 1,5$	0,34	1,01	0,85	0,25	0,23
Desintegração (min)	< 30	53s	34s	1min 4s	1 min	20s
Dissolução (%)	$> 80\%$ em 20 min	85,71	92,66	90,93	97,1	99,9

No que diz respeito ao aspecto dos comprimidos, estes se apresentaram com as seguintes características: coloração branca, circulares, planos, intactos e isentos de material estranho (Figura 4).

Figura 4: Aspecto visual das formulações F1, F2 e F3, genérico e similar.



O peso médio dos comprimidos de Captopril das três formulações desenvolvidas (F1, F2 e F3) apresentou-se na faixa de 296 a 300 mg, permitindo um limite de variação de $\pm 5,0\%$. Enquanto o peso médio dos comprimidos de Captopril genérico e similar está situado entre 199 e 221 mg, sendo, nesse caso, $\pm 7,5\%$ os limites de variação, Podendo-se tolerar até duas unidades fora dos limites em relação ao peso médio desde que não ultrapassem o dobro desses limites. No entanto, nenhum comprimido analisado ficou fora dos limites especificados. Portanto, os valores encontrados estão em conformidade com as especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (2010) em relação ao peso dos comprimidos. A determinação e os ajustes dos pesos dos comprimidos, ao longo do processo de compressão, são procedimentos importantes, uma vez

que as fórmulas estão baseadas no peso das formas farmacêuticas, o qual irá influenciar também na concentração de princípios ativos em cada unidade (PEIXOTO et al., 2005).

Os diâmetros dos comprimidos desenvolvidos foram semelhantes entre si, porém quando comparados ao genérico e similar, verificou-se que as formulações desenvolvidas apresentaram valores maiores, devido ao jogo punção utilizado.

A avaliação da espessura é muito importante, pois permite identificar falhas no processo de compressão. A espessura dos comprimidos obtidos neste trabalho apresentou valores diferentes para cada lote devido a variações na força de compressão e nas concentrações de celulose microcristalina e lactose. A maior espessura dos comprimidos da formulação F2 estar relacionada com o fato de sua dureza ter sido muito baixa. Uma vez que a espessura está diretamente relacionada com a pressão exercida na compressão. Obteve-se assim comprimidos mais altos que os outros lotes, com dureza mais baixa, mais friáveis e porosos.

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial (BRASIL, 2010). Todas as formulações propostas obtiveram resultados superiores a 3 Kgf, sendo que o lote F2 teve uma dureza inferior (1,3 Kgf), possivelmente devido a variações na força de compressão. Durante a produção desse lote, notou-se um barulho anormal na compressora, onde necessitou-se diminuir a pressão exercida pelo punção superior. Uma vez que pressões excessivas de compressão comprometem a máquina, causando sua fadiga.

A Farmacopeia Brasileira (2010) diz que o resultado desses testes é informativo, pois os limites de dureza são especificados de acordo com o diâmetro e o peso do comprimido e se referem à resistência mínima para que seja retirado da embalagem sem se quebrar, garantindo o aspecto e a dosagem do comprimido. Portanto, os comprimidos do lote F2 foram reprovados já que apresentaram uma dureza muito inferior ao desejado para um diâmetro de 10 mm, mostrando que esses comprimidos não suportariam os choques mecânicos nos processos de envelopamento, emblistagem, embalagem, transporte e, principalmente, a retirada da embalagem.

A determinação da friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste, ou seja, avalia-se a resistência deste à perda de peso, quando submetidos aos choques mecânicos decorrentes de processos industriais e ações do cotidiano (PEIXOTO et al., 2005). Todos os lotes analisados apresentaram friabilidade abaixo do critério de aceitação $\leq 1,5\%$ (BRASIL, 2010). Sendo que o lote F2 teve friabilidade superior aos lotes F1 e F3, que está relacionado com sua baixa dureza. Embora o lote F2 tenha apresentado perda inferior a 1,5% do seu peso, este também

foi reprovado no teste de friabilidade, pois no final do teste houve comprimidos lascados (Figura 5). A Farmacopeia Brasileira (2010) afirma: “Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido”. Isso mostra que a etapa de ajuste da pressão é um fator muito importante uma vez que pressões baixas influenciam a espessura, dureza e friabilidade. Uma alta friabilidade e baixa dureza podem ocasionar quebras e rachaduras durante o transporte e armazenamento, levando a perda do princípio ativo e consequentemente comprometer a eficácia terapêutica.

Figura 05: Comprimidos da formulação F2 rachados e lascados após o teste de friabilidade.

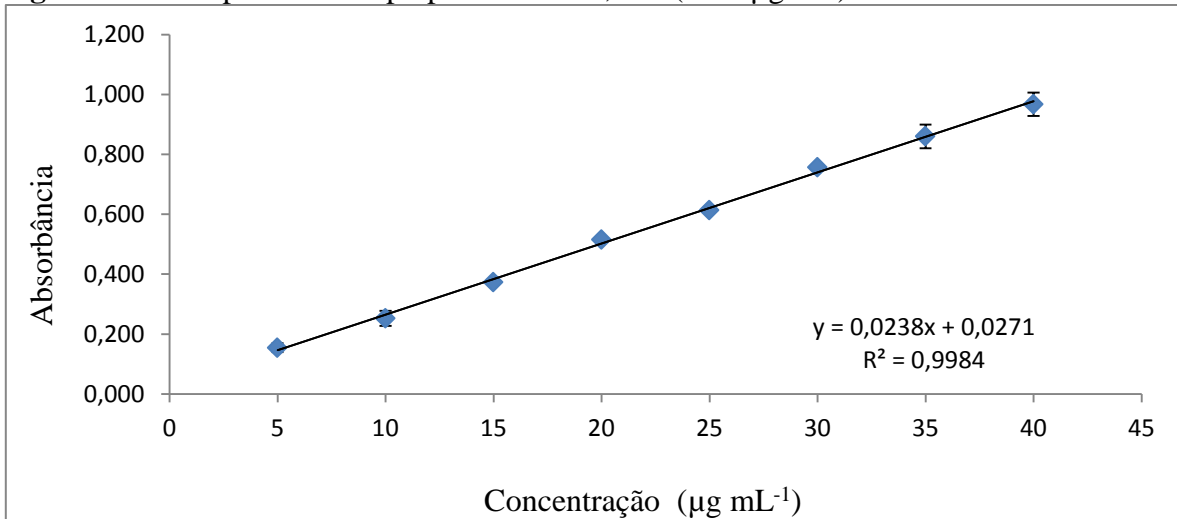


Quanto à desintegração, todas as formulações apresentaram-se dentro do limite estabelecido (30min), pois todos os comprimidos desintegraram-se em tempos extremamente curtos (menos que 2 min). Os produtos genérico e similar desintegraram-se em menor tempo, sendo que a formulação F2, proposta neste estudo, apresentou um tempo de desintegração menor que às formulações F1 e F3. Estes resultados permitem inferir que menores valores de dureza apresentados pelos lotes F1, F2 e F3 não implicam necessariamente menores tempos de desintegração. Isso pode ser explicado pelo fato de que esse tempo depende também dos excipientes presentes na formulação, pois os produzidos tinham menos dureza e apresentaram maior tempo de desintegração quando comparados com o genérico e o similar que desintegraram em menor tempo, embora tivessem uma dureza superior. Logo as formulações F1 e F3 se apresentaram muito adequadas, pois tiveram uma desintegração adequada, sem comprometer as especificações de dureza. Esse teste é muito importante porque comprimidos que não desintegram podem ser eliminados de forma inalterada, não produzindo o efeito esperado.

A dissolução dos comprimidos está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco no organismo. Em vista disso, é imprescindível que os comprimidos sejam dissolvidos, liberando

uma determinada porcentagem do princípio ativo para o meio (GIL et al., 2007). A curva de calibração utilizada para determinação do teste de dissolução das formulações avaliadas está representada na Figura 6.

Figura 6: Curva padrão do captopril em HCl 0,1 M (5- 40 $\mu\text{g/mL}$).



A curva de calibração possui um coeficiente de correlação (r) superior a 0,99, demonstrando que o método utilizado é linear no intervalo de 5 a 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$, atendendo aos requisitos da RE 899/03 - Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (BRASIL, 2003). As concentrações de fármaco dissolvido foram calculadas pela equação da curva padrão $y = 0,0238x + 0,0271$.

Nessa avaliação, as três formulações analisadas, bem como o genérico e o similar encontram-se em conformidade com as especificações estabelecidas, pois todas apresentaram porcentagens de fármaco liberadas superiores a 80%. Segundo a Farmacopeia Brasileira (2010), não menos que 80% (Q) da quantidade declarada de captopril se dissolvem em 20 minutos.

O teste de uniformidade de conteúdo permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Os resultados relativos à uniformidade de conteúdo dos comprimidos obtidos nesse trabalho são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Determinação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos de captopril 50mg.

Formulações	Média (%)	DP*	DPR (%)**
F1	105,39	4,12	3,91
F2	103,72	3,81	3,68
F3	99,44	4,76	4,79
Genérico	109,61	2,36	2,15
Similar	104,81	5,48	5,22

*Desvio Padrão. **Desvio Padrão Relativo

Todas as formulações apresentaram teor nos limites de 85% a 115% do valor declarado e desvio padrão relativo (DPR) menor que 6%. Desta maneira, os resultados estão em conformidade com a Farmacopeia Brasileira (2010). A uniformidade de conteúdo é um parâmetro que tem como objetivo minimizar possíveis variações na composição de um medicamento. Deve-se tomar um cuidado especial para evitar que pós previamente misturados sofram segregação durante o manuseio, podendo causar reprovação do lote no teste de uniformidade de conteúdo. Logo, o procedimento de mistura e o tamanho das partículas devem ser adequados para a formulação pretendida (BARACAT et al., 2009).

5 CONCLUSÃO

A técnica de compressão direta para obtenção dos comprimidos se mostrou adequada para produção destas formulações, tendo em vista que o uso de pressões adequadas durante o processo pode contribuir para melhorar o desempenho da fabricação em concordância com as exigências de qualidade e custos, bem como no ajuste da máquina de compressão.

Todos os comprimidos apresentaram resultados dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira (2010), com exceção da formulação F2, reprovada nos testes de dureza e friabilidade. Portanto, a etapa de ajuste da pressão durante a produção de comprimidos é um fator muito importante uma vez que a intensidade da pressão aplicada afeta não somente a espessura, mas também a dureza, sendo esta, o critério mais importante, pois está diretamente relacionada com a friabilidade, desintegração e dissolução.

De acordo com os testes realizados, não foram encontradas grandes diferenças nas características físicas e químicas entre as formulações F1 e F3 que apresentavam variações nas concentrações de celulose microcristalina e lactose. Logo, estudos de pré-formulação (ângulo de repouso, granulometria, estabilidade, interação fármaco-excipiente) e estudos de biodisponibilidade devem ser feitos para ver como essas variações de diluentes podem afetar os comprimidos.

ABSTRACT

Obtaining tablets can be made by direct compression powdered drug, or its mixture with adjuvants and by compression of granular material previously. Among these the most simple, quick and inexpensive is the direct compression. The completion of the processes for obtaining tablets is complex and has many variables which can be derived from the process, formulation or equipment, these variables can influence the quality of the final product. Given the above, the present study aimed to characterize and captopril 50mg tablets by direct compression, as well as perform benchmarking with a generic drug and a similar drug available in the market. We produced three formulations (F1, F2 and F3) and assessed the quality parameters: purity, appearance, weight, thickness, hardness, friability, disintegration, dissolution and content uniformity allowing benchmarking between samples. The assays were performed according to the Brazilian Pharmacopoeia 5th edition. All tablets showed results within the limits recommended by the Brazilian Pharmacopoeia, except for formulation F2 deprecated in hardness testing (1.3 kgf) and friability (presence of pills damaged after testing). Therefore, the technique of direct compression for obtaining tablets proved to be suitable for production of these formulations. However, the use of inappropriate pressures may impair the quality of the tablets.

KEYWORDS: Captopril. Tablets. Direct compression. Quality control.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR. L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

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

BARACAT, M. M.; MONTANHER, C. L. S.; KUBACKI, A. C.; MARTINEZ, R. M.; ZONTA, G. A. N.; DUARTE, J. C.; NERY, M. M. F.; GIANOTTO, E. A. S.; GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R. Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. **Lat. Am. J. Pharm**, Londrina, v. 28, n. 3, p.427-32, 2009.

BAZZO, C. B; SILVA, M. A. S. Estudo termo analítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. vol. 41, n. 3, p. 315-322, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 899 de 29 de maio de 2003.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1 e 2. 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **CBM: compêndio de bulas de medicamentos: princípios ativos de A a G**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO. Estimativas sobre frequência e distribuição sócio-demográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2011. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011.pdf> Acesso em: 14 out 2012.

GIL, E.S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 2 ed. São Paulo:

Pharmabooks; 2007.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

JUSTI, A. G. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de captopril 25mg-baseado no medicamento de referência**. 2009. 43 f. Monografia (Graduação em Farmácia). Universidade do extremo sul catarinense – UNESC. Criciúma, 2009.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2010.

LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L.; LACHMAN, L. **Teoria e prática na indústria Farmacêutica**. 1 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

MATHKAR, S.; KUMAR, S.; BYSTOL, A.; OLAWOORE, K.; MIN, D.; MARKOVICH, R.; RUSTUM, A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, n. 3, p. 627–631, 2009.

MOREIRA, G. F.; BALBO, A.; ACHETE, C. A.; BARIN, J. S.; WOLLINGER, W.; NOGUEIRA, R.; BITTENCOURT, C. F.; RODRIGUES, J. M. Aplicação da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para determinação da pureza de fármacos. **Produto & Produção**, v. 11, n. 1, p. 22-29, 2010.

MOREIRA. R. F. Farmacotécnica de formas farmacêuticas sólidas. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, n.47, p. 15-23, jul./ago. 2007.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I; GOMES, E. C. L. análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Quim. Nova**, Belo Horizonte, v. 34, n. 7, p.1224-1230, 2011.

PEIXOTO, M. M.; JÚNIOR, A. F. S; SANTOS, C. A. A; JÚNIOR, E. C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, n.47, p. 69-73, 2005.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Rang & Dale Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; MARIEN E. Q. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: PhP, 2009.

SACHET, M. U. **Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de captopril 25 mg**. 2009. 47 f. Monografia (Graduação em Farmácia). Universidade do extremo sul catarinense – UNESC. Criciúma, 2009.

SANTOS, Z. M. S. A; LIMA, H.P. Tecnologia educativa em saúde na prevenção da hipertensão arterial em trabalhadores: análise das mudanças no estilo de vida. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, vol.17, n.1, p. 90-97, 2008.

SOARES; L. A. L; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 15, n. 2, p. 65-79, 1999.