

UNIVERSIDADE BANDEIRANTE ANHANGUERA

DENILTON SILVA COSTA

CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE LOTES E VALIDAÇÃO DE
MÉTODO POR HPLC PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE
CARVEDIOL EM COMPRIMIDOS DISPONÍVEIS NO
MERCADO NACIONAL

SÃO PAULO
2012

DENILTON SILVA COSTA

MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMÁCIA

PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS

CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE LOTES E VALIDAÇÃO DE
MÉTODO POR HPLC PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE
CARVEDILOL EM COMPRIMIDOS DISPONÍVEIS NO
MERCADO NACIONAL

Dissertação apresentada à Universidade
Bandeirante Anhanguera, como requisito
para obtenção do grau de MESTRE em
Farmácia, na Área de Produtos Naturais e
Sintéticos Bioativos.

Orientadora: Profa Dra Isis Amaral
Zainaghi Arvati

São Paulo
2012

DENILTON SILVA COSTA

CONTROLE DE QUALIDADE ENTRE LOTES E VALIDAÇÃO DE MÉTODO POR
HPLC PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE CARVEDILOL EM COMPRIMIDOS
DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

Presidente e Orientador

Nome: Profa. Dra. Isis Amaral Zainaghi Arvati
Instituição: Universidade Bandeirante Anhanguera
Assinatura: _____

2ª Examinador

Nome: Profa. Dra. Adriana Rocha
Instituição: Universidade de São Paulo
Assinatura: _____

3ª Examinador

Nome: Profa. Dra. Claudete Justina Vauduga
Instituição: Universidade Bandeirante Anhanguera
Assinatura: _____

NOTA FINAL: _____

Biblioteca

Bibliotecária: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

São Paulo, 12 de dezembro de 2012.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha filha, esposa, aos meus pais, irmãos, sobrinhas(os), sogra, cunhadas (o) e amigos por sempre terem me apoiado na realização de mais esse sonho.

A DEUS

Obrigado, Senhor, por esta oportunidade de “ser” no espaço que vos representa de forma indivisível uma personalidade, uma essência, uma célula do vosso organismo universal;

Te dou graças pela dádiva dos talentos que tão generosamente tens me dado; por multiplicar o meu trabalho quando este é feito com amor, te entrego os meus conhecimentos para que sejam usados como instrumento do bem.

Te peço forças para sempre agir com eficiência em meu trabalho e acertar em minhas decisões.

“Senhor, quando coloco em tuas mãos os meus anseios, certo estou de que vencerei!”

AOS PAIS

Marli e José,

A vocês que por opção e amor, partilharam a essência da vida e me acompanharam pelos caminhos com afeto e dedicação;

Talvez eu não saiba exprimir em palavras e especial carinho, amor sincero e a gratidão que a mim dedicaram.

Por isso, hoje quero fazê-los participante dessa minha alegria, dessa minha conquista, porque ela nos pertence, ela é tão suas quanto minha.

GABRIELA

A você, que contribuiu de muitas formas para a conclusão deste sonho, compreendendo minhas ausências, e sempre me incentivando a prosseguir, com o sorriso amigo, a palavra de carinho e amor dedicado, ofereço o sonho, o beijo, esta minha conquista.

Obrigado por estar presente em mais uma etapa de minha vida.

Te amo muito!!!

ANA CLARA,

Que nasceu bem no início dessa jornada e que me trouxe mais garra e força para prosseguir e não desistir desse sonho...

Obrigado por encher a minha vida com a sua alegria e ser minha fonte de inspiração.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra Isis A. Zainaghi Arvati minha orientadora pela oportunidade, pela confiança ao aceitar-me como seu orientando e que com sua experiência, paciência e incentivo soube conduzir-me na realização deste trabalho.

À Professora Dra Evelyn Ojoe pelo apoio, pelo incentivo sempre e acima de tudo, pela amizade e carinho demonstrado ao longo dos anos, meu agradecimento. Às Professoras e amigas Alessandra Pardini, Angelita, Érika Prates, Fabiana Graziola, Josseara Beraldo, Patrícia Nancy, Patrícia Calvente, Janaína Villanova e Vanessa Pinheiro, pelo incentivo, preciosas dicas e amizade.

Ao Prof e amigo Márcio Ferrarini pela preciosa ajuda. Aos Professores e amigos, Eder, Fabrício, Marcelo Rodrigues, Marcos José, Mauro Marques e Reinaldo Vargas, pela amizade e incentivo.

À coordenação do curso de farmácia da Uninove em especial a Profa Dra Regina H. Hassegawa pelo incentivo e amizade.

A todos os professores, funcionários da Uniban Anhanguera pelo agradável convívio ao longo do curso.

A Professora e amiga MSc Patrícia Nancy, meu sincero agradecimento, pela indicação do programa, dicas e orientações.

A todos, o meu muito obrigado!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus irmãos, Denise, Denílson e Dailton pelo apoio sempre.

Aos sobrinhos Beatriz, Eduardo, Lucas e Luma, minhas cunhadas Luciane e Caroline, cunhado Marcelo, e a D Marilene minha sogra, a todos meu agradecimento.

As amigas de pós-graduação, Alessandra Fagioli e Virginia Barbeitos, por dividirem algumas angústias e alegrias durante este processo de aprendizagem, obrigado pela amizade e convívio gratificante.

A todos os colegas de sala que conheci ao longo das disciplinas cursadas.

Aos funcionários/amigos dos laboratórios da Uninove, que estiveram sempre apoiando, em especial, Alicia, Fernanda, Kátia, Leonardo, Regina, Rejane, Ricardo, Roberta e Roger.

Aos funcionários/amigos dos laboratórios da UniFIEO, que estiveram sempre me apoiando, Flávio, Mateus, Tati e Wanderley.

As minhas amigas da Septodont do Brasil em especial a Renata Lucy pelo agradável convívio ao longo dos anos em que trabalhamos juntos, assim como as amigas Lílian Ikeda e Tais Cúgola, pela torcida na conclusão de mais uma etapa de minha vida profissional.

A todos que, por ventura tenha esquecido de mencionar, mas que fizeram parte desta conquista, meu muito obrigado.

EPÍGRAFE

“O papel do farmacêutico no mundo é tão nobre quão vital. O farmacêutico representa o elo de ligação entre a medicina e a humanidade sofredora. É o atento guardião do arsenal de armas com que o médico dá combate às doenças. É quem atende às requisições a qualquer hora do dia ou da noite. O lema do farmacêutico é o mesmo do soldado: servir. Um serve à pátria, outro a humanidade, sem nenhuma discriminação de cor ou raça”.

Monteiro Lobato

RESUMO

COSTA, DENILTON SILVA. **Controle de Qualidade entre lotes e validação de método por HPLC para determinação do teor de carvedilol em comprimidos disponíveis no mercado nacional.** 2012, 103 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Bandeirante de São Paulo. São Paulo, 2012. **Orientadora: Profa Dra Isis Amaral Zainaghi Arvati**

Os ensaios de qualidade têm por objetivo avaliar se determinados atributos ou características do produto estão em conformidade com especificações farmacopeicas. A conformidade com as especificações de qualidade é importante para garantir a eficácia terapêutica, assim o perfil de dissolução de um comprimido está diretamente relacionado com o processo de absorção e portanto, com a biodisponibilidade do fármaco. A friabilidade e dureza de um comprimido definirão sua estabilidade física e finalmente o ensaio de teor deve assegurar aspectos posológicos. Os objetivos deste trabalho foram realizar o controle de qualidade entre lotes de comprimidos de carvedilol disponíveis no mercado nacional, sendo três lotes do medicamento Referência (A) três lotes de um medicamento Genérico (B) e três lotes de um medicamento Similar (C) e desenvolver e validar método cromatográfico para avaliação do teor de carvedilol nos comprimidos de liberação imediata. Foram empregadas metodologias farmacopeicas para os ensaios de dureza, friabilidade, peso médio e perfil de dissolução. Para o doseamento foi desenvolvida e validada parcialmente metodologia cromatográfica a partir da monografia constante na Farmacopéia Americana. Todos os medicamentos apresentaram resultados de dureza, friabilidade, peso médio e teor de carvedilol de acordo com os requisitos farmacopeicos. O perfil de dissolução foi semelhante entre os medicamentos similar (valores entre lotes iguais a 90,94%; 90,57% e 93,38%) e referência (valores entre lotes iguais a 92,84%; 86,75% e 89,79%) (ambos apresentaram dissolução muito rápida, ou seja, dissolveram mais que 85% em 15 minutos) e diferente para o medicamento genérico (valores entre lotes iguais a 92,14%; 90,05% e 91,36%), com dissolução rápida, ou seja, dissolveram mais que 85% em 30 minutos. Apesar de não ser uma exigência, foi realizada avaliação estatística, sendo encontrado entre os lotes diferenças no peso médio ($p < 0,05$), dureza ($p < 0,05$) e teor ($p < 0,05$) para os três medicamentos, mas nenhum dos medicamentos apresentou diferenças estatísticas no perfil de dissolução nem entre os lotes e nem entre os produtos. Foi possível evidenciar que mesmo quando ocorrem diferenças estatísticas, estas não se traduzem em diferenças no desempenho dos produtos *in vitro* de acordo com as exigências farmacopeicas.

Palavras chave: **Controle de Qualidade, Carvedilol, Perfil de Dissolução.**

ABSTRACT

COSTA, DENILTON SILVA. **Quality Control and HPLC method validation to carvedilol content assay from tablets batches available in Brazilian market.** 2012, 103 p. Dissertation for Master's Degree – Pharmacy Postgraduate Programme, Universidade Bandeirante de São Paulo. São Paulo, 2012.
Master's Degree Supervisor: Profa Dra Isis Amaral Zainaghi Arvati

The objective of quality analysis assays is to evaluate if specific product characteristics and attributes comply with pharmacopeia requirements. The compliance of quality requirements is important to assure the therapeutic efficacy, thus tablet dissolution profiles is directly related to absorption process and, hence, with active ingredient bioavailability. The tablet friability and hardness will define physical stability and the content assay is useful to assure dosage aspects. The objectives of present work were perform the quality control among carvedilol tablets batches available in Brazilian market and develop and validate a chromatographic methodology to carvedilol content assay in immediate release tablets, as follows: three batches from Reference drug product (A); three batches from Generic drug product and three batches from Similar drug product (C). Pharmacopeia methods were used to evaluate hardness, friability, average weight and dissolution profile. To content assay was developed and partially validated chromatographic methodology from monograph available in United States Pharmacopeia. All drug products evaluated showed results of hardness, friability, average weight and carvedilol content according to pharmacopeia requirements. The dissolution profile was analogous between Similar drug product (findings among batches were 90,94%; 90,57% and 93,38%) and Reference (findings among batches were 92,84%; 86,75% and 89,79%) (both had very fast dissolution, that means, both had dissolution above 85% in 15 minutes) and different to Generic drug product (findings among batches were 92,14%; 90,05% and 91,36%) (dissolution was fast, that means, dissolution was above 85% in 30 minutes). Evaluation among batches from the three drug products shown differences ($p < 0,05$) in average weight, hardness and content, but none had statistical differences in dissolution profile neither among batches nor drug products. It was possible establish that besides statistical differences, these are not performance differences *in vitro* from drug products according to pharmacopeia requirements.

Key Words: Quality Control, Carvedilol, Dissolution Profile,

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estrutura química do carvedilol	20
FIGURA 2. Cromatograma do carvedilol de acordo com monografia farmacopeica	55
FIGURA 3. Cromatograma do carvedilol obtido após algumas mudanças na fase móvel e coluna	56
FIGURA 4. Curva de calibração no intervalo de concentração de 7,5 a 17,5 $\mu\text{g/mL}$	58
FIGURA 5. Curva analítica do carvedilol em 240 nm	60
FIGURA 6. Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Referência	62
FIGURA 7. Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Genérico	63
FIGURA 8. Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Similar	64

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1. Fatores que modificam a biodisponibilidade dos medicamentos	24
QUADRO 2. Sistema de classificação biofarmacêutica de fármacos	32
TABELA 1. Amostras comerciais de comprimidos contendo carvedilol	38
TABELA 2. Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução	43
TABELA 3. Peso médio dos comprimidos do Medicamento Referência	49
TABELA 4. Peso médio dos comprimidos do Medicamento Genérico	50
TABELA 5. Peso médio dos comprimidos do Medicamento Similar	51
TABELA 6. Dureza dos comprimidos do Medicamento Referência	52
TABELA 7. Dureza dos comprimidos do Medicamento Genérico	53
TABELA 8. Dureza dos comprimidos do Medicamento Similar	53
TABELA 9. Friabilidade dos comprimidos do Medicamento Referência	54
TABELA 10. Friabilidade dos comprimidos de carvedilol do Méd. Genérico	54
TABELA 11. Friabilidade dos comprimidos de carvedilol do Méd. Similar	54
TABELA 12. Curva de calibração e resultados de recálculo	57
TABELA 13. Precisão e exatidão do método para análise do carvedilol em comprimidos de liberação imediata	58
TABELA 14. Teor dos comprimidos contendo 12,5 mg de carvedilol do Medicamento Referência	59
TABELA 15. Teor dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Genérico	59
TABELA 16. Teor dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Similar	59
TABELA 17. Porcentagem de dissolução dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do Medicamento Referência	61
TABELA 18. Porcentagem de dissolução dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do Medicamento Genérico	62
TABELA 19. Porcentagem de dissolução dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do Medicamento Similar	64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDOS – GENERALIDADES	19
3.2 CARVEDILOL	20
3.2.1 INDICAÇÕES	21
3.3 DISSOLUÇÃO E BIODISPONIBILIDADE	22
3.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO	24
3.4.1 INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO	27
3.4.2 PRINCIPAIS CLASSES DE EXCIPIENTES	28
3.5 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	31
3.6 CONTROLE DE QUALIDADE E VALIDAÇÃO DE MÉTODO	33
3.7 CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS	35
4 MATERIAL E MÉTODOS	37
4.1 MATERIAL	37
4.1.1 Equipamentos	37
4.1.2 Reagentes e Solventes	37
4.2 AMOSTRAS	38
4.3 MÉTODOS	40
4.3.1 Ensaio físico para avaliação dos comprimidos	40
4.3.1.2 Determinação de peso médio	41
4.3.1.3 Determinação da dureza	41
4.3.1.4 Determinação da friabilidade	41
4.3.2 Determinação do espectro de absorção do carvedilol	42
4.3.3 Perfil de dissolução	42
4.3.4 Curva analítica para cálculo da % de dissolução	42
4.3.5 Determinação do teor de carvedilol nos comprimidos por HPLC	43
4.3.6 Avaliação estatística	47
5 RESULTADOS	48
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	72
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9 APÊNDICE	80

1 INTRODUÇÃO

Para que um medicamento exerça sua ação farmacológica, primeiramente, ao ser introduzido no organismo, o mesmo exercerá certas ações para que o princípio ativo chegue ao seu sítio de ação. Estas ações são os processos farmacocinéticos, de absorção, distribuição e eliminação. Tomando como exemplo a administração oral de um medicamento para efeito sistêmico, para este alcançar seu sítio de ação e exercer sua ação terapêutica, é necessário ultrapassar alguns obstáculos: inicialmente deve ocorrer a adequada dissolução da forma farmacêutica e solubilização do princípio ativo; a seguir o fármaco deve atravessar as membranas do trato gastrointestinal para atingir a circulação sistêmica; ao atingir a circulação sistêmica será conduzido imediatamente ao fígado, submetendo-se ao metabolismo da primeira passagem hepática e metabolismo intestinal e finalmente a quantidade de fármaco que permanecer inalterada após todo esse processo estará disponível para exercer seu efeito terapêutico (OLIVEIRA e MANZO, 2009; LABAUNE, 1993).

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas pelos médicos, por serem práticas, seguras e conter boa uniformidade de conteúdo. A absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica sólida depende das suas características físico-químicas, condições fisiológicas favoráveis à sua dissolução e da sua permeabilidade através do trato gastrintestinal (AZEVEDO, RIBEIRO, ARAÚJO, 2008). Quanto menos um fármaco é absorvido, maiores são as chances de variações em sua farmacocinética entre os indivíduos, além disso, para esses fármacos, fatores exógenos como a dieta e o regime de dosagem têm impacto maior na variabilidade interindividual (GARNER et al., 2002; SERRA et al., 2008).

Em 1995, Amidom e colaboradores, desenvolveram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), com o objetivo de estabelecer critérios de classificação dos fármacos de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade. O propósito do SCB é fornecer uma ferramenta regulatória para substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, o que certamente irá reduzir a exposição de voluntários sadios aos fármacos candidatos aos testes de bioequivalência, bem como reduzir custos e tempo necessário para o processo de desenvolvimento de produtos farmacêuticos, além de já prever o comportamento de certas moléculas que não terão bom desempenho *in vivo*.

Em relação ao controle de qualidade dos medicamentos disponíveis em nosso país, inúmeros trabalhos na literatura relatam problemas relacionados à ineficácia terapêutica após administração de comprimidos contendo o mesmo fármaco, a mesma concentração, mas provenientes de diferentes laboratórios farmacêuticos.

Ferraz et al.,(2005), em trabalhos realizados com a finalidade de avaliar a qualidade de medicamentos similares em comparação com o medicamento referência, apresentaram resultados preocupantes ao analisar os produtos ampicilina, diltiazem, cloreto de potássio e cloridrato de ranitidina, sendo observado que há sérios problemas com a produção de medicamentos similares no Brasil.

Ao analisar a qualidade de comprimidos de enalapril e propranolol distribuídos pela rede pública de saúde, Biachin e colaboradores (2012), encontraram desvios de qualidade em cinco lotes dos sete avaliados; foram constatadas irregularidades nos ensaios de aspecto visual, peso médio, friabilidade e teor de princípio ativo. Os resultados encontrados podem ser um indicativo de falha no processo de produção, pois o não cumprimento desses parâmetros pode gerar sérias implicações colocando em risco a vida/tratamento do paciente.

Estes relatos não estão restritos à literatura das áreas farmacêutica e médica, mas também circulam entre a população geral e os consultórios médicos. Entre os possíveis fatores que podem inviabilizar a intercambialidade entre medicamentos produzidos por diferentes laboratórios, sejam medicamentos genéricos, similares ou os de referência, está a falta de equivalência farmacêutica entre os mesmos. Em nossa regulamentação para registro de medicamentos similares e genéricos (RDC 16 e RDC 17 de 02 de março de 2007, ANVISA) é exigido que se comprove a equivalência farmacêutica e a bioequivalência quando necessário entre um medicamento teste (que se pretende registrar como genérico ou similar) e um medicamento de referência.

No entanto, não é exigido que os excipientes das formulações testadas sejam os mesmos e tão pouco é exigida a comparação entre lotes das formulações produzidas por um mesmo laboratório.

Assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os atributos de qualidade física e química de comprimidos contendo carvedilol, adquiridos no comércio nacional intencionando o levantamento de informações que possam

contribuir com a discussão da intercambialidade entre formulações e entre lotes. Para tal, foram avaliados e comparados os resultados dos ensaios realizados em três lotes de medicamentos de três diferentes laboratórios, incluindo um medicamento referência, um genérico e um similar.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar o controle de qualidade entre lotes de comprimidos de carvedilol disponíveis no mercado nacional, sendo três lotes do medicamento Referência (A) três lotes de um medicamento Genérico (B) e três lotes de um medicamento Similar (C).

2.2 ESPECÍFICO

1. Desenvolver e validar método cromatográfico para avaliação do teor de carvedilol nos comprimidos de liberação imediata.
2. Avaliar a influência dos excipientes no perfil de liberação do fármaco.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDOS – GENERALIDADES

A via oral é a mais cômoda e a mais freqüentemente utilizada dentre todas as vias de administração sistêmica de medicamentos. Além da comodidade, permite que o paciente possa administrar o medicamento. De todas as formas farmacêuticas disponíveis para a via oral, o comprimido é o mais amplamente utilizado (COSTA, 1998).

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas contendo princípios ativos, normalmente preparados com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados, os excipientes. Os comprimidos podem variar em tamanho, forma, peso, dureza, espessura, características de desintegração e de dissolução, além de outros aspectos, dependendo do uso a que se destinam e o método de fabricação (ANSEL, 2000).

É uma forma farmacêutica inviolável, ou seja, quando comparados às cápsulas magistrais, os comprimidos, após sofrer o processo de compactação não podem sofrer adulterações em seu conteúdo, enquanto as cápsulas podem ser abertas e violadas. São destinados, na maioria das vezes, à administração oral. Alguns comprimidos são deglutidos inteiros, outros, após mastigação; alguns são dissolvidos ou dispersos em água antes de serem administrados, e há os que são mantidos na boca, onde os fármacos são liberados. Outros podem ser colocados em outras cavidades naturais do organismo ou podem ser introduzidos sob a pele. Ainda, podem ser destinados à preparação de soluções (LE HIR, 1997; LACHMAN, LIEBERMANN, KANIG, 2001; ALDERBORN, 2005).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas, os comprimidos apresentam várias vantagens, como boa apresentação, precisão de dosagem, fácil administração, facilidade de transporte, e menor custo comparativamente às outras formas farmacêuticas orais, entre outras (DESTRUTI, 2001).

3.2 CARVEDILOL

O carvedilol (Figura 1) é um sólido à temperatura ambiente e seus cristais são brancos ou quase brancos. Funde-se em temperatura próxima a 114 a 115° C. É solúvel em dimetilsulfóxido (DMSO), em cloreto de metileno, dimetilformamida, metanol, clorofórmio, praticamente insolúvel em soluções ácidas, insolúvel em água e ligeiramente solúvel em álcool. Sua fórmula molecular é $C_{24}H_{26}N_2O_4$ e massa molecular de 406,48 g/mol. (BRITISH PHARMACOPEIA, 2007; MERCK INDEX, 2001).

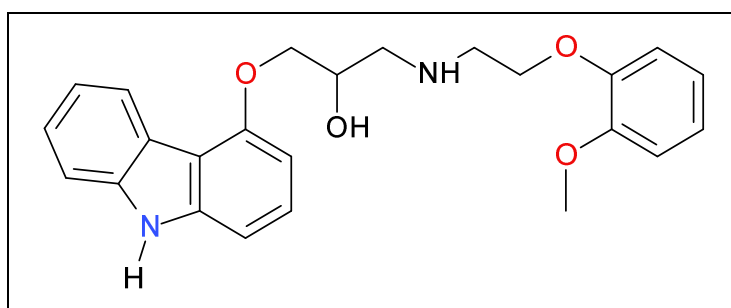


Figura 1- Estrutura química do carvedilol (Fonte: MERCK INDEX, 2001).

No Brasil o carvedilol, um β -bloqueador de terceira geração, está disponível na forma de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais e de acordo com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 2012) existem 59 apresentações do carvedilol sob a forma de comprimidos de liberação imediata comercializada por diferentes laboratórios farmacêuticos. Destes existem 4 concentrações com o nome de Coreg® (Laboratório Roche), que é referência para as apresentações de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg, 19 comercializados como medicamentos genéricos e 36 comercializados como medicamentos similares, disponíveis nas concentrações de 3,125 mg, 6,25 mg, 12,5 mg e 25 mg.

Após administração oral, o carvedilol, que é administrado na forma de mistura racêmica, sofre extensivo metabolismo de primeira passagem hepática, comprometendo sua biodisponibilidade, que é aproximadamente de 25% (IN-HWAN, 2008). A biotransformação do carvedilol é estereoseletiva e sujeita a reações de oxidação de anel aromático e conjugação. As concentrações plasmáticas do enantiômero R são aproximadamente duas vezes maiores que as concentrações do enantiômero S, sendo que ambos enantiômeros exibem a mesma atividade de

bloqueio α 1-adrenérgico, enquanto que a atividade de bloqueio β -adrenérgico é praticamente toda devido ao enantiômero S (TENERO et al., 2000, BAEK et al., 2008). As principais enzimas que participam dos processos de biotransformação do carvedilol são as enzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C9 e em menor extensão as isoformas CYP3A4, 2C19, 1A2, and 2E1), ocorrendo a formação de vários metabólitos ativos. A biotransformação do carvedilol está sujeita ao polimorfismo genético do CYP2D6, cujo fenótipo pode ser expresso separando a população terapeuticamente ativa em metabolizadores pobres e extensivos, contribuindo para variabilidade interindividual na farmacocinética do carvedilol (TENERO et al., 2000, MEADOWCROFT et al., 1997).

Na administração oral, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são alcançadas entre 1 e 2 horas (T_{max}) após a administração e a meia-vida ($t_{1/2}$) aumenta com o aumento da idade, com valores em torno de 2,2 horas em crianças de 3 a 5 anos, 3,6 horas em crianças maiores de 5,5 anos e entre 6 a 10 horas em adultos e idosos (HENDERSON et al., 2006, LAER et al., 2002). O carvedilol não é um fármaco de estreita faixa terapêutica e as concentrações plasmáticas, que aumentam proporcionalmente ao aumento das doses, ficam em torno de 21 a 161 ng/mL para o adequado controle terapêutico, após doses de 25 ou 50 mg ao dia.

3.2.1 INDICAÇÕES

As doenças cardiovasculares representam, na atualidade, o mais importante grupo de doenças, considerando a frequência com que ocorrem e o número de óbitos que provocam. Nas últimas décadas, a incidência da insuficiência cardíaca vem aumentando, tornando-se o principal problema de saúde pública em Medicina Cardiovascular. Nos Estados Unidos, a insuficiência cardíaca acomete aproximadamente 4,8 milhões de americanos, com estimativa de 400 mil novos casos a cada ano (KANEL, 2009).

No Brasil, segundo os dados do Ministério da Saúde (DATASUS), existem 2 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca e 240 mil novos casos são diagnosticados anualmente, sendo a insuficiência cardíaca a principal causa de internação hospitalar por doença cardiovascular em nosso país (GUIMARÃES, 2002).

Habitualmente, a terapêutica medicamentosa baseia-se na associação de diurético, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou nitrato, e vasodilatadores (COHN, 1997). Desses, apenas os inibidores da enzima de conversão da angiotensina reduzem a mortalidade (COHN et al., 1991).

Os betabloqueadores têm recebido muita atenção clínica devido à sua eficácia no tratamento dos distúrbios do coração. As diferenças mais significativas entre estes compostos relacionam-se com o grau de seletividade para os receptores β_1 -adrenérgicos e à presença de outras propriedades associadas (THUILLEZ et al. 2010).

Apesar dos evidentes benefícios do bloqueio β -adrenérgico em pacientes com disfunção ventricular, a redução do risco de morte no tratamento da insuficiência cardíaca só foi demonstrada com o uso do carvedilol, que apresenta ação antioxidante e bloqueador β -adrenérgico não-seletivo de terceira geração, vasodilatador pelo bloqueio α_1 -adrenérgico, com atividade antioxidante e inibidora da apoptose (FEUERSTEIN et al., 2007).

O carvedilol é indicado para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e em casos de angina de peito, pois atua como antioxidante e neutralizador de radicais livres, protegendo as membranas cardíacas da peroxidação lipídica induzida pelos mesmos. Previne a depleção de vitamina E e glutathione, induzida pelo estresse oxidativo, preservando os principais sistemas antioxidantes endógenos (DANDONA et al., 2007).

3.3 DISSOLUÇÃO E BIODISPONIBILIDADE

Dentre as formas farmacêuticas sólidas de uso oral, os comprimidos têm merecido destaque pela possibilidade de apresentarem problemas relacionados à biodisponibilidade. Uma rápida desintegração do comprimido não assegura a absorção do fármaco, uma vez que as partículas desintegradas devem ser inicialmente, solubilizadas para só então disponibilizarem o fármaco em solução. Posteriormente, o fármaco poderá ser absorvido atingindo concentrações plasmáticas efetivas. No desenvolvimento farmacotécnico tem-se verificado que, não basta apenas desenvolver um produto, é necessário que a forma farmacêutica seja

capaz de liberar a substância ativa na quantidade e velocidade adequada para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente (GONZALEZ et al., 1999; PINHO, 1999).

O conhecimento dos fatores responsáveis pelas variações na liberação do fármaco, a partir da sua forma farmacêutica, colaborou para solucionar vários problemas relativos à biodisponibilidade de medicamentos. Para isto o estudo do processo de liberação constitui-se como ferramenta válida para garantir a qualidade biofarmacotécnica de produtos farmacêuticos, sendo útil no desenvolvimento das formulações, controle de qualidade e na determinação de equivalentes farmacêuticos (ARANCIBIA, 1991; GONZALEZ et al., 1995; KHAN, 1996; SKOUG et al., 1997; STORPIRTIS, 1993; STORPIRTIS, CONSIGLIERI, 1995; PINHO, 1999).

A possibilidade de correlacionar dados *in vivo* e *in vitro* é de grande valor para definir a qualidade biofarmacotécnica de um medicamento. Caso seja possível obter um elevado grau de correlação entre os ensaios, o teste de dissolução poderá ser considerado como preditivo da biodisponibilidade, adquirindo importância essencial na rotina de controle de qualidade lote-a-lote (KHAN, 1996; SKELLY et al., 1990; SOOD, PANCHAGNULA, 1999; STORPIRTIS, 1993; STORPIRTIS, CONSIGLIERI, 1995; STORPIRTIS et al., 1999). Os fatores que afetam a biodisponibilidade de medicamentos encontram-se, resumidamente, descritos no Quadro 1.

QUADRO 1- Fatores que modificam a biodisponibilidade dos medicamentos

<p>FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE</p>	<p>Idade;</p> <p>Peso corporal;</p> <p>Fatores fisiológicos: pH do TGI, esvaziamento e motilidade gástrica, tipo de dieta;</p> <p>Presença de patologias associadas.</p>
<p>FATORES RELACIONADOS À FORMA FARMACÊUTICA</p>	<p>a) Dependente do fármaco e/ou excipientes:</p> <p>Tamanho de partícula; forma polimórfica; solubilidade; constante de dissolução; velocidade de dissolução; estabilidade nos fluídos do TGI; forma salina; formação de complexos; capacidade de adsorção; tipo e quantidade de excipientes empregados na formulação;</p> <p>b) Dependente do processo de fabricação:</p> <p>Tipo de granulação; força de compressão; alteração de parâmetros do processo de produção (tempo de mistura, agitação ou secagem)</p>

Adaptado: (STORPIRTIS, 1993, CONSIGLIERI, 1995):

3.4 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Os medicamentos sólidos de uso oral (comprimidos e cápsulas) são os que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, tornando-se imperativo avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando testes *in vitro* que permitam visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (STORPIRTIS et al., 2004).

Esse teste, chamado de perfil de dissolução, derivou-se do teste de dissolução de um único ponto incluído na maioria das farmacopéias, e tem sido empregado como uma importante ferramenta para se avaliar, de modo mais detalhado, a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o veicula, principalmente, cápsulas e comprimidos, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causada por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e ao processo de fabricação utilizado (ANSEL, et al., 2000, ABDON, et al., 2000; BANAKAR, 1991, HANSON, 1991).

Vários trabalhos nos quais foram avaliados os perfis de dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo os fármacos ciprofloxacino (PITA, et al., 2004), ampicilina (FERRAZ, et al., 1998) e cloreto de potássio (FERRAZ, et al., 1999), registrados como similares em comparação com o medicamento referência no Brasil, mostraram resultados preocupantes. Pôde-se observar que, em todos os estudos, houve diferenças significativas que indicaram a enorme discrepância entre tais produtos.

Alguns fatores podem afetar a dissolução dos fármacos, como por exemplo, a existência de polimorfos, tamanho das partículas, higroscopicidade, solubilidade, natureza dos excipientes e tecnologia de fabricação do produto.

Polimorfismo é a capacidade de certos fármacos se apresentarem sob formas cristalinas diferentes no estado sólido, sendo esses cristais quimicamente idênticos, mas com propriedades físicas, como ponto de fusão e solubilidade diferentes (ANSEL, 2000). Dois polimorfos de um mesmo composto podem ser tão diferentes em estrutura cristalina e propriedades como dois compostos diferentes, sendo que estas diferenças manifestam-se enquanto o fármaco está no seu estado sólido, pois quando são dissolvidos as diferenças no cristal não são mais observadas (VIPAGUNTA et al, 2000).

Portanto, podem ser esperadas diferenças na ação do fármaco, em termos farmacológicos e terapêuticos devido à presença de polimorfos nas formas farmacêuticas sólidas em decorrência de diferenças nas concentrações plasmáticas ou biodisponibilidade, caso os polimorfos apresentem diferentes solubilidades. Caso não seja observado no momento da formulação qual polimorfo será utilizado, poderá ser formulado um produto que não terá o mesmo comportamento *in vivo*, tendo um

comprometimento na dissolução e conseqüentemente na biodisponibilidade, havendo impacto na eficácia ou segurança do produto.

Outro aspecto que deve ser considerado é o comportamento estereoquímico das moléculas, pois grande parte das moléculas biológicas é quiral, apresentando afinidade a um único estereoisômero. Moléculas quirais apresentam composição química idêntica, com quatro substituintes diferentes ligados a um átomo de carbono, não sobreponíveis com sua imagem no espelho. A maioria das rotas de síntese empregadas atualmente dão origem a misturas de estereoisômeros, pelo fato de serem rotas menos complexas em termos tecnológicos, no entanto tais compostos podem apresentar atividade biológica distinta ou diferenças significativas em relação à intensidade da ação farmacológica (LIMA, 1997).

Fatores ligados às propriedades físico-químicas do fármaco também devem ser considerados, como tamanho de partículas, pois com a redução do tamanho das partículas o fármaco estará em maior contato com o meio de dissolução, resultando em maior velocidade de dissolução. A higroscopicidade também terá influência, pois as formas anidras dos fármacos apresentam maior atividade termodinâmica em relação aos seus hidratos correspondentes, como conseqüência apresentam maior solubilidade e velocidade de dissolução em relação às formas hidratadas. A solubilidade é, obviamente um ponto crucial, pois somente os fármacos dissolvidos nos líquidos do trato gastrointestinal poderão ser absorvidos o que requer certa hidrossolubilidade; no entanto, o fármaco deve apresentar certa lipossolubilidade para atravessar as membranas biológicas, pois estas apresentam uma bicamada lipídica e para atravessá-las passivamente é necessário afinidade do fármaco com a membrana (STORPIRTIS, et al., 2004).

Os processos envolvidos na fabricação dos medicamentos também exercem influência na dissolução e na biodisponibilidade. Comprimidos obtidos por compressão direta, granulação pela via úmida ou seca podem apresentar comportamentos *in vitro* e *in vivo* diferentes, pois aspectos como forma e condições de secagem do granulado, tempo de mistura ou agitação, velocidade e força de compressão também podem alterar significativamente o desempenho da forma farmacêutica no organismo (MANADAS, 2002).

3.4.1 A INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Os excipientes presentes na composição da forma farmacêutica sólida podem comprometer a dissolução do fármaco e conseqüentemente influenciar na velocidade e na quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido. Alguns componentes das formulações como o amido e outros desintegrantes tendem a favorecer a dissolução. Outros como o talco e o estearato de magnésio, que são empregados como lubrificantes e deslizantes, dificultam a dissolução e devem ser adicionados em quantidades mínimas a fim de não comprometerem o processo de dissolução e conseqüentemente a absorção do fármaco (STORPIRTIS, et al., 2004).

O tradicional conceito de excipiente, como sendo simples adjuvante e veículo, química e farmacologicamente inerte, vem sofrendo grande evolução. Os excipientes, anteriormente vistos como meras substâncias capazes de facilitar a administração e proteger o fármaco, são considerados, nos dias atuais, como constituintes essenciais, que garantem o desempenho do medicamento e otimizam a obtenção do efeito terapêutico. No passado, a atenção da indústria farmacêutica e dos órgãos de regulamentação direcionava-se, principalmente, para o controle da qualidade do fármaco, dando atenção menor aos excipientes. Todavia, a evolução tecnológica, econômica, científica e dos fatores de regulamentação, possibilitaram a observação de considerações especiais acerca do papel dos excipientes, de acordo com suas características físicas, inerentes ao emprego dos mesmos nos processos produtivos e na liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (DEMERLIS et al., 2009; PIFFERI et al., 1999; WELLS, 1988).

Durante a produção de formas farmacêuticas sólidas, as propriedades dos excipientes, assim como a dos ativos, podem se refletir em diversos parâmetros, nomeadamente: compressibilidade, fluidez, uniformidade de conteúdo, lubrificação (escoamento e enchimento da matriz, ejeção dos comprimidos, preparação de cápsulas) e mistura. Lachman e colaboradores (2001) afirmam que a seleção de excipientes e processos adequados para a produção de formas farmacêuticas podem influenciar propriedades como dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo, velocidade de desagregação, estabilidade do ativo, revestimento, dissolução e biodisponibilidade.

Portanto, para a eficácia, segurança e a qualidade de um produto farmacêutico é necessário o conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco (princípio ativo) e dos excipientes (adjuvantes farmacêuticos) empregados nas formulações, bem como dos procedimentos relacionados aos processos de produção. Sendo assim, os conceitos na área de qualidade aplicáveis a produtos, sistemas e processos sempre devem estar presentes. Conforme Huang (2004), para que os produtos farmacêuticos apresentem segurança e eficácia biológica é necessário o atendimento às exigências relativas às boas práticas de fabricação.

3.4.2 PRINCIPAIS CLASSES DE EXCIPIENTES

Diluentes - São excipientes que fornecem o volume necessário para a formulação, possibilitando a preparação de comprimidos do tamanho desejado (ANSEL et al., 2007). Diferentes substâncias são empregadas como diluentes. Soares e Petrovick (1999) destacam o uso da lactose, amido, celulose microcristalina e o uso de alguns sais inorgânicos com destaque para o fosfato de cálcio. Dentre estes, o amido e a celulose são os mais empregados na produção de cápsulas.

Amidos são biopolímeros naturais, rentáveis e sem toxicidade. São amplamente utilizados como aglutinantes e desintegrantes na área farmacêutica (AULTON, 2007; DEMIRGÖZ et al., 2000). Ainda sobre esse excipiente, Aulton (2005) relata que o amido, depois da celulose, é o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza.

Aglutinantes - A utilização de aglutinantes promove o aumento da resistência a fratura e diminuem a friabilidade do comprimido (SOARES e PETROVICK, 1999), pois promovem a adesão das partículas da formulação, possibilitando o preparo de um granulado com resistência mecânica desejada e a manutenção da integridade do comprimido acabado (ANSEL et al., 2007).

Os mais utilizados são de origem sintética como a polivinilpirrolidona, diferentes derivados da celulose como a metilcelulose, a etilcelulose, carboximetilcelulose sódica, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), a celulose microcristalina, lactose e fosfato de cálcio (AULTON, 2005; PIFERRI; SANTORO; MASSIMO, 1999).

Desintegrantes - Existem diversos estudos sobre o uso de desintegrantes. Esses excipientes são adicionados a formulação com o objetivo de promover e acelerar a desintegração de comprimidos quando em contato com um líquido, para com isso promover a rápida dissolução do fármaco (ANSEL et al., 2007; AULTON, 2005; SOARES e PETROVICK, 1999). Devido à sua propriedade de desintegração, o amido é o mais utilizado. Porém, se observa o crescente uso dos chamados superdesintegrantes como o amidoglicolato de sódio, a croscarmelose sódica (carboximetilcelulose sódica reticulada), crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) (SOARES; PETROVICK, 1999).

Deslizantes - Os agentes deslizantes são adicionados a formulação com o intuito de melhorar o fluxo de materiais particulados, diminuindo a fricção entre os grânulos e evitando a aderência do material à matriz e os punções. Como exemplos podem ser citados: talco, amido e dióxido de silício coloidal (AULTON, 2005).

Lubrificantes - Os lubrificantes são incorporados para promover a redução da fricção entre as partículas e a máquina de compressão durante a obtenção do comprimido, tendo em vista que o elevado atrito pode ser responsável pela baixa qualidade do comprimido (AULTON, 2005).

O estearato de magnésio é o lubrificante mais frequentemente utilizado na fabricação de comprimidos (SOARES; PETROVICK, 1999).

Aromatizantes - A incorporação de aromatizantes às formulações promove um sabor mais agradável ao comprimido, sendo misturados aos granulados sob a forma de soluções alcoólicas (AULTON, 2005).

Corantes - São adicionados às formulações com o intuito de auxiliar na identificação dos comprimidos e também aumentar a adesão terapêutica (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2007). Os corantes podem ser inorgânicos ou orgânicos, naturais ou artificiais. São exemplos de corantes inorgânicos: dióxido de titânio e óxidos de ferro. Os corantes naturais são derivados de plantas ou animais. Os corantes artificiais são sintetizados em laboratório (LUCAS; HALLAGAN; TAYLOR, 2001).

3.4.3 A INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE DISSOLUÇÃO NO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

As condições do teste de dissolução (tipo de equipamento, composição e volume do meio) devem ser selecionadas de tal maneira que o teste seja discriminativo, exato, transferível e robusto. O método discriminativo é aquele capaz de detectar mudanças na formulação que possam afetar o comportamento *in vitro* do produto. Para fármacos pouco solúveis em água como a carbamazepina e a glibenclamida, o tamanho da partícula é um parâmetro importante a ser controlado, pois pode influenciar na dissolução e absorção do fármaco e como consequência refletir na biodisponibilidade (NERY et al., 2008).

No desenvolvimento de métodos de dissolução para fármacos pouco solúveis onde o tamanho da partícula influencia diretamente a dissolução do fármaco, é importante verificar se o teste permite discriminar lotes fabricados com fármacos de diferentes granulometrias. Pois, um método de dissolução desenvolvido de maneira apropriada irá refletir mudanças na formulação, processo de fabricação ou características físico-químicas do fármaco como, tamanho de partícula, área de superfície, polimorfos e estado de hidratação, as quais podem afetar significativamente a solubilidade e ou o desempenho *in vivo* do produto (MARQUES, 2009).

Os equipamentos descritos nos métodos farmacopeicos são fabricados e comercializados em todo o mundo, seguindo as especificações estabelecidas pela própria farmacopéia, onde constam todas as informações e procedimentos detalhados para a sua qualificação e verificação (MARQUES, 2009).

A forma farmacêutica é introduzida na cuba contendo o meio de dissolução com o aparato parado. A rotação do aparato só deve ser iniciada após a forma farmacêutica ter atingido o fundo da cuba. A composição do meio de dissolução deve ser biorrelevante, ou seja, deve ser próxima daquela que ocorre *in vivo*, para que possam ser feitas correlações dos resultados do teste de dissolução com o que irá ocorrer no organismo. Por isso, o pH do meio de dissolução deve estar dentro da faixa fisiológica de pH, de 1,0 a 6,8 para as formas farmacêuticas de liberação imediata. Água como meio de dissolução deve ser evitada, porque este solvente não

é biorrelevante e não possui capacidade tamponante. Seu uso pode ser justificado desde que seja demonstrado que o método é mais discriminativo, assim como o uso de solventes orgânicos, que não é recomendado. Para fármacos pouco solúveis em meio aquoso, a adição de tensoativos ao meio de dissolução pode ser necessária, neste caso, o tipo de tensoativo e a concentração utilizada deve ser justificada e essa quantidade de tensoativo adicionado ao meio deverá ser a mínima possível. Para cápsulas gelatinosas pode ser necessário o uso de enzimas, o que deve ser avaliado (MARQUES, 2009).

3.5 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) foi proposto por Amidon e colaboradores em 1995 como forma de agrupar os fármacos com base em suas características de solubilidade, permeabilidade e dissolução a partir da forma farmacêutica. Na legislação brasileira sobre medicamentos a ANVISA citou o SCB na RE 901, de 29 de maio de 2003, que contém em seu anexo o Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI). No entanto, após a revogação dessa RE, o SCB não foi citado novamente, até 2011, quando entrou em vigor a Resolução RDC 37 de 3 de agosto de 2011, que dispõe sobre o Guia de isenção e substituição dos estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência. Na RDC 37 há uma seção que trata da bioisenção com base no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).

Os fármacos de alta solubilidade são aqueles que em sua maior dosagem, administrados de uma única vez, se dissolvem em meio aquoso em um volume de 250 mL ou menos e temperatura de 37°C, com variação de pH de 1 a 6,8 o que corresponde as variações do pH fisiológico encontrado no trato gastrintestinal (TGI). O estabelecimento do volume de 250 mL deriva do volume tipicamente ingerido de água no momento da administração oral de um medicamento, ou seja, um copo de água (OLIVEIRA e MANZO, 2009).

Fármacos de alta permeabilidade são aqueles que apresentam uma absorção intestinal superior a 80% ou biodisponibilidade igual ou superior a 90%.

Essas características podem facilitar o desenvolvimento de uma forma farmacêutica e o processo de aprovação de candidatos a fármacos.

Segundo o SCB os fármacos são classificados em quatro categorias, de acordo com as suas características de permeabilidade e solubilidade (FDA, 2000). Essas categorias foram classificadas da seguinte forma, como mostra o Quadro 2.

QUADRO 2: Sistema de Classificação Biofarmacêutica de fármacos

Classe I	Fármacos de Alta solubilidade e alta permeabilidade
Classe II	Fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade
Classe III	Fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade
Classe IV	Fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade

Fonte: Adaptado de Amidon et al, 1995.

Esse conceito é aplicado às formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, administrada por via oral e de ação sistêmica.

Para os fármacos de classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade) o *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, consideram que para as formas sólidas de liberação imediata que contenham esses fármacos podem ser isentas do estudo de bioequivalência, desde que apresentem dissolução rápida, não apresentem excipientes que alterem a motilidade gastrointestinal e não sejam fármacos de estreita faixa terapêutica. Já os fármacos de classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) têm como passo limitante a dissolução; a absorção desses fármacos geralmente é menor do que os da classe I. Para os fármacos da classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade), a permeabilidade é o passo que controla a velocidade da absorção. Os fármacos da classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) apresentam problemas para a efetiva liberação e absorção oral (ARAUJO et al., 2010).

A não exigência de um estudo de biodisponibilidade relativa ou de bioequivalência *in vivo* para o registro de um medicamento pela autoridade sanitária, é chamado de bioisenção, que é quando um ensaio *in vitro* adequado pode substituir

o estudo *in vivo*. Tal definição deu origem ao conceito de bioequivalência *in vitro*, que significa que é possível em alguns casos, comprovar a bioequivalência por meio desses ensaios *in vitro*. Isso justifica-se plenamente em termos éticos pela redução dos ensaios para medicamentos empregando seres humanos (ANVISA, 2003a).

De acordo com o SCB, o Carvedilol é classificado como um fármaco de Classe II, ou seja, baixa solubilidade e alta permeabilidade. Para fármacos pouco solúveis, o fator que limita sua absorção é a taxa de dissolução *in vivo*, portanto as características físico-químicas do fármaco e as características da formulação são elementos determinantes na eficácia da absorção destes fármacos classe II. Como os demais fármacos de classe II, a taxa de absorção do carvedilol após administração pela via oral é limitada pela dissolução do fármaco no trato gastro intestinal. Os comprimidos devem conter essencialmente, diluentes hidrossolúveis e/ou hidrofílicos além de outros excipientes que contribuam para uma rápida desintegração e dissolução em meio fisiológico. O uso de diluentes solúveis (manitol, sorbitol, lactose anidra ou monoidratada) e/ou hidrofílicos (amido e celulose microcristalina) deve ser preferido. A adição de agentes desagregantes, tais como o amido glicolato de sódio e a croscarmelose sódica, conhecidos como super desintegrantes, contribuem para o aumento da velocidade de dissolução, uma vez que promovem rápida desagregação da unidade posológica, aumentando a superfície de contato com o fluido gástrico (SOARES, PETROVICK, 1999).

3.6 CONTROLE DE QUALIDADE E VALIDAÇÃO DE MÉTODO

O controle de qualidade pode ser definido de modo bem simples, como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. Esse conceito passa a ter sentido mais concreto, preciso e mensurável sob a ótica do produto, nas quais as diferenças de qualidade estarão atreladas a atributos específicos ou ingredientes do produto. Portanto a qualidade passa a ser sinônimo de cumprimento das especificações, que em se tratando de medicamentos, são bem exigentes (GIL, QUINTINO, 2010).

A área farmacêutica é regulamentada por leis específicas e que dizem respeito a padrões de qualidade que apresentam exigências bastante rígidas, já que seus produtos e práticas afetam a segurança do consumidor. Nesse sentido, essas

normas de qualidade são padrões regulamentados, os quais as indústrias fabricantes de medicamento devem obrigatoriamente atender e dessa forma atribui-se ao fabricante a responsabilidade pela qualidade do medicamento que produz, garantindo condições de evitar erros e contra-tempos, mediante a validação e o intenso controle de todos os processos de fabricação e controle (GIL, 2010).

A busca da qualidade total requer um domínio amplo de cada fase do processo produtivo, neste sentido a validação de metodologias analíticas é a ferramenta adequada para garantir a confiabilidade dos resultados. Validar significa provar e documentar resultados que indiquem que o método é seguro dentro dos limites estabelecidos, e que com sua aplicação se conseguem os resultados desejados. A validação de método analítico visa garantir que o método em questão atenda às exigências desejadas, fornecendo uma evidência documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado, ou seja, deve fornecer um resultado e não apenas um número (GIL et al., 2010).

A documentação resultante do processo de validação é exigida pela legislação para comprovação de que determinado processo ou método é confiável, de forma que a validação de métodos analíticos para a garantia e controle de qualidade é incontestável. Dessa forma um método analítico deve possuir cinco atributos desejáveis, ou seja, ser exato, preciso, seletivo, sensível e linear (GIL et al., 2010).

O controle de qualidade para produto acabado é aplicado para as formas farmacêuticas, sólidas, líquidas e semissólidas; para os comprimidos os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, dissolução e uniformidade de conteúdo, são realizados para a verificação da conformidade com as especificações farmacopeicas (GIL et al., 2010).

3.7 CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

No Brasil, os medicamentos alopáticos são divididos em três categorias quanto ao registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são eles:

- Medicamentos Novos;
- Medicamentos Genéricos;
- Medicamentos Similares.

A política de medicamentos genéricos no Brasil foi implantada em 1999 com o objetivo de estimular a concorrência comercial, melhorar a qualidade dos medicamentos e facilitar o acesso da população ao tratamento medicamentoso.

A Lei dos Genéricos como ficou conhecida (lei 9.787 de 10 de fevereiro de 1999) estabelece que o genérico é um medicamento similar e intercambiável com um produto de referência ou inovador. O medicamento inovador é o primeiro produto registrado e detentor da patente, sendo normalmente indicado como medicamento referência (RODRIGUES, 2009).

A regulamentação da Lei dos Genéricos por meio de uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, ainda em 1999, possibilitou naquele momento a introdução de conceitos nunca antes empregados para o registro de um medicamento no Brasil, como por exemplo, a equivalência farmacêutica, comprovada através de ensaios *in vitro*, e a bioequivalência comprovada através de ensaio *in vivo*. Desse modo a Lei dos Genéricos estabeleceu um novo padrão para o desenvolvimento e o registro de medicamentos no país (BRASIL, 1999; 2003b).

Nos anos de 1976 a 1999 a legislação brasileira permitia às empresas fabricantes definirem elas próprias qual seria o medicamento de referência para o registro de seus similares. No entanto, não havia a exigência de comprovação da equivalência farmacêutica do medicamento similar em relação ao medicamento considerado como referência. Nessa época era permitido o registro de formas farmacêuticas e dosagens diferentes em relação ao suposto medicamento de referência. Após a publicação da regulamentação técnica para o registro de medicamentos genéricos em 2003, tornou-se inconcebível a existência de critérios distintos para o registro de medicamentos similares no país. Isso acelerou o

processo de criação de regulamentação técnica que exige comprovação da equivalência farmacêutica entre o medicamento similar e o medicamento referência indicado pela ANVISA, tanto para as novas solicitações de registro (RDC 133/2003) como para os similares já registrados (RDC 134/2003).

Atualmente, existem dois tipos de similares no mercado brasileiro de medicamentos: aqueles cujos registros já estão de acordo com a nova legislação e aqueles que ainda estão no processo de adequação, que ocorre por ocasião da renovação do registro sanitário, pois os produtos registrados antes de 2003 possuem um período de adaptação garantido. Segundo o cronograma, estima-se que até 2014 todos os fabricantes de medicamentos similares já terão atendido aos critérios de adequação de modo que os resultados dos testes de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução sejam incluídos ao seu registro até o referido ano (STORPIRTIS, 2008).

Após esse período de adequação, o medicamento similar que passar no teste de biodisponibilidade relativa poderá ser considerado bioequivalente ao respectivo medicamento de referência, no entanto, não será intercambiável, por razões legais a menos que a legislação seja alterada futuramente. Segundo a regulamentação técnica atual, a intercambialidade é prevista apenas para o medicamento genérico bioequivalente ao medicamento de referência, exigindo-se ainda, sua comercialização com o nome genérico de acordo com a DCB ou na sua falta com a denominação comum internacional DCI (BUENO, 2009).

Hoje a legislação atual dispõe que para o registro de novos medicamentos genéricos e similares é necessária a comprovação da equivalência farmacêutica e a bioequivalência em relação ao medicamento de referência (PONTES, 2009).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Equipamentos

- Balança analítica SHIMADZU (sensibilidade 0,01mg) – Modelo AUW 220D.
- Friabilômetro, NOVA ÉTICA Modelo 300.
- Durômetro automático, NOVA ÉTICA – Mod. 298 AT
- Dissolutor de comprimidos 8 provas – Quimis, Modelo Q 850
- Espectrofotômetro UV-VISÍVEL SHIMADZU, Modelo UV 1601 PC com cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico marca Hellmam.
- Centrífuga, FANEM, Modelo EXCELSA BABY
- Peagâmetro Digital, Marca Metron – Modelo 827
- Pipeta Automática – Marca Transferpette[®] 1,0 – 10,0 mL, Modelo Brand
- Cromatógrafo Líquido Shimadzu 20A com detector UV SPD20A.

4.1.2 Reagentes e Solventes

- Ácido Clorídrico concentrado 37,5% P.A - Merck
- Hidróxido de sódio P.A – Lentilhas - Merck
- Água Deionizada
- Metanol 99,8%, grau de pureza analítico – Sigma Aldrich
- Acetonitrila 99,8% - Sigma Aldrich

4.2 AMOSTRAS

Foram avaliadas 3 marcas comerciais de comprimidos contendo o fármaco carvedilol provenientes de 3 laboratórios distintos. De cada laboratório foram adquiridos três lotes de fabricação diferentes. As amostras foram designadas como Referência (Lote A, B e C), Genérico (Lote A, B e C) e Similar (Lote A, B e C). Tais produtos encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Identificação das amostras comerciais de comprimidos contendo 25 mg de carvedilol. (FAB: Data de fabricação; VAL: Data de validade).

TIPO	FAB / VAL	LOTE
Referência	03/ 2010 – 03/2013	RJ 0448 (A)
	01/ 2011 – 01/2014	RJ 0460 (B)
	11/ 2011 – 11/2014	RJ 0478 (C)
Genérico	09/ 2010 – 09/2012	10100204 (A)
	07/ 2011 – 07/2013	11080227 (B)
	03/ 2012 – 02/2014	12020965 (C)
Similar	10/ 2010 – 10/2012	0100143 (A)
	03/ 2011 – 03/2013	1030051 (B)
	06/ 2011 – 06/2013	1060060 (C)

4.2.1 COMPOSIÇÃO DA AMOSTRA

4.2.2 Coreg – Medicamento Referência - (Roche, 3,125mg, 6,25mg, 12,5mg e 25mg embalagens com 14 comprimidos)

EXCIPIENTES	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Lactose monoidratada	Diluyente hidrossolúvel
Sacarose	Aglutinante
Povidona K25	Aglutinante
Crospovidona	Desintegrante
Sílica coloidal anidra	Antiaderente
Estearato de magnésio	Lubrificante

4.2.3 Medicamento Genérico (12,5mg e 25mg embalagens com 15 e 30 comprimidos)

EXCIPIENTES	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Lactose Monoidratada	Diluyente hidrossolúvel
Celulose Microcristalina	Diluyente hidrofílico
Povidona	Aglutinante
Croscarmelose Sódica	Desintegrante
Laurilsulfato de Sódio	Tensoativo
Dióxido de silício	Adsorvente
Talco	Absorvente
Estearato de magnésio	Lubrificante
Água desionizada	Cossolvente

4.2.4 Medicamento Similar (3,125mg, 6,25mg, 12,5mg e 25mg, embalagens com 30 e 60 comprimidos)

EXCIPIENTES	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Lactose	Diluyente Hidrossolúvel
Celulose Microcristalina	Diluyente Hidrofílico
Povidona	Aglutinante
Crospovidona	Desintegrante
Dióxido de Silício	Adsorvente
Estearato de Magnésio	Lubrificante
Óxido de Ferro	Adjuvante de cor

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Ensaios físicos para avaliação dos comprimidos

Os comprimidos de carvedilol foram submetidos aos ensaios físicos de peso médio, dureza, friabilidade, doseamento e ensaio de dissolução, conforme métodos descritos nos compêndios oficiais para comprimidos de liberação imediata (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 34 ed. 2011; FARMACOPÉIA BRASILEIRA V, 2010).

Para a realização dessas análises, a dose escolhida do fármaco foi a de 25mg, nas quais foram avaliados 3 lotes diferentes de cada laboratório já avaliado. Exceto para o medicamento referência que devido à dificuldade de encontrar 3 lotes diferentes da concentração de 25mg, optou-se por trabalhar com a dose de 6,25mg, pelo fato de ser mais fácil de encontrar essa concentração no comércio varejista de medicamentos, pois na concentração de 25mg, a comercialização é baixa, e a produção pelo laboratório produtor só ocorre uma vez ao ano (1 lote por ano). Por este fato para todas as análises do medicamento referência foi utilizada a dose de 6,25mg.

4.3.1.2 Determinação de peso médio

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada lote. Após determinação dos pesos individuais foram calculados o peso médio, desvio padrão e coeficiente de variação. Os resultados obtidos foram analisados conforme especificações mencionadas na Farmacopéia Brasileira 5ª ed., 2010. De acordo com as especificações descritas no compêndio oficial, para comprimidos com 80 mg a 250 mg a variação permitida é de 7,5% e para concentrações menores que 80 mg a variação permitida é de 10%, não podendo ser tolerado mais que 2 unidades fora do limite especificado e nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

4.3.1.3 Determinação da dureza

Os comprimidos foram submetidos à ação de uma força mecânica em aparelho para determinação da dureza, tendo sido testadas 10 unidades. Depois de determinada a dureza, foi calculado o valor médio, desvio padrão e o coeficiente de variação. Conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª ed., valores de dureza inferiores a 30 N são suficientes para reprovar o produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5ª ed., 2010).

4.3.1.4 Determinação da friabilidade

Foram pesadas 10 unidades de cada produto, que foram colocadas no friabilômetro. Depois de efetuadas 100 rotações pelo aparelho (4 minutos), os comprimidos foram retirados e os resíduos de pó removidos. Os comprimidos foram novamente pesados e a friabilidade foi determinada, calculando-se a diferença de peso, em porcentagem, entre a massa dos comprimidos antes e após a permanência no friabilômetro. Foram consideradas satisfatórias perdas cujos valores apresentaram-se inferiores a 1,5 % do peso dos comprimidos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5ª ed., 2010).

4.3.2 Determinação do espectro de absorção do carvedilol

Os espectros de absorção foram obtidos no intervalo de comprimento de onda (λ) compreendido entre 200 e 400nm. Os espectros foram determinados empregando solução contendo 500 $\mu\text{g/mL}$ de carvedilol, preparada a partir da substância química de referência, em solução de ácido clorídrico 0,1 M (HCl 0,1M), utilizando-se espectrofotômetro UV-VIS Shimadzu Modelo UV 1601 PC.

4.3.3 Perfil de dissolução

Este ensaio determina a quantidade da substância ativa liberada no meio de dissolução em função do tempo. Para esse ensaio foram utilizados 12 comprimidos de cada laboratório. Decorridos os tempo de 5\10\15\20\30\40 e 60 minutos após o início do ensaio foram retiradas alíquotas de 10mL do meio de dissolução. As alíquotas retiradas foram centrifugadas em centrífuga Fanem Modelo Excelsa Baby e diluídas convenientemente, sendo 5 mL da alíquota transferida para um balão volumétrico de 25 mL, completando-se o volume final com o meio de dissolução (Solução de ácido clorídrico 0,1M, pH = 1,45).

4.3.4 Curva analítica para cálculo da porcentagem de dissolução

Para o preparo da solução padrão empregada no cálculo de dissolução, foi utilizado padrão de referência secundário de carvedilol 99,60 % de pureza, onde foi pesado analiticamente 50,0 mg de carvedilol, substância química de referência diluindo-se em cerca de 5 mL de metanol. A solução foi levada ao banho de ultrassom por 10 minutos até completa solubilização, e completou-se o volume com solução de ácido clorídrico 0,1M em balão volumétrico de 100mL.

As leituras das amostras foram efetuadas em espectrofotômetro no comprimento de onda (λ) de 240nm, usando o meio de dissolução como branco. Para o cálculo da quantidade de carvedilol dissolvida, foi utilizada uma curva

analítica, na qual os pontos variam de 1,0 a 9,0 µg/mL. As condições utilizadas encontram-se descritas na Tabela 2.

Os resultados obtidos foram plotados em gráficos traçados utilizando-se o programa Excel 7.0 que também, foi empregado na determinação das equações da reta e no cálculo do valor do coeficiente de correlação de Pearson (R^2 ou r). Esta equação foi utilizada para o cálculo das porcentagens de dissolução dos comprimidos.

Tabela 2: Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução das especialidades farmacêuticas.

Sistema de Agitação	Método 2 (pá)
Velocidade	50 RPM
Meio de Dissolução (Desaerado)	Solução de Ácido Clorídrico 0,1M, pH = 1,45
Volume do Meio	900mL
Alíquota Retirada	10 mL
Deteção (método)	Espectrofotometria UV 240 nm
Tempo (Amostragem)	5,10,15,20,30,40 e 60 minutos

4.3.5 Determinação do teor de carvedilol nos comprimidos por HPLC

Dez comprimidos foram pesados e pulverizados finamente empregando gral e pistilo. Foi tomada uma quantidade de pó equivalente ao peso médio dos comprimidos de 25 mg, ou no caso dos comprimidos de 6,25 mg foi pesado o equivalente a 25 mg, ou seja, quatro vezes o peso médio dos comprimidos de 6,25 mg. Este pó foi transferido para balão volumétrico de 100 mL, adicionando-se 10 mL de água e agitando-se manualmente. Foram adicionados 70 mL do diluente (Metanol:HCl 1M, 9:1 v/v) e o balão foi levado ao banho de ultrassom durante 30 minutos. Decorrido este período, o volume foi completado para 100 mL com o diluente, finalizando a solubilização. A solução foi centrifugada durante 10 minutos a

2400 RPM e uma alíquota de 0,5 mL foi transferida para um balão de 10 mL, completando-se o volume com solução de Metanol:Água, 1:1 (v/v).

O ensaio foi realizado em triplicata, ou seja, para cada 10 comprimidos pulverizados foram pesadas três amostras equivalentes ao peso médio. Cada uma das triplicatas foi injetada em duplicata no cromatógrafo.

As análises foram feitas empregando cromatógrafo líquido Shimadzu CLASS-VP com injetor automático, detector UV/VIS ajustado em 230 nm. O método analítico para o ensaio de teor de carvedilol nos comprimidos por cromatografia líquida de alta eficiência foi desenvolvido a partir da metodologia descrita na Farmacopéia Americana (USP, 34 ed. 2011).

Inicialmente, o ensaio foi realizado como descrito na farmacopéia, ou seja:

Fase móvel: 7,5% de tampão fosfato contendo 2% de trietilamina, pH = 3,0 ajustado com ácido fosfórico;
36% de acetonitrila, v/v; 0,052% de SDS, m/v;
56,5% de água, v/v

Coluna: L7 (C8): foi empregada uma coluna Merck LiChroCART® 125 mm X 4mm di (diâmetro interno), contendo recheio LiChrospher® RP-C8 e partículas de 5µm.

Temperatura: 40°C

Detector UV: 230 nm

Volume: 25 µL injeção

Vazão: 1mL/min

Tempo 30 minutos

Apesar de estar de acordo com as especificações farmacopeicas, o tempo de retenção para o carvedilol foi muito prolongado com estas condições (15 minutos) e, portanto foram realizados alguns ajustes no método para que fosse possível otimizar o tempo de análise e promover economia de solvente.

Assim, após alguns ajustes, foram definidas as seguintes condições cromatográficas:

Fase móvel: 10% de tampão fosfato contendo 2% de trietilamina, pH= 3,0 ajustado com ácido fosfórico;
46,6% de acetonitrila; 43,3 % de água; 0,003% SDS m/v

Coluna: Merck LiChroCART® 250mm x 4mm di (diâmetro interno) contendo recheio em sílica LiChrospher® 60 RP-select B e partículas de 5 µm.

Temperatura: 40 °C

Detector UV: 230 nm

Volume: 25 µL injeção

Vazão: 1 mL/min

Tempo: 8 minutos

As condições apresentadas acima resultaram em cromatograma com pico bem resolvido e com tempo de retenção mais adequado para o propósito (6,3 minutos). Assim, o método foi parcialmente validado com as condições cromatográficas apresentadas acima.

Os parâmetros que foram avaliados na validação parcial foram linearidade, precisão e exatidão, tomando-se como referência o Guia para Validação de Métodos Analíticos - Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (ANVISA/MS):

Precisão: avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. Foi avaliada em três níveis de concentração, um baixo, um médio e um alto, na forma de *repetibilidade* ou *precisão intra-corrída* (concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo com o mesmo analista e mesma instrumentação). A repetibilidade foi verificada com 15 determinações, contemplando o intervalo linear do método, nas concentrações, 7,5 µg/mL, 12,5 µg/mL, 17,5 µg/mL, com 5 determinações para cada concentração.

A *precisão intermediária* ou *precisão inter-corrídas* também foi avaliada, observando-se a concordância entre os resultados do mesmo laboratório, obtidos em dias diferentes e com analistas diferentes.

Os resultados de precisão foram expressos como o desvio padrão (DP) ou desvio padrão relativo (coeficiente de variação, CV%), segundo a fórmula:

$$CV = \frac{DP \times 100}{CMD} \quad \text{sendo CMD a concentração média determinada.}$$

Exatidão: proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. A determinação da exatidão pode ser realizada de várias maneiras, sendo que para este estudo de validação foi realizada a comparação das amostras de validação com amostras referência (padrão de carvedilol em concentrações conhecidas), com as mesmas concentrações e números de replicatas empregadas na avaliação da precisão. Os resultados de exatidão foram expressos em porcentagem, de acordo com a expressão:

$$\text{Exatidão (\%)} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100$$

Linearidade e curva de calibração: capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. A curva analítica para avaliação da linearidade foi construída com 5 concentrações diferentes de carvedilol 7,5, 10, 12,5, 15 e 17,5 µg/mL, contemplando o intervalo de 80% a 120% da concentração teórica do teste que é 12,5 µg/mL. O tratamento matemático da curva de calibração foi realizado por regressão linear e o coeficiente de correlação (r) foi igual ou maior que 0,99. Para cada ponto de calibração foi realizado o recálculo (*back calculation*) empregando-se a equação matemática resultante da regressão linear, a fim de se conferir a exatidão de cada ponto de calibração, aceitando-se a inexatidão máxima de 5%. Para a realização do recálculo, os resultados das áreas cromatográficas dos picos de cada um dos pontos de calibração foram introduzidos na equação da reta a fim de se obter o valor da concentração correspondente. Como trata-se de uma concentração conhecida (o padrão de calibração), foi possível verificar a exatidão de cada ponto de calibração.

Determinação do teor de carvedilol nas amostras: as concentrações das amostras para avaliação do teor foram calculadas com base na equação de calibração construída com as respostas (áreas dos picos) dos padrões de calibração nas diferentes concentrações.

4.3.6 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Foi realizada uma avaliação estatística entre os três lotes dos produtos Referência, Genérico e Similar empregando-se o teste para análise de variância não paramétrico Kruskal Wallis para três ou mais grupos. Para as análises de comparações múltiplas entre os lotes foi empregado o *post test* Dunns. Foi escolhido um teste não paramétrico devido ao tamanho limitado de amostras. Para estas análises foi empregado o software GraphPad Prisma versão 5.

Esta avaliação estatística foi proposta com a finalidade de se acrescentar dados na discussão dos resultados e justificar as semelhanças ou diferenças encontradas nos lotes avaliados. No entanto, sob os aspectos de controle de qualidade e aspectos regulamentares, essa avaliação não é exigida.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISES DE PESO MÉDIO

As Tabelas 3, 4 e 5 apresentam os resultados obtidos nas determinações de peso médio dos comprimidos de carvedilol dos medicamentos Referência, Genérico e Similar, respectivamente, com uma avaliação estatística dos resultados comparativos entre os lotes. De acordo com a análise de variância por Kruskal Wallis, para o medicamento Referência as médias dos pesos médios dos lotes B e C não diferem estatisticamente ($p > 0,05$) e do lote A é diferente dos demais lotes ($p < 0,05$).

Para o medicamento Genérico as médias dos pesos médios dos lotes A, B e C são diferentes. Para o medicamento Similar as médias dos pesos médios dos lotes B e C não diferem estatisticamente ($p > 0,05$) e do lote A é diferente dos demais lotes ($p < 0,05$).

Tabela 3. Peso médio (g) dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do Medicamento Referência.

MEDICAMENTO REFERÊNCIA			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	0,10005	0,10352	0,10065
2	0,10109	0,09806	0,09999
3	0,10421	0,0998	0,10059
4	0,0999	0,10108	0,09855
5	0,10092	0,09661	0,09909
6	0,10153	0,10074	0,09905
7	0,10006	0,09768	0,0989
8	0,09956	0,0972	0,09983
9	0,102	0,10028	0,09974
10	0,10033	0,10062	0,10109
11	0,10073	0,09788	0,10145
12	0,10123	0,09779	0,09783
13	0,09916	0,0982	0,10059
14	0,1001	0,09842	0,09908
15	0,10118	0,09765	0,10065
16	0,10214	0,09776	0,0988
17	0,10117	0,09998	0,10025
18	0,10097	0,09739	0,09808
19	0,09987	0,09682	0,09894
20	0,10195	0,10083	0,09925
MÉDIA (g)	0,101	0,098	0,099
DESVIO PADRÃO	0,0011	0,0018	0,0010
CV (%)	1,132	1,853	1,019

CV% = Coeficiente de Variação (n= 20 determinações). Lote A & Lote B, $p < 0,05$; Lote A & Lote C, $p < 0,05$; Lote B & Lote C, $p > 0,05$

Tabela 4. Peso médio (g) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Genérico.

MEDICAMENTO GENÉRICO			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	0,1318	0,1323	0,12739
2	0,1347	0,13029	0,12964
3	0,1333	0,13306	0,12771
4	0,1331	0,13189	0,12784
5	0,1332	0,13244	0,12758
6	0,1305	0,12935	0,12742
7	0,132	0,1298	0,12788
8	0,1328	0,13266	0,12712
9	0,1343	0,13064	0,12803
10	0,1312	0,1305	0,12882
11	0,1332	0,13063	0,13074
12	0,1348	0,13165	0,129
13	0,1338	0,13181	0,12828
14	0,1325	0,13043	0,12472
15	0,1345	0,13018	0,12823
16	0,1326	0,13413	0,12879
17	0,1317	0,12947	0,12847
18	0,1337	0,13022	0,12992
19	0,1351	0,13328	0,12922
20	0,1356	0,13162	0,12918
MÉDIA (g)	0,133	0,131	0,128
DESVIO PADRÃO	0,0014	0,0014	0,0013
CV (%)	1,028	1,037	0,982

CV% = Coeficiente de Variação (n= 20 determinações). Lote A & Lote B, $p < 0,05$;
Lote A & Lote C, $p < 0,05$; Lote B & Lote C, $p < 0,05$

Tabela 5. Peso médio (g) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Similar.

MEDICAMENTO SIMILAR			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	0,1405	0,1515	0,15297
2	0,1467	0,1512	0,15393
3	0,146	0,1537	0,153
4	0,1509	0,154	0,15131
5	0,154	0,1509	0,15311
6	0,1523	0,1523	0,15108
7	0,1511	0,1505	0,15328
8	0,15	0,1514	0,15186
9	0,1432	0,1524	0,15423
10	0,1462	0,1547	0,15029
11	0,1449	0,1477	0,15143
12	0,148	0,1532	0,15085
13	0,1435	0,1519	0,15327
14	0,149	0,1511	0,15146
15	0,1462	0,1477	0,15326
16	0,1484	0,1503	0,14758
17	0,154	0,1517	0,1495
18	0,1527	0,1521	0,14864
19	0,15	0,1491	0,15331
20	0,1437	0,1535	0,15031
MÉDIA (g)	0,148	0,152	0,152
DESVIO PADRÃO	0,0038	0,0019	0,0018
CV (%)	2,590	1,247	1,202

CV% = Coeficiente de Variação (n= 20 determinações). Lote A & Lote B, $p < 0,05$;
Lote A & Lote C, $p < 0,05$; Lote B & Lote C, $p > 0,05$

5.2 ANÁLISE DA DUREZA

As Tabelas 6, 7 e 8 apresentam os resultados obtidos nas determinações da dureza dos comprimidos de carvedilol dos medicamentos Referência, Genérico e Similar, respectivamente, com uma avaliação estatística dos resultados comparativos entre os lotes. De acordo com a análise de variância por Kruskal Wallis, para o medicamento Referência as médias das durezas dos lotes A e B não são diferentes estatisticamente ($p > 0,05$) e do lote C é diferente dos demais lotes ($p < 0,05$).

Para o medicamento Genérico as médias das durezas dos lotes B e C não são estatisticamente diferentes ($p > 0,05$) e do lote A é diferente dos demais lotes ($p < 0,05$). Para o medicamento Similar as médias das durezas dos lotes A e B não são estatisticamente diferentes ($p > 0,05$); a dureza dos lotes B e C são iguais ($p > 0,05$), no entanto a dureza do lote A é diferente do lote C ($p < 0,05$).

Tabela 6. Dureza (N) dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do medicamento Referência.

MEDICAMENTO REFERÊNCIA			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	44	41	51
2	49	44	54
3	42	31	60
4	35	37	44
5	43	49	51
6	36	42	46
7	43	60	57
8	39	40	50
9	40	43	48
10	34	42	57
MÉDIA (N)	40,5	42,0	51,0
DESVIO PADRÃO	0,465	0,761	0,516
CV (%)	11,48	18,11	10,12

CV% = Coeficiente de Variação (n= 10 determinações); N = Newton. Lote A & Lote B, $p > 0,05$; Lote A & Lote C, $p > 0,05$; Lote B & Lote C, $p < 0,05$

Tabela 7. Dureza (N) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do medicamento Genérico.

MEDICAMENTO GENÉRICO			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	88	70	83
2	83	69	77
3	100	61	82
4	98	79	76
5	96	73	86
6	101	80	81
7	88	75	79
8	102	66	73
9	85	68	71
10	88	67	74
MÉDIA (N)	92,9	69,5	78,0
DESVIO PADRÃO	0,720	0,596	0,483
CV (%)	7,75	8,57	6,19

CV% = Coeficiente de Variação (n= 10 determinações); N = Newton. Lote A & Lote B, $p < 0,05$; Lote A & Lote C, $p < 0,05$; Lote B & Lote C, $p > 0,05$

Tabela 8. Dureza (N) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do medicamento Similar.

MEDICAMENTO SIMILAR			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1	63	77	65
2	67	71	78
3	58	77	88
4	66	64	94
5	66	65	78
6	64	74	72
7	72	68	90
8	64	65	86
9	75	87	79
10	73	86	89
MÉDIA (N)	66,8	72,5	82,5
DESVIO PADRÃO	0,518	0,840	0,906
CV (%)	7,76	11,58	10,98

CV% = Coeficiente de Variação (n= 10 determinações) ; N = Newton. Lote A & Lote B, $p > 0,05$; Lote A & Lote C, $p < 0,05$; Lote B & Lote C, $p > 0,05$

5.3 ANÁLISES DE FRIABILIDADE

As Tabelas 9, 10 e 11 apresentam os resultados obtidos nas determinações da friabilidade dos comprimidos de carvedilol dos medicamentos Referência, Genérico e Similar, respectivamente.

Tabela 9. Friabilidade (%) dos comprimidos contendo 6,25 mg de carvedilol do Medicamento Referência

MEDICAMENTO REFERÊNCIA			
AMOSTRA	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Massa Inicial (g)	1,00843	0,98628	0,99244
Massa Final (g)	1,00434	0,9812	0,9865
Friabilidade (%)	0,406	0,515	0,599

Tabela 10. Friabilidade (%) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Genérico

MEDICAMENTO GENÉRICO			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Massa Inicial (g)	1,32459	1,31537	1,27883
Massa Final (g)	1,32227	1,31434	1,27572
Friabilidade (%)	0,175	0,078	0,243

Tabela 11. Friabilidade (%) dos comprimidos contendo 25 mg de carvedilol do Medicamento Similar

MEDICAMENTO SIMILAR			
AMOSTRAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Massa Inicial (g)	1,51947	1,50671	1,50886
Massa Final (g)	1,51708	1,5036	1,5062
Friabilidade (%)	0,157	0,206	0,176

5.4 DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO ANALÍTICO CROMATOGRÁFICO PARA AVALIAÇÃO DO TEOR DE CARVEDILOL

A Figura 2 apresenta o cromatograma do carvedilol de acordo com monografia farmacopeica, nas seguintes condições:

Fase móvel: 7,5% de tampão fosfato contendo 2% de trietilamina, pH = 3,0 ajustado com ácido fosfórico; 36% de acetonitrila, v/v; 0,052% de SDS, m/v; 56,5% de água, v/v

Coluna: L7 (C8): foi empregada uma coluna Merck LiChroCART 125 mm X 4mm di (diâmetro interno), contendo recheio LiChrospher RP-C8 e partículas de 5µm.

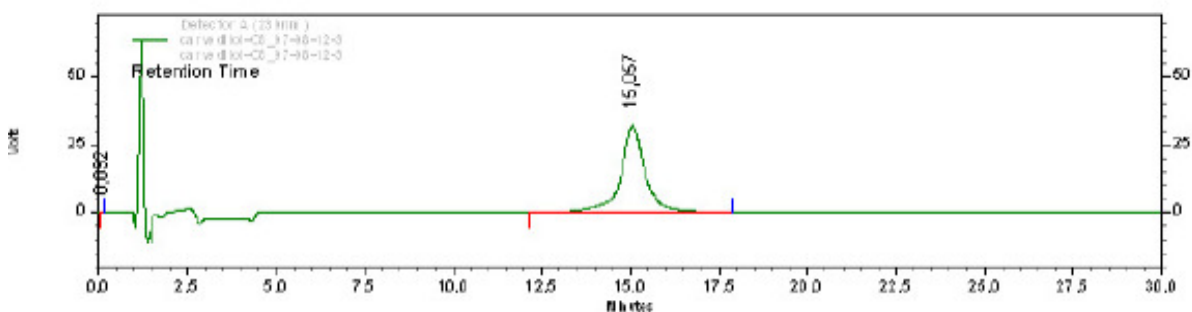
Temperatura: 40°C

Detector UV: 230 nm

Volume: 25 µL injeção

Vazão: 1mL/mim

Tempo: 30 minutos



Detector A (230nm)

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	0,092	4	0,000	2	0,005
2	15,057	1539651	100,000	31973	99,995
Totals		1539656	100,000	31974	100,000

Figura 2: Cromatograma do carvedilol de acordo com monografia Farmacopeica tR = 15,057 min.

A Figura 3 apresenta o cromatograma do carvedilol obtido após algumas mudanças na fase móvel e coluna, de acordo com o especificado abaixo:

Fase móvel: Fase móvel: 10% de tampão fosfato contendo 2% de trietilamina, pH = 3,0 ajustado com ácido fosfórico; 46,6% de acetonitrila; 43,3 % de água; 0,003% SDS m/v

Coluna: Coluna Merck LiChroCART® 250mm x 4mm di (diâmetro interno) contendo recheio em sílica LiChrospher® 60 RP-select B e partículas de 5 µm.

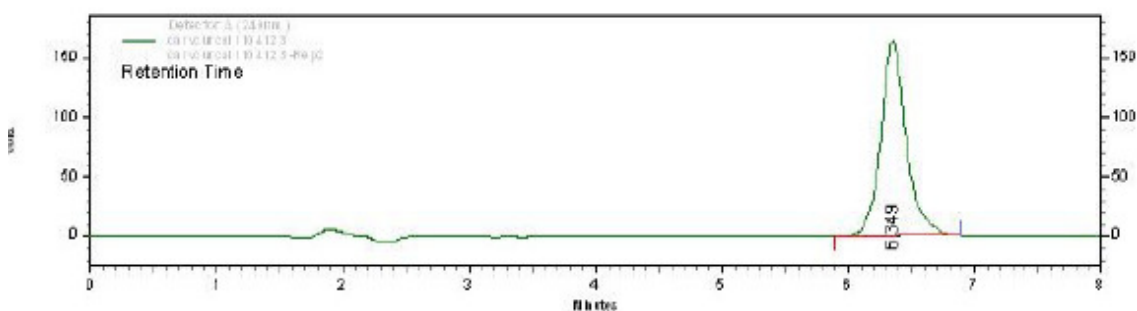
Temperatura: 40 °C

Detector UV: 230 nm

Volume: 25 µL injeção

Vazão: 1mL/mim

Tempo: 8 minutos



Detector A (240nm)

Pk#	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	6,349	2304216	100,000	164434	100,000
Totals		2304216	100,000	164434	100,000

Figura 3: Cromatograma do carvedilol obtido após algumas mudanças na fase móvel e fase estacionária tR= 6,35 min.

O cromatograma apresentado na Figura 3 mostra tempo de retenção bastante reduzido, pico bastante resolvido e seletividade para o carvedilol.

5.5 VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO ANALÍTICO CROMATOGRÁFICO PARA AVALIAÇÃO DO TEOR DE CARVEDILOL

A seguir, são apresentados os resultados da validação parcial do método cromatográfico para análise do carvedilol em comprimidos nos parâmetros linearidade, precisão e exatidão e precisão intermediária. Os dados individuais da validação parcial do método são apresentados no Apêndice 2.

Curva de calibração e linearidade: o método apresentou-se linear na faixa de concentração do ensaio de 7,5 a 17,5 µg/mL, de acordo com a Figura 4 apresentada a seguir.

Tabela 12. Recálculo dos padrões empregando-se a equação da reta obtida.

Linearidade				
Área Padrão	X (µg/mL)		Recálculo Curva	Exatidão Curva
1364531	7,5		7,36	-1,86
1369616	7,5		7,39	-1,47
1852664	10		10,12	1,18
1849261	10		10,10	0,99
2343252	12,5		12,89	3,12
2342442	12,5		12,89	3,08
2610169	15		14,40	-4,02
2610423	15		14,40	-4,01
3196849	17,5		17,71	1,21
3203516	17,5		17,75	1,42

ângulo (a)

177022

intercepto (b)

61497

R² = 0,9906

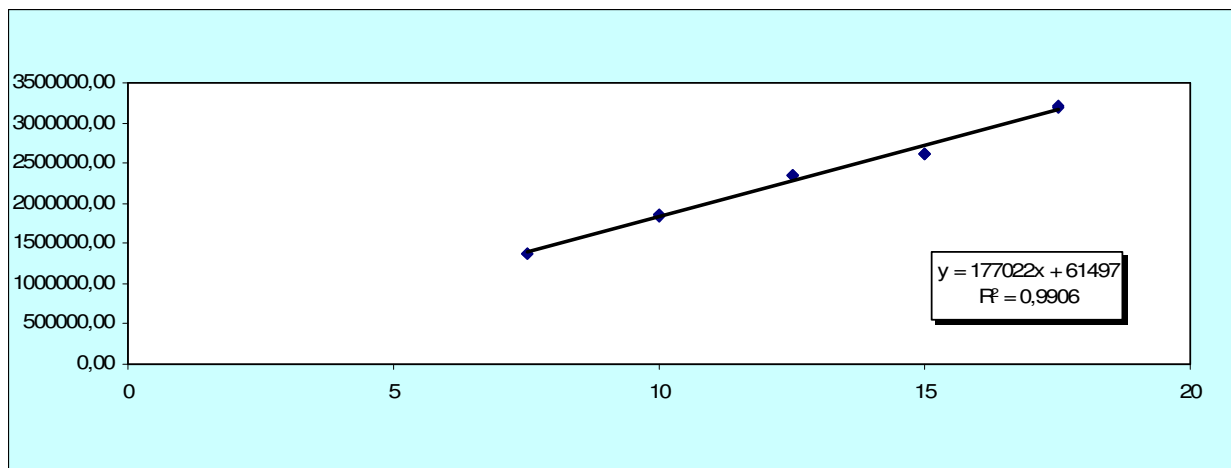


Figura 4: Curva de calibração no intervalo de concentração de 7,5 a 17,5 µg/mL

A Tabela 13 seguir apresenta os resultados de Precisão e Exatidão da validação parcial do método cromatográfico para análise do carvedilol em comprimidos de liberação imediata:

Tabela 13. Resultados obtidos na precisão e exatidão do método para análise do carvedilol em comprimidos de liberação imediata

Dia 1	Precisão (CV, %)	Exatidão (%)
7,5 µg/mL (n = 5)	0,228	96,203
12,5 µg/mL (n = 5)	0,207	102,908
17,5 µg/mL (n = 5)	0,045	101,000
Dia 2	Precisão (CV, %)	Exatidão (%)
7,5 µg/mL (n = 5)	0,121	98,888
12,5 µg/mL (n = 5)	0,475	103,061
17,5 µg/mL (n = 5)	0,127	100,445
Precisão intermediária	Precisão (CV, %)	Exatidão (%)
7,5 µg/mL (n = 10)	1,368	98,021
12,5 µg/mL (n = 10)	2,809	101,056
17,5 µg/mL (n = 10)	0,816	101,247

5.6 ENSAIO DE TEOR DE CARVEDILOL EM COMPRIMIDOS

A seguir, nas Tabelas 14, 15 e 16 são apresentados os resultados do ensaio de teor do carvedilol em comprimidos de liberação imediata. Os resultados apresentados são as médias com seus respectivos coeficientes de variação. No Apêndice 1 são apresentados os resultados individuais do ensaio de teor.

Todos os lotes avaliados cumprem com as especificações farmacopeicas de não menos de 90% e não mais de 110% de carvedilol nos comprimidos em relação ao valor declarado. Quando foi realizada a avaliação estatística, foram identificadas diferenças entre os lotes e entre os produtos.

Tabela 14. Teor (%) de carvedilol nos comprimidos de 6,25mg do Medicamento Referência

REFERÊNCIA	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Teor médio (%)	98,53	99,15	93,18
CV (%)	0,260	0,825	1,433

CV% = Coeficiente de Variação; N= 2 (duas amostras em duplicata). Lote A & Lote B, $p > 0,05$; Lote A & Lote C, $p > 0,05$; Lote B & Lote C, $p < 0,05$.

Tabela 15. Teor (%) de carvedilol nos comprimidos de 25mg do Medicamento Genérico.

GENÉRICO	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Teor médio (%)	96,67	95,00	99,24
CV (%)	0,557	0,642	0,915

CV% = Coeficiente de Variação; N= 3 (três amostras em duplicata). Lote A & Lote B, $p > 0,05$; Lote A & Lote C, $p > 0,05$; Lote B & Lote C, $p < 0,05$.

Tabela 16. Teor (%) de carvedilol nos comprimidos de 25mg do Medicamento Similar.

SIMILAR	LOTE A	LOTE B	LOTE C
Teor médio (%)	94,26	100,02	97,58
CV (%)	4,523	4,024	2,703

CV% = Coeficiente de Variação; N= 3 (três amostras em duplicata). Lote A & Lote B, $p < 0,05$; Lote A & Lote C, $p > 0,05$; Lote B & Lote C, $p > 0,05$.

Quando foi realizada uma comparação múltipla entre todos os nove lotes dos três produtos, o teste de Kruskal Wallis informa que as médias dos teores são diferentes ($p = 0,0006$), ou seja, na comparação entre os nove lotes, alguns são diferentes. A avaliação entre os nove lotes pelo teste de comparação múltipla de Dunns está apresentada ao final, no Apêndice 4.

5.7 PERFIL DE DISSOLUÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE CARVEDILOL

Para o cálculo das porcentagens de carvedilol, dissolvidas em cada um dos tempos de coleta foram utilizados 7 concentrações de carvedilol e suas respectivas absorvâncias na obtenção da curva analítica traçada em solução de ácido clorídrico 0,1M e $\lambda = 240 \text{ nm}$, como pode ser observado na Figura 5.

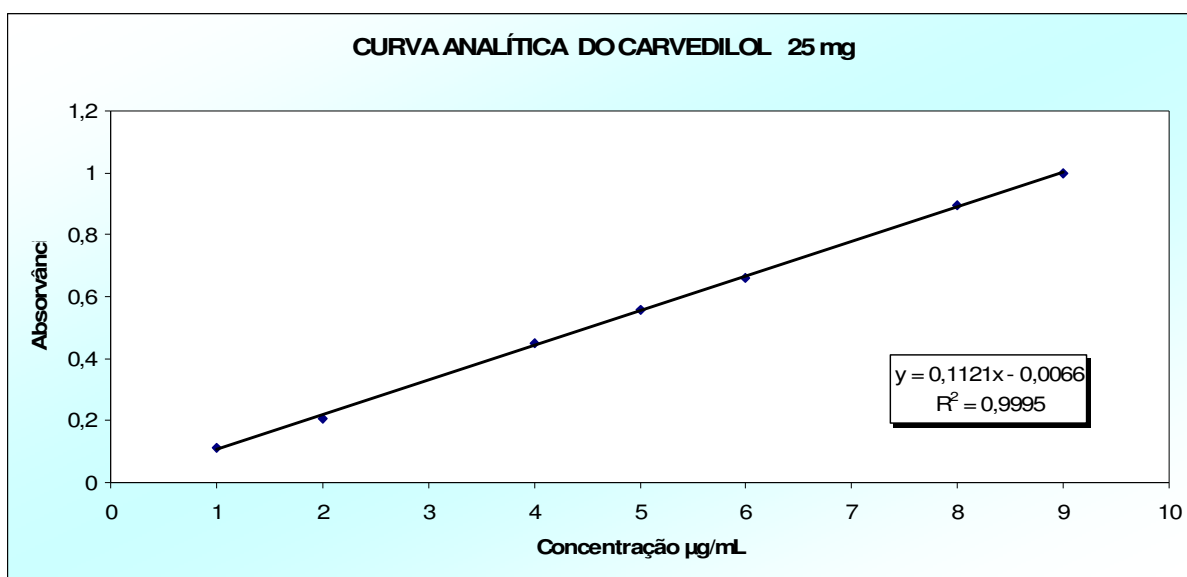


Figura 5. Curva analítica da Carvedilol, substância química de referência em solução de ácido clorídrico a 240 nm, no intervalo de concentração de 1,0 µg/mL a 9,0 µg/mL.

A seguir são apresentados os gráficos e tabelas obtidos com a dissolução das 12 unidades de cada lote dos medicamentos Referência, Genérico e Similar.

No Apêndice 3 são apresentados os resultados individuais do ensaio de dissolução.

A Tabela 17 mostra as porcentagens de dissolução do medicamento de Referência, com os coeficientes de variação para cada ponto de coleta e a Figura 6 apresenta os resultados gráficos obtidos nas comparações dos perfis de dissolução dos comprimidos contendo 6,25mg de carvedilol do medicamento Referência Lotes A,B e C.

Tabela 17. Porcentagem de dissolução e coeficiente de variação (CV, %) para cada ponto de coleta, considerando-se 12 unidades de comprimidos do Medicamento Referência 6,25 mg por ponto de coleta.

Tempo	Referência Lote A		Referência Lote B		Referência Lote C	
	%Dissolvida	CV,%	%Dissolvida	CV,%	%Dissolvida	CV,%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	80,11	5,05	34,91	23,91	68,98	11,05
10	87,94	1,63	73,29	7,55	83,53	5,07
15	92,84	5,83	86,75	4,83	89,79	3,40
20	92,04	1,76	90,82	3,31	91,82	2,92
30	93,26	1,78	93,82	2,54	95,02	2,61
40	93,94	1,47	95,23	2,78	96,03	2,39
60	94,46	1,26	96,40	2,71	97,92	2,23

Para o medicamento de Referência, todos os lotes apresentaram dissolução muito rápida, ou seja, mais de 85% em 15 minutos e, portanto não foi calculado o fator de semelhança (F2). Quando aplicado o teste Kruskal Wallis para a comparação das médias das porcentagens das dissoluções por tempo de coleta entre os lotes, foi confirmado que não existe diferença entre as médias de dissolução ($p = 0,8913$).

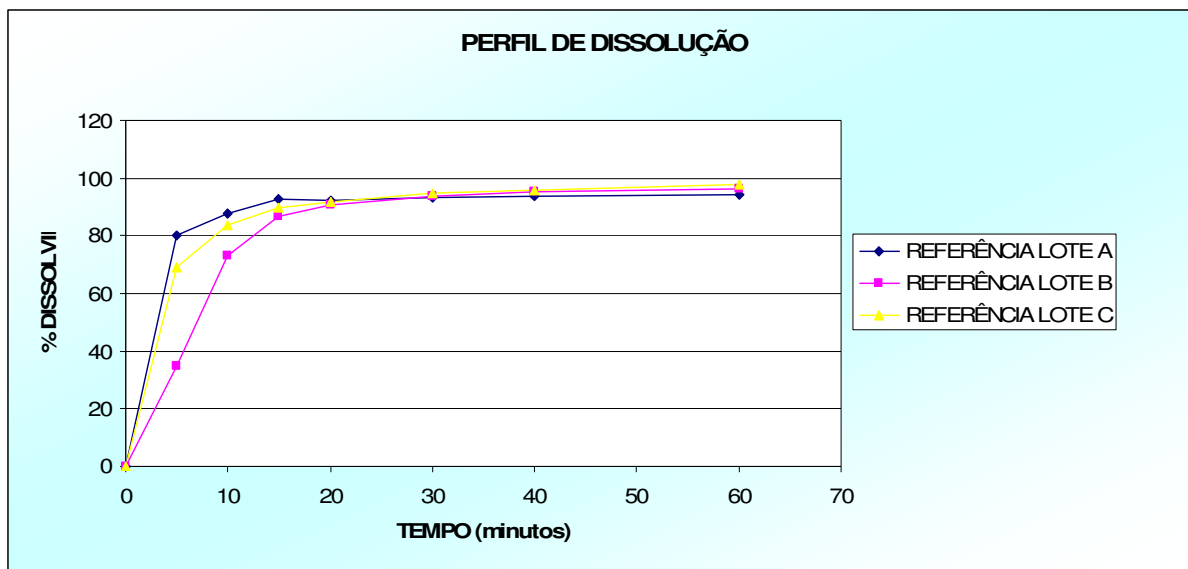


Figura 6 : Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Referência Lotes A,B e C.

A Tabela 18 mostra as porcentagens de dissolução do medicamento de Genérico, com os coeficientes de variação para cada ponto de coleta e a Figura 7 apresenta os resultados gráficos obtidos nas comparações dos perfis de dissolução dos comprimidos contendo 25mg de carvedilol do medicamento Genérico Lotes A, B e C.

Tabela 18. Porcentagem de dissolução e coeficiente de variação (CV, %) para cada ponto de coleta, considerando-se 12 unidades de comprimidos do Medicamento Genérico 25 mg por ponto de coleta.

Tempo	Genérico lote A		Genérico lote B		Genérico lote C	
	%Dissolvida	CV, %	%Dissolvida	CV, %	%Dissolvida	CV, %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	43,54	23,11	62,53	12,97	60,21	18,30
10	72,80	13,20	74,00	5,22	74,82	6,11
15	81,00	11,28	83,71	10,46	83,05	3,59
20	86,09	7,74	85,93	3,46	87,69	2,43
30	92,14	4,67	90,05	4,19	91,36	2,43
40	94,17	3,39	92,37	3,16	93,10	2,01
60	96,31	2,15	94,93	2,89	94,09	1,69

Para o medicamento Genérico, todos os lotes apresentaram dissolução rápida, ou seja, mais de 85% em 30 minutos e, não foi calculado o fator de semelhança (F2) porque não havia 5 pontos de coleta sendo apenas um com mais de 85% de dissolução. Quando aplicado o teste Kruskal Wallis para a comparação das médias das porcentagens das dissoluções por tempo de coleta entre os lotes, foi confirmado que não existe diferença entre as médias de dissolução ($p = 0,9963$).

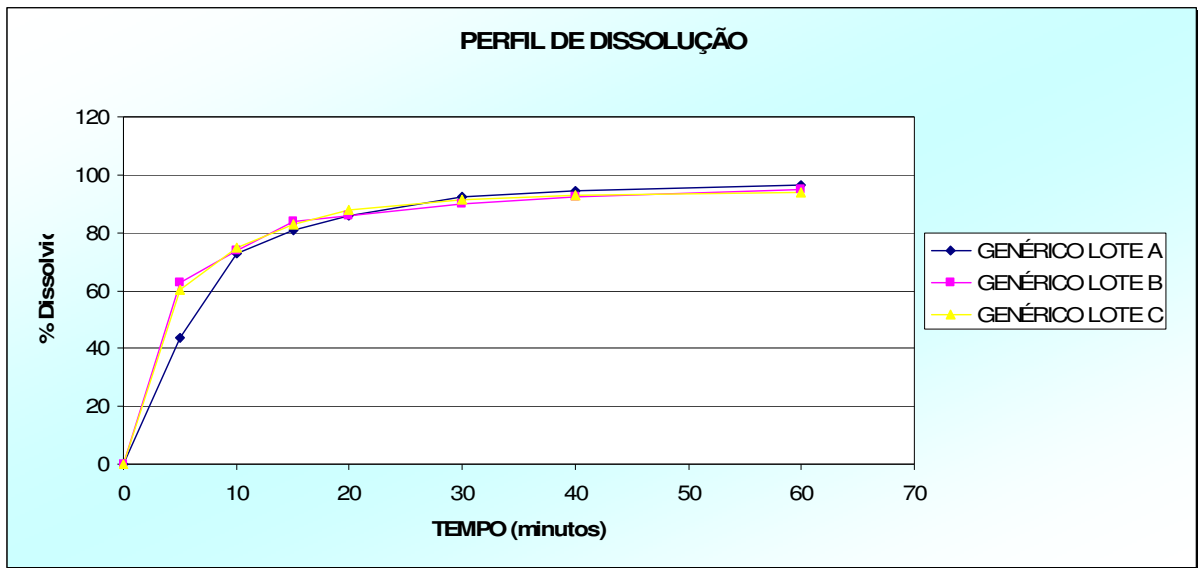


Figura 7: Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Genérico Lotes A,B e C.

A Tabela 19 mostra as porcentagens de dissolução do medicamento Similar, com os coeficientes de variação para cada ponto de coleta e a Figura 8 apresenta os resultados gráficos obtidos nas comparações dos perfis de dissolução dos comprimidos contendo 25mg de carvedilol do medicamento Similar Lotes A,B e C.

Tabela 19. Porcentagem de dissolução e coeficiente de variação (CV, %) para cada ponto de coleta, considerando-se 12 unidades de comprimidos do Medicamento Similar 25 mg por ponto de coleta.

Tempo	Similar lote A		Similar lote B		Similar lote C	
	%Dissolvida	CV, %	%Dissolvida	CV, %	%Dissolvida	CV, %
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	82,84	4,35	79,63	5,31	81,57	5,24
10	89,13	2,84	88,20	3,88	91,56	2,06
15	90,94	2,46	90,57	3,29	93,38	1,90
20	91,86	1,90	91,53	3,09	93,78	1,53
30	92,42	1,74	92,41	2,98	94,79	1,47
40	92,69	1,48	92,92	2,96	94,81	1,29
60	93,26	1,25	93,36	2,73	94,93	1,45

Para o medicamento Similar, todos os lotes apresentaram dissolução muito rápida, ou seja, mais de 85% em 15 minutos e, portanto não foi calculado o fator de semelhança (F2). Quando aplicado o teste Kruskal Wallis para a comparação das médias das porcentagens das dissoluções por tempo de coleta entre os lotes, foi confirmado que não existe diferença entre as médias de dissolução ($p = 0,0941$).

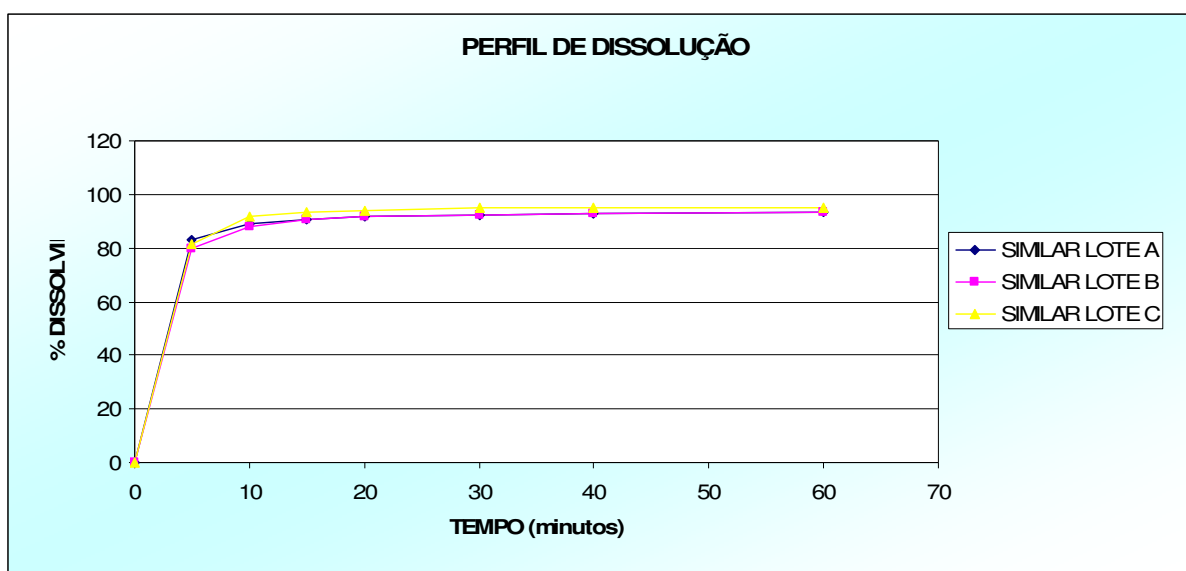


Figura 8: Comparação dos perfis de dissolução do medicamento Similar Lotes A,B e C.

6 DISCUSSÃO

A proposta de realizar o controle de qualidade de três lotes diferentes de comprimidos de liberação imediata contendo carvedilol disponível no mercado nacional na forma de medicamento referência, genérico e similar, teve como finalidade avaliar a qualidade física e química desses produtos, a fim de propor uma discussão sobre intercambialidade entre formulações e também entre lotes de um mesmo produto.

O carvedilol apresentou pico de absorção no UV no intervalo de 200 a 400nm, em 240nm, o que está de acordo com os dados de literatura e monografias farmacopeicas.

Através das análises dos resultados obtidos nos testes físicos pode-se verificar que os ensaios realizados estão de acordo com as especificações farmacopeicas. Para a ANVISA, o ensaio de peso médio é considerado um teste informativo, ou seja, ele é preconizado na monografia individual ou nos métodos gerais, mas não é um parâmetro de comparação entre o medicamento referência e os demais analisados; entretanto, os resultados devem cumprir com suas especificações farmacopeicas (BRASIL 2010; ANVISA 2010b). Os testes físicos foram realizados com o objetivo de avaliar a qualidade entre os lotes dos produtos de cada laboratório, verificando se há ou não variações significativas dos parâmetros farmacopeicos a serem cumpridos.

Especificações descritas no compêndio oficial, preconizam que para comprimidos cujo valor nominal declarado estiver acima de 250 mg, o limite de variação do peso permitido é de $\pm 5\%$; de 80 a 250 mg, a variação permitida é de 7,5% e abaixo de 80 mg é permitida variação de 10% no peso médio, não podendo ser tolerado mais que 2 unidades fora do limite especificado das 20 unidades avaliadas. Porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5 ed., 2010).

Os resultados de peso médio, apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5, indicam que os comprimidos de todos os lotes avaliados atenderam as especificações. Dentre os comprimidos estudados, para o Medicamento Referência, Lote B foi o que apresentou maior coeficiente de variação, 1,853%; para o Medicamento Similar o Lote A apresentou maior coeficiente de variação, 2,59% e para o medicamento Genérico a maior variação foi para o Lote B, 1,037%. De um modo geral, todos os

comprimidos avaliados apresentaram baixos coeficientes de variação, indicando baixa variação no peso médio. Quando foi realizada a avaliação estatística, uma abordagem que não é exigida pela regulamentação, pelo menos um dos três lotes de cada produto era diferente estatisticamente dos demais, ou no caso do produto Genérico, os três lotes mostraram-se diferentes em relação ao peso médio.

A dureza de um comprimido mede sua resistência ao esmagamento quando este é submetido a uma força mecânica aplicada axial ou diametralmente. É diretamente proporcional ao logaritmo da força de compressão e, inversamente proporcional à porosidade (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5^o ed., 2010; PRISTA, ALVES, MORGADO, 1995).

A dureza do comprimido pode influenciar na dissolução da forma farmacêutica. Na prática, considera-se 30 N como valor mínimo exigido. Todas as formulações analisadas de carvedilol 6,25 e 25 mg encontram-se de acordo com as especificações, com durezas maiores que 30 N. No entanto pode-se perceber que existe grande variação dos valores de dureza entre os medicamentos e entre os lotes: Referência (dureza variando de 40,5 a 51 N), Genérico (dureza variando de 69,5 a 92,9 N) e Similar (dureza variando de 66,8 a 82,5 N). Quando foi realizada a avaliação estatística, estas diferenças permaneceram e são significativas.

A friabilidade é outro parâmetro capaz de determinar a resistência mecânica dos comprimidos. Neste ensaio, é avaliada a perda de massa das unidades testadas, que pode ocorrer em função do atrito entre as mesmas e, sua resistência ao processo de embalagem e transporte (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5^o ed., 2010; PRISTA, ALVES, MORGADO, 1995). De acordo com a literatura, são toleradas perdas com valores inferiores a 1,5% de massa em relação ao peso de 10 comprimidos no início do teste. Todas as formulações analisadas de carvedilol apresentaram valores concordantes com as especificações, como pode ser observado nas Tabelas 9,10 e 11, nas quais podemos observar que as friabilidades variaram menos entre os lotes e também entre os produtos do que a dureza: friabilidade do Referência (de 0,406 a 0,599%), do Genérico (de 0,078 a 0,243%) e do Similar (de 0,157 a 0,206%). A maior friabilidade do medicamento Referência é concordante com a sua menor dureza.

A Figura 5 mostra a curva analítica obtida para o carvedilol, substância química de referência com pureza de 99,60% em solução de ácido clorídrico, para a determinação dos perfis de dissolução das amostras avaliadas no ensaio de

dissolução. A partir dos valores apresentados, foram definidas as equações da reta e os coeficientes de correlação de Pearson (r ou R^2). O valor de r deve estar compreendido entre 1 e -1 : quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear definida entre as variáveis X e Y . Os valores de r que tendem a zero, indicam falta de linearidade entre os resultados (VIEIRA, HOFFMANN,1989; VOGEL,1992).

O valor obtido para o coeficiente de correlação foi próximo de 1, ($r = 0,9995$) indicando boa correlação entre as absorvâncias e as concentrações da substância química de referência, o que demonstra que o método utilizado é linear no intervalo de 1 a 9 $\mu\text{g/mL}$, atendendo os requisitos da RE 899/2003 – Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (BRASIL,2003).

Uma vez mostrada a existência de relação linear, foi definida a melhor reta que passa pelos pontos experimentais. Esta foi estimada através da regressão linear. A equação da reta é dada por: $y = ax + b$, onde y é a variável dependente e está plotada em função da variável x , independente (VIEIRA, HOFFMANN,1989; VOGEL,1992).

Os perfis de dissolução das amostras avaliadas encontram-se representadas nas Tabelas 17, 18 e 19 e nas Figuras 6, 7 e 8. A avaliação da dissolução de formulações sólidas apresenta-se atualmente como etapa fundamental para a produção de medicamentos de qualidade. A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas, administradas por via oral, depende de sua liberação, da dissolução ou solubilização dos mesmos em condições fisiológicas e da permeabilidade nas membranas do trato gastrointestinal. Portanto, a dissolução *in vitro* é fundamental para se prever o desempenho *in vivo* do fármaco.

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (ABDOU, 1989) e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes do teste clínico. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando, desta forma, conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (STORPIRTIS, 1999).

Considerando a velocidade com que os lotes dos medicamentos referência e similar dissolveram-se no meio, com mais de 85% do fármaco já disponibilizado em

15 minutos (dissolução muito rápida), não houve a necessidade de calcular o fator de semelhança (F2). Conforme a Resolução RDC 31 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo, quando a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida, o fator F2 perde seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo, demonstrando a dissolução muito rápida por meio do gráfico dos perfis de dissolução, sendo que na comparação, a dissolução deve ser muito rápida para ambos os produtos comparados. O fator F2 é um valor numérico absoluto que determina o grau de semelhança entre dois perfis de dissolução (BRASIL, 2004a).

A avaliação dos perfis de dissolução do Medicamento Genérico indicou que ele apresenta dissolução rápida (mais que 85% dissolvidos em até 30 minutos) diferindo dos produtos Referência e Similar. Nesta situação, considerando que o carvedilol é um fármaco de classe II, ou seja, baixa solubilidade e alta permeabilidade, o tipo e a quantidade de excipientes empregados na produção dos comprimidos exercem influência na biodisponibilidade do fármaco, pois os mesmos determinarão as características de dissolução dos sistemas que contribuirão para uma rápida dissolução. Assim, deve-se optar por excipientes que auxiliem na dissolução como a lactose e outros excipientes solúveis como a utilização de agentes molhantes e desintegrantes (FERREIRA, 2008). Em relação aos excipientes dos três produtos, todos utilizam excipientes que contribuem para uma boa dissolução, no entanto o medicamento genérico contém talco, que possui características hidrofóbicas e apesar da formulação do genérico também conter um tensoativo, provavelmente as características hidrofóbicas do talco prevaleceram, tornando a dissolução mais lenta. Portanto, não se pode garantir que o produto Genérico apresentaria o mesmo desempenho *in vivo* quando comparado com os produtos Referência e Similar, apesar de que em 20 minutos, todos os lotes já estavam com mais de 85% dissolvidos, ou seja, uma pequena diferença.

Quando realizada a comparação estatística das médias de dissolução por tempo de coleta considerando-se os nove (9) lotes em estudo, não são evidenciadas diferenças entre as dissoluções ($p = 0,5417$), indicando que estatisticamente, não existem diferenças entre as dissoluções.

Apesar disto, todos os lotes estudados, em relação ao ensaio de dissolução, estavam de acordo com a monografia farmacopeica que preconiza tolerância (Q) de não menos que 80% em 30 minutos.

Para quantificação do carvedilol nos comprimidos (ensaio de teor), o método cromatográfico foi desenvolvido baseado nas especificações da United States Pharmacopeia 34 ed. (2011), para comprimidos de liberação imediata contendo carvedilol. As condições cromatográficas empregadas neste trabalho são um pouco diferentes das condições apresentadas na monografia farmacopéica, sendo o principal diferencial a economia de tempo e de solvente alçada por este método, com uma redução do tempo de retenção do carvedilol de 15 minutos para 6,7 minutos. Em época que se discute a *cromatografia verde* isso representa redução da liberação de acetonitrila, SDS (Dodecil Sulfato de Sódio) e trietilamina no meio ambiente, além da redução do custo e do tempo das análises. Embora o método proposto utilize 46,6% de acetonitrila em comparação com 36% do método farmacopêico, a redução no tempo apresenta maior impacto na redução do solvente.

Considerando que as mudanças realizadas no método farmacopeico foram pequenas, como mudança nas proporções dos constituintes da fase móvel e fase estacionária o método foi parcialmente validado, observando-se os parâmetros linearidade, precisão e exatidão. A linearidade foi testada dentro da faixa de 80 a 120% da concentração alvo, ou seja, de 7,5 a 17,5 µg/mL e a concentração de teste foi 12,5 µg/mL. A precisão intermediária foi realizada em dois dias diferentes com dois analistas diferentes, empregando-se quintuplicatas de três níveis de controle de qualidade (7,5, 12,5 e 17,5 µg/mL). Os resultados de precisão e exatidão demonstraram que o método é preciso e exato: Precisão variando de 0,121% a 0,475%, de Exatidão variando de 96,2 a 103,1% e Precisão Intermediária de 0,816% a 2,8% com Exatidão de 98% a 101%.

A seletividade não foi testada uma vez que esta deve ser feita com o medicamento placebo, que geralmente é fornecido pela indústria e, portanto nós não pudemos adquirir estes placebos. A avaliação da seletividade é importante para se ter certeza da pureza do pico cromatográfico.

A linearidade também mostrou-se adequada, com coeficiente de correlação linear superior a 0,99. Para checar a exatidão dos calibradores, foi realizado o recálculo (ou *backcalculation*) de cada um dos calibradores empregando-se a equação da reta obtida, na qual o valor de área de cada pico constante nos

cromatogramas dos calibradores foi colocado na equação e o valor de concentração foi obtido, sendo calculada a exatidão dos resultados obtidos no recálculo com os valores teóricos (ou nominais). Para este recálculo foi estabelecido 5% como máxima variação permitida em relação ao valor nominal, considerando que a monografia do carvedilol permite uma variação de até 10% no teor dos comprimidos; a variação dos calibradores deve ser sempre inferior a variação permitida de teor nos comprimidos.

De acordo com a especificação farmacopeicas, a quantidade de fármaco não pode ser menor que 90% ou maior que 110% do valor declarado. Em todas as amostras analisadas o carvedilol estava presente em teores dentro dos preconizados, como pode ser visto nas Tabelas 14, 15 e 16, que mostram variações de teor para o Medicamento Referência de 93,2 a 99,15%, para o Medicamento Genérico de 95 a 99,2% e para o Medicamento similar de 94,3 a 100%.

No entanto, a avaliação estatística, mostra que existem diferenças de teor tanto entre os lotes de um mesmo produto, quanto entre os lotes dos produtos Referência, Genérico e Similar. Também percebemos que existem pequenas diferenças de peso médio e dureza, que podem ser detectadas na avaliação estatística, mas não são diferenças que poderiam reprovar estes produtos nos ensaios de controle de qualidade, uma vez que todos os resultados apresentaram-se de acordo com especificações farmacopéicas. Em relação ao perfil de dissolução, a avaliação estatística não é capaz de detectar diferenças entre formulações e nem entre lotes, no entanto, no perfil de dissolução comparativo, o medicamento genérico seria reprovado, de acordo com as especificações regulamentares. De acordo com nossos resultados, possivelmente a avaliação estatística seja mais apropriada para os ensaios físicos, como peso, dureza e friabilidade, no entanto ainda são necessários novos estudos com aprofundamento nas avaliações estatísticas para podermos concluir sobre a validade desta abordagem estatística para os ensaios físicos de controle de qualidade. Já para o ensaio físico-químico do perfil de dissolução a avaliação estatística não se mostrou apropriada, pois não detectou nenhuma diferença entre o medicamento Genérico e o medicamento Referência, possivelmente porque para este ensaio outras variáveis devem ser consideradas no estabelecimento dos limites de variação, como por exemplo, o tempo de esvaziamento gástrico, o qual impactará nas etapas de desintegração e dissolução.

Com os dados que possuímos não conseguimos prever se as diferenças encontradas poderão se refletir em diferenças no comportamento destes produtos *in vivo*, sendo necessário para esta previsão a realização de estudos *in vivo* obtidos com os mesmos lotes avaliados neste estudo.

7 CONCLUSÃO

Todos os lotes testados apresentaram peso médio, dureza, friabilidade e teor de fármaco de acordo com os critérios farmacopeicos, sendo também aprovados no ensaio de perfil de dissolução, tendo mais de 85% do fármaco dissolvido em menos de 30 minutos. No entanto, de acordo com especificações regulamentares, o medicamento Genérico, que apresentou dissolução rápida foi reprovado na comparação com o medicamento Referência, que apresentou dissolução muito rápida.

Os excipientes que compõem a formulação do medicamento Genérico foram decisivos para um desempenho diferente no perfil de dissolução em comparação com o medicamento Referência e Similar.

O método analítico desenvolvido para a avaliação do teor de carvedilol mostrou-se apropriado para quantificação *in vitro* do carvedilol em comprimidos, obtendo-se resultados adequados para os parâmetros de validação.

Os valores de teor, apesar de dentro das especificações para todos os lotes avaliados, são diferentes estatisticamente tanto entre lotes quanto entre os produtos Referência, Genérico e Similar.

Apesar das diferenças estatísticas encontradas, todos os produtos cumprem com as especificações farmacopeicas.

A importância da avaliação estatística deve ser melhor investigada, no entanto podemos perceber que ela se aplicou melhor para os ensaios físicos de peso médio e dureza do que para o ensaio de perfil de dissolução

8 REFERÊNCIAS

ABDOU,H.M.; HANNA,S.;MUHAMMAD,N. Dissolution In:Genero A.R., ed. **Remington: The science and practice of pharmacy**. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins.p.654-666. 2000

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artemed, 402. 2005

ALLEN Jr., L. V. The Art, science and technology of pharmaceutical compounding. 2. ed. Washington, D.C. **American Pharmaceutical Association**,. 493 p 2002.

AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, v.12, n 3, p.413-420,1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos** . 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.p.175-200.

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, Jr. L.V. **Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8^a ed. Porto Alegre: Artmed, , 775 p. 2007

ARANCIBIA, A. Calidad biofarmacéutica: estudios in vitro e in vivo. **Acta Farm. Bonaerense**, La Plata, v.10, n.2, p.123-133, 1991.

ARAÚJO LU, ALBUQUERQUE K.T., KATO K.C., SILVEIRA G.S., MACIEL N.R., SPÓSITO P.A., et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**; 28(6):480–92. 2010

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

BAEK IN-HWAN, YUN MIN-HYUK, YUN HWI-YEOL, KWON KWANG-IL. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic Modeling of the Cardiovascular Effects of Beta Blockers in Humans. **Arch Pharm**. 31:6; 814-821, 2008

BANAKAR,U.V. Pharmaceutical dissolution testing. **New York: Marcel Dekker**, p.437. 1992

BIANCHIN,M.D.;BLATT,C.R.;SOARES,A.S.;GUERREIRO,I.C.K.;Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do Sul do Brasil. **Rev.Ciênc.Saúde Coletiva** 17(2),491-498,2012.

BRASIL, Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico. Dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 10 de fevereiro de 1999.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE nº897, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico sobre Guia para isenção e substituição de estudos de bioequivalência. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 29 maio de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº134, de 29 de maio de 2003. Regulamento técnico sobre adequação dos medicamentos já registrados. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 02 junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº16, de 2 de março de 2007. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília**, 05 março de 2007a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº17, de 2 de março de 2007. Regulamento técnico para registro de medicamentos similar. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 05 março de 2007b.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: Stationery Office, 2007.

BUENO, M.M.; STORPIRTIS, S. Aspectos regulatórios e perspectivas para o registro e o pós-registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil. In: STORPIRTIS S.; GONÇALVES J.E.; CHIAN,C.;GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.231-243; 2009

Cohn J.N., Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. **N Engl J Med**; 325: 303-10. 1991

Cohn J.N., Overview of the treatment of heart failure. **Am J Cardiol**. 80(11A):2L-6L. 1997

COREG: Carvedilol. Rio de Janeiro: Roche,. Bula de Remédio. 2010

COSTA, P. FERREIRA, D.C. LOBO, J.M.S. Divisibilidade de comprimidos. **Rev. Port. de Farmácia**, Vol. XLVIII, Nº 1, Jan/Fev/Mar, 1998.

DANDONA, P. et al. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. **J Hypertens**, v. 25, n. 4, p. 731-741, 2007.

DEF 2011/2012: **Dicionário de especialidades farmacêuticas**. 39.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2012

DEMERLIS, C. et al. Regulatory Update: The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. **Pharmac. Technol**. v. 33, n. 11, p. 72-82, 2009.

DEMIRGÖZ, D., ELVIRS, C., MANO, J.F., CUNHA, A.M., PISKIN, E., REIS, R.L. Chemical modification of starch based biodegradable polymeric blends: Effects on water uptake, degradation behaviour and mechanical properties. **Degrad. Stability**. v.70, n.2, p.161-170, 2000.

DESTRUTI, A.B.C.B., **Noções básicas de farmacotécnica**. 2º.ed. São Paulo.Senac,.p.20-23. 2001

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – Parte I. 5º ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2010.

FERRAZ,H.G., OLIVEIRA, G.G.G., SANTOS,A.L. et al. Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de ranitidina 150 mg disponíveis no mercado brasileiro. **Rev.O.F.I.L**.15, 1:29-34,2005.

FERRAZ.H.G., CONSIGLIERI, V.O., STORPIRTIS,S. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de ampicilina comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquímica**. Universidade São Paulo, São Paulo, v 34,n.2,p 93-99,1998.

FEUERSTEIN GZ, BRIL A, RUFFOLO Jr RR. Protective effects of carvedilol in the myocardium. **Am J Cardiol**; 80(11A): 41L-45L. 2007

GIL, E.S.; MACHADO, A.A.; Ensaio de Qualidade. In: GIL,E.S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3^o ed. São Paulo: Pharmabooks,. Cap 15.p.267-268. 2010

GONZÁLEZ, M.S., RETACO, P., PIZZORNO, M.T., VOLONTÉ, M.G. Estúdio comparativo de dissolução de comprimidos de cloridrato de propranolol. **Rev. Farm. Bioquím.** Univ. São Paulo, São Paulo, v.31, n.2, p.79-83, 1995.

GUIMARÃES JI; MESQUITA ET & BOCCHI EA. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 79: 1-30, Supl. 4. 2002.

HENDERSON LS., TENERO DM., BAIDOO CA, CAMPANILE AM., MS, HARTER AH., DUANE BOYLE, DANOFF TM. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Controlled-Release Carvedilol and Immediate-Release Carvedilol at Steady State in Patients with Hypertension. **Am J Cardiol**.;98 [supl]:17L-26L, 2006

HUANG, L. F.; TONG, W.Q. Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. **Advan. Drug Delivery Reviews**. v.56, p.321-334, 2004.

KANEL, W.B. Current status of the epidemiology of heart failure. **Curr Cardiol Rep**, v. 1, p. 11, 2009.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation in vivo data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.140, p.131-143, 1996.

LABAUNE JP. **Farmacocinética**. São Paulo: Organização Andrei Editora LTDA., 1993.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.v.2. p.1357-1439.

LAER S, MIR TS, BEHN F, et al: Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. **Am Heart Journal**. 143(5):916-922, 2002.

LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6.ed. São Paulo: Organização Andrei,. p.328.329. 1997

LUCAS, C.D.; HALLAGAN J.B.; TAYLOR, S.L. The role of natural color additives in food allergy. **Advan. in Food and Nutrition Research**. v.43, p. 195-216, 2001.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F.; A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v 38, p. 375-399, 2002.

MARQUES, M.R.C. Dissolução de medicamentos. In: STORPIRTIS S,; GONÇALVES J.E.; CHIAN,C.;GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**: Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.96-108;

MEADOWCROFT AM, WILLIAMSON KM, PATTERSON JH, et al: Pharmacogenetics and heart failure: a convergence with carvedilol (editorial). **Pharmacotherapy**. 17:637-639, 1997.

MERCK index: **na encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals**. 13.ed. Whitehouse Station: Merck Ressearch Laboratories, 2001.

NERY, Christiane Gino Colu; PIRES, Maria Arlete da Silva; PIANETTI, Gerson Antônio y VIANNA-SOARES, Cristina Duarte. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, vol.44, n.1, p. 61-73. 2008

OLIVEIRA, M.E,E.; RUBEN HILÁRIO MANZO. O Sistema de Classificação Biofarmacêutica e as Bioisenções. In: STORPIRTIS S, GONÇALVES JS, CHIANN C, GAI MN, editores. Ciências Farmacêuticas – **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 3-10.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; MASSIMO, P. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v.59, p. 1-14, 1999.

PINHO, J.J.R.G. **Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica.** São Paulo, 215 p. (Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP). 1999

PITA, N.O.; PRATES,E.C.;FERRAZ,H.G. **Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250mg comercializados como similares no Brasil.** Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, v 40,n.3, p 309-315, 2004.

PONTES, A.V. **Estudo de Equivalência farmacêutica dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol comercializado no programa farmácia popular do Brasil.**2009.144 f. Dissertação de Mestrado em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2009.

RODRIGUES, W.C.V.; SOLER,O. Licenç a compulsória do efavirenz no Brasil em 2007: contextualização. **Rev. Panam. Salud Publica**, 26 (6)p. 553-559. 2009

SERRA H., MENDES T. BRONZE M. R. AND SIMPLÍCIO A. L. Prediction of intestinal absorption and metabolism of pharmacologically active flavones and flavanones **Bioorganic & Medicinal Chemistry.**; 16: 4009–4018. 2008

SKOUG, J.W., HALSTEAD, G.W., THEIS, DL., FREEMAN, J.E., FAGAM, D.T., ROHRS, B.R. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharm. Technol.**, Ed:Port., São Paulo, vi, p.34,1997.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da compressão. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 65 – 79, 1999.

SOOD, A., PANCHAGNULA, R. Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. **S.T.P. Pharma Sci.**, Paris, v.9, n.2, p.157-168, 1999.

SOUZA, J.; FREITAS,Z.M.; STORPIRTIS, S. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.43, n 4,p 515-527,2007.

STORPIRTIS, S. Biofarmácia e farmacocinética: ensino e pesquisa. **Infarma**, Brasília, v.1, p.19-20, 1993.

STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev. Farm. Bioquím.** Univ. São Paulo, São Paulo, v.31, n2, p63- 70, 1995.

STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P.G., RODRIGUES, D MARANHO. D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo v 3 1999

STORPIRTIS, S.; BUENO. M.M. A vigilância sanitária e a política nacional de medicamentos no Brasil: medicamentos genéricos, similares e novos. In: STORPIRTIS, S., MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;. p 25-36. 2008

TENERO D, BOIKE S, BOYLE D, ILSON B, FESNIAK H, BROZENA S, JORKASKY D. Steady-State Pharmacokinetics of carvedilol and its enantiomers in patients with congestive heart failure. **Journal of Clinical Pharmacology**. 40:844-853, 2000.

THUILLEZ, C. Endothelial dysfunction: role of vasodilating betablockers in hypertension and chronic heart failure. **Ann Cardiol Angeiol**, v. 59, n. 2, p. 86-92, 2010.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 34.ed. Rockville: UNITED States Pharmacopeial Convention, 2011.

VIEIRA, S. HOFFMANN, R. **Estatística experimental**. São Paulo:Atlas. 1989. 179p.

VOGEL, A.I. **Análise química quantitativa**. 5.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1992. 712p.

WELLS, J. I., **Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical Properties of Drug substances**. 1 ed. Egland: Ellis Horwood Limited, p.80-83; 215-217, 1988.

APÊNDICE 1: RESULTADOS BRUTOS DO ENSAIO DE TEOR DE CARVEDILOL EM COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA.

Teste Teor REFERÊNCIA	Carvedilol		Curva Calibração		Recálculo Curva (µg/mL)	Exatidão Curva (%)
	Y (Área Padrão)		X (µg/mL)			
1	954967		7,5		7,55	0,73
2	963960		7,5		7,62	1,61
3	1296947		10		10,08	0,75
4	1297393		10		10,08	0,78
5	1610877		12,5		12,39	-0,89
6	1603825		12,5		12,34	-1,31
7	1923678		15		14,69	-2,04
8	1923285		15		14,69	-2,06
9	2342712		17,5		17,78	1,61
10	2342042		17,5		17,78	1,59

Regressão Linear	
ângulo (a)	intercepto (b)
135685,5	-70100,6
R2 =	0,9983

Referência Lote A						
	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1591299,85	98,80	24,70	12,35	98,80
Triplicata 1 -2	12,5	1589239,6	98,67	24,67	12,33	98,67
Triplicata 2	12,5	1584638,05	98,39	24,60	12,30	98,39
Triplicata 2-2	12,5	1582038,65	98,23	24,56	12,28	98,23
	Exatidão =			98,526	12,316	média
					0,032	D. Padrão
					0,263	CV = Precisão

Referência Lote B						
	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1612809	99,22	24,81	12,40	99,22
Triplicata 1 -2	12,5	1612809	99,22	24,81	12,40	99,22
Triplicata 2	12,5	1593431	98,08	24,52	12,26	98,08
Triplicata 2 -2	12,5	1627222	100,07	25,02	12,51	100,07
	Exatidão =			99,151	12,39387	média
					0,10222	D. Padrão
					0,82474	CV = Precisão

Referência Lote C						
	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1497188	92,41	23,10	11,55	92,41
Triplicata 1 -2	12,5	1526614	94,14	23,54	11,77	94,14
Triplicata 2	12,5	1531977	94,46	23,61	11,81	94,46
Triplicata 2 -2	12,5	1485174	91,70	22,92	11,46	91,70
	Exatidão =			93,177	11,64707	média
					0,16694	D. Padrão
					1,43333	CV = Precisão

Observação: O ensaio do teor do Lote 1 do Medicamento Referência foi realizado no mesmo dia do ensaio do teor do Medicamento Genérico (lote 1 e lote 3), portanto para este lote do Medicamento Referência foi empregada a mesma curva de calibração utilizada para o teor dos referidos lotes do Medicamento Genérico.

Teste Teor
GENÉRICO

Carvedilol

Curva Calibração

	Y (Área Padrão)	X (µg/mL)	Recálculo Curva (µg/mL)	Exatidão Curva (%)
1	959998	7,5	7,51	0,13
2	958109	7,5	7,50	-0,06
3	1284504	10	10,00	-0,02
4	1285320	10	10,00	0,04
5	1603855	12,5	12,45	-0,43
6	1593986	12,5	12,37	-1,03
7	1961091	15	15,19	1,24
8	1956867	15	15,15	1,02
9	2255720	17,5	17,44	-0,32
10	2248974	17,5	17,39	-0,61

ângulo (a)

130426,2

Regressão
Linear

intercepto (b)

-19484,6

R2 =

0,9996

Genérico Lote 1

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1565285,35	97,21	24,30	12,15	97,21
Triplicata 1-2	12,5	1564119,50	97,13	24,28	12,14	97,13
Triplicata 2	12,5	1552409,00	96,42	24,10	12,05	96,42
Triplicata 2-2	12,5	1547452,55	96,11	24,03	12,01	96,11
Triplicata 3	12,5	1556747,90	96,68	24,17	12,09	96,68
Triplicata 3-2	12,5	1553572,75	96,49	24,12	12,06	96,49
Exatidão =				96,673	12,08961	média
					0,06730	D. Padrão
					0,55670	CV = Precisão

Genérico Lote 3

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1519485,25	94,40	23,60	11,80	94,40
Triplicata 1-2	12,5	1519944,10	94,42	23,61	11,80	94,42
Triplicata 2	12,5	1526867,80	94,85	23,71	11,86	94,85
Triplicata 2-2	12,5	1526923,55	94,85	23,71	11,86	94,85
Triplicata 3	12,5	1541722,20	95,76	23,94	11,97	95,76
Triplicata 3-2	12,5	1541296,85	95,73	23,93	11,97	95,73
Exatidão =				95,003	11,88	média
					0,076	D. Padrão
					0,642	CV = Precisão

Genérico Lote 2

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)
Triplicata 1	12,5	1614859	98,291596	24,57	12,29	98,29
Triplicata 1-2	12,5	1646403	99,9884323	25,00	12,50	99,99
Triplicata 2	12,5	1637136	99,4899355	24,87	12,44	99,49
Triplicata 2-2	12,5	1632760	99,2545388	24,81	12,41	99,25
Triplicata 3	12,5	1652927	100,339376	25,08	12,54	100,34
Triplicata 3-2	12,5	1610541	98,0593192	24,51	12,26	98,06
Exatidão =				99,237	12,40	média
					0,114	D. Padrão
					0,915	CV = Precisão

Observação: O ensaio do teor do Lote 2 do Medicamento Genérico foi realizado no mesmo dia do ensaio do teor dos Medicamentos Similares, portanto para este lote do Medicamento Genérico foi empregada a mesma curva de calibração utilizada para o do teor do Medicamento Similar.

Teste teor
SIMILAR

Carvedilol

Curva Calibração

	Y (Área Padrão)	X (µg/mL)
1	961575	7,5
2		7,5
3	1280274	10
4	1281365	10
5	1599463	12,5
6	1595559	12,5
7	1979423	15
8	1983631	15
9	2439632	17,5
10	2442236	17,5

Recálculo Curva (µg/mL)	Exatidão Curva (%)
7,89	5,25
10,04	0,37
10,04	0,44
12,18	-2,54
12,16	-2,75
14,74	-1,75
14,77	-1,56
17,83	1,90
17,85	2,00

ângulo (a)

Regressão Linear

intercepto (b)

148719,1

-212371,0

R2 =

0,9963

Similar Lote A

µg/mL

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)	
Triplicata 1	12,5	1592041	97,06	24,27	12,13	97,06	
Triplicata 1-2	12,5	1592760	97,10	24,28	12,14	97,10	
Triplicata 2	12,5	1433330	88,53	22,13	11,07	88,53	
Triplicata 2-2	12,5	1454619	89,67	22,42	11,21	89,67	
Triplicata 3	12,5	1625090	98,84	24,71	12,36	98,84	
Triplicata 3-2	12,5	1541181	94,33	23,58	11,79	94,33	
				Exatidão =	94,256	11,78199	média
						0,53288	D. Padrão
						4,52279	CV = Precisão

Similar Lote B

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)	
Triplicata 1	12,5	1660128	100,73	25,18	12,59	100,73	
Triplicata 1-2	12,5	1695026	102,60	25,65	12,83	102,60	
Triplicata 2	12,5	1685140	102,07	25,52	12,76	102,07	
Triplicata 2-2	12,5	1660625	100,75	25,19	12,59	100,75	
Triplicata 3	12,5	1684209	102,02	25,51	12,75	102,02	
Triplicata 3-2	12,5	1497026	91,95	22,99	11,49	91,95	
				Exatidão =	100,022	12,50274	média
						0,50315	D. Padrão
						4,02429	CV = Precisão

Similar Lote C

	CQs (µg/mL)	Área Analito	% Teor	Concentração Teórica (mg)	Recálculo CQ (µg/mL)	Exatidão CQ (%)	
Triplicata 1	12,5	1667035	101,10	25,27	12,64	101,10	
Triplicata 1-2	12,5	1569129	95,83	23,96	11,98	95,83	
Triplicata 2	12,5	1648122	100,08	25,02	12,51	100,08	
Triplicata 2-2	12,5	1535807	94,04	23,51	11,75	94,04	
Triplicata 3	12,5	1587796	96,84	24,21	12,10	96,84	
Triplicata 3-2	12,5	1601396	97,57	24,39	12,20	97,57	
				Exatidão =	97,576	12,19694	média
						0,32968	D. Padrão
						2,70299	CV = Precisão

APÊNDICE 2: DADOS INDIVIDUAIS DA VALIDAÇÃO PARCIAL DO MÉTODO PARA ANÁLISE DO CARVEDILOL POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.

Carvedilol **Dia 1** Regressão Linear

	Área Padrão	X	Recáculo Curva	Exatidão Curva
1		7,5		
2	1342710	7,5	7,27	-3,09
3	1823592	10	10,07	0,67
4	1820635	10	10,05	0,50
5	2305277	12,5	12,87	2,96
6	2304216	12,5	12,86	2,91
7	2596647	15	14,57	-2,90
8	2593227	15	14,55	-3,03
9	3125009	17,5	17,64	0,80
10	3123236	17,5	17,63	0,74

ângulo (a)
171832,4

intercepto (b)
93804,1

R2 = 0,9961

Analista 1

Precisão e Exatidão

	CQs	Área Analito		Recáculo CQ	Exatidão CQ
1	7,5	1333227		7,213	96,17
2	7,5	1332192		7,207	96,09
3	7,5	1330485		7,197	95,96
4	7,5	1334104		7,218	96,24
5	7,5	1338073		7,241	96,55
Exatidão =				96,203	média
				0,01648	D. Padrão
				0,22844	CV = Precisão

	CQs	Área Analito		Recáculo CQ	Exatidão CQ
1	12,5	2308276		12,887	103,10
2	12,5	2303329		12,859	102,87
3	12,5	2301045		12,845	102,76
4	12,5	2298798		12,832	102,66
5	12,5	2309396		12,894	103,15
Exatidão =				102,908	média
				0,02659	D. Padrão
				0,20671	CV = Precisão

	CQs	Área Analito		Recáculo CQ	Exatidão CQ
1	17,5	3130870		17,675	101,00
2	17,5	3130279		17,671	100,98
3	17,5	3129127		17,664	100,94
4	17,5	3132590		17,685	101,05
5	17,5	3131905		17,681	101,03
Exatidão =				101,000	média
				0,00791	D. Padrão
				0,04473	CV = Precisão

VALIDAÇÃO Carvedilol Dia 2 Regressão Linear

	Área Padrão	Área Pi	X	Recálculo Curva	Exatidão Curva
1	1364531		7,5	7,36	-1,86
2	1369616		7,5	7,39	-1,47
3	1852664		10	10,12	1,18
4	1849261		10	10,10	0,99
5	2343252		12,5	12,89	3,12
6	2342442		12,5	12,89	3,08
7	2610169		15	14,40	-4,02
8	2610423		15	14,40	-4,01
9	3196849		17,5	17,71	1,21
10	3203516		17,5	17,75	1,42

ângulo (a)

177022,1

intercepto (b)

61496,5

R2 = 0,9953

Analista 2

Precisão e Exatidão

	CQs	Área Analito		Recálculo CQ	Exatidão CQ
1	7,5	1373304		7,410	98,806
2	7,5	1375063		7,420	98,938
3	7,5	1376900		7,431	99,076
4	7,5	1373593		7,412	98,827
5	7,5	1373148		7,410	98,794
Exatidão =				98,888	média
				7,41662	D. Padrão
				0,00898	CV = Precisão
				0,12109	

	CQs	Área Analito		Recálculo CQ	Exatidão CQ
1	12,5	2358605		12,976	103,811
2	12,5	2344369		12,896	103,168
3	12,5	2341512		12,880	103,039
4	12,5	2335656		12,847	102,774
5	12,5	2329877		12,814	102,513
Exatidão =				103,061	média
				12,88262	D. Padrão
				0,06115	CV = Precisão
				0,47471	

	CQs	Área Analito		Recálculo CQ	Exatidão CQ
1	17,5	3177567		17,603	100,587
2	17,5	3168803		17,553	100,304
3	17,5	3170196		17,561	100,349
4	17,5	3172360		17,573	100,419
5	17,5	3176975		17,599	100,568
Exatidão =				100,445	média
				17,57794	D. Padrão
				0,02231	CV = Precisão
				0,12691	

APÊNDICE 3. DADOS INDIVIDUAIS DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA LOTE A

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,591	5,310042116	4,7790379	76,4646065	80,11112
	2	0,611	5,487747232	4,9389725	79,0235601	desv Pd
	3	0,573	5,150107512	4,6350968	74,1615482	4,046613
	4	0,588	5,283386349	4,7550477	76,0807634	Coef Var
	5	0,602	5,40777993	4,8670019	77,872031	5,05125
	6	0,587	5,274501093	4,747051	75,9528157	
	7	0,628	5,638796581	5,0749169	81,1986708	
	8	0,642	5,763190162	5,1868711	82,9899383	
	9	0,646	5,798731185	5,2188581	83,5017291	
	10	0,667	5,985321557	5,3867894	86,1886304	
	11	0,661	5,932010023	5,338809	85,4209443	
	12	0,638	5,727649139	5,1548842	82,4781476	média
10	1	0,67	6,011977325	5,4107796	86,5724735	87,93725
	2	0,693	6,216338208	5,5947044	89,5152702	desv Pd
	3	0,667	5,985321557	5,3867894	86,1886304	1,429284
	4	0,672	6,029747836	5,4267731	86,8283688	Coef Var
	5	0,671	6,020862581	5,4187763	86,7004212	1,625346
	6	0,672	6,029747836	5,4267731	86,8283688	
	7	0,675	6,056403604	5,4507632	87,2122119	
	8	0,676	6,06528886	5,45876	87,3401596	
	9	0,696	6,242993976	5,6186946	89,8991133	
	10	0,691	6,198567697	5,5787109	89,2593748	
	11	0,693	6,216338208	5,5947044	89,5152702	
	12	0,692	6,207452953	5,5867077	89,3873225	média
15	1	0,847	7,584667603	6,8262008	109,219213	92,84191
	2	0,719	6,447354859	5,8026194	92,84191	desv Pd
	3	0,684	6,136370906	5,5227338	88,363741	5,412711
	4	0,707	6,34073179	5,7066586	91,3065378	Coef Var
	5	0,701	6,287420255	5,6586782	90,5388517	5,83003
	6	0,695	6,23410872	5,6106978	89,7711656	
	7	0,703	6,305190766	5,6746717	90,794747	
	8	0,693	6,216338208	5,5947044	89,5152702	
	9	0,715	6,411813836	5,7706325	92,3301192	
	10	0,717	6,429584348	5,7866259	92,5860146	
	11	0,719	6,447354859	5,8026194	92,84191	
	12	0,728	6,527322162	5,8745899	93,9934391	média
20	1	0,712	6,385158069	5,7466423	91,9462762	92,04
	2	0,718	6,438469604	5,7946226	92,7139623	desv Pd
	3	0,696	6,242993976	5,6186946	89,8991133	1,619459
	4	0,698	6,260764487	5,634688	90,1550086	Coef Var
	5	0,697	6,251879232	5,6266913	90,0270609	1,759473
	6	0,704	6,314076022	5,6826684	90,9226947	
	7	0,715	6,411813836	5,7706325	92,3301192	
	8	0,706	6,331846534	5,6986619	91,1785901	
	9	0,721	6,465125371	5,8186128	93,0978053	
	10	0,728	6,527322162	5,8745899	93,9934391	
	11	0,725	6,500666394	5,8505998	93,6095961	
	12	0,733	6,571748441	5,9145736	94,6331775	

						média
30	1	0,718	6,438469604	5,7946226	92,7139623	93,26
	2	0,73	6,545092673	5,8905834	94,2493345	desv Pd
	3	0,702	6,296305511	5,666675	90,6667994	1,662984
	4	0,709	6,358502301	5,7226521	91,5624331	Coef Var
	5	0,708	6,349617045	5,7146553	91,4344855	1,783213
	6	0,714	6,40292858	5,7626357	92,2021716	
	7	0,724	6,491781138	5,842603	93,4816484	
	8	0,715	6,411813836	5,7706325	92,3301192	
	9	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	
	10	0,736	6,598404208	5,9385638	95,0170206	
	11	0,741	6,642830487	5,9785474	95,656759	
	12	0,736	6,598404208	5,9385638	95,0170206	média
40	1	0,724	6,491781138	5,842603	93,4816484	93,94013
	2	0,738	6,61617472	5,9545572	95,272916	desv Pd
	3	0,714	6,40292858	5,7626357	92,2021716	1,377454
	4	0,714	6,40292858	5,7626357	92,2021716	Coef Var
	5	0,719	6,447354859	5,8026194	92,84191	1,46631
	6	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	
	7	0,727	6,518436906	5,8665932	93,8654914	
	8	0,712	6,385158069	5,7466423	91,9462762	
	9	0,736	6,598404208	5,9385638	95,0170206	
	10	0,737	6,607289464	5,9465605	95,1449683	
	11	0,743	6,660600999	5,9945409	95,9126544	
	12	0,733	6,571748441	5,9145736	94,6331775	média
60	1	0,73	6,545092673	5,8905834	94,2493345	94,46258
	2	0,74	6,633945231	5,9705507	95,5288113	desv Pd
	3	0,719	6,447354859	5,8026194	92,84191	1,188209
	4	0,718	6,438469604	5,7946226	92,7139623	Coef Var
	5	0,723	6,482895883	5,8346063	93,3537007	1,257862
	6	0,732	6,562863185	5,9065769	94,5052299	
	7	0,742	6,651715743	5,9865442	95,7847067	
	8	0,743	6,660600999	5,9945409	95,9126544	
	9	0,739	6,625059975	5,962554	95,4008636	
	10	0,723	6,482895883	5,8346063	93,3537007	
	11	0,73	6,545092673	5,8905834	94,2493345	
	12	0,741	6,642830487	5,9785474	95,656759	

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA LOTE B

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,199	1,82702184	1,6443197	26,3091145	34,9136
	2	0,229	2,093579514	1,8842216	30,147545	desv Pd
	3	0,172	1,587119933	1,4284079	22,854527	8,349394
	4	0,273	2,48453077	2,2360777	35,7772431	Coef Var
	5	0,238	2,173546816	1,9561921	31,2990742	23,91445
	6	0,234	2,138005793	1,9242052	30,7872834	
	7	0,244	2,226858351	2,0041725	32,0667603	
	8	0,42	3,790663373	3,411597	54,5855526	
	9	0,26	2,369022444	2,1321202	34,1139232	
	10	0,29	2,635580118	2,3720221	37,9523537	
	11	0,324	2,937678816	2,6439109	42,3025749	
	12	0,312	2,831055746	2,5479502	40,7672027	média
10	1	0,554	4,981287651	4,4831589	71,7305422	73,28724
	2	0,569	5,114566488	4,6031098	73,6497574	desv Pd
	3	0,482	4,341549233	3,9073943	62,518309	5,531246
	4	0,578	5,194533791	4,6750804	74,8012866	Coef Var
	5	0,553	4,972402395	4,4751622	71,6025945	7,547353
	6	0,537	4,830238303	4,3472145	69,5554316	
	7	0,551	4,954631884	4,4591687	71,3466991	
	8	0,667	5,985321557	5,3867894	86,1886304	
	9	0,588	5,283386349	4,7550477	76,0807634	
	10	0,581	5,221189558	4,6990706	75,1851296	
	11	0,544	4,892435093	4,4031916	70,4510653	
	12	0,59	5,30115686	4,7710412	76,3366588	média
15	1	0,655	5,878698488	5,2908286	84,6532582	86,75373
	2	0,662	5,940895278	5,3468058	85,548892	desv Pd
	3	0,623	5,594370302	5,0349333	80,5589323	4,189706
	4	0,659	5,914239511	5,3228156	85,165049	Coef Var
	5	0,636	5,709878627	5,1388908	82,2222522	4,829424
	6	0,649	5,825386953	5,2428483	83,8855721	
	7	0,688	6,171911929	5,5547207	88,8755318	
	8	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	
	9	0,677	6,074174115	5,4667567	87,4681073	
	10	0,664	5,95866579	5,3627992	85,8047874	
	11	0,723	6,482895883	5,8346063	93,3537007	
	12	0,687	6,163026674	5,546724	88,7475841	média
20	1	0,693	6,216338208	5,5947044	89,5152702	90,81607
	2	0,696	6,242993976	5,6186946	89,8991133	desv Pd
	3	0,668	5,994206813	5,3947861	86,3165781	3,002044
	4	0,691	6,198567697	5,5787109	89,2593748	Coef Var
	5	0,682	6,118600395	5,5067404	88,1078457	3,305631
	6	0,69	6,189682441	5,5707142	89,1314271	
	7	0,727	6,518436906	5,8665932	93,8654914	
	8	0,756	6,776109324	6,0984984	97,5759743	
	9	0,705	6,322961278	5,6906652	91,0506424	
	10	0,704	6,314076022	5,6826684	90,9226947	
	11	0,7	6,278534999	5,6506815	90,410904	
	12	0,726	6,50955165	5,8585965	93,7375438	

						média
30	1	0,72	6,456240115	5,8106161	92,9698577	93,82284
	2	0,725	6,500666394	5,8505998	93,6095961	desv Pd
	3	0,705	6,322961278	5,6906652	91,0506424	2,382048
	4	0,713	6,394043325	5,754639	92,0742239	Coef Var
	5	0,708	6,349617045	5,7146553	91,4344855	2,538879
	6	0,712	6,385158069	5,7466423	91,9462762	
	7	0,762	6,829420859	6,1464788	98,3436604	
	8	0,744	6,669486255	6,0025376	96,0406021	
	9	0,735	6,589518952	5,9305671	94,8890729	
	10	0,731	6,553977929	5,8985801	94,3772822	
	11	0,712	6,385158069	5,7466423	91,9462762	
	12	0,753	6,749453557	6,0745082	97,1921312	média
40	1	0,729	6,536207417	5,8825867	94,1213868	95,23027
	2	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	desv Pd
	3	0,718	6,438469604	5,7946226	92,7139623	2,644377
	4	0,721	6,465125371	5,8186128	93,0978053	Coef Var
	5	0,721	6,465125371	5,8186128	93,0978053	2,776824
	6	0,718	6,438469604	5,7946226	92,7139623	
	7	0,772	6,918273417	6,2264461	99,6231372	
	8	0,771	6,909388161	6,2184493	99,4951895	
	9	0,747	6,696142022	6,0265278	96,4244451	
	10	0,741	6,642830487	5,9785474	95,656759	
	11	0,719	6,447354859	5,8026194	92,84191	
	12	0,761	6,820535603	6,138482	98,2157127	média
60	1	0,738	6,61617472	5,9545572	95,272916	96,40312
	2	0,742	6,651715743	5,9865442	95,7847067	desv Pd
	3	0,74	6,633945231	5,9705507	95,5288113	2,615233
	4	0,731	6,553977929	5,8985801	94,3772822	Coef Var
	5	0,729	6,536207417	5,8825867	94,1213868	2,712809
	6	0,729	6,536207417	5,8825867	94,1213868	
	7	0,783	7,016011231	6,3144101	101,030562	
	8	0,777	6,962699696	6,2664297	100,262876	
	9	0,753	6,749453557	6,0745082	97,1921312	
	10	0,745	6,67837151	6,0105344	96,1685497	
	11	0,722	6,474010627	5,8266096	93,225753	
	12	0,773	6,927158673	6,2344428	99,7510849	

MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA LOTE C

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,63	5,656567093	5,0909104	81,4545661	68,97967
	2	0,521	4,68807421	4,2192668	67,5082686	desv Pd
	3	0,545	4,901320349	4,4111883	70,579013	7,622094
	4	0,597	5,363353651	4,8270183	77,2322926	Coef Var
	5	0,589	5,292271604	4,7630444	76,2087111	11,04977
	6	0,589	5,292271604	4,7630444	76,2087111	
	7	0,435	3,92394221	3,531548	56,5047678	
	8	0,541	4,865779326	4,3792014	70,0672223	
	9	0,49	4,41263128	3,9713682	63,5418904	
	10	0,492	4,430401791	3,9873616	63,7977858	
	11	0,469	4,226040908	3,8034368	60,8549891	
	12	0,492	4,430401791	3,9873616	63,7977858	média
10	1	0,716	6,420699092	5,7786292	92,4580669	83,53372
	2	0,633	5,68322286	5,1149006	81,8384092	desv Pd
	3	0,621	5,57659979	5,0189398	80,303037	4,236217
	4	0,674	6,047518348	5,4427665	87,0842642	Coef Var
	5	0,661	5,932010023	5,338809	85,4209443	5,071266
	6	0,678	6,083059371	5,4747534	87,5960549	
	7	0,592	5,318927372	4,7870346	76,5925542	
	8	0,659	5,914239511	5,3228156	85,165049	
	9	0,639	5,736534395	5,162881	82,6060953	
	10	0,62	5,567714535	5,0109431	80,1750893	
	11	0,625	5,612140814	5,0509267	80,8148277	
	12	0,637	5,718763883	5,1468875	82,3501999	média
15	1	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	89,79249
	2	0,689	6,180797185	5,5627175	89,0034795	desv Pd
	3	0,661	5,932010023	5,338809	85,4209443	3,054628
	4	0,71	6,367387557	5,7306488	91,6903808	Coef Var
	5	0,694	6,225223464	5,6027011	89,6432179	3,401875
	6	0,72	6,456240115	5,8106161	92,9698577	
	7	0,652	5,85204272	5,2668384	84,2694152	
	8	0,707	6,34073179	5,7066586	91,3065378	
	9	0,71	6,367387557	5,7306488	91,6903808	
	10	0,673	6,038633092	5,4347698	86,9563165	
	11	0,695	6,23410872	5,6106978	89,7711656	
	12	0,697	6,251879232	5,6266913	90,0270609	média
20	1	0,752	6,740568301	6,0665115	97,0641835	91,81833
	2	0,706	6,331846534	5,6986619	91,1785901	desv Pd
	3	0,689	6,180797185	5,5627175	89,0034795	2,678302
	4	0,737	6,607289464	5,9465605	95,1449683	Coef Var
	5	0,713	6,394043325	5,754639	92,0742239	2,916958
	6	0,722	6,474010627	5,8266096	93,225753	
	7	0,696	6,242993976	5,6186946	89,8991133	
	8	0,706	6,331846534	5,6986619	91,1785901	
	9	0,724	6,491781138	5,842603	93,4816484	
	10	0,674	6,047518348	5,4427665	87,0842642	
	11	0,706	6,331846534	5,6986619	91,1785901	
	12	0,707	6,34073179	5,7066586	91,3065378	

						média
30	1	0,765	6,856076626	6,170469	98,7275034	95,01702
	2	0,731	6,553977929	5,8985801	94,3772822	desv Pd
	3	0,72	6,456240115	5,8106161	92,9698577	2,482797
	4	0,768	6,882732394	6,1944592	99,1113465	Coef Var
	5	0,737	6,607289464	5,9465605	95,1449683	2,613002
	6	0,743	6,660600999	5,9945409	95,9126544	
	7	0,695	6,23410872	5,6106978	89,7711656	
	8	0,746	6,687256766	6,0185311	96,2964974	
	9	0,732	6,562863185	5,9065769	94,5052299	
	10	0,724	6,491781138	5,842603	93,4816484	
	11	0,737	6,607289464	5,9465605	95,1449683	
	12	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	média
40	1	0,771	6,909388161	6,2184493	99,4951895	96,02994
	2	0,738	6,61617472	5,9545572	95,272916	desv Pd
	3	0,731	6,553977929	5,8985801	94,3772822	2,291695
	4	0,774	6,936043929	6,2424395	99,8790326	Coef Var
	5	0,745	6,67837151	6,0105344	96,1685497	2,386438
	6	0,752	6,740568301	6,0665115	97,0641835	
	7	0,706	6,331846534	5,6986619	91,1785901	
	8	0,749	6,713912534	6,0425213	96,6803405	
	9	0,742	6,651715743	5,9865442	95,7847067	
	10	0,732	6,562863185	5,9065769	94,5052299	
	11	0,746	6,687256766	6,0185311	96,2964974	
	12	0,741	6,642830487	5,9785474	95,656759	média
60	1	0,789	7,069322766	6,3623905	101,798248	97,91717
	2	0,752	6,740568301	6,0665115	97,0641835	desv Pd
	3	0,75	6,722797789	6,050518	96,8082882	2,183874
	4	0,79	7,078208022	6,3703872	101,926196	Coef Var
	5	0,759	6,802765092	6,1224886	97,9598173	2,230328
	6	0,759	6,802765092	6,1224886	97,9598173	
	7	0,734	6,580633696	5,9225703	94,7611252	
	8	0,769	6,89161765	6,2024559	99,2392942	
	9	0,754	6,758338813	6,0825049	97,3200789	
	10	0,739	6,625059975	5,962554	95,4008636	
	11	0,758	6,793879836	6,1144919	97,8318696	
	12	0,751	6,731683045	6,0585147	96,9362359	

MEDICAMENTO GENÉRICO LOTE A

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,17	1,569349422	7,0620724	28,2482896	43,53537
	2	0,212	1,942530165	8,7413857	34,965543	desv Pd
	3	0,237	2,164661561	9,740977	38,9639081	10,05993
	4	0,196	1,800366073	8,1016473	32,4065893	Coef Var
	5	0,249	2,27128463	10,220781	40,8831233	23,10749
	6	0,214	1,960300677	8,821353	35,2854122	
	7	0,313	2,839941002	12,779735	51,118938	
	8	0,271	2,466760258	11,100421	44,4016846	
	9	0,349	3,159810211	14,219146	56,8765838	
	10	0,311	2,82217049	12,699767	50,7990688	
	11	0,369	3,337515327	15,018819	60,0752759	
	12	0,296	2,688891653	12,100012	48,4000498	média
10	1	0,343	3,106498676	13,979244	55,9169762	72,8034
	2	0,367	3,319744815	14,938852	59,7554067	desv Pd
	3	0,413	3,728466583	16,7781	67,1123985	9,609506
	4	0,492	4,430401791	19,936808	79,7472322	Coef Var
	5	0,43	3,879515931	17,457822	69,8312868	13,19925
	6	0,396	3,577417234	16,098378	64,3935102	
	7	0,539	4,848008814	21,81604	87,2641587	
	8	0,477	4,297122954	19,337053	77,3482132	
	9	0,481	4,332663977	19,496988	77,9879516	
	10	0,485	4,368205001	19,656923	78,62769	
	11	0,514	4,625877419	20,816448	83,2657935	
	12	0,446	4,021680024	18,09756	72,3902404	média
15	1	0,433	3,906171699	17,577773	70,3110906	81,00005
	2	0,445	4,012794768	18,057576	72,2303058	desv Pd
	3	0,476	4,288237698	19,29707	77,1882786	9,132922
	4	0,406	3,666269792	16,498214	65,9928563	Coef Var
	5	0,49	4,41263128	19,856841	79,427363	11,27521
	6	0,472	4,252696675	19,137135	76,5485402	
	7	0,523	4,705844721	21,176301	84,705205	
	8	0,533	4,794697279	21,576138	86,304551	
	9	0,521	4,68807421	21,096334	84,3853358	
	10	0,524	4,714729977	21,216285	84,8651396	
	11	0,58	5,212304302	23,455369	93,8214774	
	12	0,595	5,345583139	24,055124	96,2204965	média
20	1	0,486	4,377090256	19,696906	78,7876246	86,0913
	2	0,488	4,394860768	19,776873	79,1074938	desv Pd
	3	0,519	4,670303698	21,016367	84,0654666	6,663147
	4	0,469	4,226040908	19,017184	76,0687363	Coef Var
	5	0,528	4,750271	21,37622	85,504878	7,739628
	6	0,514	4,625877419	20,816448	83,2657935	
	7	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	
	8	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	
	9	0,543	4,883549837	21,975974	87,9038971	
	10	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	
	11	0,621	5,57659979	25,094699	100,378796	
	12	0,541	4,865779326	21,896007	87,5840279	

						média
30	1	0,541	4,865779326	21,896007	87,5840279	92,14216
	2	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	desv Pd
	3	0,552	4,96351714	22,335827	89,3433085	4,298805
	4	0,517	4,652533186	20,936399	83,7455974	Coef Var
	5	0,579	5,203419046	23,415386	93,6615428	4,665404
	6	0,563	5,061254954	22,775647	91,1025892	
	7	0,6	5,390009418	24,255042	97,0201695	
	8	0,598	5,372238907	24,175075	96,7003003	
	9	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	10	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	11	0,605	5,434435697	24,454961	97,8198426	
	12	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	média
40	1	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	94,168
	2	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	desv Pd
	3	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	3,194206
	4	0,538	4,839123558	21,776056	87,1042241	Coef Var
	5	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	3,392029
	6	0,58	5,212304302	23,455369	93,8214774	
	7	0,597	5,363353651	24,135091	96,5403657	
	8	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	
	9	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	
	10	0,602	5,40777993	24,33501	97,3400387	
	11	0,616	5,532173511	24,894781	99,5791232	
	12	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	média
60	1	0,595	5,345583139	24,055124	96,2204965	96,31379
	2	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	desv Pd
	3	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	2,069013
	4	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	Coef Var
	5	0,601	5,398894674	24,295026	97,1801041	2,1482
	6	0,592	5,318927372	23,935173	95,7406927	
	7	0,61	5,478861976	24,654879	98,6195156	
	8	0,608	5,461091465	24,574912	98,2996464	
	9	0,6	5,390009418	24,255042	97,0201695	
	10	0,595	5,345583139	24,055124	96,2204965	
	11	0,615	5,523288255	24,854797	99,4191886	
	12	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	

MEDICAMENTO GENÉRICO LOTE B

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,372	3,364171094	15,13877	60,5550797	62,52761
	2	0,357	3,230892257	14,539015	58,1560606	desv Pd
	3	0,34	3,079842909	13,859293	55,4371724	8,10772
	4	0,394	3,559646722	16,01841	64,073641	Coef Var
	5	0,402	3,630728769	16,338279	65,3531178	12,96663
	6	0,312	2,831055746	12,739751	50,9590034	
	7	0,499	4,492598582	20,216694	80,8667745	
	8	0,409	3,692925559	16,618165	66,4726601	
	9	0,336	3,044301885	13,699358	54,7974339	
	10	0,417	3,764007606	16,938034	67,7521369	
	11	0,423	3,817319141	17,177936	68,7117445	
	12	0,351	3,177580723	14,299113	57,196453	média
10	1	0,473	4,261581931	19,177119	76,7084748	74,00291
	2	0,478	4,30600821	19,377037	77,5081478	desv Pd
	3	0,427	3,852860164	17,337871	69,3514829	3,861057
	4	0,46	4,146073605	18,657331	74,6293249	Coef Var
	5	0,471	4,243811419	19,097151	76,3886055	5,217439
	6	0,415	3,746237094	16,858067	67,4322677	
	7	0,471	4,243811419	19,097151	76,3886055	
	8	0,471	4,243811419	19,097151	76,3886055	
	9	0,427	3,852860164	17,337871	69,3514829	
	10	0,476	4,288237698	19,29707	77,1882786	
	11	0,476	4,288237698	19,29707	77,1882786	
	12	0,428	3,86174542	17,377854	69,5114176	média
15	1	0,52	4,679188954	21,05635	84,2254012	83,70561
	2	0,524	4,714729977	21,216285	84,8651396	desv Pd
	3	0,477	4,297122954	19,337053	77,3482132	8,755764
	4	0,486	4,377090256	19,696906	78,7876246	Coef Var
	5	0,507	4,563680628	20,536563	82,1462513	10,46019
	6	0,471	4,243811419	19,097151	76,3886055	
	7	0,508	4,572565884	20,576546	82,3061859	
	8	0,514	4,625877419	20,816448	83,2657935	
	9	0,475	4,279352443	19,257086	77,028344	
	10	0,523	4,705844721	21,176301	84,705205	
	11	0,517	4,652533186	20,936399	83,7455974	
	12	0,679	6,091944627	27,413751	109,655003	média
20	1	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	85,93137
	2	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	desv Pd
	3	0,51	4,590336396	20,656514	82,6260551	2,968957
	4	0,51	4,590336396	20,656514	82,6260551	Coef Var
	5	0,527	4,741385744	21,336236	85,3449434	3,455033
	6	0,5	4,501483838	20,256677	81,0267091	
	7	0,525	4,723615233	21,256269	85,0250742	
	8	0,545	4,901320349	22,055942	88,2237663	
	9	0,52	4,679188954	21,05635	84,2254012	
	10	0,556	4,999058163	22,495762	89,9830469	
	11	0,547	4,919090861	22,135909	88,5436355	
	12	0,53	4,768041512	21,456187	85,8247472	

						média
30	1	0,504	4,537024861	20,416612	81,6664475	90,04969
	2	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	desv Pd
	3	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	3,775183
	4	0,552	4,96351714	22,335827	89,3433085	Coef Var
	5	0,535	4,812467791	21,656105	86,6244202	4,192333
	6	0,55	4,945746628	22,25586	89,0234393	
	7	0,545	4,901320349	22,055942	88,2237663	
	8	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	
	9	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	
	10	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	
	11	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	12	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	média
40	1	0,531	4,776926768	21,49617	85,9846818	92,36874
	2	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	desv Pd
	3	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	2,914513
	4	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	Coef Var
	5	0,552	4,96351714	22,335827	89,3433085	3,155302
	6	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	
	7	0,561	5,043484442	22,69568	90,78272	
	8	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	9	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	
	10	0,594	5,336697884	24,01514	96,0605619	
	11	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	
	12	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	média
60	1	0,56	5,034599186	22,655696	90,6227853	94,92769
	2	0,601	5,398894674	24,295026	97,1801041	desv Pd
	3	0,607	5,452206209	24,534928	98,1397118	2,743544
	4	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	Coef Var
	5	0,563	5,061254954	22,775647	91,1025892	2,89014
	6	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	
	7	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	8	0,597	5,363353651	24,135091	96,5403657	
	9	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	
	10	0,612	5,496632488	24,734846	98,9393848	
	11	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	
	12	0,594	5,336697884	24,01514	96,0605619	

MEDICAMENTO GENÉRICO LOTE C

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,358	3,239777513	14,578999	58,3159952	60,20855
	2	0,335	3,03541663	13,659375	54,6374993	desv Pd
	3	0,333	3,017646118	13,579408	54,3176301	11,01974
	4	0,309	2,804399979	12,6198	50,4791996	Coef Var
	5	0,359	3,248662769	14,618982	58,4759298	18,30262
	6	0,305	2,768858955	12,459865	49,8394612	
	7	0,365	3,301974304	14,858884	59,4355375	
	8	0,425	3,835089652	17,257903	69,0316137	
	9	0,383	3,461908908	15,57859	62,3143604	
	10	0,329	2,982105095	13,419473	53,6778917	
	11	0,561	5,043484442	22,69568	90,78272	
	12	0,376	3,399712118	15,298705	61,1948181	média
10	1	0,456	4,110532582	18,497397	73,9895865	74,81592
	2	0,448	4,039450536	18,177527	72,7101096	desv Pd
	3	0,416	3,75512235	16,898051	67,5922023	4,567543
	4	0,422	3,808433885	17,137952	68,5518099	Coef Var
	5	0,471	4,243811419	19,097151	76,3886055	6,105042
	6	0,442	3,986139001	17,937626	71,750502	
	7	0,474	4,270467187	19,217102	76,8684094	
	8	0,497	4,47482807	20,136726	80,5469053	
	9	0,463	4,172729373	18,777282	75,1091287	
	10	0,446	4,021680024	18,09756	72,3902404	
	11	0,507	4,563680628	20,536563	82,1462513	
	12	0,492	4,430401791	19,936808	79,7472322	média
15	1	0,516	4,643647931	20,896416	83,5856628	83,05255
	2	0,516	4,643647931	20,896416	83,5856628	desv Pd
	3	0,469	4,226040908	19,017184	76,0687363	2,979902
	4	0,499	4,492598582	20,216694	80,8667745	Coef Var
	5	0,519	4,670303698	21,016367	84,0654666	3,587972
	6	0,512	4,608106907	20,736481	82,9459243	
	7	0,516	4,643647931	20,896416	83,5856628	
	8	0,52	4,679188954	21,05635	84,2254012	
	9	0,524	4,714729977	21,216285	84,8651396	
	10	0,491	4,421516535	19,896824	79,5872976	
	11	0,536	4,821353047	21,696089	86,7843548	
	12	0,534	4,803582535	21,616121	86,4644856	média
20	1	0,539	4,848008814	21,81604	87,2641587	87,69065
	2	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	desv Pd
	3	0,51	4,590336396	20,656514	82,6260551	2,127609
	4	0,537	4,830238303	21,736072	86,9442894	Coef Var
	5	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	2,426267
	6	0,545	4,901320349	22,055942	88,2237663	
	7	0,543	4,883549837	21,975974	87,9038971	
	8	0,547	4,919090861	22,135909	88,5436355	
	9	0,542	4,874664582	21,935991	87,7439625	
	10	0,526	4,732500489	21,296252	85,1850088	
	11	0,557	5,007943419	22,535745	90,1429815	
	12	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	

						média
30	1	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	91,35582
	2	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	desv Pd
	3	0,535	4,812467791	21,656105	86,6244202	2,221839
	4	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	Coef Var
	5	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	2,432072
	6	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	
	7	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	
	8	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	
	9	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	10	0,549	4,936861372	22,215876	88,8635047	
	11	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	
	12	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	média
40	1	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	93,10177
	2	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	desv Pd
	3	0,555	4,990172907	22,455778	89,8231123	1,871987
	4	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	Coef Var
	5	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	2,010688
	6	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	
	7	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	8	0,562	5,052369698	22,735664	90,9426546	
	9	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	10	0,56	5,034599186	22,655696	90,6227853	
	11	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	12	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	média
60	1	0,565	5,079025465	22,855615	91,4224584	94,08804
	2	0,587	5,274501093	23,735255	94,9410197	desv Pd
	3	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	1,592546
	4	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	Coef Var
	5	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	1,692613
	6	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	7	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	8	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	
	9	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	
	10	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	
	11	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	12	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	

MEDICAMENTO SIMILAR LOTE A

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	82,8393
	2	0,515	4,634762675	20,856432	83,4257281	desv Pd
	3	0,516	4,643647931	20,896416	83,5856628	3,603022
	4	0,497	4,47482807	20,136726	80,5469053	Coef Var
	5	0,503	4,528139605	20,376628	81,5065129	4,349412
	6	0,494	4,448172303	20,016775	80,0671015	
	7	0,538	4,839123558	21,776056	87,1042241	
	8	0,517	4,652533186	20,936399	83,7455974	
	9	0,465	4,190499884	18,857249	75,4289979	
	10	0,503	4,528139605	20,376628	81,5065129	
	11	0,525	4,723615233	21,256269	85,0250742	
	12	0,509	4,58145114	20,61653	82,4661205	média
10	1	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	89,13006
	2	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	desv Pd
	3	0,558	5,016828674	22,575729	90,3029161	2,535523
	4	0,53	4,768041512	21,456187	85,8247472	Coef Var
	5	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	2,844745
	6	0,563	5,061254954	22,775647	91,1025892	
	7	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	
	8	0,555	4,990172907	22,455778	89,8231123	
	9	0,514	4,625877419	20,816448	83,2657935	
	10	0,546	4,910205605	22,095925	88,3837009	
	11	0,555	4,990172907	22,455778	89,8231123	
	12	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	média
15	1	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	90,94265
	2	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	desv Pd
	3	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	2,235967
	4	0,545	4,901320349	22,055942	88,2237663	Coef Var
	5	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	2,458656
	6	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	7	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	
	8	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	
	9	0,531	4,776926768	21,49617	85,9846818	
	10	0,558	5,016828674	22,575729	90,3029161	
	11	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	
	12	0,563	5,061254954	22,775647	91,1025892	média
20	1	0,572	5,141222256	23,1355	92,5420006	91,86228
	2	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	desv Pd
	3	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	1,746845
	4	0,553	4,972402395	22,375811	89,5032431	Coef Var
	5	0,562	5,052369698	22,735664	90,9426546	1,901591
	6	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	
	7	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	
	8	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	9	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	
	10	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	
	11	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	
	12	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	

						média
30	1	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	92,42205
	2	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	desv Pd
	3	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	1,603883
	4	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	Coef Var
	5	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	1,73539
	6	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	7	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	8	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	9	0,553	4,972402395	22,375811	89,5032431	
	10	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	11	0,572	5,141222256	23,1355	92,5420006	
	12	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	média
40	1	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	92,68861
	2	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	desv Pd
	3	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	1,374894
	4	0,56	5,034599186	22,655696	90,6227853	Coef Var
	5	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	1,483347
	6	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	
	7	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	8	0,579	5,203419046	23,415386	93,6615428	
	9	0,555	4,990172907	22,455778	89,8231123	
	10	0,572	5,141222256	23,1355	92,5420006	
	11	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	
	12	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	média
60	1	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	93,26171
	2	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	desv Pd
	3	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	1,170318
	4	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	Coef Var
	5	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	1,254875
	6	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	7	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	8	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	
	9	0,558	5,016828674	22,575729	90,3029161	
	10	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	
	11	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	
	12	0,579	5,203419046	23,415386	93,6615428	

MEDICAMENTO SIMILAR LOTE B

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,481	4,332663977	19,496988	77,9879516	79,62728
	2	0,489	4,403746024	19,816857	79,2674284	desv Pd
	3	0,428	3,86174542	17,377854	69,5114176	4,226042
	4	0,494	4,448172303	20,016775	80,0671015	Coef Var
	5	0,511	4,599221652	20,696497	82,7859897	5,307279
	6	0,479	4,314893466	19,417021	77,6680824	
	7	0,494	4,448172303	20,016775	80,0671015	
	8	0,52	4,679188954	21,05635	84,2254012	
	9	0,467	4,208270396	18,937217	75,7488671	
	10	0,499	4,492598582	20,216694	80,8667745	
	11	0,528	4,750271	21,37622	85,504878	
	12	0,505	4,545910117	20,456596	81,8263821	média
10	1	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	88,19711
	2	0,543	4,883549837	21,975974	87,9038971	desv Pd
	3	0,488	4,394860768	19,776873	79,1074938	3,424674
	4	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	Coef Var
	5	0,546	4,910205605	22,095925	88,3837009	3,882978
	6	0,533	4,794697279	21,576138	86,304551	
	7	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	
	8	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	
	9	0,531	4,776926768	21,49617	85,9846818	
	10	0,55	4,945746628	22,25586	89,0234393	
	11	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	12	0,55	4,945746628	22,25586	89,0234393	média
15	1	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	90,56947
	2	0,564	5,070140209	22,815631	91,2625238	desv Pd
	3	0,512	4,608106907	20,736481	82,9459243	2,980682
	4	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	Coef Var
	5	0,557	5,007943419	22,535745	90,1429815	3,291045
	6	0,547	4,919090861	22,135909	88,5436355	
	7	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	
	8	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	9	0,549	4,936861372	22,215876	88,8635047	
	10	0,554	4,981287651	22,415794	89,6631777	
	11	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	
	12	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	média
20	1	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	91,52908
	2	0,571	5,132337	23,095516	92,382066	desv Pd
	3	0,519	4,670303698	21,016367	84,0654666	2,826928
	4	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	Coef Var
	5	0,561	5,043484442	22,69568	90,78272	3,088558
	6	0,562	5,052369698	22,735664	90,9426546	
	7	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	
	8	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	
	9	0,551	4,954631884	22,295843	89,1833739	
	10	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	
	11	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	
	12	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	

						média
30	1	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	92,40872
	2	0,58	5,212304302	23,455369	93,8214774	desv Pd
	3	0,528	4,750271	21,37622	85,504878	2,752323
	4	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	Coef Var
	5	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	2,978424
	6	0,561	5,043484442	22,69568	90,78272	
	7	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	8	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	9	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	
	10	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	
	11	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	
	12	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	média
40	1	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	92,91518
	2	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	desv Pd
	3	0,532	4,785812024	21,536154	86,1446164	2,752746
	4	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	Coef Var
	5	0,555	4,990172907	22,455778	89,8231123	2,962643
	6	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	
	7	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	
	8	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	
	9	0,565	5,079025465	22,855615	91,4224584	
	10	0,572	5,141222256	23,1355	92,5420006	
	11	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	
	12	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	média
60	1	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	93,355
	2	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	desv Pd
	3	0,537	4,830238303	21,736072	86,9442894	2,544791
	4	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	Coef Var
	5	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	2,725929
	6	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	
	7	0,576	5,176763279	23,295435	93,181739	
	8	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	9	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	
	10	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	
	11	0,598	5,372238907	24,175075	96,7003003	
	12	0,59	5,30115686	23,855206	95,4208235	

MEDICAMENTO SIMILAR LOTE C

Tempo	Unidades	Absorbância	Concentração	mg/comp	%VR	média
5	1	0,488	4,394860768	19,776873	79,1074938	81,57315
	2	0,498	4,483713326	20,17671	80,7068399	desv Pd
	3	0,462	4,163844117	18,737299	74,9491941	4,274371
	4	0,482	4,341549233	19,536972	78,1478862	Coef Var
	5	0,495	4,457057559	20,056759	80,2270361	5,239923
	6	0,466	4,19938514	18,897233	75,5889325	
	7	0,521	4,68807421	21,096334	84,3853358	
	8	0,532	4,785812024	21,536154	86,1446164	
	9	0,5	4,501483838	20,256677	81,0267091	
	10	0,543	4,883549837	21,975974	87,9038971	
	11	0,535	4,812467791	21,656105	86,6244202	
	12	0,519	4,670303698	21,016367	84,0654666	média
10	1	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	91,55574
	2	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	desv Pd
	3	0,544	4,892435093	22,015958	88,0638317	1,888477
	4	0,563	5,061254954	22,775647	91,1025892	Coef Var
	5	0,553	4,972402395	22,375811	89,5032431	2,062652
	6	0,553	4,972402395	22,375811	89,5032431	
	7	0,572	5,141222256	23,1355	92,5420006	
	8	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	9	0,559	5,02571393	22,615713	90,4628507	
	10	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	
	11	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	
	12	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	média
15	1	0,581	5,221189558	23,495353	93,981412	93,38166
	2	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	desv Pd
	3	0,566	5,087910721	22,895598	91,582393	1,777199
	4	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	Coef Var
	5	0,56	5,034599186	22,655696	90,6227853	1,903156
	6	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	
	7	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	
	8	0,595	5,345583139	24,055124	96,2204965	
	9	0,57	5,123451744	23,055533	92,2221314	
	10	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	
	11	0,579	5,203419046	23,415386	93,6615428	
	12	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	média
20	1	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	93,78149
	2	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	desv Pd
	3	0,569	5,114566488	23,015549	92,0621968	1,435569
	4	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	Coef Var
	5	0,568	5,105681233	22,975566	91,9022622	1,53076
	6	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	7	0,58	5,212304302	23,455369	93,8214774	
	8	0,592	5,318927372	23,935173	95,7406927	
	9	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	
	10	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	
	11	0,583	5,23896007	23,57532	94,3012813	
	12	0,575	5,167878023	23,255451	93,0218044	

						média
30	1	0,592	5,318927372	23,935173	95,7406927	94,79441
	2	0,591	5,310042116	23,89519	95,5807581	desv Pd
	3	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	1,391704
	4	0,59	5,30115686	23,855206	95,4208235	Coef Var
	5	0,567	5,096795977	22,935582	91,7423276	1,468129
	6	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	
	7	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	8	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	
	9	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	10	0,6	5,390009418	24,255042	97,0201695	
	11	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	12	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	média
40	1	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	94,80774
	2	0,597	5,363353651	24,135091	96,5403657	desv Pd
	3	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	1,227218
	4	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	Coef Var
	5	0,574	5,158992767	23,215467	92,8618698	1,294429
	6	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	7	0,587	5,274501093	23,735255	94,9410197	
	8	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	9	0,577	5,185648535	23,335418	93,3416736	
	10	0,6	5,390009418	24,255042	97,0201695	
	11	0,589	5,292271604	23,815222	95,2608889	
	12	0,586	5,265615837	23,695271	94,7810851	média
60	1	0,593	5,327812628	23,975157	95,9006273	94,92769
	2	0,596	5,354468395	24,095108	96,3804311	desv Pd
	3	0,578	5,194533791	23,375402	93,5016082	1,373201
	4	0,591	5,310042116	23,89519	95,5807581	Coef Var
	5	0,573	5,150107512	23,175484	92,7019352	1,446576
	6	0,585	5,256730581	23,655288	94,6211505	
	7	0,59	5,30115686	23,855206	95,4208235	
	8	0,579	5,203419046	23,415386	93,6615428	
	9	0,582	5,230074814	23,535337	94,1413466	
	10	0,604	5,425550442	24,414977	97,6599079	
	11	0,588	5,283386349	23,775239	95,1009543	
	12	0,584	5,247845325	23,615304	94,4612159	

APÊNDICE 4. Resultados da análise estatística não paramétrica (Kruskal Wallis com *post test* de Dunns) para o ensaio de teor, na comparação múltipla entre os nove lotes do estudo.

Table Analyzed	TEOR		
Kruskal-Wallis test			
P value	0,0006		
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation		
P value summary	***		
Do the medians vary signif. (P < 0.05)	Yes		
Number of groups		9	
Kruskal-Wallis statistic	27,50		
Dunn's Multiple Comparison Test	Difference in rank sum	Significant? P < 0.05?	Summary
Ref 1 vs Ref 2	-3,500	No	ns
Ref 1 vs Ref 3	24,75	No	ns
Ref 1 vs Gen 1	10,75	No	ns
Ref 1 vs Gen 2	-4,250	No	ns
Ref 1 vs Gen 3	19,08	No	ns
Ref 1 vs Sim 1	16,25	No	ns
Ref 1 vs Sim 2	-7,417	No	ns
Ref 1 vs Sim 3	5,417	No	ns
Ref 2 vs Ref 3	28,25	No	ns
Ref 2 vs Gen 1	14,25	No	ns
Ref 2 vs Gen 2	-0,7500	No	ns
Ref 2 vs Gen 3	22,58	No	ns
Ref 2 vs Sim 1	19,75	No	ns
Ref 2 vs Sim 2	-3,917	No	ns
Ref 2 vs Sim 3	8,917	No	ns
Ref 3 vs Gen 1	-14,00	No	ns
Ref 3 vs Gen 2	-29,00	Yes	*
Ref 3 vs Gen 3	-5,667	No	ns
Ref 3 vs Sim 1	-8,500	No	ns
Ref 3 vs Sim 2	-32,17	Yes	*
Ref 3 vs Sim 3	-19,33	No	ns
Gen 1 vs Gen 2	-15,00	No	ns
Gen 1 vs Gen 3	8,333	No	ns
Gen 1 vs Sim 1	5,500	No	ns
Gen 1 vs Sim 2	-18,17	No	ns
Gen 1 vs Sim 3	-5,333	No	ns
Gen 2 vs Gen 3	23,33	No	ns
Gen 2 vs Sim 1	20,50	No	ns
Gen 2 vs Sim 2	-3,167	No	ns
Gen 2 vs Sim 3	9,667	No	ns
Gen 3 vs Sim 1	-2,833	No	ns
Gen 3 vs Sim 2	-26,50	Yes	*
Gen 3 vs Sim 3	-13,67	No	ns
Sim 1 vs Sim 2	-23,67	No	ns
Sim 1 vs Sim 3	-10,83	No	ns
Sim 2 vs Sim 3	12,83	No	ns

Costa, Denilton Silva
C871c Controle de qualidade entre lotes e validação de método
por HPLC para determinação do teor de carvedilol em comprimidos
disponíveis no mercado nacional. / Denilton Silva Costa. -- São Paulo:
Universidade Bandeirante Anhanguera, 2012.
xiv, 103 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (MESTRADO) – Universidade Bandeirante
Anhanguera, 2012.

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Isis Amaral Zainaghi Arvati.

Referências bibliográficas: f. 73-79.

1. Controle de qualidade. 2. Carvedilol. 3. Perfil de dissolução. I.
Arvati, Isis Amaral Zainaghi. II. Universidade Bandeirante Anhanguera.
III. Título.

CDD 543