

# Avaliação da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária

## Captopril 25 mg tablets stability assessment in different primary packing materials

Flávia Costa Mendes Paiva\*

Helvécio Vinícius Antunes Rocha

### RESUMO

**Introdução:** A embalagem farmacêutica é utilizada para prover proteção e informação, da produção à administração de uma formulação. É essencial que seja feita uma avaliação criteriosa da embalagem destinada a um medicamento, a fim de manter a eficácia terapêutica e a segurança dos usuários e de proteger o medicamento de possíveis instabilidades. **Objetivo:** O objetivo principal deste estudo foi avaliar a estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em distintos materiais de embalagem primária. **Método:** A caracterização (IV, DSC e testes físicos) dos materiais de embalagem utilizados para o captopril foi realizada anteriormente à fabricação dos comprimidos. Os comprimidos foram caracterizados por análise físico-química, perfil de dissolução comparativo e estudos de estabilidade. **Resultados:** A caracterização da embalagem foi decisiva para compreender o comportamento do captopril quando acondicionado em cada material. Materiais com barreira expressiva, como blisters de PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro e PVC/PE/PVdC e alumínio duro demonstraram resultados satisfatórios em um segundo segundo estágio (S2), enquanto materiais de menor barreira, como blisters de PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro, não apresentaram análise de dissolução S2. **Conclusões:** O lote em *strip* de alumínio apresentou os melhores resultados. E o lote em frasco de vidro, apesar de acondicionado em excelente material, foi reprovado na estabilidade acelerada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Embalagem; Estabilidade; Captopril; Comprimidos

### ABSTRACT

**Introduction:** Packaging is used to provide protection and information, from the production to the administration of a formulation. It is essential to define the primary packaging, for keeping the therapeutic efficacy of drugs, safety of users and for protecting drugs from instability. **Objectives:** The main objective of this study was to assess the stability of captopril 25 mg tablets in different primary packaging materials. **Method:** The characterization (IR, DSC and physical tests) of the packaging materials used for captopril was carried out prior to the manufacture of tablets. Tablets were also characterized by physical-chemical analysis, comparative dissolution profile and stability studies. **Results:** The characterization of packaging materials was crucial for understanding the behavior of captopril when packed in each material. Materials with significant barrier, as blisters PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> and hard aluminum and PVC/PE/PVdC and hard aluminum showed satisfactory results in a second stage, S2. On the contrary, lower barrier materials as blisters PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> and hard aluminum did not present dissolution analysis S2. **Conclusions:** The aluminum strip presented the best results. And the batch in glass bottle, although packaged in excellent material, was disapproved in accelerated stability.

<sup>1</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz (Farmanguinhos/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

\* E-mail: [flavia.paiva@far.fiocruz.br](mailto:flavia.paiva@far.fiocruz.br)

**KEYWORDS:** Packaging; Stability; Captopril; Tablets

Recebido: 13 mar 2017

Aprovado: 17 out 2017



## INTRODUÇÃO

O captopril, na apresentação de 25 mg comprimidos simples, faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Inibidor da enzima conversora da angiotensina, é utilizado no controle da hipertensão leve, moderada e grave, na forma isolada ou em associações com outras classes de anti-hipertensivos<sup>1,2</sup>.

A hipertensão arterial gera um elevado custo econômico-social sobre os sistemas de saúde e é considerada como uma das principais causas de morbidade e mortalidade na maioria dos países desenvolvidos. Sua prevalência mundial é de aproximadamente 30%, sendo um importante fator de risco para o acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca<sup>3</sup>.

No Brasil, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 33% dos óbitos com causas conhecidas. Essas doenças foram causa primária de hospitalização no setor público, entre 1996 e 1999, e responderam por 17% das internações de indivíduos com idade entre 40 e 59 anos e 29% daqueles com 60 ou mais anos de idade<sup>4</sup>.

O avanço das pesquisas científicas evidencia que a segurança e a eficácia dos medicamentos não podem ser atribuídas exclusivamente às propriedades farmacológicas intrínsecas do fármaco. Fatores ligados às suas propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes, aos materiais de embalagem primária, além do processo de fabricação, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar a biodisponibilidade dos fármacos<sup>5</sup>.

Os materiais de embalagem primária influenciam diretamente na estabilidade dos medicamentos. Em função de eventuais quedas no teor do princípio ativo, até mesmo a biodisponibilidade pode ser afetada e, por sua vez, o efeito terapêutico. O ensaio de dissolução *in vitro* é uma das ferramentas mais adequadas para verificação do desempenho de um medicamento na forma sólida, no que se refere à sua liberação a partir da forma farmacêutica. Como previsto na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (FB 5ª Ed), quando o teste de dissolução não apresentar resultados satisfatórios em um primeiro estágio (S1), faz-se uma análise de segundo estágio (S2) e, se necessário, um terceiro estágio (S3). No entanto, a tendência de continuidade ou frequência de resultados com ensaios em S2 deve ser investigada, a fim de otimizar o produto, o processo ou a embalagem e mitigar as dificuldades do medicamento em liberar o fármaco no ensaio *in vitro*<sup>6</sup>.

Este artigo apresenta uma investigação, através de estudos de estabilidade, sobre o medicamento captopril 25 mg comprimidos quando acondicionado em distintos materiais de embalagem primária, uma vez que testes de estabilidade de acompanhamento do produto apresentaram em S1 os resultados referentes à dissolução abaixo do especificado pela FB 5ª Ed, nas condições de  $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\% \text{ UR}$ , após o período de três meses. Com esta tendência a ensaios de dissolução de S2, fez-se necessário avaliar de forma criteriosa se as possíveis causas do problema descrito apresentavam correlação com o material de embalagem primária utilizado.

## MÉTODO

### Caracterização do material de embalagem

#### Análise físico-química e microbiológica

Os materiais de embalagem (filmes de PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup>, PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup>, PVC/PE/PVdC, tira de alumínio + polietileno, alumínio duro, frasco de vidro e tampa de polipropileno) foram analisados conforme os métodos descritos a seguir e os resultados foram comparados com as especificações padronizadas para cada material. Os materiais foram avaliados como apresentado no Quadro 1.

Identificação: foram adicionadas duas gotas de solução metanólica de hidróxido de potássio 5% e duas gotas de piridina. A presença de PVdC nas amostras seria indicada pela cor marrom escuro da solução.

Cor: visualmente, o material foi comparado com a especificação.

Gramatura total: duas unidades do material foram cortadas em formato de um quadrado com 10 x 10 cm. O peso de cada amostra (p1 e p2) foi determinado em balança analítica Shimadzu (modelo AUN 220D) e então foi calculada a gramatura em g.m<sup>-2</sup>, conforme cálculo da Equação 1. Sendo p, o peso em grama e 0,01 m<sup>2</sup>, a área da amostra.

$$\text{Cálculo da gramatura} = \frac{p1+p2}{0,01 \text{ m}^2} \quad (1)$$

Espessura total: foi analisada com o auxílio de um micrômetro Digimess (modelo DM-A0050).

Largura: foi mensurada com o uso de um paquímetro Starrett (modelo DM-A0082).

Diâmetro externo e interno da bobina: a medida foi verificada com uma régua de aço de 1.000 mm.

Tensão dimensional: foi avaliada a tensão no sentido transversal e longitudinal de duas placas do material 10 x 10 cm. Com uma caneta, os sentidos foram marcados. As placas foram armazenadas em estufa a vácuo VWR Brand 1.400 E, a 130°C, por 5 min. Após este período, os sentidos foram medidos e as variações, calculadas.

Corte: foi aferido se o corte se apresentava regular, sem áreas estreitas e/ou largas.

Embobinamento: foi verificado se a tensão não permitiria o deslize das camadas e se o número e a cor das emendas cumpririam a especificação.

Gramatura do primer: o primer foi retirado de cada quadrado, cortado previamente para análise da gramatura total, utilizando-se algodão embebido em acetato de etila friccionado por toda a extensão do alumínio. Para o alumínio duro, além da



Quadro 1. Parâmetros físico-químicos avaliados por material de embalagem.

	PVC/PVdC* 40 g.m <sup>-2</sup>	PVC/PVdC* 90 g.m <sup>-2</sup>	PVC/PE/PVdC**	Tira de alumínio + polietileno	Alumínio duro	Frasco de vidro	Tampa de polipropileno
Identificação	X	X	X				
Cor	X	X	X			X	X
Gramatura total	X	X	X	X	X		
Espessura total	X	X	X	X	X		
Largura	X	X	X	X	X		
Diâmetro	X	X	X	X	X		
Tensão	X	X	X				
Corte	X	X	X				
Embobinamento	X	X	X	X	X		
Gramatura do <i>primer</i>				X	X		
Gramatura do alumínio				X	X		
Gramatura do polietileno				X			
Espessura do alumínio				X	X		
Impressão				X	X		
Aplicação do <i>primer</i>				X	X		
Desempenho do <i>primer</i>				X	X		
Volume						X	
Dimensões						X	X
Peso						X	X
Resistência química						X	
Limite microbiano						X	

\*PVC: Policloreto de vinila; PVdC: Policloreto de vinilideno.

\*\* PVC: Policloreto de vinila; PE: Polietileno e PVdC: Policloreto de vinilideno.

retirada da camada de *primer*, o processo de fricção extraiu também a resina termo selante. O peso de cada amostra foi determinado e, então, foi calculada a gramatura, conforme cálculo da Equação 1. O cálculo da subtração do resultado da gramatura total pelo resultado encontrado neste item derivou na gramatura isolada do *primer* para a tira de alumínio + polietileno e na gramatura da resina termo selante e do *primer* para o alumínio duro.

Gramatura do alumínio: foram homogeneizados 70 mL de acetato de etila P.A., 20 mL de ácido acético P.A. e 10 mL de álcool etílico P.A. A solução apresentou volume suficiente para que os quadrados da amostra (resultantes da análise anterior) ficassem imersos. Após 24 h em solução, as amostras foram lavadas e friccionadas a fim de obter a separação completa do polietileno e do alumínio. Em seguida, o alumínio passou por um processo de secagem em estufa (a 60°C) por cinco minutos. Então foi pesado e os resultados registrados, conforme Equação 1. Para o alumínio duro, o método utilizado no item anterior, para retirada da camada de *primer* e da resina termo selante, proporcionou o isolamento do alumínio, em que o resultado da gramatura do alumínio foi determinado empregando a Equação 1.

Gramatura do polietileno: foi calculada através da subtração da gramatura de alumínio + polietileno (sem *primer*) pela gramatura do alumínio isolado (resultado obtido na análise anterior).

Espessura do alumínio: foi determinada com uso do micrômetro nas amostras obtidas após isolamento do alumínio.

Impressão: foram comparados com o padrão de cor pantone especificado e com a arte-gráfica vigente.

Aplicação do *primer*: foi verificado se a aplicação apresentava-se no lado especificado.

Teste de desempenho do *primer*: uma tira de fita adesiva foi fixada sobre a impressão e retirada em seguida. Com isso, foi possível avaliar se houve desprendimento de tinta.

Volume total: foi adicionada água potável em dez unidades de frascos até a altura do gargalo. Em seguida, a água foi transferida para uma proveta graduada para leitura do volume de cada frasco.

Dimensões: a altura do frasco, da terminação, o diâmetro externo do corpo, interno da terminação, sobre a rosca e o anel de segurança foram analisados em dez unidades de frascos, com paquímetro. Também com paquímetro, o diâmetro da rosca, externo, da estria e a altura total foram avaliados em dez unidades de tampas.

Peso: dez unidades de frascos e tampas foram pesadas em balança analítica.

Resistência química: foram preparados reagentes e soluções de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 0,01 M e alaranjado de metila. Vinte frascos foram envasados com água potável. Foram tampados com alumínio e levados a autoclave Baumer a 121 ± 2°C por 60 min. Uma alíquota de 5 mL foi retirada de cada frasco até obter 100 mL do extrato aquoso. A este extrato foram adicionadas



5 gotas de alaranjado de metila e titulado, ainda aquecido, com solução de  $H_2SO_4$  0,01 M. Paralelamente, foi realizado o ensaio em branco. Os resultados foram comparados com a especificação padronizada para  $H_2SO_4$  por mL do extrato aquoso.

Limite microbiano: amostras de 20 unidades de frascos foram analisadas e os resultados comparados com a especificação padronizada, conforme metodologia desenvolvida internamente pelo laboratório de microbiologia para teste de contagem de microrganismo, identificação de patógenos e análise microbiológica de material de embalagem.

#### Outras técnicas de identificação

Os materiais plásticos na forma de filmes foram submetidos à caracterização por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia na região do infravermelho.

Dessa forma, foi possível comparar qualitativamente os filmes plásticos elencados para o acondicionamento do medicamento captopril 25 mg comprimido.

#### Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para obtenção das curvas de DSC, foi pesada cuidadosamente uma massa entre 5,0 a 10,0 mg dos filmes plásticos em cadinhos de alumínio, os quais foram selados com tampas de alumínio e perfurados automaticamente. Os ensaios foram realizados em um equipamento Mettler Toledo, modelo 822e, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 80 mL por min. Foram realizados utilizando um ciclo térmico e uma razão de aquecimento de 10 K por min, com um aquecimento inicial de 25 a 120°C, seguido de resfriamento até -40°C e, por fim, um segundo aquecimento até 200°C.

Os resultados de *onset* e *midpoint* foram comparados com resultados dos padrões Klöckner Pentapharm®, previamente analisados e com valores disponíveis na literatura para alguns polímeros.

#### Espectroscopia na região do infravermelho

Foi utilizado espectrômetro Thermo-Nicolet (modelo Nicolet 6700) equipado com detector, laser e *software* OMNIC 7.0. Foram colocadas pequenas quantidades dos filmes plásticos em contato direto com o cristal do acessório de refletância total atenuada (ATR).

A técnica de ATR pode ser utilizada para análise de sólidos como filmes ou parte de amostras, desde que possam ficar homogênea-mente aderidas ao cristal. Os parâmetros foram informados no *software* e, então, procedeu-se com a varredura do espectro.

Os parâmetros compreendem: à faixa do espectro (4.000 a 600  $cm^{-1}$ ); ao número de varreduras do espectro (32 varreduras); à resolução utilizada de 4  $cm^{-1}$ ; e à unidade - os espectros foram adquiridos em porcentagem de transmitância (%T).

#### Formulação e controle

Os comprimidos de captopril 25 mg (captopril teste) foram fabricados com a seguinte composição qualitativa: captopril

(Shandong Weifang, China), celulose microcristalina 102 (Blanner, Brasil), amido de milho (Cargil, Brasil), lactose monoidratada *spray dried* (Foremost Farms, EUA) e ácido esteárico micropulverizado (Casa da Química, Brasil).

Inicialmente, foi fabricado um único lote de 84 Kg ou 600.000 comprimidos simples do medicamento captopril 25 mg com a pesagem das matérias-primas realizada separadamente. A lactose monoidratada *spray dried*, captopril, amido de milho e celulose microcristalina 102 foram passados por peneira vibratória, equipada com tamis malha 16 (1 mm de abertura) e transferidos para o misturador em “V” RENARD de 200 litros. O ácido esteárico micropulverizado foi passado em tamis malha 30 (abertura de 1,875 mm) e adicionado ao misturador em “V”. Em seguida, regulou-se a máquina compressora Fette 2090i para obtenção dos comprimidos.

O controle de qualidade foi realizado conforme os critérios: aspecto (comprimido circular, branco, plano, sulcado e diâmetro de 7,0 mm), espessura (2,5-3,0 mm), peso médio (140,0 mg  $\pm$  5% [133 mg-147 mg]), peso individual (140,0 mg  $\pm$  7,5% [130 mg-150 mg]), dureza (39-137 N), friabilidade (máximo de 1%) e desintegração (máximo 30 min em água 37°C, com disco), seguindo a FB 5ª Ed.

Adicionalmente, foram avaliados os critérios de identificação por cromatografia líquida de alta eficiência, teor (22,5-25,0-27,5 mg por comprimido (90% a 110% do declarado), uniformidade de doses unitárias, dissulfeto de captoprila (máximo 3,0%) e dissolução (Q = 80% em 20 min), conforme FB 5ª Ed. Foi também realizado perfil de dissolução comparativo de acordo com RDC Anvisa nº 31, de 11 de agosto de 2010.

Por se apresentarem padronizados na Farmacopeia Brasileira, apenas serão expostos os ensaios que merecem maior destaque, como: teor, uniformidade de doses unitárias, ensaios de pureza, teste de dissolução e perfil de dissolução comparativo.

Todos os métodos de avaliação dos comprimidos foram validados segundo os critérios estabelecidos na RDC Anvisa nº 899, de 29 de maio de 2003, cujos resultados não foram aqui apresentados por não serem diretamente relacionados com a avaliação exposta no artigo.

#### Teor

Conforme a FB 5ª Ed, houve preparação da fase móvel (metanol, água e ácido fosfórico), da solução amostra (comprimidos de captopril 25 mg triturados e adicionados à fase móvel) e da solução padrão (padrão de captopril, solução de dissulfeto de captoprila e fase móvel).

Foi utilizado cromatógrafo a líquido de alta eficiência Hitachi (modelo Lachrom), com coluna C18 (250 x 4,6 mm [5  $\mu$ m]), com detector espectrofotômetro UV/VIS Varian (modelo Cary 100), no comprimento de onda 220 nm, com fluxo de 1,0 mL/min e volume injetado de 20  $\mu$ L, com tempos de retenção relativos de 0,5 pra o captopril e 1,0 para o dissulfeto de captoprila. A resolução entre os picos deveria ser mantida de no mínimo 2,0



e o desvio-padrão relativo máximo de 2,0. Foram realizadas as injeções das soluções, os cromatogramas foram registrados e as médias das áreas para solução padrão e para solução de amostra, determinadas.

#### Uniformidade de doses unitárias (variação de conteúdo): va ≤ 15,0

A amostra foi preparada com a desintegração dos comprimidos de captopril 25 mg em uma mistura de etanol e água. Para solução padrão, utilizou-se padrão de captopril adicionado à mistura de etanol e água.

Foram realizadas leituras das soluções e registradas as absorvâncias. A média das absorvâncias foi determinada para solução padrão e para solução amostra. O procedimento foi realizado conforme FB 5ª Ed.

As absorvâncias das soluções de amostra foram medidas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 212 nm, utilizando-se mistura de etanol e água (1:1) para ajuste do zero (branco). A quantidade de captopril em cada comprimido foi calculada, a partir das leituras obtidas.

#### Ensaio de pureza/Limite de dissulfeto de captoprila (máximo 3,0%)

Conforme a FB 5ª Ed, houve preparação da fase móvel (metanol, água e ácido fosfórico), da solução padrão de dissulfeto de captoprila (padrão de dissulfeto de captoprila e fase móvel) e da solução amostra (comprimidos de captopril 25 mg macerados e adicionados à fase móvel). Foram realizadas as injeções das soluções, os cromatogramas foram registrados e a área do pico relativo ao dissulfeto de captoprila obtido na solução amostra não deveria ser superior à área do pico relativo ao dissulfeto de captoprila obtido na solução padrão de dissulfeto, no máximo 3,0%.

#### Teste de dissolução e perfil de dissolução comparativo

Para o teste de dissolução, foi utilizado dissolutor Varian (modelo VK 7.025) - aparato tipo 1, cesta, com meio de dissolução de ácido clorídrico 0,1 M, 900 mL, rotação de 50 rpm, por 20 minutos, a temperatura de 37 ± 0,5°C.

O perfil de dissolução comparativo foi realizado com o medicamento referência, Captosen® 25 mg, do Laboratório Pharlab Indústria Farmacêutica S.A., comparando-se o percentual de liberação dos medicamentos (teste e referência) nos intervalos de tempo: 5, 10, 15, 20 e 40 min, sem reposição do meio.

Nos termos da RDC Anvisa nº 31/2010, os perfis de dissolução comparativos devem utilizar apenas o cálculo do fator de semelhança (f2), que corresponde à medida de semelhança entre os percentuais dissolvidos de ambos os perfis. No entanto, quando a substância ativa apresentar alta solubilidade, sendo a formulação de liberação imediata e a dissolução muito rápida para ambos medicamentos, conforme a RDC, o fator f2 pode não ser discriminativo e, portanto, não seria necessário calculá-lo<sup>7</sup>.

O captopril é classificado, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, como um fármaco de classe II, de baixa solubilidade e alta permeabilidade. Como o captopril apresenta dissolução rápida, não foi necessário calcular o fator de semelhança (f2).

Posteriormente à realização do perfil de dissolução comparativo, a eficiência de dissolução (ED) foi definida através da área sob a curva (ASC), em um determinado tempo, expressa como a porcentagem da área do retângulo (ASC<sub>TR</sub>) que corresponde a 100% de dissolução, no mesmo período de tempo, através do método de trapezoides. Foi calculada a partir das curvas de porcentagem de captopril dissolvido *versus* tempo (perfil de dissolução), obtendo-se a área sob a curva (ASC) e a área total do retângulo (ASC<sub>TR</sub>). A ED é calculada pela razão entre esses dois parâmetros e expressa em porcentagem (Equação 2).

$$ED = \frac{ASC_{(t-t)}}{ASC_{TR}} * 100\% \quad (2)$$

#### Embalagem

Após a fabricação e resultados satisfatórios nas análises físico-químicas dos comprimidos de captopril 25 mg e dos materiais de embalagem, 5 Kg ou 35.714 comprimidos foram segregados para acondicionamento em distintos materiais de embalagem primária, como demonstra o Quadro 2.

O lote 5, em frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno, foi planejado a fim de enriquecer a análise comparativa dos resultados, uma vez que não expõe o produto às temperaturas de selagem, naturais de um processo de embalagem em blíster e *strip*.

#### Estudos de estabilidade

As características do lote do medicamento captopril 25 mg (captopril teste) foram avaliadas através de estudo de estabilidade acelerado e de longa duração, quando acondicionado em distintos materiais de embalagem primária.

Os estudos foram conduzidos em câmara climática Weiss, como especificado pela RDC Anvisa nº 1, de 29 de julho de 2005<sup>8</sup>.

#### Estudos microbiológicos

Os estudos microbiológicos foram conduzidos de acordo com a FB 5ª Ed, método 5.5.3.1 - Ensaio microbiológicos para produtos não estéreis.

Quadro 2. Lotes experimentais de embalagem.

Lotes de embalagem	Material de embalagem
Lote 1	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 40 g.m <sup>2</sup>
Lote 2	Blíster de alumínio duro e PVC/PVdC 90 g.m <sup>2</sup>
Lote 3	Blíster de alumínio duro e PVC/PE/PVdC
Lote 4	<i>Strip</i> de alumínio + polietileno
Lote 5	Frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno



Para a contagem total de micro-organismos aeróbios (bactérias e fungos), as placas do Petri (contendo ágar caseína-soja e ágar Sabouraud dextrose, respectivamente) foram examinadas quanto ao desenvolvimento microbiano e número de colônias (UFC). Os resultados foram expressos como UFC/g de produto. Caso não fosse constatado crescimento microbiano em nenhuma das duas placas, o resultado deveria ser descrito como < 10 UFC/g.

Para pesquisa de *Escherichia coli*, utilizando caldo caseína-soja, caldo MacConkey e ágar MacConkey, foi verificado se houve crescimento de colônias rosadas a rosa-avermelhadas circundadas ou não por zona de precipitado de bile, que indicariam a presença provável de *E. coli*. Se houvesse o crescimento dessas colônias, a identificação teria que ser realizada através de provas complementares. O resultado da pesquisa de *E. coli* deveria ser descrito como presente ou ausente.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resultados das análises de caracterização dos materiais de embalagem utilizados no acondicionamento dos comprimidos de captopril 25 mg

As análises físico-químicas realizadas para os materiais de embalagem apresentaram resultados satisfatórios, com aprovação em todos os parâmetros, conforme especificações padronizadas.

Os resultados das análises de DSC podem ser observados na Figura 1 e na Tabela 1.

Os resultados encontrados, conforme Tabela 1, foram comparados com padrões disponibilizados pelo fornecedor Klöckner Pentapharm®, o que possibilitou a identificação dos filmes plásticos pela proximidade dos valores de *onset* e *midpoint*.

Os materiais plásticos avaliados demonstraram curvas características de substâncias amorfas, que não apresentam fusão e sim intervalos de transições vítreas, em que ocorre o amolecimento dos materiais, com temperatura ideal para moldagem das bolsas, no caso dos blisters<sup>9,10</sup>.

Nos materiais que apresentam laminação de dois polímeros (PVC/PVdC), foram verificados dois intervalos de transições vítreas, assim como nos laminados com três polímeros (PVC/PE/PVdC), três intervalos de transições vítreas.

O método utilizado para análise de DSC previa um aquecimento inicial, seguido do resfriamento, reaquecendo para iniciar a análise em duplicata de cada material. O aquecimento seguido do resfriamento possibilitou extinguir qualquer histórico térmico do material, o que gerou melhor visualização de cada intervalo no segundo aquecimento.

Comparando os dados obtidos com informações disponíveis na literatura, foi também possível comprovar, através de valores de *onset* (início da mudança de fase ou mudança da linha base), a identificação de cada camada polimérica. Para o PVC, observou-se *onset* próximo da faixa de 64,1 a 73,0°C, valores similares ao reportado por Araújo e Pires<sup>11</sup>, que variaram de

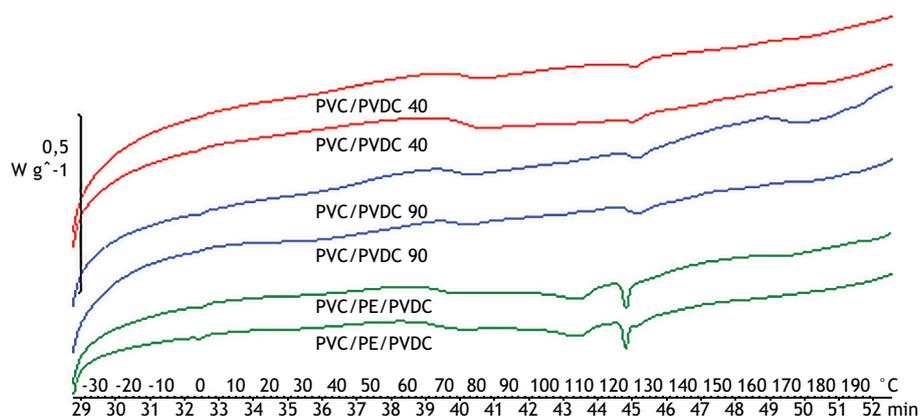


Figura 1. Curvas de DSC dos materiais plásticos.

Tabela 1. Resultados da análise de DSC dos materiais plásticos

Materiais plásticos	1ª transição vítrea PVC*		2ª transição vítrea PE**		3ª transição vítrea PVdC***	
	Onset	Midpoint	Onset	Midpoint	Onset	Midpoint
Padrões	74,8	78,4	109,6	112,4	122,5	124,8
PVC/PVdC 40 g.m <sup>2</sup>	73,0	77,0	NA	NA	127,0	128,1
PVC/PVdC 90 g.m <sup>2</sup>	71,4	75,3	NA	NA	122,7	125,3
PVC/PE/PVdC	64,1	68,2	101,7	107,3	121,3	121,4

\*PVC: Policloreto de vinila;

\*\*PE: Polietileno;

\*\*\*PVdC: Policloreto de vinilideno.



59,0 a 74,0°C, e Pita<sup>10</sup>, com máxima de 87,0°C. Para o PE, verificou-se *onset* próximo a 101,7°C, como encontrado por Soares et al.<sup>12</sup> e Kämpf<sup>9</sup>. Como os materiais poliméricos apresentam-se laminados, um pode interferir na temperatura de transição vítrea do outro, para mais ou para menos<sup>9,10,11,12</sup>.

E para o PVdC a faixa de *onset* encontrada foi de 121,3°C a 127,0°C conforme padrão Klöckner Pentaparm<sup>®</sup> que apresenta *onset* de 122,5°C.

No tríplex (PVC/PE/PVdC) foi mais evidente o relaxamento entálpico, energia captada durante o amolecimento, com movimentos das moléculas do material, demonstrado pelo sinal “pico invertido”, em que a linha base após o intervalo de transição vítrea não retorna à linha base original. Esta é uma característica do material amorfo, em que se tem uma diferença na capacidade calorífica do início e fim<sup>9,10</sup>.

As distintas gramaturas dos materiais duplex (PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup>) não promoveram diferenças significativas nos resultados que pudessem discriminar um material do outro. No entanto, a análise de DSC possibilitou comparar os materiais e diferenciar um laminado duplex (PVC/PVdC) de um tríplex (PVC/PE/PVdC).

Os resultados das análises de espectroscopia na região do infravermelho (IV) podem ser observados na Figura 2. A análise de espectro permitiu a identificação dos grupos funcionais dos filmes plásticos. As bandas possibilitaram a identificação dos materiais comparando estes valores experimentais com os apresentados na literatura para cada material.

Na Figura 2, gráficos (a) (b) e (c), os valores de picos de transmitâncias foram comparados com valores encontrados na literatura, que apresentam bandas aproximadas específicas de PVC e PVdC (camadas dos laminados PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup>, PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> e PVC/PE/PVdC) entre 638 a 604 cm<sup>-1</sup>, correspondentes às vibrações de estiramento C-Cl, características dessas moléculas. Além disso, a literatura apresenta outras bandas características de PVC e PVdC que podem ser observadas nos resultados experimentais, tais como a identificação de grupamentos alcanos, entre 2.962 e 2.853 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> e CH); 1.430 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>); de 1.330 a 1.250 cm<sup>-1</sup> (CH em CH-Cl na camada de PVC); de 1.000 a 1.200 cm<sup>-1</sup> (C-C) e 962 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub>)<sup>10,13</sup>.

No gráfico (c), observam-se bandas características de PE de 2.851 a 2.920 cm<sup>-1</sup>, com uma expressão maior (menos fraca) a 2.917 cm<sup>-1</sup>, quando comparada aos gráficos (a) e (b). Estas bandas próximas a 2.900 cm<sup>-1</sup> podem ser referentes ao estiramento dos grupos C-H.

A espectroscopia no IV dos materiais plásticos não permitiu realizar grande distinção dentre os materiais, uma vez que PVC, PE e PVDC são compostos praticamente pelos mesmos grupamentos funcionais, gerando a expressão das mesmas bandas. Porém, possibilitou comprovar a constituição química dos laminados utilizados.

### Resultados das análises físico-químicas dos comprimidos de captopril 25 mg

As análises de teor realizadas para avaliação do teor da mistura final das seis amostras coletadas no misturador tipo em “V” apresentaram aprovação em seus resultados.

Da mesma forma, os resultados da análise físico-química dos comprimidos de captopril 25 mg, realizada no tempo zero, também foram satisfatórios, como observado na Tabela 2.

Com estes resultados obtidos no tempo zero, foi possível verificar que o produto se apresentou de acordo com os requisitos especificados na FB 5ª Ed.

O resultado do perfil de dissolução comparativo realizado entre comprimidos de captopril teste e comprimidos de dois lotes do medicamento referência, Captosen<sup>®</sup>, está apresentado na Figura 3.

O medicamento captopril teste demonstrou perfil de dissolução semelhante ao dos medicamentos de referência, como pode ser observado na Figura 3. Verifica-se que a porcentagem de fármaco liberado após 10 min é semelhante para as diferentes amostras (95,17% a 104,94%), embora o início da liberação tenha sido ligeiramente diferente. No tempo de 20 min, o medicamento teste liberou aproximadamente 103,21% de captopril, enquanto os medicamentos de referência liberaram 101,02% e 98,79%, respectivamente, para Captosen<sup>®</sup> 1 e Captosen<sup>®</sup> 2.

As três curvas tendem à sobreposição no gráfico, demonstrando homogeneidade no processo de dissolução *in vitro*. O maior desvio-padrão (DP) dos percentuais de dissolução das seis cubas analisadas foi observado no tempo de 15 min, para a amostra de Captosen<sup>®</sup> 1, com DP de 2,71%, enquanto que, para o captopril teste, o maior DP foi de 2,51% no tempo de 5 min. Ambos os coeficientes de variação são permitidos para os primeiros pontos de coleta, de acordo com a RDC Anvisa nº 31/2010.

Os dados obtidos foram aplicados para avaliação da eficiência de dissolução (ED). Com o cálculo da ED, foi possível determinar a quantidade real de fármaco dissolvida no meio e, desta forma, obter um melhor prognóstico para resultados *in vivo*.

Como demonstram os resultados do Quadro 3, os cálculos da ED do captopril teste, Captosen<sup>®</sup> 1 e Captosen<sup>®</sup> 2 foram expressos em porcentagem com resultados satisfatórios entre 90,15% e 94,13%.

### Resultados da caracterização da formulação (posterior ao processo de embalagem)

Os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração podem ser verificados nas Tabelas 3, 4, 5, 6 e 7.

Para o lote 1, acondicionado em blíster PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro (blíster em duplex de menor gramatura), atual material de embalagem primária registrado para acondicionamento do captopril 25 mg, os resultados dos estudos de estabilidade se

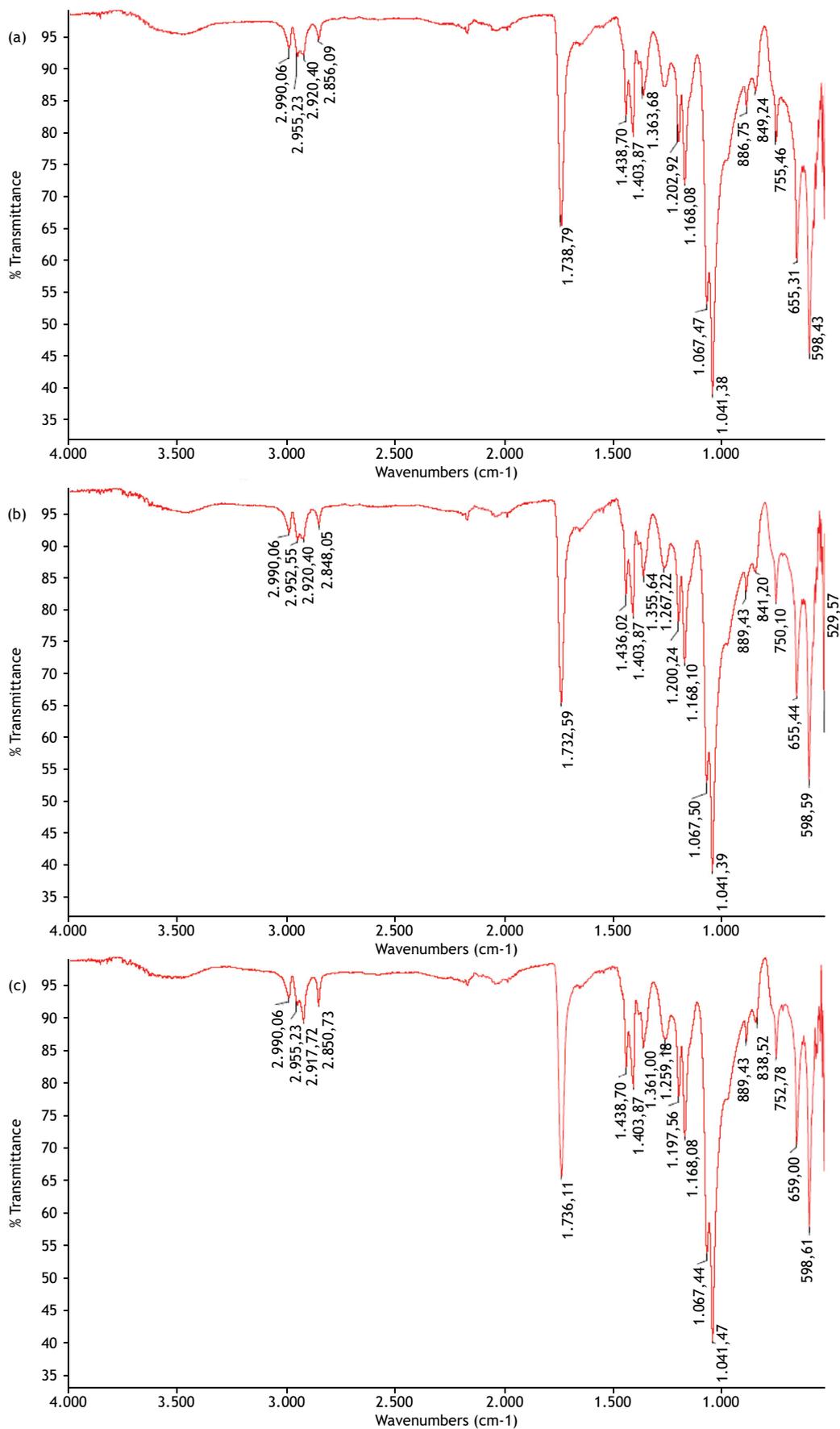


Figura 2. Espectroscopia de infravermelho do PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> (a), do PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> (b) e do PVC/PE/PVdC (c).



Tabela 2. Resultados da análise dos comprimidos no tempo zero.

Teste	Especificação	Resultado
Descrição	Comprimido circular, plano e sulcado	Conforme
Cor	Branco	Conforme
Identificação	Cromatografia líquida de alta eficiência	Conforme
Uniformidade de doses por uniformidade de conteúdo	VA: máx. 15,0	9,2
Dissulfeto de captopril	Máximo 3%	0,1%
Teor	22,5-25,0-27,5 mg por comprimido	25,4 mg por comprimido
Peso médio	140 mg	143 mg
Varição do peso médio	133 a 147 mg	140 a 147 mg
Espessura	2,5 a 3,0 mm	2,9 mm
Dureza	39 a 137 N	90 N
Diâmetro	Cerca de 7,0 mm	7,0 mm
Resultado: Aprovado		

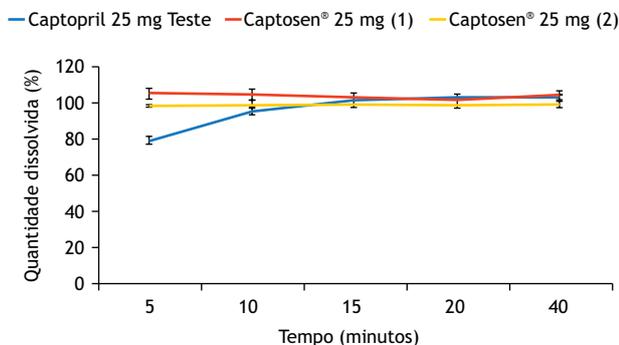


Figura 3. Perfil de dissolução comparativo entre comprimidos de captopril teste e comprimidos de dois lotes do medicamento referência, Captosen®.

Quadro 3. Resultados da eficiência de dissolução (ED) do captopril teste, Captosen® 1 e Captosen® 2.

	ED média ± DPR (%)
Captopril 25 mg Teste	90,15 ± 1,23
Captosen® 25 mg (1)	94,13 ± 2,27
Captosen® 25 mg (2)	90,29 ± 0,82

apresentaram satisfatórios, conforme Tabela 3, com aprovação no ensaio de dissolução em S1, com desvio-padrão (%) de 3,7 entre os meses avaliados.

Na Tabela 4, os resultados em destaque apresentaram-se fora do especificado pela FB 5ª Ed, que descreve que em S1, dos seis comprimidos analisados, nenhum deveria apresentar dissolução menor que 85% (Q + 5%).

No entanto, é permitida uma análise de S2, em que 12 comprimidos foram analisados (S1 + S2) e em nenhum comprimido foi observado resultado de dissolução menor que 65%, com a média apresentando-se maior que 80%, sendo então aprovado em S2 o lote 2 (em blíster duplex de maior gramatura), no tempo de 6 meses de estabilidade acelerada.

Para os demais parâmetros avaliados deste lote, durante os estudos de estabilidade, os resultados apresentaram-se satisfatórios, como especificado pela FB 5ª Ed.

Também com resultado satisfatório em S2 na avaliação da dissolução, no tempo de 9 meses, em condições de estabilidade de longa duração, verifica-se o lote de captopril teste acondicionado em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (lote 3 - blíster em triplex), como demonstra a Tabela 5.

Materiais com uma barreira expressiva, como o blíster de PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro (lote 2) e o blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (lote 3) demonstraram resultados satisfatórios em S2. Por outro lado, materiais de menor barreira, como o blíster de PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro (lote 1) não apresentaram análise de dissolução em S2.

Verifica-se que, em um determinado tempo de análise, surgem resultados em S2, porém isso não se repete nos tempos seguintes, pois os resultados passam a ser aprovados em S1. Para avaliar melhor a ocorrência pontual de S2, sugere-se uma investigação pormenorizada de uniformidade de conteúdo durante a validação da etapa de mistura.

É perceptível que a tendência a estágios de S2 já observada nos estudos de acompanhamento do captopril 25 mg continuou sendo detectada pelos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, mesmo com o medicamento acondicionado em distintos materiais de embalagem primária.

Descrições da literatura<sup>14,15</sup> comprovam o comportamento esperado para o lote 4, como observado na Tabela 6, em que os comprimidos de captopril teste foram acondicionados em *strip* de alumínio, com resultados satisfatórios de dissolução (em S1). Tal comportamento reafirma que embalagens em alumínio/alumínio oferecem melhor proteção ao medicamento, quando comparadas às embalagens plásticas. A ausência de microfuros na estrutura, a utilização de menor temperatura de selagem, a elevada barreira à umidade, ao oxigênio e/ou à luz podem ter proporcionado resultados mais eficazes<sup>14,15</sup>.



Tabla 3. Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e alumínio (lote 1).

TEMPERATURA	30 ± 2°C/75 ± 5% UR						40 ± 2°C/75 ± 5% UR								
	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses
ANÁLISE	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro															
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	69	67	72	71	71	73	57	60						
UMIDADE: Informativo	-	5,1	5,6	6,5	6,0	5,4	6,1	5,1	6,0						
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 min	03'12"	01'05"	01'08"	00'55"	00'57"	00'56"	00'55"	00'51"	01'10"						
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 min	104,0	102,6	98,6	99,5	108,3	102,4	102,1	100,0	91,9						
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,6	0,9	1,1	1,5	2,2	2,5	1,3	2,3						
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp.	25,4	25,1	24,4	25,1	26,0	25,1	24,8	25,2	25,5						
(90% a 110% do declarado)	101,6	100,4	97,6	100,4	104,0	100,4	99,2	100,8	102,0						
LIMITE MICROBIANO	INICIAL							INICIAL							
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1.000 UFC/g)	<10							<10							
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10							<10							
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente							ausente							

OBSERVAÇÕES: -

Tabla 4. Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> e alumínio (lote 2).

TEMPERATURA	30 ± 2°C/75 ± 5% UR						40 ± 2°C/75 ± 5% UR								
	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses
ANÁLISE	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro															
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	70	71	78	69	73	80	60	57						
UMIDADE: Informativo	-	5,4	5,7	6,6	5,7	5,5	6,0	4,0	6,0						
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 min	03'12"	01'29"	01'30"	01'10"	01'04"	01'02"	01'02"	01'37"	00'55"						
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 min	104,0	100,0	96,8	100,2	95,6	99,7	98,0	99,6	90,0 S2*						
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,5	0,7	0,9	1,1	1,6	1,7	1,0	2,4						
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp.	25,4	25,2	24,8	25,0	26,0	25,1	24,8	25,5	25,6						
(90% a 110% do declarado)	101,6	100,8	99,2	100,0	104,0	100,4	99,3	102,0	102,4						
LIMITE MICROBIANO	INICIAL							INICIAL							
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1.000 UFC/g)	<10							<10							
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10							<10							
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente							ausente							

OBSERVAÇÕES: \* S1: 92,4-90,7-82,8-78,6-86,9-92,5 / S2: 95,0-87,1-93,9-87,1-95,5-97,6



Tabla 5. Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio (lote 3).

ANÁLISE	30 ± 2°C/75 ± 5% UR						40 ± 2°C/75 ± 5% UR					
	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	
DUREZA: Informativo	90	72	72	76	74	68	74	57	58	57	58	
UMIDADE: Informativo	-	5,0	5,7	6,6	5,6	5,2	5,9	5,0	6,0	5,0	6,0	
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 min	03'12"	02'00"	00'58"	00'55"	00'52"	01'17"	00'53"	01'20"	01'02"	01'20"	01'02"	
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 min	104,0	102,9	100,6	95,4 52*	100,3	102,3	101,1	97,2	92,9	97,2	92,9	
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,4	0,7	0,8	1,6	1,5	1,9	0,8	2,2	0,8	2,2	
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp. (90% a 110% do declarado)	25,4	25,3	25,5	25,0	25,4	25,2	25,6	25,6	26,7	25,6	26,7	
LIMITE MICROBIANO	101,6	101,2	102,0	100,0	101,6	100,8	102,3	102,4	106,8	102,4	106,8	
OBSERVAÇÕES: * S1: 100,0-98,4-95,7-72,9-96,5-97,1 / S2: 100,0-103,0-99,0-100,0-87,0-95,0.	INICIAL							INICIAL				
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1.000 UFC/g)	<10											
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10											
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente											

Tabla 6. Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em strip de alumínio (lote 4).

ANÁLISE	30 ± 2°C/75 ± 5% UR						40 ± 2°C/75 ± 5% UR					
	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	
DUREZA: Informativo	90	85	80	93	91	85	97	79	74	79	74	
UMIDADE: Informativo	-	4,7	5,7	6,2	5,1	4,9	5,2	4,8	5,6	4,8	5,6	
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 min	03'12"	02'15"	02'10"	02'35"	00'44"	01'17"	01'22"	01'15"	01'16"	01'15"	01'16"	
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 min	104,0	98,7	97,0	98,0	103,3	99,7	99,2	100,7	99,3	100,7	99,3	
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,4	0,7	0,7	0,8	0,5	0,5	0,5	0,7	0,5	0,7	
TEOR: 22,5 -25,0 - 27,5 mg/comp. (90% a 110% do declarado)	25,4	24,9	25,4	25,6	25,3	25,2	25,5	25,5	25,1	25,5	25,1	
LIMITE MICROBIANO	101,6	99,6	101,6	102,4	101,2	100,8	102,1	102,0	100,4	102,0	100,4	
OBSERVAÇÕES: -	INICIAL							INICIAL				
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1.000 UFC/g)	<10											
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10											
Patógeno <i>E.coli</i> (ausência em 1 grama)	ausente											



Este lote foi o que apresentou melhores resultados, demonstrando-se mais estável ao longo do tempo, como pode ser observado na Figura 4, que resume o comportamento da dissolução dos lotes de captopril nas diferentes embalagens durante os estudos de estabilidade de longa duração, conduzidos com temperatura de 30 ± 2°C e umidade relativa de 75 ± 5%.

Na Tabela 7 é possível observar em destaque resultados do percentual de dissulfeto de captoprila acima do especificado pela FB 5ª Ed, máximo de 3%, quando o lote foi acondicionado em frasco de vidro âmbar (lote 5).

O teor de captopril nestas mesmas condições, apesar de ter se apresentado dentro do especificado (22,5 a 27,5 mg por comprimido), reduziu de 25,2 mg por comprimido no mês 3 para 24,1 mg por comprimido no mês 6 em estabilidade acelerada e em condições de estabilidade de longa duração reduziu de 25,4 mg por comprimido no mês 3 para 24,3 mg por comprimido no 18º mês e 23,6 mg por comprimido no 24º mês, o que pode estar relacionado ao aumento de dissulfeto de captoprila.

A degradação do captopril leva à formação do dissulfeto de captoprila. O cobre e o ferro são os principais catalisadores desta reação e, como outros contaminantes, podem apresentar-se nas formulações, o que pode estar relacionado ao contato com os equipamentos de produção ou com os materiais de embalagem primária, além de contaminantes dos próprios excipientes da formulação. A reação de degradação do captopril pode proporcionar a diminuição do teor de princípio ativo, podendo afetar a terapêutica indicada e o aparecimento de efeitos indesejáveis ao organismo<sup>16</sup>.

Com o intuito de avaliar a presença de cobre e ferro nos excipientes envolvidos na formulação e no insumo ativo, os laudos de análises de recebimento destes materiais foram avaliados e foi constatado que todos os materiais foram aprovados conforme FB 5ª Ed.

Uma vez que o vidro âmbar apresenta óxido de ferro, este componente pode ter migrado para os comprimidos de captopril acondicionados neste material, catalisando a degradação para formação do dissulfeto de captoprila<sup>17</sup>.

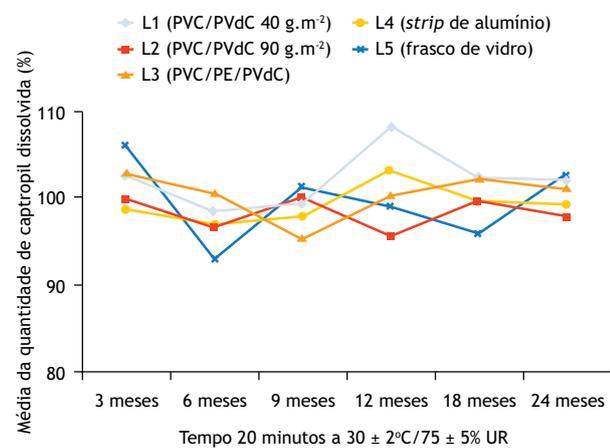


Figura 4. Quantidade de captopril dissolvida por lote.

Tabela 7. Estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg em frasco de vidro (lote 5).

TEMPERATURA	30 ± 2°C/75 ± 5 % UR						40 ± 2°C/75 ± 5% UR		
	INICIAL	03 meses	06 meses	09 meses	12 meses	18 meses	24 meses	03 meses	06 meses
ANÁLISE	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DESCRIÇÃO: Comprimido circular branco, plano, sulcado e inodoro	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
EMBALAGEM: Aspecto	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme	conforme
DUREZA: Informativo	90	65	61	78	71	70	77	54	56
UMIDADE: Informativo	-	5,0	6,7	6,3	5,9	5,0	5,8	4,9	6,7
DESINTEGRAÇÃO: Máximo 30 min	03'12"	01'31"	00'50"	01'10"	01'05"	00'59"	01'20"	01'13"	00'55"
DISSOLUÇÃO: Q = 80% / 20 min	104,0	106,2	93,1	101,3	99,1	95,9	102,8	93,4	99,2
DISSULFETO DE CAPTOPRIL: Máximo 3,0%	0,1	0,5	1,0	2,0	2,8	4,2*	4,9*	1,8	4,0*
TEOR: 22,5 - 25,0 - 27,5 mg/comp. (90% a 110% do declarado)	25,4	25,4	25,1	24,9	24,4	24,3	23,6	25,2	24,1
LIMITE MICROBIANO	101,6	101,6	100,4	99,6	97,6	97,2	94,4	100,8	96,4
OBSERVAÇÕES: *Resultados acima do especificado.	INICIAL	INICIAL							
Bactérias Aeróbicas Totais (máx 1.000 UFC/g)	<10	<10							
Fungos e Leveduras (máx 100 UFC/g)	<10	<10							
Patógeno E.coli (ausência em 1 grama)	ausente	ausente							



Outro desencadeador dessa degradação pode ter sido o oxigênio. O captopril, quando acondicionado em frascos de vidro, pode ter sua degradação reforçada pela presença de oxigênio na *headspace* ou pela permeabilidade de umidade pela tampa de polipropileno. Neste caso, o lote 5, acondicionado em frasco de vidro, pode ter também sofrido uma degradação oxidativa já que obteve a maior umidade registrada dentre os materiais testados, atingindo 6,7% UR no mês 6. Ainda para o lote 5, observava-se uma queda na dureza dos comprimidos, possivelmente relacionada à umidade.

Pesquisas demonstram que a umidade e suas interações podem provocar efeitos na estabilidade de vários fármacos, diretamente nas propriedades dos comprimidos. Quando absorvida pelos comprimidos, a umidade pode causar amolecimento dos pontos coesos, comprometendo a dureza inicial da forma farmacêutica<sup>18,19</sup>.

Desta forma, o lote 5, apesar de apresentar um excelente material de acondicionamento e barreira e com pigmentação âmbar, acrescentando um potencial de fotoproteção, foi reprovado no 6º mês de estabilidade acelerada, baseado nas especificações da FB 5ª Ed. Porém, o lote 5 foi acompanhado até o final do estudo com o intuito de observar o comportamento deste ao longo do tempo.

## CONCLUSÕES

O monitoramento contínuo da variabilidade dos processos tem sintonia com os modernos sistemas de qualidade e com o modelo de Boas Práticas de Fabricação para as indústrias farmacêuticas.

Neste contexto, o presente estudo, além de monitorar uma tendência, ou frequência, da aprovação do captopril em um estágio de S2 em ensaios de dissolução, contribui para mitigar a lacuna existente na literatura sobre a influência da embalagem primária na manutenção da estabilidade dos medicamentos, pois pouco se tem publicado sobre o assunto.

A frequência a estágios de S2 já observada nos estudos de acompanhamento do captopril 25 mg continuou sendo detectada pelos estudos de estabilidade acelerada e de longa duração, mesmo

com o medicamento acondicionado em distintos materiais de embalagem primária. Dos lotes aprovados, o comportamento do lote de captopril 25 mg quando acondicionado em *strip* de alumínio (lote 4) foi o único que reafirmou o desempenho esperado que embalagens em alumínio/alumínio oferecem melhor proteção ao medicamento, quando comparadas às embalagens plásticas.

Para os demais lotes em blíster, não há uma razão objetiva que possa justificar que lotes acondicionados em materiais de melhor barreira, como blíster de PVC/PVdC 90 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro (lote 2) e blíster de PVC/PE/PVdC e alumínio duro (lote 3), apresentem resultados de dissolução inferiores ao lote acondicionado em material de menor barreira, como blíster de PVC/PVdC 40 g.m<sup>-2</sup> e alumínio duro (lote 1).

Cria-se, portanto, sugestões de oportunidades para estudos posteriores, mais criteriosos, para avaliação da formulação e do processo de fabricação.

Logo, foi possível concluir que, embora estes materiais apresentem influência expressiva sobre o comportamento do medicamento acondicionado, a tendência de análise de S2 durante os estudos de dissolução, observada para alguns comprimidos, não pode ser relacionada à constituição físico-química dos materiais de embalagem primária.

A caracterização aprofundada dos materiais de embalagem primária, as análises de DSC e IV, complementando os testes físico-químicos, foram essenciais para compor a especificação, para comprovar a constituição físico-química, diferenciar as propriedades de barreira e proteção, atribuídas a cada material, ou a cada componente de um material laminado e relacionar com os resultados dos estudos de estabilidade, para compreensão do resultado final.

Através do conhecimento dessas propriedades, dos benefícios que cada material de embalagem primária pode proporcionar ao medicamento acondicionado e do estudo dos resultados demonstrados neste estudo, foi possível concluir que a embalagem primária não se apresenta responsável pela tendência de S2 na dissolução dos comprimidos.

## REFERÊNCIAS

1. Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ. Memento terapêutico. Brasília, DF: Fundação Oswaldo Cruz; 2006.
2. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 1.587, de 3 de setembro de 2002. Aprova a revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename. Diário Oficial União. 5 set 2002.
3. Borba PAA, Riekens MK, Pereira RN, Stulzer HK, Vecchia DD. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de carvedilol. Química Nova. 2013;36(4):582-6. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000400017>
4. Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. Epidemiol Serv Saúde. 2006;15(1):35-45. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742006000100003>
5. Hoffmann FN. Avaliação Farmacocinética da combinação de sulfametoxazol+trimetoprima em ratos como ferramenta preditiva de estudos de bioequivalência/biodisponibilidade relativa em seres humanos [dissertação]. Santa Catarina: Universidade Federal de Santa Catarina; 2011.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Farmacopeia brasileira. 5a ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.



7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução Nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. Diário Oficial União. 12 ago 2010.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Resolução Nº 1, de 29 de julho de 2005. Autoriza a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. Diário Oficial União. 1 ago 2005.
9. Kämpf G. Characterization of plastics by physical methods: experimental techniques and practical application. New York: Hanser; 1986.
10. Pita VJRR. Avaliação das características do processamento e propriedades de sistemas PVC/plastificantes e PVC/poliuretanos termoplásticos [tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1999.
11. Araujo RG, Pires ATN. Nanocompósitos PVC/nanotubos de carbono: avaliação da resistividade elétrica e efeito do solvente utilizado na obtenção dos nanocompósitos nas propriedades térmicas. Polímeros. 2013;23(6):839-43. <https://doi.org/10.4322/polimeros.2013.072>
12. Soares EP, Nunes ECD, Saiki M, Wiebeck H. Caracterização de polímeros e determinação de constituintes inorgânicos em embalagens plásticas metalizadas. Polímeros. 2002;12(3):206-12. <https://doi.org/10.1590/S0104-14282002000300014>
13. Farfán del carpio DC. Degradação físico-química do PVC causada por derivados de petróleo [dissertação]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 2009.
14. Council of Institute of Packaging. Fundamentals of packaging. London: Blackie & Son; 1969.
15. Pilchik R. Pharmaceutical blister packaging. Part I: Rationale and materials. Pharm Technol. 2000; 24(11):68-78.
16. Souza JAL. Desenvolvimento de uma metodologia baseada na espectroscopia no infravermelho próximo para determinação do produto de degradação do captopril em comprimidos [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2011.
17. Alves RMV, Jaime SBM, Gonçalves MP, Suzuki PW. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. Rev Cienc Farm Básica Aplic. 2008;29(2):167-78.
18. Lima AC, Michelin DC, Santos MRC, Paganelli MO, Ignácio RF, Chaud MV. Efeito da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de fármacos. Saúde Rev. 2005;7(15):39-43.
19. Carstensen JT. Drug stability: principles and practices. 2a ed. New York: Marcel Dekker; 1995.

---

#### Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.  
Para ver uma cópia desta licença, visite [http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt\\_BR](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR).