

Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo Carvedilol

Evaluation of Content Uniformity in Pharmaceutical Formulations Containing Carvedilol

Marina Gabriela Teixeira Pires¹, Lorena Layane de Assis¹, Cláudia Lorrany Aparecida Gomes¹, Letícia Nunes Cardoso¹, Mariana Quirino Franco¹, Wilson Rodrigues Braz¹.

¹Faculdade Alis de Bom Despacho - Curso de Farmácia. Bom Despacho - Minas Gerais, Brasil.

Resumo

Introdução: O carvedilol é um betabloqueador de terceira geração utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e no tratamento e controle de doenças cardiovasculares. O interesse em garantir um produto eficaz e seguro ao consumidor tem aprimorado as exigências no controle de qualidade das farmácias magistrais e indústrias farmacêuticas, onde os medicamentos magistrais e industriais devem seguir as recomendações previstas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Quando se trata de medicamentos com baixas dosagens de ativo, como o carvedilol, esse controle de qualidade desempenha um papel primordial, pois devido a dificuldade de homogeneização, há maior probabilidade de desvios de qualidade relacionados à dosagem e a uniformidade de conteúdo nas formas farmacêuticas.

Objetivo: Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo carvedilol na dosagem de 6,25 mg nas apresentações de referência, genérico, similar e magistral. **Metodologia:** A metodologia utilizada para os ensaios realizados foi de acordo com os métodos descritos na Farmacopeia Brasileira 5ª edição e na monografia oficial do carvedilol descrita na Farmacopeia Britânica e na Farmacopeia Americana, e o método espectrofotométrico de UV/Vis validado por Sousa e Ribeiro. Foram realizados os testes de determinação de peso, doseamento e uniformidade de doses unitárias.

Resultados: Todas as amostras testadas foram aprovadas nos ensaios realizados, conforme a monografia do fármaco e a Farmacopeia Brasileira. **Conclusão:** Todos os medicamentos avaliados apresentaram-se uniformes em relação a real dose indicada na embalagem, comprovando a sua eficácia e segurança, sendo adequados para o uso terapêutico.

Palavras-chaves: Dose Unitária; Controle de Qualidade; Eficácia.

Autor correspondente:

Marina Gabriela Teixeira Pires

Endereço: Rua Lucas Luiz de Faria, 880, Santo Antônio

Arcos - Minas Gerais, 35588-000, Brasil

Telefone: +55 37 991239351

E-mail: marinagpires@me.com

Recebido em: 17/12/2016

Revisado em: 09/02/2017

Aceito em: 18/04/2017

Publicado em: 28/04/2017

Abstract

Introduction: Carvedilol is a third generation beta-blocker used in the treatment of systemic arterial hypertension and in the treatment and control of cardiovascular diseases. The interest in guaranteeing an effective and safe product to the consumer has improved the quality control requirements of compounding pharmacies and pharmaceutical industries, where compounding and industrial drugs should follow the recommendations established in the National Sanitary Surveillance Agency (ANVISA). When it comes to drugs with low dosages of active, such as carvedilol, this quality control plays a fundamental role, because of the difficulty of homogenization, there is a greater probability of quality deviations related to the dosage and the uniformity of content in the pharmaceutical forms. **Objective:** Evaluation of content uniformity of pharmaceutical forms containing carvedilol in the dosage of 6,25 mg in the presentations of reference, generic, similar and compounding medicines. **Methodology:** The methodology used for the tests performed was according to the methods described in the 5th edition of the Brazilian Pharmacopoeia and in the official monograph of carvedilol described in the British Pharmacopoeia and in the American Pharmacopoeia, and the UV/Vis spectrophotometric method validated by Sousa and Ribeiro. Weighed determination, assay and unit dose uniformity test was done. **Results:** All the samples tested were approved in the tests performed, according to the drug monograph and the Brazilian Pharmacopoeia. **Conclusion:** All evaluated drugs were uniform in relation to the real dose indicated on the package, proving its efficacy and safety and being appropriate for therapeutic use.

Keywords: Unit Dose; Quality Control; Efficacy.

Introdução

O carvedilol (**Figura 1**) é um fármaco betabloqueador de terceira geração não seletivo, utilizado no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e também no tratamento e controle de doenças cardiovasculares, com propósito de reduzir os riscos de óbitos em pacientes vítimas de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção ventricular esquerda^{1,2}.

Ele é quimicamente conhecido como 1-(9H-carbozol-4-iloxi)-3-[[[(2-metoxifenoxi)etil]amino]-2-propanol, C₂₄H₂₆N₂O₄, possui massa molecular de 406,48 g/mol³, possui efeitos vasodilatadores e promove a diminuição da resistência vascular

periférica. Ele bloqueia os receptores adrenérgicos α -1, β -1 e β -2⁴, sem apresentar altos níveis de atividade agonista inversa⁵.

Em consequência do seu bloqueio β -adrenérgico, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é anulado e consequentemente a retenção líquida é incomum^{6,7}. Sua falta de atividade agonista inversa e atividade simpatomimética intrínseca reduz os efeitos colaterais e faz com que o fármaco seja melhor tolerado do que os betabloqueadores de primeira e segunda geração^{5,8}.

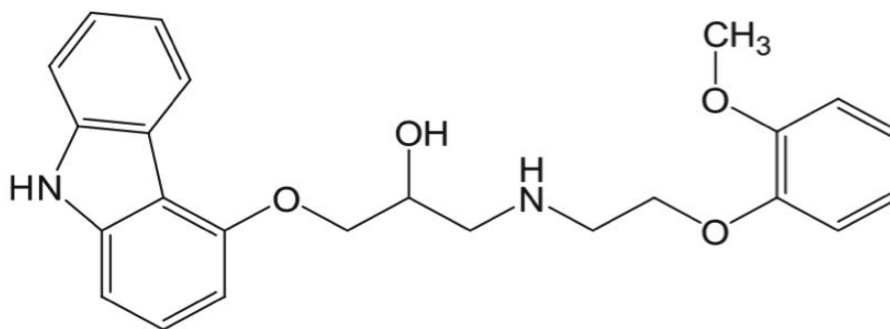


FIGURA 1 - Estrutura química do carvedilol. Fonte: BORBA, P. et al, 2013².

O carvedilol é apresentado como um sólido à temperatura ambiente, na forma de pó cristalino com coloração branca, descrito como uma base fraca^{2,9}. É praticamente insolúvel em água e em soluções ácidas, ligeiramente solúvel em álcool, pouco solúvel em metanol e solúvel em dimetilformida e clorofórmio^{7,10}. Ele é comercializado nas dosagens 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg em comprimidos nas formulações industriais, em cartuchos contendo 14, 30 ou 60 unidades farmacotécnicas e também pode ser adquirido em apresentações magistrais na forma de cápsulas onde há a possibilidade do ajuste personalizado da dose e quantidade de unidades farmacotécnicas comercializadas em frascos¹¹.

Visando contribuir para a garantia da qualidade de medicamentos, a legislação determina que todos os medicamentos comercializados devem cumprir com especificações que garantam segurança ao consumidor, tornando imprescindível a realização de testes para o controle de qualidade, como o teor, o peso médio e a uniformidade de conteúdo^{7,12,13,14}.

Os testes de peso médio, doseamento e uniformidade de conteúdo em comprimidos e cápsulas geralmente são descritos na monografia de cada fármaco em compêndios oficiais, assim como especificações, preparo das amostras e critérios de aceitação^{15,16}. A literatura descreve poucos métodos de uniformidade de conteúdo para o fármaco carvedilol e a sua monografia oficial não está inserida na Farmacopeia Brasileira². Dentre as diferentes técnicas analíticas existentes para a quantificação de um fármaco em uma formulação farmacêutica, destaca-se, a espectrofotometria de ultravioleta visível (UV/Vis) por ser eficaz, rápida e de baixo custo^{12,17,18,19}.

Para a determinação espectrofotométrica na região UV/Vis, é necessário o uso de reagentes para a conversão da espécie de interesse em uma forma que permita a medida de absorção de radiação com maior sensibilidade e seletividade^{18,19}. Ademais, para o carvedilol, um dos reagentes utilizados é a Eosina Y[®], no qual reage com o fármaco, na presença do íon cobre (Cu⁺²), formando um composto colorido, detectado no comprimento de onda de 549 nm²⁰.

Nesse sentido reconhece-se que há certa dificuldade na uniformidade de fórmulas contendo baixa dosagem de ativo, e presume-se que as dificuldades com relação à uniformidade de conteúdo estejam mais ligadas às características dos pós utilizados na formulação e aos procedimentos do processo de mistura e encapsulamento²¹.

Neste contexto, este trabalho teve como proposição avaliar a uniformidade de conteúdo de formulações contendo carvedilol na dosagem de 6,25 mg nas apresentações de medicamentos de referência (Coreg[®] 6,25 mg), genérico, similar e magistral comercializados na região centro-oeste de Minas Gerais no período de Setembro a Outubro de 2016.

Metodologia

Amostras

Para o desenvolvimento deste trabalho foram solicitados através de prescrição médica fictícia, quatro amostras do produto carvedilol de 6,25 mg, nas apresentações de medicamentos referência (Coreg[®] 6,25 mg), genérico, similar e magistral comercializados na região centro-oeste de Minas Gerais.

O critério para escolha do medicamento referência foi de acordo com a lista de medicamentos de referência disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde foi relacionado o medicamento Coreg[®] 6,25 mg. A escolha da farmácia magistral, medicamentos industrializados similares e genéricos, drogarias e cidade da região centro-oeste de Minas Gerais para a aquisição dos medicamentos foi realizada por sorteio a fim de garantir uma imparcialidade em relação à amostragem. Das 56 cidades do centro-oeste mineiro, nove cidades foram inicialmente selecionadas sendo Arcos, Bom Despacho, Divinópolis, Formiga, Lagoa da Prata, Moema, Nova Serrana, Pará de Minas e Santo Antônio do Monte. Destas cidades inicialmente selecionadas fez-se o sorteio da cidade, e recensaram-se as drogarias e farmácias magistrais presentes nessa cidade, onde 15 drogarias e 2 farmácias magistrais fizeram parte do sorteio final para escolha dos estabelecimentos a serem amostrados. A cidade sorteada foi mantida em sigilo bem como os estabelecimentos a fim de garantir a integridade dos participantes.

Materiais e reagentes

Todos os reagentes utilizados apresentaram grau analítico de acordo com a técnica empregada e todas as soluções foram preparadas utilizando etanol 96% Para Análise (P.A.) Emfal[®] e água destilada obtida pelo sistema de purificação. O equipamento utilizado para a análise foi o Espectrofotômetro de UV/Vis BEL[®] 110S previamente calibrado. Os reagentes utilizados foram a Eosina Amarelada P.A. da marca Synth[®] e o Sulfato de Cobre (ICO) 5H₂O (CuSO₄ 5H₂O) P.A. da marca Synth[®].

Curva de calibração

A metodologia para quantificação do carvedilol foi baseada no estudo de Sousa e Ribeiro²⁰. O padrão de carvedilol foi obtido em uma farmácia magistral.

Avaliou-se a linearidade do método através de uma curva de calibração utilizando soluções padrões de carvedilol nas concentrações 3,125 mg/mL; 6,25 mg/mL; 12,5 mg/mL e 25 mg/mL em triplicata. Em 5,00 mL de cada uma dessas soluções, adicionou-se 0,41 mL de Eosina 0,1% (m/v) e 0,58 mL de CuSO₄ 0,2% (m/v). A leitura foi realizada no espectrofotômetro a 549 nm contra o branco dos

reagentes. A equação da reta e coeficiente de correlação linear foram obtidos com auxílio do software Microsoft® Excel®.

Determinação de peso

A metodologia utilizada para a determinação do peso médio foi realizada de acordo com o descrito pela Farmacopeia Brasileira¹³. O teste de determinação de peso é realizado individualmente e permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso¹³.

Foram utilizados 20 comprimidos de carvedilol 6,25 mg de um mesmo lote de cada uma das apresentações, dos medicamentos de referência (Coreg® 6,25 mg), similar e genérico e 20 cápsulas do medicamento magistral. Todas as 20 unidades farmacotécnicas foram pesadas individualmente em uma balança analítica previamente calibrada e para as cápsulas foi inicialmente obtido o peso da cápsula cheia e, após remoção do conteúdo e limpeza adequada de cada uma, foram pesadas novamente e obteve-se a massa de conteúdo por diferença do peso da cápsula cheia e cápsula vazia.

A Farmacopeia Brasileira¹³ determina que para comprimidos com peso médio abaixo de 250 mg mas superior a 80 mg a variação de +/- 7,5% é permitida, e comprimidos de 80 mg ou menos a variação de +/- 10% é permitida, assim como para cápsulas com peso médio abaixo de 300 mg a variação individual de +/- 10% em relação ao peso médio também é permitida. Ainda segundo as especificações farmacopeicas pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, porém nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Para analisar o comportamento da variável de peso das cápsulas e comprimidos, foram gerados gráficos de controle, os quais facilitam a visualização da variação existente entre as amostras em relação ao peso médio, limite inferior de especificação (LIE) e limite superior de especificação (LSE).

Doseamento

A metodologia para a quantificação do carvedilol foi baseada no método descrito pela Farmacopeia Britânica¹⁰ e pelo estudo de Sousa e Ribeiro²⁰.

Para o ensaio do doseamento do fármaco, foram utilizados os mesmos 20 comprimidos triturados e

conteúdos das cápsulas magistrais que foram usados anteriormente no teste de determinação de peso.

Foi pesado o equivalente a 25 mg de carvedilol para padrão e amostras como tomada de ensaio, em triplicata, e adicionado em balão de 10 mL, solubilizado e aferido com álcool etílico, obtendo-se uma concentração de leitura de 2,5 mg/mL. A solução foi filtrada e do filtrado pipetou-se 5,00 mL,

adicionou-se 0,41 mL de Eosina 0,1% (m/v) e 0,58 mL de CuSO₄ 0,2% (m/v) e deixou em repouso por 10 minutos. A leitura foi realizada no espectrofotômetro a 549 nm contra o branco dos reagentes, que se trata de uma solução com a mesma quantidade de solvente e reagentes sem o composto ativo em análise.

Uniformidade de doses unitárias

A metodologia utilizada para a determinação da uniformidade de conteúdo foi realizada de acordo com o método geral descrito na Farmacopeia Brasileira¹³. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote de um medicamento e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas¹³.

Para comprimidos não revestidos com dosagem inferior a 25 mg ou com a porcentagem em massa do ativo inferior a 25% da massa total da unidade farmacotécnica, as quais o carvedilol se encontra, deve-se realizar o teste de Uniformidade de Conteúdo, analisando 10 unidades farmacotécnicas individuais e calculando o Valor de Aceitação (VA). A metodologia para quantificação do carvedilol foi baseada no método descrito no estudo de Sousa e Ribeiro²⁰.

Cada comprimido/cápsula foi colocado em um balão volumétrico de 10 mL, onde foi solubilizado com álcool etílico e posteriormente filtrado. Utilizou-se 5,00 mL da solução filtrada seguidos da adição de 0,41 mL de Eosina 0,1% (m/v) e 0,58 mL de CuSO₄ 0,2% (m/v) e após repouso de 10 minutos a leitura foi realizada no espectrofotômetro a 549 nm contra o branco dos reagentes.

O VA foi calculado por $VA = |M - X_m| + K_s$, onde os termos e expressões são descritos na **Tabela 1**.

TABELA 1 - Termos e expressões para cálculo do Valor de Aceitação (VA)

Variável	Definição	Condições	Valores
X_m	Média dos resultados dos conteúdos individuais, expresso como percentual sobre a quantidade declarada.		
K	Constante de aceitabilidade.	Para n = 10 → K =	2,4
		Para n = 30 → K =	2,0
s	Desvio padrão dos resultados.		$\sqrt{\frac{\sum(X_i - X_m)^2}{n - 1}}$
M	Valor de referência - Assume diferentes valores de acordo com a quantidade de ativo adicionada pelo fabricante (T) e do resultado médio dos conteúdos.		

Fonte: Brasil, 2010¹³.

Segundo as especificações farmacopeicas, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado para as 10 unidades testadas não for maior que 15.

Resultados e Discussão

Curva de calibração

Os valores de absorvância encontrados das soluções padrões estão descritas na **Tabela 2**.

TABELA 2 - Absorvância das soluções padrões

Amostras	Abs*		
	Primeira Leitura	Segunda Leitura	Terceira Leitura
25 mg/mL	0,489	0,484	0,485
12,5 mg/mL	0,278	0,280	0,279
6,25 mg/mL	0,145	0,142	0,145
3,125 mg/mL	0,080	0,079	0,079

*Abs – Absorvância.

A partir dos valores representados na **Tabela 2**, montou-se o gráfico da curva de calibração, que é representado pelo **Gráfico 1**, contendo a curva analítica que apresenta a absorvância em função da

concentração, assim como a linha de tendência por regressão linear.

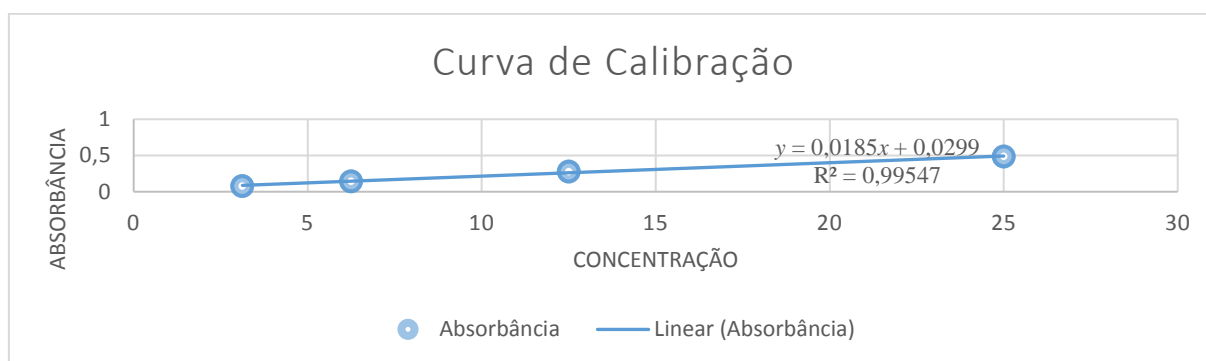


GRÁFICO 1 – Curva de calibração

A equação de reta encontrada, que é apresentada no **Gráfico 1** é $y = 0,0185x + 0,0299$ resultando em $R^2 = 0,99547$, onde o R^2 representa o valor do coeficiente de determinação da regressão, que representa o 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 1**, o aumento das absorvâncias é linear com o aumento da concentração, assim como os valores de R^2 estão

acima de 0,99 (0,99547), existindo a correlação linear entre a absorvância e concentração, obedecendo então a Lei de Lambert-Beer^{17,18}.

Determinação de peso

Os valores do ensaio da determinação de peso estão apresentados na **Tabela 3**, assim como a média, o valor máximo e mínimo do peso e o desvio padrão relativo (DPR) de cada amostra.

TABELA 3 - Determinação de peso dos comprimidos e cápsulas

Amostras	Coreg® 6,25 mg		Similar		Genérico		Magistral	
	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)	Massa (mg)	Desvio (%)
1	99	-2,02	133	-0,75	69	-1,45	157	3,82
2	100	-1,00	136	1,47	70	0,00	158	4,43
3	103	1,94	133	-0,75	70	0,00	149	-1,34
4	100	-1,00	134	0,00	69	-1,45	155	2,58
5	102	0,98	133	-0,75	69	-1,45	148	-2,03
6	100	-1,00	134	0,00	67	-4,48	148	-2,03
7	100	-1,00	134	0,00	72	2,78	151	0,00
8	102	0,98	133	-0,75	68	-2,94	142	-6,34
9	102	0,98	134	0,00	71	1,41	151	0,00
10	102	0,98	135	0,74	70	0,00	146	-3,42
11	103	1,94	133	-0,75	70	0,00	157	3,82
12	102	0,98	134	0,00	70	0,00	158	4,43
13	100	-1,00	136	1,47	73	4,11	149	-1,34
14	99	-2,02	133	-0,75	70	0,00	155	2,58
15	102	0,98	137	2,19	71	4,11	148	-2,03
16	100	-1,00	135	0,74	69	-1,45	148	-2,03
17	102	0,98	135	0,74	70	0,00	151	0,00
18	100	-1,00	133	-0,75	69	-1,45	142	-6,34
19	102	0,98	132	-1,52	69	-1,45	151	0,00
20	100	-1,00	134	0,00	71	1,41	146	-3,42
Média	101	-	134	-	70	-	151	-
Máximo	103	1,94	137	2,19	73	4,11	158	4,43
Mínimo	99	-2,02	132	-1,52	67	-4,48	142	-6,34
DPR*	1,28		1,38		1,91		3,25	
Resultado	Aprovado		Aprovado		Aprovado		Aprovado	

*DPR – Desvio padrão relativo.

Analisando os valores obtidos observou-se que houve pouca variação de peso entre as unidades farmacotécnicas e a média de todos os medicamentos averiguados. Porém, nota-se que o DPR do medicamento magistral foi maior em relação aos

outros testados, entretanto, estão dentro dos critérios de aceitação.

O processo manual de preenchimento das cápsulas podem ser os responsáveis por esse desvio em relação ao processo industrial que ocorre de forma automática e com maior sensibilidade de ajuste das compressoras.

Determinou-se em relação a média, o peso máximo do LSE e o peso mínimo do LIE de cada formulação, descritos nas cartas controles de cada medicamento (**Gráficos 2 a 5**), onde os resultados são melhores visualizados.

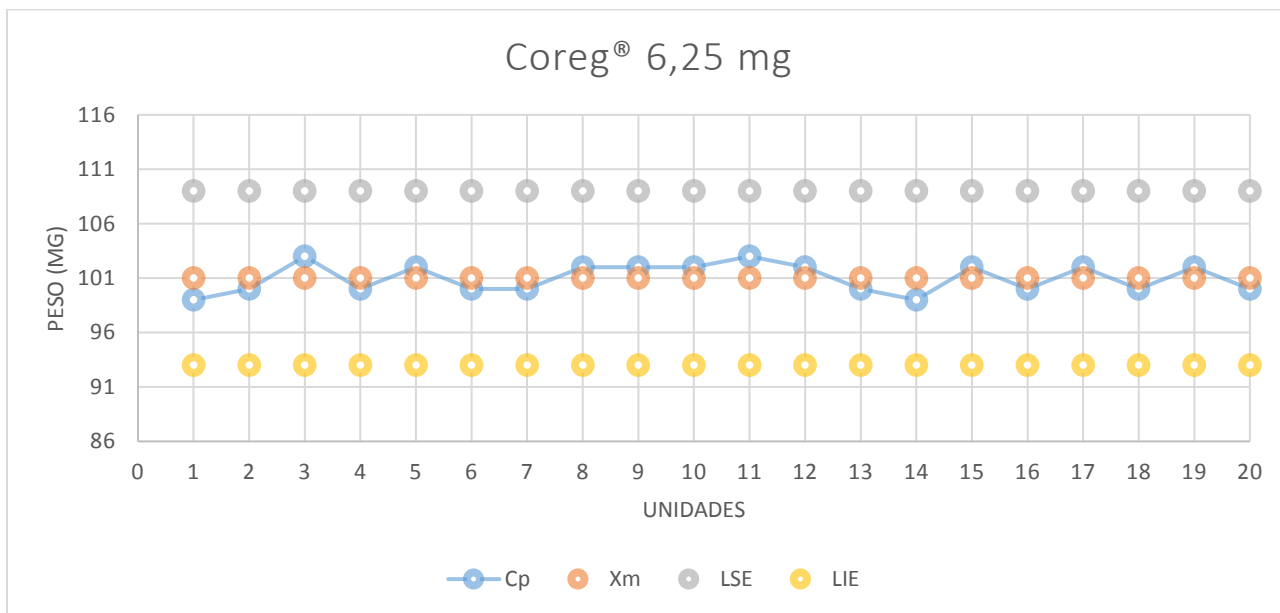


GRÁFICO 2 - Carta controle do medicamento Coreg® 6,25 mg. Cp = Comprimento; Xm = Média (101); LSE = Limite superior de especificação (109); LIE = Limite inferior de especificação (93).

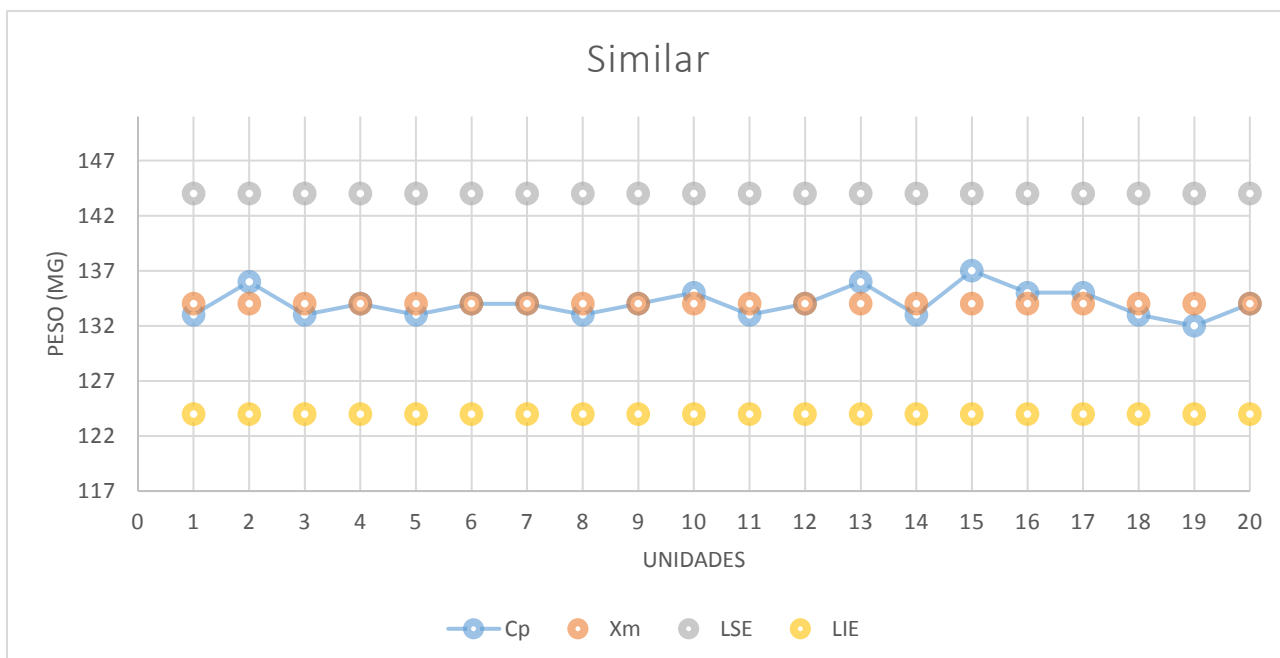


GRÁFICO 3 - Carta controle do medicamento similar. Cp = Comprimento; Xm = Média (134); LSE = Limite superior de especificação (144); LIE = Limite inferior de especificação (124).

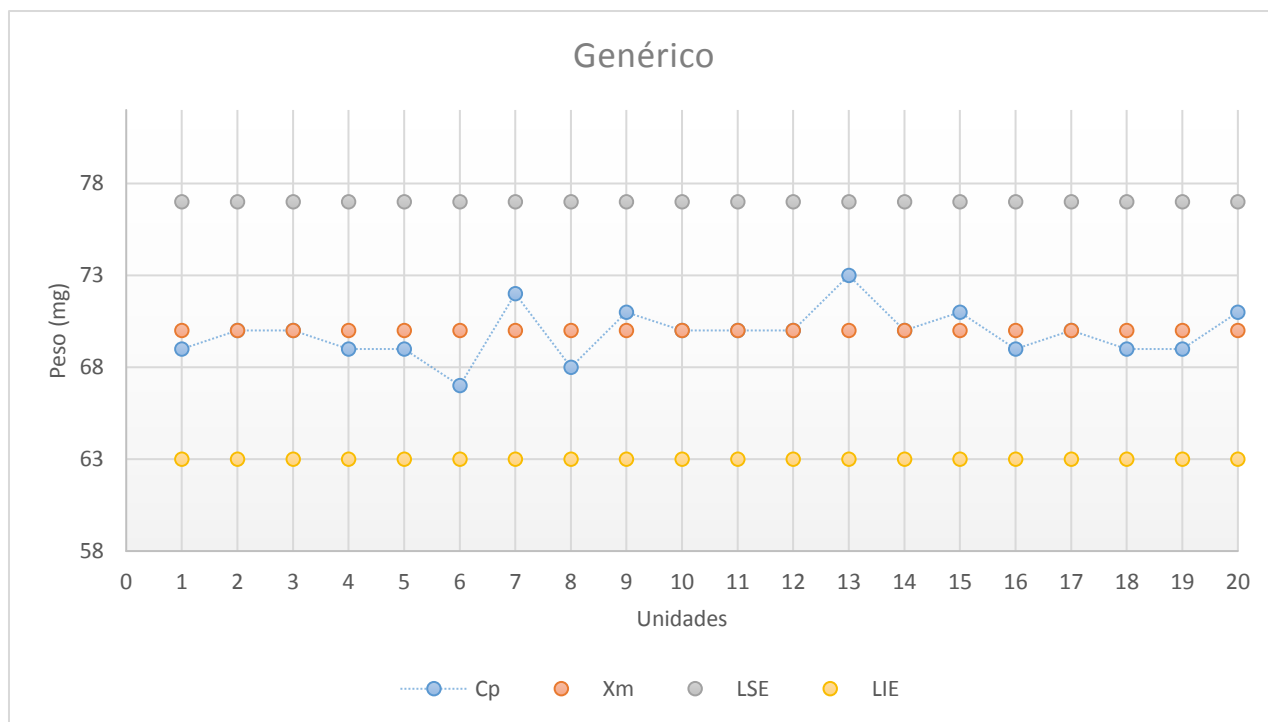


GRÁFICO 4 - Carta controle do medicamento genérico. Cp = Comprimido; Xm = Média (70); LSE = Limite superior de especificação (77); LIE = Limite inferior de especificação (63).

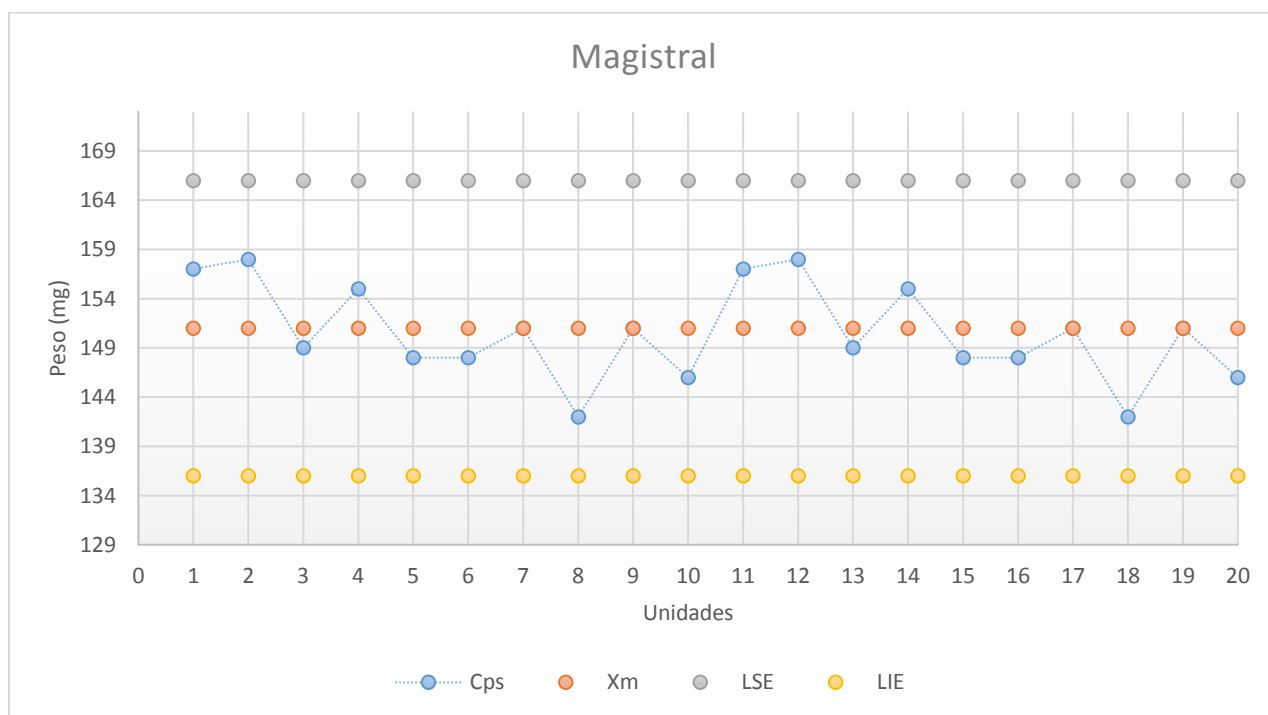


GRÁFICO 5 - Carta controle do medicamento magistral. Cp = Comprimido; Xm = Média (151); LSE = Limite superior de especificação (166); LIE = Limite inferior de especificação (136).

A análise dos dados obtidos na **Tabela 3 e Gráficos 2 a 5** permitem inferir que todas as formulações testadas foram aprovadas segundo os critérios de especificação estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira¹³.

Alguns pesos individuais das formulações magistrais, apresentaram maior desvio em relação ao peso médio, porém não ultrapassaram o LSE e LSI, estando de acordo com as especificações.

O resultado obtido corrobora ao estudo realizado por Ferreira e colaboradores²² onde as formulações magistrais de captopril 25 mg comercializados na região de Bom Despacho - MG também apresentaram maior desvio em relação ao peso médio comparado aos medicamentos industrializados, porém nenhum dos valores apresentaram-se fora dos critérios de aceitação.

Teixeira e colaboradores²³ relatam que fatores como a mistura, densidade dos pós e o tamanho das partículas podem conduzir a distribuição não uniforme, podendo ocasionar em grandes variações no peso do conteúdo das cápsulas e comprimidos, processo esse que pode determinar uma falta de uniformidade de conteúdo e que poderá ser avaliada pelo teste de uniformidade de doses unitárias.

Os resultados de Lanza²⁴, onde estudou a estabilidade de algumas formas farmacêuticas industriais contendo carvedilol, corroboram com os resultados obtidos nesta pesquisa, onde se obteve um DPR entre 1,25 e 1,93 para o peso médio em formulações industriais. O pesquisador não utilizou amostras magistrais.

Costa²⁵ em seu estudo sobre "Controle de qualidade entre lotes e validação de métodos por HPLC para determinação do teor de carvedilol em comprimidos disponíveis no mercado nacional", obteve para três diferentes lotes do medicamento referência (Coreg® 25 mg) testados um DPR entre 1,019 a 1,853, para três lotes distintos do medicamento genérico 25 mg um DPR entre 0,982 a 1,037 e para três lotes distintos do medicamento similar 25 mg 1,202 a 2,590, resultados que reportam uma maior variação entre os lotes dos medicamentos similares entre si e entre os demais testados.

Doseamento

O teor, a média e o DPR do doseamento dos comprimidos e cápsulas são mostrados na **Tabela 4**.

TABELA 4 - Doseamento dos comprimidos e cápsulas

	Padrão	Coreg® 6,25 mg	Similar	Genérico	Magistral
Leituras	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1ª	100%	100%	100%	100%	100%
2ª	98%	96%	100%	104%	98%
3ª	100%	104%	98%	96%	100%
Média	100%	100%	100%	100%	100%
DPR*	1,41	4	1,41	4	1,41
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

*DPR – Desvio padrão relativo.

Todas as amostras avaliadas foram aprovadas em relação ao teor de carvedilol. Observa-se que nenhuma formulação apresentou teor de carvedilol inferior ou superior ao estabelecido pela Farmacopeia Americana³, que é no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da quantidade declarada.

Os valores de DPR evidenciam pouca variação entre as unidades e a média, sugerindo homogeneidade entre as tomadas de ensaio. Os resultados de teor e os DPR baixos para todas as formulações sugerem que a etapa de manipulação representada pela mistura de pós foi eficiente, pois garantiu a homogeneidade do pó em relação ao teor do princípio ativo tanto para o processo industrial quanto para o processo magistral. Os

resultados obtidos são semelhantes ao estudo de Pugens e colaboradores²⁶, que estudou a equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril, encontrando valores do teor equivalentes nas formulações testadas apresentando DPR e coeficiente de variação baixos e exatidão alta para todas as amostras.

Esses resultados também coincidem com o estudo de Lanza²⁴, no qual o teor do doseamento das três amostras testadas, medicamentos referência (Coreg® 25 mg), genérico e similar, apresentaram valores de 98,64, 99,70 e 105,5%, apresentando também coeficiente de variação e DPR baixos nos

valores de 0,60, 0,15 e 0,56, estando dentro do especificado pela farmacopeia.

Em outro estudo executado por Cardoso e colaboradores²⁷, em que foi estabelecido a determinação de carvedilol em formulações farmacêuticas utilizando diferentes métodos espectrofotométricos, os resultados do teor foram similares aos desta pesquisa, apresentando valores

entre 96,4 a 102,4% no método UV, não ultrapassando os limites estabelecidos pela farmacopeia.

Uniformidade de dose unitárias

Os percentuais do teste de uniformidade de conteúdo, expressos em teor, estão apresentados na **Tabela 5**.

TABELA 5 - Uniformidade de conteúdo dos comprimidos e cápsulas

Amostras	Coreg® 6,25 mg	Similar	Genérico	Magistral
Nº	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
1	104%	99%	98%	96%
2	96%	96%	104%	98%
3	97%	103%	97%	103%
4	100%	104%	104%	104%
5	98%	102%	96%	100%
6	104%	97%	103%	97%
7	103%	104%	100%	104%
8	102%	100%	97%	103%
9	96%	96%	96%	101%
10	99%	98%	104%	98%
Média	99,9%	99,9%	99,9%	100,4%
DPR*	3,18	3,18	3,5	3,0
VA**	7,63	7,63	8,4	7,2
Resultado	Aprovado	Aprovado	Aprovado	Aprovado

**DPR – Desvio padrão relativo; **VA – Valor de aceitação.

Os testes de uniformidade realizados mostraram que todos os percentuais obtidos encontraram-se entre 96 a 104%, encontrando-se de acordo com as especificações da Farmacopeia Americana³ (90 a 110%), e os DPR variaram de 3,0 a 3,5, indicando excelente exatidão e precisão do método e ausência de interferência.

Além disso, observou-se que os valores do VA apresentaram resultados entre 7,2 a 8,4, o que confere aprovação no teste, uma vez que cumpriram com o valor especificado não sendo maior que 15, garantindo que todas as unidades testadas possuem a quantidade de carvedilol declarada na embalagem e garantindo a homogeneidade de ativo na formulação.

Os resultados da uniformidade de conteúdo foram similares aos resultados apresentados no estudo de Ferreira e colaboradores²² que avaliaram formulações magistrais, genérico, similar e referência com captopril 25 mg onde todas as formulações testadas foram aprovadas, encontrando teores no mínimo 90,98% e no máximo 102,93%, e valores do

VA menores que 15 (2 a 9) garantindo que cada unidade testada possui a quantidade declarada de captopril por unidade farmacotécnica.

No estudo de Lanzaova²⁴, onde a quantificação do carvedilol também foi feita utilizando o método por espectrofotometria de UV/Vis, demonstrou que dentre as amostras testadas para o teste de uniformidade de conteúdo, o medicamento genérico apresentou resultados de DPR significativamente diferentes quando comparadas com as amostras do medicamento referência (Coreg® 25 mg) e similar, onde o DPR apresentou valores de 1,61, 2,30 e 3,43 respectivamente, porém todas as amostras estavam em conformidade com os limites da farmacopeia e corroboram com o presente estudo.

Correia e colaboradores²⁸ relataram em seu trabalho, "Controle estatístico de processo para avaliar a produção de medicamentos sob a forma de cápsulas", que as cápsulas obtidas para carvedilol 6,25 mg na farmácia universitária da Universidade Federal Fluminense, encontravam-se dentro dos

limites com um teor médio de 96,20% reforçando que é possível produzir cápsulas de forma manual com homogeneidade de conteúdo pelas farmácias magistrais.

Limitações do estudo

O estudo realizado apresentou limitações quanto aos lotes e as amostras testadas. A limitação dos lotes e das amostras se refere a pequena quantidade de amostragens, onde foi realizado a análise apenas de um lote por formulação dos medicamentos de referência (Coreg® 6,25 mg), similar, genérico e magistral, permitindo assim considerar os resultados encontrados somente para os lotes em questão.

Declaração de conflitos de interesses

Os autores do artigo afirmam que não houve nenhuma situação de conflito de interesse, tais como propostas de financiamento, emissão de pareceres, promoções ou participação em comitês consultivos ou diretivos, entre outras, que pudessem influenciar no desenvolvimento do trabalho.

Referências

- 1 - HIRLEKAR, R.; KADAM, V. Preparation and characterization of inclusion complexes of carvedilol with methyl- β -cyclodextrin. **Journal of Inclusion Phenomena and Macroscopic Chemistry**, v. 63, n. 3, p. 219-224, April, 2009.
- 2 - BORBA, P. A. A.; RIEKES, M. K.; PEREIRA, R. N.; STULZERL, H. K.; VECCHIA, D. D. Desenvolvimento e validação de um método analítico por espectrofotometria UV para quantificação de carvedilol. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 582-586, 2013.
- 3 - UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP 35). Carvedilol - Official monographs. **United States Pharmacopeial Convention**, p. 2513-2515, May, 2012.
- 4 - BHANDARI, V.; AVACHAT, A. Formulation and characterization of self emulsifying pellets of carvedilol. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 663-671, Sept., 2015.
- 5 - STAFYLAS, P. C.; SARAFIDIS, P. A. Carvedilol in hypertension treatment. **Vascular Health and Risk Management**, v. 4, n. 1, p. 23-30, 2008.
- 6 - CUBEDDU, L. X.; FUENMAYOR, N.; VARIN, F. Mechanism of the vasodilatory effect of carvedilol in normal volunteers: a comparison with labetalol. **Journal Cardiovascular Pharmacology**, v. 10, n. 11, p. 81-84, 1987.
- 7 - LANZANOVA, F. A. **Carvedilol – estudos de estabilidade e perfil de dissolução**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria - RS, 2007.
- 8 - YOSHIKAWA, T.; PORT, J. D.; ASANO, K.; CHIDIAC, P.; BOUVIER, M.; DUTCHER, D.; RODEN, R. L.; MINOBE, W.; TREMMEL, K. D.; BRISTOW, M. R. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. **European Heart Journal**, v. 17, p. 8-16, 1996.

Conclusão

Os resultados dos testes realizados foram satisfatórios, assim como a técnica utilizada, evidenciando que nenhum dos excipientes presentes nos medicamentos interferiu nos testes. Todos os medicamentos avaliados apresentaram-se dentro dos padrões de qualidade, apresentando a real dose indicada na embalagem e uniformidade de conteúdo, comprovando a sua eficácia e segurança, sendo adequados para o uso terapêutico.

Agradecimentos

Professor e orientador Wilson Rodrigues Braz e a Faculdade Alis de Bom Despacho que nos disponibilizou laboratório com equipamentos e materiais para a realização da pesquisa.

- 9 - LOFTSSON, T.; VOGENSEN, S. B.; DESBOS, C.; JANSOOK, P. Carvedilol: solubilization and cyclodextrin complexation: a technical note. **AAPS PharmSciTech Journal**, v. 9, n. 425, 2008.
- 10 - BRITISH PHARMACOPEIA (BP). **Her Majesty's Stationary Office**, v. 1, v. 2, London, 2009.
- 11 - BRASIL. Carvedilol. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2015.
- 12 - MELO, P. M.; SILVA, F. C.; RIBEIRO, P. R. S. Desenvolvimento de método analítico inédito para a determinação do teor de carvedilol em medicamentos. **67ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC)**, São Carlos - SP, 2015.
- 13 - BRASIL. Farmacopeia Brasileira. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Brasília, v. 1, 5ª ed., p. 59-76, 2010.
- 14 - BRASIL. Resolução nº 67 de 08 de outubro de 2007 - dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, Out. 2007.
- 15 - SIMCH, F. H. **Testes aplicados em estudos de equivalência farmacêutica**. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Tecnologia em Biotecnologia, Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2013.
- 16 - GIL, E. S.; MACHADO, A. A. Ensaio de qualidade. In: GIL, E. S. **Controle físico químico de qualidade de medicamentos**. 3ª ed., São Paulo, Pharmabooks Editora, cap. 15, p. 267-268, 2010.
- 17 - LOBINSKI, R.; MARCZENKO, Z. Recent advances in ultraviolet-visible spectrophotometry. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 23, n. 55, 1992.
- 18 - ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 807-812, Oct., 2004.

- 19 - SILVA, T. G. Introdução as espectroscopias - luminescência e absorção óptica. **Universidade Federal do Paraná**, Curitiba - PR, 2014.
- 20 - SOUSA, M. L.; RIBEIRO, P. S. Determinação espectrofotométrica de carvedilol em formulações farmacêuticas usando eosina na presença de Cu(II). **67ª Reunião Anual da SBPC**, São Carlos - SP, Jul. 2015.
- 21 - COUTO, A. G.; TAVARES, R. C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 263-268, 2011.
- 22 - FERREIRA, A. O.; RILSA, A.; ROCHA, G.; OLIVEIRA, G. **Avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG**. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2015.
- 23 - TEIXEIRA, E. M.; TAVARES, M. S. S.; OLIVEIRA, N. K. L.; SOUSA, R. L. **Análise de captopril cápsulas comercializadas em farmácias magistrais**. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2011.
- 24 - LANZANOVA, F. A. **Carvedilol – estudos de estabilidade e perfil de dissolução**. Dissertação de Mestrado - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2007.
- 25 - COSTA, D. S. **Controle de qualidade entre lotes e validação de método por HPLC para determinação do teor de carvedilol em comprimidos disponíveis no mercado nacional**. Dissertação de Mestrado - Farmácia Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Bandeirante Anhanguera, São Paulo, 2012.
- 26 - PUGENS, A. M.; DONADUZZI, C. M.; MELO, E. B. Controle de qualidade total e equivalência farmacêutica de três apresentações de captopril. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 1, p. 32-45, 2008.
- 27 - CARDOSO, S. G.; IEGGLI, C. V. S.; POMBLUM, S. C. G. Spectrophotometric determination of carvedilol in pharmaceutical formulations through charge-transfer and ion-pair complexation reactions. **Pharmazie**, v. 62, n. 1, p. 34-7, 2007.
- 28 - CORREIA, J. M. S.; SILVA, R. F.; MOURA, L. L. Controle estatístico de processo para avaliar a produção de medicamentos sob a forma de cápsulas. **Journal of Engineering and Technology Innovation**, v. 3, n. 1, p. 39-53, 2015.