



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



## AValiação Biofarmacêutica de Comprimidos de Atenolol 25mg nas Apresentações de Referência, Genérico e Similar

Christopher Feistel Martins  
Giane Márcia Corrêa

### INTRODUÇÃO

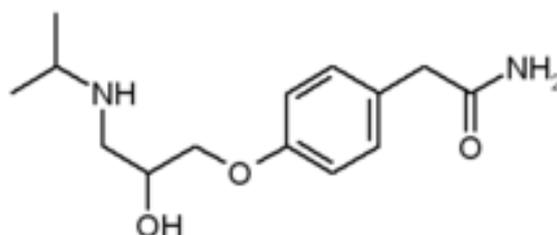
O atenolol é um agente betabloqueador anti-hipertensivo e antianginoso indicado principalmente no tratamento da hipertensão arterial, da angina pectoris e de arritmias cardíacas. Este fármaco age bloqueando os efeitos estimulantes (agonistas) dos neurotransmissores simpáticos, competindo pela ligação nos receptores beta e, por consequência, diminui a frequência cardíaca (bloqueio  $\beta_1$ ), a pressão arterial (possivelmente por diminuir o débito cardíaco e a inibição da liberação de renina pelos rins). Funciona também como antianginoso por diminuir a demanda de oxigênio pelo miocárdio. Pode, em altas concentrações, diminuir a função pulmonar (bloqueio  $\beta_2$ ) (CAETANO, 2005).

Fármacos bloqueadores de receptores adrenérgicos inibem a capacidade do neurotransmissor ou outras aminas simpatomiméticas de interagir com seus receptores. Os bloqueadores seletivos de receptores adrenérgicos  $\beta_1$  antagonizam as ações da adrenalina e da noradrenalina sobre o coração, possuem menos ações sobre os receptores adrenérgicos ( $\beta_2$ ) do músculo liso brônquico e não bloqueiam as respostas vasoconstritoras mediadas pelos receptores alfa (GOODMAN & GILMAN, 2003).

O atenolol (Figura 1) corresponde quimicamente ao 2-[4-[2-hidroxi-3-(1-metiletilamino)propoxi]fenil]etanamida, apresenta fórmula molecular  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ . Sob a forma de comprimidos,



contém no mínimo 90,0 % e, no máximo, 110,0 % da quantidade declarada de  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  (WIKIPEDIA, 2007; FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 2005). Apresenta-se como um pó branco ou quase branco; parcialmente solúvel em água, solúvel em álcool desidratado, pouco solúvel em diclorometano e praticamente insolúvel em éter (PARFITT *et al.*, 1999). Possui peso molecular de 266,3 g e apresenta ponto de fusão entre 150 e 152 °C, pKa 9,6 e pH de 7 a 8 (BUDAVARI *et al.*, 1996).



**Figura 1.** Fórmula estrutural do atenolol (WIKIPEDIA, 2007).

Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000). Podem ser fabricados e comercializados em diversas formas geométricas, sua obtenção ocorre através dos métodos de compressão e modelagem (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1975).

Existem muitas vantagens em administrar medicamentos na forma farmacêutica de comprimidos, destacam-se, o menor custo, conservação mais garantida e maior estabilidade,



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



administração em dose única e exata do fármaco e grande precisão na dosagem (BANKER; ANDERSON, 2001).

O controle de qualidade objetiva verificar se o produto está em conformidade com as especificações farmacopéicas. A não conformidade representa um somatório de atribuições para a empresa, que podem resultar em prejuízo e perda da credibilidade e para o paciente a falta de qualidade do medicamento, ocasionando transtornos como o comprometimento do tratamento e, conseqüentemente, riscos a saúde.

No mercado farmacêutico brasileiro, vários laboratórios comercializam produtos a base de atenolol, na forma de comprimidos nas concentrações de 25, 50 e 100 mg. Fatores econômicos tornam interessante a utilização das apresentações genérico e similar como alternativa aos medicamentos de referência, desde que se garantam segurança e eficácia equivalentes. Assim, o objetivo geral deste trabalho consistiu na avaliação biofarmacêutica de comprimidos de atenolol 25 mg por meio de ensaios físicos e físico-químicos de controle de qualidade, uma vez que os mesmos podem fornecer indicações importantes sobre a qualidade destes medicamentos, determinando, se existentes, diferenças entre as três apresentações.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Os comprimidos utilizados para a realização deste trabalho foram adquiridos em uma drogaria localizada na cidade de Ijuí/RS. Foram adquiridos 60 comprimidos de atenolol 25 mg em cada uma de suas apresentações. As amostras foram identificadas e denominadas por letra maiúscula: R para referência; G para genérico e S para similar; Todos os testes foram realizados em triplicata.



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



Os equipamentos utilizados foram: balança analítica OHAUS modelo AS200S; friabilômetro Nova Ética Modelo 300.1; durômetro Nova Ética modelo 298; desintegrador Nova Ética modelo 301 AC; chapa de aquecimento Velp Científica RC; agitador mecânico Quimis; espectrofotômetro FEMTO 700 Plus. A matéria-prima atenolol usada como substância química de referência (SQR) foi adquirida da distribuidora Galena, com grau de pureza 99,6%. O solvente utilizado foi o metanol, da Merck.

## Curva de calibração

Para a quantificação do atenolol nos comprimidos, pesou-se, exatamente, 0,25 g de atenolol, transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL, completando-se o volume com metanol. A seguir, retiraram-se alíquotas de 5,0; 10,0; 15,0; 20,0 e 25,0 mL, respectivamente, que foram diluídas em balões volumétricos de 25 mL, obtendo-se concentrações de 40; 80; 120; 160 e 200 µg/mL. A leitura das absorvâncias das amostras foi realizada por espectrofotometria na região do ultravioleta a 275 nm, utilizando-se metanol como branco. O mesmo procedimento foi repetido por três dias consecutivos. Os dados obtidos foram analisados utilizando-se o programa Excel 7.0 que também foi empregado na determinação das equações da reta e no cálculo do valor do coeficiente de correlação de Pearson ( $R^2$  ou  $r$ ).

## Teor de Substância Ativa

A determinação do teor de atenolol nos comprimidos foi realizada através de espectrofotometria na região do ultravioleta, utilizando-se metanol como solvente e o comprimento de onda de 275 nm.



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



Pesou-se e triturou-se 20 comprimidos de cada amostra, cujo pó foi misturado até total homogeneidade. Transferiu-se quantidade de pó equivalente a 0,25 g de atenolol para balão volumétrico de 50 mL e adicionou-se 30 mL de metanol. Aqueceu-se a suspensão resultante a 60 °C por 10 minutos agitando-se ocasionalmente e, após, agitou-se mecanicamente por 15 minutos. Resfriou-se e o volume foi completado com metanol. Procedeu-se a homogeneização e a filtração. Coletou-se uma alíquota de 4 mL que foi transferida para balão volumétrico de 25 mL, completou-se o volume com metanol e obteve-se concentração final de 80 µg/mL. Preparou-se solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. Calculou-se a quantidade de atenolol nos comprimidos a partir das leituras obtidas e de acordo com a monografia do fármaco, comprimidos de atenolol devem possuir entre 90 e 110 % de teor de princípio ativo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV, 2005).

## **Uniformidade de Conteúdo**

Neste teste, procedeu-se a análise individual de 10 comprimidos, previamente pulverizados e diluídos em metanol na concentração final de 80 µg/mL. O fármaco foi quantificado por espectrofotometria na região UV nas mesmas condições utilizadas no doseamento. Este ensaio foi realizado conforme especificações da Farmacopéia Brasileira IV (1988) e *British Pharmacopoeia* (2001).

## **Peso Médio**

Foram pesados, individualmente, 20 comprimidos de cada amostra. Após determinação dos pesos individuais foram calculados o peso médio, o desvio padrão, o coeficiente de variação, o limite



inferior e o limite superior de confiança. Os resultados obtidos foram comparados às especificações da *British Pharmacopoeia* (2001).

## **Dureza**

A avaliação da dureza foi realizada de acordo com o método dureza, descrito na Farmacopéia Brasileira IV (1988). A partir dos resultados obtidos, calculou-se a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação das amostras.

## **Friabilidade**

A determinação da friabilidade das amostras foi executada em friabilômetro, conforme teste descrito na Farmacopéia Brasileira IV (1988). Foram testados 20 comprimidos de cada amostra.

## **Tempo de Desintegração**

No ensaio de desintegração as amostras seguiram as especificações da *The United States Pharmacopeia* (1999).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na obtenção da curva de calibração foram utilizadas cinco concentrações de atenolol, SQR, e suas respectivas absorbâncias, traçada em metanol, a 275 nm (Fig. 2). A equação da reta definida foi  $y = 0,024x + 0,0549$  e  $R^2$  na solução de metanol foi de 0,9979, indicando a linearidade do método.



**Figura 2.** Curva de calibração para o atenolol em solução de metanol, no intervalo de

concentração de 40 a 200  $\mu\text{g/mL}$ , leitura em 275 nm.

Os resultados de peso médio (Tabela 1) indicam que os comprimidos das três amostras cumpriram com as especificações propostas pela *British Pharmacopoeia* (2001), na qual comprimidos cujo valor nominal declarado de peso estiver compreendido entre 80 e 250 mg, o limite de variação permitido é de  $\pm 7,5\%$ . Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou a baixo do dobro das porcentagens indicadas. Dentre as amostras avaliadas, os comprimidos da amostra S apresentaram o maior coeficiente de variação, 1,71%; as amostras R e G, 1,08% e 0,86%, respectivamente.

**Tabela 1.** Resultados obtidos nas determinações de peso médio dos comprimidos contendo 25 mg de atenolol, apresentações R, G e S.

Comprimidos	Amostra R Peso comprimido (g)	Amostra G Peso comprimido (g)	Amostra S Peso comprimido (g)
1	0,1047	0,1528	0,1105
2	0,1032	0,1543	0,1067
3	0,1050	0,1522	0,1104
4	0,1045	0,1524	0,1119



5	0,1033	0,1526	0,1097
6	0,1028	0,1535	0,1096
7	0,1049	0,1527	0,1087
8	0,1043	0,1522	0,1091
9	0,1030	0,1525	0,1076
10	0,1040	0,1524	0,1097
11	0,1039	0,1569	0,1068
12	0,1028	0,1525	0,1057
13	0,1047	0,1539	0,1095
14	0,1021	0,1532	0,1055
15	0,1041	0,1518	0,1103
16	0,1030	0,1534	0,1091
17	0,1003	0,1522	0,1086
18	0,1028	0,1530	0,1120
19	0,1041	0,1563	0,1071
20	0,1035	0,1530	0,1103
Média	0,1035	0,1531	0,1089
DP	0,0011	0,0013	0,0018
C.V. %	1,08	0,86	1,71
LI	0,0957	0,1416	0,1007
LS	0,1112	0,1645	0,1170

DP – desvio padrão; C.V. – coeficiente de variação; L.I – limite inferior – L.S – limite superior.

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos nos testes para a determinação da friabilidade, da dureza, do tempo de desintegração e do teor de principio ativo das amostras R, G e S. Nos testes de resistência mecânica, friabilidade e dureza, verificou-se que os comprimidos estão de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV (1988), na qual os valores para a friabilidade devem ser inferiores a 1,5 % de perda do seu peso e a dureza deve ser superior a 3 Kgf.

A importância da verificação da determinação da friabilidade é avaliar a resistência do comprimido em relação a perda de peso quando este é submetido a choques mecânicos, que possam ocorrer durante os processos industriais ou ações do cotidiano, tais como armazenamento e manuseio pelo paciente.

Por outro lado, o comprimido deve apresentar dureza adequada para evitar interferências no tempo de desintegração e dissolução. A determinação da dureza é útil para verificar a importância



potencial das variáveis de formulação e de processamento sobre as propriedades biofarmacêuticas de comprimidos e como procedimento de controle para avaliar a reprodutibilidade da qualidade dos comprimidos durante a produção (AULTON, 2005).

**Tabela 2.** Resultados obtidos nos testes físicos e físico-químicos dos comprimidos de atenolol 25 mg nas apresentações R, G e S.

Amostra (n=3)	Friabilidade (%)	Dureza (Kgf ± DP)	Tempo de Desintegração (segundos)	Teor de princípio ativo (%)
R	0,17	3,8 ± 0,4830	12	101,70
G	0,06	4,1 ± 0,5676	10	98,90
S	0,01	4,3 ± 0,5296	8	120,20

DP – desvio padrão da média

Em relação ao tempo de desintegração, todas as amostras apresentaram um desempenho semelhante e cumprem com as especificações preconizadas pela *The United States Pharmacopeia* (1999). A desintegração afeta diretamente a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade e ação terapêutica do fármaco. Sendo assim, para que o princípio ativo fique disponível para ser absorvido e exerça sua ação farmacológica é necessário que ocorra a desintegração do comprimido em partículas menores, o que aumenta sua superfície de contato com o meio de dissolução, favorecendo as suas propriedades farmacológicas.

O ensaio para a determinação do teor de princípio ativo seguiu as especificações da Farmacopéia Brasileira IV (2005). Conforme os resultados apresentados na Tabela 2, as amostras R e G cumpriram com o teste, ficando em concordância com as especificações da literatura. Porém, a amostra S apresentou teor de 120,20 % de princípio ativo, sendo este um valor que está acima do estabelecido na monografia oficial do fármaco, que é de 90 - 110%, não cumprindo com as exigências farmacopéicas.



A administração de um medicamento com concentração de princípio ativo acima da concentração declarada em sua fórmula pode representar um sério risco de intoxicação para o paciente. Por outro lado, o medicamento com um teor de princípio ativo abaixo da concentração indicada na fórmula do mesmo resultará em falha terapêutica, comprometendo assim o tratamento (PEIXOTO *et al.*, 2005).

A uniformidade de conteúdo é um parâmetro que avalia a distribuição homogênea do fármaco em cada unidade de um determinado lote (FERREIRA, 2002). Avaliando-se os resultados de uniformidade de conteúdo apresentados na Tabela 3, a amostra R cumpre com o teste, apresentando um coeficiente de variação igual a 5,9%; no entanto, as amostras G e S apresentaram valores para o coeficiente de variação iguais a 6,1 e 12,3%, respectivamente, sendo estes superiores aos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira IV (1988) e pela *British Pharmacopeia* (2001).

**Tabela 3.** Resultados obtidos na determinação da uniformidade de conteúdo de comprimidos de atenolol de 25 mg nas apresentações R, G e S.

Amostra	R (%)	G (%)	S (%)
1	109,00	103,00	95,00
2	99,00	114,00	108,00
3	101,00	96,00	114,00
4	94,30	109,00	107,00
5	93,40	99,50	99,50
6	98,70	94,60	120,00
7	90,60	96,20	102,00
8	91,40	98,70	89,00
9	92,60	99,50	93,00
10	92,20	97,00	78,00
Média	96,22	100,75	100,55
DP	5,73	6,24	12,42
C.V. %	5,95	6,19	12,35

DP – desvio padrão; C.V%. – coeficiente de variação percentual



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



Conforme BANKER & ANDERSON (2001), alguns fatores contribuem diretamente para o aparecimento de problemas nos comprimidos quanto à uniformidade de teor, tais como a distribuição não uniforme de fármacos na mistura de pós ou no granulado; segregação na mistura de pós ou granulação ou, granulação durante o processo de produção e variação do peso do comprimido.

## CONCLUSÃO

A qualidade de um produto pode ser considerada como um conjunto de características e propriedades que o tornam satisfatório para o atendimento às necessidades dos consumidores. Em vista disso, a avaliação biofarmacêutica dos medicamentos na indústria farmacêutica representa uma etapa indispensável para a sua comercialização em condições adequadas.

Diante do exposto, verifica-se que as amostras R, G e S cumprem com os ensaios de peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração. O ensaio de teor de princípio ativo revelou que a amostra S apresentou um valor superior ao estabelecido pela literatura, sendo assim reprovada no teste.

Analisando-se os resultados obtidos para o coeficiente de variação no ensaio de uniformidade de conteúdo, observa-se que as amostras G e S não cumpriram com as especificações da Farmacopéia Brasileira IV (1988) e da *British Pharmacopeia* (2001), que estabelecem o valor máximo de 6% para o mesmo. Entretanto, para o medicamento genérico, o qual apresentou um coeficiente de variação de 6,1%, indica-se a realização dos testes com outros lotes. Todavia, a amostra R atendeu a esse requisito.



Sendo assim, apesar das vantagens econômicas oferecidas pelo medicamento similar, deve-se considerar acima de tudo a qualidade do mesmo, pois, como demonstrado neste estudo, comprovou-se que há um desvio da qualidade nessa apresentação. Cabe aqui salientar que a produção e comercialização de medicamentos similares é exclusiva nas indústrias farmacêuticas que atuam em países em desenvolvimento, não existindo tais apresentações nos mercados ditos de primeiro mundo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: \_\_\_\_\_. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Trad. Terezinha Oppido; Edi Gonçalves de Oliveira; Ivone Castilho Benetti. 6 ed. São Paulo: Premier, 2000. P. 175-250.
2. AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
3. BANKER, G.S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: \_\_\_\_ LACHMAN, L.; LIBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Trad. João F. Pinto *et al.* Lisboa: Gundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. P. 509 – 597.
4. BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery Office, 2001.
5. BUDAVARI, S. *et al.* The Merck Index. 13 ed. London: Merck, 2001.
6. CAETANO, N. BPR – Guia de Remédios. 7 ed. São Paulo: Escala, 2005.
7. FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4 ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.
8. FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4 ed. Parte II. São Paulo: Atheneu, 2005.
9. FERREIRA, A. O. Guia Prático de Farmácia Magistral. 2 ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002. 845 p.
10. GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw - Hill, 2003. 1671 p.



# ENERGIA E ALIMENTOS

XVI Seminário de Iniciação Científica  
XIII Jornada de Pesquisa  
IX Jornada de Extensão

UNIJUI . 23 a 26 de setembro de 2008



11. **PARFITT, K. *et al.*** Martindale The Complete Drug Reference. 32<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press, 1999.
12. **PEIXOTO, M. M. *et al.*** Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – BA. Infarma. Brasília, v. 16, nº 13-14, mar./abr., 2007.
13. **PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R.** Comprimidos. In: \_\_\_\_\_. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 2 ed. Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian, 1975. v. 1. p. 659 – 799.
14. **THE UNITED STATES PHARMACOPEIA.** The National Formulary, USP 24 NF 19. Philadelphia: National Publishing, 1999.
15. **WIKIPEDIA.** Atenolol. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org>>. Acesso em: 27 de março de 2007.