



FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

STÊNIEL LUCAS ALVES MONTEIRO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA CONTENDO LOSARTANA POTÁSSICA 50 mg**

JOÃO PESSOA

2021

STÊNIEL LUCAS ALVES MONTEIRO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA CONTENDO LOSARTANA POTÁSSICA 50 mg**

Monografia apresentada à Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança-FACENE
como exigência para a obtenção do título
de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Diego Igor Alves
Fernandes de Araújo

JOÃO PESSOA

2021

M779d

Monteiro, Stêniel Lucas Alves

Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de liberação controlada contendo losartana potássica 50mg / Stêniel Lucas Alves Monteiro. – João Pessoa, 2021.

52f.; il.

Orientador: Prof^o. Dr^o Diego Igor Alves F. de Araújo.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Hipertensão Arterial Sistêmica. 2. Controle de Qualidade Físico-Químico. 3. Ensaio Farmacopeico. 4. Hidroxipropilmetilcelulose.. I. Título.

CDU: 615.11

STÊNIEL LUCAS ALVES MONTEIRO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA CONTENDO LOSARTANA POTÁSSICA 50 mg**

Aprovado em: ____/____/____

Banca de Apresentação:

Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE
(Orientador)

Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE

Prof. Dr. Fernando José de Lima Ramos Júnior
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança – FACENE

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter conseguido concluir mais uma etapa importante na minha vida. A minha família em especial a minha mãe Ligia que sempre me apoiou e esteve do meu lado e permitiu chegar até aqui e a minha Vó Lidia que sempre cuidou de mim.

As minhas amigas de turma Amanda de Carvalho e Claudilene de Farias e a turma de Farmácia 2018.1 que estiveram comigo nesses quatros anos de formação.

Ao meu orientador Prof. Dr. Diego Igor Alves Fernandes de Araújo, pela dedicação e esforço que me ajudou para a realização do trabalho.

E a todos os professores que passaram por mim nesse quatros anos que contribuíram para a minha formação.

Obrigado.

” Não deixe que as pessoas te façam desistir daquilo que você mais que na vida. acredite. Lute. Conquiste. E acima de tudo, seja feliz!”

Desconhecido

RESUMO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das causas para ocasionar doenças cardiovasculares (DCV). Uma das principais classes que agem na hipertensão é a dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, onde pode ser citada a losartana potássica, um fármaco utilizado para o combate a HAS. A presente pesquisa teve por objetivo desenvolver comprimidos de liberação controlada contendo losartana potássica 50 mg utilizando três formulações (F1, F2 e F3), sendo determinados o peso médio dos comprimidos, observando sua resistência mecânica a partir dos testes de dureza e friabilidade, verificados seus tempos de desintegração, comparados e analisados seus perfis de dissolução por meio de ensaios e parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira 6ª edição e na Farmacopeia Americana (USP 35). Os resultados obtidos indicam que as composições F1 e F2 foram aprovadas em todos os parâmetros avaliados, enquanto a F3 apresentou taxa de liberação acima de 24 horas, inviabilizando a continuidade dos ensaios momentaneamente. Nenhuma amostra dos comprimidos obtidos, F1, F2 e F3 ficaram fora dos limites especificados nos ensaios de peso médio (com valores de 0,2001, 0,1998 e 0,1987), dureza (com média de 70,4, 81,4 e 90,4) e friabilidade (0,22%, 0,10% e 0,05% respectivamente). No teste de doseamento, as amostras apresentaram resultados satisfatórios (F1 com 100,28% e F2 com 100,46%) com teores de losartana potássica entre 95% e 105%. As formulações F1 e F2 sofreram desintegração em menos de 30 minutos (12 minutos e 17 segundos e 26 minutos e 30 segundos respectivamente), enquanto F3 foi superior a 60 minutos. Os perfis de dissolução das formulações F1, F2 e do medicamento genérico avaliados exibiram liberação de mais 75% do fármaco em 240, 480 e 30 minutos, respectivamente, sendo resultado da ação do agente diluente modificado HPMC. A F3 apresentou liberação de ativo acima de 24 horas. O presente trabalho comprovou que de todas as formulações analisadas (F1 e F2) estão em conformidade às especificações descritas nos compêndios oficiais, obtendo aprovação em todos os testes aos quais foram submetidos, apresentando assim, características que as consideram produtos apropriados para utilização, sendo a F2 a formulação de escolha para liberações prolongadas por apresentar maior tempo de dissolução.

Palavras-chave: Hipertensão arterial sistêmica; Controle de qualidade físico-químico; Ensaio farmacopeico; Hidroxipropilmetilcelulose.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) is one of the causes of cardiovascular disease (CVD). One of the main classes that act in hypertension is the blockers of angiotensin II receptors, including losartan potassium, a drug used to combat SAH. The present research aimed to develop controlled-release tablets containing 50 mg losartan potassium using three formulations (F1, F2 and F3), with the average weight of the tablets being determined, observing their mechanical resistance from the hardness and friability tests, verifying their disintegration times, compared and analyzed their dissolution profiles through tests and parameters described in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition and in the American Pharmacopoeia (USP 35). The results obtained indicate that the compositions F1 and F2 were approved in all the parameters evaluated, while the F3 presented a release rate above 24 hours, making the continuity of the tests temporarily impossible. None of the samples of tablets obtained, F1, F2 and F3 were outside the limits specified in the average weight tests (with values of 0.2001, 0.1998 and 0.1987), hardness (with an average of 70.4, 81.4 and 90.4) and friability (0.22%, 0.10% and 0.05% respectively). In the dosing test, the samples showed satisfactory results (F1 with 100.28% and F2 with 100.46%) with losartan potassium contents between 95% and 105%. Formulations F1 and F2 disintegrated in less than 30 minutes (12 minutes and 17 seconds and 26 minutes and 30 seconds respectively), while F3 was greater than 60 minutes. The dissolution profiles of the F1, F2 and generic drug formulations evaluated showed a release of more than 75% of the drug in 240, 480 and 30 minutes, respectively, resulting from the action of the modified diluting agent HPMC. F3 presented active release over 24 hours. The present work proved that of all the analyzed formulations (F1 and F2) they are in accordance with the specifications described in the official compendiums, obtaining approval in all the tests to which they were submitted, thus presenting characteristics that consider them to be products suitable for use, being the F2 is the formulation of choice for extended releases due to its longer dissolution time.

Key words: Systemic arterial hypertension; Physical-chemical quality control; Pharmacopoeia Assay; Hydroxypropylmethylcellulose.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da losartana potássica.....	18
Figura 2. Perfil de concentração plasmático de um fármaco no tempo para um sistema de liberação controlada e para um sistema de liberação convencional.	20
Figura 3: Comprimidos desenvolvidos de liberação controlada de losartana potássica 50 mg da F2.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir dos 18 anos de idade.	16
Tabela 2: Formulação dos comprimidos de losartana potássica.	29
Tabela 3: Peso médio dos comprimidos de losartana potássica.	30
Tabela 4: Resultados do teste de dureza.	31
Tabela 5: Resultados do teste de desintegração.	34
Tabela 6: Resultados do ensaio de Doseamento.	36
Tabela 7: Perfil de dissolução da F1.	37
Tabela 8: Perfil de dissolução da F1.	37
Tabela 9: Perfil de dissolução da F2.	38
Tabela 10: Perfil de dissolução da F2.	39
Tabela 11: Perfil de dissolução do medicamento genérico contendo losartana potássica.	40
Tabela 12: Perfil de dissolução do medicamento genérico contendo losartana potássica.	40
Tabela 13: Resultados do teste de uniformidade de dose da formulação F1.	44
Tabela 14: Resultados do teste de uniformidade de dose da formulação F2.	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Resultados dos ensaios de friabilidade.	33
Gráfico 2: Curva de calibração da Losartana Potássica.	35
Gráfico 3: Perfil de liberação da F1 em relação ao tempo.	41
Gráfico 4: Perfil de liberação da F2 em relação ao tempo.	41
Gráfico 5: Perfil de liberação do medicamento genérico em relação ao tempo.	42
Gráfico 6: Perfil comparativo de liberação das formulações F1, F2 e genérico em relação ao tempo.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRA/ Bloqueadores do receptor de angiotensina-II

DCV/ Doenças cardiovasculares

F1/ Formulação 1

F2/ Formulação 2

F3/ Formulação 3

HA/ Hipertensão arterial

HAS/ Hipertensão arterial sistêmica

HPMC/ Hidroxipropilmetilcelulose

IECA/ Inibidores da enzima conversora da angiotensina

PA/ Pressão arterial

PAD/ PA diastólica

PAS/ PA sistólica

VAs/ Valores de aceitação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	16
3.2 ANTI-HIPERTENSIVOS.....	17
3.2.1 Losartana Potássica	18
3.2.1.1 Características Farmacocinéticas.....	18
3.2.1.2 Mecanismo de ação	18
3.2.1.3 Indicações e Efeitos adversos	19
3.3 COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA.....	19
3.3.1 Excipientes	20
3.3.2 Vantagens e desvantagens	21
3.4 CONTROLE DE QUALIDADE.....	21
3.4.1 Determinação de peso.....	21
3.4.2 Teste de dureza	22
3.4.3 Teste de friabilidade.....	22
3.4.4 Teste de desintegração	22
3.4.5 Teste de dissolução	22
3.4.6 Doseamento	23
3.4.7 Uniformidade de Dose Unitária.....	23
4 MATERIAIS E MÉTODOS	24
4.1 DESCRIÇÃO DO PROJETO.....	24
4.2 MATERIAL	24
4.2.1 Matérias-primas	24
4.2.2 Equipamentos e vidrarias	24
4.3 MÉTODOS.....	25
4.3.1 Desenvolvimento dos comprimidos de liberação controlada	25
4.3.2 Controle de qualidade físico-químico das formas farmacêuticas	25
4.3.2.1 Aspectos macroscópicos.....	25
4.3.2.2 Determinação de peso.....	26
4.3.2.3 Teste de dureza.....	26
4.3.2.4 Teste de friabilidade	26

4.3.2.5 Desintegração	26
4.3.2.6 Doseamento	27
4.3.2.7 Teste de dissolução.....	27
4.3.2.8 Uniformidade de dose unitária.....	28
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1 DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO	29
5.2 ASPECTOS MACROSCÓPICOS	29
5.3 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO.....	30
5.4 TESTE DE DUREZA.....	31
5.5 TESTE DE FRIABILIDADE	32
5.6 DESINTEGRAÇÃO	34
5.7 DOSEAMENTO.....	35
5.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO	36
5.9 UNIFORMIDADE DE DOSE	43
6 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é conhecida como uma das principais causas para o acarretamento das doenças cardiovasculares (DCV) sendo a primeira causa de morte em vários países incluindo o Brasil (NEDER; BORGES 2006). Geralmente está associada à distúrbios metabólicos, alterações funcionais ou estruturais de órgãos-alvo, sendo acarretado principalmente pela presença de outros fatores de risco, tais como: obesidade abdominal, dislipidemia, diabetes mellitus e intolerância à glicose. No Brasil, a HAS atinge 60% dos idosos, 32,5% dos indivíduos adultos e contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes ocasionadas por doença cardiovascular (SILVA *et al.*, 2018).

O tratamento da HAS tem como principal objetivo a redução da morbidade e da mortalidade provocadas por doenças cardiovasculares. Os anti-hipertensivos são fármacos que atuam diretamente na redução da pressão arterial (PA) e são classificados em: diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, antagonista do receptor AT1 da angiotensina II e bloqueadores dos canais de cálcio. Além do uso de medicamentos, um estilo de vida saudável também é necessário para a redução dos níveis pressóricos, contribuindo para a prevenção de doenças relacionadas com o sistema cardiovascular (BARROSO *et al.*, 2021).

A Losartana potássica, faz parte da família dos bloqueadores dos receptores de angiotensina II, que corresponde à segunda classe de drogas anti-hipertensivas, e mais recentemente aprovadas, onde agem interrompendo o sistema da renina-angiotensina, promovendo bloqueio seletivo do receptor de angiotensina II do tipo 1 (GONÇALVES *et al.*, 2012).

Um tratamento ideal com uso de fármacos é aquele que confere a eficácia e segurança com a redução dos efeitos adversos e assim obter o efeito terapêutico desejado após a correta administração (MAURO, 2007).

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral com liberação imediata são desenvolvidas para que ocorra a liberação do fármaco rapidamente após a sua administração, sendo empregados nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Com o uso de comprimidos de liberação controlada é possível obter-se a diminuição do número de doses diárias levando-se a um tratamento ininterrupto e, conseqüentemente, ao desaparecimento de picos plasmáticos com aumento das concentrações eficazes. Uma vez que incorporados com polímeros, a liberação desses fármacos promove a lenta dissolução através do intumescimento ou erosão da camada externa do fármaco (NICOLETTI; FRASSON, 2006; ASHAMMAKHI, 2018).

Essas formas farmacêuticas aumentam a adesão do paciente ao tratamento tendo administrações menos frequentes se comparadas às convencionais. Também reduzem as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando efeitos tóxicos (RIGONI *et al.*, 2015).

Devido ao grande número de pacientes que fazem o uso da losartana potássica e tendo conhecimento que sua forma farmacêutica comercializada é de liberação imediata, o trabalho se concentrou no desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada contendo losartana potássica 50 mg e na realização de controle de qualidade físico-químicos a fim de garantir qualidade do produto, melhorando a adesão dos pacientes, visando assim um tratamento mais eficaz.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e realizar o controle de qualidade físico-químico de comprimidos de liberação controlada de losartana potássica 50 mg.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir os comprimidos por compressão direta;
- Realizar a análise dos aspectos macroscópicos (forma, tamanho e cor), dos comprimidos produzidos;
- Determinar o peso médio dos comprimidos;
- Analisar o tempo do teste de desintegração dos comprimidos;
- Executar o teste de resistência mecânica (friabilidade e dureza) dos comprimidos;
- Designar o tempo do teste de dissolução dos comprimidos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é definida pelos níveis elevados de pressão sanguínea nos vasos arteriais. É uma das doenças cardiovasculares mais dominantes hoje em dia, sendo considerada como problema de saúde pública, não só em âmbito nacional mais sim mundial (QUEIROZ *et al.*, 2020).

Os principais fatores de risco que ocasiona a HAS incluem idade, etnia, excesso de peso, ingestão de sódio, ingestão de álcool, sedentarismo, baixa escolaridade e fatores genéticos (MENEZES; PORTES; SILVA, 2020). É uma enfermidade crônica que causa vários danos à saúde dos pacientes, como problemas renais, insuficiência cardíaca, além de aumentar os riscos de acidente vascular encefálico e comprometimento de todo o sistema circulatório (SANTOS *et al.*, 2019).

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão 2020, é caracterizada pela elevação constante da pressão arterial, ou seja, PA sistólica (PAS) sendo maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (tabela 1), medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL 2020; BARROSO *et al.*, 2021).

Tabela 1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medição no consultório a partir dos 18 anos de idade.

Classificação	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
PA ótima	<120	E	<80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA estágio 3	≥180	e/ou	≥110

Fonte: Adaptado de BARROSO *et al.*, 2021.

A adesão ao tratamento é fundamental para o sucesso da terapia estabelecida pelo médico e equipe de saúde (ROCHA; BORGES; MARTINS, 2017), tendo como objetivo a redução da morbimortalidade dos portadores da doença. A abordagem

terapêutica possui duas opções: o tratamento não farmacológico da HA, sendo uma dessas vertentes, que envolve medidas nutricionais, controle ponderal, controle de estresse, prática de atividades físicas, cessação do tabagismo, entre outros. E em contrapartida, o tratamento farmacológico se faz a partir do uso de fórmulas farmacêuticas, sendo submetidos a efeitos relacionados ao que é desejado da substância farmacológica absorvida (MONTEIRO *et al.*, 2020).

3.2 ANTI-HIPERTENSIVOS

A HAS é uma doença altamente predominante, sendo um fator de risco maior para morbidade e mortalidade, exigindo assim a correta análise e identificação do problema e a apropriada abordagem terapêutica, como também seu progresso (BARBOSA; LIMA, 2006).

O tratamento medicamentoso da HAS tem por objetivo reduzir essa morbidade e mortalidade cardiovasculares, reduzindo assim os níveis pressóricos, podendo ser feito pela monoterapia ou pela combinação de medicamentos anti-hipertensivos. Porém além do tratamento medicamentoso eficaz por ser uma doença crônica, o tratamento da hipertensão requer o uso contínuo de medicamentos, além de melhorar o estilo de vida, cessando alguns dos fatores que possam ocasionar a HAS (LEITE *et al.*, 2020).

Os principais fármacos utilizados no tratamento da HAS podem ser divididos em cinco grupos: bloqueadores do receptor de angiotensina-II (BRA), antagonistas de cálcio, diuréticos, β -bloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). A finalidade desses medicamentos é controlar a PA e reduzir os riscos cardiovasculares, tendo a capacidade de reduzir a PA e a mortalidade, dispondo de poucos efeitos adversos (MACHADO *et al.*, 2021).

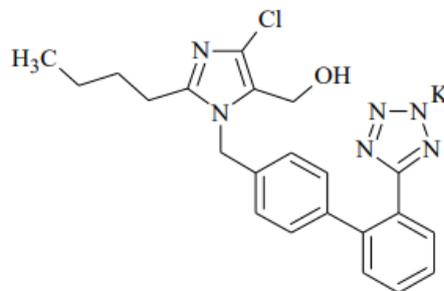
Tendo em vista que a HAS constitui uma enfermidade de difícil adesão ao tratamento em função da necessidade de mudança nos hábitos de vida e participação frequente do indivíduo na terapia medicamentosa anti-hipertensiva (DEMONER; RAMOS; PEREIRA, 2012), a falta de conhecimento do paciente em relação à patologia, além da dificuldade de acesso aos tratamentos e sua adesão por parte de alguns pacientes, permite avanços e agravamentos no quadro clínico do portador da doença ocasionando implicações como insuficiência vascular cerebral, insuficiência

cardíaca, coronária e renal o que diminui assim qualidade e expectativa média de vida do paciente (LEITE *et al.*, 2020).

3.2.1 Losartana Potássica

De acordo com a 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) a Losartana Potássica (Figura 1) é quimicamente denominada Sal de potássio de 2-butil-4-cloro-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol-5-metanol, possuindo a fórmula molecular $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ e massa molar (461,01 g/mol). Este fármaco é característico de ser um pó cristalino branco ou quase branco, além de ser solúvel em água e em álcool etílico.

Figura 1. Estrutura química da losartana potássica.



Fonte: BRASIL, 2019.

3.2.1.1 Características Farmacocinéticas

A losartana por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem pelas enzimas do citocromo P450. Após a administração oral, ela é bem absorvida sofrendo metabolismo de primeira passagem, sendo a sua biodisponibilidade sistêmica cerca de 33%. Sendo 14% da dose administrada por via oral convertido para o metabólito ativo. O metabólito ativo da losartana e suas concentrações são atingidas em torno de 3-4 horas e em 1 hora, respectivamente. Após a administração de doses únicas por via oral, cerca de 4% da dose é excretada pela urina e cerca de 6% é excretada na urina como metabólito ativo, tendo assim a excreção biliar contribuindo para a eliminação da losartana e seus metabólitos (MOREIRA, 2011).

3.2.1.2 Mecanismo de ação

A losartana potássica é classificada como parte da família dos bloqueadores de receptores AT1 da angiotensina II (BRA). A angiotensina II é um importante

peptídeo do sistema renina-angiotensina-aldosterona e tem como papel importante a regulação da pressão sanguínea (CARNEIRO, 2017).

A angiotensina II é o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão, ela liga-se ao receptor AT1 encontrado em muitos tecidos (por exemplo, rins, músculo liso vascular, coração e glândulas adrenais) e desencadeia assim várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona e também estimula a proliferação de células musculares lisas (FROTA, 2019)

A losartana bloqueando o receptor AT1, seja impedido a ação da vasoconstrição. A ligação desse fármaco é seletiva ao AT1, sendo assim não interagindo ou bloqueando os outros receptores ou canais iônicos atuantes na regularização cardiovascular (CARNEIRO, 2017).

3.2.1.3 Indicações e Efeitos adversos

A Losartana é um fármaco que pertence à família dos bloqueadores de receptores da angiotensina II sendo bastante utilizada para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca, são usados por via oral os seus efeitos adversos são raros, um deles são hepatotoxicidade e edema, sendo também contra indicado pra gestantes podendo ocasionar malformações (MILLER *et al.*, 2016).

3.3 COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

Os medicamentos são utilizados para manter ou restaurar a saúde. A liberação convencional, também conhecida como pronta liberação, é desenvolvida para liberar o princípio ativo quase no mesmo momento em que o medicamento é administrado, utilizando recursos como excipientes para dissolução e desintegração do fármaco (ALENCAR *et al.*, 2018).

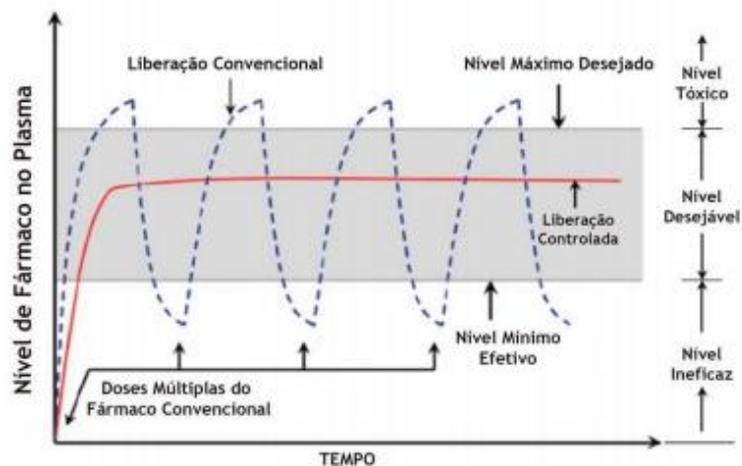
Nessas terapias convencionais de administração, a concentração do fármaco aumenta até atingir o nível máximo de dissolução e então declina, sendo assim necessária a administração de uma nova dose para manter os níveis de concentração, como representado na Figura 2. Altas concentrações acima da faixa terapêutica podem conduzir a toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas são ineficazes e podem em alguns casos causar resistência ao fármaco (BIZERRA; SILVA, 2016).

Os sistemas de liberação controlada são mecanismos capazes de integrar certa quantidade de um princípio ativo, controlando assim a taxa de liberação de

acordo com o tempo, como também o local de ação. O principal objetivo dos sistemas de liberação controlada é manter uma concentração constante do medicamento, que deve permanecer na faixa terapêutica, ou seja, entre o mínimo eficaz e concentração tóxica mínima durante um longo período de tempo (SOUSA *et al.*, 2020).

Desta forma, esse sistema permite que seja liberado gradativamente, a um ritmo ditado pelas necessidades do corpo, por um período específico de tratamento (FAHNING; LOBÃO, 2011).

Figura 2. Perfil de concentração plasmático de um fármaco no tempo para um sistema de liberação controlada e para um sistema de liberação convencional.



Fonte: CASTRO, 2018.

3.3.1 Excipientes

A lista de polímeros que são utilizados na área farmacêutica e principalmente em sistemas de liberação controlada é extensa, englobando tanto polímeros naturais quanto sintéticos. Com relação aos sistemas de liberação, os mais utilizados são derivados de celulose, como o hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose e os acrílicos e metacrílicos (AZEVEDO, 2019).

Os derivados da celulose apresentam ampla aplicação na indústria farmacêutica, no revestimento de comprimidos como aglutinantes. Um desses derivados mais usados em formulações orais como retardante da liberação de fármacos, é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

A HPMC é um polímero hidrofílico linear onde seus efeitos se manifestam principalmente pela sua habilidade em formar uma barreira caracterizada pela camada gelatinosa na superfície do comprimido após hidratação. Essa barreira dificulta a

rápida liberação do fármaco, controlando a penetração de água, bem como, a velocidade de liberação da substância ativa (GUIMARÃES, 2008).

3.3.2 Vantagens e desvantagens

As formas farmacêuticas de liberação controlada apresentam muitas vantagens em comparação às de liberação imediata, como: diminuição de doses diárias, melhor tratamento para muitas doenças crônicas, maior comodidade ao paciente, diminuição das oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis não terapêuticos, redução na incidência e na gravidade de efeitos adversos sistêmicos, relacionados à grandes concentrações plasmáticas do fármaco (MIRANDA, 2014).

Por outro lado, apresentam algumas desvantagens como dificuldade de interromper rapidamente a ação farmacológica em caso de falhas acidentais na administração do fármaco, maior custo em relação as formas de liberação convencional, menor flexibilidade no ajuste de doses, sendo pouco indicado em condições agudas (SPRICIGO, 2006).

3.4 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade tem como objetivo alcançar as melhorias necessárias em todo seu processo produtivo sendo de extrema importância para certificar a segurança, qualidade, credibilidade e eficácia dos seus medicamentos (ROCHA, GALENDE, 2014; TRINDADE *et al.*, 2018). Devendo estar presente em todo o processo de produção do medicamento sendo controlado desde o início, a fim de evitar quaisquer erros possíveis sendo analisados os parâmetros específicos para que garanta que ele se encontre dentro dos padrões pré-definidos, assegurando o uso e comercialização do medicamento (BOLZAN, 2015).

O controle de qualidade deve proporcionar a qualidade química, microbiológica e física dos medicamentos antes da dispensação, sendo um conjunto de medidas designadas a verificar a qualidade dos medicamentos, para que possam atender os princípios de eficácia, atividade, pureza e inocuidade (SILVA, *et al.*, 2014).

3.4.1 Determinação de peso

A determinação do peso médio dos comprimidos é estabelecida pela quantidade de pó ou granulado introduzidos na matriz. Ao longo do processo de compressão dos comprimidos, observa-se se os mesmos possuem pesos ideais. O

controle dos pesos dos comprimidos é de extrema importante, pois é através dele que se determina a formulação das formas farmacêuticas que conseqüentemente irá intervir diretamente na concentração do princípio ativo, tornando-o este teste primordial (FERREIRA, 2018).

3.4.2 Teste de dureza

O teste de dureza consiste em determinar a resistência de cada comprimido ao esmagamento ou a ruptura sob pressão. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos. A análise é realizada sendo submetido à ação de um aparelho que mensura a força necessária para esmagá-lo, obedecendo sempre o mesmo sentido. O resultado é expresso como a média dos valores obtidos, em Newton (N) ou kilograma-força (Kgf) nas determinações (MEDEIROS; MOTA; ALVIN, 2019).

3.4.3 Teste de friabilidade

O teste de friabilidade, tem como objetivo determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, provocada pelo friabilômetro, tendo em vista que os comprimidos quase sempre sofrem algumas conseqüências, decorrentes desde a sua produção à administração pelo paciente. Comprimidos submetidos a esse teste são aceitáveis perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso (TOMASI, 2013).

3.4.4 Teste de desintegração

O teste de desintegração é executado com o objetivo de determinar o tempo necessário para que ocorra a desintegração dos comprimidos. Caso eles não se desintegrem no tempo preconizado, podem ocorrer alguns problemas na biodisponibilidade e absorção, influenciando assim diretamente na produção do efeito terapêutico do fármaco (DIAS, 2018).

3.4.5 Teste de dissolução

O teste de dissolução é utilizado para medir o tempo necessário para que uma determinada substância fique contida na solução, sob um conjunto determinado de condições, é um teste *in vitro*. Esse teste pretende determinar a velocidade de dissolução da substância, sendo considerado de grande importância para orientar-se sobre a biodisponibilidade (SILVA, 2013).

3.4.6 Doseamento

O teste de doseamento é realizado para observar se a concentração do medicamento está de acordo com a dose indicada pelo fabricante, pois sendo alteradas as dosagens corretas do fármaco não terá sucesso na terapia e até mesmo ocorra efeitos adversos (DIAS, 2018).

3.4.7 Uniformidade de Dose Unitária.

Este ensaio é realizado com o objetivo de analisar se unidades de um medicamento do mesmo lote possuem a quantidade de fármaco próximo da declarada, analisando assim se há uniformidade nas concentrações dos fármacos analisados, desta forma assegurando que será feita a administração de doses corretas (BRASIL, 2019).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESCRIÇÃO DO PROJETO

O presente trabalho teve como objetivo uma pesquisa experimental quali-quantitativa do tipo descritiva que foi realizada no Laboratório Multidisciplinar VIII das Faculdades Nova Esperança – FACENE. Para essa produção, foram utilizados os métodos farmacopeicos e complementares disponíveis na literatura aplicados às formas farmacêuticas, destinadas à garantia de qualidade, eficácia e segurança do medicamento finalizado.

4.2 MATERIAL

4.2.1 Matérias-primas

- Aerosil Lote: 2003021220 (Êxodo Científica);
- Água destilada;
- Álcool etílico;
- Celulose - Lote: 2002181030 (Êxodo Científica);
- Croscarmelose - Lote: 036276 (ValdeQuímica);
- Estearato de magnésio - Lote: 1906042663 (Êxodo Científica);
- Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) - Lote: 20K25-B023-070568 (InfinityPharma);
- Lauril Sulfato de sódio - Lote: 849152 (Inlab);
- Losartana potássica genérico - Lote: L1Y8781;
- Losartana potássica - Lote: 20C24-B012-0605 (Fagron).

4.2.2 Equipamentos e vidrarias

- Balança analítica (Bel[®], modelo M214AIH);
- Balão volumétrico de 100 ml;
- Banho de Ultrassom;
- Bastão de vidro;
- Becker 100 ml;
- Compressora monopunção (modelo Excêntrica);

- Desintegrador (ETHIK[®], modelo 301D);
- Dissolutor (ETHIK[®], modelo 301AC);
- Durômetro (modelo TBH 125, Erweka[®]);
- Espectrofotômetro Ultravioleta-Visível (UV-Vis) (PHOX UV12, modelo UV12(190-1020));
- Estufa;
- Friabilômetro (ETHIK[®], modelo 300D);
- Gral;
- Misturador em V;
- Pistilo;
- Proveta graduada 100 ml;
- Tamisador;
- Vidro de relógio.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Desenvolvimento dos comprimidos de liberação controlada

Foram obtidas formulações de comprimidos de liberação controlada de losartana potássica 50 mg, utilizando o modo de planejamento fatorial qualitativo em que foram avaliadas 3 diferentes composições.

Inicialmente, foram pesados todos os excipientes em uma balança analítica e misturados manualmente utilizando grau e pistilo até a obtenção de um pó homogêneo (SOUZA, 2019). Em seguida foram submetidas à tamisação, misturador de copos e compressão direta (POSSATO *et al.*, 2016).

4.3.2 Controle de qualidade físico-químico das formas farmacêuticas

4.3.2.1 Aspectos macroscópicos

Foi examinado o aspecto macroscópico de 20 comprimidos de losartana potássica, levando em consideração quanto à: forma, odor, uniformidade de coloração, ausência ou presença de comprimidos quebrados ou trincados e qualquer outra alteração aparente (SOUSA, 2017).

4.3.2.2 Determinação de peso

Para a determinação de peso foram pesados 20 comprimidos de losartana potássica 50mg em uma balança analítica, calculando a média das unidades do lote, podendo ser tolerado, no máximo, duas unidades fora do limite específico preconizado na farmacopeia brasileira 6ª edição, porém nenhum poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para o peso médio de 80 mg ou menos, o limite de variação é de $\pm 10,0\%$; mais que 80 mg e menos que 250 mg, o limite é de $\pm 7,5\%$ e para o os de 250 mg ou mais é indicado o limite de $\pm 5\%$ (BRASIL, 2019).

4.3.2.3 Teste de dureza

O teste de dureza foi realizado utilizando 10 comprimidos, sendo testados um por vez, sempre obedecendo a mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação), eliminando assim qualquer resíduo superficial antes da determinação. Em seguida foi expressado o resultado da média dos valores obtidos na determinação, sendo o resultado deste teste apenas informativo (BRASIL, 2019).

4.3.2.4 Teste de friabilidade

Para o teste de friabilidade foram pesados 20 comprimidos, com exatidão, e introduzidos no friabilômetro, sendo ajustado a velocidade para 25 rotações por minuto e durante 4 minutos de teste. Ao fim do tempo foram removidos quaisquer resíduos de pó da superfície dos comprimidos e pesados novamente. Tendo em vista que ao final do teste nenhum comprimido pode estar quebrado, lascado, rachado ou partido, sendo considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso. Caso o resultado for duvidoso ou a perda for maior ao limite estabelecido, o teste pode ser repetido por mais duas vezes, considerando a avaliação do resultado médio das três determinações (BRASIL, 2019).

4.3.2.5 Desintegração

Para o teste de desintegração foram utilizados 6 comprimidos, sendo cada um deles posicionados em um dos seis tubos do suporte do equipamento, seguido da

adição de um disco a cada tubo e sendo utilizada a água a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão por 30 minutos no equipamento. Ao final do tempo especificado, o movimento da cesta foi interrompido e observou-se o material contido em cada tubo, onde todos os comprimidos deveriam estar completamente desintegrados.

Caso não ocorra a desintegração adequada devido à aderência aos discos, o teste deve ser repetido com outros seis comprimidos sem os discos. O limite de tempo estabelecido como critério geral para a desintegração é de 30 minutos para comprimidos não revestidos (BRASIL, 2019).

4.3.2.6 Doseamento

Para o doseamento do teor de losartana potássica nos comprimidos de liberação controlada obtidos, foi empregada a metodologia analítica por espectrofotometria baseado nos parâmetros estabelecidos pela Farmacopeia americana. Os comprimidos devem apresentar teor de 95-105% de losartana potássica (USP, 2012). O ensaio foi realizado em triplicata.

Foram utilizados 20 comprimidos devidamente triturados. Em seguida, uma alíquota do pó obtido, equivalente a 50 mg de losartana potássica, foi retirada. O material foi transferido para balão volumétrico de 100 mL com o auxílio de 50 mL de água purificada. Imediatamente, o balão foi submetido a banho ultrassônico por 20 minutos. Posteriormente, o volume foi completado com mesmo solvente, a amostra foi homogeneizada e filtrada. Uma fração de 1 mL do filtrado, foi transferida para outro balão volumétrico de 100 mL e diluída com o mesmo solvente.

Uma curva de calibração foi criada em condições semelhantes ao preparo das amostras, obtendo-se um intervalo de quantificação de 1 – 25 $\mu\text{g/mL}$.

A quantidade de losartana potássica nos comprimidos foi determinada através da aferição das leituras de absorbância obtidas na solução amostra e nas soluções padrão, em um comprimento de onda de 256 nm. A água foi utilizada no ajuste do zero (USP, 2012).

4.3.2.7 Teste de dissolução

Para a avaliação do perfil de liberação do ativo em estudo, foram utilizados os parâmetros estabelecidos para o ensaio de dissolução de comprimidos de losartana potássica disponível na Farmacopeia americana (USP, 2012).

O teste foi realizado com o auxílio de um dissolutor, contendo 900 mL de água em cada cuba, utilizando o aparato de pás a uma agitação de 50 rpm. Para fins de comparação, foi utilizado um medicamento genérico contendo o princípio ativo losartana potássica na concentração de 50 mg. Sendo o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida o mínimo de 75% (Q) da quantidade declarada de losartana potássica. Alíquotas de 5 mL foram coletadas nos tempos 1, 3, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 300, 420 e 540 minutos para os comprimidos de liberação controlada e 1, 3, 5, 10, 20 e 30 para o comparador genérico.

As amostras foram filtradas e diluídas em água para realizado da medição das absorbâncias no comprimento de onda de 256 nm. A água purificada foi utilizada para ajuste do zero (USP, 2012).

4.3.2.8 Uniformidade de dose unitária

Foram pesados individualmente dez comprimidos de cada apresentação. De acordo com o resultado de doseamento e do peso unitário de cada comprimido, onde foi estimado a quantidade do componente ativo em cada unidade e os resultados foram apresentados individualmente em porcentagem da quantidade declarada. Para as formulações propostas, foram utilizadas as metodologias de uniformidade de conteúdo (UC) e variação de peso (VP) descritas no compêndio oficial. Em seguida, foi calculado o Valor de Aceitação (VA) (BRASIL, 2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO

A avaliação de diferentes proporções dos excipientes, permitiu a definição de três formulações de comprimidos de liberação controlada que foram empregadas (F1, F2 e F3) no presente estudo. A losartana potássica 50 mg foi utilizada como princípio ativo e os demais constituintes estão descritos na tabela 2.

Tabela 2: Formulação dos comprimidos de losartana potássica.

	F1	F2	F3	Função farmacotécnica
Losartana Potássica	25%	25%	25%	Princípio ativo
HPMC	10%	20%	50%	Diluente com controle de liberação
Celulose Microcristalina 102	59%	49%	19%	Agente diluente
Croscarmelose sódica	3%	3%	3%	Agente desintegrante
Aerosil®	0,5%	0,5%	0,5%	Agente deslizante
Estearato de Magnésio	1%	1%	1%	Agente lubrificante
Lauril sulfato de sódio	1,5%	1,5%	1,5%	Agente molhante

Fonte: Dados da pesquisa.

5.2 ASPECTOS MACROSCÓPICOS

Foram avaliados os aspectos macroscópicos de 20 comprimidos de cada formulação, sendo que todos eles apresentaram formatos arredondados uniformes, sulcados e coloração branca dentro da normalidade sem a presença de comprimidos manchados, quebrados ou trincados. Os comprimidos obtidos podem ser observados na figura 3.

Figura 3: Comprimidos desenvolvidos de liberação controlada de losartana potássica 50 mg da F2.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 DETERMINAÇÃO DE PESO MÉDIO

Os valores obtidos para a determinação de peso médio foram expressados na tabela 3, bem como a faixa de variação, demonstrando que todas as formulações estavam dentro das especificações preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, sem nenhum comprimido fora da faixa.

Tabela 3: Peso médio dos comprimidos de losartana potássica.

Comprimidos (20)	PESO MÉDIO		
	F1	F2	F3
1	0,1992	0,1952	0,1958
2	0,1961	0,2013	0,1967
3	0,2043	0,1984	0,2001
4	0,2047	0,2024	0,1906
5	0,2111	0,1972	0,2021
6	0,1999	0,2038	0,1987
7	0,1997	0,1972	0,2021
8	0,1985	0,1963	0,2045
9	0,1946	0,1965	0,1903
10	0,1985	0,1976	0,2024
11	0,2031	0,2091	0,2034
12	0,1988	0,1993	0,1972
13	0,2011	0,1980	0,1895
14	0,1933	0,2100	0,2052
15	0,1945	0,1971	0,1921
16	0,1928	0,2034	0,2045
17	0,2031	0,1952	0,1938
18	0,2090	0,2028	0,1977
19	0,2012	0,2023	0,1983
20	0,1982	0,1935	0,2086
Peso Médio (g)	0,2001	0,1998	0,1987
Variação Máxima (g)	0,2151	0,2148	0,2136

Varição Mínima (g)	0,1851	0,1848	0,1838
---------------------------	--------	--------	--------

Legenda: g: gramas.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em pesquisa feita por Royo *et al.* (2014), foram avaliados o peso médio de 3 amostras de comprimidos de losartana potássica 50mg (cada amostra contendo 20 comprimidos) e foi possível verificar que todos as unidades avaliadas estavam dentro do padrão estabelecido, corroborando com os resultados detectados no presente estudo e comprovando a eficácia do teste.

Em um estudo realizado por Nascimento *et al.* (2016), utilizando aprazolam 0,5 mg, foi possível observar resultados satisfatórios dentro do limite aceitável para comprimidos de peso médio individual de 80 mg a 250 mg que se assemelham-se aos resultados apresentados na tabela acima, onde todos apresentaram pesos aceitáveis.

A realização deste ensaio é de extrema importância, pois a fórmula de cada medicamento é embasada no peso da forma farmacêutica, no qual pode influenciar, diretamente, na concentração do princípio ativo de cada unidade sendo capaz de haver ou não uniformidade nessas concentrações (CLETO, 2012).

5.4 TESTE DE DUREZA

Os resultados obtidos nesse ensaio têm valor informativo não possuindo especificação segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, e o valor necessário para esmagá-los foi registrado na tabela 4.

Tabela 4: Resultados do teste de dureza.

Amostra	Dureza (N)		
	F1	F2	F3
1	66	79	91
2	74	82	90
3	72	80	90
4	68	83	92
5	69	79	91
6	73	85	88
7	74	81	89
8	67	82	91
9	69	83	92
10	72	80	90
Média	70,4	81,4	90,4

Legenda: N: Newtons

Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores obtidos nesse ensaio tiveram como critério de aprovação a Farmacopeia Brasileira 4ª edição (1988) que preconiza o valor mínimo de 30N ou 3Kg/F para dureza. Ao avaliar os dados apresentados na tabela, foi possível verificar que todos os comprimidos das apresentações desenvolvidas (F1, F2 e F3) exibiram valores acima dos limites mínimos recomendados, demonstrando resistência mecânica satisfatória.

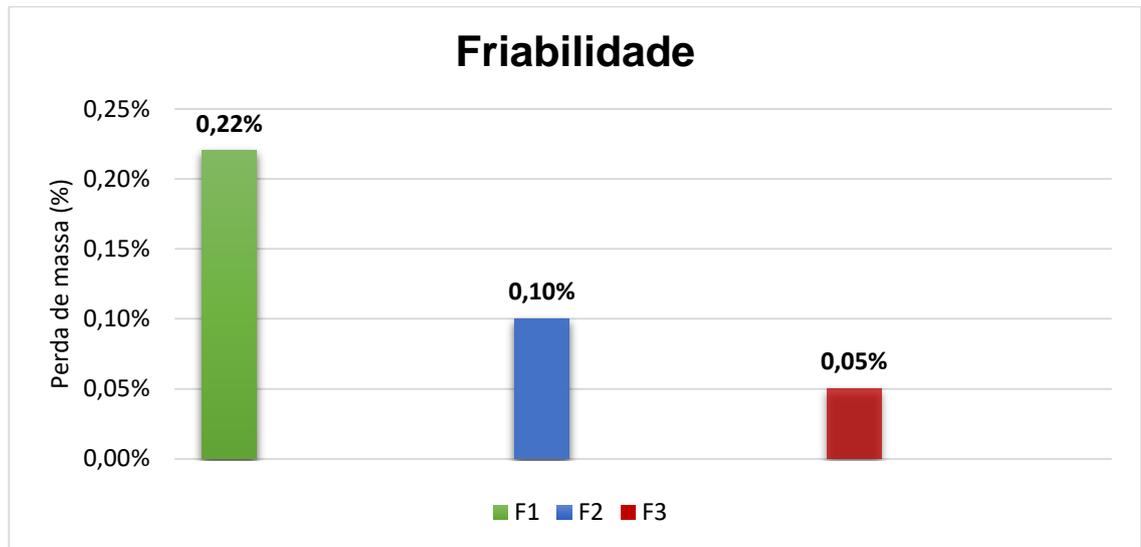
Um estudo realizado por Peixoto *et al.* (2005), verificou-se a dureza de comprimidos de captopril, sendo todos rompidos com uma força acima de 30N, assemelhando-se aos resultados obtidos no estudo. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade, dessa forma, quanto maior for a sua dureza, menor será a sua porosidade. Essas alterações podem influenciar diretamente nas características de liberação do fármaco para o meio (KUROVSKI; DE OLIVEIRA, 2018)

Os valores crescentes de dureza observados nas formulações $F1 < F2 < F3$, podem estar associados ao aumento do conteúdo do derivado de celulose hidroxipropilmetilcelulose, visto que condições semelhantes de compressão foram utilizadas para a produção dos mesmos.

Diversos estudos indicam que os polímeros de celulose como a carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilcelulose, entre outros, apresentam características aglutinantes quando utilizados solubilizados no processo de granulação úmida ou aplicados na forma de pó (LIMA NETO; PETROVICK, 1997; GUO *et al.*, 1998; DÜRIG; KARAN, 2019). Esta característica, promove o aumento da resistência mecânica, com conseqüente diminuição da porosidade dos comprimidos e quando utilizados em proporções acima de 80% podem impactar severamente na dissolução dos mesmos (DESAI *et al.*, 2006).

5.5 TESTE DE FRIABILIDADE

Após a realização do teste de friabilidade pode-se verificar os resultados expressos no gráfico abaixo.

Gráfico 1: Resultados dos ensaios de friabilidade.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao observar o gráfico 1, pode-se verificar que as amostras F1, F2 e F3 tiveram perdas de 0,22%, 0,10% e 0,05%, respectivamente. Sendo assim, todas as amostras estão dentro do limite especificado, que preconiza que as amostras podem ter perda igual ou inferior à 1,5% de massa (BRASIL, 2019a).

Em um estudo realizado por Bittencourt (2020), onde foram avaliados os aspectos físico-químicos de comprimidos contendo 50mg de losartana potássica, foi possível observar que as amostras de comprimidos utilizadas apresentaram perdas de massa inferiores ao limite estabelecido, podendo, assim, assegurar sua resistência mecânica em suportar a abrasão (choque ou atrito) durante os processos de revestimentos, tanto no acondicionamento e no transporte como também no manuseio do paciente. Os resultados observados pelo autor corroboram os achados no presente estudo.

Este ensaio avalia a resistência mecânica dos comprimidos ao longo do trajeto por onde eles passam até chegar ao paciente. Portanto avaliação da perda de massa revela a habilidade do comprimido de resistir ao atrito durante todo o manuseio, acondicionamento e transporte. Uma alta friabilidade, ocasionada por essa perda de peso, é capaz de provocar a redução do princípio ativo, comprometendo a qualidade do medicamento (FERREIRA, 2018).

Ao comparar os dados de dureza obtidos neste estudo aos resultados de friabilidade, é possível correlacionar a maior resistência mecânica dos comprimidos

contendo a formulação F3 aos menores índices de friabilidade. De modo inverso, quanto menor for o nível de dureza do comprimido, maior será o seu desgaste.

5.6 DESINTEGRAÇÃO

Os resultados obtidos no teste de desintegração estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados do teste de desintegração.

Amostras	Tempo de Desintegração (min.)
F1	12 minutos e 17 segundos
F2	26 minutos e 30 segundos
F3	>60 minutos

Fonte: Dados da pesquisa.

Na determinação do tempo de desintegração, pode-se constatar que das duas amostras, a F3 apresentou maior tempo para total desintegração, ultrapassando o limite estabelecido para a forma farmacêutica em questão (30 minutos). Ademais, quando submetida à avaliação de dissolução, foi possível verificar a liberação total do princípio ativo acima de 24 horas. Desta forma, optou-se pela descontinuidade dos testes e demais avaliações da referida composição (HPMC 50%).

Os comprimidos obtidos das formulações F1 e F2, apresentaram tempos inferiores ao limite recomendado, demonstrando que as amostras estão adequadas para a continuidade dos ensaios.

Em uma pesquisa realizada por Silva *et al.* (2018), foram utilizados comprimidos de losartana potássica tendo os resultados satisfatórios, visto que as amostras desintegraram antes do tempo descrito, corroborando com os resultados obtidos para F1 e F2.

Estes resultados (F1 e F2) também se assemelham com os dados obtidos em um estudo realizado por Miranda *et al.* (2021), em que comprimidos de dipirona foram utilizados como amostra, desintegrando-se em menos de 30 minutos.

Esse teste está diretamente relacionado à absorção, biodisponibilidade e ação terapêutica do medicamento. A maior compactação do pó ou granulado, pode influenciar na liberação do fármaco, de modo que interfira no tempo de desintegração (PEREIRA *et al.*, 2020).

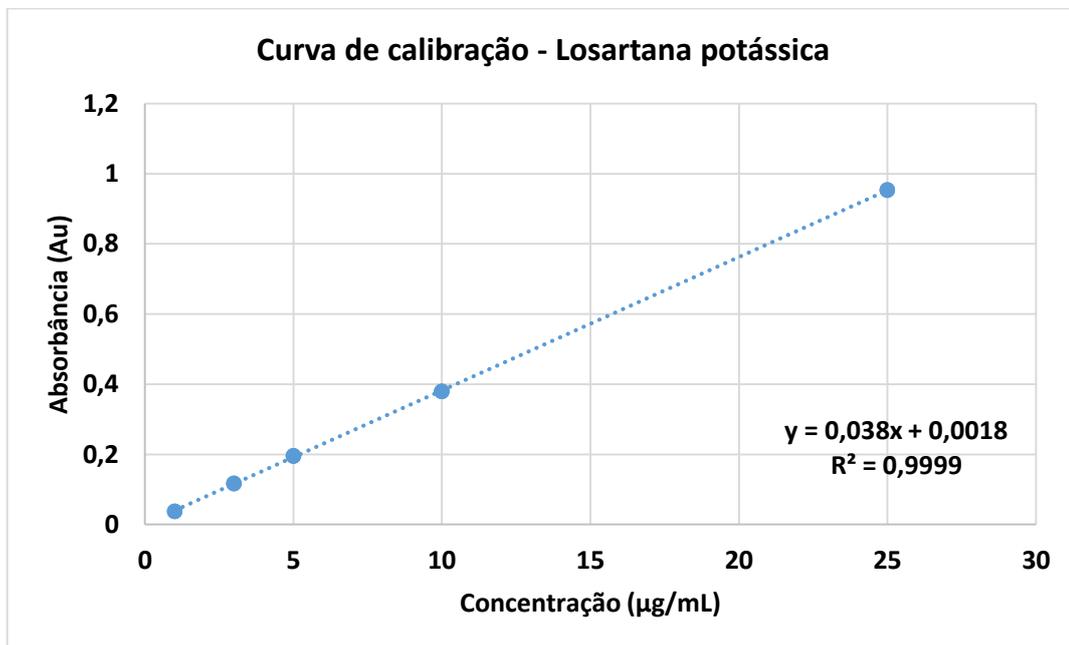
5.7 DOSEAMENTO

A partir das absorvâncias das soluções padrão, montou-se o gráfico da curva de calibração, que é representado pelo Gráfico 2, contendo a curva analítica que apresenta a correlação da absorvância em função da concentração do analito, assim como a linha de tendência obtida por regressão linear.

A equação de reta encontrada ($y = 0,038x + 0,0018$) permitiu a definição do R^2 que representa o valor do coeficiente de determinação da regressão. Este dado equivale ao percentual da variação total do Y, que é a absorvância, explicado pela variação do X, que é a concentração.

Como pode ser observado no Gráfico 2, o aumento das absorvâncias é linear com o aumento da concentração, assim como os valores de R^2 estão acima de 0,99 (0,9999), existindo a correlação linear entre a absorvância e concentração, obedecendo então à Lei de Lambert-Beer.

Gráfico 2: Curva de calibração da Losartana Potássica.



Fonte: Dados da pesquisa.

Neste ensaio foram avaliados, em triplicata, os teores dos comprimidos de Losartana Potássica referentes a F1, F2 e medicamento genérico, levando em consideração as especificações estabelecidas pela USP (2012) no qual, cada amostra deve conter no mínimo 95% e no máximo 105% de teor do princípio ativo presente na formulação. Os resultados estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados do ensaio de Doseamento.

DOSEAMENTO				
Amostra	Abs	Concentração (mcg/mL)	Teor (%)	Concentração (mg/comp)
F1	0,195	5,08	101,68	50,84
F1	0,190	4,95	99,05	49,53
F1	0,192	5,01	100,11	50,05
MÉDIA		5,01	100,28	50,14
F2	0,193	5,03	100,63	50,32
F2	0,196	5,11	102,21	51,11
F2	0,189	4,93	98,53	49,26
MÉDIA		5,02	100,46	50,23
Genérico	0,194	5,06	101,16	50,58
Genérico	0,192	5,01	100,11	50,05
Genérico	0,195	5,08	101,68	50,84
MÉDIA		5,05	100,98	50,49

Legenda: Abs: Absorbância, mcg/mL: microgramas por mililitro, %: porcentagem, mg/comp.: miligramas por comprimido.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao analisar os dados da tabela acima, é possível notar que todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios no ensaio de doseamento, sendo assim, nenhuma está fora da faixa especificada descrita na monografia do medicamento, concluindo-se, dessa forma, que nenhuma amostra apresentou quantidade superior ou inferior da declarada de fármaco presente na formulação.

Em estudo realizado por Frota (2019), utilizando comprimidos de losartana potássica 50mg, foi possível verificar que os resultados ratificam os apresentados acima, inseridos na faixa de teor permitida (95% a 105%), comprovando assim a eficácia do teste.

De acordo com Heinzen, Miranda, Hoscheid (2020), o ensaio de doseamento é de extrema importância visto que a administração de um medicamento dentro da faixa estabelecida de teor garante a constância do efeito terapêutico. Uma concentração de ativo acima ou abaixo da especificação podem provocar ausência da ação farmacológica ou causar efeitos tóxicos no paciente.

5.8 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Os resultados do teste de dissolução estão apresentados nas tabelas (7,8,9,10,11 e 12) e gráficos (3,4,5 e 6).

Tabela 7: Perfil de dissolução da F1.

PERFIL DISSOLUÇÃO F1						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância
1	0,008	0,007	0,007	0,008	0,006	0,008
3	0,012	0,013	0,012	0,015	0,010	0,013
5	0,021	0,023	0,020	0,025	0,018	0,022
10	0,030	0,032	0,029	0,032	0,027	0,031
20	0,046	0,045	0,044	0,045	0,043	0,047
30	0,065	0,066	0,063	0,069	0,063	0,065
45	0,080	0,082	0,078	0,083	0,075	0,085
60	0,097	0,099	0,095	0,099	0,095	0,100
90	0,121	0,119	0,123	0,121	0,119	0,123
120	0,155	0,157	0,153	0,158	0,150	0,158
150	0,178	0,179	0,178	0,177	0,176	0,180
240	0,195	0,193	0,194	0,195	0,192	0,196

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 8: Perfil de dissolução da F1.

PERFIL DISSOLUÇÃO F1						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	%	%	%	%	%	%
1	3,26	2,74	2,74	3,26	2,74	2,74
3	5,37	5,89	5,37	5,37	5,89	5,37
5	10,11	11,16	9,58	10,11	11,16	9,58
10	14,84	15,89	14,32	14,84	15,89	14,32
20	23,26	22,74	22,21	23,26	22,74	22,21
30	33,26	33,79	32,21	33,26	33,79	32,21

45	41,16	42,21	40,11	41,16	42,21	40,11
60	50,11	51,16	49,05	50,11	51,16	49,05
90	62,74	61,68	63,79	62,74	61,68	63,79
120	80,63	81,68	79,58	80,63	81,68	79,58
150	92,74	93,26	92,74	92,74	93,26	92,74
240	101,68	100,63	101,16	101,68	100,63	101,16

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 9: Perfil de dissolução da F2.

PERFIL DISSOLUÇÃO F2						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância
1	0,005	0,005	0,005	0,004	0,006	0,005
3	0,009	0,008	0,009	0,009	0,008	0,008
5	0,014	0,014	0,015	0,014	0,013	0,015
10	0,018	0,017	0,018	0,019	0,017	0,018
20	0,023	0,021	0,021	0,024	0,022	0,021
30	0,027	0,027	0,028	0,027	0,026	0,027
45	0,037	0,034	0,037	0,035	0,035	0,036
60	0,044	0,044	0,046	0,045	0,044	0,046
90	0,060	0,059	0,061	0,061	0,058	0,060
120	0,089	0,088	0,089	0,088	0,090	0,089
150	0,110	0,107	0,112	0,108	0,107	0,109
300	0,168	0,166	0,167	0,167	0,165	0,166
420	0,188	0,188	0,190	0,187	0,191	0,190
480	0,196	0,196	0,197	0,195	0,195	0,196

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 10: Perfil de dissolução da F2.

PERFIL DISSOLUÇÃO F2						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	%	%	%	%	%	%
1	1,70	1,63	1,70	1,70	1,63	1,70
3	3,66	3,39	3,86	3,66	3,39	3,86
5	6,37	6,51	6,71	6,37	6,51	6,71
10	8,41	8,13	8,47	8,41	8,13	8,47
20	11,25	10,24	9,96	11,25	10,24	9,96
30	13,42	13,35	14,03	13,42	13,35	14,03
45	18,30	16,74	18,78	18,30	16,74	18,78
60	22,30	22,37	23,25	22,30	22,37	23,25
90	30,70	30,03	31,04	30,70	30,03	31,04
120	45,75	45,48	46,02	45,75	45,48	46,02
150	57,21	55,51	57,95	57,21	55,51	57,95
300	87,37	86,21	86,69	87,37	86,21	86,69
420	98,21	98,21	98,89	98,21	98,21	98,89
480	102,21	102,21	102,82	102,21	102,21	102,82

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11: Perfil de dissolução do medicamento genérico contendo losartana potássica.

PERFIL GENÉRICO						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância	Absorbância
1	0,008	0,008	0,009	0,008	0,008	0,009
3	0,057	0,058	0,063	0,059	0,060	0,061
5	0,119	0,120	0,121	0,120	0,120	0,120
10	0,154	0,155	0,155	0,155	0,155	0,155
20	0,179	0,179	0,183	0,180	0,181	0,182
30	0,194	0,192	0,193	0,193	0,194	0,193

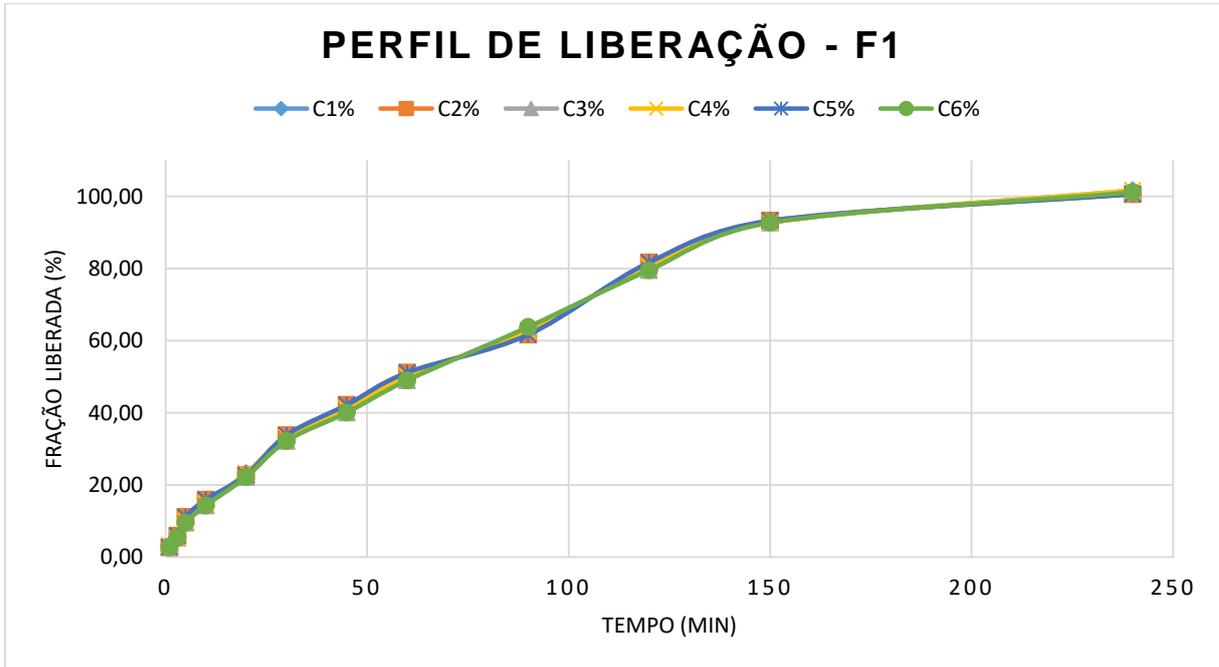
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 12: Perfil de dissolução do medicamento genérico contendo losartana potássica.

PERFIL GENÉRICO						
	CUBA 1	CUBA 2	CUBA 3	CUBA 4	CUBA 5	CUBA 6
Tempo (MIN)	%	%	%	%	%	%
1	3,19	3,39	3,86	3,46	3,53	3,66
3	29,08	29,62	32,33	30,37	30,70	31,38
5	61,81	61,95	62,56	62,09	62,22	62,36
10	80,11	80,86	80,59	80,52	80,39	80,59
20	93,13	93,13	95,30	93,87	94,21	94,62
30	101,06	100,04	100,79	100,65	100,92	100,72

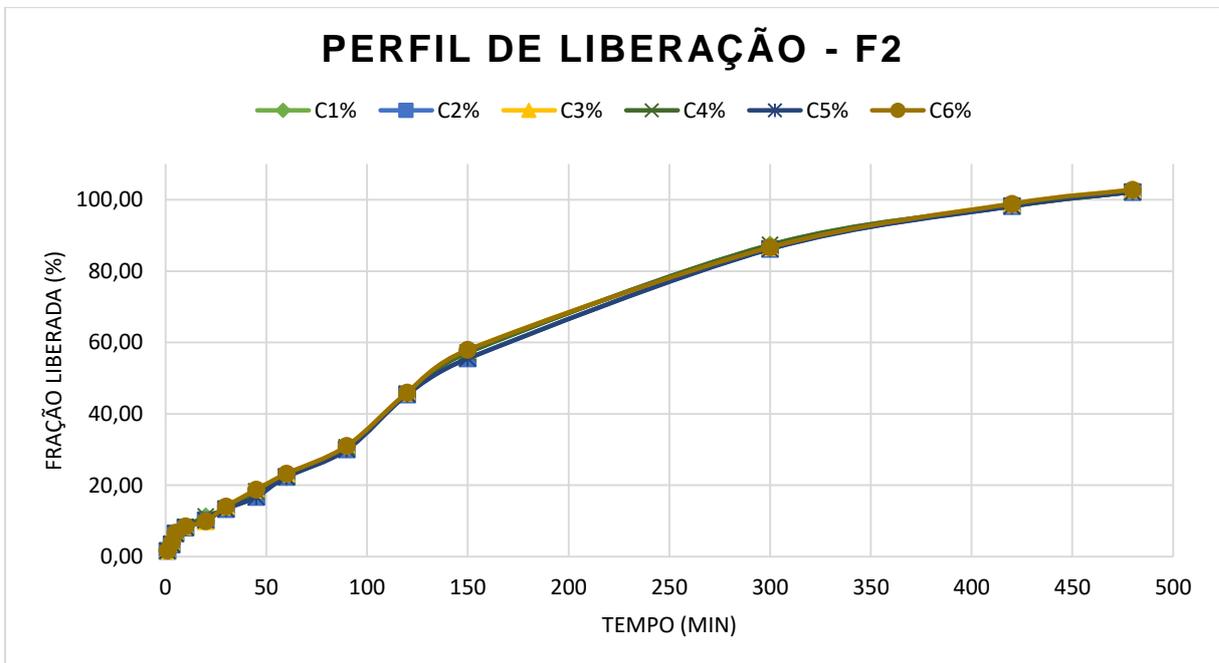
Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 3: Perfil de liberação da F1 em relação ao tempo.



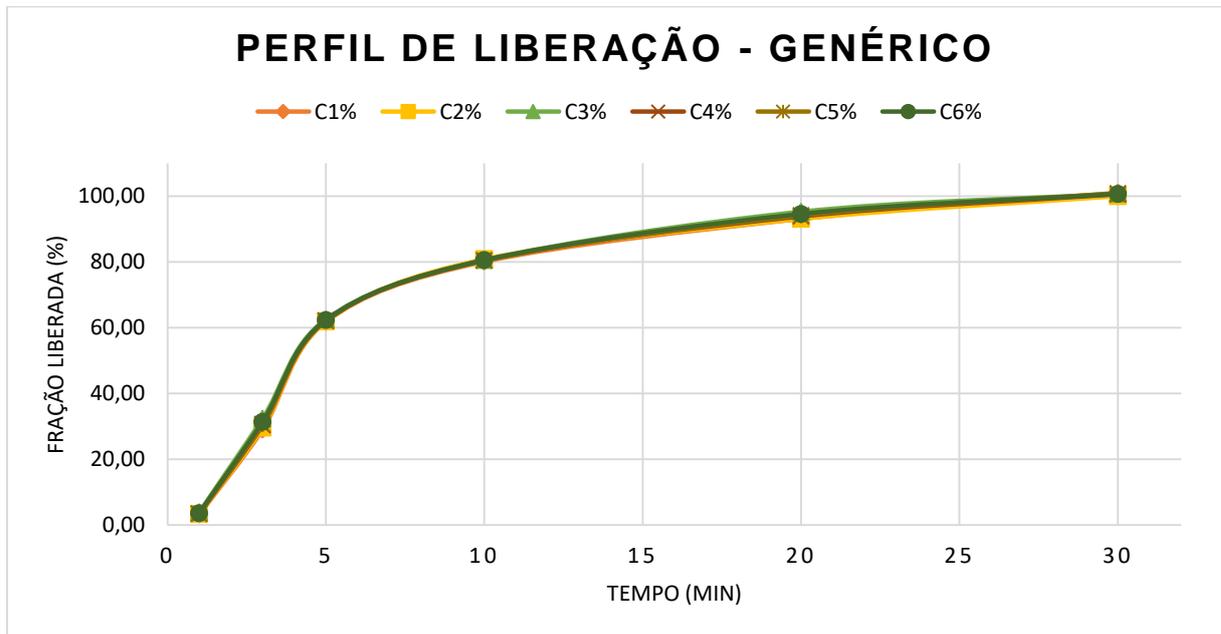
Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 4: Perfil de liberação da F2 em relação ao tempo.



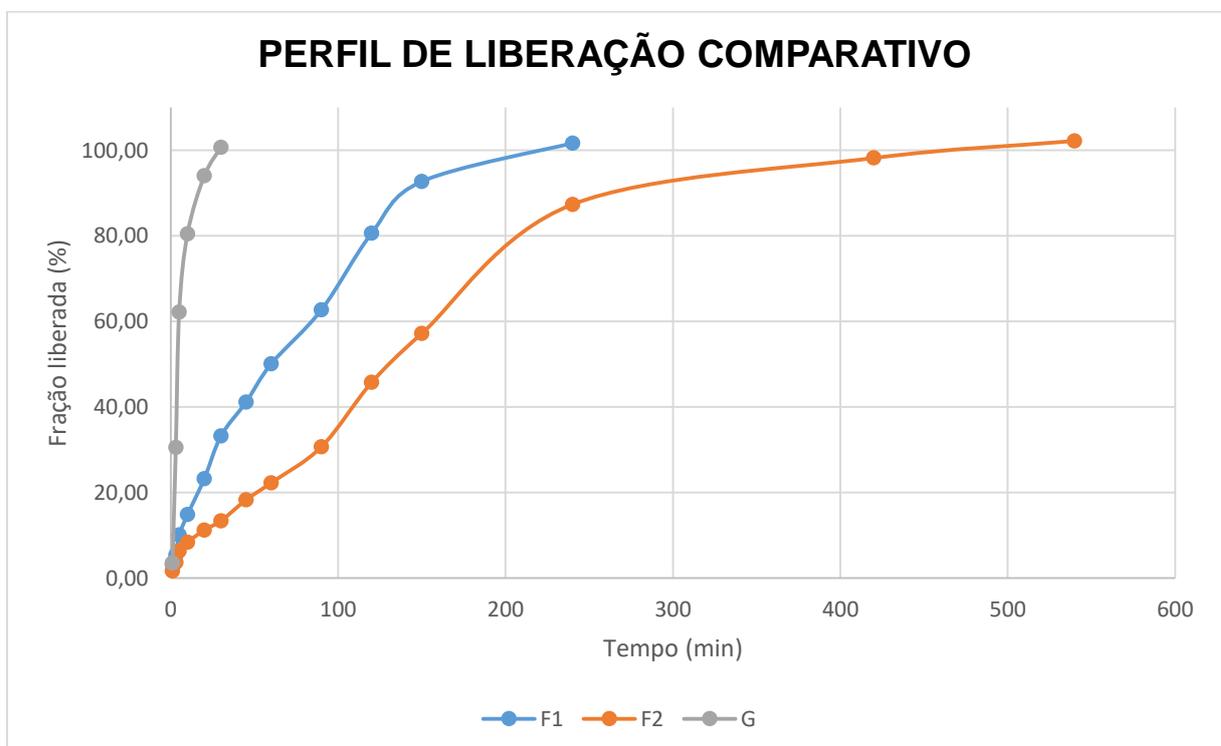
Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 5: Perfil de liberação do medicamento genérico em relação ao tempo.



Fonte: Dados da pesquisa.

Gráfico 6: Perfil comparativo de liberação das formulações F1, F2 e genérico em relação ao tempo.



Fonte: Dados da pesquisa.

Após a análise dos dados, foi possível traçar as curvas de liberação das referidas formulações propostas, bem como, avaliar o perfil do medicamento genérico contendo o princípio ativo em estudo.

Ao avaliar as curvas, verificam-se diferentes perfis de liberação. O medicamento genérico sofre processo de dissolução rapidamente liberando todo o conteúdo do fármaco em 30 minutos. Já as formulações contendo HPMC, apresentaram valores de 33,26% para F1 e 13,42% para F2 neste mesmo tempo. Estes resultados indicam a capacidade de liberação controlada do insumo presente nas fórmulas.

Ainda foi possível notar que os comprimidos contendo 10% de HPMC liberaram todo o princípio ativo em torno de 4 horas após o início do teste. Enquanto os comprimidos contendo 20%, levaram cerca de 8 horas, confirmando a possibilidade de uso desta composição para desenvolvimentos futuros contendo demais ativos.

Este comportamento ocorre devido à presença do HPMC, na formulação proposta, que é um polímero hidrofílico com capacidade de intumescimento e que após a hidratação, desenvolve uma camada gelatinosa na superfície do comprimido, exercendo um efeito no controle da cinética de liberação do fármaco, impedindo assim a rápida liberação deste, controlando a penetração de água e retardando a liberação do fármaco (SANTOS, 2011).

Durante a revisão de literatura, não foram localizados estudos acerca da liberação controlada de losartana, caracterizando o trabalho em questão como sendo pioneiro na proposta.

Em uma pesquisa realizada por Bicheri (2010) utilizando a zidovudina para o desenvolvimento de comprimidos de liberação controlada, contendo HPMC em diferentes concentrações (12,50%, 18,75% e 25%), foi possível verificar que, dentre essas, a que mais se assemelha aos resultados obtidos no presente estudo é a concentração de 12,50%. Nesta condição, a liberação total da zidovudina ocorreu após 360 minutos, enquanto as demais concentrações do polímero forneceram resultados superiores a mais de 24 horas para que se fosse possível obter a taxa de liberação desejada.

5.9 UNIFORMIDADE DE DOSE

Os resultados obtidos após a realização do teste estão registrados nas tabelas 13 e 14.

Tabela 13: Resultados do teste de uniformidade de dose da formulação F1.

UNIFORMIDADE F1						
Amostra	Peso (g)	Abs	Concentração (mcg/mL)	Concentração (mg/comp)	UC (%)	VP (%)
1	0,1984	0,198	5,16	51,63	103,26	99,28
2	0,2044	0,190	4,95	49,53	99,05	102,28
3	0,1999	0,194	5,06	50,58	101,16	100,03
4	0,2014	0,191	4,98	49,79	99,58	100,78
5	0,1966	0,191	4,98	49,79	99,58	98,38
6	0,1978	0,192	5,01	50,05	100,11	98,98
7	0,1987	0,195	5,08	50,84	101,68	99,43
8	0,2035	0,199	5,19	51,89	103,79	101,83
9	0,2029	0,201	5,24	52,42	104,84	101,53
10	0,2001	0,193	5,03	50,32	100,63	100,13
Media	0,2004	0,190	5,07	50,68	101,37	100,26
DP	0,0026	0,004	0,099	0,994	1,988	1,306
DPR	1,3023	1,94	1,96	1,96	1,96	1,30
VA					3,34	2,86

Legenda: Abs: Absorbância, mcg/ml: microgramas por mililitro, %: porcentagem, mg/comp.:

miligramas por comprimido, DP: desvio padrão, DPR: desvio padrão relativo, VA: valor de aceitação.

Tabela 14: Resultados do teste de uniformidade de dose da formulação F2.

UNIFORMIDADE F2						
Amostra	Peso (g)	Abs	Concentração (mcg/mL)	Concentração (mg/comp)	UC (%)	VP (%)
1	0,1906	0,186	4,85	48,47	96,95	96,66
2	0,2021	0,191	4,98	49,79	99,58	102,49
3	0,1987	0,189	4,93	49,26	98,53	100,76
4	0,2021	0,186	4,85	48,47	96,95	102,49
5	0,2045	0,188	4,90	49,00	98,00	103,71
6	0,1903	0,203	5,29	52,95	105,00	96,50
7	0,2024	0,198	5,16	51,63	103,26	102,64
8	0,2034	0,190	4,95	49,53	99,05	103,15
9	0,1972	0,201	5,24	52,42	104,84	100,00
10	0,1895	0,196	5,11	51,11	102,21	96,10
Media	0,1981	0,19	5,03	50,26	100,53	100,45
DP	0,0059	0,006	0,164	1,640	3,280	2,985
DPR	2,9713	3,23	3,26	3,26	3,26	2,97
VA					7,31	6,68

Legenda: Abs: Absorbância, mcg/ml: microgramas por mililitro, %: porcentagem, mg/comp.:

miligramas por comprimido, DP: desvio padrão, DPR: desvio padrão relativo, VA: valor de aceitação.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados expressos na tabela demonstram que os percentuais obtidos durante os ensaios estão dentro do intervalo de teor preconizado pela farmacopeia americana (USP, 2012) para o parâmetro doseamento, que limita entre 95% a 105% de princípio ativo por amostra. Ainda é possível verificar que os baixos valores dos desvios padrões indicam exatidão e precisão nas quantificações para ambas as formulações.

Além disso, verificou-se que os Valores de Aceitações (VAs) obtidos foram inferiores aos limites (<15) preconizados pela farmacopeia brasileira (BRASIL, 2019), o que ressalta a aprovação do teste, garantindo que todas as unidades testadas apresentaram a quantidade declarada de losartana, garantindo a homogeneidade do ativo na formulação.

Ao realizar o estudo comparativo entre as metodologias de uniformidade de conteúdo e variação de peso, foi possível constatar que o primeiro ensaio apresentou valores superiores para as 2 formulações. Este dado, reflete a menor sensibilidade quando se utiliza a medida do doseamento como parâmetro para avaliação de uniformidade do lote, levando-se em consideração o peso individual do comprimido.

Estes resultados assemelham-se aos encontrados no estudo realizado por Pires *et al.* (2017), onde foram avaliadas as uniformidades de conteúdo utilizando o carvedilol. Foi possível constatar que todas as amostras analisadas foram aprovadas nos teores percentuais, ficando inseridas nos valores estabelecidos para essa formulação. Também foram observados VAs inferiores a 15, sendo considerados aprovados para o ensaio.

6 CONCLUSÃO

A proposta do presente trabalho foi desenvolver uma formulação afim de estender a liberação do fármaco com objetivo de melhorar o efeito terapêutico, e favorecer a adesão do paciente ao tratamento.

Os comprimidos foram produzidos por compressão direta, sendo analisados os aspectos macroscópicos individualmente, verificando assim qualidade nas formulações. Em relação ao controle de qualidade foram observados que o peso médio e a desintegração ocorreram de maneira adequada, bem como os testes de resistência mecânica (friabilidade e dureza) que apresentaram resultados satisfatórios.

No tocante ao teste de doseamento, pode-se comprovar que os comprimidos produzidos apresentaram teor de princípio ativo conforme preconizado no compêndio oficial assim como a uniformidade de conteúdo observando baixos valores de desvio padrão e valores de aceitação dentro dos parâmetros estabelecidos.

O perfil de dissolução demonstrou a eficácia de liberação controlada proposta no presente estudo, uma vez que a fração disponível para quantificação do ativo nas formulações F1 e F2 foram superiores aos valores observados com o medicamento genérico, comprovando a possibilidade de uso com um maior tempo de intervalo entre as doses no tratamento de pacientes.

Embora os estudos da formulação F3 não tenham sido continuados, devido a maior quantidade de HPMC presente que influenciou na liberação acima de 24 horas, ela se apresenta como uma possibilidade para pesquisas futuras que envolvam fármacos que necessitem de liberação prolongada por maiores períodos.

De modo geral, os resultados apresentados atestaram a qualidade dos comprimidos obtidos, com aprovação em todos os ensaios por diferentes compêndios utilizados. As formulações F1 e F2 mostraram-se promissoras e reprodutíveis, enquanto a formulação F3 necessita de ensaios posteriores para confirmação das frações liberadas após 24 horas.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, G. O. *et al.*, Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática. **Revista e-ciência**, v.6, n.1, p.5-10, 2018.

ASHAMMAKHI, N. Drug Release: Proper Control to Help Clinical Application. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 1, p. 124-125, 2018.

AZEVEDO, M. L. S. **Estudo inédito de liberação controlada e citotoxicidade do copolímero PMMA-g-PEG 4000 e derivados incorporados com o fármaco benznidazol**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

BARBOSA, R. G. B.; LIMA, N. K.C. Índices de adesão ao tratamento anti-hipertensivo no Brasil e no mundo. **Revista Brasileira Hipertensão**, v.13(1), p. 35 – 38, 2006.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 116, n. 3, p. 516 – 658, 2021.

BICHERI, M. T. L. **Desenvolvimento e avaliação in vitro de comprimidos de liberação modificada para veiculação de zidovudina**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, SP, 2010.

BITTENCOURT, J. P. V. **Equivalência farmacêutica entre losartana potássica 50mg referência e genérico**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Universidade de Uberaba, MG, 2020.

BIZERRA, A.; SILVA, V., Sistemas de liberação controlada: mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, v.3, n.2, p.1-12, 2016.

BOLZAN, B. H. **A evolução da qualidade na indústria farmacêutica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel MBA em Gestão da Qualidade) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, v.2, p. 1056 – 1059, 6ª ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7987json-file-1>>. Acesso em: 14 maio 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, v.1, p. 60 – 85, 6ª ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/7985json-file-1>>. Acesso em: 27 de maio de 2021.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira, 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

CARNEIRO, R. D. **Avaliação da ecotoxicidade da losartana potássica em *daphnia magna* e *desmodesmus subspicatus***. Trabalho de Conclusão de Curso

(Bacharelado em Química) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

CASTRO, M. F. **Formulação e caracterização de sistemas de liberação controlada e vetorizada a partir de P3HB e P3(HB-co-HHx)**. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) – Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF, Campo dos Goytacazes – RJ, 2018.

CLETO, M. P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista, SP, 2012.

DEMONER, M. S.; RAMOS, E. R. P.; PEREIRA, E. R. Fatores associados à adesão ao tratamento anti – hipertensivo em unidade básica de saúde. **ACTA Paulista Enfermagem**, n. especial 1, p.27 – 34, 2012.

DEPONTI, V. B. **Cápsulas de liberação modificada: é possível produzir em Farmácia?**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

DESAI, D.; RINALDI, F.; KOTHARI, S.; PARUCHURI, S.; LI, D.; LAI, M.; FUNG, S.; BOTH, D. Effect of hydroxypropyl cellulose (HPC) on dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets. **Int J Pharm**. V. 3, n. 1-2, p. 40-5, 2006.

DIAS, W. W. A. **Controle de qualidade de comprimidos e solução oral de paracetamol distribuídos na rede pública de saúde dos municípios de Lagarto e Aracaju – SE**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

DÜRIG, T; KARAN, K. Binders in Wet Granulation. In: **Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation**, NARANG, A. S.; BADAWY, S. I. F. (Eds). Academic Press, p. 317-349, 2019.

FAHNING, B. M.; LOBÃO, E. B. **Nanotecnologia aplicada a fármacos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória, 2011.

FERREIRA, I. R. R. **Avaliação da qualidade de comprimidos contendo captopril 25mg comercializados no centro-oeste de Minas Gerais**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Química) – Centro Universitário de Formiga, MG, 2018.

FROTA, V. H. **Avaliação quantitativa de losartana potássica (50 mg) em comprimidos de referência, genéricos e similares dispensados nas drogarias do Distrito Federal**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC, DF, 2019.

GONÇALVES, L. V. *et al.* Comparação da resposta terapêutica diante da administração dos medicamentos captopril e losartana potássica em paciente com

hipertensão - relato e estudo de caso clínico farmacológico. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.8, n.14, p.1526, 2012.

GUIMARÃES, G. G. *et al.*, Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.1, 2008.

GUO, J. H.; SKINNER, G. W.; HARCUM, W. W.; BARNUM, P. E. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. **Pharm Sci Technol Today**, v. 1, p. 254–261, 1998.

HEIZEN, C. L.; MIRANDA, N.; HOSCHEID, J. Avaliação da equivalência farmacêutica de comprimidos de dipirona monoidratada 500 mg. **Research, Society and Development**, v.9, n.12, e46491211219, 2020.
<https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/10845>.
 Acesso em: 26 abril de 2021.

KUROVSKI, D.; DE OLIVEIRA, V. B. Pharmaceutical equivalence evaluation in nimesulide tablets. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 3, 2018.

LEITE, D. F. *et al.*, **Avaliação de medicamentos anti-hipertensivos mais dispensados em uma farmácia de Várzea Grande – MT nos últimos três anos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Centro universitário de várzea grande UNIVAG, MT, 2020.

LIMA NETO, S. A.; PETROVICK, P. R. A celulose na farmácia. **Caderno de farmácia**, v. 13, n. 1, p. 19-23, 1997.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.2, 2005.

MACHADO, L. C. *et al.*, Critérios de escolha de fármacos anti-hipertensivos em adultos. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.2, p. 6756 – 6775, 2021.

MAURO, C. P. **Comprimidos de liberação controlada.** 2007, Trabalho de conclusão de curso – CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS FACULDADES METROPOLITANAS UNIDAS, São Paulo, 2007.

MEDEIROS, E. F. C.; MOTA, L. V.; ALVIN, H. G. O. Medicamentos de referência, genérico e similar: avaliação da qualidade dos comprimidos de captopril e enalapril. **Rev. Cient. Sena Aires**. v.8, n.1, p.49-61, 2019.

MENEZES, T. C.; PORTES, L. A.; SILVA, N. C. O. V. Prevalência, tratamento e controle da hipertensão arterial com método diferenciado de busca ativa. **Cad. saúde colet.**, Rio de Janeiro v. 28, n. 3, p. 325-333, 2020 Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2020000300325&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 04 Maio 2021.

MILLER, J. C. *et al.*, Atenção farmacêutica aos idosos hipertensos: um estudo de caso do município de aperibé, RJ. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v.7, n.1, 2016.

MIRANDA, L. F. A., *et al.*, Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos. **REVISTA CIENTÍFICA DO UBM**, v. 23, n. 45, p. 111-127, 2021.

MIRANDA, L. S. **Estudo comparativo entre os processos de obtenção de pellets e sua aplicação na indústria farmacêutica**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Ceilândia, DF, 2014.

MONTEIRO, A. A. F. *et al.* Estudo sobre a adesão ao tratamento de hipertensão arterial sistêmica na UBSF de Três Poços. **Brazilian Journal of health Review**, v.3, n.1, p.1289 – 1305, 2020.

MOREIRA, R. F. **Determinação do perfil farmacocinético de fármacos com ação anti-hipertensiva aplicados à clínica**. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – UNICAMP Universidade Estadual de Campinas, Faculdade De Ciências Médicas, Campinas, 2011.

NASCIMENTO, A. A. do, *et al.*, Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v.28, e.2, p. 98-104, 2016.

NEDER, M. M.; BORGES, A. A. N. Hipertensão arterial sistêmica no Brasil: o que avançamos no conhecimento de sua epidemiologia? **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 13, n. 2, p. 126-133, 2006.

NICOLETTI, C. D.; FRASSON, A. P. Z. FORMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Revisão Bibliográfica e Avaliação Comparativa da Qualidade de Comprimidos Retard de Nifedipina 20mg de Referência e Similar. **Revista Contexto e Saúde**, v. 5, n. 10, p. 65-74, 2006.

PEIXOTO, M. M. *et al.*, Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, 2005.

PEREIRA, F. S., *et al.*, Análise de equivalência farmacêutica de comprimidos genéricos e similares de hidroclorotiazida. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n.6, p. 38499-38512, 2020.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, 2007.

PIRES, M. G. T. *et al.*, Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol. **Conexão Ci.**, v.12, n. 1, p. 16-27, 2017.

POSSATO, J. C. *et al.* Avaliação da equivalência farmacêutica em comprimidos de hidroclorotiazida fabricados por compressão direta e granulação via úmida. **Inova Saúde**, v. 5, n. 2, p. 185-197, 2016.

QUEIROZ, M. G. *et al.* Hipertensão arterial no idoso – doença prevalente nesta população: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n.4, p. 22590-22598, 2020.

RIGONI, C. C. *et al.* Pharmacotherapy review: a proposal to improve medication adherence among hypertensive patients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 4, p. 763-773, 2015.

ROCHA, M. L. F.; BORGES, J. W.; MARTINS, M. F. S.; Adesão ao tratamento da hipertensão arterial entre usuários da estratégia de saúde da família em um município do Piauí. **Revista de AP**, v.20, n.1, p. 6 – 20, 2017.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista UNINGÁ Review**, v.20, n.2, p.97-103, 2014.

ROYO, V. A. *et al.*, Análise do medicamento losartana potássica manipulado em farmácias de Montes Claros, MG. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 1, 2014.

SANTOS, M. O. **Comprimidos de HPMC contendo nimesulida: preparação, caracterização e estudo dos mecanismos que regem a liberação do fármaco.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, SP, 2011.

SANTOS, R. J. L. L. *et al.* Hipertensão Arterial Sistêmica Em Crianças E Adolescentes - Causas E Profilaxias. **Brazilian Journal of health Review**, v.2, n.2, p.6, 1063 – 1069, 2019.

SILVA, C. M. L. *et al.* Avaliação da qualidade de cápsulas de losartana potássica manipuladas no município de Lagarto - SE. **SCIENTIA PLENA**, v.14, n.7, 2018.

SILVA, F. J. da, *et al.*, Controle de qualidade físico-químico de comprimidos de ibuprofeno 300 mg. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, v.7, n.1, 2014.

SILVA, J. A. **Dissolução de comprimidos: estudo comparativo de apresentações genéricas contendo diazepam.** Monografia de Pós-graduação (Especialização em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) – Curso de Pós – graduação *Lato Sensu*, RJ, 2013.

SOUSA, R. R. M. *et al.* Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de tiabendazol utilizando sílica modificada com 2-mercaptobenzamidazol. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial, p. 270-276, 1 dez. 2020.

SOUSA, T. B. N. **Avaliação da qualidade de comprimidos de cloridrato de metformina 850 mg.** Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade Federal de Campina Grande, PB, 2017.

SOUZA, N. N. **Desenvolvimento de metodologia de compressão para produção de comprimidos de aas nas aulas práticas de tecnologia farmacêutica.** Trabalho

de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, PB, 2019.

SPRICIGO, R. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de furosemida: influência das ciclodextrinas**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, SP, 2006.

TOMASI, J. W. **Avaliação do perfil de dissolução de um medicamento genérico bioisento**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Universidade do extremo sul catarinense, Criciúma, 2013.

TRINDADE, M. T. *et al.*, Controle e garantia de qualidade na indústria farmacêutica. **Revista Científica Univiçosa**, v.10, n.1, 2018.

USP - UNITED STATES PHARMACOPOEIAL CONVENTION. **Losartan potassium tablets**, Revision bulletin. United States Pharmacopoeia: North Bethesda, 2012.