

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO

ANA PAULA STEVANATO GIATTI

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE CARVEDILOL 25 MG

BAURU

2022

ANA PAULA STEVANATO GIATTI

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE CARVEDILOL 25 MG

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze
Alves Neves

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

G436a

Giatti, Ana Paula Stevanato

Avaliação comparativa do perfil de dissolução de comprimidos
de carvedilol 25 MG / Ana Paula Stevanato Giatti. -- 2022.
48f. : il.

Orientador: Prof. M.e Fernando Tozze Alves Neves

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -
SP

1. Carvedilol. 2. Genérico. 3. Qualidade. 4. Perfil de Dissolução.
I. Neves, Fernando Tozze Alves. II. Título.

ANA PAULA STEVANATO GIATTI

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS
DE CARVEDILOL 25 MG

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof. Dr. Danilo Antonini Alves
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais, irmão, noivo, amigos e a toda minha família, por todo o suporte e incentivo a mim concedidos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por abençoar toda a minha jornada durante os quatro anos de faculdade, me iluminando e dando forças para chegar até aqui.

Agradeço aos meus pais, Cátia e Paulo, por me ensinarem e cultivarem em mim valores que me tornaram um ser humano e uma profissional melhor. Essa conquista é de vocês, obrigada por cada momento e por sempre me apoiarem nessa jornada.

Ao meu orientador, Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves, gratidão eterna por todo aprendizado e conhecimento compartilhado. Obrigada por sempre estar ali, para me ajudar e orientar.

Um agradecimento especial a todos os professores, que ao longo do curso fizeram parte da minha história e puderam compartilhar comigo tanta sabedoria, experiência e amizade. Todos vocês foram essenciais para a minha formação.

Ao meu noivo, agradeço imensamente por todo apoio e paciência, por estar do meu lado e me ajudar sempre.

Por último, e não menos importante gostaria de agradecer a Deus por ter me permitido desfrutar de 25 anos ao lado de um ser humano ímpar, meu avô Pedro, que está junto aos braços do pai. Saiba que você foi e sempre será o meu maior incentivador na vida, obrigada por toda confiança, carinho e orgulho em mim depositados.

RESUMO

O teste de perfil de dissolução possibilita avaliar a quantidade de fármaco que é dissolvido em função do tempo a partir de uma forma farmacêutica sólida. A partir dele, é possível determinar a porcentagem de princípio ativo liberado no meio em determinado tempo que corresponde a biodisponibilidade do fármaco. Desta forma, o presente estudo tem por objetivo avaliar através do perfil de dissolução os comprimidos de Carvedilol de 25mg, sendo eles, genéricos, observando assim a qualidade dos fármacos estudados. O teste de dissolução utilizado encontra-se descrito pela Farmacopeia Americana (USP), o ensaio foi realizado em sextuplicata seguindo os seguintes parâmetros: 900 ml de tampão HCl 0,7% pH $1,45 \pm 0,2$ na temperatura $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, aparato 2 (pá), velocidade de 50 rpm. Os tempos selecionados foram de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, retirando alíquotas de 5 mL em cada um dos tempos da zona média. Em seguida foram transferidos 1 mL do filtrado para balões volumétricos de 10 mL, obtendo-se uma concentração final de 10 ppm. Após a realização das diluições as amostras foram submetidas à leitura em espectrofotômetro nos comprimentos de onda de 285 e 380 nm. A partir das análises foi possível verificar que o medicamento genérico 1 e 3, após 30 minutos apresentou mais de 85% do fármaco dissolvido, podendo considerar um perfil de dissolução caracterizado como rápido. Já o medicamento genérico 2, após transcorridos 15 minutos dissolveu praticamente na sua totalidade, apresentando um perfil de dissolução muito rápido. A avaliação estatística pelo teste de ANOVA com avaliação complementar múltipla de Tukey-Kramer, conclui-se que apenas no intervalo de 30 minutos os três grupos testados, não apresentaram diferença estatística significativa entre si.

Palavras-chave: Carvedilol; Genérico; Qualidade; Perfil de Dissolução.

ABSTRACT

The dissolution profile test makes it possible to evaluate the amount of drug that is dissolved as a function of time from a solid pharmaceutical form. From it, it is possible to determine the percentage of active ingredient released into the medium in a given time that corresponds to the bioavailability of the drug. In this way, the present study aims to evaluate through the dissolution profile the Carvedilol 25mg tablets, being them generic, thus observing the quality of the studied drugs. The dissolution test used is described in the American Pharmacopoeia (USP). The test was performed in six replicates according to the following parameters: 900 ml of buffer HCl 0.7% pH 1.45 ± 0.2 at $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, apparatus 2 (paddle), speed of 50 rpm. The selected times were 5, 10, 15, 20, 25, and 30 minutes, taking 5 mL aliquots at each time from the mid-zone. Then 1 mL of the filtrate was transferred to 10 mL volumetric flasks, obtaining a final concentration of 10 ppm. After the dilutions, the samples were read in a spectrophotometer at wavelengths of 285 and 380 nm. From the analyses it was possible to verify that generic drugs 1 and 3, after 30 minutes, presented more than 85% of the dissolved drug, which can be considered a fast dissolution profile. Generic 2, on the other hand, after 15 minutes had dissolved practically in its totality, presenting a very rapid dissolution profile. The statistical evaluation by the ANOVA test with Tukey-Kramer multiple complementary evaluation concluded that only in the 30-minute interval the three groups tested did not show any statistically significant difference among themselves.

Keywords: Carvedilol; Generic; Standard; Dissolution profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura química do carvedilol	15
Figura 2 - Representação gráfica da curva de calibração do carvedilol [concentração (µg/mL) x absorvância]	29
Figura 3 – Representação gráfica da % de dissolução de comprimidos de carvedilol 25 mg em função do tempo.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação Biofarmacêuticas dos fármacos	20
Tabela 2 - Medicamentos e princípio ativo a base de Carvedilol utilizados para realização dos ensaios prévios de curva de calibração e testes de dissolução	23
Tabela 3 - Equipamentos utilizados nas análises realizadas	23
Tabela 4 - Concentrações da solução a serem utilizadas na construção da curva de calibração.....	25
Tabela 5 - Resultados das concentrações e valores do estudo de linearidade obtidos na leitura em espectrofotômetro em 285 nm.....	27
Tabela 6 - Resultados das concentrações e valores do estudo de linearidade obtidos na leitura em espectrofotômetro em 380 nm.....	28
Tabela 7 - Valores de coeficientes angular, linear e de correlação	28
Tabela 8 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 1	29
Tabela 9 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 2	30
Tabela 10 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 3	30
Tabela 11 - Avaliação estatística dos valores de porcentagem de dissolução entre os três medicamentos genéricos de carvedilol 25 mg testados	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência nacional
DCB	Denominação Comum Brasileira
ECG	Eletrocardiograma
FFSO	Formas Farmacêuticas Sólidas Orais
HCL	Ácido Clorídrico
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SBC	Sistema de Classificação Biofarmacêuticas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETO ESPECÍFICO.....	14
3	DESENVOLVIMENTO.....	15
3.1	CARVEDIOL.....	15
3.1.1	MECANISMO DE AÇÃO.....	15
3.1.2	FARMACOCINÉTICA.....	16
3.1.3	INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS.....	16
3.1.4	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	16
3.2	FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS.....	17
3.3	COMPRIMIDOS.....	18
3.4	CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS.....	19
3.5	CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA.....	20
3.6	TESTE DE DISSOLUÇÃO.....	21
3.7	EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA.....	22
4	MATERIAS E MÉTODOS.....	23
4.1	MATERIAIS.....	23
4.2	EQUIPAMENTOS.....	23
4.3	PREPARO DA SOLUÇÃO TAMPÃO.....	24
4.4	PREPARO DO HIDRÓXIDO DE SÓDIO 50%.....	24
4.5	CURVA DE CALIBRAÇÃO.....	24
4.6	TESTE DE DISSOLUÇÃO DE PERFIL COMPARATIVO.....	25
4.7	CÁLCULO ESTATÍSTICO.....	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
5.1	CURVA DE CALIBRAÇÃO – EQUAÇÃO DA RETA.....	27
5.2	TESTE COMPARATIVO DE DISSOLUÇÃO.....	29
5.3	CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DE ANOVA E TUKEY-KRAMER.....	32
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
	REFERÊNCIAS.....	34
	ANEXO A – LAUDO TÉCNICO PRINCÍPIO ATIVO SECUNDÁRIO CARVEDIOL.....	38

ANEXO B – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 5 minutos.....	40
ANEXO C – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 5 minutos.....	40
ANEXO D – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 5 minutos.....	41
ANEXO E – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 10 minutos.....	41
ANEXO F – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 10 min.....	42
ANEXO G – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 10 min.....	42
ANEXO H – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 15 min.....	43
ANEXO I – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 15 min.....	43
ANEXO J – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 15 min.....	44
ANEXO K – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 20 min.....	44
ANEXO L – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 20 min.....	45
ANEXO M – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 20 min.....	45
ANEXO N – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 30 min.....	46
ANEXO O – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 30 min.....	46
ANEXO P – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 30 min.....	47

1 INTRODUÇÃO

A função dos medicamentos é de realizar a liberação do fármaco no organismo de maneira segura e eficiente ao ser administrado ao paciente. A via de administração mais comum de ser utilizada é a de via oral para a administração de formas farmacêuticas sólidas, por apresentar administração facilitada através da deglutição e dosagem uniforme na concentração de ativos nos medicamentos (AULTON, 2005; BRANDÃO, 2006; DIAS, 2018).

O carvedilol é um bloqueador β -adrenérgico de terceira geração, muito utilizado para o tratamento de distúrbios cardiovasculares, dentre eles, pressão arterial elevada, angina de peito e insuficiência cardíaca que acometem milhares de pessoas por todo o mundo. No Brasil, está disponível no sistema único de saúde, presente na RENAME e é comercializado nas drogarias nas concentrações 3.125, 6.25, 12.5 e 25 mg. Em 2019, teve seu medicamento de referência, Coreg® produzido pela Roche retirado do mercado no Brasil, mas apresenta diversos medicamentos genéricos e similares que continuam disponíveis para serem comercializados (LANZANOVA, 2007; STROE & GHEORGHIADE, 2004).

O teste de perfil de dissolução possibilita avaliar a quantidade de fármaco que é dissolvido em um determinado tempo a partir de uma fórmula farmacêutica sólida. Portanto, a partir dele, é possível determinar a porcentagem de princípio ativo liberado no meio em determinado tempo que corresponde a biodisponibilidade do fármaco. A análise do perfil de dissolução é um dos testes obrigatórios a ser realizado nas formas farmacêuticas sólidas orais, a fim de atingir as especificações dos órgãos oficiais e das farmacopeias, avaliando se há equivalência farmacêutica entre os medicamentos referência e os medicamentos teste, sendo eles, os genéricos e os similares (BRASIL, 2004; FONSECA, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2006).

A equivalência farmacêutica é mensurada através da realização de análises físico-químicas comparativas entre o medicamento candidato, podendo ser genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência. Os métodos de avaliação se dão através de ensaios *in vitro* como métodos de identidade, dosagem, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Desta forma, a equivalência farmacêutica entre dois medicamentos relaciona-se à comprovação de que ambos os medicamentos contêm o mesmo fármaco, na mesma dosagem e

forma farmacêutica podendo ou não conter excipientes idênticos, cumprindo com as mesmas especificações descritas na Farmacopeias (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007; PIANETTI, 2005; BRASIL, 1999).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica foi desenvolvido e amplamente utilizado a fim de relacionar a solubilidade do fármaco com a permeabilidade. Esse sistema é classificado em quatro classes, sendo elas importantes para determinar especificações no teste de dissolução in vitro (BRASIL, 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar através do perfil de dissolução de comprimidos de carvedilol de 25mg, sendo eles genéricos, observando a qualidade dos medicamentos.

2.2 OBJETO ESPECÍFICO

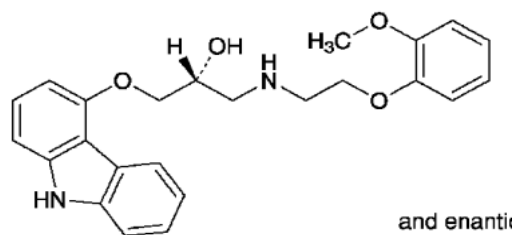
- Avaliar o perfil de dissolução dos comprimidos de carvedilol 25mg, apresentados como genéricos.
- Comparar os resultados dos perfis de dissolução obtidos com as monografias oficiais;

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 CARVEDILOL

O carvedilol é um beta bloqueador não seletivo, denominado pela IUPAC, como (2RS) -1-(9H-Carbazol-4-yloxy)- 3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol, que apresenta como fórmula molecular $C_{24}H_{26}N_2O_4$ e massa molecular correspondente a 406,48g (Figura 1). Se apresenta como um pó cristalino sólido em temperatura ambiente ou na forma de cristais, com coloração que pode variar dentre o branco e a coloração amarelo pálido. É classificado como fármaco de classe II de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC), apresentando conseqüentemente baixa solubilidade e alta permeabilidade, ocasionando interferências no processo de dissolução, tendo essa etapa considerada como limitante. Referente a sua solubilidade, apresenta-se como livremente solúvel em ácido acético, pouco solúvel em metanol e etanol, além de ser praticamente insolúvel em água, tendo o pH como fator limitante para a solubilidade do fármaco, assim como a sua biodisponibilidade (FERREIRA, 2022; JAPANESE PHARMACOPEIA, 2021; PIRES *et al.*, 2017).

Figura 1 - Estrutura química do carvedilol



Fonte: JAPANESE PHARMACOPEIA (2021).

3.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

O carvedilol é um fármaco classificado como antagonista neuro-hormonal de ação múltipla, que apresenta propriedade betabloqueadora não seletiva, alfabloqueadora e ação antioxidante. O medicamento age reduzindo a resistência vascular periférica por vasodilatação mediada pelo bloqueio α_1 , suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona através do bloqueio beta. Sua ação antioxidante é

potente neutralizador de espécies reativas de oxigênio (CARVEDILOL, 2022; COREG, 2018).

3.1.2 FARMACOCINÉTICA

O carvedilol após ser administrado por via oral, é rapidamente absorvido, sendo assim, em aproximadamente 1 hora o fármaco atinge a sua concentração sérica máxima. Por ser altamente lipofílico, a sua distribuição é realizada através da ligação do fármaco as proteínas plasmáticas em 98 a 99%. O fármaco sofre metabolização no fígado, ou seja, efeito de primeira passagem através das reações de glucoronidação, onde produz diversos metabolitos nos quais serão eliminados através da bile. A eliminação do fármaco é principalmente realizada através da excreção fecal, podendo ocorrer também pela via biliar, levando até seis horas para acontecer (CARVEDILOL, 2022; COREG, 2018).

3.1.3 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O uso do medicamento anti-hipertensivo beta bloqueador, carvedilol, é indicado para tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, angina do peito e hipertensão arterial. Para o tratamento da hipertensão arterial, o fármaco pode ser utilizado individualmente ou em associação com outros anti-hipertensivos, sendo os diuréticos tiazídicos os mais utilizados. No tratamento de angina do peito, o medicamento auxilia controlando as crises. Por fim, para os pacientes em tratamento de insuficiência cardíaca congestiva leve, moderada e grave, o fármaco demonstra a redução da morbidade e a mortalidade, possibilitando ao paciente melhor qualidade de vida (CARVEDILOL, 2022; COREG, 2018).

3.1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os anti-hipertensivos estão dispostos em diversas classes e subclasses farmacológicas, cada um apresenta um mecanismo de ação específico, mas a função esperada é comum entre eles, sendo ela, atingir ou manter a pressão arterial sistêmica abaixo de 140x90 mmHg. Alguns anti-hipertensivos de forma isolada não alcançam o efeito esperado, sendo necessário à sua administração em associação

com outra classe farmacológica buscando um efeito sinérgico. Com a utilização concomitante de diversos fármacos, interações indesejadas entre eles podem ocorrer, comprometendo a terapêutica desejada (CAMPANA *et al.*, 2009; DANTAS *et al.*, 2022; MORENO *et al.*, 2007).

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade sendo elas, leve, moderada e grave. Sendo as interações moderadas e graves mais prejudiciais à saúde do indivíduo, levando a casos de internação e podendo também causar a morte (CARVEDIOL, 2022; COREG, 2018).

Os betabloqueadores, em específico, o carvedilol pode potencializar o efeito de fármacos com efeito hipotensor quando administrados de forma concomitante. Ao serem associados com agentes depletos de catecolaminas, pode ocorrer episódios de hipotensão e bradicardia severa. A digoxina ao ser administrada concomitantemente ao carvedilol, leva a potencialização do efeito da digoxina em 15%, levando a necessidade de monitoramento do paciente (CARVEDIOL, 2022; COREG, 2018).

Pacientes que utilizam o antibiótico rifampicina concomitantemente com o carvedilol tem a concentração plasmática do betabloqueador diminuída em até 70%. Ao associar os bloqueadores dos canais de cálcio e o carvedilol, deve realizar monitorização da pressão arterial assim como o ECG. Pacientes que possuem comorbidades como a diabetes mellitus I e II, ao utilizarem o carvedilol, devem ficar atentos, pois o fármaco causa a elevação do efeito da insulina e dos hipoglicemiantes orais, sendo recomendado a monitorização regular da glicose sanguínea (CARVEDIOL, 2022; COREG, 2018).

3.2 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

De acordo com a RDC Nº 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010, a forma farmacêutica é descrita como o estado final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos com adição dos excipientes, que tem por finalidade facilitar a utilização e obter um efeito farmacológico e terapêutico desejado de acordo com a via de administração de escolha (BRASIL, 2010).

As formas farmacêuticas sólidas orais compreendem os comprimidos, capsulas, drágeas, pós e os grânulos. São administradas por via oral, ao serem administrados os fármacos, serão liberados e sofrerem o processo de dissolução,

para que em sequência, ele possa interagir com os fluidos gastrointestinais do indivíduo, levando a absorção do fármaco e causando o efeito farmacológico desejado (BRASIL, 2010; MARQUES, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

As formas farmacêuticas sólidas orais, podem apresentar diferentes tipos de liberação, sendo elas: liberação imediata, prolongada e retardada. A forma de liberação imediata leva a disponibilidade da dose total do fármaco rapidamente após a sua administração, através da utilização de excipientes nos quais auxiliam a dissolução. Essa liberação pode ser considerada rápida ou muito rápida, de acordo com a porcentagem de dissolução do fármaco em relação com o tempo (BRASIL, 2010; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Já as formas de liberação prolongada sofrem modificações em sua molécula a fim de levar a dissolução e posterior liberação de fármaco de forma gradual por um tempo prolongado. Com a forma de liberação retardada, a molécula é modificada fazendo com que o fármaco seja liberado imediatamente, tendo como objetivo liberar o fármaco em um local específico no estômago (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007; BRASIL, 2010).

3.3 COMPRIMIDOS

Os comprimidos fazem parte das formas farmacêuticas sólidas, são amplamente utilizados por apresentarem fácil administração e uniformidade no princípio ativo. Sua produção se dá através da compressão de substâncias ativas e excipientes que garantem propriedades farmacotécnicas aos fármacos. As classes de excipientes mais utilizados são: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (COSTA, 2012; PEIXOTO *et al.*, 2005).

Esta fórmula farmacêutica apresenta grande variedade em sua forma, tamanho, peso, dureza, espessura, características de desintegração e dissolução, na qual serão analisados ao final da produção a fim de aferir a qualidade do comprimido produzido, isso se dá através do processo de compactação dos pós e dos grânulos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; BANKER; ANDERSON, 2001).

Os comprimidos são muito utilizados por apresentarem simplicidade e fácil manipulação, além de apresentar economia na produção associada a uma boa estabilidade, tornando mais fácil o processo de embalar, enviar e distribuir sem que haja prejuízos para a forma farmacêutica. Alguns cuidados devem ser tomados para

produzir o comprimido, pois as próprias características dos fármacos associadas ao processo e os excipientes podem causar alterações. Por isso o estudo de equivalência é realizado, a fim de garantir que o processo foi seguro e os produtos estão dentro dos parâmetros da legislação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; CALDAS, 2018; COSTA, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2006; RUDNIC; SCHWARTZ, 2004).

Os comprimidos podem ser produzidos por três vias, sendo elas, a via seca, via úmida e por compressão direta. A compressão direta é o processo pelo qual misturas de princípios ativos e excipientes adequados (incluindo diluentes, aglutinantes e lubrificantes) são comprimidas diretamente, sem a necessidade de um pré-tratamento, como ocorre na granulação úmida ou seca (SHANGRAW, 1989).

A granulação por via úmida envolve o processo de adição de uma solução líquida aos pós, que envolve a aglomeração de uma mistura de partículas de pó secas e primárias usando um fluido de granulação. A granulação por via seca visa formar grânulos sem usar uma solução líquida, já que o produto a ser granulado pode ser sensível à umidade e ao calor ou não compactar bem. A formação de grânulos sem umidade envolve compactação e redução, de fluxo livre e com tamanho uniforme (COUTO; GONZÁLEZ; PETROVICK, 2000).

3.4 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE MEDICAMENTOS

O controle de qualidade das fórmulas farmacêuticas orais é determinado segundo a RDC Nº 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007 que dispõe sobre as boas práticas de manipulação das preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Esse controle é realizado, através de um conjunto de operações com o objetivo de verificar a conformidade das matérias primas, materiais de embalagem e do próprio produto acabado e comparado com a legislação vigente a fim de ter a sua liberação para a comercialização concedida (BRASIL, 2007).

Todo produto farmacêutico, após acabado deve passar pelo controle de qualidade, dentre eles as formas farmacêuticas sólidas orais, mais especificadamente o comprimido, os ensaios necessários a serem realizados segundo as farmacopeias são: peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração, dissolução e uniformidade de conteúdo (COSTA, 2012; GIL & MACHADO, 2010).

Portanto, faz-se necessário o conhecimento técnico das propriedades físico-químicas dos princípios ativos e os adjuvantes farmacêuticos utilizados na produção dos comprimidos, garantindo assim segurança e eficácia ao produto atendendo as boas práticas de fabricação (COSTA, 2012; HUANG & WEI-IN, 2004).

3.5 CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA

Foi desenvolvido por Amidon *et al* (1995), o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC) que agrupou os fármacos levando em consideração dois parâmetros bioquímicos que governam a absorção dos fármacos, a solubilidade e a permeabilidade. A classificação é composta por quatro classes (Tabela 1), onde destaca-se a classe II e IV como etapas limitantes na dissolução e posterior absorção dos fármacos (AMIDON *et al.*, 1995; BONAMICI, 2009).

A absorção oral do fármaco vai depender da solubilidade apresentada pela molécula além da permeabilidade gastrointestinal do indivíduo, quando classificado através do SCB é possível avaliar a farmacocinética podendo prever a biodisponibilidade do fármaco. Essa classificação é muito utilizada, pois estabelece uma ferramenta regulatória na qual permite substituir estudos de bioequivalência por testes de dissolução, tirando assim a exposição de indivíduos a essas substâncias (BONAMICI, 2009; LENNERNÄS & ABRAHAMSSON, 2005).

Tabela 1 - Classificação Biofarmacêutica dos fármacos

Classe	Solubilidade	Permeabilidade	Fator limitante da absorção
I	Alta	Alta	Esvaziamento gástrico sem nenhuma relação com velocidade de dissolução
II	Baixa	Alta	Dissolução <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Permeabilidade/Esvaziamento gástrico
IV	Baixa	Baixa	Dissolução <i>in vivo</i> . Problemas para absorção oral

Fonte: NASCIMENTO (2011).

Classe I: Compreendem os fármacos que apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade. O fármaco é bem absorvido, mas por passar por efeito de primeira passagem apresenta baixa disponibilidade. Os fatores que interferem na absorção são o esvaziamento gástrico e a dissolução do fármaco quando ocorre a rápida

dissolução no meio. Para as formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, especifica-se que a dissolução de 85% do fármaco em menos de 15 minutos pode assegurar bioequivalência (AMIDON *et al.*, 1995).

Classe II: Nessa classe estão presentes os fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade. Esses fármacos apresentam perfis de dissolução mais definidos, possibilitando a sua reprodução. Em comparação com a classe I, apresentam absorção inferior, levando a período bem maior para a absorção ocorrer ao longo do intestino (AMIDON *et al.*, 1995).

Classe III: Apresentam os fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade. Os fármacos têm a permeabilidade como a etapa controladora da absorção, apresentando assim um perfil de dissolução bem definidos (AMIDON *et al.*, 1995).

Classe IV: Fármacos pertencentes a esta classe apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade, levando a problemas significativos para administração oral desses fármacos (AMIDON *et al.*, 1995).

3.6 TESTE DE DISSOLUÇÃO

Ao administrar uma FFSO, o fármaco entra em contato com os fluidos gastrointestinais, onde inicia a sua desintegração a fim de sofrer dissolução, no qual se dissolve nos fluidos biológicos buscando atravessar as membranas e sofrer absorção. Alguns fatores podem influenciar o processo de dissolução, tais como, polimorfismo e amorfismo dos cristais, solubilidade reduzida ou aumentada, higroscopicidade, além de fatores relacionados a forma e o tamanho (MARCOLONGO, 2003).

Os ensaios de dissolução são classificados em três tipos: único ponto, de dois pontos e o do perfil de dissolução, sendo o último citado o mais utilizado para o desenvolvimento de formulações e analisar se há equivalência farmacêutica entre os fármacos testados. O ensaio de perfil comparativo avalia a quantidade de fármaco dissolvido em um determinado espaço de tempo a partir de uma fórmula farmacêutica sólida (FERREIRA, 2008; SERRA & STORPIRTIS, 2007). A partir do teste de dissolução *in vitro* é possível mensurar indiretamente a biodisponibilidade do fármaco nos fluidos biológicos, ao submeter o comprimido ou capsula a um meio de dissolução que imita as condições do trato gastrointestinal. Este teste não

substitui o teste *in vivo*, mas auxilia diminuindo danos à saúde dos indivíduos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2010).

3.7 EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA

A equivalência farmacêutica é mensurada através da realização de análises físico-químicas comparativas entre o medicamento candidato, podendo ser genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência. Os métodos de avaliação se dão através de ensaios *in vitro* como os métodos de identidade, dosagem, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução. Haverá equivalência farmacêutica entre os dois fármacos, se eles apresentarem o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica podendo apresentar excipientes distintos (BRASIL, 2004; SHARGEL & YU, 1999; STORPIRTIS *et al*, 2004; WHO, 1999). A intercambialidade entre o medicamento teste sendo, genérico ou similar e seu respectivo medicamento de referência baseia-se na comprovação da bioequivalência e das boas práticas de fabricação assim como o controle de qualidade (LANZANOVA, 2007; STORPIRTIS *et al.*, 2004).

A Lei Nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 descreve que o medicamento de referência, é considerado um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no país, no qual a eficácia, a segurança e a qualidade são designadas através da sua classificação na DCB. Já o medicamento genérico, é entendido como um medicamento similar ao de referência no qual pretende-se estabelecer a intercambialidade após a expiração da patente, baseada também na sua eficácia, segurança e qualidade designada pela DCB. O medicamento classificado como similar apresenta na sua constituição os mesmos princípios ativos, com a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração posologia e indicação terapêutica presente no seu respectivo medicamento de referência. É permitido diferir apenas no tamanho, na forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo estar sempre identificado por nome comercial ou marca (BRASIL, 1999).

4 MATERIAS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

A fim de realizar os testes analíticos presentes neste trabalho, obtiveram-se amostras de medicamentos Carvedilol 25mg e princípio ativo padrão secundário (PS) Carvedilol, adquiridos em duas farmácias localizadas na cidade de Bauru/SP, sendo elas, uma drogaria e uma farmácia de manipulação, devidamente acondicionadas em suas embalagens comerciais, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2 - Medicamentos e princípio ativo a base de Carvedilol utilizados para realização dos ensaios prévios de curva de calibração e testes de dissolução

Medicamento	Marca	Lote
Carvedilol (PS)	ORGANIC	ACRV-19003
Genérico 1	*****	2124042
Genérico 2	*****	208702
Genérico 3	*****	BKP09024

Fonte: Elaborada pela autora

4.2 EQUIPAMENTOS

Os testes analíticos foram desenvolvidos no laboratório de medicamentos, localizado no Centro Universitário do Sagrado Coração, na cidade de Bauru/SP sob a supervisão do orientador deste trabalho. No laboratório foram utilizados os equipamentos descritos na Tabela 3, e as vidrarias utilizadas foram descritas a seguir: Balão volumétrico, Béquer, Funil, Papel filtro, Pipeta volumétrica e Tubos de Ensaio.

Tabela 3 - Equipamentos utilizados nas análises realizadas

Equipamento	Marca	Modelo
Balança analítica	Marte	AL500
Dissolutor	Nova Ética	229
pHmetro digital	Gehaka	IPG1800
Espectrofotômetro	Femto	IX

Fonte: Elaborada pela autora

4.3 PREPARO DA SOLUÇÃO TAMPÃO

Inicialmente pipetou-se 94,5 ml de HCl P.A no qual foi posteriormente dissolvido em um balão volumétrico de 5 litros contendo 2/3 da quantidade necessária de água destilada. Em seguida, foi realizada a correção do pH para a faixa de 1.45 a 2, através da utilização de uma solução de hidróxido de sódio 50%. Ao final, completou-se o volume restante com água destilada e aferiu o menisco.

4.4 PREPARO DO HIDRÓXIDO DE SÓDIO 50%

Pesou-se 50 mg de hidróxido de sódio em um béquer de plástico, em seguida dissolveu-se com quantidade suficiente de água destilada sobre resfriamento por se tratar de uma solução exotérmica, após a completa dissolução, transferiu-se para um balão volumétrico de 100 ml e completou-se o volume, ajustando o menisco até atingir 100 ml.

4.5 CURVA DE CALIBRAÇÃO

Para a determinação da curva de calibração, inicialmente pesou-se 10 mg de carvedilol padrão (princípio ativo secundário) para a obtenção de uma solução estoque em 100 ml, utilizando como solvente o HCl 0,7 pH $1,45 \pm 0,2$. A partir desta solução padrão, realizou-se a diluição em triplicata para cada concentração (2,3,5,10 e 15 ppm). Após o preparo das diluições (Tabela 4), foram lidas em espectrofotômetro nos comprimentos de onda de 285 e 380, utilizando a própria solução de HCl 0,7 como branco, conforme determinado pela Farmacopeia Americana (USP 35). Após obter as absorvâncias com o auxílio do programa Excel, calculou-se os parâmetros necessários para a construção da curva de calibração e determinação da porcentagem de dissolução, sendo eles, o coeficiente angular (a), coeficiente linear (b) e coeficiente de correlação (r).

Tabela 4 - Concentrações da solução a serem utilizadas na construção da curva de calibração.

Amostra	Concentração (ppm)	Solução estoque (mL)	Balão Volumétrico (mL)
1	2	1	50
2	3	3	100
3	5	5	100
4	10	1	10
5	15	15	100

Fonte: Elaborada pela autora

4.6 TESTE DE DISSOLUÇÃO DE PERFIL COMPARATIVO

Baseado na Farmacopeia Americana (USP 35), o ensaio foi realizado em sextuplicata seguindo os seguintes parâmetros: 900 ml de tampão HCl 0,7% pH 1,45 ± 0,2 na temperatura 37°C ± 0,5°C, aparato 2 (pá), velocidade de 50 rpm. A análise teve a duração de 30 minutos, sendo dividida em intervalos de 5, 10, 15, 20, 30 minutos. Durante os períodos descritos anteriormente, foram coletadas alíquotas de 5 ml com auxílio de seringa, as alíquotas foram submetidas ao processo de filtração em papel filtro, coletando o filtrado em tubo de ensaio. Posteriormente 1 ml do filtrado coletado foi transferido volumetricamente para balão volumétrico de 10 ml, em seguida o balão foi completado com o meio tampão HCl 0,7 pH 1,48 até atingir o menisco. Ao final do procedimento de diluição, foram lidas em espectrofotômetro nos comprimentos de onda 285 e 380 nm. O cálculo da porcentagem de dissolução dos comprimidos de carvedilol 25mg foi realizado através do auxílio da equação da reta, previamente calculada, por meio da comparação entre a concentração teórica e a experimental, conforme descrito na Fórmula 1 abaixo:

Fórmula 1 - Cálculo da % de Dissolução

$$\% \text{ Dissolução} = \frac{\text{Concentração experimental (ppm)}}{\text{Concentração teorica}} \times 100$$

4.7 CÁLCULO ESTATÍSTICO

As análises estatísticas foram realizadas através do software Microsoft Excel. O teste estático escolhido para ser realizado foi o ANOVA e de maneira complementar realizou o teste de comparação múltipla de Tukey. O teste de ANOVA é um teste analítico no qual realiza a análise da variância ao comparar

vários grupos de interesse, buscando avaliar se há diferença significativa entre os grupos testados. (MONTGOMERY, 2008)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CURVA DE CALIBRAÇÃO – EQUAÇÃO DA RETA

A curva de calibração foi construída a partir de cinco concentrações de carvedilol padrão secundários pré-estabelecidas, sendo elas 2, 3, 5, 10 e 15 ppm a fim de obter os dados necessários, dentre eles, os coeficientes linear, angular e de correlação utilizados para o cálculo da porcentagem de dissolução dos comprimidos em função do tempo realizado posteriormente. As Tabelas 5 e 6 demonstradas a seguir, demonstram as concentrações e suas respectivas absorvâncias em diferentes comprimentos de onda analisados.

Tabela 5 - Resultados das concentrações e valores do estudo de linearidade obtidos na leitura em espectrofotômetro em 285 nm

Concentração (ppm)	Absorbância (nm)	Abs Média	Desvio Padrão
2	0,041	0,040	0,001527525
	0,040		
	0,038		
3	0,060	0,060	0,001527525
	0,061		
	0,058		
5	0,103	0,101	0,001527525
	0,100		
	0,101		
10	0,192	0,191	0,004582576
	0,186		
	0,195		
15	0,290	0,287	0,003605551
	0,283		
	0,288		

Fonte: Elaborada pela autora

Tabela 6 - Resultados das concentrações e valores do estudo de linearidade obtidos na leitura em espectrofotômetro em 380 nm

Concentração (ppm)	Absorbância (nm)	Abs Média	Desvio Padrão
2	0,001	0,00167	0,00057735
	0,002		
	0,002		
3	0,000	0,00033	0,00057735
	0,001		
	0,000		
5	0,001	0,00033	0,00057735
	0,000		
	0,000		
10	0,002	0,000667	0,00115470
	0,000		
	0,000		
15	0,000	0,000	0,000
	0,000		
	0,000		

Fonte: Elaborada pela autora

Seguindo o protocolo da Farmacopeia Americana (USP 35) foi realizado a subtração das absorbâncias entre os dois comprimentos de onda, onde obteve-se os resultados e a partir deles, foi possível determinar os valores dos coeficientes angular (a), coeficiente linear (b) e coeficiente de correlação descritos na Tabela 7 a seguir.

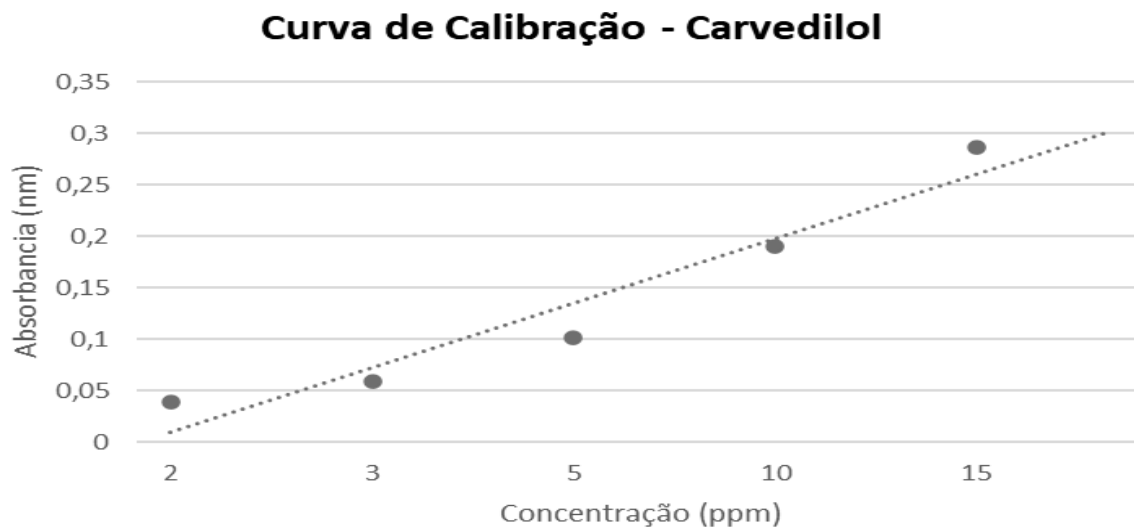
Tabela 7 - Valores de coeficientes angular, linear e de correlação

Coeficientes	Valores
Angular (a)	0,018892655
Linear (b)	0,003484746
Correlação (r)	0,999806733

Fonte: Elaborada pela autora

Os valores encontrados para os coeficientes foram utilizados para determinar a equação da reta $y = 0,0209x - 0,0103$, expressa na curva de calibração abaixo (Figura 2). O valor de "r" indica o fator de correlação, que diz respeito a um teste realizado a fim de medir a relação estatística entre duas variáveis. No estudo realizado o fator obtido foi de $r = 0,998$, no qual indica que o coeficiente de correlação está próximo a 1, então sugere-se que o valor encontrado demonstra confiabilidade para que seja realizado os cálculos da porcentagem de dissolução a partir da equação da reta.

Figura 2 - Representação gráfica da curva de calibração do carvedilol [concentração ($\mu\text{g/mL}$) x absorvância]



Fonte: Elaborada pela autora.

5.2 TESTE COMPARATIVO DE DISSOLUÇÃO

Segundo a Farmacopeia Americana (USP 35), os comprimidos de Carvedilol ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) na concentração de 25 mg devem apresentar no mínimo 80% do fármaco dissolvido no tempo de 30 minutos no ensaio do perfil de dissolução.

A partir da realização do teste de perfil de dissolução para o medicamento genérico 1 foi possível verificar que todos os comprimidos apresentaram valores adequados após transcorrido os 30 minutos (Tabela 8).

Tabela 8 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 1.

Tempo (min)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média	Desvio Padrão
5	0,042	0,013	0,047	0,034	0,042	0,041	0,036500	0,012243
10	0,047	0,036	0,054	0,053	0,05	0,069	0,051500	0,010747
15	0,074	0,078	0,074	0,087	0,066	0,072	0,075167	0,006998
20	0,088	0,066	0,088	0,045	0,088	0,088	0,077167	0,018049
30	0,103	0,109	0,102	0,114	0,146	0,114	0,114667	0,016195

Fonte: Elaborada pela autora

No teste de perfil de dissolução para o medicamento genérico 2 foi possível verificar que todos os comprimidos apresentaram os valores adequados conforme descrito pela farmacopeia americana após ultrapassar os 30 minutos previstos no teste (Tabela 9).

Tabela 9 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 2.

Tempo (min)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média	Desvio Padrão
5	0,057	0,070	0,075	0,083	0,082	0,080	0,074500	0,009854
10	0,063	0,08	0,078	0,056	0,097	0,090	0,077333	0,015591
15	0,078	0,082	0,086	0,060	0,100	0,086	0,082000	0,013084
20	0,099	0,083	0,090	0,068	0,112	0,108	0,093333	0,016464
30	0,118	0,112	0,113	0,102	0,123	0,115	0,113833	0,007026

Fonte: Elaborada pela autora

Já no teste de perfil de dissolução para o medicamento genérico 3 foi possível verificar que todas as porcentagens (Tabela 10) de dissolução dos comprimidos estão adequadas referente a quantidade de fármaco dissolvido a partir de 30 minutos de acordo requerido pela farmacopeia americana (USP35).

Tabela 10 - Valores de porcentagem de dissolução do medicamento genérico 3.

Tempo (min)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Média	Desvio Padrão
5	0,051	0,063	0,05	0,046	0,075	0,078	0,060500	0,013664
10	0,101	0,113	0,084	0,102	0,117	0,111	0,104667	0,011911
15	0,110	0,126	0,106	0,116	0,116	0,115	0,114833	0,006765
20	0,111	0,114	0,107	0,113	0,117	0,120	0,113667	0,004546
30	0,119	0,128	0,117	0,126	0,131	0,124	0,124167	0,005345

Fonte: Elaborada pela autora

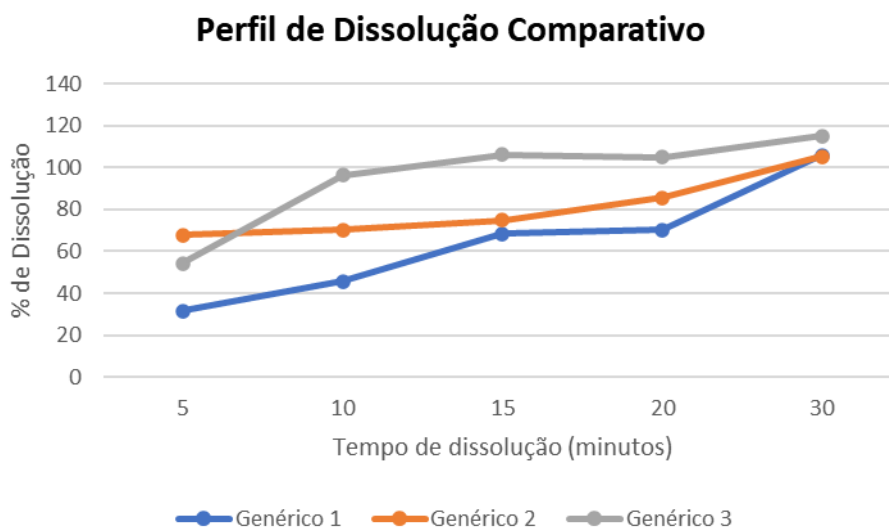
Resultados semelhantes foram encontrados por RIBEIRO (2016) em uma avaliação de 6 comprimidos de Carvedilol de 25 mg em três meios de dissolução distintos baseados na metodologia da Farmacopeia Japonesa, onde obteve-se a especificação de dissolver 80% do fármaco em 30 min.

COSTA (2012) avaliou o controle de qualidade entre três lotes de comprimidos de carvedilol de 25 mg comercializados no Brasil, sendo eles respectivamente o medicamento de referência, genérico e similar. Foram testadas 12 unidades de cada lote, o medicamento de referência e o similar apresentaram perfis parecidos com dissolução muito rápida, mais de 80% do fármaco dissolvido em 15 minutos, já o medicamento genérico apresentou dissolução rápida onde houve mais de 80% do fármaco dissolvido em 30 minutos.

De forma comparativa e complementar, com o objetivo de elucidar os dados referente a porcentagem de dissolução dos fármacos testados foi elaborado um

gráfico (Figura 3) comparativo de perfil de dissolução com os valores médios obtidos nos tempos da análise conforme descrito na Farmacopeia americana (USP35).

Figura 3 – Representação gráfica da % de dissolução de comprimidos de carvedilol 25 mg em função do tempo.



Fonte: Elaborada pela autora

De acordo com a RDC N° 31, de 11 de agosto de 2010, a ANVISA preconiza que o fármaco apresenta rápida dissolução quando atinge a média de no mínimo 85% de fármaco dissolvido em até 30 minutos. Quando a média atinge 85% em até 15 minutos, indica que o fármaco apresenta uma dissolução muito rápida. Esse parâmetro é analisado a fim de comparar a equivalência farmacêutica entre os medicamentos de referência e os medicamentos testes, podendo ser genérico ou similar. Neste trabalho, o intuito de analisar o perfil de dissolução é verificar como funciona o perfil de dissolução e analisar a proporcionalidade da concentração de princípio ativo, avaliando a qualidade do medicamento e não sua intercambialidade (BRASIL, 2010).

O medicamento genérico 1 e 3, após 30 minutos apresentou mais de 85% do fármaco dissolvido, podendo considerar um perfil de dissolução caracterizado como rápido. Já o medicamento genérico 2, após transcorridos 15 minutos apresentou uma dissolução acima de 100%, ou seja, dissolveu praticamente na sua totalidade, apresentando um perfil de dissolução muito rápido.

5.3 CÁLCULOS ESTATÍSTICOS DE ANOVA E TUKEY-KRAMER

De maneira completar aos resultados obtidos, foi realizado o teste estatístico de ANOVA e Tukey-Kramer, a fim de verificar se houve ou não diferença estatística significativa entre as porcentagens da dissolução dos fármacos testados. A análise estatística realizada está descrita na Tabela 11 abaixo.

Tabela 11 – Avaliação estatística dos valores de porcentagem de dissolução entre os três medicamentos genéricos de carvedilol 25 mg testados.

Comparação entre os grupos	Tempo (min)				
	5	10	15	20	30
	valor -p				
Genérico 1 x Genérico 2	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,01	p > 0,01	p > 0,01
Genérico 1 x Genérico 3	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,01
Genérico 2 x Genérico 3	p > 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,01	p > 0,01

Fonte: Elaborada pela autora

O valor -p indica a probabilidade de erro ocorrer, este valor serve de parâmetro para avaliar se entre os grupos testados há ou não diferença estatística. Se o valor se apresentar < 0,01, isto indica que há diferença estatística, já se o valor se for > 0,01, não haverá diferença estatística significativa entre os grupos testados.

A partir da análise estatística, foi possível verificar que houve diferença estatística entre os medicamentos testados em determinados tempos da análise. O medicamento genérico 1 e 2, apresentaram diferença significativa no tempo de 5 e 10 minutos. Já os medicamentos genéricos 1 e 3, apresentaram diferença nos tempos 5, 10, 15 e 20 minutos. Por último, os medicamentos genéricos 2 e 3, variaram de maneira significativa no tempo 10 e 15 minutos. O tempo de 30 minutos foi o único que, considerando os três grupos testados, não apresentaram diferença estatística entre si.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As Boas Práticas de Fabricação na indústria farmacêutica associada ao processo de controle de qualidade, garantem ao produto acabado, segurança e eficácia a fim de comercializar com segurança aos pacientes os melhores produtos para sua melhora terapêutica.

A avaliação do parâmetro do perfil de dissolução das três marcas genéricas analisadas do medicamento carvedilol, indicam que o comprimido de 25 mg de carvedilol ao sofrer dissolução, apresentam perfis de dissolução rápidos e muito rápidos e ao final da dissolução, apresentam de 90 a 110% de princípio ativo.

Desta forma, consideramos que novos ensaios de dissolução devem ser realizados com uma maior quantidade de amostras, além da realização dos demais testes indicados pela farmacopeia para aferir a qualidade do produto acabado como a determinação do peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e uniformidade de conteúdo.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- AMIDON, G.L. *et al.* **A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.p.175-200.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. **Comprimidos**. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Trad. João F. Pinto et al. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 509-597.
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêuticas e Bioisenções**. São Paulo, 2009. 159p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
- BRANDÃO, S. M. C. **Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução**. 2006. 35 f. Trabalho de conclusão de curso. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2006.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010**. Dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 12 de agosto de 2010a.
- BRASIL. **Resolução nº 67 de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, 2007.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. [Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976]. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, DF, 11 fev. 1999.
- BRASIL. Resolução nº 310, de 1 de setembro de 2004. **Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução**. *Diário Oficial da União*, Brasília, 22 dez. 2000.
- BRASIL. **Resolução nº 483, de 19 de março de 2002**. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSO). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Volume 1 e 2. 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010.

CALDAS, C. **Avaliação da Equivalência Farmacêutica de comprimidos de Ibuprofeno pelo método do perfil de dissolução**. Orientador: Prof. Me. Fernando Tozze Alves Neves. 2018. 33f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2018.

CAMPANA, E. M. G. *et al.* Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 16, n. 4, p.231-236. 2009.

CARVEDILOL. [Bula]. Hortolândia: EMS S/A. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio. Disponível em:
https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_carvedilol_10979_1457.pdf

COREG. [Bula]. Rio de Janeiro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz. Disponível em:
https://guiadafarmaciadigital.com.br/arquivosuploads/bula/bula_014795_1.pdf

COSTA, D.S. **Controle de Qualidade entre lotes e validação de método por HPLC para determinação do teor de carvedilol em comprimidos disponíveis no mercado nacional**. 2012, 103 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Bandeirante de São Paulo. São Paulo, 2012.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. **Granulação**. Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000.

DANTAS, L. A *et al.* **Interações medicamentosas com anti-hipertensivos**. Research, Society and Development, v. 11, n. 2, 2022.

DIAS, V. R. **Avaliação comparativa de perfil de dissolução de comprimidos de metformina 500 mg**. Orientador: Fernando Tozze Alves Neves. 2018. 30 f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2018.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FERREIRA, I. L. **Avaliação dos hidróxidos duplos lamelares na capacidade de amorfização do carvedilol**. Orientador: Prof. Dr. Wilsione José Carneiro. 2022. 55 f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Mato Grosso, Barra do Garças, 2022.

FONSECA, L. B. *et al.* **Desenvolvimento e Validação de Método de Dissolução Aplicado a Suspensões Orais de Nimesulida**. 2007.151f.Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro 2007.

GIL, E. S.; MACHADO, A. A. **Ensaio de qualidade**. In: GIL, E. S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3ª ed., São Paulo, Pharmabooks Editora, cap. 15, p. 267-268, 2010.

HUANG, L. F.; WEI-IN, T. Impact of solid-state properties on developability assessment of drug candidates. **Advanced drug delivery reviews**. v. 56, 3, pp. 321-324. 2004

JAPANESE PHARMACOPEIA. **Official Monographs**. English Version 18th Edition. 2021

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANING, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. v.1-2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LANZANOVA, F. A. Carvedilol – estudos de estabilidade e perfil de dissolução. Dissertação de Mestrado - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2007.

LENNERNÄS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 57, n. 3, p. 273-85, 2005.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003.

MARQUES, O. C. P. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de Uncaria Tomentosa com atividade antioxidante**. 2008. 210 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Universidade de Coimbra. Coimbra, 2008.

MONTGOMERY, D. E. **Introduction to Statistical Quality Control**. 6. ed. New York: John Wiley and Sons, 2008.

MORENO, A. H. *et al.* Atenção farmacêutica na prevenção de interações medicamentosas em hipertensos. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, 25 (4), 373-7. 2007

NASCIMENTO, A. M. R. **Interações solido-líquido e sua importância no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata**. Orientador: Dra. Alessandra Lifitch Viçosa. 2011. 60 f. TCC (Especialização Lato Sensu) – Curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas, Instituto de Tecnologia em fármacos – Fiocruz, 2011.

PEIXOTO, M. M. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana – **BA. Infarma**, v.16, n.13-14, p.69-73, 2005.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G.; Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Joinville-SC. v. 43, n. 4. p. 499-502, 2007.

PIANETTI, G. A. **Equivalência farmacêutica: Princípios, definições e parâmetros**. Ribeirão Preto: REBLAS, 2005. Apostila.

PIRES, M. G. T. *et al.* **Avaliação da uniformidade de conteúdo de formas farmacêuticas contendo carvedilol**. *Conexão Ciência*, v. 12, n. 1, p. 16-27, 2017.

RIBEIRO, R. A. **Comparação entre diferentes meios de dissolução para comprimidos contendo carvedilol**. Orientador: Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares. 2016. 36 f. TCC (Graduação) – Curso de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2016.

RODRIGUES, P. O. *et al.* **Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional**. *Infarma*, v. 18, n. 5-6, p. 3-7, 2006.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. **Formas Farmacêuticas Sólidas por Via Oral**. In: GENNARO, A. R. REMINGTON A ciência e a Prática da Farmácia. 20. ed, p. 885-992. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004

SERRA, C. R. H.; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, v. 43, n. 1, jan./mar. 2007.

SHARGEL, L.; YU, A. B. C.; PONG, S. W. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 5 ed. New York. Appleton & Lange Reviews, MacGraw-Hill, 2005. 892p.

SHANGRAW, R.F. Compressed tablets by direct compression. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., (Eds.). **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. p.195-246.

STORPIRTIS, S. *et al.* **A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: Bases técnicas e científicas**. *Infarma*, v. 16, n. 9-10, 2004.

STROE, A. F.; GHEORGHIADÉ, M. **Carvedilol: β -Blockade and Beyond**. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 5, n. 1, p. 18-27, 2004.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP 35). **Carvedilol** – Official monographs. United States Pharmacopeia Convention, p. 2513-2515, May 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products: A manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs)**. The Blue Book, 2^a ed. Switzerland. 1999.

ANEXO A – LAUDO TÉCNICO PRINCÍPIO ATIVO SECUNDÁRIO CARVEDILOL



CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Carvedilol	Data de Análise:	01-07-2019
Lote Interno:	19E17-B034-048419	Lote Fabricante:	ACRV-19003
Data de Fabricação:	01-02-2019	Data de Validade:	01-01-2024
Origem:	Índia	Procedência:	Índia
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	048419

DCB:	01808	DCI:	CARVEDILOL
CAS:	72956-09-3	Peso Molecular:	406,5
Fórmula Molecular:	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó cristalino, branco ou quase branco.	Conforme		BP - 2019
Identificação *	IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão.	Conforme		BP - 2019
Solubilidade *	Praticamente insolúvel em água; Ligeiramente solúvel em cloreto de metileno.	Conforme		BP - 2019
Solubilidade *	Pouco solúvel em etanol (96%); Praticamente insolúvel em ácidos diluídos.	Conforme		BP - 2019
Perda por dessecação *	<= 0,5 (1g/ 105°C/ Peso constante)	0,33	%	BP - 2019
Cinzas sulfatadas *	<= 0,1	0,06	%	BP - 2019
Substâncias relacionadas(HPLC) *	Impureza A <= 0,2	Não detectado	%	BP - 2019
Substâncias relacionadas(HPLC) *	Impureza C <= 0,02	Não detectado	%	BP - 2019
Substâncias relacionadas(HPLC) *	Impureza D <= 0,15	Não detectado	%	BP - 2019
Substâncias relacionadas(HPLC) *	Impureza individual <= 0,10	Não detectado	%	BP - 2019
Substâncias relacionadas(HPLC) *	Soma das impurezas exceto C <= 0,5	Não detectado	%	BP - 2019
Solvente residual (CG) *	Metanol <= 3000	572,52	ppm	BP - 2019
Solvente residual (CG) *	Álcool isopropílico <= 5000	Conforme	ppm	BP - 2019
Solvente residual (CG) *	Acetato de etila <= 5000	Conforme	ppm	BP - 2019
Teor *	99,0 - 101,0 (Base seca)	99,69	%	BP - 2019
Teste adicional				
Densidade aparente *	Informativo (Sem compactação)	0,43	g/mL	MGFB - V

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

Aprovado (X)
Reprovado ()



CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Carvedilol	Data de Análise:	01-07-2019
Lote Interno:	19E17-B034-048419	Lote Fabricante:	ACRV-19003
Data de Fabricação:	01-02-2019	Data de Validade:	01-01-2024
Origem:	India	Procedência:	India
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	048419
DCB:	01808	DCI:	CARVEDILOL
CAS:	72956-09-3	Peso Molecular:	406,5
Fórmula Molecular:	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄		



Responsável Técnico
José Paulo Sartin Mendes
CRF-GO: Nº 7355
Fagron Services Brasil



Farmacêutico Responsável
Adriana M. Correia
CRF-SP: Nº 72.989
Organic Compounding
SAC: (11) 3014-7100

Fim do Documento

ANEXO B – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 5 minutos.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	188,9209	31,48681	136,342		
Coluna 2	6	406,3656	67,7276	88,3176		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	3940,184	1	3940,184	35,07692	0,000147	4,964603
Dentro dos	1123,298	10	112,3298			
Total	5063,482	11				

ANEXO C – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 5 minutos.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	188,9209	31,48681	136,342		
Coluna 2	6	326,2544	54,37573	169,8136		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	1571,708	1	1571,708	10,26738	0,009423	4,964603
Dentro dos	1530,778	10	153,0778			
Total	3102,485	11				

ANEXO D – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 5 minutos.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	406,3656	67,7276	88,3176		
Coluna 2	6	326,2544	54,37573	169,8136		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	534,8172	1	534,8172	4,143763	0,069152	4,964603
Dentro do:	1290,656	10	129,0656			
Total	1825,473	11				

ANEXO E – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 10 minutos.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	274,7543	45,79238	105,0534		
Coluna 2	6	422,5786	70,42976	221,082		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	1821,001	1	1821,001	11,16715	0,007469	4,964603
Dentro do:	1630,677	10	163,0677			
Total	3451,678	11				

ANEXO F – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 10 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	274,7543	45,79238	105,0534		
Coluna 2	6	578,9862	96,49769	129,0353		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	7713,086	1	7713,086	65,89885	1,03574E-05	4,964603
Dentro do	1170,443	10	117,0443			
Total	8883,529	11				

ANEXO G – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 10 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	422,5786	70,42976	221,082		
Coluna 2	6	578,9862	96,49769	129,0353		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	2038,612	1	2038,612	11,64531	0,00663	4,964603
Dentro do	1750,586	10	175,0586			
Total	3789,198	11				

ANEXO H – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 15 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	410,1804	68,3634	44,53778		
Coluna 2	6	449,2823	74,88038	155,7155		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	127,4132	1	127,4132	1,272521	0,285632	4,964603
Dentro do:	1001,266	10	100,1266			
Total	1128,68	11				

ANEXO I – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 15 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	410,1804	68,3634	44,53778		
Coluna 2	6	637,1695	106,1949	41,63046		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	4293,67	1	4293,67	99,65782	1,61E-06	4,964603
Dentro do:	430,8412	10	43,08412			
Total	4724,511	11				

ANEXO J – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 15 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	449,2823	74,88038	155,7155		
Coluna 2	6	637,1695	106,1949	41,63046		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	2941,799	1	2941,799	29,81362	0,000277	4,964603
Dentro do:	986,7297	10	98,67297			
Total	3928,529	11				

ANEXO K – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 20 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	421,6249	70,27081	296,3021		
Coluna 2	6	514,1342	85,68904	246,5495		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	713,1654	1	713,1654	2,627478	0,136095	4,964603
Dentro do:	2714,258	10	271,4258			
Total	3427,423	11				

ANEXO L – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 20 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	421,6249	70,27081	296,3021		
Coluna 2	6	630,4862	105,081	18,79743		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	3635,256	1	3635,256	23,0737	0,00072	4,964603
Dentro do:	1575,497	10	157,5497			
Total	5210,754	11				

ANEXO M – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 20 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	514,1342	85,68904	246,5495		
Coluna 2	6	630,4862	105,081	18,79743		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	1128,149	1	1128,149	8,503199	0,015405	4,964603
Dentro do:	1326,735	10	132,6735			
Total	2454,884	11				

ANEXO N – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 2 no tempo de 30 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	636,2085	106,0347	238,5454		
Coluna 2	6	631,4399	105,24	44,9016		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	1,894902	1	1,894902	0,01337	0,910234	4,964603
Dentro do:	1417,235	10	141,7235			
Total	1419,13	11				

ANEXO O – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 1 e 3 no tempo de 30 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	636,2085	106,0347	238,5454		
Coluna 2	6	690,5696	115,0949	25,9829		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	246,2615	1	246,2615	1,861891	0,202323	4,964603
Dentro do:	1322,642	10	132,2642			
Total	1568,903	11				

ANEXO P – Comparação da porcentagem de dissolução dos medicamentos 2 e 3 no tempo de 30 min.

Anova: fator único						
RESUMO						
<i>Grupo</i>	<i>Contagem</i>	<i>Soma</i>	<i>Média</i>	<i>Variância</i>		
Coluna 1	6	631,4399	105,24	44,9016		
Coluna 2	6	690,5696	115,0949	25,9829		
ANOVA						
<i>te da varia</i>	<i>SQ</i>	<i>gl</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>valor-P</i>	<i>F crítico</i>
Entre grup	291,3602	1	291,3602	8,220701	0,01675	4,964603
Dentro do	354,4225	10	35,44225			
Total	645,7827	11				