

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Jéssica Bauer Ellwanger

Validação de Metodologia Analítica e Avaliação de Formulações  
Magistrais de Cápsulas de Atenolol

Porto Alegre, Junho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Jéssica Bauer Ellwanger

Validação de Metodologia Analítica e Avaliação de Formulações  
Magistrais de Cápsulas de Atenolol

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do título de  
Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Maria Bergold

Orientadora

Porto Alegre, Junho de 2015.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Maria Bergold, pela oportunidade, pela confiança depositada em mim e pelos ensinamentos durante minha trajetória como aluna de Iniciação Científica. À toda equipe do LAPS, por compartilharem seus conhecimentos comigo, pelos conselhos experientes e oportunos durante a elaboração deste trabalho, e pela amizade que espero cultivar.

À minha mãe, pelo apoio e amor incondicional. Obrigada por ser minha mãe, minha protetora, meu exemplo, minha melhor amiga e companheira. A realização deste sonho não seria possível sem a tua presença ao meu lado, fosse me parabenizando nos bons ou consolando nos maus momentos, por isso dedico a ela esta conquista. Aos meus irmãos, Marcelo e Roberto, e aos demais familiares, pelo incentivo e - principalmente - por seguirem acreditando em mim ao longo dos anos. Em memória de Olga Maria, que sempre me incentivou a seguir meus sonhos.

Aos amigos que a UFRGS me deu, pela amizade, apoio e companheirismo. Obrigada pelo tempo que compartilhamos juntos, incluindo os dias ruins e as muitas noites mal dormidas (por estudos ou festas), por terem me acolhido e me incentivado a continuar quando eu pensei em desistir e, acima de tudo, por terem vivido esse sonho junto comigo a cada momento. Esta conquista certamente não seria tão gratificante se não tivesse vocês ao meu lado. Sou grata também aos meus amigos de longa data, pela paciência e compreensão a cada convite recusado em detrimento de uma prova e/ou experimento. Guardo todos vocês no meu coração. Ao meu querido e paciente namorado, por conseguir sabiamente contornar meus ataques de choro e fúria, sempre reafirmando seu carinho e sua fé no meu potencial.

Finalmente, a todos aqueles que de alguma forma cruzaram meu caminho durante esta longa jornada. Aos mestres que me trouxeram ensinamentos e experiências gratificantes, e àqueles que me deixaram com mais dúvidas. Aos colegas que torceram pelo meu sucesso, e àqueles que não acreditaram em mim, direciono também o meu muito obrigada, pois se cada êxito me trouxe esperança, cada queda me deu mais força e vontade de mostrar minha capacidade em atingir meus objetivos.

“Forever trusting who we are  
and nothing else matters”

## SUMÁRIO

RESUMO.....	7
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	10
2.2. $\beta$ -BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS.....	13
2.2.1. Atenolol.....	15
2.3. PREPARAÇÕES MAGISTRAIS.....	16
2.4. VALIDAÇÃO.....	17
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>19</b>
3.1. AMOSTRAS.....	19
3.2. REAGENTES.....	19
3.3. VALIDAÇÃO.....	20
3.3.1. Linearidade.....	20
3.3.2. Precisão.....	21
3.3.3. Exatidão.....	21
3.4. TESTES.....	22
3.4.1. Determinação do Peso Médio.....	22
3.4.2. Identificação.....	22
3.4.3. Doseamento.....	23
3.4.4. Uniformidade de Doses Unitárias.....	23
3.4.5. Dissolução.....	24
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
4.1. VALIDAÇÃO.....	26
4.1.1. Linearidade.....	26
4.1.2. Precisão.....	28
4.1.3. Exatidão.....	28
4.2. TESTES.....	30
4.2.1. Determinação do Peso Médio.....	30
4.2.2. Identificação.....	30
4.2.3. Doseamento.....	32

4.2.4 Uniformidade de Doses Unitárias.....	32
4.2.5. Dissolução.....	33
4.2.5.1. Definição das Condições de Análise.....	33
4.2.5.2. Resultados.....	35
4.3. ANÁLISE DAS FORMULAÇÕES.....	36
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>

## RESUMO

O atenolol é um  $\beta$ - bloqueador específico indicado para o controle da hipertensão arterial, da angina, de arritmias cardíacas, tratamento do infarto do miocárdio e na intervenção precoce e tardia após infarto do miocárdio. A hipertensão é uma doença crônica, que está relacionada a elevado número de óbitos por ano em todo o mundo. Desta forma, é fundamental que a população em geral possa dispor de tratamento, seja com o medicamento industrializado ou - como vem se popularizando - com um produto manipulado. Nesse sentido, esse trabalho tem por objetivo avaliar a competência magistral em relação à composição de excipientes da formulação de cápsulas de atenolol 20 mg, bem como validar metodologia analítica para estas cápsulas de atenolol, visto que a Farmacopéia Brasileira 5ª Edição não dispõe de monografia para esta forma farmacêutica. O método validado foi adaptado da monografia de comprimidos de atenolol e, contemplou os parâmetros precisão, exatidão e linearidade. Ainda, cinco formulações de diferentes farmácias magistrais foram submetidas aos testes de peso médio, identificação, determinação do teor, uniformidade de dose unitária e dissolução. Os resultados obtidos culminaram na indicação das formulações 2, 3, 4 e 5 para serem utilizadas no âmbito magistral como fórmulas padrões na manipulação de cápsulas de atenolol 20mg, por possuírem os excipientes que promoveram uma boa performance nos testes. Finalmente, observou-se a necessidade da elaboração de monografias específicas para cada forma farmacêutica em compêndios oficiais, a fim de facilitar e garantir a legitimidade dos testes empregados e, dos resultados obtidos com base nos mesmos.

Palavras-chave: Atenolol, hipertensão, farmácia magistral, cápsulas, controle de qualidade.

## 1. INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é a mais frequente doença cardiovascular (DCV)<sup>12,14,41</sup>, a principal causa de acidente vascular encefálico<sup>14</sup> e o principal fator de risco para outras doenças cardiovasculares<sup>14,41</sup>. Possui alta prevalência na população, com número de aproximadamente 30% de hipertensos na população brasileira em geral<sup>12,41</sup>, e mais de 50% nos idosos de todo o mundo<sup>14</sup>, sendo um problema relevante de saúde pública não apenas no nosso país, mas mundial<sup>12</sup>. É importante a conscientização sobre a doença, uma vez que ela pode ser evitada, observando os fatores de risco, como dieta com sal em demasia, obesidade, sedentarismo, alcoolismo e tabagismo<sup>12,14,33,43,44</sup>. Com o tratamento, espera-se obter a redução dos níveis pressóricos, através da inibição da contratilidade do miocárdio ou reduzindo o enchimento do ventrículo, ambos resultando na diminuição da morbidade cardiovascular<sup>41,12</sup>, e evitar possíveis eventos decorrentes da doença, que é, em geral, assintomática<sup>33</sup>.

Além da conscientização em relação aos fatores de risco, considerada muito importante para os pacientes<sup>12,14</sup>, são diversos os fármacos empregados no tratamento da hipertensão - e provenientes de diferentes classes - comumente utilizados também em associação<sup>7,12</sup>. Sendo a HAS uma doença crônica, que está relacionada a um elevado número de óbitos por ano em todo o mundo<sup>12,14,33</sup>, é fundamental que a população em geral possa dispor de tratamento, seja com o medicamento industrializado ou - como vem se popularizando - com um produto manipulado<sup>12,40</sup>.

O atenolol é um  $\beta$ - bloqueador específico indicado para o controle da hipertensão arterial<sup>11,12,14</sup>, da angina pectoris<sup>11,12</sup>, de arritmias cardíacas<sup>11</sup> e tratamento do infarto do miocárdio<sup>11,12</sup>. É produzido industrialmente na forma de comprimidos nas dosagens de 25, 50 e 100 mg<sup>3</sup>, sendo os de 25 mg disponibilizados gratuitamente pelo programa Farmácia Popular do Brasil<sup>31</sup>. Ele pode ser adquirido também em farmácias magistrais que dentre suas vantagens estão: a adequação tanto na formulação, quanto na dose e, preços mais acessíveis<sup>22</sup>. Com os avanços dos estudos na área da cinética clínica, pode-se observar cada vez mais a necessidade de adequação de dose para cada paciente, dadas as diferenças de absorção, distribuição e excreção, incluindo diversos fatores relacionados<sup>15</sup>. Isso faz com que cresça a procura por farmácias magistrais e seus medicamentos manipulados dose-específica, visto que a indústria não tem como atender esta demanda. Além da facilidade posológica, o medicamento manipulado oferece preços mais acessíveis aos praticados pela indústria<sup>22</sup>. No entanto, há alguns obstáculos que dificultam o crescimento do setor magistral, sendo o principal a falta de credibilidade do produto manipulado, devido a ausência de um



rigoroso controle da qualidade<sup>22</sup>. A RDC 67/2007 dita as regras para controle de qualidade em farmácia magistral e, demanda testes mais básicos, tanto na matéria-prima recebida quanto no produto acabado – estes últimos dependendo basicamente da forma farmacêutica e, a possível terceirização dose de maior complexidade<sup>10</sup>. A maioria dos fármacos administrados na forma de cápsulas requer excipientes por diversos fatores, como praticidade e performance, havendo a necessidade de se realizarem estudos de pré-formulação<sup>36</sup>.

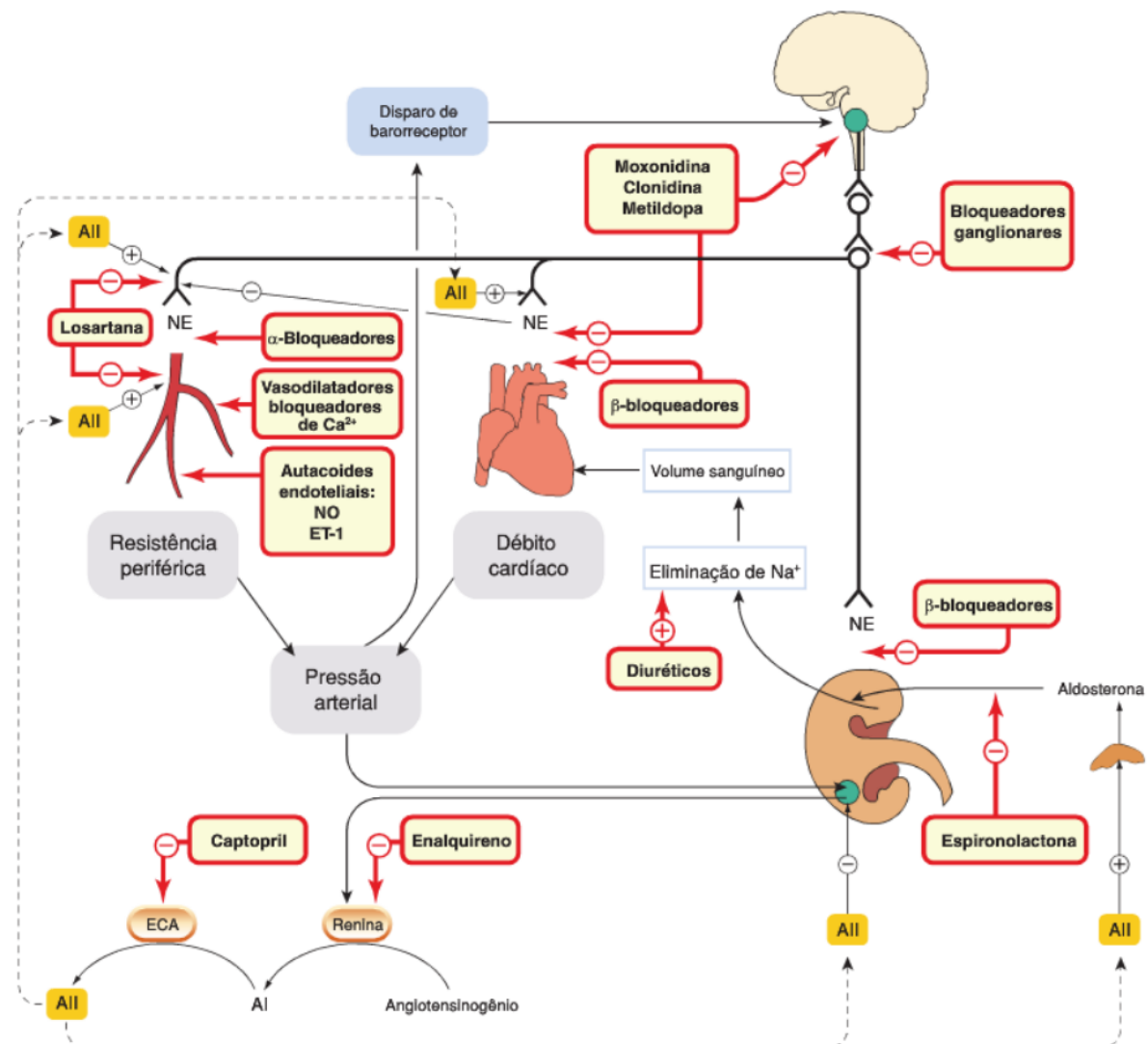
Tendo em vista os dados aqui expostos, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o processo de manipulação de cápsulas de atenolol 20 mg (teor não existente nas formulações comerciais) em relação à composição de excipientes da sua formulação - comparando o impacto dos mesmos nas formulações - bem como validar uma metodologia analítica para estas cápsulas de atenolol, visto que a Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> Edição (FB5) não dispõe de monografia para esta forma farmacêutica. Outra meta, foi a sugestão de uma formulação magistral modelo para o fármaco em estudo, visando à aplicação na prática magistral e, ao final, fornecimento de subsídios técnico-científicos para a construção de monografia farmacopeica.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), que é determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP)<sup>14,41</sup>. A regulação da pressão arterial é uma das funções fisiológicas mais complexas desempenhadas pelo organismo, dependendo da ação integrada dos sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino<sup>38</sup>.

Figura 1: Principais mecanismos envolvidos na regulação da pressão arterial.



FONTE: Rang, 2012.

A HAS parece ter causa multifatorial, tanto na sua origem, quanto na manutenção, tornando a investigação do seu mecanismo fisiopatológico um fator importante para compreensão dos sintomas e escolha do tratamento<sup>16,38</sup>. Apesar de alguns fatores de risco para HAS estarem atrelados às características intrínsecas do paciente, como idade, gênero e etnia, o estilo de vida do paciente também está fortemente relacionado com a doença - e por conseguinte - sua prevenção<sup>16,26,29,38</sup>. Estudos apontaram que quanto mais alta a excreção urinária de Na<sup>+</sup> (e portanto, ingestão de Na<sup>+</sup>) mais alta a pressão arterial<sup>26,44</sup>. Foi encontrada uma forte, positiva e significativa associação entre peso corporal (índice de massa corporal) dos indivíduos e pressão arterial sistólica e diastólica. O mesmo ocorreu com relação a uma grande ingestão de álcool (mais de 300ml de álcool por semana) e a pressão arterial sistólica e diastólica<sup>26,29</sup>. Fatores socioeconômicos, sedentarismo, obesidade e diabetes também estão ligados aos casos de hipertensão<sup>26,29,38,44</sup>. A HAS tem prevalência estimada entre 28<sup>12</sup> e 30%<sup>41</sup> da população brasileira e, no cenário mundial chega a 50% a partir dos 60 anos e é ainda maior acima dos 70 anos<sup>14</sup>. É também a quinta causa para anos de vida perdidos por incapacidade em adultos. Sendo a HAS a mais frequente doença cardiovascular (DCV), o principal fator de risco para outras doenças cardiovasculares<sup>12,14,41</sup>, e ter alta prevalência, mostra-se um problema relevante de saúde pública no Brasil e no mundo<sup>12</sup>.

O indivíduo é diagnosticado hipertenso quando obtém valores de PA sistólica  $\geq$  140 mmHg e/ou de PA diastólica  $\geq$  90 mmHg<sup>14,18,41</sup> em repetidas medidas de consultório, sob condições ideais, realizada em pelo menos três ocasiões diferentes<sup>18,41</sup>. Estes valores ainda podem variar para crianças e adolescentes (onde deve-se levar em conta idade, sexo e altura), e ainda em idosos, pois alterações próprias do envelhecimento determinam aspectos diferenciais, como maior frequência de “hiato auscultatório”<sup>41</sup>.

O objetivo primordial do tratamento da HAS é a redução tanto da morbidade como da mortalidade cardiovasculares<sup>12,41</sup>, através da manutenção dos níveis pressóricos controlados conforme as características intrínsecas do paciente<sup>12</sup>. O cuidado dos pacientes deve ser multiprofissional e, visar também uma melhor qualidade de vida para estes indivíduos<sup>12</sup>. Controlar a hipertensão - que é assintomática - sem produzir efeitos colaterais é uma necessidade que, em geral, é bem atendida pelos fármacos modernos<sup>33</sup>. Desta forma, o tratamento deve não apenas reduzir a pressão arterial, mas também os eventos cardiovasculares fatais, não-fatais e taxa de mortalidade<sup>41</sup>.

Conscientização em relação aos fatores de risco é recomendada para pacientes num estágio anterior à doença, com PA diastólica na faixa de 85-94 mmHg<sup>14</sup>, e pacientes já diagnosticados<sup>12,14</sup>. No entanto, a prática só se mostra efetiva quando há acompanhamento<sup>14</sup> e

comprometimento por parte do paciente, uma vez que estes dependem da conscientização e motivação em aceitar a mudança no estilo de vida<sup>12</sup>. Os cuidados para a população infanto-juvenil consistem principalmente em medidas não farmacológicas e, caso não haja controle, a avaliação para seleção da farmacoterapia é semelhante a do adulto. A falta de apresentações apropriadas e, a intolerância às formas sólidas orais, própria de crianças e adolescentes, dificulta o tratamento e exige a manipulação de formulações extemporâneas líquidas para tornar possível a administração, o que nem sempre é viável nos sistemas de saúde<sup>12</sup>. O tratamento farmacológico utiliza diversas classes de fármacos - estas selecionadas de acordo com a necessidade de cada paciente – relacionando indícios como presença de comorbidades, lesão em órgãos alvo, história familiar, idade e gravidez, além de características do fármaco<sup>12</sup>. Frequentemente, pela característica multifatorial da doença, o tratamento da HAS requer associação de dois ou mais anti-hipertensivos<sup>12,39,41</sup>. Se, por exemplo, o alvo da pressão arterial não é atingido, mas o fármaco inicialmente prescrito é bem tolerado, pode ser acrescentado um fármaco de outro grupo para complementar o tratamento<sup>33</sup>. A prática clínica determina não aumentar a dose de qualquer fármaco excessivamente, independente da classe, pois pode desencadear efeitos adversos e ativação de mecanismos homeostáticos que limitam a eficácia<sup>33</sup>.

Tabela1: Relação das classes de medicamentos anti-hipertensivos

<b>Diuréticos</b>
1 Tiazídicos e relacionados
2 Diuréticos de alça
3 Diuréticos poupadores de K <sup>+</sup>
<b>Agentes Simpatolíticos</b>
1 Antagonistas β-adrenérgicos
2 Antagonistas α- adrenérgicos
3 Antagonistas α- β-adrenérgicos mistos
4 Agentes de ação central
5 Agentes bloqueadores de neurônios adrenérgicos
<b>Vasodilatadores diretos</b>
<b>Bloqueadores dos canais de Cálcio</b>
<b>Inibidores da enzima conversora de angiotensina</b>
<b>Antagonistas do receptor de angiotensina II</b>
<b>Inibidor direto da renina</b>

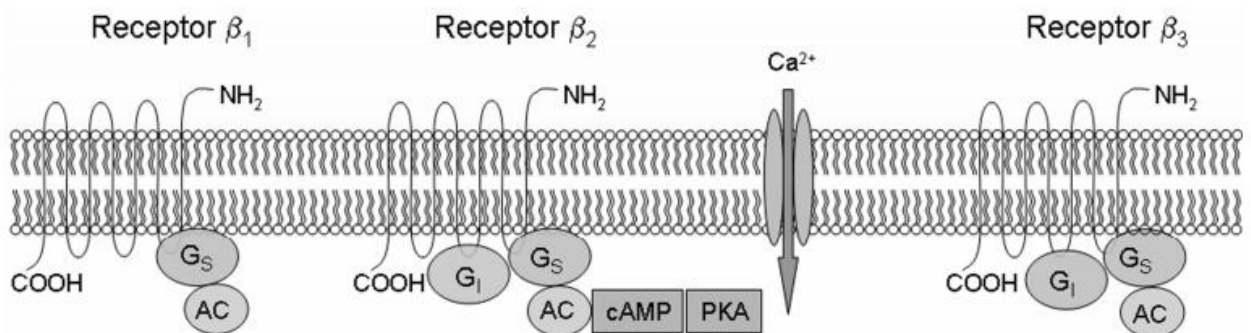
FONTE: Goodman & Gilman, 2012.

## 2.2. $\beta$ -BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS

Os  $\beta$ -bloqueadores adrenérgicos constituem uma classe terapêutica que apresenta como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos<sup>7,12</sup>. A ação anti-hipertensiva da classe foi descoberta por acaso, em um ensaio clínico com pronetalol (um fármaco com indicação primária para angina e que nunca chegou a ser comercializado) onde o fármaco reduziu a pressão arterial dos pacientes hipertensos que estavam tratando a angina<sup>14</sup>. Além do uso conhecido como anti-hipertensivo, os antagonistas competitivos dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ainda possuem eficácia no tratamento da cardiopatia isquêmica, da insuficiência cardíaca congestiva e de algumas arritmias<sup>12,14</sup>.

Existem diferentes subtipos de receptores  $\beta$ :  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ <sup>14,17,24,33</sup>. Os receptores  $\beta_1$  estão localizados principalmente no miocárdio, sendo os principais receptores na produção de efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos no coração<sup>14,17,33</sup>.

Figura 2: Subtipos de receptores  $\beta$ -adrenérgicos



FONTE: DE CASTRO, 2006.

Estão relacionados com aumento do débito cardíaco por aumento da frequência cardíaca e do volume ejetado em cada batimento, liberação de renina nas células juxtaglomerulares e lipólise do tecido adiposo<sup>7</sup>. Os receptores  $\beta_2$  são predominantes na musculatura lisa, sendo suas principais funções o relaxamento do músculo liso (como nos brônquios)<sup>7,14,33</sup>, do esfíncter urinário<sup>7,33</sup>, e do útero gravídico, a lipólise do tecido adiposo, a dilatação das artérias do músculo esquelético, e o aumento da secreção de renina dos rins<sup>7</sup>. No que diz respeito ao controle vascular, está amplamente estabelecido que, tratando-se de receptores  $\beta$ , são os do subtipo 2 que atuam principalmente sobre as próprias células musculares lisas<sup>33</sup>. Os compostos utilizados como antagonistas  $\beta_1$  seletivos invariavelmente apresentam alguma ação sobre os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos, podendo causar efeitos

indesejáveis, como broncoconstrição<sup>33</sup>. Receptores  $\beta_3$  são associados principalmente efeitos metabólicos, nos quais as ações específicas incluem, a estimulação da lipólise do tecido adiposo<sup>7,33</sup>.

Quanto à seletividade, os  $\beta$ -bloqueadores podem ser diferenciados em três categorias: não seletivos, que bloqueiam tanto os receptores adrenérgicos  $\beta_1$ , quanto os  $\beta_2$ ; cardiosseletivos, que bloqueiam apenas os receptores  $\beta_1$  adrenérgicos - portanto, sem os efeitos de bloqueio periférico indesejáveis; e os de ação vasodilatadora, que manifestam-se por antagonismo ao receptor  $\alpha$ -1 periférico<sup>7</sup>. Além da seletividade, os  $\beta$ -bloqueadores ainda diferem na presença de agonista parcial ou atividade simpatomimética intrínseca e capacidade vasodilatadora<sup>7,14</sup>. Apesar destas diferenças, todos antagonistas dos  $\beta$ -receptores são agentes anti-hipertensivos eficientes<sup>14</sup>.

Na literatura, há evidências bem estabelecidas da eficácia dos  $\beta$ -bloqueadores na redução da pressão sistólica e diastólica, e hipertensão sistólica isolada<sup>7,26,28,32</sup>. No entanto, o mecanismo exato para esta redução ainda não é bem estabelecido, dado a sua complexidade<sup>7,39</sup>. As hipóteses mais aceitas em relação ao seu mecanismo anti-hipertensivo envolvem diminuição inicial do débito cardíaco, redução da secreção de renina (diminuindo a produção de angiotensina II), readaptação dos barorreceptores e diminuição das catecolaminas nas sinapses nervosas<sup>7,12,14,39,41</sup>.

As reações adversas dos  $\beta$ -bloqueadores dependem da especificidade pelo subtipo de receptor, de sua distribuição nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e de seu grau de solubilidade, sendo relativamente bem tolerados na prática clínica<sup>7</sup>. Entre os principais efeitos adversos da classe estão broncoespasmo<sup>7,41</sup>, bradicardia<sup>7,12,41</sup>, distúrbios da condução atrioventricular<sup>41</sup>, vasoconstrição periférica<sup>7,41</sup>, insônia<sup>12,41</sup>, pesadelos<sup>33,41</sup>, depressão psíquica<sup>7,14,41</sup>, astenia<sup>12,41</sup>, fadiga muscular<sup>7,12</sup>, e disfunção sexual<sup>7,41</sup>. Os  $\beta$ -bloqueadores de primeira e segunda geração (que não apresentam ação vasodilatadora periférica) podem induzir ao aparecimento de novos casos de diabetes, hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol, redução da fração HDL-colesterol e acarretar intolerância à glicose<sup>7,14,41</sup>, pois o aumento da resistência vascular diminui a disponibilidade desta e reduz seu uso pelo músculo esquelético<sup>7</sup>. A suspensão brusca dos betabloqueadores pode provocar síndrome de abstinência, que consiste em hiperatividade simpática<sup>14,41</sup> com hipertensão de rebote e/ou manifestações de isquemia miocárdica, sobretudo em hipertensos com pressão arterial prévia muito elevada<sup>41</sup>. Deste modo, o uso de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos não deve ser interrompido abruptamente - exceto sob rigorosa observação - sendo uma redução gradual na dose durante 10 a 14 dias a forma

mais correta de interromper o tratamento<sup>14</sup>. O uso destes fármacos não é recomendado em pacientes com asma<sup>12,14</sup> ou disfunção do nodo sinoatrial ou atrioventricular<sup>14</sup>.

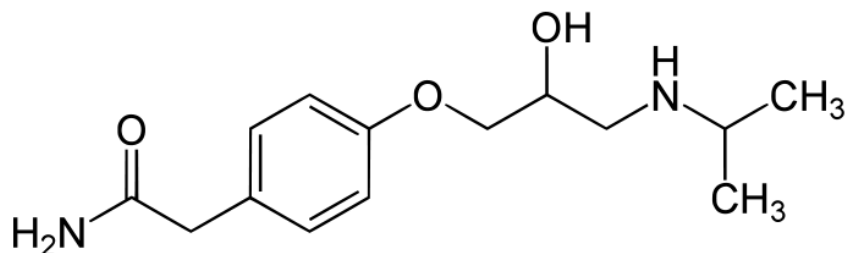
### 2.2.1. Atenolol

Atenolol é um dos betabloqueadores mais usados na HAS<sup>12</sup>, em razão de sua seletividade por receptores  $\beta$ -1 cardíacos, maior conveniência de esquema de administração, menor penetração no sistema nervoso central (SNC), relacionado à baixa atividade simpaticomimética e, das propriedades de equilíbrio de membrana<sup>12,41</sup>.

O bloqueio dos receptores  $\beta$ -1 leva à redução do débito cardíaco e possível redução da resistência periférica, levando à redução da PA<sup>14</sup>. No entanto, assim como os demais  $\beta$ -bloqueadores, o mecanismo exato para esta redução ainda não é bem estabelecido, dado a sua complexidade<sup>7,11,39</sup>.

Dada a sua constituição química, o atenolol é bastante solúvel em água e em solventes polares e, pouco solúvel em solventes apolares<sup>17</sup>. A primeira síntese do atenolol foi patenteada em diversos países pela Imperial Chemical House Limited, em 1973<sup>4,17</sup>. Atualmente, 21 empresas tem registro para produção de comprimidos de cloridrato de atenolol, encontrados nas dosagens de 25, 50 e 100 mg<sup>3</sup>. Além disso, ele é disponibilizado gratuitamente na apresentação comprimidos de 25 mg pelo programa Farmácia Popular do Brasil<sup>31</sup>.

Figura 3: Estrutura do atenolol



FONTE: DE CASTRO, 2006.

O atenolol é eliminado pelos rins<sup>7,8</sup>, apresentando excreção urinária de 94%<sup>14</sup>. Ele requer ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal e, é removido por diálise<sup>38</sup>. O fármaco tem menor penetração tissular, meia-vida mais longa - 6 a 7 horas<sup>7,14</sup> - e causa menos efeitos colaterais no SNC<sup>7</sup>. Tem baixa ligação às proteínas plasmáticas (<5%), depuração de

2,4 mL/min/kg e volume de distribuição de 1,6 L/kg<sup>14</sup>. O Atenolol é administrado como mistura racêmica (em que os enantiômeros D e L tem propriedades farmacocinéticas muito semelhantes<sup>8,14</sup>) e possui biodisponibilidade oral de aproximadamente 60%<sup>14</sup>. A concentração plasmática máxima varia linearmente em função da dose<sup>27</sup>. Análises farmacocinéticas utilizando administrações intravenosas apontam um modelo de três compartimentos com eliminação a partir do compartimento central<sup>27</sup>.

Além do seu uso clássico na hipertensão, o atenolol também é aprovado pela ANVISA para controle da angina pectoris, de arritmias cardíacas, tratamento do infarto do miocárdio e intervenção precoce e tardia após infarto do miocárdio<sup>11</sup>. Na hipertensão, ele não é indicado para pacientes acima de 60 anos ou grávidas e, sua eficácia e segurança não são bem estabelecidas em crianças<sup>12</sup>. Como outros  $\beta$ -bloqueadores, possui efeitos inotrópicos negativos e, portanto, é contraindicado em insuficiência cardíaca descompensada<sup>11</sup>.

### 2.3. PREPARAÇÕES MAGISTRAIS

O setor magistral desempenha importante papel no contexto da Política Nacional de Medicamentos, que objetiva garantir a promoção do uso racional e o acesso da população a medicamentos essenciais<sup>6</sup>. As farmácias magistrais ressurgiram no Brasil no final da década de 1980, após forte crise gerada pela indústria farmacêutica<sup>35</sup>. No início eram poucos estabelecimentos, voltados principalmente à dermatologia ou à homeopatia, com foco na individualização da prescrição. Em seguida, com a entrada dos medicamentos genéricos no mercado, o segmento passou a manipular também inúmeros medicamentos cujas apresentações já eram disponibilizadas pela indústria farmacêutica<sup>40</sup>. Em 1986, um grupo de farmacêuticos proprietários de farmácias magistrais criou a Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), com o objetivo de valorizar a instituição farmacêutica, principalmente junto aos representantes de governo. Atualmente, ela trabalha para manter e ampliar a sustentabilidade técnica, política, econômica e social do ramo magistral, além de defender as necessidades do setor<sup>2</sup>. No Brasil, a farmácia magistral representa cerca de 10% de todo o mercado de medicamentos, onde mais de 5500 estabelecimentos contribuem para o desenvolvimento econômico com mais de 60 mil empregos diretos, movimentando em toda a cadeia cerca de um bilhão de dólares por ano<sup>30</sup>. Contudo, a importância da farmácia magistral não se restringe a questões econômicas, uma vez que o segmento tem a constante preocupação de fornecer medicamentos de alta qualidade, com o intuito de valorizar o atendimento médico/paciente<sup>6</sup>.



Dentre as vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, estão a facilidade posológica, a adequação na formulação, e os preços serem, em geral, inferiores aos praticados pela indústria. No entanto, alguns obstáculos dificultam ainda o crescimento do setor, como a falta de credibilidade do produto manipulado pela ausência de um controle da qualidade rígido, tanto dos produtos quanto dos processos.<sup>22</sup> O controle de qualidade dos produtos demanda adequação de área física, aquisição de equipamentos e treinamento contínuo de pessoas, características de difícil execução na realidade das farmácias magistrais<sup>6</sup>. Entendendo essas particularidades, a RDC 67/2007, que dispõe das boas práticas para produtos magistrais, exige área da farmácia específica para controle de qualidade, onde possam ser realizados alguns testes, tanto na matéria-prima recebida quanto no produto acabado<sup>10</sup>. Esses vão depender basicamente da forma farmacêutica e, basicamente são: descrição, aspecto, características organolépticas, pH (quando aplicável) e peso médio<sup>6,10</sup>. É facultado às farmácias terceirizar os testes de teor, impurezas e qualidade da água purificada<sup>10</sup>.

A maioria dos fármacos administrados na forma de cápsulas requer excipientes para obter homogeneidade no enchimento das mesmas, adequar à velocidade de liberação do fármaco, facilitar a produção, aumentar a estabilidade da formulação, facilitar sua identificação e por razões estéticas. Embora tradicionalmente os excipientes sejam vistos como substâncias inertes, atualmente sabe-se que estes podem interagir com o fármaco, promovendo alterações químicas e físicas, havendo a necessidade de se realizar estudos de pré-formulação<sup>36</sup>.

Observando as questões relacionadas ao controle de qualidade e, na intenção de sempre aprimorar o setor, a ANFARMAG delineou um estudo, que visou avaliar o conjunto de excipientes utilizado pelas farmácias filiadas e, ao final, indicar a estas a melhor formulação para cápsulas de atenolol, com teor igual ou inferior a 25 mg. Para isso, foram realizados diversos testes de controle de qualidade no produto acabado, incluindo variados excipientes e o fármaco em diferentes dosagens (basicamente as não disponíveis comercialmente). O presente trabalho visa, entre outros, a fornecer subsídios para esta iniciativa.

## 2.4. VALIDAÇÃO

O desenvolvimento de um novo método analítico, a adaptação ou implementação de um método já conhecido e utilizado, envolve um processo de avaliação que estime sua

eficiência na rotina do laboratório, denominado validação<sup>13</sup>. A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade e registro dos resultados. Esta se propõe a avaliar a relação entre os resultados experimentais e as questões que o método se propõe a responder, tendo como objetivo demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida<sup>9</sup>.

Os parâmetros analíticos normalmente encontrados para validação de métodos de separação são: seletividade, linearidade e faixa de aplicação, precisão, exatidão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez<sup>34</sup>.

A validação deve ser realizada quando se desenvolve ou efetua adaptações em métodos já validados, inclusão de novas técnicas ou uso de diferentes equipamentos<sup>13</sup>. Os parâmetros analíticos devem ser baseados na intenção do uso do método, desta forma, os experimentos podem ser limitados para o que realmente é necessário<sup>34</sup>.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. AMOSTRAS

As amostras utilizadas neste trabalho, que consistiam em cápsulas de cloridrato de atenolol 20 mg, foram cedidas por três farmácias (120 cápsulas cada) e, adquiridas em outras duas farmácia (90 cápsulas cada). Juntamente com as cápsulas, foram entregues os relatórios de pesagem e a relação dos excipientes utilizados na manipulação de cada uma das formulações.

Tabela 2: Excipientes empregados em cada formulação.

	Excipientes	%
Formulação 1	Celulomax	100,0
Formulação 2	Estearato de magnésio	0,5
	Dióxido de silício	1,0
	Avicel	24,625
	Lactose	73,875
Formulação 3	Povidon K30 (povidona)	11,11
	Celulose	88,89
Formulação 4	Estearato de magnésio	0,5
	Aerosil	1,0
	Lauril sulfato de sódio	1,0
	Celulose microcristalina	20,0
	Amido	77,5
Formulação 5	Estearato de magnésio	0,5
	Aerosil	1,0
	Celulose microcristalina	24,625
	Lactose	73,875

#### 3.2. REAGENTES

Os reagentes utilizados nas análises foram compatíveis com os requisitos de pureza recomendados para cada instrumento analítico e, a água Milli-Q proveniente da Central de Águas da Faculdade de Farmácia UFRGS. Para comparação das amostras, foi utilizado padrão de Atenolol USP fornecido pelo representante da Farmacopeia Americana no Brasil.

### 3.3. VALIDAÇÃO

Para validação da metodologia analítica, foram utilizadas duas das cinco formulações disponíveis (4 e 5) e o padrão USP de atenolol, e realizados os testes referentes à linearidade, precisão e exatidão. Não foram feitos testes para seletividade e especificidade, uma vez que o método foi adaptado da monografia de comprimidos de atenolol, entendendo que estes parâmetros já estão bem estabelecidos.

#### 3.3.1. Linearidade

A linearidade foi avaliada através do preparo de 3 curvas analíticas independentes em 3 dias diferentes, contemplando um intervalo de concentração que possibilitasse fornecer absorvâncias dentro do conceito de proporcionalidade da Lei de Lambert-Beer. A avaliação dos resultados foi feita por regressão linear, calculada pelo método dos mínimos quadrados e análise da variância (ANOVA) através do software GraphPad Prism 5.0. Este teste foi realizado primeiramente com o padrão USP e, em seguida, com as duas formulações.

Como procedimento analítico, pesou-se exatamente o equivalente a 100 mg de atenolol em frasco erlenmeyer, e dissolveu-se com 60 mL de metanol. Os frascos foram submetidos a aquecimento em chapa a 60°C durante 10 minutos, com posterior agitação mecânica em ultrassom por 15 minutos. Após, o conteúdo foi transferido para balão volumétrico de 100 mL, o volume foi ajustado com metanol, seu conteúdo homogeneizado e filtrado através de papel filtro. Com auxílio de bureta, foram medidas alíquota de 3,0, 4,0, 5,0, 6,0 e 7,0 mL de cada filtrado e, estas transferidas para balões de 50mL, tendo seu volume completado com metanol, atingindo concentrações de 60 a 140 µg/mL. As soluções metanólicas foram analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, no aparelho espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, em cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico, em 275 nm. Este procedimento foi adotado para os três dias de análise da linearidade.

Tabela 3: Volume de amostra utilizado e a respectiva concentração resultante.

Alíquota (mL)	Concentração final (µg/mL)
3,0	60
4,0	80
5,0	100
6,0	120
7,0	140

### 3.3.2. Precisão

Para avaliação da precisão, foram pesados, em sextuplicata, exatamente cerca de 100 mg de cloridrato de atenolol, e estes transferidos para seis diferentes erlenmeyers. A eles, foram adicionados 60 mL de metanol, e então submetidos a aquecimento em chapa a 60°C durante 10 minutos, com posterior agitação mecânica em ultrassom por 15 minutos. O conteúdo de cada erlenmeyer foi transferido para seis diferentes balões volumétricos de 100 mL, e seus volumes ajustados com metanol. Os balões foram homogeneizados e, o seu conteúdo filtrado através de papel filtro. Uma alíquota de 5,0 mL de cada filtrado foi transferida para outros 6 diferentes balões de 50 mL, tendo seu volume completado com metanol, atingindo a concentração de 0,01%. Essas soluções foram analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, no aparelho espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, em cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico, em 275 nm. O procedimento foi repetido em um segundo dia para avaliação da precisão inter-corrída.

### 3.3.3. Exatidão

A exatidão do método foi determinada após o estabelecimento da linearidade, sendo verificada a partir de três concentrações contidas no intervalo testado e em triplicata. A exatidão foi expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente, segundo a equação (1):

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{Conc Média Experimental} \times 100}{\text{Conc teórica}} \quad (1)$$

Para análise da exatidão, foram pesados, em triplicata, exatamente cerca de 100 mg de cloridrato de atenolol, e estes transferidos para três frascos erlenmeyer, seguido da adição de 60 mL de metanol em cada. Estes foram então submetidos a aquecimento em chapa a 60°C durante 10 minutos, com posterior agitação mecânica em ultrassom por 15 minutos. Ao final, seus conteúdos foram transferidos para balões volumétricos de 100 mL, os volumes ajustados com metanol, seguido de homogeneização e filtração através de papel filtro. Com bureta, foram medidas alíquotas de 3,0, 5,0 e 7,0 mL de cada filtrado e, transferidas para outros nove diferentes balões de 50 mL, tendo seu volume completado com metanol, atingindo concentrações de, respectivamente, 60, 100 e 140 µg/mL. Essas soluções foram analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, no aparelho espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, em cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico, em 275 nm.

### 3.4. TESTES

#### 3.4.1. Determinação do Peso Médio

Foram pesadas, individualmente, 20 cápsulas - escolhidas aleatoriamente – de cada farmácia. Após remoção do conteúdo e limpeza adequada de cada unidade, foram pesadas as cápsulas vazias. A determinação do peso do conteúdo foi feito pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a vazia, conforme equação (2).

$$\text{Peso do conteúdo} = \text{peso da cápsula cheia} - \text{peso da cápsula vazia} \quad (2)$$

De acordo com a FB5, são toleradas não mais que duas unidades fora do limite ( $\pm$  10% para cápsulas com peso médio inferior a 300mg) e nenhuma acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada<sup>21</sup>.

#### 3.4.2. Identificação

A partir de um *pool* do conteúdo das cápsulas testadas no item 3.4.1, foram pesados, em triplicata e, considerando o peso médio determinado para cada uma das farmácias, exatamente cerca de 100 mg de cloridrato de atenolol e, estes transferidos para três frascos erlenmeyer. Aos frascos foram adicionados 60 mL de metanol, e estes submetidos a aquecimento em chapa a 60°C durante 10 minutos, com posterior agitação mecânica em ultrassom por 15 minutos. Após, os conteúdos foram transferidos para balões volumétricos de 100 mL, o volume foi ajustado com metanol, os balões homogeneizados e o seu conteúdo filtrado com papel filtro. Uma alíquota de 5 mL de cada filtrado foi transferida para outros três diferentes balões de 50 mL, tendo seu volume completado com metanol, atingindo a concentração de 0,01%.

Foi preparada solução a partir de SQR, pesando exatamente cerca de 10 mg de cloridrato de atenolol, com posterior diluição até concentração 0,01% em metanol.

As soluções metanólicas de 0,01% (p/v) de cloridrato de atenolol, preparadas a partir do filtrado, foram utilizadas para a identificação por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, conduzida no aparelho espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico, realizando varredura de 200 a 400 nm, juntamente com solução padrão de mesma concentração, utilizando metanol como branco.

Segundo a FB5 o atenolol exhibe seus máximos de absorção em 275 nm e 282 nm<sup>21</sup>.

### 3.4.3. Doseamento

A partir do *pool* do conteúdo das cápsulas utilizadas no item 3.4.1, foram preparadas as soluções para o teste do item 3.4.2. Estas mesmas soluções foram utilizadas para o doseamento, sendo analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, no aparelho espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, em cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico, em 275 nm, juntamente com solução de SQR de mesma concentração, utilizando metanol como branco.

O teor foi calculado comparando inicialmente as absorvâncias obtidas frente ao padrão USP, conforme equação (3), e em seguida, comparando este resultado com a concentração teórica, segundo equação (4).

$$C_{exp} = \frac{C_{padr\tilde{a}o} \times Ab_{amostra}}{Ab_{padr\tilde{a}o}} \quad (3)$$

onde:

$C_{exp}$  = Concentração experimental

$Ab_{amostra}$  = Absorvância obtida experimentalmente na leitura de cada amostra

$Ab_{padr\tilde{a}o}$  = Absorvância obtida experimentalmente na leitura do padrão

$$Teor = \frac{C_{exp} \times 100}{C_{te\tilde{o}rica}} \quad (4)$$

onde:

$C_{exp}$  = Concentração experimental

$C_{te\tilde{o}rica}$  = Concentração teórica calculada

De acordo com a monografia de comprimidos da FB5, o produto acabado deve conter, no mínimo 90,0% e, no máximo, 110,0% da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ <sup>21</sup>.

### 3.4.4. Uniformidade de Doses Unitárias

Foram pesadas, individual e aleatoriamente, 10 cápsulas de atenolol, e o conteúdo de cada uma foi transferido para frasco erlenmeyer diferente. A estes, foram adicionados 60 mL de metanol, então submetidos a aquecimento em chapa a 60°C durante por 10 minutos, seguido de agitação mecânica por 15 minutos. Após, o conteúdo de cada erlenmeyer foi transferido para diferentes balões volumétricos de 100 mL. Foi feito ajuste de volume com metanol, homogeneização, e as soluções foram filtradas. Uma alíquota de 25 mL de cada filtrado foi transferida para balão de 50 mL, e estes tiveram seu volume completo com

metanol. As soluções 0,01% (p/v) de cloridrato de atenolol, preparadas a partir do filtrado, foram analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta no espectrofotômetro SHIMADZU UV-1601PC, cubetas de quartzo de 1 cm de percurso óptico em 275 nm, juntamente com solução de SQR de mesma concentração, utilizando metanol como branco.

Foi calculada a quantidade de fármaco por peso médio utilizando os resultados obtidos pelo procedimento de doseamento (D) e pelo procedimento especial (E), sendo calculado um fator de correção (F), segundo equação (5)

$$F = D/E \quad (5)$$

onde:

D = quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento de doseamento

E = quantidade do componente ativo por peso médio da forma farmacêutica obtida pelo procedimento especial

Se F estiver entre 0,970 e 1,030, não há necessidade de correção. A correção será aplicada quando o valor de F estiver entre 0,900 e 0,970 e entre 1,030 e 1,100 e deve ser efetuada calculando-se a quantidade do fármaco em cada unidade, multiplicando-se as quantidades obtidas no procedimento especial pelo fator de correção F. Em seguida, foi calculado o Valor de Aceitação (VA), segundo a equação (6)

$$VA = |M - \chi| + ks \quad (6)$$

onde:

M = Valor de referência

$\chi$  = média dos valores individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada

k = constante de aceitabilidade (k=2,4 para n=10; k=2,0 para n=30)

s = desvio padrão da amostra

A amostra cumpre o teste se o VA for inferior a  $15^{21}$ .

### 3.4.5. Dissolução

O teste de dissolução foi realizado em equipamento VANKEL® VK 8000, bomba peristáltica VK, circulados/aquecedor VK 750D controlado digitalmente e multi-banho (n=8) VK 7010. O método aplicado conforme descrito na monografia de comprimidos de cloridrato de atenolol da USP 34, utilizando tampão fosfato pH 7,4 como meio de dissolução. Para o teste, foram utilizadas seis cápsulas, cada uma colocada em uma cesta (aparato utilizado) e,



após atingida a temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ , foram submersas, uma em cada cuba, contendo 900 mL de meio de dissolução, sob agitação de 50 rpm. Passados 30 minutos – tempo de duração do teste - alíquotas de 10 mL foram coletadas automaticamente e filtradas através de filtro de  $0,10\ \mu\text{m}$ .

A fase móvel também foi preparada conforme monografia contida na USP 34, dissolvendo 1,1 g de heptanossulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio bibásico anidro em 700 mL de água. Foram adicionados 2 mL de dietilamina e, então o pH foi ajustado em 3,0 com ácido fosfórico 0,8 M. Por fim, foram adicionados 300 mL de metanol e, a solução resultante foi homogeneizada e filtrada a vácuo.

Foi preparada uma solução da SQR pesando exatamente cerca de 10 mg em balão volumétrico de 10 mL, completando o volume com fase móvel. Uma alíquota de  $100\ \mu\text{L}$  desta solução foi transferida para outro balão volumétrico de 10 mL, e seu volume novamente completado com a fase móvel.

As amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência, conforme método adaptado, baseado nas monografias contidas na FB5 e na USP 34. O equipamento utilizado foi o cromatógrafo a líquido CLAE-UV da marca SHIMADZU<sup>®</sup>, composto de uma unidade controladora modelo CBM-20A, detector de UV-VIS modelo SPD-10AVP, autoamostrador SIL-20A e bomba LC-20AT, com coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano ( $5\ \mu\text{m}$ ). As análises foram a temperatura ambiente, com fluxo de fase móvel de  $0,6\ \text{mL}/\text{minuto}$  e volume de injeção de  $10\ \mu\text{L}$ .

Para cumprir o teste, todas as unidades devem apresentar pelo menos 85% de liberação do fármaco para o meio<sup>21,42</sup>.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. VALIDAÇÃO

#### 4.1.1. Linearidade

A linearidade foi determinada pela realização de uma curva com intervalo que contemplou a faixa de 60% a 140% da concentração de trabalho, estabelecida em  $\mu\text{g/mL}$ , através da análise de cinco concentrações diferentes, abrangendo a faixa linear do doseamento. A curva analítica representa graficamente a relação entre a resposta do instrumento de medida e a concentração conhecida do analito.

Pelo método dos mínimos quadrados, obteve-se o gráfico da Figura 7, para o padrão e da figura 8 para as duas formulações. As equações da reta foram, respectivamente,  $y = 0,005x + 0,027$  e  $y = 0,005x - 0,003$  e, a regressão linear apontou coeficientes de determinação ( $R^2$ ) de 0,9997 e 0,9996, ambos muito próximos da unidade.

Figura 7: Gráfico resultante das análises de linearidade do padrão atenolol USP.

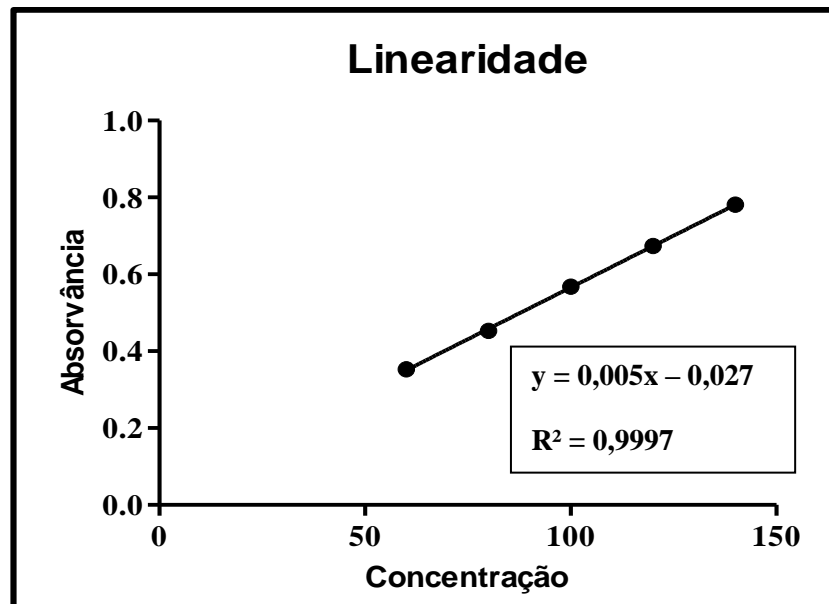
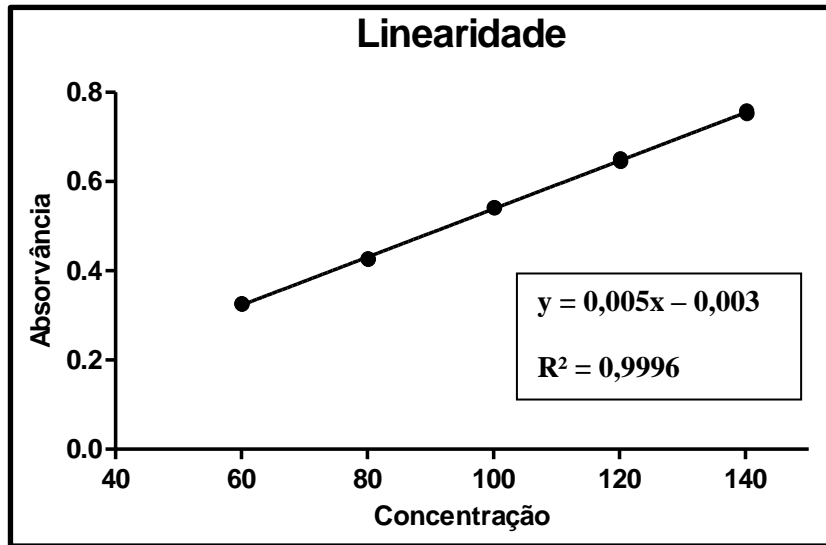


Figura 8: Gráfico resultante das médias provenientes das análises de linearidade das formulações 4 e 5.



Através da análise da variância, cujos dados constam na Tabela 8, foi possível testar a linearidade do método e a significância estatística da curva ajustada.

Tabela 8: Resultados do estudo da linearidade para as formulações 4 e 5.

gl = graus de liberdade, QM = quadrado médio

Concentrações Médias	Absorvâncias Médias	DPR (%)	Fonte de Variação	gl	QM	F <sub>0</sub>	F <sub>crítico</sub>
60,07	0,325	0,004	Regressão	1	0,23385	17340	5.318
80,11	0,426	0,005	Resíduo	8	0,00001		
100,13	0,541	0,008	Total	9			
120,16	0,648	0,011	Erro padrão		0,0036		
140,19	0,755	0,013	DPR <sub>reg</sub> (%)		0,36		

Para a validade da regressão foram comparados valores de F<sub>0</sub> e F<sub>crítico</sub>, onde o valor encontrado para F<sub>0</sub> foi 17340, superior ao do F<sub>crítico</sub> 5.318, concluindo-se que a inclinação da reta não é nula. O erro padrão, quando expresso sob forma de DPR, assim como a soma dos quadrados médios dos resíduos, são indicativos que há precisão na regressão. Através da ANOVA, obteve-se  $p < 0,05$ , de modo que pode-se afirmar, com 95% de confiança, que o modelo é linear, e está bem ajustado na faixa de concentração proposta pelo presente trabalho.

#### 4.1.2. Precisão

A precisão foi avaliada por meio da repetibilidade e da precisão intermediária. Segundo a RE 899/2003<sup>9</sup>, os resultados obtidos para as medições da precisão não podem apresentar variações, expressas em DPR, superiores a 5%. Como os valores de DPR obtidos para as duas formulações foram inferiores ao máximo preconizado, conforme resultados das Tabelas 9 e 10, o método foi considerado preciso.

Tabela 9: Resultados obtidos para o estudo da precisão para a formulação 4.

	Repetibilidade		Precisão intermediária
	Dia 1	Dia 2	
Média Teor (%)	102,62	102,32	102,47
DPR (%)	0,29	0,19	0,15

Tabela 10: Resultados obtidos para o estudo da precisão para a formulação 5.

	Repetibilidade		Precisão intermediária
	Dia 1	Dia 2	
Média Teor (%)	98,27	98,64	98,45
DPR (%)	0,74	0,75	0,19

#### 4.1.3. Exatidão

A exatidão do método foi provada através da análise de três níveis de concentração dentro do intervalo de linearidade estabelecido. Analisando as Tabelas 11 e 12, vê-se que tanto os valores médios de cada nível de concentração, quanto para a média de todos os níveis, encontram-se muito próximas e o desvio não excedeu 5%, conforme recomenda a RE 899<sup>9</sup>.

Tabela 11: Resultados obtidos nos três níveis no estudo da exatidão para formulação 4.

Níveis	Concentração Teórica	Concentração Experimental	Exatidão
60%	60,10	60,44	100,60
100%	100,14	100,58	100,44
140%	140,23	140,97	100,53
		<b>Média</b>	<b>100,52</b>
		<b>DPR</b>	<b>0,06</b>

Tabela 12: Resultados obtidos nos três níveis no estudo da exatidão para formulação 5.

Níveis	Concentração Teórica	Concentração Experimental	Exatidão (%)
60%	60,05	60,56	100,85
100%	100,13	100,85	100,72
140%	140,15	140,96	100,58
		<b>Média (%)</b>	<b>100,72</b>
		<b>DPR (%)</b>	<b>0,09</b>

Assim, entende-se que o método é capaz de medir exatamente as concentrações de atenolol para diferentes formulações dentro da faixa de linearidade estabelecida.

## 4.2. TESTES

### 4.2.1. Determinação do Peso Médio

Os valores referentes ao peso médio do conteúdo, e ao Desvio Padrão Relativo (DPR) encontram-se na Tabela 4. Todas as amostras cumpriram o teste para 20 unidades, pois estão de acordo com as especificações farmacopeicas<sup>21,42</sup>, as quais preconizam que não mais que duas unidades podem estar fora dos limites de aceitação ( $\pm 10\%$  para PM < 300 mg).

Tabela 4: Resultados do Peso Médio do conteúdo de cada formulação, e seus respectivos DPRs.

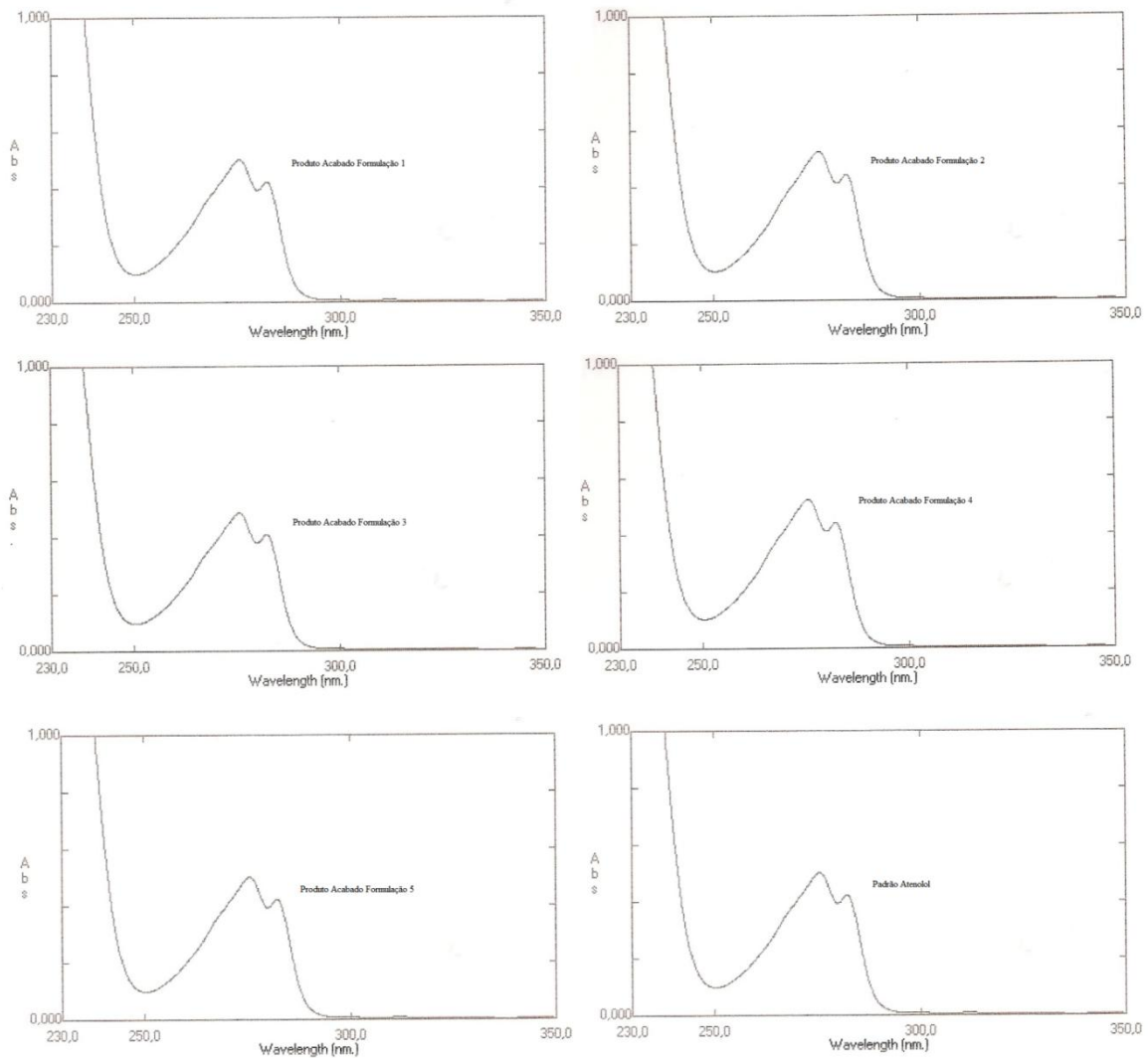
	Peso Médio Conteúdo (mg)	DPR (%)
Formulação 1	145,55	1,28
Formulação 2	159,39	4,69
Formulação 3	105,34	1,60
Formulação 4	117,30	1,80
Formulação 5	160,66	2,55

Como nenhuma cápsula de ambas as formulações testadas ficou fora da especificação, não se fez necessária apresentação dos dados brutos. Uma vez que este é um dos poucos testes realizados nas farmácias magistrais, e não devem ser liberadas cápsulas fora destas especificações, este resultado já era esperado. Outra análise que pode ser feita através deste teste de controle de qualidade – e geralmente avaliada pelas farmácias - é o valor do DPR. Usualmente, cada farmácia adota um valor de corte para aprovar ou não seu lote, sendo não superior a 5%. A escolha correta dos excipientes e o cálculo da quantidade necessária destes para o enchimento das cápsulas é um ponto crucial para os processos de produção e de controle de qualidade, pois eles irão auxiliar na boa distribuição do insumo ativo e, portanto, na uniformidade de dose do produto acabado. Segundo ROSA *et al*<sup>36</sup>, como o enchimento das cápsulas se dá por gravidade, o fluxo do pó é um aspecto importante, pois quanto mais facilmente o pó escoar, melhor será realizada esta etapa do processo.

### 4.2.2. Identificação

Comparando os espectros no UV de todas as formulações presentes na Figura 4, conclui-se que todas são compatíveis com o padrão de Atenolol, tratando-se da mesma substância.

Figura 4: Espectros UV das formulações e do padrão de atenolol.



Este controle de qualidade não é usualmente feito em farmácias, dada a necessidade do espectrofotômetro. No entanto, o que pode e deve ser feito pelo farmacêutico, é adquirir as matérias-primas em estabelecimento confiável e supervisionar todo o processo de aquisição das mesmas. É primordial que seja feita qualificação dos fabricantes e fornecedores, assegurando que a entrega dos produtos seja acompanhada do certificado de análise emitido pelo responsável, verificando o atendimento às especificações estabelecidas (grau farmacêutico), conforme recomenda a RDC de Boas Práticas de Manipulação<sup>10</sup>. Segundo o Guia da Prática da Farmácia Magistral, ao adquirir uma matéria-prima de um fornecedor, e transformá-la em medicamento, o farmacêutico assume toda a responsabilidade da qualidade do produto perante o consumidor<sup>22</sup>.

### 4.2.3. Doseamento

Os teores obtidos para as cinco formulações variaram entre 90,00 e 102,65%, como pode ser observado na Tabela 5. Todas formulações encontram-se dentro do limite recomendado de 90 a 110% e, portanto, passam no teste. A partir do resultado do doseamento, pode-se fazer uma avaliação positiva do processo de pesagem, visto que os pools do conteúdo continham a quantidade esperada de insumo ativo.

Tabela 5: Resultados do doseamento para cada formulação, incluindo teor por replicata, teor médio e DPR.

	Replicata	Concentração Experimental (µg/mL)	Concentração Teórica (µg/mL)	Teor (%)	Teor Médio (%)	DPR (%)
Formulação 1	1	105,13	105,48	99,67	100,74	1,35
	2	99,62	99,33	100,29		
	3	79,27	77,51	102,27		
Formulação 2	1	101,64	99,40	102,25	102,65	1,12
	2	101,18	99,44	101,75		
	3	90,35	86,92	103,95		
Formulação 3	1	93,24	105,60	88,30	90,00	1,86
	2	90,62	100,68	90,01		
	3	59,04	64,42	91,65		
Formulação 4	1	103,31	100,24	103,06	102,62	0,39
	2	102,76	100,22	102,53		
	3	102,39	100,12	102,27		
Formulação 5	1	102,34	101,05	101,28	98,86	2,28
	2	97,12	100,32	96,81		
	3	98,91	100,42	98,50		

### 4.2.4. Uniformidade de Dose Unitária

Conforme a FB5<sup>21</sup>, todas formulações passam no teste, pois apresentaram valor de aceitação (VA) abaixo de 15. A Formulação 4 apresentou F de 1,032, fora do intervalo preconizado de 0,970 a 1,030, e necessitou de correção. Os resultados de uniformidade de dose podem ser vistos na Tabela 6.



Tabela 6: Resultados da Uniformidade de Dose Unitária.

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4	Formulação 5
	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)	Teor (%)
Cápsula 1	103,73	104,31	89,63	105,36	105,44
Cápsula 2	104,34	106,60	90,81	104,59	100,05
Cápsula 3	100,14	104,65	89,61	101,33	104,40
Cápsula 4	100,91	104,58	93,08	103,25	101,91
Cápsula 5	96,52	107,22	94,57	104,98	101,54
Cápsula 6	100,27	103,04	89,64	102,29	101,16
Cápsula 7	103,71	104,49	88,91	107,47	99,68
Cápsula 8	101,07	104,55	90,63	96,72	96,89
Cápsula 9	101,85	108,40	90,97	100,37	94,84
Cápsula 10	100,34	107,97	92,74	99,03	95,96
<b>Média</b>	102,74	105,19	91,06	102,54	100,19
<b>DPR</b>	2,21	1,17	1,67	3,17	3,47
<b>F</b>	0,98	0,97	0,99	1,032	0,99
<b>VA</b>	6,68	6,65	10,14	7,54	6,94

A mistura e a homogeneização são processos críticos na fabricação de uma forma farmacêutica sólida para que ela atenda aos requisitos de uniformidade de conteúdo, segundo Le Hir<sup>23</sup>. O teste de uniformidade de dose garante que a dose que está sendo declarada corresponde à realidade. Uma heterogeneidade na mistura influencia não apenas na eficácia do medicamento - ao não promover as concentrações plasmáticas desejadas para ação - como na segurança do medicamento, pois uma sobredosagem pode ultrapassar a janela terapêutica, colocando em risco a saúde do paciente.

#### 4.2.5. Dissolução

##### 4.2.5.1. Definição das Condições de Análise

Tanto a FB5, como a USP 34 preconizam a determinação da quantidade de fármaco dissolvido por CLAE, considerando que a absorvância do atenolol é baixa no UV e, consequentemente, estaria fora dos limites de quantificação no teste de dissolução. Optou-se por inicialmente testar o doseamento por CLAE, com intuito de verificar a adequabilidade do método ao fármaco, dada a falta de um dos reagentes necessários para o preparo da fase móvel.

Inicialmente, empregou-se a fase móvel descrita na FB5, entretanto sem adição de dibutilamina, o que resultou em pico assimétrico, conforme se pode observar na Figura 5. Frente a isso, adicionou-se à fase móvel dietilamina (outra amina secundária amplamente empregada para o mesmo propósito) nas mesmas proporções de dibutilamina preconizadas, a fim de ajustar a simetria do pico. No entanto, o pH final resultante ultrapassava a faixa recomendada para coluna C18 (pH entre 3 e 7). Realizando o ensaio com as cápsulas, as amostras analisadas (formulações 1 e 2) apresentaram divergência na dissolução, visto que em ambos testes algumas cestas apresentaram pó retido, enquanto outras estavam vazias ao término do ensaio. Frente a isso, a fase móvel testada foi a preconizada pela USP 34, a qual recomenda adição da dibutilamina na fase aquosa antes do ajuste do pH 3 com ácido fosfórico. Alternativamente, utilizou-se dietilamina, outra amina secundária amplamente empregada para o mesmo propósito. Conforme Figura 6, a presença de 0,2% de dietilamina promove picos mais simétricos além de reduzir o tempo de retenção. Após estes testes aplicou-se o método da USP 34 modificado à dissolução das cápsulas, tendo como critérios de aceitação a liberação  $\geq 85\%$  de liberação.

Figura 5: Cromatograma obtido para 10 $\mu$ g/mL de atenolol com fase móvel preconizada pela FB5 sem dibutilamina. O tempo de retenção foi de 23,59 minutos.

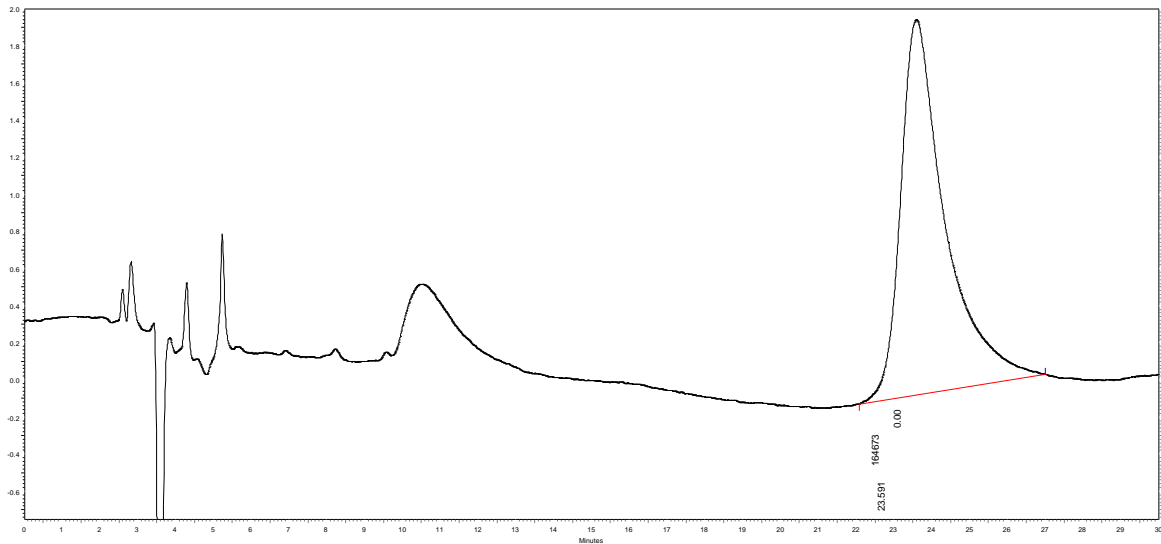
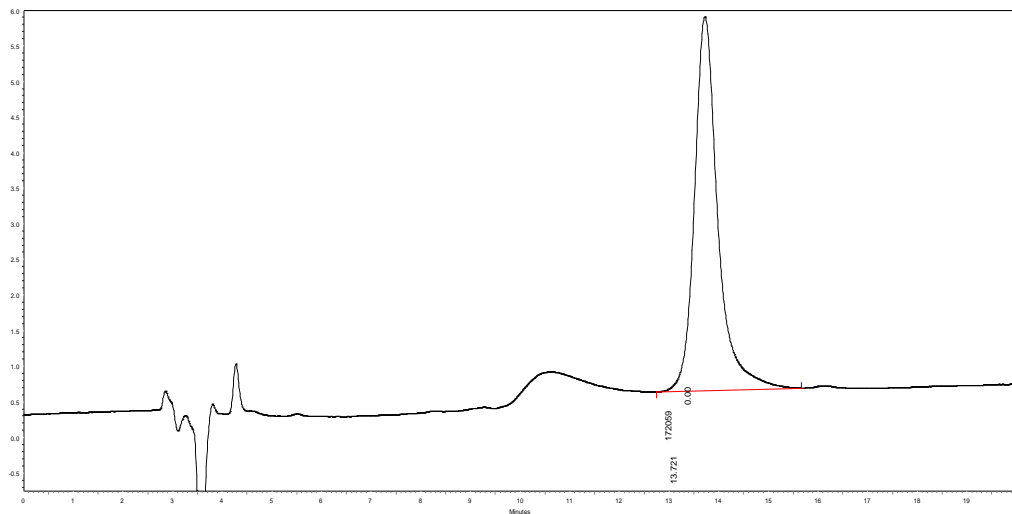


Figura 6: Cromatograma obtido para 10 µg/mL de atenolol com fase móvel preconizada pela USP 34, utilizando 0,2% de dietilamina; O tempo de retenção foi de 13,72 minutos.



#### 4.2.5.2. Resultados

Aplicando o método adaptado, as amostras apresentaram 2, 3, 4 e 5 apresentaram bons resultados na dissolução, pois atingiram o percentual mínimo de liberação preconizado e, nenhuma formação de grumos foi observada nas cubas. Já na formulação 1, os aglomerados se formaram na dissolução de três cápsulas, e a cápsula de uma das cuba apresentou teor abaixo dos 85% preconizados pela USP 34. Sendo assim, a formulação 1 foi reprovada neste teste.

Tabela 7: Resultados do testes de dissolução. \*unidades abaixo da especificação preconizada para o teste.

Cuba	Formulação 1		Formulação 2		Formulação 3		Formulação 4		Formulação 5	
	%	Média	%	Média	%	Média	%	Média	%	Média
1	92,85	93,01	99,83	100,05	95,02	94,80	99,29	100,73	100,45	100,73
	93,17		100,27		94,57		100,15		101,02	
2	89,51	90,15	102,28	102,01	90,44	90,58	93,87	97,67	98,09	97,67
	90,79		101,74		90,72		94,03		97,26	
3	90,89	90,68	104,00	103,88	95,47	94,85	99,82	98,03	97,60	98,03
	90,48		103,76		94,23		100,39		98,46	
4	86,98	86,98	103,56	104,05	93,75	93,68	102,93	98,86	98,86	98,86
	85,51		104,54		93,61		103,00		98,74	
5	89,27	89,27	103,72	104,38	90,48	90,94	98,45	96,91	96,91	96,91
	89,60		105,05		91,40		98,23		96,54	
8	76,06	75,89*	101,73	101,78	89,93	89,86	101,91	100,47	100,23	100,47
	75,89		101,83		89,78		102,43		100,47	
<b>Média</b>		87,58		102,69		92,45		99,54		98,72
<b>DPR</b>		6,95		1,65		2,43		3,09		1,54

Os ensaios de dissolução *in vitro* se mostram como meio importante de caracterização da qualidade biofarmacêutica de uma forma farmacêutica sólida oral, como as cápsulas, possibilitando o controle da qualidade farmacêutica e o estabelecimento de correlações com os dados obtidos *in vivo*<sup>25</sup>. Como a absorção do fármaco depende, entre outros fatores, da sua liberação, dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas, qualquer fator que altere estes processos poderá afetar diretamente a biodisponibilidade, expressa pela quantidade de fármaco absorvido e velocidade do processo de absorção<sup>19</sup>. Com isso, entende-se que o excipiente contido na formulação 1 não proporciona boas condições para liberação do fármaco, não devendo a mesma ser indicada.

#### 4.3. ANÁLISE DAS FORMULAÇÕES

Os excipientes são parte fundamental na formulação dos medicamentos, uma vez que exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado<sup>1</sup>. Desta forma, estudos como este, envolvendo os excipientes são parte importante no desenvolvimento e análise de uma formulação, visto que para manter a eficácia de um medicamento, todos os componentes da formulação devem ser compatíveis.

A partir dos resultados obtidos nos testes de controle de qualidade realizados, a formulação 1 foi a única que não obteve desempenho satisfatório, dada sua performance na dissolução. Ela é composta por um excipiente pré-formulado (Celulomax<sup>®</sup>), que é uma mistura de Aerosil<sup>®</sup>, amido pré-gelatinizado e Microcel<sup>®</sup>, conforme o fabricante<sup>20</sup>. Como o fabricante não disponibiliza os percentuais de cada excipiente, não é possível avaliar se estão sendo empregados nas concentrações recomendadas. No entanto, analisando os três excipientes, pode-se inferir que o Aerosil<sup>®</sup> esteja sendo utilizado em uma concentração acima da faixa normal e, a incompatibilidade se deu devido ao dióxido de silício ser bastante hidrofóbico, enquanto o atenolol é muito hidrossolúvel. Ainda segundo o fabricante, foram realizados testes de peso médio e uniformidade de doses unitárias e, estes se mostraram de acordo<sup>20</sup> – corroborando com os achados para a formulação 1 nestes quesitos. Porém, como a absorção do fármaco está diretamente ligada à sua dissolução e, alterações neste processo, como a liberação apenas parcial devido a um fluxo ruim, podem afetar diretamente a biodisponibilidade<sup>19</sup>, este aspecto deveria ter sido previamente avaliado. Um importante fator a ser considerado na formulação dos pós para enchimento de cápsulas gelatinosas duras é a ausência de adesão, ou seja, a mistura não deve aderir para facilitar o seu escoamento<sup>36</sup>. Foi observado que, de todas as formulações propostas, a formulação 1 apresentou os piores

resultados para as cápsulas no teste de dissolução. Como foi observada a formação de grumos, ficando pó retido nas cápsulas e no fundo da cuba, conclui-se que esta formulação não promove bom escoamento deste fármaco e, portanto, não deve ser indicada às demais farmácia.

As demais formulações estiveram dentro do preconizado em todos os ensaios realizados, indicando que os excipientes conferiram boas propriedades e são compatíveis com o insumo ativo, podendo ser indicadas às demais farmácias. Comparando as composições, nota-se que todas contêm celulose, inclusive a formulação 1. A celulose microcristalina é amplamente utilizada na fabricação de formas farmacêuticas sólidas de uso oral, incluindo cápsulas magistrais, nestas atuando principalmente como diluente<sup>37</sup>. A lactose foi utilizada como excipiente majoritário em duas formulações, atuando como diluente, fato que se mostrou positivo. Estudos apontaram que a lactose começa a apresentar sintomas em pessoas com intolerância após a ingestão de 3g<sup>5</sup>, de modo que na concentração que se encontram, não devem causar efeitos adversos nos pacientes. Dadas suas concentrações nas formulações 2, 4 e 5, o dióxido de silício (ou Aerosil<sup>®</sup>) aparece como deslizante, e o estearato de magnésio como lubrificante<sup>37</sup>. A povidona e o amido são utilizados como veículo<sup>37</sup> nas formulações 3 e 4, respectivamente. Na formulação 4, ainda tem-se a presença de um agente molhante, o lauril sulfato de sódio<sup>37</sup>. Nenhum dos excipientes supracitados apresenta incompatibilidades entre si<sup>37</sup>.

Os excipientes que compõem as formulações 2 e 5, bem como suas quantidades, são iguais. Desta forma, é possível avaliar que, mesmo que produzidas em farmácias diferentes e, o processo sendo realizado por profissionais diferentes, as cápsulas com esta formulação mantêm seus bons resultados. Isso prova que adotar uma formulação padrão confiável é fator importante na manipulação de um medicamento magistral e, que esta pode conferir qualidade ao produto na ausência dos testes rotineiros que a estrutura e o capital destas farmácias não podem oferecer.

## 5. CONCLUSÕES

Os testes aplicados às formulações possibilitaram a realização de controle de qualidade amplo e adequado e, a avaliação das mesmas. Analisando individualmente cada formulação, concluiu-se que as formulações 2, 3, 4 e 5 seriam adequadas para indicação às demais farmácias magistrais. Ficou clara também a importância de adotar uma formulação padrão confiável para obtenção de um produto de qualidade nestes estabelecimentos.

A validação deste método analítico - que contemplou linearidade, precisão e exatidão - possibilitou afirmar que o mesmo é uma ferramenta eficiente para o controle de qualidade de cápsulas de atenolol 20 mg, de maneira segura e confiável analiticamente.

Por fim, é importante ressaltar a necessidade da elaboração de monografias específicas para cada forma farmacêutica. As cápsulas não são formas farmacêuticas exclusivas do setor magistral, as quais precisam ter controle de qualidade previsto em farmacopeias e demais compêndios oficiais. A validação destas metodologias agrega legitimidade ao processo, tanto por facilitar e padronizar a aplicação dos testes, como para garantir que os resultados obtidos são fidedignos.

## 6. REFERÊNCIAS

1. ALLEN, L. V. JR.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
2. ANFARMAG. Associação Nacional de Farmacêuticos. Histórico da Entidade. Disponível em: <http://www.anfarmag.com.br/historico> Acesso em: 30 maio 2015.
3. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta ao Banco de Dados, Produtos Registrados das Empresas de Medicamentos e Hemoderivados. Disponível em: [http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta\\_Produto/consulta\\_medicamento.asp](http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp) Acesso em: 30 maio 2015.
4. BARRET, A. M; HULL, R. LECOUNT, D. J.; SQUIRE, C.J.; CARTER, J. Alkanolamine derivatives. *The Patent Office London*. GB 1285038, Imperial Chemical House Limited: England, 1970
5. BEDINE M. S.; BAYLESS T. M. Intolerance of small amounts of lactose by individuals with low lactase levels. *Gastroenterology*. v. 65, p. 735–743, 1973.
6. BONFILIO, R.; EMERICK, G. L.; JÚNIOR, A. N.; SALGADO, H. R. N.; Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade. *Revista Baiana de Saúde Pública*. v.34, n.3, p. 653-664, 2010.
7. BORTOLOTTI, L. A.; COLOMBO, F. M. Adrenergic betablockers. *Revista Brasileira Hipertensão* v.16 p. 215-220, Set 2009.
8. BOYD R. A.; CHIN S. K.; DON-PEDRO O.; WILLIAMS R. L.; GIACOMINI K. M. The pharmacokinetics of the enantiomers of atenolol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. v. 45 ed. 4 p. 403-410, Abr 1989.

9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RE nº 899**, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 2003.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução **RDC nº 67**, de 8 de Outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, 2007.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União. **Nota Técnica nº 240**, de agosto de 2013.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010**. 2. Ed. Brasília, 2010.
13. BRITO, N. M.; JUNIOR, O. P. A.; POLESE, L.; RIBEIRO, M. L. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. *Pesticidas: Revista de Ecotoxicologia e Meio Ambiente*, v. 13 p. 129-146, Jan/Dez 2003.
14. BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12<sup>a</sup>. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012.
15. CHU, Teresa. Gender Differences in Pharmacokinetics. *US Pharmacist*, 2014.
16. CONSOLIM-COLOMBO F. M.; IRIGOYEN M. C.; KRIEGER E. M. Sistema Nervoso Simpático e Hipertensão Arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*. v. 12, ed. 4, p. 251-255, 2006.
17. DE CASTRO, R. A. E. **Antagonistas Adrenérgicos Selectivos Beta 1**: Estrutura do Atenolol. Coimbra, 2006. Dissertação (Doutorado) Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia, especialidade de Química Farmacêutica.



18. DRAGER, L. F.; BORTOLOTTO L. A.; KRIEGER, E. M.; LORENZI, G. F. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. v. 53 p. 64–69, Nov 2009.
19. DRESSMAN, J.B; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharmacological Reviews*. v.15, n.1, p.11-22, 1998.
20. EMBRAFARMA. Linha de excipientes CELULOMAX<sup>®</sup>. Disponível em:  
<http://www.embrafarma.com.br/novo/modules/pdf/6c29793a140a811d0c45ce03c1c93a28.pdf>  
Acesso em: 05/06/2015
21. FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010.
22. FERREIRA, A. O. **Guia prático de farmácia magistral**. Juiz de Fora: Ortopharma, 2000.
23. LE HIR. **Noções de farmácia galênica**. São Paulo: Andrei, 1997.
24. MA Y. C.; HUANG, X. Y. Novel signaling pathways throug the adrenergic receptors. *Trends Cardiovasc Med*. Ed 12 p. 46-49, 2002.
25. MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.
26. MANCILHA-CARVALHO, J. J.; SILVA, N. A. S. Os Yanomami no INTERSALT. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v.80, ed.3, Mar 2003.
27. MASON W. D.; WINER N.; KOCHAK G.; COHEN I.; BELL R. Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. v. 25 ed. 4 p. 408-415, 1979.

28. MATERSON B. J.; REDA D. J.; CUSHMAN W. C.; et al. Single-drug therapy for hypertension in men - a comparison of six antihypertensive agents with placebo. *The New England Journal of Medicine*. ed. 328 p. 914-921, Abr 1993.
29. MEYERFREUND, D. **Estudo da Hipertensão Arterial e de outros fatores de risco cardiovascular nas comunidades indígenas do Espírito Santo – BR**. Vitória, 2006. Dissertação (Doutorado) Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas.
30. PEREIRA A. C.; SERVILIERI K. M. **Um estudo de caso sobre a mensuração dos custos em uma farmácia de manipulação**. CONGRESSO INTERNACIONAL DE CUSTOS. Santa Catarina, 2005.
31. PORTAL SAÚDE. Ministério da Saúde. Elenco oficial dos medicamentos disponibilizados pela rede própria do Programa Farmácia Popular do Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/20/elenco-fp1-20-08-12.pdf> Acesso em: 31 maio 2015.
32. PSATY B. M.; SMITH N. L.; SISCOVICK D. S.; Koepsell TD, WEISS N. S.; HECKBERT S. R.; LEMAITRE R. N.; WAGNER E. H.; FURBERG C. D. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*, v. 277 ed. 9 p. 739-745, 1997.
33. RANG H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 7<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
34. RIBANI, M.; BOTTOLI C. B. G.; COLLINS C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO, L. F, C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27 p. 771-780, Set/Out 2004
35. RIBEIRO A. L. A. A. **Resolução RDC N°33/ANVISA/MS: uma análise crítica do roteiro de inspeção para farmácias com manipulação**. Rio de Janeiro, 2003. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal Fluminense, Departamento de Engenharia de Produção.

36. ROSA, M.; FLORES, F. C.; BECK R. C. R.; ADAMS, A. I. H.; SILVA, C. B. Influência do processo de mistura de pós na preparação Magistral de cápsulas de ibuprofeno. *Revista Saúde Santa Maria*. v. 36, n. 2, p. 7-18, 2010.
37. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6<sup>a</sup> ed. Chicago: Pharmaceutical Press, 2009.
38. SANJULIANI, A. F. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. *Revista da SOCERJ*, v. 15, Out/Nov/Dez 2002.
39. SICA, D. A.; BLACK, H. R. Pharmacologic Considerations in the Positioning of  $\beta$  – Blockers in Anti hypertensive Therapy. *Current Hypertension Reports*, v. 10 p. 330 – 335, Out 2008.
40. SILVA R. F.; NASCIMENTO F. A.P.; MENDONÇA D.C. **Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro**: uma abordagem sobre o setor magistral. SIMPÓSIO DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO. Brasil, 2006.
41. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 95 p. 1-51, 2010.
42. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 34 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.
43. WEINBERGER M. H.; COHEN S. J.; MILLER J. Z.; LUFT F. C.; GRIM C. E.; FINEBERG N. S. Dietary Sodium Restriction as Adjunctive Treatment of Hypertension. *The Journal of the American Medical Association*. v. 259, p. 2561-2565, 1988.
44. WHELTON P. K.; APPEL L. J.; ESPELAND M. A.; APPELGATE W. B.; ETTINGER W. H. J.; KOSTIS J. B.; KUMANYIKA S; LACY C. R.; JOHNSON K. C.; FOLMAR S.; CUTLER J. A. Sodium Reduction and Weight Loss in the Treatment of Hypertension in Older persons: A randomized Controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *The Journal of the American Medical Association*. v. 279 ed. 11 p. 839-846, 1998.