



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

FLORINE GAZOLI MARTINS CORDEIRO

**ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE APRESENTAÇÕES  
INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE ATENOLOL**

Araraquara (SP)

2023

FLORINE GAZOLI MARTINS CORDEIRO

**ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE APRESENTAÇÕES  
INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE ATENOLOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico Bioquímico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Rosângela Gonçalves Peccinini

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Lígia de Souza Fernandes

Araraquara (SP)

2023

---

**C794e**

Cordeiro, Florine Gazoli Martins.

Ensaio de controle de qualidade de apresentações industrializadas e magistrais de atenolol / Florine Gazoli Martins Cordeiro. – Araraquara: [s.n.], 2023.  
59 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Rosângela Gonçalves Peccinini.

Coorientadora: Lígia de Souza Fernandes.

1. Atenolol. 2. Controle de qualidade. 3. Dosamento. 4. Dissolução. I. Peccinini, Rosângela Gonçalves, orient. II. Fernandes, Lígia de Souza, coorient. III. Título.

FLORINE GAZOLI MARTINS CORDEIRO

**ENSAIOS DE CONTROLE DE QUALIDADE DE APRESENTAÇÕES  
INDUSTRIALIZADAS E MAGISTRAIS DE ATENOLOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

**Aprovado em 13/12/2023**

**BANCA  
EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Lígia de Souza Fernandes

---

Prof. Dr. Leonardo Miziara Barboza Ferreira

---

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Kelly Chrystina Pestana Biava

## **AGRADECIMENTOS**

Meus primeiros agradecimentos são para as minhas orientadoras, que sem elas não conseguiria realizar esse trabalho. A professora Rosângela, eu agradeço por todo suporte desde o meu terceiro ano de faculdade. O seu suporte com todo o conhecimento, didática e paciência foram fundamentais para que fosse trilhado todo este caminho.

A Doutora Lígia, que esteve comigo em todas os experimentos, com seu imenso conhecimento, auxílio, risadas e puxões de orelha. Agradeço a sua ajuda e colaboração por ter encarado esse trabalho ao meu lado.

A minha família, meu pai que me acompanhou nessa jornada louca que foi a minha graduação. A minha mãe, que só esteve comigo no meu primeiro ano, mas sei que de onde ela está, espero ter feito ela sentir muito orgulho de mim. Aos meus irmãos por me apoiarem e me aconselharem e me ouvirem. Especialmente a Alessandra e a Sophia, por estarem sempre me ajudando em tudo.

As maravilhosas FARMABULOSAS, que estiveram do meu lado até hoje! Sou muito feliz por ter feito amizades tão incríveis com pessoas especiais. Por me ajudarem em todas as dificuldades que passei dentro em fora da faculdade, a todas as noites de estudo coletivas, de finais de semana assistindo filmes e comendo coisas gostosas feitas pela mãe tocha.

Agradeço a todos os meus companheiros de laboratório de toxicologia e aqueles que fiz no laboratório de controle de qualidade. Agradeço também a UNESP por me proporcionar professores tão incríveis, funcionários maravilhosos e amigos que espero levar para toda a minha vida. Meu último agradecimento é a Camila e ao Mauro, funcionários da graduação que sempre foram muito prestativos e gentis.

## RESUMO

A hipertensão arterial (HA), afetando cerca de 32,5% da população brasileira com mais de 25 anos, é uma significativa causa de doenças cardiovasculares e mortes prematuras, levando ao aumento do consumo de anti-hipertensivos. O atenolol, um  $\beta$ -bloqueador seletivo amplamente utilizado no tratamento da HA, está disponível em diversas formas, como comprimidos de 25mg, 50mg e 100mg, podendo ser utilizado isoladamente ou em combinação com a clortalidona, um diurético. O anuário estatístico da ANVISA destaca que 4 dos 20 medicamentos mais comercializados no Brasil são anti-hipertensivos, sendo o atenolol o 13º mais vendido. O crescimento do uso de medicamentos genéricos, impulsionado pela Lei dos Genéricos de 1999, contribui para ampliar o acesso aos tratamentos devido a custos mais acessíveis em comparação com os medicamentos de referência. A implementação da Lei dos Genéricos estabeleceu critérios para o registro de medicamentos similares, garantindo equivalência farmacêutica por meio de testes abrangendo qualidade, segurança e eficácia. Medicamentos magistrais, adaptados às necessidades individuais dos pacientes, devem atender aos padrões de qualidade estabelecidos pela ANVISA. Entretanto, destaca-se que o método de análise do atenolol pela Farmacopeia Brasileira utiliza metanol como solvente, um composto inflamável e volátil, apresentando desafios ambientais devido à sua incineração e alto fator poluente. Diante desse cenário, ensaios de qualidade foram realizados em diferentes apresentações farmacêuticas de atenolol, tanto industriais quanto magistrais, comercializadas em Araraquara entre janeiro e outubro de 2020. O objetivo foi verificar se esses produtos atendem às características necessárias para um uso seguro e são passíveis de intercâmbio sem prejudicar o tratamento.

Palavras Chaves: Atenolol; controle de qualidade; doseamento; dissolução

## ABSTRACT

Arterial hypertension (AH), affecting approximately 32.5% of the Brazilian population aged over 25, is a significant cause of cardiovascular diseases and premature deaths, leading to an increased consumption of antihypertensive medications. Atenolol, a widely used selective  $\beta$ -blocker in the treatment of AH, is available in various forms, including 25mg, 50mg, and 100mg tablets, and can be used either alone or in combination with chlorthalidone, a diuretic. The annual statistical report from ANVISA highlights that 4 out of the top 20 medications sold in Brazil are antihypertensives, with atenolol ranking as the 13th best-selling. The growth in the use of generic medications, driven by the Generic Medicines Law of 1999, contributes to expanding access to treatments due to lower costs compared to reference medications. The implementation of the Generic Medicines Law established criteria for the registration of similar medications, ensuring pharmaceutical equivalence through tests covering quality, safety, and efficacy. Magistral medications, tailored to individual patient needs, must meet the quality standards established by ANVISA. However, it is noteworthy that the method of atenolol analysis by the Brazilian Pharmacopoeia uses methanol as a solvent, a flammable and volatile compound, presenting environmental challenges due to its incineration and high pollutant factor. In this context, quality assays were conducted on different pharmaceutical presentations of atenolol, both industrial and magistral, marketed in Araraquara between January and October 2020. The goal was to verify whether these products meet the necessary characteristics for safe use and are interchangeable without compromising treatment.

Keywords: Atenolol; quality control; assay; dissolution.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
F1	Fatores de diferença
F2	Fatores de semelhança
HA	Hipertensão arterial
HCl	Ácido clorídrico
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
NaOH	Hidróxido de sódio
R <sup>2</sup>	Coefficientes de correlação
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SQR	Substância química de referência
UV	Ultravioleta
VA	Valor de aceitação

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação do peso de cada unidade (comprimido) em relação ao peso médio para os medicamentos referência, similar e genérico ..... 30
- Figura 2.** Representação do peso de cada unidade (comprimido) em relação ao peso médio para as cápsulas manipuladas nas Farmácias: A, B e C, localizadas na cidade de Araraquara (SP)..... 31
- Figura 3.** Curva analítica das amostras industrializadas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com SQR em HCl 0,1M e medicamento referência, genérico e similar – método de adição de padrão); equação da reta e coeficiente de determinação..... 33
- Figura 4.** Curva analítica das amostras manipuladas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com a SQR e medicamento manipulado das Farmácias A, B e C – método de adição de padrão); equação da reta e coeficiente de determinação..... 33
- Figura 5.** Análise dos resíduos da SQR realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 35
- Figura 6.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento referência realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 35
- Figura 7.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento similar realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 36
- Figura 8.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento genérico realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 36
- Figura 9.** Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia A realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 36
- Figura 10.** Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia B realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento ..... 36

<b>Figura 11.</b> Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia C realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento .....	37
<b>Figura 12.</b> Curva analítica das amostras industrializadas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com as amostras referência, similar e genérica em HCl 0,1M).....	43
<b>Figura 13.</b> Curva analítica das amostras manipuladas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com as amostras manipuladas das Farmácias A, B e C em HCl 0,1M).....	44
<b>Figura 14.</b> Análise dos resíduos da amostra referência realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	46
<b>Figura 15.</b> Análise dos resíduos da amostra similar realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	47
<b>Figura 16.</b> Análise dos resíduos da amostra genérica realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	47
<b>Figura 17.</b> Análise dos resíduos da amostra da Farmácia A realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	47
<b>Figura 18.</b> Análise dos resíduos da amostra Farmácia B realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	48
<b>Figura 19.</b> Análise dos resíduos da amostra da Farmácia C realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução .....	48
<b>Figura 20.</b> Perfil de dissolução das amostras industrializadas .....	51
<b>Figura 21.</b> Perfil de dissolução dos medicamentos manipulados.....	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Valores de contaminação para as amostras industrializadas e manipuladas	21
<b>Tabela 2.</b> Concentração das amostras, concentração final e solução padrão adicionada .....	22
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros alterados para avaliação da robustez.....	23
<b>Tabela 4.</b> Delineamento das condições para avaliação da robustez do método .....	24
<b>Tabela 5.</b> Resultados dos ensaios físicos de qualidade dos medicamentos industrializados e formulações magistrais .....	29
<b>Tabela 6.</b> Absorbância da SQR e das SQR submetidas às condições de degradação básica, oxidativa e fotolítica. ....	32
<b>Tabela 7.</b> Equações da reta e coeficiente de correlação das curvas analíticas das amostras de atenolol avaliadas.....	34
<b>Tabela 8.</b> Teste F da ANOVA para o método de analítico de doseamento.....	34
<b>Tabela 9.</b> Teste de Cochran para determinação da homocedasticidade ou heterocedasticidade das amostras manipuladas e industrializadas avaliadas .....	37
<b>Tabela 10.</b> Resultados da precisão de repetibilidade obtidos a partir da solução de SQR. .....	38
<b>Tabela 11.</b> Resultados da precisão intermediária obtidos a partir da solução de SQR.	39
<b>Tabela 12.</b> Resultados da exatidão obtidas da SQR e das amostras testadas. ....	39
<b>Tabela 13.</b> Resultados dos delineamentos das condições avaliadas para determinar robustez do método.....	40
<b>Tabela 14.</b> Resultados dos graus de interferência de cada fator avaliado pela robustez. .....	41
<b>Tabela 15.</b> Resultados do teor de atenolol nas amostras industrializadas e manipuladas analisadas.....	41

<b>Tabela 16.</b> Resultados da uniformidade de conteúdo das amostras industrializadas e manipuladas .....	42
<b>Tabela 17.</b> Equações de reta e coeficiente de determinação das amostras industrializadas e manipuladas .....	44
<b>Tabela 18.</b> Teste F da ANOVA para o método de analítico de doseamento.....	45
<b>Tabela 19.</b> Resultados da precisão das amostras manipuladas e industrializadas analisadas.....	48
<b>Tabela 20.</b> Resultados da exatidão obtidas das amostras industrializadas e manipuladas analisadas.....	49
<b>Tabela 21.</b> Concentração das amostras nos tempos para a determinação do perfil de dissolução .....	50
<b>Tabela 22.</b> Resultados dos fatores de semelhança e de diferença .....	52

## LISTA DE EQUAÇÕES

<b>Equação 1.</b> Desvio padrão relativo.....	21
<b>Equação 2.</b> Taxa de recuperação do analito .....	22
<b>Equação 3.</b> Limite de detecção.....	22
<b>Equação 4.</b> Limite de quantificação .....	23
<b>Equação 5.</b> Equação do grau de interferência de cada variação .....	24
<b>Equação 6.</b> Cálculo do valor de aceitação.....	25
<b>Equação 7.</b> Fator de diferença.....	28
<b>Equação 8.</b> Fator de semelhança .....	28

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS .....</b>	<b>17</b>
3.1	Equipamentos.....	17
3.2	Substância química de referência (SQR) e amostras .....	18
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIAS.....</b>	<b>18</b>
4.1	Ensaio físico de qualidade .....	18
4.1.1	Ensaio de identificação do atenolol.....	18
4.1.2	Peso médio .....	19
4.1.3	Friabilidade.....	19
4.1.4	Dureza .....	19
4.1.5	Desintegração .....	19
4.2	Desenvolvimento e validação do método analítico para quantificação de atenolol nas apresentações industrializadas e formulações magistrais por espectrofotometria no UV-Visível.....	20
4.2.1	Condições de análise .....	20
4.2.2	Seletividade .....	20
4.2.3	Linearidade.....	20
4.2.4	Precisão .....	21
4.2.5	Exatidão.....	22
4.2.6	Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) .....	22
4.2.7	Robustez.....	23
4.3	Quantificação do atenolol nas apresentações genérica, referência e similar e nas formulações magistrais .....	25

4.4	Uniformidade de conteúdo.....	25
4.5	Validação do método de dissolução de comprimidos e cápsulas de atenolol por espectrofotometria no UV-Vis.....	26
4.5.1	Condições de análise.....	26
4.5.2	Seletividade.....	26
4.5.3	Linearidade.....	26
4.5.4	Precisão.....	27
4.5.5	Exatidão.....	27
4.5.6	Limite de detecção e limite de quantificação.....	27
4.6	Perfis de dissolução e estudo comparativo.....	27
<b>5.</b>	<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>28</b>
5.1	Ensaio de identificação.....	28
5.2	Ensaio físico de qualidade.....	29
5.3	Desenvolvimento e validação do método analítico para quantificação de atenolol nas apresentações industrializadas e formulações magistrais por espectrofotometria no UV-Visível.....	31
5.3.1	Seletividade.....	31
5.3.2	Linearidade.....	32
5.3.3	Precisão.....	38
5.3.4	Exatidão.....	39
5.3.5	Limite de quantificação e limite de detecção.....	40
5.3.6	Robustez.....	40
5.4	Teor de atenolol.....	41
5.5	Uniformidade de conteúdo.....	42
5.6	Validação do método de dissolução de comprimidos e cápsulas de atenolol por espectrofotometria no UV-Vis.....	43
5.6.1	Seletividade.....	43

5.6.2	Limite de Detecção.....	43
5.6.3	Linearidade.....	43
5.6.4	Precisão e exatidão .....	48
5.7	Perfil de dissolução .....	50
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>PESQUISADORES ASSOCIADOS .....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>TRATAMENTO DE RESÍDUOS .....</b>	<b>54</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>55</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial (HA) é uma doença crônica não transmissível de alta prevalência no mundo, no Brasil estima-se que 32,5% da população com mais de 25 anos tenha sido diagnosticada com a doença (ANDRADE *et al.*, 2015; BRASIL, 2013). A HA é também a principal causa de doenças cardiovasculares e mortes prematuras, levando a um aumento global do consumo de anti-hipertensivos (MILLS; STEFANESCU; HE, 2020).

O anuário estatístico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de 2022 apresenta que dos 20 medicamentos mais comercializados no Brasil, 4 são anti-hipertensivos. O atenolol é o 13<sup>a</sup> medicamento mais comercializado com 50 a 100 mil de apresentações vendidas no país, ficando atrás da losartana e da hidroclorotiazida (FARMAC, 2022).

O atenolol é um  $\beta$ -bloqueador seletivo eficaz e geralmente bem tolerado no tratamento da HA, angina pectorais e arritmias cardíacas. O medicamento é amplamente utilizado pela via oral, com biodisponibilidade em cerca de 50 a 60% e concentrações plasmáticas máximas atingidas em 2 a 4 horas, com meia-vida de eliminação de cerca de 5 a 7 horas em adultos com função renal normal (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991). O controle da pressão arterial ocorre em cerca de duas semanas de tratamento com atenolol, na dose de 50 a 100 mg ao dia; e os efeitos adversos mais frequentes são bradicardia, extremidades frias, fadiga fraqueza, distúrbios do sono e cefaleia (WADWORTH; MURDOCH; BROGDEN, 1991).

O atenolol é comercializado na forma de comprimido, para uso oral com doses de 25mg, 50mg e 100mg (SANUS, 2015). E além da sua apresentação em monoterapia ele pode ser encontrado no mercado em combinação com a clortalidona, um diurético (ANVISA, 2021). O atenolol está disponível em diferentes formas no mercado, como referência, similar e genérico. O medicamento referência é o produto inovador registrado no órgão de vigilância sanitária federal, garantindo eficácia, segurança e qualidade comprovadas (ANVISA, 1999). Os medicamentos similares apresentam o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, posologia e indicação terapêutica, mas podem diferir em tamanho, forma, prazo de validade, embalagem, rótulo, excipientes e veículo, sendo identificados por nome comercial ou marca (ANVISA, 1999). Os medicamentos genéricos só podem ser produzidos após a expiração ou renúncia da patente do medicamento referência e, comprovada sua intercambialidade, podem ser usados em seu lugar, também garantindo eficácia, segurança e qualidade (ANVISA, 1999).

A partir da promulgação da Lei dos Genéricos (Lei Nº 9.787) em 1999, foram estabelecidos os critérios de equivalência (*in vitro*) e bioequivalência farmacêutica (*in vivo*). Isso permitiu a comercialização de medicamentos genéricos após a expiração ou quebra da patente do medicamento referência, promovendo a intercambialidade entre eles e introduzindo novos padrões de desenvolvimento e registro de medicamentos no país (ARAÚJO *et al.*, 2010). Desde então, o uso de medicamentos genéricos tem crescido no Brasil, uma vez que seus custos são, em 99% dos casos, mais baixos do que os do medicamento referência. Isso contribui significativamente para ampliar o acesso da população aos tratamentos (OLIVEIRA; COLLET; VIERA, 2006).

A implementação da Lei dos Genéricos criou a necessidade de estabelecer critérios para o registro de medicamentos similares já existentes e para os novos produtos desenvolvidos. Para atender a essa demanda, foram promulgadas as Resoluções Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 134/2003 e RDC 133/2003, que obrigam os fabricantes de medicamentos similares a cumprirem os requisitos de equivalência farmacêutica (ARAÚJO *et al.*, 2010).

A equivalência farmacêutica e a possibilidade de intercâmbio entre medicamentos são avaliadas por meio de testes que abrangem aspectos de qualidade, segurança, eficácia, bem como análises de parâmetros físicos e físico-químicos. Estes fatores têm um impacto direto na dissolução do fármaco, já que a sua absorção pelo organismo está intrinsecamente relacionada a esses elementos (HERRERA, 2015). Adicionalmente, os ensaios de controle de qualidade buscam estabelecer padrões para a produção de medicamentos pelas indústrias farmacêuticas, assegurando que atendam aos requisitos estabelecidos (ROCHA; GALENDE, 2014).

Além dos medicamentos produzidos em larga escala, o atenolol potássica pode também ser adquirida na forma de formulações magistrais. Uma das principais vantagens dessas formulações é a capacidade de personalizar os medicamentos de acordo com as necessidades individuais dos pacientes, além de proporcionar custos mais baixos. No entanto, é importante ressaltar que os medicamentos magistrais também estão sujeitos a rigorosos padrões de qualidade e devem atender aos critérios estabelecidos pela Resolução RDC 67/2007 (ANVISA, 2007).

Atualmente o método de análise do atenolol seguido pela Farmacopeia Brasileira, utiliza metanol como solvente nas análises de doseamento e dissolução. O metanol é um solvente orgânico, altamente inflamável e volátil. O descarte do metanol líquido é realizado por meio da

sua incineração, portanto, um solvente de alto fator poluente, pelo seu descarte e sua composição (VIEIRA, 2008).

Diante do exposto, realizamos ensaios de avaliação da qualidade de diferentes apresentações farmacêuticas – industriais e magistrais – contendo atenolol e comercializadas em Araraquara no período de janeiro a outubro de 2020, com o objetivo de verificar se os produtos analisados apresentam as características adequadas ao seu uso seguro e são passíveis de intercâmbio sem prejuízo ao tratamento.

## **2. OBJETIVOS**

- Realizar ensaios físicos de qualidade das diferentes apresentações de atenolol (industrializadas e formulações magistrais);
- Desenvolver e validar um método analítico de doseamento simples, rápido, de baixo custo e eco-friendly para quantificação de atenolol potássica nas apresentações;
- Realizar o doseamento e avaliar a uniformidade de conteúdo das diferentes apresentações de atenolol;
- Desenvolver e validar um método de dissolução dos comprimidos e cápsulas de atenolol;
- Avaliar a dissolução das diferentes apresentações de atenolol;
- Realizar estudos de perfil de dissolução comparativo das diferentes apresentações de atenolol.

## **3. MATERIAIS**

### **3.1 Equipamentos**

- Espectrofotômetro de Ultravioleta (UV) Shimadzu®, modelo UVmini-1240;
- Espectrofotômetro de UV Shimadzu®, modelo UVmini-1820;
- Cubeta de quartzo com caminho óptico de 1mm;
- Durômetro Nova Ética®, modelo 298-AT;

- Desintegrador Nova Ética®, modelo 301 IND;
- Friabilômetro de Nova Ética®, modelo 300;
- Cubeta de plástico com caminho óptico de 1mm;
- Purificador de água Milli-Q®, modelo Gradient A10, com módulo de purificação Q-Gard®, modelo QGARD00R1;
- Purificador de água Milli-Q®, modelo Direct 8, com módulo de purificação modelo Progard® T3;
- Balança analítica Ohaus®, modelo DC215CD;
- Balança analítica Mettler®, modelo H51;
- Dissolutor de cesta Varian®, modelo VK 7025.

### **3.2 Substância química de referência (SQR) e amostras**

A substância química de referência (SQR) de atenolol utilizada foi da Sigma-Aldrich® (Lote: BCCB0049 e pureza  $\geq 98,0\%$ ). Para avaliação dos medicamentos industrializados foram utilizadas as seguintes apresentações de comprimidos de atenolol 50 mg: referência, similar e genérico. Também foram avaliadas três formulações magistrais (cápsulas contendo 50 mg de cloridrato de atenolol) de três diferentes farmácias de manipulação localizadas na cidade de Araraquara-SP: Farmácia A, Farmácia B e Farmácia C.

Para as análises das amostras foi utilizada água ultrapura (Milli-Q system, Millipore®, Bedford, MA, EUA) e ácido clorídrico (Vetec®).

## **4. METODOLOGIAS**

### **4.1 Ensaios físicos de qualidade**

#### **4.1.1 Ensaio de identificação do atenolol**

A SQR e os medicamentos analisados foram solubilizados em ácido clorídrico (HCl) 0,1M e foram realizadas varreduras de 200 a 275 nm em espectrofotômetro (UV Shimadzu

modelo UV – 1800). A presença de atenolol foi avaliada pela comparação dos espectros de absorção das amostras com o espectro de absorção da SQR.

#### **4.1.2 Peso médio**

Foram pesadas 20 unidades individualmente dos medicamentos industrializados e das formulações magistrais em balança analítica. Para as formulações magistrais, após a pesagem os conteúdos foram removidos e as cápsulas vazias foram limpas e pesadas novamente. Após as pesagens foram calculadas as médias dos pesos obtidos e a partir destes valores foram utilizadas as faixas de variação e o número de unidades que poderiam estar fora da faixa estabelecida conforme Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020).

#### **4.1.3 Friabilidade**

Para cada apresentação, foram pesados 20 comprimidos conjuntamente. Os comprimidos foram colocados no friabilômetro durante 4 minutos à 25 rpm. Posteriormente foram removidos quaisquer resíduos de pó dos comprimidos e então, estes foram pesados novamente. A friabilidade foi avaliada calculando-se a porcentagem de perda da massa dos comprimidos em relação a massa pesada inicialmente (ANVISA, 2020). Segundo a Farmacopeia Brasileira, a porcentagem de perda de massa aceitável é de no máximo 1,5% (ANVISA, 2020).

#### **4.1.4 Dureza**

Neste ensaio, foram analisados 10 comprimidos individualmente de cada uma das apresentações utilizando-se durômetro. A dureza foi considerada como a força necessária, exercida pelo equipamento, capaz de causar rachaduras nos comprimidos. Ao final do ensaio foi calculada a média das forças exercidas pelo durômetro.

#### **4.1.5 Desintegração**

Foram colocados 6 comprimidos de cada apresentação e cápsulas em cada um dos cilindros da cesta do desintegrador. O meio de desintegração utilizado foi água destilada à  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Considerou-se o tempo de desintegração como o tempo necessário para que não fossem observados resíduos dos comprimidos ou cápsulas nos cilindros Farmacopeia Brasileira 6ª edição. O tempo limite para desintegração dos comprimidos revestidos deve ser de até 30 minutos e das cápsulas de até 45 minutos (ANVISA, 2020).

## **4.2 Desenvolvimento e validação do método analítico para quantificação de atenolol nas apresentações industrializadas e formulações magistrais por espectrofotometria no UV-Visível**

### **4.2.1 Condições de análise**

Foi utilizado espectrofotômetro Shimadzu UV-Visível (modelo UV – 1800), cubeta de quartzo com 1 cm de caminho óptico e HCl 0,1 M como solvente e branco da análise. A validação do método analítico foi realizada conforme as diretrizes estabelecidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 166/2017 (ANVISA, 2017).

### **4.2.2 Seletividade**

Foram preparadas soluções de atenolol a 100 µg/mL utilizando a SQR, os medicamentos industrializados e as formulações magistrais e posteriormente, foram realizadas varreduras de comprimento de onda de 200 a 300 nm para seleção do comprimento de onda e avaliação da interferência dos componentes das matrizes no comprimento de onda selecionado. Também foi realizado o teste de estresse no qual as soluções contendo atenolol foram expostas a 1 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 M (degradação básica), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 3% (degradação oxidativa) e exposição à luz por 3 horas e posteriormente foram efetuadas as leituras das absorvâncias (ANVISA, 2017). Os espectros de absorção obtidos foram comparados e a porcentagem de recuperação das amostras foi comparada com a da solução padrão para avaliar a interferência de possíveis produtos de degradação no comprimento de onda estabelecido (ANVISA, 2017).

### **4.2.3 Linearidade**

Foram construídas três curvas analíticas independentes utilizando-se o método de adição de padrão, de forma que as concentrações finais de atenolol fossem de 70, 80, 90, 100, 110, 120 e 130 µg/mL para as apresentações industrializadas, para as apresentações manipuladas as concentrações finais de atenolol fossem de 80, 90, 100, 110 e 120 µg/mL. Os valores de solução padrão produzida com SQR utilizado para o método de adição de padrão estão na Tabela 1. Para avaliação da proporcionalidade da resposta em função da concentração foi realizada análise visual, investigação das variâncias de y em x e homocedasticidade dos dados (teste de Cochran), construção da equação da reta obtida pelo método dos mínimos quadrados, estatística de

regressão, gráfico dos resíduos, avaliação da significância dos coeficientes angular e linear (nível de significância de 5%) (ANVISA, 2017).

**Tabela 1.** Valores de contaminação para as amostras industrializadas e manipuladas

Concentração (mg/mL)	Solução padrão (mL)
0,07	0,35
0,08	0,40
0,09	0,45
0,10	0,50
0,11	0,55
0,12	0,60
0,13	0,65

Conforme os critérios de aceitação exigidos pela ANVISA, o coeficiente de correlação deve estar acima de 0,990 e o coeficiente angular deve ser significativamente diferente de zero (ANVISA, 2017).

#### 4.2.4 Precisão

A precisão foi avaliada em dois níveis: precisão intra-dia (mesmo dia e em uma única corrida analítica) e inter-dia (em dias diferentes). Foram preparadas de forma independente 6 soluções da SQR de atenolol a 100 µg/mL e posteriormente, foram realizadas as leituras das absorvâncias. A precisão foi avaliada de acordo com o grau de concordância entre os resultados obtidos e expressa como desvio padrão relativo (DPR), conforme a Equação 1 (ANVISA, 2017).

**Equação 1.** Desvio padrão relativo

$$DPR = \left( \frac{DP}{CMD} \right) \times 100$$

Na qual:

DPR = Desvio padrão relativo

DP = Desvio padrão

CMD = Concentração média determinada

O critério de aceitação adotado foi de máximo de 2% de DPR para a precisão por repetibilidade e máximo de 5% para a precisão intermediária (AOAC, 1998).

#### 4.2.5 Exatidão

Foram calculadas as porcentagens de recuperação do atenolol nas matrizes em três níveis de concentração: 70, 100 e 130 µg/mL, utilizando-se o método de adição de padrão. O ensaio foi realizado em triplicata e a exatidão do método analítico foi avaliada pela porcentagem de recuperação do analito nas amostras conforme a Equação 2.

**Equação 2.** Taxa de recuperação do analito

$$\% \text{ de recuperação} = \frac{\text{Concentração prática em } \mu\text{g/mL}}{\text{Concentração teórica em } \mu\text{g/mL}} \times 100$$

O critério de aceitação adotado neste trabalho foi de 98% à 102% de recuperação do atenolol nas amostras e DPR máximo de 2%, conforme proposto pela AOAC. As concentrações teóricas e finais e as soluções padrão adicionais estão descritas na Tabela 2.

**Tabela 2.** Concentração das amostras, concentração final e solução padrão adicionada

Concentração (mg/mL)	Solução padrão (mL)	Concentração final (mg/mL)
0,07	0,35	0,07000
0,07	0,35	0,07014
0,07	0,35	0,07014
0,10	0,50	0,10000
0,10	0,50	0,10020
0,10	0,50	0,10020
0,13	0,65	0,13000
0,13	0,65	0,13026
0,13	0,65	0,13026

#### 4.2.6 Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ)

Os limites de detecção e quantificação foram determinados conforme RDC 166/2017 e Equação 3 e Equação 4 (ANVISA, 2017).

**Equação 3.** Limite de detecção

$$LD = 3,3 \times \sigma \times IC$$

**Equação 4.** Limite de quantificação

$$LQ = 10 \times \sigma \times IC$$

Nas quais:

IC: inclinação da curva analítica

$\sigma$ : desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de detecção

#### 4.2.7 Robustez

Um método robusto é aquele que mesmo com pequenas variações de determinados parâmetros, não ocorre alteração significativa na sua precisão e exatidão (ANVISA, 2017). No presente estudo, a robustez do método analítico foi avaliada conforme proposto por Youden e Steiner (YOU DEN; STEINER, 1975). Na metodologia proposta por estes autores é possível avaliar a robustez e ainda, o grau de interferência destas variações nas porcentagens de recuperação do analito (BURIN *et al.*, 2008). As variações dos parâmetros utilizadas neste trabalho estão descritas na Tabela 3 na qual as letras maiúsculas representam as condições nominais de análise e as minúsculas as variações provocadas.

**Tabela 3.** Parâmetros alterados para avaliação da robustez

Variável	Efeito	
Balança analítica	A	Balança analítica Mettler
	a	Balança analítica Ohaus
Marca do solvente	B	Vetec
	b	Qhemis
Purificador de água	C	Laboratório CQFQ
	c	Laboratório CQMB
Concentração do solvente	D	0,10 M
	d	0,09 M
Método de dissolução	E	Mesa agitadora
	e	Ultrassom
Comprimento de onda	F	237 nm

	f	271 nm
Material da cubeta	G	Quartzo
	g	Plástico

Laboratório CQFQ: Laboratório de controle de qualidade físico-químico; Laboratório CQMB: Laboratório de controle microbiológico.

Após definir as alterações a serem realizadas, foram preparadas 8 amostras variando-se simultaneamente diversos parâmetros, conforme a Tabela 4.

**Tabela 4.** Delineamento das condições para avaliação da robustez do método

	Amostras							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Balança (A/a)	A	A	A	A	a	a	a	a
Marca de Solvente (B/b)	B	B	b	b	B	B	b	b
Purificador de água (C/c)	C	c	C	c	C	c	C	c
Concentração do solvente (D/d)	D	D	d	d	d	d	D	D
Método de dissolução (E/e)	E	e	E	e	e	E	e	E
Comprimento de Onda (F/f)	F	f	f	F	F	f	f	F
Cubeta (G/g)	G	g	g	G	g	G	G	g
% de recuperação	s	t	u	v	w	x	y	z

\* Letras maiúsculas – condições de análise nominais; letras minúsculas: condições de análise alteradas.

As letras x, y, w, z, s, t, u, v representam as porcentagens de recuperação de cada uma das amostras preparadas variando-se diferentes parâmetros (CORRÊA *et al.*, 2012). O grau de interferência de cada uma das variações foi avaliado seguindo-se o exemplo da Equação 5.

**Equação 5.** Equação do grau de interferência de cada variação

$$A/a = \frac{x + y + w + z}{4} - \frac{s + t + u + v}{4}$$

Após realizar os cálculos para todos os fatores, o maior resultado obtido foi dado como o fator que mais interferiu na quantificação do atenolol e o menor valor obtido correspondeu ao fator que menos influenciou na quantificação.

### 4.3 Quantificação do atenolol nas apresentações genérica, referência e similar e nas formulações magistrais

Para a quantificação do atenolol nas diferentes apresentações primeiramente foram triturados 10 comprimidos e então, pesou-se quantidade de pó equivalente a 25 mg de atenolol. Para as cápsulas, os conteúdos foram removidos e posteriormente pesou-se a quantidade necessária para 25 mg de atenolol. Os pós foram transferidos quantitativamente para balões volumétricos de 50 mL contendo solução de HCl 0,1M. Os balões foram colocados em banho a 65 °C por 15 minutos e depois foram agitados por 15 minutos a 330 rpm. Após estes procedimentos, foram adicionadas quantidades conhecidas da solução de atenolol (SQR) de forma que a concentração final teórica fosse de 100 µg/mL. Completou-se o volume dos balões com HCl 0,1 M e então, as amostras foram filtradas utilizando papel de filtro quantitativo.

As amostras foram analisadas em triplicata e utilizando HCl 0,1M como branco de análise. Após o preparo das amostras foram efetuadas as leituras em espectrofotômetro. O teor de atenolol nas amostras foi expresso em porcentagem de recuperação utilizando-se as absorbâncias obtidas e a equação da reta obtida com a curva analítica. O critério de aceitação adotado neste trabalho foi de 98% a 102% de recuperação (AOAC, 1998).

### 4.4 Uniformidade de conteúdo

Foram avaliadas 10 unidades de cada apresentação industrializada e de cada formulação magistral. Cada uma das unidades foi colocada em balão volumétrico de 100 mL contendo HCl 0,1 M e posteriormente, seguiu-se o procedimento descrito no item 4.3. O teor de atenolol em cada unidade foi determinado conforme o método analítico previamente validado.

Foram realizadas as leituras das amostras em espectrofotômetro e a quantificação de atenolol em cada unidade (comprimido e cápsula) foi realizada a partir das absorbâncias obtidas e da equação da reta da curva analítica (item 4.2.2.3). O valor de aceitação (VA) foi calculado conforme a Farmacopeia Brasileira 6ª edição ((ANVISA, 2020).

Para cálculo do VA, é utilizada a Equação 6:

**Equação 6.** Cálculo do valor de aceitação

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Na qual:

VA – Valor de Aceitação.

M – Valor de referência pré-estabelecido na Farmacopeia Brasileira.

$\bar{X}$  - Média dos conteúdos individuais, expressa como porcentagem da quantidade declarada.

k - Constante de aceitabilidade, podendo ser 2,4 ou 2,0 dependendo da quantidade de amostras.

s - Desvio padrão da amostra.

O critério de aceitação é de que o resultado do VA seja menor que 15,0 (L1), caso contrário o teste deverá ser feito utilizando mais 20 amostras, devendo ser adotados novos critérios que constam na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2020).

#### **4.5 Validação do método de dissolução de comprimidos e cápsulas de atenolol por espectrofotometria no UV-Vis**

##### **4.5.1 Condições de análise**

Foi utilizado dissolutor Varian Vankel (modelo VK7025) e 500 mL de HCl 0,1 M a 37°C como meio de dissolução. O aparato utilizado para os comprimidos industrializados foi pá e para as formulações magistrais foi cesto, ambos a 50 rpm. A porcentagem de atenolol dissolvida foi determinada utilizando-se espectrofotômetro Shimadzu UV-Visível (modelo UV – 1800), cubeta de quartzo com 1 cm de caminho óptico e HCl 0,1 M como branco da análise. e pás para os testes com os comprimidos e cestas para as cápsulas, com velocidade de 50 rpm. As porcentagens de atenolol dissolvida foram avaliadas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos para determinação do perfil de dissolução.

##### **4.5.2 Seletividade**

A avaliação da seletividade do método analítico de dissolução foi avaliada conforme descrito no item 4.2.2.

##### **4.5.3 Linearidade**

A linearidade foi avaliada conforme descrito no item 4.2.3.

#### 4.5.4 Precisão

A precisão do método de dissolução foi avaliada em dois níveis: precisão por repetibilidade e precisão intermediária. Para isso, foram analisadas 6 cubas para cada medicamento industrializado e para cada formulação magistral. Após 30 minutos de ensaio nas condições descritas no item 4.5.3 foram coletados 1 mL de cada cuba. As amostras coletadas foram diluídas até concentração final teórica de 100 µg/mL e então, foram realizadas as leituras em espectrofotômetro. A precisão do método analítico foi expressa em DPR, calculado conforme Equação 1. O critério de aceitação adotado foi de DPR menor que 5,0% (ANVISA, 2017).

#### 4.5.5 Exatidão

Cada uma das apresentações foi submetida às condições padronizadas para o ensaio de dissolução descrita no item 4.2.5, durante 30 minutos. Ao final do ensaio, foram coletados 1 mL de cada cuba e diluídos até a concentração de 100 µg/mL. Foram adicionadas quantidades crescentes de solução padrão para obtenção de três níveis de concentração: concentração baixa (70 µg/mL), concentração média (100 µg/mL) e concentração alta (120 µg/mL) de atenolol (ANVISA, 2017). As amostras foram então analisadas por espectrofotometria no UV- Vis.

Para avaliar a exatidão do método analítico, foram calculadas as porcentagens de recuperação conforme Equação 2. As porcentagens de recuperação devem estar entre 98% a 102% e desvio padrão relativo abaixo de 2,0% (ANVISA, 2017).

#### 4.5.6 Limite de detecção e limite de quantificação

Os limites de detecção e quantificação foram determinados conforme item 4.2.6.

#### 4.6 Perfis de dissolução e estudo comparativo

Estes ensaios foram conduzidos conforme descrito no item 4.2.3. Foram coletados 10 mL de solução de cada cuba nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 40 minutos. O meio de dissolução foi repostado com o objetivo de manter as condições *sink*, para que a solução não fique saturada com o medicamento. Após as coletas, as amostras foram filtradas e a quantidade de atenolol dissolvida foi determinada conforme método analítico previamente validado.

Para comparação dos perfis de dissolução foram calculados os fatores de diferença (F1) e de semelhança (F2), conforme as Equação 7 e Equação 8.

**Equação 7.** Fator de diferença

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} * 100$$

**Equação 8.** Fator de semelhança

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n W_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

Nas quais:

R<sub>t</sub> - Porcentagem do fármaco do produto referência dissolvido no tempo “t”

T<sub>t</sub> - Porcentagem do fármaco do produto teste dissolvido no tempo “t”

N - Número de coletas

W<sub>t</sub> - Fator de peso opcional.

Os fatores de diferença e semelhança (F1 e F2 respectivamente) medem a diferença de fármaco dissolvido à cada tempo de amostragem em relação ao perfil do medicamento referência (ANVISA, 2010). Para F1, os valores de 0 a 15 demonstram que os perfis de dissolução não apresentam diferença e para F2, valores de 50 a 100 demonstram semelhança entre os perfis de dissolução. Valores de F2 iguais a 100 demonstram o maior grau de semelhança entre os perfis de dissolução (ALMEIDA *et al.*, 2018).

## 5. 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Ensaio de identificação

As amostras (medicamentos industrializados e formulações magistrais) apresentaram picos de absorção máxima em 273nm assim como a SQR de atenolol, o que demonstra a presença deste princípio ativo nas amostras. Este comprimento de onda foi selecionado para as análises posteriores.

## 5.2 Ensaios físicos de qualidade

Os resultados obtidos nos ensaios físicos das amostras industrializadas e das formulações magistrais encontram-se na Tabela 5.

**Tabela 5.** Resultados dos ensaios físicos de qualidade dos medicamentos industrializados e formulações magistrais

<b>Amostra</b>	<b>Peso médio (mg) e desvio padrão</b>	<b>Faixa de variação de peso permitida*</b>	<b>Friabilidade (%)</b>	<b>Dureza (N) e desvio padrão</b>	<b>Tempo de desintegração**</b>
Medicamento referênci	131,14 ± 0,0006	± 7,5%	0,04	41,97 ± 1,8503***	7 m e 5 s
Medicamento similar	213,49 ± 0,0016	± 7,5%	0,28	26,87 ± 3,2878***	2 m
Medicamento genérico	297,69 ± 0,0049	± 5,0%	0,005	79,14 ± 2,9761***	6 m e 4 s
Farmácia A	89,71 ± 4,5673	± 10%	N/A	N/A	10 m e 32 s
Farmácia B	87,10 ± 2,6683	± 10%	N/A	N/A	22 m e 34 s
Farmácia C	143,08 ± 3,2938	± 10%	N/A	N/A	4 m e 29 s

\* Especificação segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição. N/A: não aplicável. \*\*Tempo de desintegração em minutos e segundos. \*\*\*Média de 10 valores.

Com base nos resultados obtidos, todas as unidades avaliadas apresentaram-se dentro das faixas de variação permitidas, ou seja, foi observado uniformidade de peso tanto para os medicamentos industrializados quanto para as formulações magistrais.

No ensaio de avaliação da friabilidade, os medicamentos referênci, similar e genérico apresentaram perda de massa abaixo de 1,5%, conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. Quanto à dureza, as três apresentações foram consideradas como

aprovadas, pois não há um critério de aceitação estabelecido sendo considerado um ensaio de caráter informativo (ANVISA, 2020).

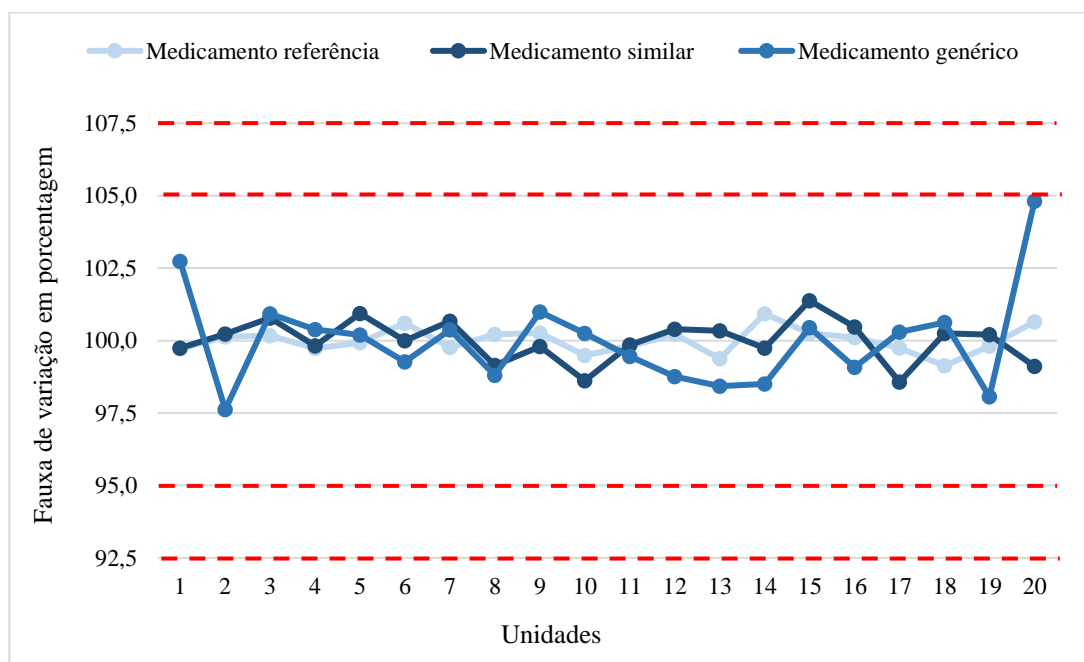
Apesar da dureza possuir caráter informativo, sua avaliação é importante para monitorar o processo de compressão além disso, alterações na dureza dos comprimidos pode influenciar de forma indireta na biodisponibilidade do princípio ativo.

Os tempos obtidos para os medicamentos industrializados foram menores que 30 minutos e para cápsulas foram menores do que 45 minutos e por isso estão em conformidade com Farmacopeia Brasileira 6ª edição.

Com o objetivo de avaliar as variações entre os pesos de cada unidade e verificar se há homogeneidade nos processos de manipulação, foi representado graficamente, nas

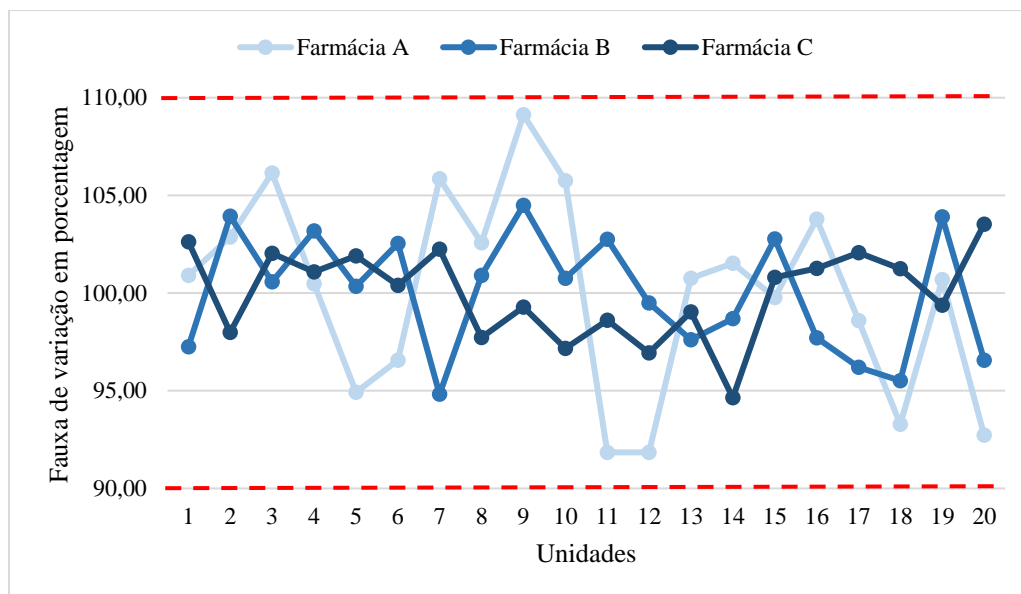
Figura 1 e Figura 2, a porcentagem de cada peso em relação aos pesos médios obtidos.

**Figura 1.** Representação do peso de cada unidade (comprimido) em relação ao peso médio para os medicamentos referência, similar e genérico



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 2.** Representação do peso de cada unidade (comprimido) em relação ao peso médio para as cápsulas manipuladas nas Farmácias: A, B e C, localizadas na cidade de Araraquara (SP)



Fonte: Elaborado pela autora

De acordo com os resultados representados na Figura 2, podemos observar que o processo de homogeneização das doses unitárias apresentou-se uniforme e consistente. A formulação magistral da Arte e Ciência demonstrou a maior variabilidade de peso, no entanto, também atende aos limites estabelecidos.

A avaliação das características físicas das formas farmacêuticas sólidas é imprescindível. Alterações nestas características podem levar o consumidor a utilizar doses inadequadas além de mostrar falhas nos processos produtivos.

### 5.3 Desenvolvimento e validação do método analítico para quantificação de atenolol nas apresentações industrializadas e formulações magistrais por espectrofotometria no UV-Visível

#### 5.3.1 Seletividade

A solução de atenolol a 0,10 mg/mL apresentou pico de absorção máxima em 273 nm e o diluente utilizado (HCl 0,1M) não apresentou interferência neste comprimento de onda.

No teste de estresse, não foi observado diferença significativa nas absorbâncias das amostras submetidas às condições de degradação básica, oxidativa e fotolítica em relação à SQR nas condições normais de análise (Tabela 6).

**Tabela 6.** Absorbância da SQR e das SQR submetidas às condições de degradação básica, oxidativa e fotolítica.

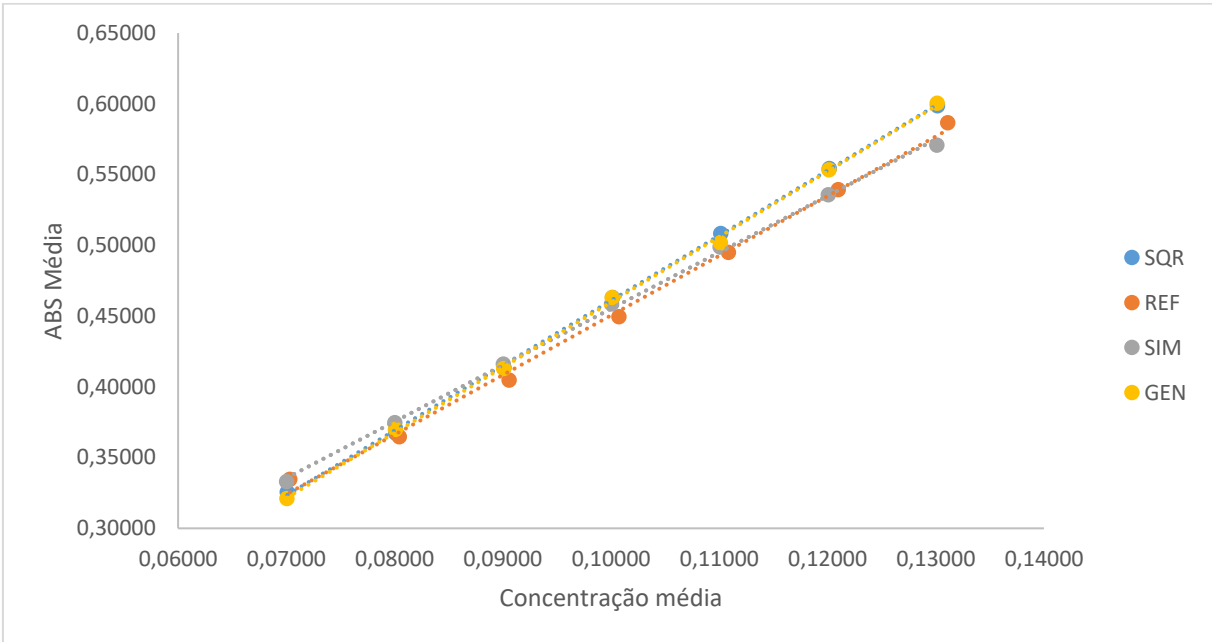
<b>Solução</b>	<b>Concentração teórica (mg/mL)</b>	<b>ABS</b>
SQR (condição normal)	0,100	0,4631
SQR + NaOH (0,1 M) (degradação básica)	0,101	0,4753
SQR + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 3% (degradação oxidativa)	0,100	0,4715
Fotólise	0,100	0,4590

Também foram realizadas leituras das absorbâncias de amostras preparadas com os medicamentos industrializados e formulações magistrais estudadas neste trabalho. As absorbâncias obtidas com estas amostras foram superiores à absorbância da SQR o que demonstrou interferência dos excipientes das formulações a 273 nm. Devido a este fato e diante da ausência dos placebos, foi utilizado o método de adição de padrão para a construção das curvas analíticas.

### 5.3.2 Linearidade

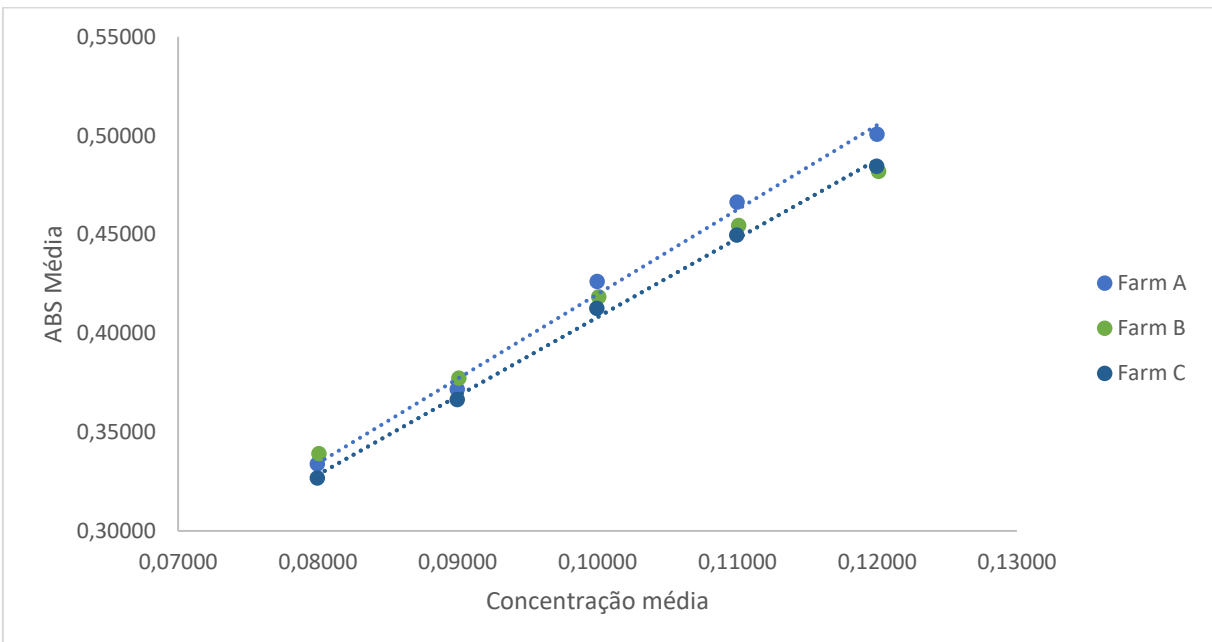
A linearidade é um importante parâmetro que demonstra que o sinal analítico de um determinado analito é diretamente proporcional à concentração deste na amostra, dentro de uma faixa de concentração e essa proporcionalidade pode ser expressa por meio de uma curva analítica. Figura 3 representa a curva analítica obtida com a solução da SQR e das amostras industrializadas e a Figura 4 a curva analítica obtida com a as amostras manipuladas nas Farmácias A, B e C. As figuras representam as curvas analíticas obtidas com o método de adição de padrão no qual os medicamentos estudados neste trabalho foram enriquecidos com a SQR.

**Figura 3.** Curva analítica das amostras industrializadas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com SQR em HCl 0,1M e medicamento referência, genérico e similar – método de adição de padrão); equação da reta e coeficiente de determinação.



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 4.** Curva analítica das amostras manipuladas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com a SQR e medicamento manipulado das Farmácias A, B e C – método de adição de padrão); equação da reta e coeficiente de determinação.



Fonte: Elaborado pela autora

A partir da análise visual das figuras, a linearidade do método apresenta-se constante e dentro do que é pedido pela RDC 166 de 2017 (ANVISA, 2017), além disso os seus coeficientes de correlação ( $R^2$ ) se encontra dentro do desejado, como demonstrado na Tabela 7.

**Tabela 7.** Equações da reta e coeficiente de correlação das curvas analíticas das amostras de atenolol avaliadas

	<b>Equação da reta</b>	<b><math>R^2</math></b>
SQR	$y = 4,5922x + 0,0017$	0,9997
Medicamento referência	$y = 4,2144x + 0,029$	0,9966
Medicamento similar	$y = 3,9884x + 0,0563$	0,9989
Medicamento genérico	$y = 4,6155x - 0,0017$	0,9993
Farmácia A	$y = 4,2776x - 0,008$	0,9942
Farmácia B	$y = 3,6291x + 0,051$	0,9950
Farmácia C	$y = 3,985x + 0,0096$	0,9976

Com a validação dos parâmetros visuais e de  $R^2$ , foi realizado o teste F da ANOVA, seguindo da análise de resíduos como determina o guia para tratamento estatístico da validação analítica da ANVISA (BRASIL, 2017). O resultado do teste demonstra que o coeficiente angular é diferente de zero e assim demonstrando uma diferença estatística.

**Tabela 8.** Teste F da ANOVA para o método de analítico de doseamento

<b>Teste F da ANOVA</b>			
	<b>p-valor</b>		
SQR	0,0000000006	0,05	p-valor < 0,05
Medicamento referência	0,0000002376	0,05	p-valor < 0,05
Medicamento similar	0,0000000150	0,05	p-valor < 0,05
Medicamento genérico	0,0000000040	0,05	p-valor < 0,05
Farmácia A	0,0001877719	0,05	p-valor < 0,05
Farmácia B	0,0001483028	0,05	p-valor < 0,05
Farmácia C	0,0000505616	0,05	p-valor < 0,05

Rejeita-se a hipótese nula:  
coeficiente angular é diferente de zero

A análise dos resíduos das amostras realizada em conjunto com a ANOVA estão representados nas

Figura 5,

Figura 6,

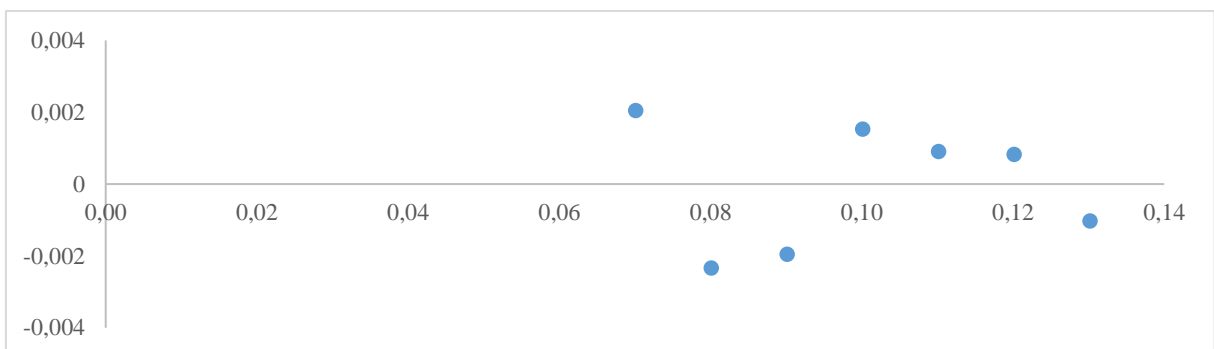
Figura 7,

Figura 8,

Figura 9,

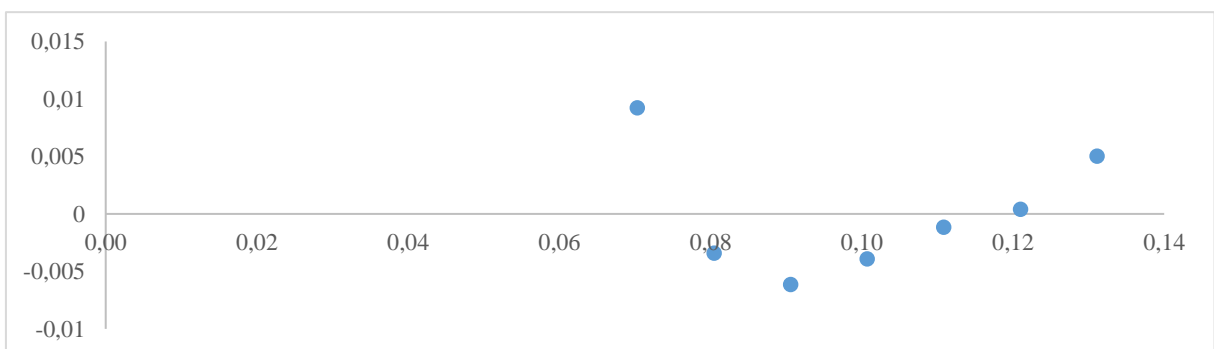
Figura 10 e na Figura 11.

**Figura 5.** Análise dos resíduos da SQR realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



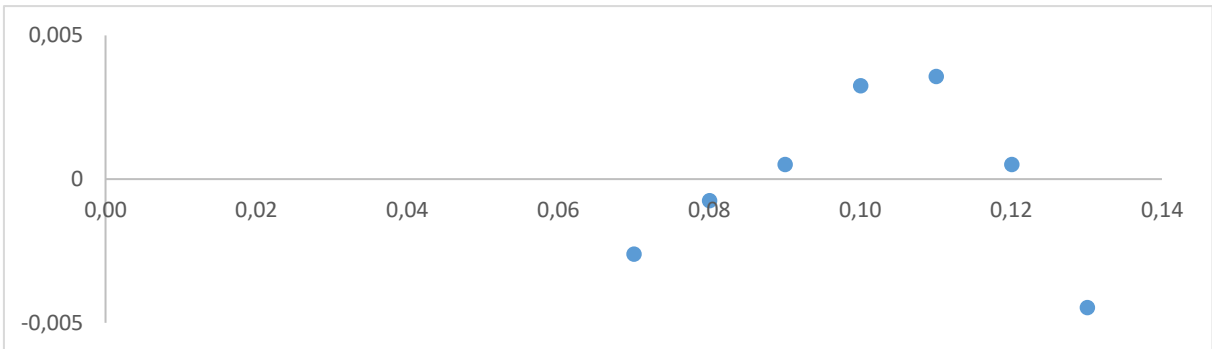
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 6.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento referência realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



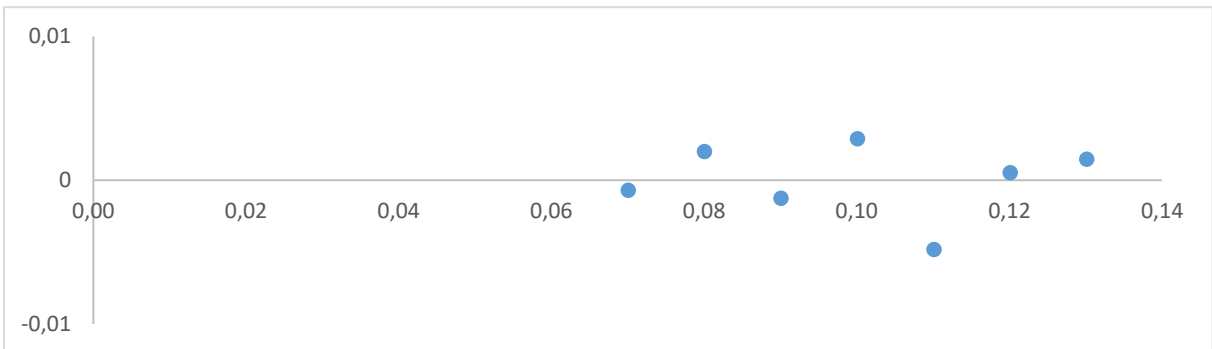
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 7.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento similar realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



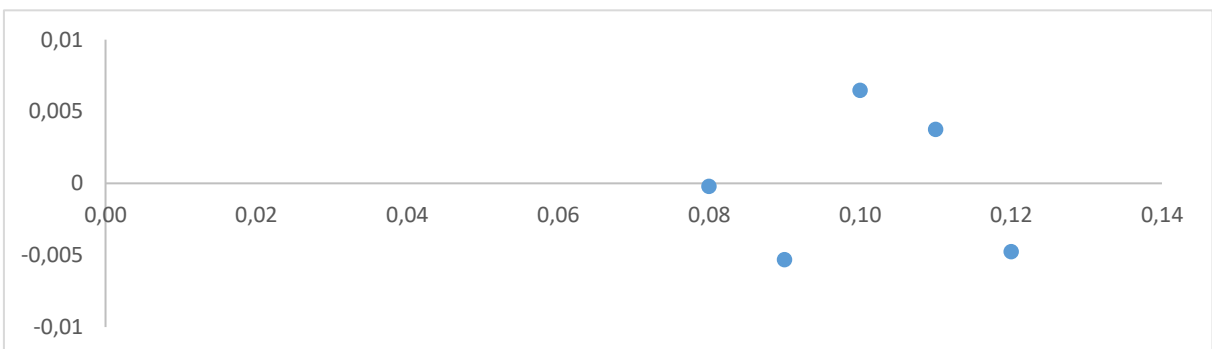
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 8.** Análise dos resíduos da amostra do medicamento genérico realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



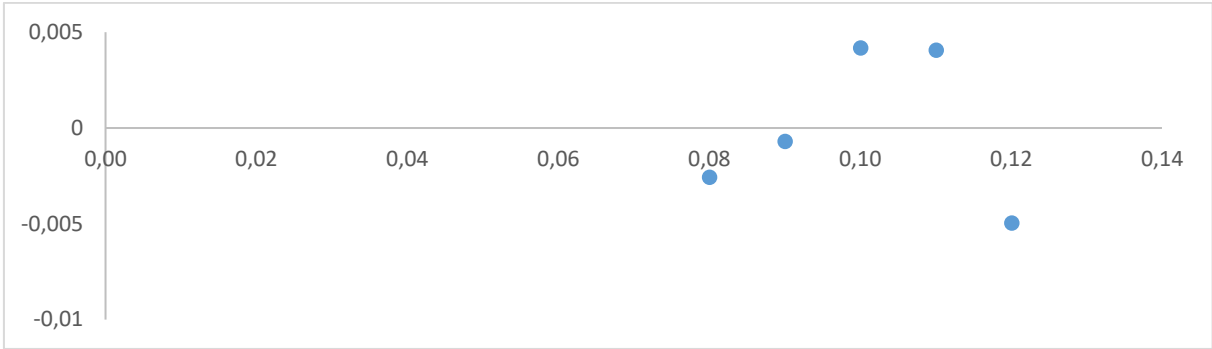
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 9.** Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia A realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



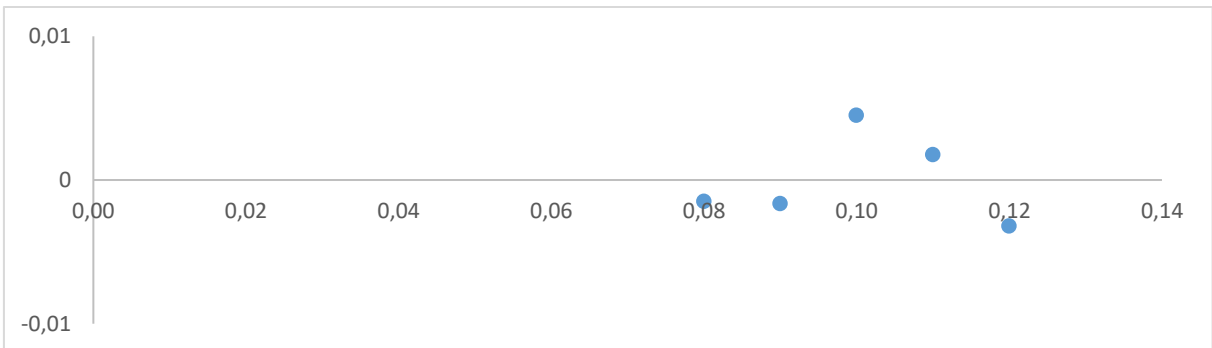
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 10.** Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia B realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 11.** Análise dos resíduos da amostra manipulada da Farmácia C realizado em conjunto com a ANOVA do método de doseamento



Fonte: Elaborado pela autora

Pela análise dos resíduos é sugerido que o método tenha homoscedasticidade. Para a confirmação da homoscedasticidade foi realizado o teste de Cochran. O teste demonstrou que apenas a amostra referência não demonstrou ser homocedástico, como visto na tabela abaixo.

**Tabela 9.** Teste de Cochran para determinação da homocedasticidade ou heterocedasticidade das amostras manipuladas e industrializadas avaliadas

<b>Soma de todas</b>				
	<b>as variâncias</b>	<b>C calculado</b>	<b>C crítico</b>	
	<b>em y</b>			
SQR	0,0033	0,224	0,561	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$ Homocedasticidade
Medicamento referência	0,0001	0,652	0,561	$C_{\text{calculado}} > C_{\text{crítico}}$ Heterocedasticidade
Medicamento similar	0,0150	0,416	0,561	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$ Homocedasticidade

Medicamento genérico	0,0009	0,378	0,561	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$	Homocedasticidade
Farmácia A	0,00000000025	0,200	0,684	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$	Homocedasticidade
Farmácia B	0,00000000003	0,333	0,684	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$	Homocedasticidade
Farmácia C	0,00000000005	0,500	0,684	$C_{\text{calculado}} < C_{\text{crítico}}$	Homocedasticidade

A partir dos resultados o método pode ser considerado linear, mesmo uma amostra não passando no teste de Cochran. De acordo com o guia da ANVISA (BRASIL, 2017), se amostra foi considerada heterocedástica e mesmo assim passou no teste de F, na análise de  $R^2$  e na análise de resíduos da linearidade, portanto foi comprovada.

### 5.3.3 Precisão

A precisão do método é um parâmetro importante que expressa o grau de dispersão das medidas da amostragem, sendo considerada para esse trabalho a precisão de repetibilidade e a intermediária e ambas expressas pela média, DP e DPR. Tabela 10, representa os dados obtidos da precisão de repetibilidade a partir da solução de SQR e a Tabela 11, representa os dados obtidos da precisão intermediária.

**Tabela 10.** Resultados da precisão de repetibilidade obtidos a partir da solução de SQR.

Concentração teórica (mg/mL)	ABS	Concentração prática (mg/mL)	Média	DP	DPR
0,1010	0,4803	0,1042			
0,1000	0,4682	0,1016			
0,1007	0,4660	0,1011			
0,1003	0,4832	0,1049	0,1020	0,002	2,15
0,0998	0,4677	0,1015			
0,1004	0,4557	0,0989			

**Tabela 11.** Resultados da precisão intermediária obtidos a partir da solução de SQR.

Concentração teórica (mg/mL)	ABS	Concentração prática (mg/mL)	Média	DP	DPR
0,1010	0,4803	0,1042			
0,1000	0,4682	0,1016			
0,1007	0,4660	0,1011			
0,1003	0,4832	0,1049			
0,0998	0,4677	0,1015			
0,1004	0,4557	0,0989	0,1029	0,002	1,80
0,1004	0,4814	0,1045			
0,0996	0,4783	0,1038			
0,1000	0,4786	0,1039			
0,1000	0,4753	0,1031			
0,1003	0,4835	0,1049			
0,1000	0,4708	0,1022			

O método em questão apresentou um DRP superior a 2% para a precisão de repetibilidade e inferior a 5% para a intermediária. Assim pode-se dizer que o método não é considerado preciso, uma vez que a DRP da precisão de repetibilidade ficou acima do limite de aceitação.

#### 5.3.4 Exatidão

A exatidão do método é um parâmetro que demonstra o quão próximo o valor obtido do método está do valor real da amostra. Tabela 12, representa os dados obtidos da exatidão da SQR e das amostras testadas no trabalho.

**Tabela 12.** Resultados da exatidão obtidas da SQR e das amostras testadas.

	% de recuperação	DPR geral
SQR	100,27	3,79
Medicamento referência	101,05	4,67
Medicamento similar	99,67	9,13
Medicamento genérico	100,21	2,49

Farmácia A	100,18	1,23
Farmácia B	99,71	1,26
Farmácia C	100,01	0,99

As porcentagens de recuperação das amostras deste trabalho se encontraram dentro da faixa de aceitação de 98 a 102%, porém o DPR geral se mostrou superior em 4 das sete amostras testadas no trabalho.

### 5.3.5 Limite de quantificação e limite de detecção

O limite de quantificação e o limite de detecção calculados pela RDC são respectivamente 2,201 e 0,726 µg/mL.

### 5.3.6 Robustez

A robustez do método é um parâmetro que demonstra o quão capaz o método é capaz de resistir a pequenas variações, como exemplificado na seção 4.2.7. Tabela 13, representa os dados obtidos na análise da robustez da SQR e a Tabela 14, representa os graus de interferência de cada fator na robustez do método.

**Tabela 13.** Resultados dos delineamentos das condições avaliadas para determinar robustez do método.

	Amostras							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Balança (A/a)	A	A	A	A	a	a	a	a
Marca de Solvente (B/b)	B	B	b	b	B	B	b	b
Purificador de água (C/c)	C	c	C	c	C	c	C	c
Concentração do solvente (D/d)	D	D	d	d	d	d	D	D
Método de dissolução (E/e)	E	e	E	e	e	E	e	E
Comprimento de Onda (F/f)	F	f	f	F	F	f	f	F
Cubeta (G/g)	G	g	g	G	g	G	G	g
<b>Absorbância</b>	0,4739	0,1947	0,1954	0,4797	0,2062	0,4482	0,4547	0,2125

<b>Concentração prática (mg/mL)</b>	0,103	0,042	0,042	0,104	0,045	0,097	0,099	0,046
<b>Recuperação (%)</b>	102,83	42,11	42,18	104,09	44,31	97,23	98,65	46,13

**Tabela 14.** Resultados dos graus de interferência de cada fator avaliado pela robustez.

<b>Efeito</b>	<b>Grau de interferência</b>
A/a	1,20
B/b	1,05
C/c	0,27
D/d	0,34
E/e	0,29
F/f	4,32
G/g	57,04

Os resultados das recuperações das amostras e os efeitos de interferência de cada fator no método demonstraram que a variação do purificador de água e o método de dissolução da amostra foram os que menos tiveram impactos sob a recuperação das amostras. Em contrapartida o tipo de cubeta e o comprimento de onda utilizado apresentaram maiores impactos sob a recuperação das amostras.

#### 5.4 Teor de atenolol

A farmacopeia brasileira determina que comprimidos e capsulas de atenolol apresentem no mínimo de 90% e no máximo 110% de princípio ativo em cada unidade para que o paciente tenha o efeito pleno do medicamento. A partir da quantificação do princípio ativo nas apresentações o teor do atenolol foi determinado nas amostras, Tabela 15.

**Tabela 15.** Resultados do teor de atenolol nas amostras industrializadas e manipuladas analisadas

<b>Amostras</b>	<b>Concentração</b>		<b>% de recuperação</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>DPR</b>
	<b>teórica (mg/mL)</b>	<b>ABS prática (mg/mL)</b>				
Medicamento	0,100024	0,4414	97,83	99,08	1,09	1,10
referência	0,101062	0,4532	99,60			

	0,101085	0,4542	0,100892	99,81			
	0,099998	0,4159	0,090161	90,16			
Medicamento similar	0,100061	0,4736	0,104628	104,56	100,81	9,35	9,28
	0,100155	0,4865	0,107863	107,70			
Medicamento genérico	0,100017	0,4471	0,097238	97,22			
	0,100154	0,4622	0,100509	100,35	100,62	3,54	3,52
	0,100164	0,4804	0,104452	104,28			
	0,100000	0,4249	0,101202	101,20			
Farmácia A	0,100000	0,4260	0,101459	101,46	102,20	1,51	1,48
	0,100000	0,4366	0,103937	103,94			
	0,100000	0,4495	0,109807	109,81			
Farmácia B	0,100000	0,4494	0,109779	109,78	110,06	0,47	0,43
	0,100000	0,4524	0,110606	110,61			
	0,100000	0,4392	0,086123	86,12			
Farmácia C	0,100000	0,4474	0,088181	88,18	87,59	1,28	1,46
	0,100000	0,4485	0,088457	88,46			

As amostras utilizadas apresentaram resultados de recuperação dentro do limite estipulados pela farmacopeia. O medicamento similar foi a apresentação que mais apresentou variações entre as amostras analisadas, esta variação pode estar relacionada a falta de um placebo com os excipientes para determinar o quanto os excipientes estão interagindo com método e assim ter uma determinação mais precisa do teor.

## 5.5 Uniformidade de conteúdo

A uniformidade do comprimido determinada pela farmacopeia é de 15,0, como exemplificado na seção 4.4, utilizando a recuperação média, a constante de aceitabilidade (k), o número de amostras testadas (n) e o desvio padrão da amostra testada (s). A partir das quantificações e das especificações, os resultados foram expressos na Tabela 16.

**Tabela 16.** Resultados da uniformidade de conteúdo das amostras industrializadas e manipuladas

Amostra	Recuperação média (%)	s	n	k	Valor de aceitação
Medicamento referência	99,84	3,3	10	2,4	8,02
Medicamento similar	98,3	3,0	10	2,4	7,45

Medicamento genérico	101,39	3,5	10	2,4	8,48
Farmácia A	97,98	3,3	10	2,4	8,39
Farmácia B	112,05	3,2	10	2,4	18,16
Farmácia C	109,91	2,5	10	2,4	14,49

As amostras industrializadas testadas ficaram todas dentro do padrão de aceitação, porém duas amostras manipuladas ficaram no padrão de aceitação. A amostra da Farmácia B não apresentou uniformidade de dose, estando ligado ao fato de a amostra ser artesanal.

## **5.6 Validação do método de dissolução de comprimidos e cápsulas de atenolol por espectrofotometria no UV-Vis**

### **5.6.1 Seletividade**

O parâmetro da seletividade do método para a validação do método de dissolução foi realizado de acordo descrito na seção 4.5.2.

### **5.6.2 Limite de Detecção**

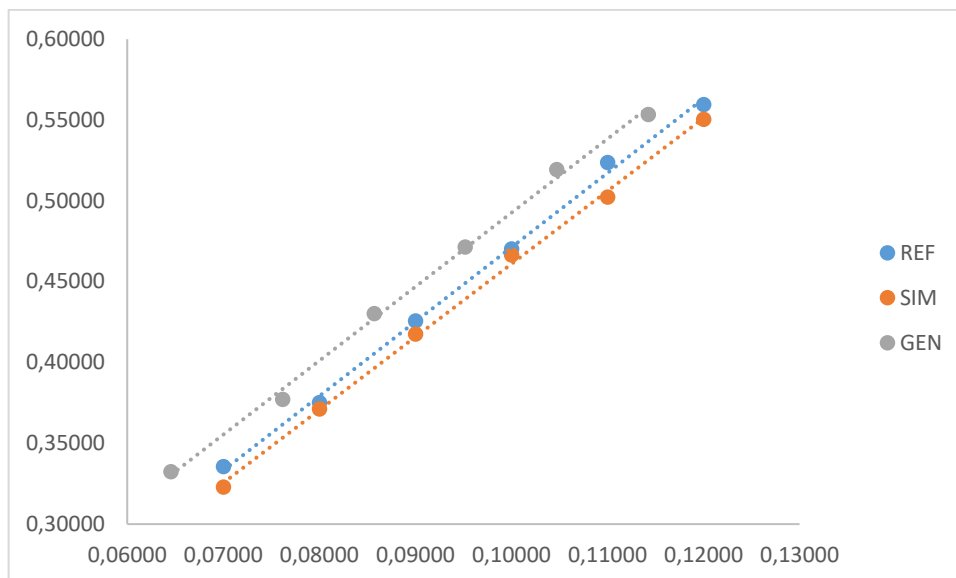
O limite de detecção calculado é o mesmo descrito na seção 5.3.5.

### **5.6.3 Linearidade**

A linearidade como descrito na seção 4.5.3, é um parâmetro importante e necessário para o desenvolvimento de um método analítico robusto. A curva de linearidade obtida pela das amostras industrializadas está representada pela

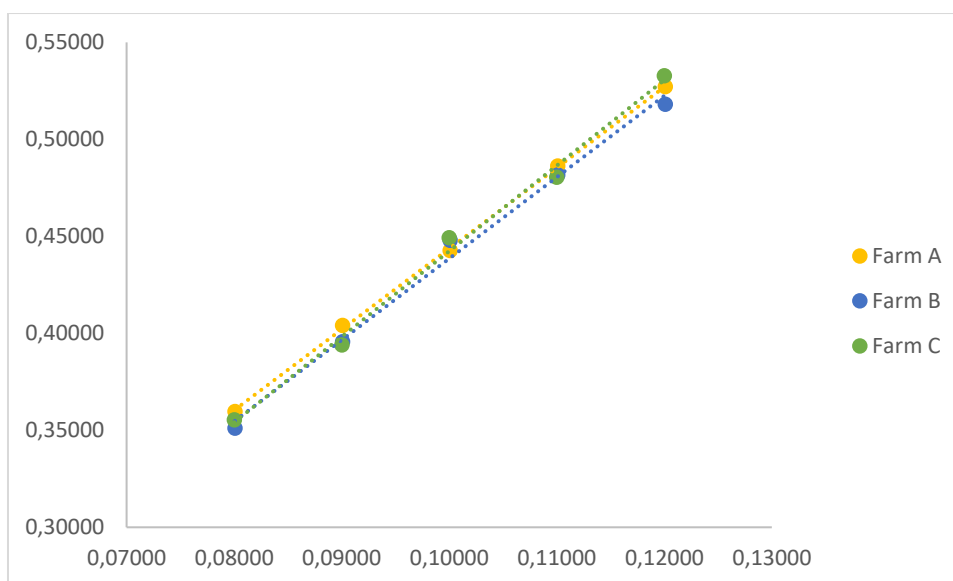
Figura 12 e a curva de linearidade obtida das amostras manipuladas está na Figura 13.

**Figura 12.** Curva analítica das amostras industrializadas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com as amostras referência, similar e genérica em HCl 0,1M).



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 13.** Curva analítica das amostras manipuladas (absorbâncias em função das concentrações de soluções de atenolol preparadas com as amostras manipuladas das Farmácias A, B e C em HCl 0,1M).



Fonte: Elaborado pela autora

As equações da reta obtidos a partir da linearidade das amostras estão expressas na Tabela 17.

**Tabela 17.** Equações de reta e coeficiente de determinação das amostras industrializadas e manipuladas

Amostra	Equação da reta	R <sup>2</sup>
Referência	$y = 4,5993x + 0,0113$	0,9979
Similar	$y = 4,5139x + 0,0095$	0,9984

Genérico	$y = 4,4757x + 0,0242$	0,9956
Farmácia A	$y = 4,1657x + 0,0271$	0,9942
Farmácia B	$y = 3,6291x + 0,051$	0,9950
Farmácia C	$y = 3,985x + 0,0096$	0,9976

Na análise visual das figuras, as amostras apresentam linearidade. Essa análise é confirmada pelo seu  $R^2$  que é maior que 0,99, como especificado pela RDC 166 de 2017 (ANVISA, 2017).

Com a aprovação dos parâmetros visuais e de  $R^2$ , foi realizado o teste F da ANOVA, de acordo com o guia de para tratamento estatístico da validação analítica da ANVISA (FARMAC, 2022). O resultado do teste demonstra que o coeficiente angular é diferente de zero e assim demonstrando uma diferença estatística.

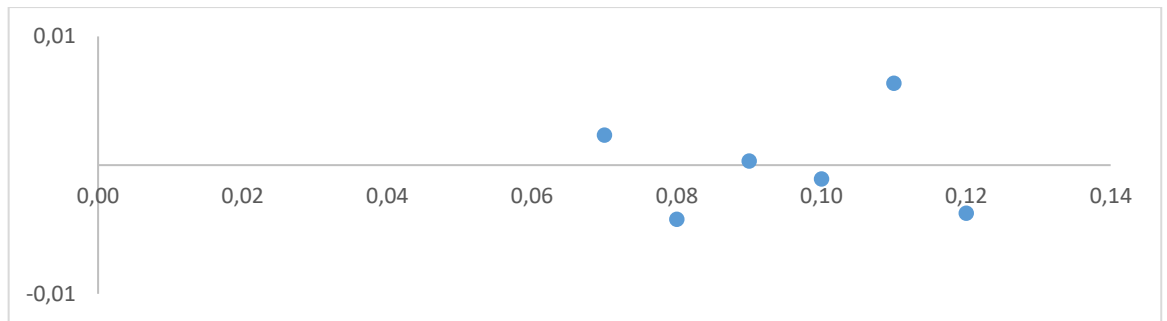
**Tabela 18.** Teste F da ANOVA para o método de analítico de doseamento

<b>Teste F da ANOVA</b>				
	<b>p-valor</b>			
Medicamento referência	0,333	0,05	p-valor > 0,05	Aceita-se a hipótese nula: coeficiente angular é igual a zero
Medicamento similar	0,331	0,05	p-valor > 0,05	
Medicamento genérico	0,035	0,05	p-valor < 0,05	Rejeita-se a hipótese nula: coeficiente angular é diferente de zero
Farmácia A	0,010	0,05	p-valor < 0,05	
Farmácia B	0,424	0,05	p-valor > 0,05	Aceita-se a hipótese nula: coeficiente angular é igual a zero
Farmácia C	0,956	0,05	p-valor > 0,05	

A análise dos resíduos das amostras realizada em conjunto com a ANOVA estão representados nas

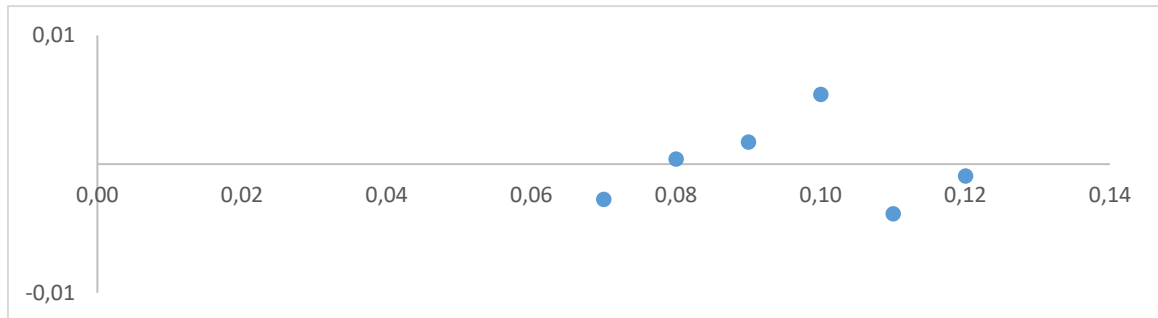
Figura 14, Figura 15, Figura 16, Figura 17, Figura 18 e na Figura 19.

**Figura 14.** Análise dos resíduos da amostra referência realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



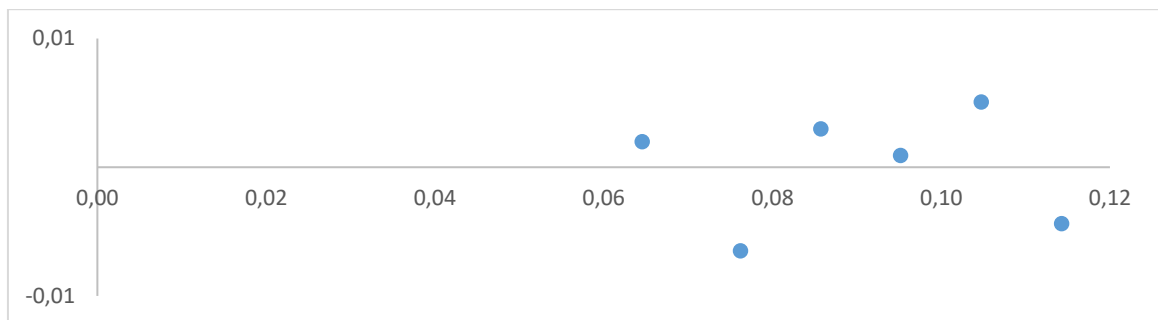
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 15.** Análise dos resíduos da amostra similar realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



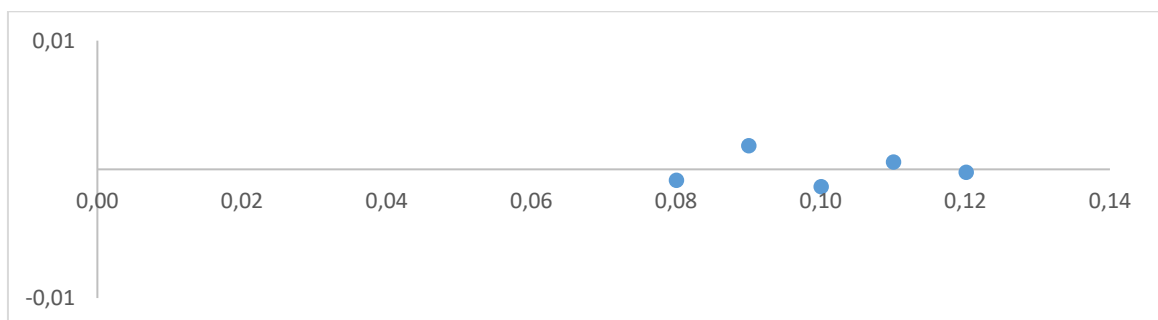
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 16.** Análise dos resíduos da amostra genérica realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



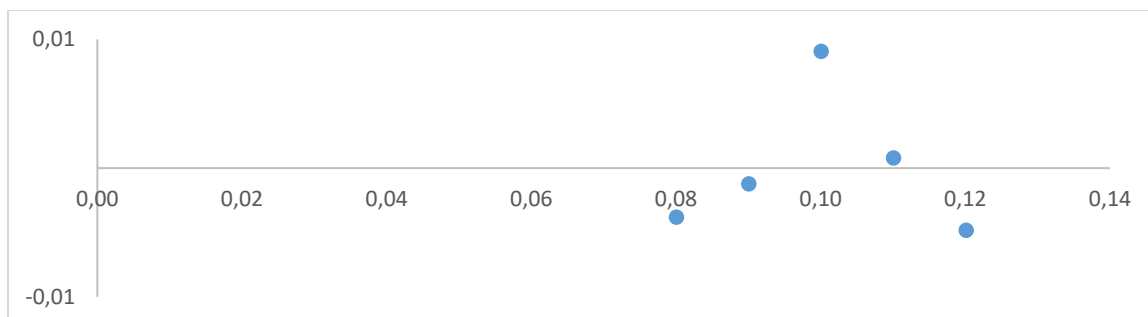
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 17.** Análise dos resíduos da amostra da Farmácia A realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



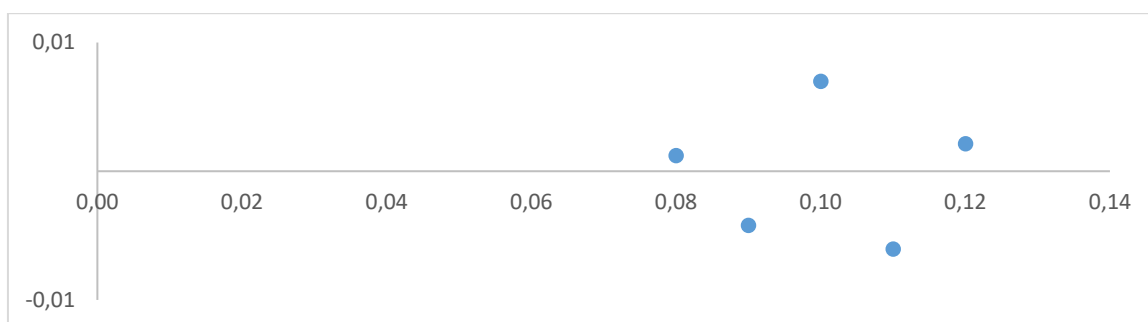
Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 18.** Análise dos resíduos da amostra Farmácia B realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 19.** Análise dos resíduos da amostra da Farmácia C realizado em conjunto com a ANOVA do método de dissolução



Fonte: Elaborado pela autora

Apesar de apresentar aprovação no aspecto visual e no  $R^2$ , ao realizar a análise estatística a amostra não apresentou coeficiente angular diferente de zero para todas as amostras no teste F da ANOVA, não podendo ser considerado linear para dissolução de comprimidos e capsulas de atenolol.

#### 5.6.4 Precisão e exatidão

A precisão e a exatidão que são parâmetros importantes para determinar o valor real dos resultados obtidos está demonstrados nas Tabela 19 e Tabela 20, nelas são apresentados a média dos resultados e o DPR.

**Tabela 19.** Resultados da precisão das amostras manipuladas e industrializadas analisadas

Amostra	Precisão (repetibilidade)		Precisão (intermediária)	
	Concentração média obtida (mg/mL)	DPR	Concentração média obtida (mg/mL)	DPR

Medicamento referênc	0,1007	1,32	0,0998	1,56
Medicamento similar	0,1009	6,27	0,1012	5,11
Medicamento genérico	0,1015	1,79	0,0999	4,02
Farmácia A	0,0981	4,10	0,0975	4,29
Farmácia B	0,1100	2,89	0,1068	3,97
Farmácia C	0,1085	1,53	0,1083	1,35

O método de dissolução apresentou valores de DPR superiores à concentração média obtida maior que são  $\geq 5,00\%$  para o medicamento similar, portanto o método foi considerado impreciso.

**Tabela 20.** Resultados da exatidão obtidas das amostras industrializadas e manipuladas analisadas

	% de recuperação	DPR	% de recuperação (geral)	DPR (geral)
Medicamento referênc	102,24	1,57	101,18	1,42
	101,13	1,23		
	103,16	1,45		
Medicamento similar	99,50	1,46	99,04	2,25
	99,66	2,84		
	97,97	2,45		
Medicamento genérico	97,93	1,35	99,44	3,14
	102,48	2,06		
	97,91	6,01		
Farmácia A	94,12	3,64	96,91	2,52
	95,73	1,49		
	100,87	2,44		
Farmácia B	100,03	0,63	103,74	1,95
	103,21	1,36		
	107,97	3,86		
Farmácia C	107,44	1,22	107,89	1,61
	108,28	1,66		
	107,95	1,94		

As porcentagens de recuperação obtidas nos resultados se encontraram fora da faixa de aceitação de 98 a 102% para todos os medicamentos manipulados e a DPR geral se mostrou  $< 4\%$ , então o método é considerado não exato.

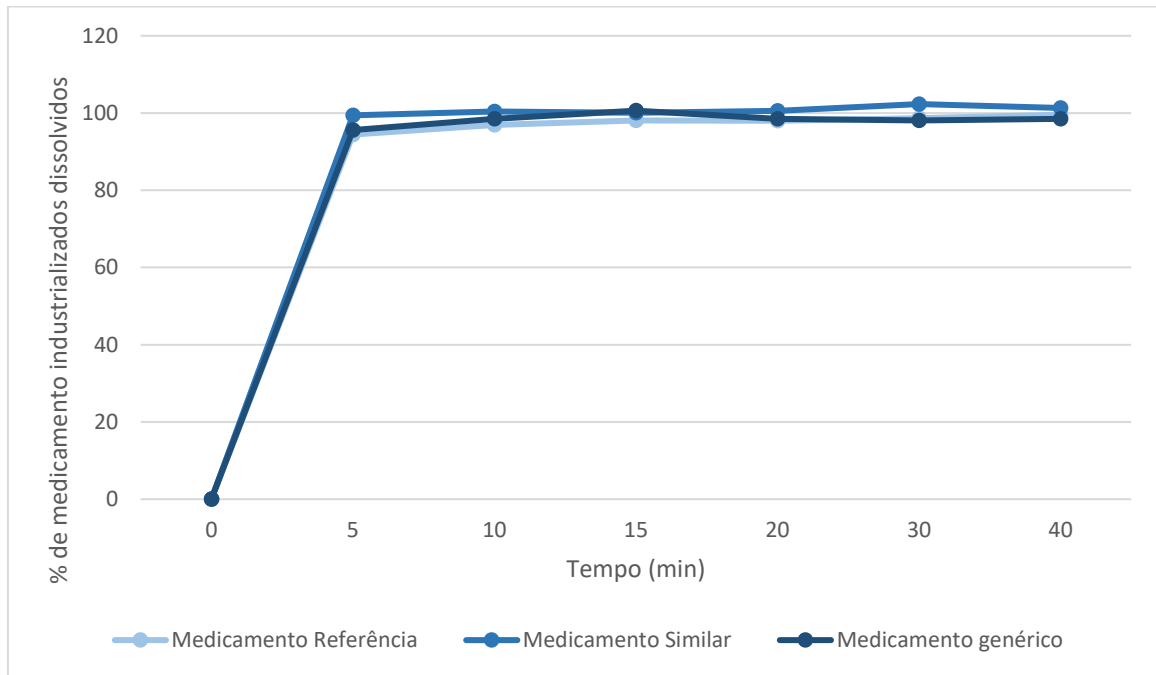
## 5.7 Perfil de dissolução

O ensaio de perfil de dissolução foi realizado conforme descrito na seção 4.6, para a construção do perfil de dissolução do medicamento. Após o tratamento dos resultados das absorvâncias, que em todas as apresentações o atenolol se comportou como desejado, com uma dissolução rápida. Esse resultado era esperado, uma vez que o atenolol é um medicamento para o tratamento de hipertensão e portando, deve agir de forma rápida (Tabela 21).

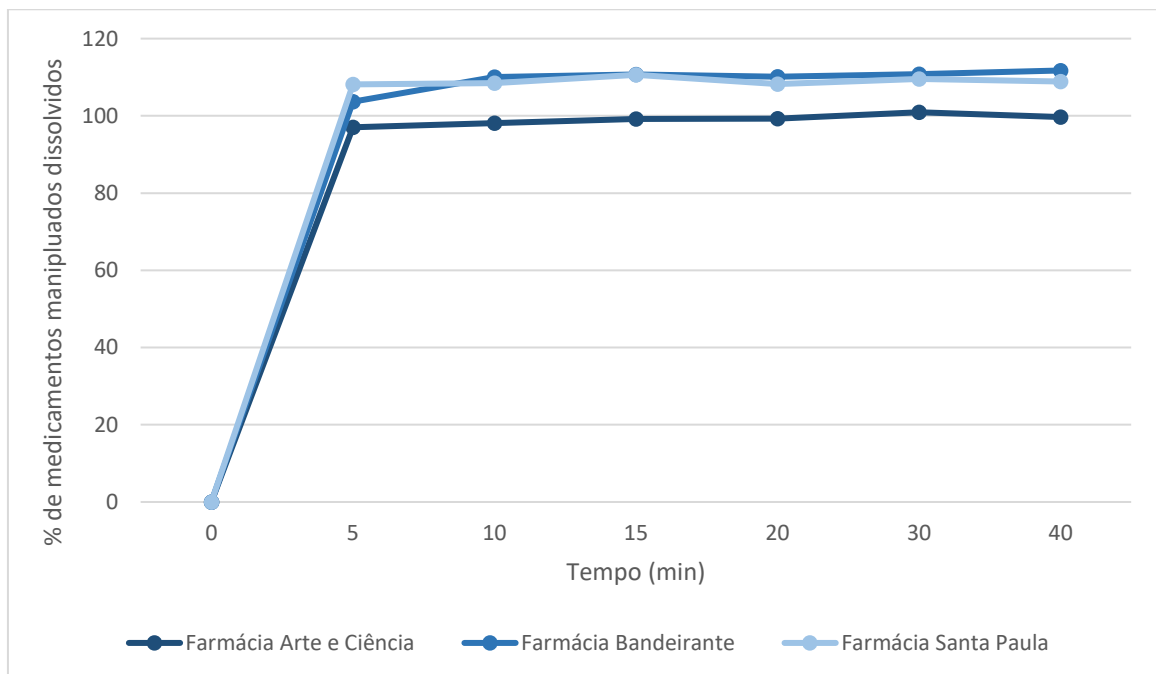
**Tabela 21.** Concentração das amostras nos tempos para a determinação do perfil de dissolução

Amostras	Tempo (min)						
	0	5	10	15	20	30	40
	Concentração ( $\mu\text{g/mL}$ )						
Medicamento referência	0	94,44	96,90	98,08	98,00	98,64	99,56
Medicamento similar	0	99,71	1	98,05	101,71	99,85	101,20
Medicamento genérico	0	92,09	95,63	96,19	96,23	97,01	97,93
Farmácia A	0	97,06	98,09	99,16	99,29	100,92	99,73
Farmácia B	0	103,69	110,09	110,70	110,16	110,81	111,74
Farmácia C	0	108,17	108,50	110,62	108,21	109,54	108,92

De acordo com os resultados obtidos, o perfil de dissolução foi construído a partir do tempo de dissolução e a porcentagem de medicamentos dissolvida, como demonstrado nas figuras abaixo.

**Figura 20.** Perfil de dissolução das amostras industrializadas

Fonte: Elaborado pela autora

**Figura 21.** Perfil de dissolução dos medicamentos manipulados

Fonte: Elaborado pela autora

Os resultados dos fatores F1 e F2 estão apresentados na Tabela 22, os valores de F1 e F2 para todas as apresentações demonstraram semelhança e não apresentam diferença entre os perfis de dissolução das apresentações em relação ao medicamento referência. Além disso,

todas as apresentações tiveram uma dissolução considerada rápida, ou seja, 85% da substância ativa foi dissolvida em até 15 minutos, mostrando que o fator F2 perdeu o seu valor de discriminação.

**Tabela 22.** Resultados dos fatores de semelhança e de diferença

	<b>Fator de semelhança (F1)</b>	<b>Fator de diferença (F2)</b>
Medicamento similar	4,71	63,82
Medicamento genérico	2,08	75,00
Farmácia A	1,85	70,96
Farmácia B	9,57	59,55
Farmácia C	14,89	50,22

A partir dos resultados do perfil de dissolução e dos resultados dos fatores F1 e F2, pode-se assegurar que os medicamentos são equivalentes farmacêuticos e são de dissolução rápida.

## 6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados, o ácido clorídrico apresentou potencial como solvente para o doseamento de atenolol. Esse potencial é importante devido ao baixo fator poluente do ácido clorídrico e trazendo uma metodologia mais ecofriendly. O ácido apresenta essa caracterização devido a sua facilidade da sua neutralização e pelo baixo custo do solvente, podendo assim ser um bom substituto do solvente orgânico.

Apesar dos bons resultados, o estudo teve diversas limitações. A principal limitação foi a falta de comprimidos e capsulas somente com os excipientes dos medicamentos, uma vez que foi comprovado a interação dos excipientes com o comprimento de onda específico do atenolol. As outras limitações estavam relacionadas com a disponibilidade de recursos.

O método desenvolvido para doseamento pode ser validado para a análise do atenolol e o método de dissolução foi validado apenas nos parâmetros de seletividade e limite de detecção. Sendo necessário a realização de modificações na metodologia para que ele seja aprovado no parâmetro de linearidade, precisão e exatidão.

Apesar das limitações o ácido clorídrico demonstrou grande potencial de substituir solventes orgânicos no doseamento do atenolol e mais estudos devem ser realizados para a confirmação do seu potencial e que a melhor metodologia possa ser construída para que ele seja o solvente de primeira escolha ao invés dos orgânicos.

## 7 PESQUISADORES ASSOCIADOS

Pesquisadores	Instituição	Atividade
Profª Drª Rosângela Gonçalves Peccinini	FCFAR - UNESP Araraquara	Orientadora
Dra. Lígia de Souza Fernandes	FCFAR - UNESP Araraquara	Coorientadora
Florine Gazoli Martins Cordeiro	FCFAR - UNESP Araraquara	Aluna

## 8 TRATAMENTO DE RESÍDUOS

Os resíduos oriundos das atividades laboratoriais do presente projeto foram recolhidos, segundo protocolo estabelecido pela Comissão Local de Resíduos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP, sendo encaminhados para tratamento específico.

## REFERÊNCIAS

- ABLOK®. comprimido. [**Bula**]. Responsável técnico Dr. Dante Alario Jr. Jandira: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda;. 2022. Disponível em: [https://www.farmaciaipam.com.br/\\_uploads/ProdutoDownload/produto\\_38.pdf](https://www.farmaciaipam.com.br/_uploads/ProdutoDownload/produto_38.pdf)[https://www.farmaciaipam.com.br/\\_uploads/ProdutoDownload/produto\\_38.pdf](https://www.farmaciaipam.com.br/_uploads/ProdutoDownload/produto_38.pdf). Acesso em: 23 ago. 2023.
- ALMEIDA, A. F.; BORGE, G. I. A.; PISKULA, M.; TUDOSE, A.; TUDOREANU, L.; VALENTOVÁ, K.; WILLIAMSON, G.; SANTOS, C. N. **Bioavailability of quercetin in humans with a focus on interindividual variation**. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, v. 17, n. 3, p. 714–731, 2018.
- ANDRADE, S. S. de A.; STOPA, S. R.; BRITO, A. S.; CHUERI, P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; MALTA, D. C. **Self-reported hypertension prevalence in the Brazilian population: analysis of the National Health Survey, 2013**. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, p. 297–304, 2015.
- AOAC, Association of Official Analytical Chemists. **Official Methods of Analysis of the AOAC International. 16th ed.**, supplement 1998. Washington: AOAC, 1995. 1018p.
- ARAÚJO, L. U.; ALBUQUERQUE, K. T. de; KATO, K. C.; SILVEIRA, G. S.; MACIEL, N. R.; SPÓSITO, P. Á.; BARCELLOS, N. M. S.; SOUZA, J. de; BUENO, M.; STORPIRTIS, S. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação**. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 28, n. 6, p. 480–492, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022**. Brasília: Anvisa, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. [2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em: 19 set 2023
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para tratamento estatístico da validação analítica**. 2017. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/%281%29Guia+10+v1+Tratamento+estatistico+validacao+analitica.pdf/85b0e965-d72f-4b7c-bd2e-17de13af1976>. Acesso em: 22 set 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira. Farmacopeia Brasileira**, 6a edição, v. 1, p. 1–523, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, n. 141, p. 87, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 391, de 9 de agosto de 1999. Aprova, dentre outros, o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**: [seção 1], 1999. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0391\\_09\\_08\\_1999.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0391_09_08_1999.html). Acesso em: 19 set 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. **Diário Oficial da União**: [seção 1], 2010.

Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031\\_11\\_08\\_2010.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html). Acesso em: 20 set 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. **Diário Oficial da União**: [seção 1], 2007. Disponível em:

[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067\\_08\\_10\\_2007.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html). Acesso em: 19 set 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Tabnet**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 19 set 2023

BURIN, R.; BURIN, V. M.; TAHA, P.; BORDIGNON-LUIZ, M. T. **Validation of a analytical methodology for calcium determination in meat products**. Food Science and Technology, v. 28, p. 973–978, 2008.

CORRÊA, J. C. R.; REICHMAN, C.; SALGADO, H. R. N.; VIANNA-SOARES, C. D. **Performance characteristics of high performance liquid chromatography, first order derivative UV spectrophotometry and bioassay for fluconazole determination in capsules.** *Química Nova*, v. 35, p. 530–534, 2012.

HERRERA, M. H. **Da Depressão ao Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade: notas sobre a promoção publicitária da Ritalina®.** *Anais da ReACT-Reunião de Antropologia da Ciência e Tecnologia*, v. 2, n. 2, 2015.

MILLS, K. T.; STEFANESCU, A.; HE, J. **The global epidemiology of hypertension.** *Nature Reviews Nephrology*, v. 16, n. 4, p. 223–237, 2020.

OLIVEIRA, B. R. G. de; COLLET, N.; VIERA, C. S. **A humanização na assistência à saúde.** *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 14, p. 277–284, 2006.

ROCHA, T. G.; GALENDE, S. B. **A importância do controle de qualidade na indústria farmacêutica.** *Uningá Review*, v. 20, n. 2, 2014.

VIEIRA, M. E. de C. **Manual de Descarte de Produtos Químicos.** 2008.

WADWORTH, A. N.; MURDOCH, D.; BROGDEN, R. N. **Atenolol: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders.** *Drugs*, v. 42, p. 468–510, 1991.

YOU DEN; W.J.; STEINER, E.H.; **Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists.** AOAC, Washington, p. 88, 1975