

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Controle de qualidade de cápsulas de cloridrato de venlafaxina
manipuladas em farmácias magistrais de Porto Alegre - RS**

Bárbara Fernandes Salamon

Porto Alegre, novembro de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Controle de qualidade de cápsulas de cloridrato de venlafaxina
manipuladas em farmácias magistrais de Porto Alegre - RS**

Bárbara Fernandes Salamon

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Prof. Dr, Martin Steppe

Orientador

Amanda Thomas Barden

Co-orientadora

Porto Alegre, novembro de 2011

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas / Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

Critérios para a seleção dos trabalhos

A publicação dos trabalhos dependerá da observância das normas da Revista e da decisão da Comissão de Publicação, após julgamento de, no mínimo, dois especialistas da área. A submissão de um trabalho à Revista implica que o mesmo não foi anteriormente publicado, como também não foi enviado simultaneamente para publicação em outra revista. Os trabalhos aceitos e publicados são de propriedade da Revista, ficando os direitos autorais reservados à mesma.

Para a avaliação dos trabalhos, a Revista conta com especialistas nacionais e estrangeiros que compõem seu Conselho Editorial e, ainda, com vários outros especialistas, cujos nomes são apresentados no último fascículo do ano.

Indexação

Os artigos publicados na Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas são indexados pelas seguintes bibliografias. “Analytical Abstracts”; “Chemical Abstracts”; “International Pharmaceutical Abstracts”, “Biological Abstracts”; “Nutrition Abstracts and Reviews”; “Excerpta Medica sect.29: Clinical and Experimental Biochemistry”, “ Excerpta Medica sect. 30: Clinical and Experimental Pharmacology “, “Excerpta Medica sect.52: “Toxicology”, “Index Medicus Latino-Americano”, “Periódica: Índice de Revistas Latinoamericanas em Ciências”; “Pascal E63: Toxicologie; “ Pascal F70: Pharmacologie, traitements médicamenteux”.

Informações aos colaboradores

Política Editorial

A REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS / *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* tem por finalidade publicar os seguintes tipo de publicação: **Artigos originais** relacionados com as áreas de conhecimento das Ciências Farmacêuticas; **Trabalhos de atualização ou de revisão**, que serão incluídos quando solicitados a especialistas pela Comissão

de Publicações ou quando submetidos em forma de *Abstract* para avaliação quanto ao interesse. Ressalta-se a necessidade de se incluir visão crítica dos autores, inserindo os seus trabalhos no tema e avaliando-os em relação ao estado de arte no País; **Notas Prévias** relativas a novas metodologias e resultados parciais, cuja originalidade justifique a publicação rápida. Nesse caso, o limite é de 2.000 palavras, excluindo-se, tabelas, figuras e referências. Pode-se incluir, no máximo, uma figura, uma tabela e 10 referências podem ser incluídas; **Resenhas** elaboradas por especialistas segundo sugestão da Comissão de Publicações. **Suplementos temáticos** e aqueles relativos a eventos científicos podem ser publicados mediante aprovação prévia da Comissão de Publicações.

Os trabalhos elaborados por especialistas nacionais e estrangeiros podem ser apresentados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Devem ser originais e inéditos e destinar-se exclusivamente à REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS/ *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Os manuscritos submetidos à Revista que atenderem as “Instruções aos autores” são encaminhados ao Editor Científico, que indicará dois revisores especialistas no tema abordado. Após a revisão, cujo caráter anônimo é mantido durante todo o processo, os manuscritos são enviados à Comissão de Publicação, que decidirá sobre a publicação e manuscritos recusados, passíveis de reformulação, poderão ser re-submetidos após reestruturação, como novo trabalho, iniciando outro processo de avaliação. Manuscritos condicionados à reestruturação serão reavaliados pelos revisores. Manuscritos enviados aos autores para revisão devem retornar à Editoria dentro de, no máximo, dois meses, caso contrário terão o processo encerrado. Todas as revisões dos manuscritos deverão ser acompanhadas de carta especificando as alterações efetuadas no documento original. Essas mudanças devem também ser indicadas diretamente no manuscrito. Manuscritos aceitos e publicados são de propriedade da Revista, ficando os direitos autorais a ela reservados. A declaração de responsabilidade e transferência dos direitos autorais será encaminhada juntamente com a prova final do artigo, devendo retornar no prazo estipulado.

Estrutura

Cabeçalho: constituído por: *Título do trabalho*, que deve ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho; *Autor(es) por extenso*, indicando a(s) instituição(ões) a(s) qual(is) pertence(m) mediante números. O autor para correspondência deve ser identificado com asterisco, fornecendo o endereço completo, incluindo o eletrónico. Estas informações devem constar em notas de rodapé.

Resumo (em português): deve apresentar a condensação do conteúdo, expondo metodologia, resultados e conclusões, não excedendo 200 palavras. Os membros da Comissão poderão auxiliar autores que não são fluentes em português.

Unitermos: devem representar o conteúdo do artigo, evitando-se os de natureza genérica. Observar o limite máximo de 6(seis) unitermos.

Introdução: deve estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos no mesmo campo. Extensas revisões de literatura devem ser substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, nos quais tais revisões tenham sido apresentadas.

Material e Métodos: a descrição dos métodos usados deve ser breve, porém suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho. Processos e Técnicas já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, devem ser apenas referidos por citação. Estudos em humanos e em animais devem fazer referência à aprovação do Comitê de Ética correspondente.

Resultados e Discussão: deverão ser apresentados de forma concisa e em ordem lógica. Tabelas ou figuras, quando possível, devem substituir o texto, na apresentação dos dados. Sempre que pertinente, forneça as faixas, desvios padrão e indique as significâncias das diferenças entre os valores numéricos obtidos. A discussão deve se restringir ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, relacionar sua significância em relação a trabalhos anteriores da área. Especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos devem ser evitadas. É facultativa a apresentação desses itens em separado.

Conclusões: Quando pertinentes, devem ser fundamentadas no texto.

Resumo em inglês (ABSTRACT): deve ser antecedido do título do artigo em inglês e acompanhar o conteúdo do resumo em português.

Unitermos em inglês: devem acompanhar os unitermos em português

Agradecimentos: devem constar de parágrafo à parte, antecedendo as referências bibliográficas, e ser compatíveis com as exigências de cortesia e divulgação.

Referências bibliográficas: devem ser organizadas de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT NBR-6023, ordenadas alfabeticamente no fim do artigo incluindo os nomes de todos os autores. **A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Para consulta e exemplos, consultar o site www.bcq.usp.br.**

Informações adicionais

Citação bibliográfica: As citações bibliográficas devem ser apresentadas no texto pelo(s) nome(s) do(s) autor(es), em letras maiúsculas, seguidas do ano de publicação. No caso de haver mais de três autores, citar o primeiro e acrescentar a expressão *et al.* Caso haja mais de uma citação com mesmos autores e mesmo ano de publicação, diferencia-las com letras minúsculas junto ao ano.

Ilustrações: As ilustrações (gráficos, tabelas, fórmulas químicas, equações, mapas, figuras, fotografias, etc) devem ser incluídas no texto, o mais próximo possível das respectivas citações. Mapas, figuras e fotografias devem ser, também, apresentados em arquivos separados e *escaneadas* em alta resolução(800 dpi/bitmap para traços) com extensão tif. e/ou bmp. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em papel vegetal ou impressora a laser. **Ilustrações coloridas somente serão publicadas mediante pagamento pelos autores.** As tabelas devem ser numeradas consecutivamente em algarismos romanos e as figuras em algarismos arábicos, seguidos do título. As palavras TABELA e FIGURA devem aparecer em maiúsculas apenas no título ou na legenda, respectivamente. Legendas e títulos devem acompanhá-las nos arquivos separados, assim como no texto.

Nomenclatura: pesos, medidas, nomes de plantas, animais e substâncias químicas devem estar de acordo com as regras internacionais de

nomenclatura. A grafia dos nomes de fármacos deve seguir, no caso de artigos nacionais, as Denominações Comuns Brasileiras (DCB) em vigor, podendo ser mencionados uma vez (entre parênteses, com inicial maiúscula) os registrados.

RESUMO

O cloridrato de venlafaxina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento da depressão, e pode ser encontrado no mercado brasileiro sob a forma de comprimidos, cápsulas de liberação prolongada e cápsulas magistrais. A possibilidade de adquirir medicamentos por um custo menor tem aumentado a procura por farmácias de manipulação. Assim, o objetivo deste estudo foi fazer o controle de qualidade de cápsulas de cloridrato de venlafaxina 75,0 mg manipuladas em três farmácias de Porto Alegre - RS, realizando as análises de peso médio, doseamento e uniformidade de dose das cápsulas e compará-las com comprimidos de uma especialidade farmacêutica quanto a sua dissolução. A partir dos resultados experimentais verificou-se que as unidades das farmácias A e B estavam fora dos limites permitidos pelos códigos oficiais na análise do peso médio e da uniformidade de dose, sendo assim reprovadas. É possível observar a importância de um controle rigoroso durante todo o processo de obtenção do medicamento para garantir a sua qualidade e eficácia.

Palavras-chave: venlafaxina, farmácia de manipulação, controle de qualidade.

ABSTRACT

Venlafaxine hydrochloride is a drug widely used in the treatment of depression and can be found in the Brazilian market under form of tablets, extended-release capsules and compounded capsules. The possibility to purchase drugs at a lower cost has increased the demand for compounding pharmacies, thus, the aim of this study was to make quality control of 75,0 mg capsules of venlafaxine hydrochloride manipulated in three pharmacies of Porto Alegre - RS, performing the analysis of average weight, assay, uniformity of dosage units and comparing them to a reference tablet on the dissolution test. The experimental results showed that the units of pharmacies A and B were outside the limits allowed by the official code in the analysis of average weight and uniformity of dose. It is possible to understand the importance of strict control throughout the process of the drug to ensure its quality and effectiveness.

Keywords: venlafaxine, compounding pharmacies, quality control.

INTRODUÇÃO

A venlafaxina, cloridrato de (R,S) – 1 – [2 – (dimetilamino) – 1 – (4 – metoxifenil) etil] cicloexanol (Figura 1), é uma feniletilamina bicíclica amplamente utilizada no tratamento da depressão, podendo ser usada também para distúrbios de ansiedade, dor crônica, na profilaxia da dor de cabeça e no tratamento de pânico, fobia social e déficit de atenção (Begrés *et al.*, 2010; Cordioli, 1997; Holliday, Benfield, 1995; Karani, Pingale, 2009; Ozyalcin *et al.*, 2005). Sabe-se que na depressão, a venlafaxina age bloqueando fortemente os receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos e mais fracamente os receptores dopaminérgicos, inibindo a recaptção das monoaminas. Farmacologicamente, lembra os antidepressivos tricíclicos, mas não possui atividade inibitória da enzima monoaminoxidase e possui baixa afinidade por receptores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos ou alfa adrenérgicos (Cordioli, 1997; Holliday, Benfield, 1995; Troy *et al.*, 1997; FDA 2009), possuindo assim, menos efeitos adversos e maior segurança no seu uso. Foi aprovada pela FDA em 1993 e apresenta-se como um sólido cristalino branco ou quase branco, muito solúvel em água e metanol, solúvel em etanol anidro e pouco solúvel ou quase insolúvel em acetona (Farmacopéia Britânica, 2011). Encontra-se comercialmente disponível sob a forma de comprimidos com o equivalente a 37,5, 50 e 75 mg de venlafaxina, cápsulas de liberação prolongada com doses de 75 e 100 mg e em cápsulas magistrais, sendo a dose inicial de tratamento a de 75 mg (Cordioli, 1997).

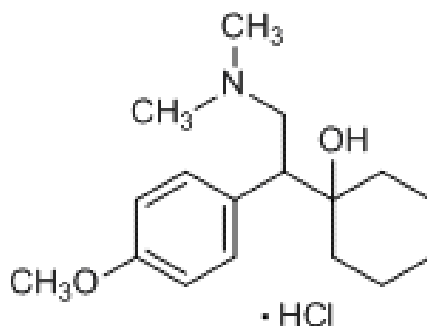


Figura 1. Estrutura química do cloridrato de venlafaxina.

A farmácia magistral, além de produzir fórmulas oficiais e personalizadas, tem manipulado fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas. A busca por produtos manipulados deve-se, principalmente, por poder adequar a formulação para cada paciente e pelos preços, que são inferiores ao praticado pela indústria. Contudo, há uma falta de credibilidade no produto manipulado devido à ausência de um controle de qualidade rígido das matérias-primas, do processo de produção e dos produtos acabados e problemas na sua reprodutibilidade (Ferreira, 2000). Assim, as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos postulam que é de responsabilidade do fabricante a qualidades dos produtos fabricados, devendo ser adequados aos fins aos quais se destinam, cumprir com os requisitos estabelecidos em seu registro e não colocar os pacientes em risco por apresentar segurança, qualidade ou eficácia inadequadas (Brasil, RDC nº67, 2007). O fabricante, neste caso, é o responsável pela farmácia de manipulação, que está em condições de evitar erros mediante rigorosa vigilância dos processos de fabricação e inspeções.

A absorção do fármaco depende da sua liberação, da dissolução ou da solubilização sob condições fisiológicas e da sua permeabilidade através do trato gastrointestinal. Qualquer fator que altere algum desses processos pode interferir na biodisponibilidade do medicamento no organismo (Marcolongo, 2003; Abdou, 1989). Assim, o teste de dissolução é uma das ferramentas mais adequadas para verificar as propriedades biofarmacotécnicas das formulações. Além dessa possibilidade, o método de dissolução fornece informações úteis tanto para a pesquisa e desenvolvimento, como para a produção e controle de qualidade. Permite avaliar as novas formulações, verificando sua estabilidade e a possibilidade de uma correlação *in vitro* – *in vivo*. Durante a fase de produção e controle de qualidade, esses testes permitem detectar desvios de fabricação, de uniformidade do produto e de reprodutibilidade lote a lote, garantindo a qualidade (Marques, Brown, 2002; Brasil, RE nº 901, 2003).

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a qualidade de cápsulas de venlafaxina de 75 mg, manipuladas em três farmácias de manipulação localizadas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, em relação ao peso médio, teor de venlafaxina, uniformidade de conteúdo e realizar o teste de

dissolução das cápsulas em comparação com comprimidos de uma especialidade farmacêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Amostras e Substância Química de Referência (SQR)

Foram avaliadas cápsulas contendo 75,0 mg de venlafaxina, manipuladas por três farmácias magistrais da cidade de Porto Alegre – RS, denominadas A, B e C.

Como especialidade farmacêutica foram utilizados comprimidos de 75,0 mg de cloridrato de venlafaxina, medicamento genérico. Os excipientes presentes na formulação são óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, celulose microcristalina, lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio. Todos os excipientes foram obtidos a partir de diferentes distribuidores locais.

Utilizou-se venlafaxina SQR com teor de pureza de 99,5%, fornecida pelo Laboratório de Produção de Padrões Secundários (LAPPS) da Faculdade de Farmácia - UFRGS.

Reagentes

Acetonitrila (Tedia®), ácido clorídrico (Nuclear®), ácido fosfórico (Merck®), água ultra pura (Millipore System) e destilada, hidróxido de sódio (Merck®), metanol (Tedia®), acetato de sódio (Merck®), fosfato de potássio monobásico (Synth®) e trietilamina (Merck®).

Os meios HCl 0,01 e HCl 0,1M foram preparados de acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, o tampão acetato de sódio (pH 4,1, 50,0 mM) e o tampão fosfato de potássio (pH 6,8, 50,0 mM) foram preparados conforme a Farmacopéia americana (United States Pharmacopeial – USP, 2011).

Equipamentos

Sistema de dissolução da marca Varian® (Carolina do Norte, Estados Unidos), modelo VK8000 composto por 8 cubas, acoplado de bomba peristáltica VK 810, controlador VK7010, autoamostrador e monitor 750D.

Cromatógrafo a líquido (Shimadzu, Kyoto, Japão) modelo LC-20AT, equipado com um autoamostrador SIL-20AC, forno termostaticado CTO-20AC, detector de arranjo de fotodiodos SPD-M20A e controlador CBM-20A.

O potenciômetro Digimed, modelo DM-20 (São Paulo, Brasil), foi usado para determinar o pH das soluções.

Banho de ultrassom, modelo USC 2850 (Unique, São Paulo, Brasil), foi utilizado na preparação do padrão, da amostra e na desaeração do meio de dissolução.

Filtro Sartorius® de poliamida, com 47 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm (Goettingen, Alemanha) para filtrar a fase móvel e membrana de durapore com 13 mm de diâmetro e poro de 0,45 µm (Vertical®, Bangkok, Tailândia) para filtrar a substância química de referência e as amostras antes das análises.

Métodos

Condições cromatográficas

O método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com detecção de UV (detector ultravioleta – UV) descrito pela USP foi o escolhido para as análises. As condições cromatográficas estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Condições cromatográficas para determinação do cloridrato de venlafaxina.

Equipamento	Shimadzu LC-20AT com detector de fotodiodo
Coluna	Ace® C ₁₈ (4,6 mm x 25 cm, 5µm)
Fase móvel	Acetonitrila : tampão fosfato de potássio pH3,0 (3:7, v/v)
Fluxo	1,0 mL/min
Comprimento de onda	275 nm
Volume de injeção	10 µL
Temperatura	25°C

Preparo do tampão utilizado na fase móvel. Foram transferidos 3,4 g de fosfato de potássio monobásico para um béquer contendo 700 mL de água. Adicionou-se 5 mL de trietilamina e o pH foi ajustado para 3,0 com ácido fosfórico. A solução foi filtrada à vácuo.

Peso médio

A determinação de peso foi realizada de acordo com o método descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Vinte unidades foram escolhidas aleatoriamente e pesadas individualmente, para cada farmácia. Após, cada cápsula foi esvaziada e pesou-se somente o invólucro. O peso do conteúdo de cada cápsula foi determinado pela diferença de peso entre a cápsula cheia e a cápsula vazia. Com os valores obtidos, foi feito o peso médio, sendo a variação individual permitida de $\pm 10\%$ em relação ao peso médio. É tolerável não mais do que duas unidades fora do limite e nenhuma acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

Para a especialidade farmacêutica (comprimidos), pesou-se individualmente 20 comprimidos e determinou-se o peso médio. O limite de variação permitido é de $\pm 5\%$ em relação ao peso médio, podendo tolerar não mais do que duas unidades fora e nenhuma acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

Doseamento

A determinação do teor de venlafaxina nas preparações farmacêuticas foi realizada por CLAE, conforme descrito pela USP 34.

Preparo da solução padrão. Foi pesado o equivalente a 10,0 mg de cloridrato de venlafaxina, transferido para um balão volumétrico de 10,0 mL e o volume foi completado com diluente (Metanol : HCl 0,1M (4:1)). Dessa solução, foi retirada uma alíquota de 3,4 mL para um balão volumétrico de 10,0 mL, obtendo-se a concentração de 0,34 mg/mL. A solução foi filtrada em membrana de 0,45 μm antes das análises.

Preparo da solução amostra. Pesou-se o equivalente a 10,0 mg de amostra, a qual foi transferida para um balão de 10,0 mL adicionando-se aproximadamente 9,0 mL de diluente (Metanol : HCl 0,1M (4:1)). A suspensão

foi colocada em banho de ultrassom por 30 minutos e completou-se o volume do balão com o diluente. Centrifugou-se na velocidade de 4000 rpm por 10 minutos e o sobrenadante foi filtrado em membrana de 0,45 μm . Retirou-se uma alíquota de 3,0 mL dessa solução, para um balão volumétrico de 10,0 mL, obtendo-se uma concentração de 0,3 mg/mL. A solução foi filtrada em membrana de 0,45 μm antes das análises.

Uniformidade de dose

A uniformidade de dose foi avaliada pelo método de variação de peso descrito na Farmacopéia Brasileira, que é realizada em dois estágios: primeiramente com 10 cápsulas e, se os resultados apresentarem discordância em relação ao valor de aceitação, utiliza-se mais 20 cápsulas. As cápsulas cheias foram pesadas, seu conteúdo foi retirado e foram pesadas novamente. A quantidade de fármaco por unidade foi estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas foram calculadas conforme a equação:

$$X_i = p_i \times A/P$$

Onde:

p_i = pesos individuais das unidades testadas;

A = quantidade de componente ativo, expressa em porcentagem declarada, determinada no doseamento;

P = peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

Após, foi calculado o Valor de Aceitação (VA), segundo a equação:

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

Em que:

\bar{x} = média dos conteúdos individuais, expressa como porcentagem da quantidade declarada;

k = constante de aceitabilidade, se $n = 10$, então $k = 2,4$, se $n = 30$, então $k = 2,0$;

s = desvio padrão da amostra;

M= valor em função da quantidade de ativo realmente adicionado pelo fabricante, descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

Se o VA obtido no primeiro estágio for superior a 15, pesa-se mais 20 cápsulas para calcular um novo VA a partir do total de 30 cápsulas.

Determinação da condição sink

A condição sink é definida como o volume de meio de dissolução no qual a concentração do fármaco que corresponde até 10% da concentração de saturação (Marcolongo, 2003). A condição sink do cloridrato de venlafaxina foi avaliada a partir de três vezes a dose da formulação farmacêutica em 900 mL de meio (Marques, Brown, 2002). Foram adicionados 12,5 mg de SQR em balão volumétrico de 50,0 mL, contendo os seguintes meios: ácido clorídrico 0,01M, ácido clorídrico 0,1M, tampão acetato de sódio (pH 4,1) e tampão fosfato de potássio (pH 6,8).

Condições dos testes de dissolução

O procedimento adotado para os testes de dissolução foi adaptado do método de dissolução para comprimidos de venlafaxina descrito pela USP 34. Foram testados os meios, ácido clorídrico 0,01 e 0,1M, tampão acetato de sódio (pH 4,1, 50,0 mM) e tampão fosfato de potássio (pH 6,8, 50,0 mM), volume de 900 mL, mantido a $37 \pm 0,5$ °C, aparelho 1 (cestas), na velocidade de rotação de 50 rpm. Nos testes iniciais foram retiradas alíquotas nos tempos de 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos, e após otimização do método, definiram-se as condições descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Condições utilizadas nos testes de dissolução.

Parâmetro	Condição
Meio	HCl 0,1M
Volume do meio	900 mL
Temperatura	$37 \pm 0,5$ °C
Aparelho	Cesta
Velocidade de rotação	50 rpm
Volume da alíquota	5,0 mL (sem reposição de meio)
Tempo de coleta	5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos

Para preparar a solução padrão utilizada nas análises, pesou-se o equivalente a 10,0 mg de cloridrato de venlafaxina, transferiu-se para um balão volumétrico de 25,0 mL e completou-se o volume com o meio. Alíquotas de 5,0 mL foram retiradas para um balão volumétrico de 25,0 mL e o volume foi completado com o meio, obtendo-se uma solução com concentração de 80 µg/mL. A solução foi filtrada com membrana de 0,45 µm e analisada pelo método cromatográfico.

Validação

Para demonstrar que o método era adequado para os testes de dissolução propostos, ele foi validado através de análises de estabilidade, especificidade, linearidade, precisão e exatidão (USP, 2004; Brasil, RE nº 899, 2003; ICH, 1996).

Estabilidade

A estabilidade do fármaco foi verificada no meio de dissolução durante 24 horas em temperatura ambiente, mantida sob refrigeração a 5 °C e por duas horas à 37 ± 0,5 °C. Após o tempo de exposição, as soluções foram analisadas por CLAE. A avaliação da estabilidade foi feita a partir da área do pico e se houve formação de produto de degradação.

Especificidade

Foi avaliada a partir de uma solução placebo (amostra simulada dos excipientes da formulação) da especialidade farmacêutica (comprimidos) em sua concentração usual. A solução placebo foi transferida para duas cubas contendo 900 mL de meio, com rotação de 150 rpm por 60 minutos. Alíquotas foram retiradas após esse tempo, filtradas por membranas de 0,45 µm e analisadas por CLAE.

Linearidade

Para realização da curva padrão foi preparada uma solução de SQR de venlafaxina na concentração de 200 µg/mL em ácido clorídrico 0,1M. A partir

desta solução foram retiradas alíquotas para obter as concentrações de 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 $\mu\text{g/mL}$. Cada solução foi preparada em triplicata. A linearidade foi avaliada pela análise de regressão linear, calculada pelo método dos mínimos quadrados e por ANOVA.

Precisão

A precisão foi avaliada através da repetibilidade e da precisão intermediária a partir do DPR dos resultados. Foram adicionadas à três cubas com 900 mL de meio, o equivalente a 100% da quantidade declarada (75,0 mg) de venlafaxina e a dissolução foi mantida por 30 minutos, com rotação de 50 rpm. As análises foram realizadas em triplicata e em dois dias diferentes. As alíquotas foram filtradas em membrana de 0,45 μm e analisadas no CLAE.

Exatidão

Foi verificada pelo método de recuperação, onde foi adicionado ao meio 18,75, 75 e 93,75 mg que correspondem a 25, 100 e 125% da concentração nominal de venlafaxina, respectivamente. A dissolução foi realizada em 900 mL de meio, por 30 minutos, com rotação de 50 rpm. Alíquotas foram retiradas, filtradas em membrana de 0,45 μm e analisadas no CLAE. As análises foram realizadas em duplicata, em dois dias diferentes e injetadas em triplicata.

RESULTADOS

Peso médio

O peso médio avalia, em relação às cápsulas, a qualidade da distribuição do pó que é feita por nivelamento de superfície. Segundo a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, a variação de peso aceitável para cápsulas contendo peso médio inferior a 300 mg é de $\pm 10\%$ e comprimidos abaixo de 80,0 mg é de $\pm 5\%$. Os resultados obtidos para as cápsulas manipuladas de venlafaxina 75,0 mg e da especialidade farmacêutica, estão representados na tabela 3.

Tabela 3. Valores obtidos do peso médio das cápsulas de cloridrato de venlafaxina e da especialidade farmacêutica.

Cápsula cheia – Cápsula vazia (g)				Especialidade Farmacêutica (comprimidos)
Cápsulas	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C	Peso (g)
1	0,1402	0,1471	0,2103	0,2936
2	0,1317	0,1456	0,2149	0,2964
3	0,1551*	0,1433	0,2159	0,2972
4	0,1358	0,1524	0,2158	0,3037
5	0,1370	0,1399	0,2016	0,3004
6	0,1310	0,1574	0,2087	0,2972
7	0,1114*	0,1556	0,2139	0,3003
8	0,1792*	0,1288*	0,2068	0,3005
9	0,1289	0,1491	0,2189	0,3003
10	0,1257	0,1413	0,2081	0,2960
11	0,1336	0,1545	0,2040	0,3002
12	0,1262	0,1630	0,2049	0,2980
13	0,1260	0,1603	0,2151	0,3069
14	0,1086	0,1443	0,2077	0,3036
15	0,1179*	0,2229*	0,2067	0,2962
16	0,1252	0,1404	0,2164	0,3007
17	0,1274	0,1511	0,2064	0,2933
18	0,1184	0,1578	0,2038	0,2983
19	0,1322	0,1759*	0,2081	0,2996
20	0,1320	0,1543	0,2061	0,2965
Peso médio (g)	0,1312	0,1543	0,2097	0,2989
Desvio individual (g)	0,1181 a	0,1389 a	0,1887 a	0,2839 a 0,3139
DPR (%)	11,60	12,38	2,41	1,18

* Unidades fora dos limites especificados.

É possível observar que a especialidade farmacêutica (comprimidos) e a farmácia C encontram-se dentro dos limites especificados. A farmácia A apresentou quatro unidades fora das especificações, sendo duas abaixo e uma acima de 10%, bem como uma acima de 20% do valor tolerado. Já a farmácia B, apresentou uma unidade abaixo e com uma acima de 10%, bem como uma outra acima de 20%. Pela Farmacopéia Brasileira, é tolerável até duas unidades fora do limite e nenhuma acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada, reprovando assim, as farmácias A e B nas análises do peso médio.

Doseamento

Os cromatogramas obtidos por CLAE para a venlafaxina SQR e para as cápsulas manipuladas estão apresentados na figura 2.

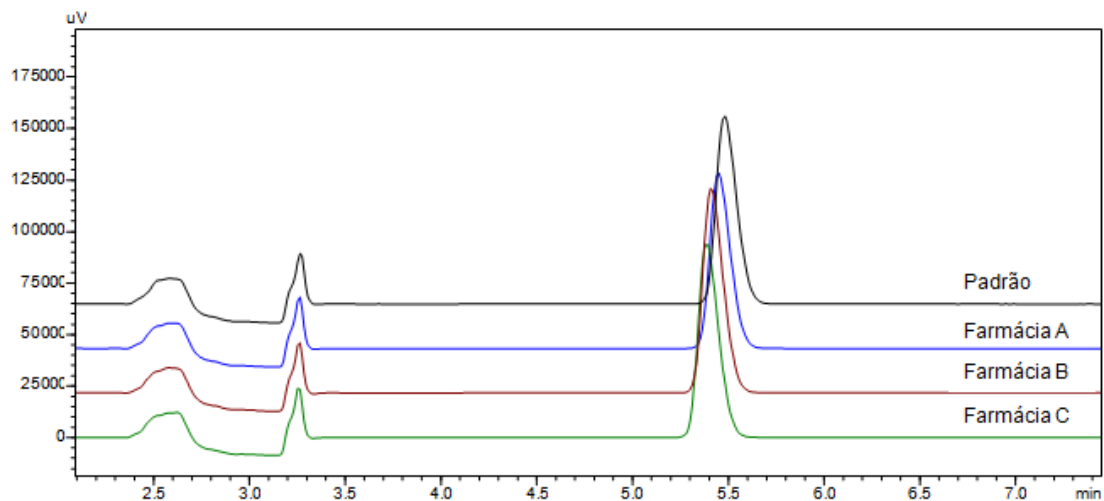


Figura 2. Cromatogramas obtidos no doseamento do padrão e das cápsulas das farmácias A, B e C contendo cloridrato de venlafaxina.

Os teores obtidos foram de 92,44% para a farmácia A, 108,47% para a farmácia B, 101,88% para a farmácia C e 105,60% para a especialidade farmacêutica (comprimidos). Os limites para a especificação do teor das cápsulas de venlafaxina não estão preconizados na USP, porém os limites apresentados para os comprimidos são de 90,0 a 110,0%. De acordo com essa especificação as cápsulas estariam aprovadas.

Uniformidade de dose

A uniformidade de dose foi verificada pelo método de variação de peso descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. As análises devem ser realizadas em dois estágios, primeiro com 10 cápsulas e, se os resultados estiverem fora do valor de tolerância, utiliza-se mais 20 cápsulas. Os resultados para a quantidade individual estimada podem ser observados na tabela 4 e para o valor de aceitação na tabela 5.

Tabela 4. Resultados da uniformidade de dose das cápsulas de cloridrato de venlafaxina.

Cápsulas	Quantidade individual estimada (Xi (%))		
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
1	94,19	109,25	101,31
2	88,48	108,14	103,52
3	104,20	106,43	104,00
4	91,23	113,19	103,96
5	92,04	103,90	97,12
6	88,01	116,90*	100,54
7	74,84*	115,56*	103,04
8	120,39*	95,66	99,62
9	86,60	110,74	105,45
10	84,45*	104,94	100,25
Média (%)	92,44	108,47	101,88
DPR (%)	13,34	5,76	2,50

* Unidades fora dos limites especificados.

Tabela 5. Valor de aceitação das cápsulas de cloridrato de venlafaxina

	Valor de aceitação (VA)		
	1º Passo – 10 unidades		
	Farmácia A	Farmácia B	Farmácia C
Média Xi (%)	92,44	108,47	101,87
Desvio Padrão	12,33	6,25	2,54
VA	35,65	21,91	6,33
Resultado	Reprovado	Reprovado	Aprovado

Conforme a Farmacopéia Brasileira 5ª edição, a farmácia está de acordo se o valor de aceitação para as primeiras 10 cápsulas estiver abaixo de 15. Caso apresentar valores superiores, deve-se pesar mais 20 unidades e calcular um novo peso médio e um novo valor de aceitação com a amostragem de 30 unidades.

Sendo assim, a farmácia C está dentro dos limites preconizados. Os resultados obtidos na análise das cápsulas da farmácia A indicam sua reprovação, pois apresentou um VA igual a 35,65. A farmácia B também foi reprovada, pois o VA obtido, 21,91, excedeu a faixa de tolerância. O teste foi repetido com mais 20 cápsulas da farmácia A e da farmácia B, totalizando uma amostragem de 30 unidades, para calcular um novo valor de aceitação. Os resultados para a quantidade individual estimada estão apresentados na tabela 6 e para o valor de aceitação estão na tabela 7.

Tabela 6. Nova uniformidade de dose das cápsulas de cloridrato de venlafaxina das farmácias A e B.

Cápsulas	Quantidade individual estimada (Xi (%))	
	Farmácia A	Farmácia B
1	98,33	103,88
2	92,37	102,82
3	108,78	101,19
4	95,25	107,62
5	96,09	98,79
6	91,88	111,15
7	78,13*	109,88
8	125,69*	90,96
9	90,41	105,29
10	88,16	99,78
11	93,70	109,10
12	88,51	115,11*
13	88,37	113,20
14	76,17*	101,90
15	82,69*	157,41*
16	87,81	99,15
17	89,35	106,70
18	83,04*	111,44
19	92,72	124,22*
20	92,58	108,96
21	78,20*	97,10
22	123,79*	99,99
23	84,73*	122,17*
24	94,05	101,55
25	87,46	104,16
26	93,63	113,84
27	100,08	101,76
28	85,78	133,54*
29	73,99*	100,07
30	111,52	101,76
Média (%)	92,44	108,47
DPR (%)	13,10	11,54

* Unidades fora dos limites especificados.

Tabela 7. Valor de aceitação das cápsulas de cloridrato de venlafaxina

Valor de aceitação (VA)		
	Farmácia A	Farmácia B
2º Passo – mais 20 unidades (n=30)		
Média Xi (%)	92,44	108,47
Desvio Padrão	12,11	12,52
Valor mínimo de 30 unidades (%)	73,99	90,96
Valor máximo de 30 unidades (%)	125,69	157,41
VA	30,28	32,01
Resultado	Reprovado	Reprovado

A farmácia A (VA=30,28) e a farmácia B (VA=32,01) foram reprovadas, mesmo depois de realizar as análises com uma amostragem maior (n=30). Os resultados demonstram que, provavelmente, o processo de mistura, homogeneização e distribuição do pó não foram corretamente realizados. A mistura e a homogeneização é um passo crítico na fabricação de uma forma farmacêutica sólida, para que ela atenda às exigências da uniformidade de conteúdo. A distribuição incorreta do pó nas cápsulas acarreta a uma variação no peso médio (Le Hir, 1997). Quando ocorre heterogeneidade do conteúdo, um paciente que recebe esta medicação está sujeito a variações significativas nas concentrações plasmáticas do fármaco, podendo receber uma dose inferior a recomendada ou uma sobredosagem, prejudicando assim o tratamento.

Dissolução

Para seleção do meio de dissolução, a solubilidade e a estabilidade do fármaco devem ser consideradas. O teste de solubilidade não foi realizado, pois a solubilidade do fármaco já está descrita na Farmacopéia Britânica. O meio escolhido deve atender a condição *sink*, onde se tem no mínimo, três vezes o volume de meio necessário para obter a solução saturada do fármaco (USP 34). Assim, o primeiro ensaio realizado foi o teste da condição *sink* da venlafaxina em diferentes meios de dissolução como HCl 0,01 e 0,1M, tampão acetato (pH 4,1) e tampão fosfato de potássio (pH 6,8). A água não foi utilizada par esta finalidade, pois sua qualidade é variável, o pH pode facilmente mudar de um dia para o outro, bem como durante as análises, não apresenta

capacidade tamponante e sua tensão superficial é dependente dos excipientes presentes em solução (USP 34).

Como a venlafaxina mostrou-se solúvel em todos os meios testados, foi realizado um teste de dissolução preliminar com a especialidade farmacêutica (comprimidos) nos quatro meios (900 mL), temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$, aparelho 1 (cesta), velocidade de 50 rpm, onde foram retiradas alíquotas nos tempos de 10, 20, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos. As análises não foram discriminativas nesses intervalos de coleta, portanto, os tempos foram alterados para 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos. O comportamento da dissolução da especialidade farmacêutica (comprimidos) nos diferentes meios está ilustrado na figura 2.

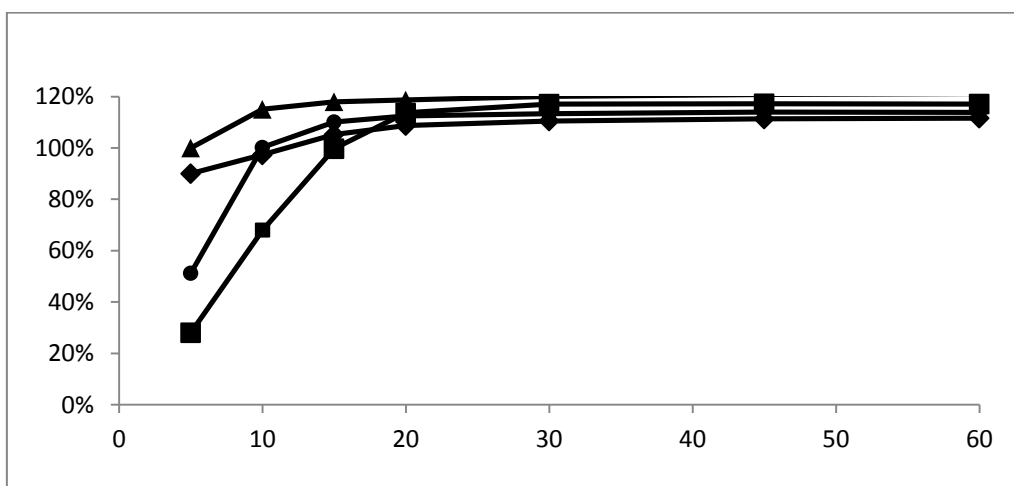


Figura 2. Perfil do cloridrato de venlafaxina (comprimidos) nos diferentes meios, área *versus* tempo: (●) HCl 0,01M; (■) HCl 0,1M; (◆) tampão acetato de sódio (pH 4,1, 50,0mM); (▲) Tampão fosfato de potássio (pH 6,8, 50,0 mM).

O HCl 0,1M foi escolhido como meio de dissolução, pois foi o meio que demorou mais tempo para atingir um platô da liberação do fármaco. A estabilidade do fármaco e do padrão foi verificada a partir de uma solução mantida em temperatura ambiente, sob refrigeração por 24 horas e na temperatura de $37 \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ por duas horas. O fármaco dissolvido demonstrou ser estável em todas as condições no período especificado, não havendo formação de produtos de degradação. Pode-se assim, garantir a integridade da substância ativa durante as análises.

A validação do teste de dissolução foi baseada em critérios estabelecidos pela RE nº 899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela USP (2004) e pelas guias da International Conference on Harmonization (ICH,1996), através da determinação dos parâmetros: estabilidade, especificidade, linearidade, precisão e exatidão.

A especificidade do método foi avaliada por CLAE a partir de uma solução placebo da especialidade farmacêutica (comprimidos), a qual não apresentou interferência dos excipientes no tempo de retenção do fármaco (Figura 3) e a pureza do pico foi verificada pelo detector de arranjos de fotodiodos.

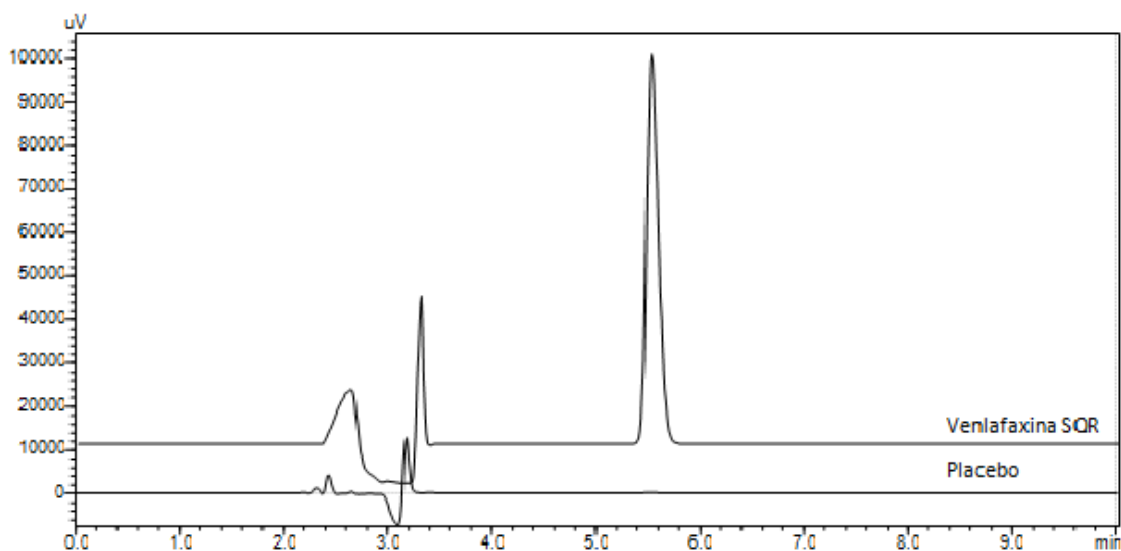


Figura 3. Cromatograma da venlafaxina SQR e da solução placebo, ambos na concentração de 0,80 $\mu\text{g/mL}$.

Para avaliar a linearidade, foram construídas três curvas padrão. O gráfico de concentração *versus* área demonstrou linearidade na faixa de concentração de 10 – 120 $\mu\text{g/mL}$ e coeficiente de correlação igual a 1,0000 (Fig. 4). A análise de variância (ANOVA) efetuada sobre os valores das áreas das curvas padrão apresentaram regressão linear significativa, sem desvio da linearidade ($p < 0,05$).

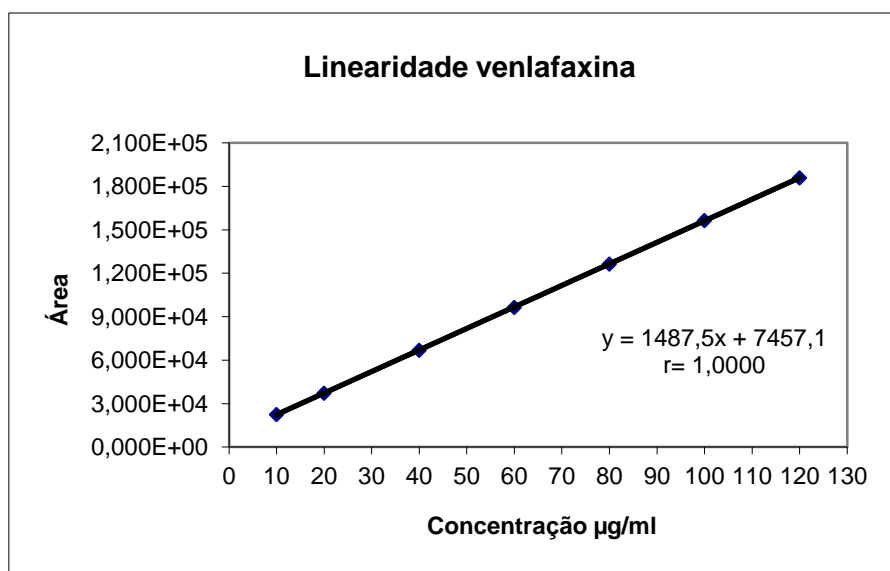


Figura 4. Gráfico da média das curvas padrão, de cloridrato de venlafaxina por CLAE.

A precisão foi verificada pela repetibilidade e pela precisão intermediária. Os valores obtidos de DPR são inferiores a 5% (Brasil, RE N° 899, 2003) e indicam que o método é preciso (Tabela 6).

Tabela 6. Valores obtidos na repetibilidade e na precisão intermediária do cloridrato de venlafaxina.

	Repetibilidade		Precisão intermediária
	Dia 1	Dia 2	
Média (%)	100,04	99,19	99,62
DPR (%)	0,81	0,74	0,60

A exatidão foi analisada pelo método de recuperação, que deve estar na faixa de 95-105% do peso padrão de referência (Marques, Brown, 2002). Foram adicionados 18,75, 75 e 93,75 mg que correspondem a 25, 100 e 125% da concentração nominal. A percentagem de recuperação obtida variou de 99,06 a 102,24%, demonstrando a exatidão do método. Os resultados estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7. Valores obtidos no método de recuperação do cloridrato de venlafaxina.

Concentração nominal ($\mu\text{g/mL}$)	Média da concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Exatidão(%)
20,83	21,30	102,24
83,33	82,95	99,54
104,16	103,22	99,06
Média (%) \pm DPR: 100,28 \pm 1,71%		

O processo no qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica, tornando-se disponível para ser absorvido, é conhecido como dissolução. O teste de dissolução é importante no controle de qualidade do desenvolvimento farmacotécnico, na fase de produção e avaliar mudanças como alteração de equipamentos ou local de produção. Para fármacos altamente solúveis, uma especificação de único ponto, com no mínimo 85% de dissolução em 60 minutos ou menos é suficiente para comprovar a qualidade lote a lote do produto (Marcolongo, 2003; Brasil, RE n° 901, 2003).

Após 15 minutos mais de 95% da especialidade farmacêutica havia dissolvido no meio e, em 30 minutos, já havia atingido o platô. Como as farmácias A e B foram reprovadas nos testes de peso médio e uniformidade de conteúdo, o teste de dissolução foi realizado apenas com as cápsulas da farmácia C. O medicamento atingiu aproximadamente 100% de liberação em menos de 5 minutos, sendo assim aprovado no teste de dissolução. Os resultados do ensaio estão demonstrados na tabela 8.

Tabela 8. Valores obtidos nos testes de dissolução.

% dissolvida de cloridrato de venlafaxina		
Tempo (min)	Especialidade farmacêutica (comprimidos)	Farmácia C (%)
5	28,04%	111,51%
10	67,99%	113,70%
15	99,71%	114,55%
20	113,66%	115,08%
30	117,08%	115,36%
45	117,21%	115,09%
60	117,11%	115,01%

CONCLUSÃO

A partir dos resultados experimentais obtidos na análise das cápsulas de cloridrato de venlafaxina verificou-se que apenas as cápsulas da farmácia C foram aprovadas. As unidades das farmácias A e B estavam fora dos limites permitidos pelos códigos oficiais, sendo reprovadas nos testes de peso médio e uniformidade de dose. No doseamento, todas as farmácias tiveram seus valores na faixa especificada pelo código oficial (USP, 2011). Assim, o teste de dissolução foi realizado apenas com o medicamento da farmácia C, que liberou mais de 100% em 5 minutos de análise.

A reprovação nos testes de controle de qualidade de cápsulas de duas das três farmácias analisadas corrobora com a importância do controle de qualidade, que deve ser realizado na verificação das matérias-primas, no processo de produção do medicamento (pesagem dos constituintes, homogeneização e preenchimento das cápsulas) e avaliação do produto final. Neste sentido, a implementação de um rígido controle de qualidade é imprescindível na garantia da segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos produzidos em escala magistral.

REFERÊNCIAS

BEGRÉ S.; TRABER M.; GERBER M.; KÄNEL R. V. Physician speciality and pain reduction in patients with depressive symptoms under treatment with venlafaxine. *European Psychiatry*, v. 25, p. 455-460, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 901, 29 de maio de 2003. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº67, 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, 2003.

BRITISH PHARMACOPOEIA. The Stationary Office: Pharmacopoeia Commission British, 2011, p. 3300.

CORDIOLI, A. V. *Psicofármacos*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. P. 160-162.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2010. P. 59 - 76.

FERREIRA A. O. Guia prático de farmácia magistral. Juiz de Fora: Ortopharma, 2000, p. 16.

FDA. Food And Drug Administration, 2009, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022104s003lbl.pdf. Acesso em setembro de 2011.

HOLLIDAY S. M., BENFIELD P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, v. 49, p. 280-294, 1995.

ICH Steering Committee. Validation of analytical procedures: methodology. In: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Nov. 6; Geneva. Geneva; 1996.

KARANI N. A.; PINGALE P. Analytical method development & validation of venlafaxine hydrochloride in solid dosage forms using uv spectrophotometer. *Journal of Pharmacy Research*, v. 2, n. 7, p. 1246-1249, 2009.

KAUR J.; SRINIVASAN K.; JOSEPH A.; GUPTA A.; SINGH Y.; SRINIVAS K. S.; JAIN G. Development and validation of stability indicating method for the quantitative determination of venlafaxine hydrochloride in extended release formulation using high performance liquid chromatography. *J Pharm Bioallied Sci.* v.2, n. 1, p. 22-26, 2010.

LE HIR, A. Noções de farmacia galênica. São Paulo: Organização Andrei, p.303-313, 1997.

MARCOLONGO R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Farmácia, USP; 2003.

MARQUES, M. R. C.; BROWN, W. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Analytica*, v.1, n.1, p.48-51, 2002.

OZYALCIN S. N.; TALU G. K.; KIZILTAN E.; YUCEL B.; ERTAS M.; DISCI R. The efficacy and safety of venlafaxina in the prophylaxis of migraine. *Headache*, v.45, n.2, p. 144-152, 2005.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 34.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2011, p.4573 - 4574.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Pharmacopoeia Forum 30, 2004, p. 351-363.

TROY S. M.; DILEA C.; MARTIN P. T.; ROSEN A. S.; FRUNCILLO R. J.; CHIANG S. T. Bioavailability of once-daily venlafaxina extended release compared with the immediate-release formulation in healthy adult volunteers. *Current Therapeutic Research*, v. 58, n. 8, p.492-503, 1997.