

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós graduação em Fármacos e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos.

Desenvolvimento e Avaliação de Formulações
para cápsulas gelatinosas duras

George Gualberto Gualter de Oliveira

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2005

DEDALUS - Acervo - CQ



30100011107

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

O48d Oliveira, George Gualberto Gualter de
Desenvolvimento e avaliação de formulações para cápsulas
gelatinosas duras / George Gualberto Gualter de Oliveira -- São
Paulo, 2005.
141p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Cápsula : Farmacotécnica 2. Formulações farmacêuticas
I. T. II. Ferraz, Humberto Gomes, orientador

615.43 CDD

O único fracasso é aquele que não tentamos. Tudo o que parece dificuldade é na verdade um valioso trampolim para um grande salto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me incentivaram neste trabalho, durante todas as suas etapas, de todas as formas possíveis, minha total gratidão.

Aos meus pais por sua atenção e apoio inestimável.

Ao Prof. Humberto Gomes Ferraz pela sua paciência, atenção e confiança fundamentais para a conclusão deste trabalho e principalmente pela oportunidade oferecida.

Ao Prof. Jivaldo do Rosário Matos e aos colegas do LATIG, por sua valiosa ajuda e apoio.

Ao Prof. Adalberto Pessoa Junior, que me incentivou inicialmente no pesquisa científica, por seus valiosos conselhos e exemplo profissional.

Aos meus amigos, Eduardo, Nilton, Sergio e Sandro pelos momentos de descontração e contínuo apoio, acicates de meu contínuo aprimoramento.

Às minhas colegas do laboratório de farmacotécnica, Michele e Mariana, pelo valoroso trabalho desenvolvido, minha gratidão pela paciência e companheirismo.

Aos funcionários do departamento de farmácia pela boa vontade e atenção nos valiosos serviços prestados.

Índice

1 Introdução	1
2 Objetivo	5
3 Revisão Literatura	7
3.1 Gelatina	8
3.2 O envoltório de gelatina	11
3.2.1 Componentes do envoltório de gelatina	15
3.2.1.1 Plastificantes	15
3.2.1.2 Corantes	15
3.2.1.3 Opacificantes	16
3.2.1.4 Agentes conservantes	16
3.2.2 Encadeamento cruzado da estrutura da gelatina	16
3.3 Formulação de cápsulas duras	20
3.3.1 Critérios para utilização de cápsulas	21
3.3.2 Excipientes utilizados em cápsulas	22
3.3.2.1 Diluentes	23
3.3.2.1.1 Celulose microcristalina	24
3.3.2.1.2 Lactose	25
3.3.2.1.3 Manitol	27
3.3.2.1.4 Amido	28
3.3.2.1.5 Sais de cálcio	29
3.3.2.2 Otimizadores de fluxo	30
3.3.2.3 Desagregantes	32
3.3.2.4 Absorventes	33
3.3.2.5 Agentes molhantes	34
3.3.3 Compatibilidade fármaco/excipiente	34
3.3.4 Cálculos para composição da cápsula	37
3.4 Produção de cápsulas	40
3.4.1 Processo de enchimento de cápsulas em escala artesanal	41
3.4.2 Processo de enchimento de cápsulas em escala industrial	42
3.4.2.1 Sistema de dosagem dependente	44
3.4.2.2 Sistema de dosagem independente	44
3.5 Ensaio em cápsulas	48
3.5.1 Uniformidade de peso	48
3.5.2 Uniformidade de conteúdo	49
3.5.3 Tempo de desagregação	50
3.5.4 Dissolução	52

4 Referências bibliográficas	59
Apêndice 1	70
Apêndice 2	90
Apêndice 3	117

Lista de Tabelas

	pg
Tabela 1 -Estudos sobre a utilização de diversos diluentes em formulações veiculadas em cápsulas duras.....	24
Tabela 2 -Distribuições granulométricas e densidade compactada (d_{cp}) do produto celulose microcristalina.....	25
Tabela 3 - Ângulo de repouso, densidade compactada e aparente, área de superfície e teor de umidade da apresentação comercial de lactose Pharmatose® e diferentes variações disponíveis.....	26
Tabela 4 -Distribuição granulométrica de lactose do produto comercial Pharmatose®. As caixas preenchidas indicam a faixa de distribuição granulométrica em micrômetros (μm) de cada apresentação comercial do produto.....	27
Tabela 5 -Solubilidade, densidade aparente e compactada, área superficial, área superficial específica, ponto de fusão e constante de ionização do excipiente manitol.....	28
Tabela 6 -Teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e temperatura de gelificação das variantes de amido comercializado.....	28
Tabela 7 -Teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e densidade aparente e compactada de sais de cálcio comercializados.....	29
Tabela 8 -Características de fluxo, lubrificação e antiaderência de diferentes compostos disponíveis no mercado e extensamente utilizados em produtos comercializados sob a forma de cápsulas e comprimidos.....	31

Tabela 9 -Trabalhos científicos que enfocam o impacto da utilização de diferentes otimizadores de fluxo (deslizantes e lubrificantes) na formulação de cápsulas e sobre o processo de fabricação.....	32
Tabela 10 -Desagregantes utilizados em formas farmacêuticas sólidas e a quantidade usual empregada.....	33
Tabela 11 -Dados correlacionando volume das cápsulas e a respectiva quantidade em massa.....	37
Tabela 12 -Principais máquinas de enchimento de cápsulas, apresentando capacidade de produção por hora e principais tipos de material de enchimento.Todas os modelos utilizam dosador como aparato para dosificação....	47
Tabela 13 -Limite de aceitação para ensaio de peso médio de cápsulas duras e moles.....	49
Tabela 14 -Critérios para avaliação de conteúdo de fármaco em cápsulas, de acordo com a farmacopéia americana.....	50
Tabela 15 -Fatores que influenciam o processo de liberação/dissolução de formas farmacêuticas sólidas no ensaio de dissolução.....	55

Lista de Figuras

	pg
Figura 1 -Esquema dos processos de obtenção da gelatina a partir de ossos e peles de animais (adaptado Hostetler, 2001).....	9
Figura 2 -Gráfico representando a distribuição do consumo de gelatina em diversos segmentos industriais (Hostetler, 2001).....	10
Figura 3 -Características do envoltório de cápsulas gelatinosas com relação ao conteúdo de umidade e a umidade relativa do ambiente (adaptado Cole, 2000).....	13
Figura 4 -Cápsulas duras apresentando os sulcos característicos responsáveis por maior segurança durante o enchimento em máquinas automatizadas e embalagem, garantindo a integridade de seu conteúdo.....	14
Figura 5 -Esquema envolvendo a formação de ligações cruzadas através da reação de grupos amina de resíduos do aminoácido lisina com aldeído (Digenis, <i>et al</i> , 1994).....	18
Figura 6 -Esquema de um encapsulador comumente utilizado para o enchimento de cápsulas em estabelecimentos magistrais (Sanchez & Buelga, 2001).....	42
Figura 7 -Processo geral de separação das partes da cápsula (corpo e tampa) em máquinas de enchimento automatizadas. As etapas numeradas são: 1-Posicionamento no platô; 2-Abertura com separação do corpo da tampa; 3-Alimentação; 4-Fechamento; 5-Pré-travamento; 6-Travamento; 7-Expulsão (Sanchez & Buelga, 2001).....	43

Figura 8 -Esquema de um processo de enchimento de cápsulas de gelatina por gravidade (Sanchez & Buelga, 2001).....	44
Figura 9 -Esquema de enchimento de cápsulas através de máquinas que utilizam o sistema de compressores-doseadores (Sanchez & Buelga, 2001).....	45
Figura 10 -Equipamento de desagregação apresentando as seis cavidades para a inserção da forma farmacêutica (cápsulas ou comprimidos).....	51
Figura 11 -Esquema representando o processo de dissolução de formas farmacêuticas sólidas.....	52
Figura 12 -Aparato 1 tipo cesta utilizado para os ensaios de dissolução de cápsulas (USP 26).....	57
Figura 13 -Aparato 2 tipo pá utilizado para a todas as formas sólidas, inclusive cápsulas se forem utilizadas âncoras para mantê-las no fundo da cuba (USP 26).....	58

Resumo

OLIVEIRA, G. G. G. Desenvolvimento e avaliação de formulações para cápsulas gelatinosas duras. São Paulo, 2005. 141p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

Cápsulas gelatinosas são formas farmacêuticas empregadas para a veiculação de fármacos por via oral. Há diversas vantagens em sua utilização como a facilidade de deglutição, mascaramento do sabor e odor de fármacos e rápida disponibilização de seu conteúdo no trato gastrointestinal. Atualmente, as cápsulas são as principais formas farmacêuticas nos estabelecimentos magistrais. Como formas de liberação imediata, seu comportamento após a deglutição deve permitir a rápida liberação do(s) fármaco(s). Desta forma, fatores como a escolha correta de excipientes, observando-se a compatibilidade entre estes e o fármaco, deve ser baseada nas características físico-químicas de ambos para a obtenção de um produto eficaz. As etapas de preparo não são menos relevantes e merecem atenção, como a pesagem, a mistura e o enchimento. O objetivo deste trabalho foi discutir o tema cápsulas, salientando fatores acerca de seu emprego como forma farmacêutica, elaboração de formulações, produção e controle, visando a adequada aplicabilidade no setor magistral.

Palavras Chave: cápsulas duras, ensaio de dissolução, controle, produção de cápsulas, pré-formulação.

Abstract

OLIVEIRA, G. G. G. Development and evaluation of hard gelatin capsules formulations. São Paulo, 2005. 141p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

Gelatin capsules are pharmaceutical forms employed in oral drug delivery. There are many advantages on its use like easy deglutition, smell and taste masking and fast availability of its content in gastrointestinal tract. Nowadays, the capsules are the main drug delivery forms used on magistral pharmacies. As immediate drug delivery forms its behavior after deglutition should promote a fast availability of the drug(s). Thus, the right choice of the excipients, observing the compatibility between these and the drug, should be based on physicochemical characteristics of the compounds to achieve an adequate product. The production steps are not less relevant and deserve an appropriate attention, like weighing, mixture and filling. The goal of this work was discussing the theme capsules, exploring factors around its employing as drug delivery form, formulations development, production and control, seeking a suitable applicability on magistral field.

Key Word: hard capsules, dissolution test, capsules production, pre-formulation.



1-INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas são sistemas especialmente desenvolvidos para veiculação de fármacos, sendo estas de fundamental importância para o sucesso da terapêutica, viabilizando a administração de medicamentos pelas diversas vias existentes no organismo, dentre as quais destaca-se a via oral (Ashford, 2005; Sanchez & Buelga, 2001).

A utilização de medicamentos por via oral é favorecida por diversos fatores nos quais podem se destacar a facilidade de administração, comodidade e segurança. Contudo a via oral apresenta como desvantagens o início relativamente lento do efeito, as possibilidades de absorção irregular e a degradação de certos fármacos pelas enzimas e secreções do trato gastrointestinal (TGI). Há diversas formas farmacêuticas que podem ser empregadas para a veiculação de fármacos por via oral como comprimidos, cápsulas, suspensões, soluções e emulsões (Jones, 2005; Sanchez & Buelga, 2001; Ansel, *et al.*, 2000).

Estima-se que, dentre o imenso volume de medicamentos produzidos, se somadas a produção industrial e artesanal, mais de 70% são cápsulas ou comprimidos (Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000). Muito embora os comprimidos sejam os mais produzidos, as cápsulas são também consideradas como uma das principais formas farmacêuticas disponíveis para veiculação de fármacos (Sanchez & Buelga, 2001; Prista, *et al.*, 1995).

O termo cápsula é derivado do latim *capsula*, que significa invólucro pequeno. No âmbito farmacêutico as cápsulas podem ser definidas como uma forma farmacêutica sólida que consiste em um recipiente, usualmente feito de gelatina, preenchido com substância medicinal sólida, líquida ou pastosa (Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000).

Existem dois tipos de cápsulas sendo conhecidas como duras e moles. Uma forma mais adequada de classificá-las seria a denominação em cápsulas de duas peças, no caso as cápsulas duras, que possuem corpo e tampa separados e cápsulas de uma única peça (cápsulas moles) (Jones, 2005).

Tais formas farmacêuticas apresentam vantagens que refletem seu enorme consumo dentre os quais destacam-se (Hostetler, 2001; Rudmic & Schwartz, 2000; Prista, *et al.*, 1995; Voigt & Borschein, 1982):

- Veiculação de fármacos dificilmente molháveis, de compressão difícil ou que formam pós pouco densos em consequência da sua natureza amorfa ou da sua densidade reduzida, usados em doses moderadas ou elevadas;
- Fármacos com sabor amargo, com cheiro desagradável, sensíveis ao oxigênio ou à umidade atmosférica podem necessitar de encapsulação ou de sofrerem qualquer proteção antes da compressão, como por exemplo um revestimento pelicular. Nesses casos a cápsula, como forma farmacêutica, pode oferecer a melhor e a mais econômica solução;
- Desordens na motilidade local (disfagia) são muito comuns na população idosa e podem resultar em perda da habilidade para engolir uma forma farmacêutica grande. Devido à elasticidade das paredes das cápsulas, estas são de mais fácil deglutição do que os comprimidos;
- Podem ser revestidas tornando-se uma forma de ação modificada, possibilitando a liberação de ativos em locais mais favoráveis à sua ação ou impedindo certos efeitos colaterais comuns como, por exemplo, irritação gástrica;
- Podem promover ação prolongada pela utilização de pellets ou grânulos revestidos;
- Manipulação simples em escala artesanal, com boa precisão de dose;
- Ocupam pequeno volume o que facilita o transporte;
- Apresentam boa conservação nas condições ambientais;
- Boa apresentação visual devido a utilização de diversas cores em seu envoltório.

As desvantagens desta forma farmacêutica referem-se ao custo mais elevado das cápsulas se comparado ao dos comprimidos. O custo do envoltório é elevado dependendo de suas características, tais como a presença de gravação, impressão com uma identificação específica ou qualquer outra forma de tratamento. Além disso, o custo da operação de enchimento das cápsulas pode ser mais elevado quando comparado com formulações para compressão direta, uma vez que a operação de enchimento é muito mais lenta, se comparada à compressão (Hostetler, 2001).

Industrialmente, fármacos são veiculados sob a forma de cápsulas quando particularidades relacionadas à compactação e elevada concentração impedem que estes sejam produzidos sob a forma de comprimidos (Sanchez e Buelga, 2001, Petry, *et al.*, 1998).

Por outro lado, é necessário considerar também que as cápsulas, a exemplo de qualquer forma farmacêutica sólida, podem apresentar sérios problemas de biodisponibilidade, dado que a liberação de fármaco e sua conseqüente dissolução e absorção devem ocorrer de modo satisfatório. Para tanto, a formulação deve ser a mais adequada possível (Singh *et al.*, 2002; Mehta & Augsburger, 1981).

A formulação de cápsulas constitui-se, portanto, de uma etapa fundamental, dadas as suas implicações para o aproveitamento do fármaco pelo organismo do paciente. Nesse sentido, o ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas apresenta-se como uma ferramenta de grande utilidade, uma vez que, se adequadamente conduzido, o mesmo pode fornecer dados importantíssimos acerca do desempenho da formulação em relação à liberação do fármaco veiculado pela cápsula (Dressman, 2000; Dressman, *et al.*, 1998; Hanson, 1991).

Recentemente, o emprego de ensaios de dissolução foi estendido também para avaliar e selecionar formulações magistrais contendo fármacos de baixo índice terapêutico. Tal medida ressalta a extensa aplicabilidade e a relevância dos dados obtidos com os ensaios de dissolução na busca de produtos mais seguros e eficazes (Brasil, 2003a; Brasil, 2003b; Brasil, 2005).



2-OBJETIVO

O presente trabalho tem a finalidade de discutir o tema cápsulas, a partir de informações obtidas na literatura, salientando fatores acerca de seu emprego como forma farmacêutica, elaboração de formulações, produção e controle, visando a adequada aplicabilidade prática no setor magistral.



3-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1-GELATINA

A gelatina é um produto heterogêneo obtido por extração após hidrólise irreversível de colágeno animal e, por essa razão, nunca ocorre na forma natural, sendo suas fontes mais habituais o colágeno proveniente de ossos de animais e de pele de porco (Jones, 2005; Jones, 1987a; Där, 1981).

A razão pela qual a gelatina foi escolhida para a fabricação de cápsulas está em suas propriedades físicas e químicas, sendo capaz de formar um filme de apenas 0,1mm de espessura e ainda ser dura e flexível. Como uma proteína, a gelatina tem a habilidade de formar um gel termicamente reversível. Outro aspecto diferencial é o seu comportamento quando exposta em temperatura próxima à faixa corpórea, na qual apresenta transformação sol/gel, possibilitando a dissolução em fluídos biológicos (Jones, 2005; Jones, 1987a; Där, 1981).

Há três processos empregados atualmente para a obtenção do material:

- A partir de ossos, através da desmineralização, retirada de gordura residual e tratamento com álcalis;
- A partir de pele de bovinos com tratamento único com álcalis;
- A partir de pele de suínos com tratamento ácido.

O tratamento ácido não altera completamente as proteínas presentes e, portanto, origina gelatina com ponto isoelétrico entre 6,0 e 8,0 (tipo A). O filme obtido a partir deste tipo de gelatina é resistente, porém tende a ser turvo e quebradiço. A extração com solução alcalina promove a quebra dos grupos amida e, desta forma, a gelatina obtida possui ponto isoelétrico entre 4,7 e 5,3 (tipo B) obtendo-se, a partir destes, filmes com maior plasticidade e transparência. Os diferentes métodos possibilitam a extração de moléculas de gelatina com peso molecular entre 40000 e 110000 e possuem composição em aminoácidos semelhante ao colágeno (Singh, *et al.*, 2002; Hostetler, 2001; Digenis, *et al.*, 1994). O esquema das etapas de obtenção da gelatina pode ser observado na Figura 1.

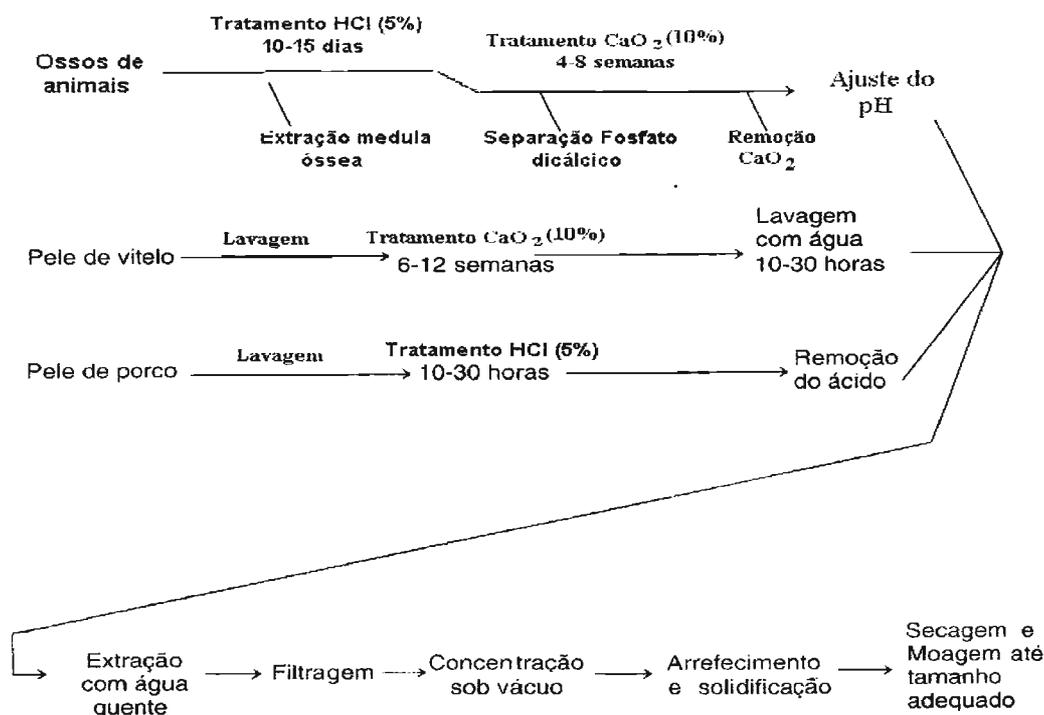


Figura 1-Esquema dos processos de obtenção da gelatina a partir de ossos e peles de animais (adaptado de Hostetler, 2001).

Alterações recentes no processo de obtenção de gelatina, com redução das etapas de produção, resultam em gelatina com ponto isoelétrico entre 5,5 e 6,0 e características intermediárias semelhante à mistura dos dois tipos (A e B), reduzindo os custos operacionais (Hostetler, 2001).

A Figura 2 mostra dados sobre a produção mundial de gelatina que está em torno de 160.000t/ano. Boa parte desta produção (70%) é direcionada à indústria alimentícia que a emprega em uma vasta gama de produtos (Jones, 1987a).

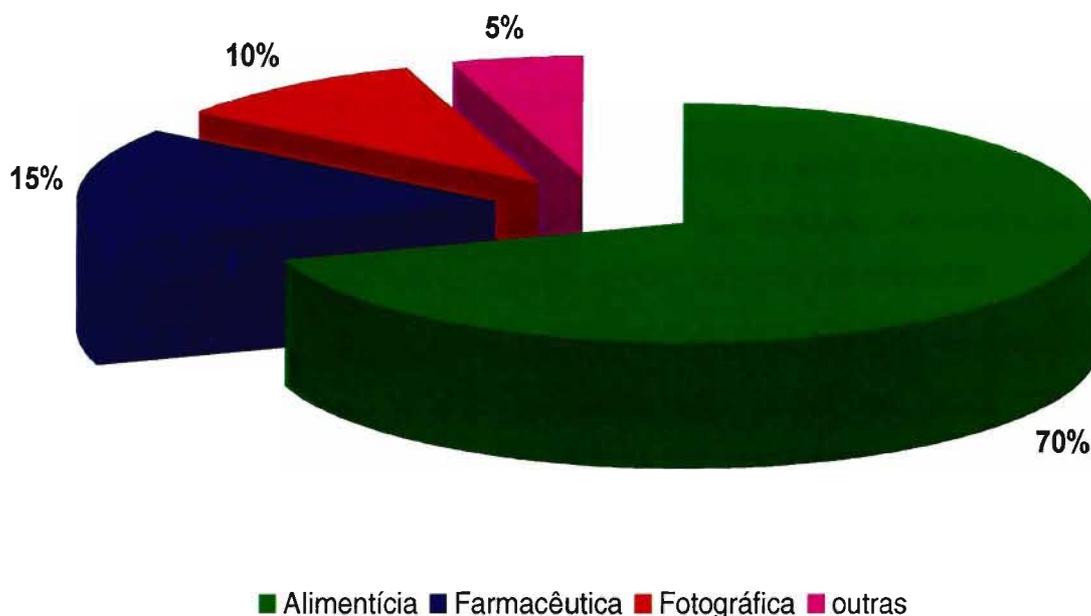


Figura 2-Distribuição do consumo de gelatina em diversos segmentos industriais (Hostetler, 2001).

A produção industrial de cápsulas de gelatina é realizada empregando-se equipamentos de altíssimo rendimento (acima de 1 milhão cápsulas/dia), obtido através da utilização de diversas placas com inúmeros punções de aço inoxidável que são mergulhados em soluções aquosas de gelatina (além de anti-oxidantes, conservantes e corantes) mantidas aquecidas entre 45-55°C. As placas são retiradas da solução, submetidas à secagem por corrente de ar e o excesso de gelatina é cortado, formando-se assim a cápsula de gelatina dura. As máquinas contém até 40 mil placas cada e ficam alojadas em amplas salas com temperatura e umidade controladas (Ansel *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000, Jones, 1987a).

As propriedades físicas e químicas da gelatina, importantes para a obtenção de um filme adequado, são (Jones, 2005; Hostetler, 2001; Jones, 1987b):

- Viscosidade da solução entre 4,2-4,8 centipoise;
- Índice de Bloom de resistência, definido como a carga necessária para deslocar

um êmbolo de dimensões padronizadas (4 mm) dentro do gel de gelatina mantido a 10°C, em concentração de 6,66% p/v. Tal medida pode ser relacionada com a estrutura e a rigidez da gelatina, sendo entre 200-250 g para cápsulas duras e abaixo de 150 g para utilização em cápsulas moles;

- Velocidade de degradação (perda de viscosidade) é uma medida extremamente relevante pois deve-se manter a viscosidade da solução de alimentação das máquinas constante durante todo o processo de produção de cápsulas.

A gelatina com poder de gelificação médio é utilizada normalmente em cápsulas moles, enquanto a que apresenta alto poder de gelificação é mais apropriada à fabricação de cápsulas duras. A variedade na força do gel, a flexibilidade e a característica translúcida da gelatina se constituem em propriedades únicas que permitem a fabricação de cápsulas de diversas formas, tamanhos e cores. Atualmente, os dois tipos de gelatina disponíveis (proveniente de processo ácido e alcalino) são utilizados tanto combinados como isolados, de acordo com o tipo de envoltório final destinado a cápsulas duras ou moles (Ansel, *et al.*, 2000).

3.2-O ENVOLTÓRIO DE GELATINA

As cápsulas duras apresentam na constituição de seu envoltório gelatina hidratada que dá certa rigidez à sua estrutura. As cápsulas moles apresentam, além da gelatina, outros constituintes que alteram as características do filme quando resfriado. Em geral, a presença de determinados compostos como sorbitol, glicerina e propilenoglicol, conferem a elasticidade característica desta forma farmacêutica (Jones, 1987c).

Além da gelatina, estão presentes determinados componentes que irão garantir a estabilidade do envoltório e promover as características finais das cápsulas duras e moles. Portanto, o envoltório das cápsulas é constituído por uma formulação de certa complexidade, onde a gelatina é o componente principal, porém, não o único.

O envoltório deve ter certas características que irão assegurar a estabilidade do conteúdo após a encapsulação (Hostetler, 2001; Prista, *et al.*, 1995):

- Apresentar dissolução em meios biológicos;
- Não permitir passagem de umidade para o conteúdo em condições ambientais normais;
- Não apresentar modificação das propriedades mecânicas em condições normais ambientais;
- Ser impermeável ao gás carbônico e ao oxigênio;
- Manter-se estável em condições ambientais de temperatura;
- Bloquear radiações ultravioleta de maneira sinérgica pela presença de corantes e/ou pigmentos.

Os envoltórios apresentam um teor de umidade entre 12 e 15% sendo que, abaixo de 10%, devido a maior fragilidade de suas paredes, podem não suportar o processo de enchimento mecânico (Figura 3). Variações de tamanho são observadas com teor acima de 16% e a falta de rigidez impossibilita o enchimento em máquinas de alto rendimento (Singh, *et al.*, 2002; Ansel, *et al.*, 2000; Chang, *et al.*, 1998).

A água presente na gelatina é quimicamente ligada a vários componentes sob condições ambientais normais (30-50% umidade relativa-UR), que não podem ser reduzidas para menos que 4% p/p. Esta água residual é intimamente ligada à molécula de gelatina e se for removida abaixo de 3% p/p a gelatina não vai reconstituir o mesmo estado físico. Acima de 4% p/p as moléculas de água estão ligadas mais fracamente e podem facilmente ser adicionadas e removidas (Jones, 2005).

A exposição à elevada temperatura (acima de 35°C) em associação à quantidade de umidade presente promoverá alterações no envoltório tomando-o

frágil e quebradiço. Quanto menor a umidade presente, maior é o impacto da temperatura sobre o envoltório (Jones, 1987d; Jones, 1987e; Voigt & Borschein, 1982; Där, 1981).

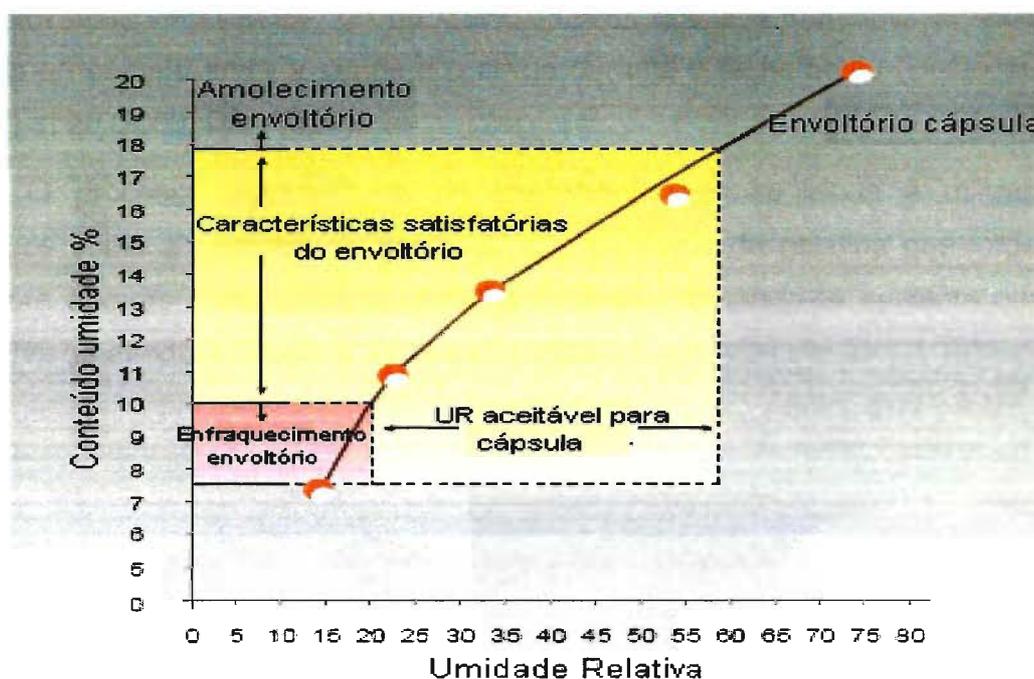


Figura 3- Características do envoltório de cápsulas gelatinosas com relação ao conteúdo de umidade e a umidade relativa (UR) do ambiente (adaptado Cole, 2000).

A cápsula de gelatina não é impermeável aos gases, podendo estes alcançarem os componentes encapsulados, passando através do espaço entre a tampa e o corpo. Gases podem também difundir-se através da parede de cápsulas, mas a quantidade por esta via somente apresenta um problema se os componentes forem muito suscetíveis à oxidação (Jones, 1987c).

As cápsulas atuais apresentam-se semelhantes às inventadas no século XIX, no entanto devido à elevada produção industrial, modificações foram propostas na década de 60 que tornaram possível a operação de enchimento e fechamento em altas velocidades e maior segurança, tornado-as mais resistentes à abertura (Figura 4).

Atualmente, as cápsulas gelatinosas duras são constituídas por duas partes

unidas por sulcos de travamento nas paredes, garantindo o fechamento confiável da cápsula evitando perda de material (sendo líquido, semi-sólido ou sólido) durante os processos de enchimento e embalagem. Além disso, as bordas arredondadas evitam que, em altas velocidades, ocorra o *telescoping*, que é a formação de rachaduras devido ao contato entre a tampa e o corpo durante o fechamento (Hostetler, 2001; Ansel, *et al.*, 2000; Där, 1981).

O processo automatizado de enchimento permite ainda a utilização de recursos como a selagem de cápsulas com películas de gelatina que impedem a abertura durante o manuseio ou após a produção tornando-se evidente quaisquer tentativa de abertura (Rudmic & Schwartz, 2000).

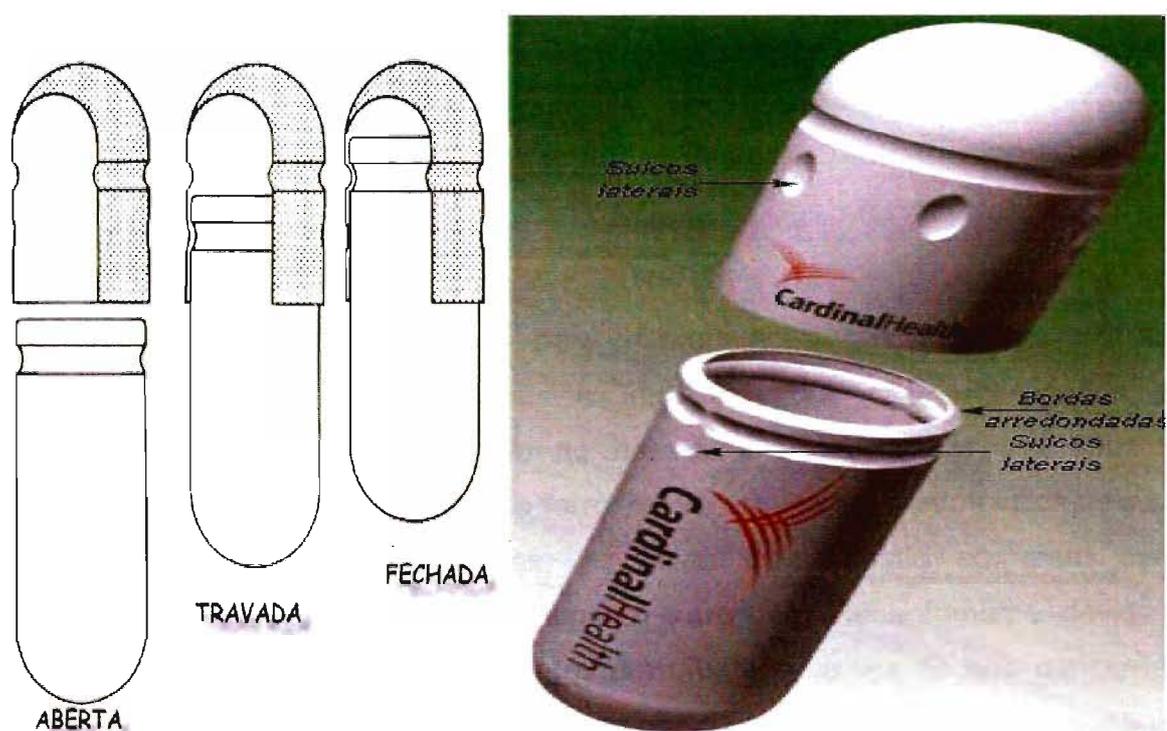


Figura 4-Cápsulas duras apresentando os sulcos característicos responsáveis por maior segurança durante o enchimento em máquinas automatizadas e embalagem, garantindo a integridade de seu conteúdo.

3.2.1-COMPONENTES DO ENVOLTÓRIO DE GELATINA

O envoltório de gelatina apresenta diversos componentes que, de acordo com suas características e concentração, irão afetar sobremaneira o aspecto e as propriedades físico-químicas das cápsulas. Dentre estes destacam-se:

3.2.1.1-PLASTIFICANTES

Os plastificantes em diferentes proporções conferem elasticidade ao envoltório da cápsula. Nas cápsulas duras estão presentes em concentração inferior a 5% enquanto que nas cápsulas moles apresentam-se entre 20 a 40%. Alguns exemplos são glicerina, sorbitol, propilenoglicol e gomas naturais utilizados em maior frequência em associação.

3.2.1.2-CORANTES

São utilizados principalmente para diferenciação das cápsulas por sua tonalidade. Existem corantes solúveis e insolúveis que são empregados em diferentes proporções. Com o intuito de assegurar a inocuidade das cápsulas gelatinosas compostos como óxidos de ferro, considerados pigmentos insolúveis são mais utilizados. Em cápsulas moles, as lacas de alumínio conferem maior estabilidade durante o processo de enchimento e selagem. Recentemente, devido às modificações na legislação sobre corantes em diversos países no que concerne à riscos toxicológicos, a utilização de pigmentos como os óxidos de ferro, que possuem reduzida absorção gastrointestinal, têm sido favorecida (Jones, 2005).

3.2.1.3-OPACIFICANTES

Os opacificantes são empregados na produção de cápsulas com o objetivo de bloquear a passagem de luz e radiações ultravioleta, responsáveis pela fotólise de fármacos com elevada sensibilidade. A presença de opacificantes como o dióxido de titânio confere coloração branca às cápsulas e está presente em todas as cápsulas opacas, coloridas ou não (Ansel, *et al.*, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

3.2.1.4-AGENTES CONSERVANTES

A gelatina é um ótimo meio para o crescimento de bactérias e fungos, especialmente devido à presença de umidade suficiente para o desenvolvimento de tais microorganismos. Durante o processo de produção de cápsula, a gelatina dissolvida em água é mantida aquecida para prevenir gelificação. A solução de gelatina inicialmente não é estéril e o crescimento de microorganismos pode alterar a viscosidade da gelatina e o aspecto do envoltório (Jones, 1987b; Jones, 1987c). Assim, é muito comum a utilização de agentes conservantes parabenos (metil e propil 4:1) e ácidos orgânicos (benzóico, propiônico, sórbico) na etapa de dissolução da gelatina e preparação da solução do envoltório. Entretanto, a total automatização e o ambiente controlado na fabricação de cápsulas têm reduzido a utilização de agentes conservantes (Jones, 2005).

3.2.2-ENCADEAMENTO CRUZADO DA ESTRUTURA DA GELATINA

A gelatina constituinte do envoltório da cápsula pode sofrer alterações durante o armazenamento do produto e, dentre estes, um fenômeno relativamente comum é a ocorrência das chamadas ligações cruzadas na estrutura da gelatina. Esta alteração pode surgir a partir do tratamento das paredes das cápsulas por agentes

desnaturantes, induzindo a uma modificação na estrutura da gelatina presente no envoltório das cápsulas, promovendo uma diminuição na velocidade de desintegração nos meios biológicos e, conseqüentemente, na liberação do fármaco no estômago (Chen & Hao, 1998; Guyot, *et al.*, 1996; Prista, *et al.*, 1995; Dār, 1981).

Em geral, empregando-se soluções alcoólicas contendo 1-5% de formol, ocorre a formação de ligações cruzadas devido a desnaturação dos aminoácidos arginina e lisina presentes na molécula de gelatina.

Esta modificação estrutural pode ocorrer de forma inesperada e o resultado, em geral, é o relacionado anteriormente. Existem vários mecanismos envolvidos na formação destas ligações cruzadas. Os principais agentes potencializadores deste evento são condições de alta temperatura e umidade na presença ou não de carbonilas. A formação de carbonilas livres pode ocorrer em excipientes como amido que possuem hexaetilenotetramino em sua composição que, ao se decompor, forma o componente citado.

Além do amido, outras fontes como plastificantes, conservantes, polietilenoglicóis, álcoois alifáticos, fenóis, polisorbatos e ésteres de ácidos graxos apresentam potencialidade para formação, em maior ou menor escala, de carbonilas livres. Corantes e exposição à luz ultravioleta e visível, também são considerados fatores potenciais que, sinergicamente, podem alterar as características de desintegração (Ofner, *et al.*, 2001; Buice, *et al.*, 1995; Digenis, *et al.*, 1994).

A Figura 5 apresenta um dos mecanismos envolvidos na formação de ligações cruzadas.

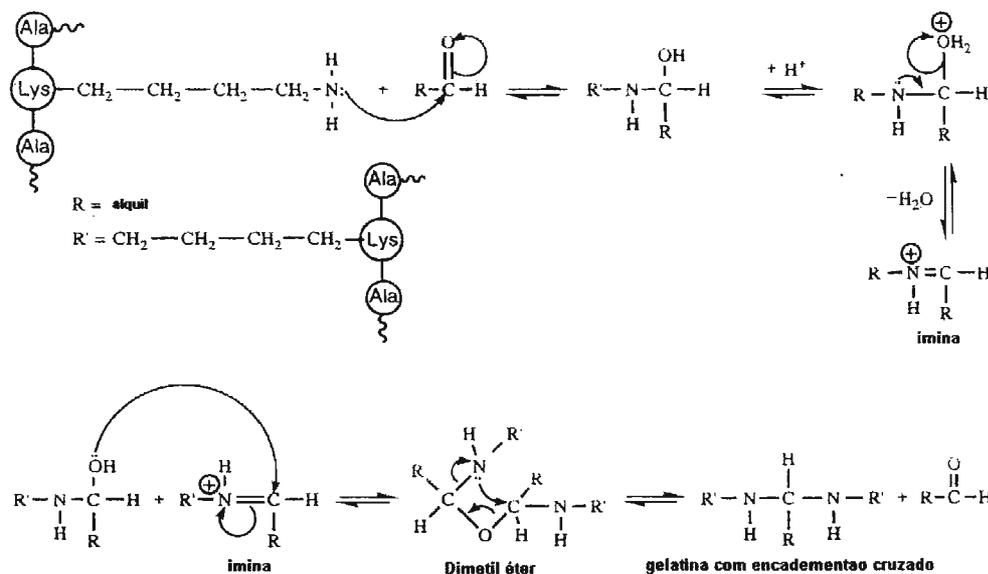


Figura 5-Esquema envolvendo a formação de ligações cruzadas através da reação de grupos amina de resíduos do aminoácido lisina com aldeído (Digenis, *et al.*, 1994).

O processo de encadeamento cruzado, independentemente do mecanismo envolvido, causa a formação de uma película hidrofóbica que resulta na redução da velocidade de dissolução *in vitro* de fármacos. Aparentemente esta película hidrofóbica restringe a liberação do fármaco devido à limitação da penetração de água na cadeia polipeptídica da gelatina, tornando-se este um fator limitante à dissolução (Singh, *et al.*, 2002; Dey, *et al.*, 1993).

Desta forma, divergências nos resultados dos ensaios de dissolução podem ser encontrados quando avaliadas formulações expostas a condições de estresse, como aquelas ocorridas durante os ensaios de estabilidade convencional. Devido à modificação na estrutura destas cápsulas, a forma farmacêutica que antes apresentava pronta liberação passa a ter lenta liberação, semelhante à cápsulas tratadas com formaldeído (Marchais, *et al.*, 2003; Singh, *et al.*, 2002; Chen & Hao, 1998; Guyot, *et al.*, 1996).

Este problema foi relatado inicialmente na década de 70 nos EUA em ensaios *in vitro* de cápsulas de gelatina dura contendo cloranfenicol e digoxina, que foi,

então, relacionado com armazenamento prolongado ou condições de temperatura e/ou umidade elevadas. Porém, não houve comprometimento da eficácia terapêutica de ambos produtos, sendo este um evento restrito aos ensaios de dissolução (Ofner, *et al.*, 2000; Digenis, *et al.*, 1994; Dey, *et al.*, 1993).

Portanto, quando a intenção é utilizar a cápsula de gelatina como forma farmacêutica de liberação imediata, tal modificação pode interferir com a disponibilização do fármaco em testes *in vitro* e alterar parâmetros farmacocinéticos dependendo da quantidade de formaldeído exposta (>120ppm aldeído) e a extensão das ligações cruzadas. Desta forma, para avaliar o impacto sobre o comportamento *in vivo*, através de ensaios *in vitro*, propôs-se que os ensaios de dissolução sejam realizados em duas etapas: com e sem a adição de enzimas (tripsina e pancreatina). Sendo este de extrema relevância nos casos em que o fármaco apresenta uma estreita janela de absorção (Ofner, *et al.*, 2001; Digenis, *et al.*, 2000; Brown, *et al.*, 1998).

Considerando a tendência da gelatina em apresentar tal fenômeno e com a finalidade de minimizar sua ocorrência, tem sido proposto o emprego de diferentes materiais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como constituinte do envoltório das cápsulas. O emprego de excipientes captadores de aldeídos como lisina, fenilalanina, glutamina, hidroxilamina, cloretos, ácido p-aminobenzóico, ácido cítrico e glicina, constitui alternativa muito explorada (Rao, *et al.*, 2003; Rao & Singh, 2002; Singh, *et al.*, 2002; Podczeck & Jones, 2002; Venugopal & Singh, 2001; Adesunloye & Stach, 1998; Gold, *et al.*, 1997).

Outro fator relevante que está impulsionando a utilização de outros materiais na fabricação de cápsulas é a preocupação com a utilização de matérias-primas provenientes de animais. As agências de controle sanitário européia (EMA) e americana (FDA) permitem o uso de ossos de bovinos para a extração de gelatina somente após inspeção veterinária, antes e após o abatimento, se os animais forem provenientes de regiões que já apresentaram casos de encefalopatia espongiforme, o chamado 'mal da vaca louca' (Jones, 2005).

3.3-FORMULAÇÃO DE CÁPSULAS DURAS

A formulação de cápsulas duras pode, inicialmente, apresentar-se como uma tarefa bastante simples, uma vez que bastaria a mistura de fármaco e excipientes, seguido da operação de enchimento. Entretanto, os seguintes requisitos devem ser considerados (Jones, 2005):

- Deve ser passível de encapsulamento uniforme, considerando-se a distribuição granulométrica adequada;
- Deve liberar o fármaco prontamente nos líquidos biológicos no trato gastrointestinal;
- Deve cumprir os requisitos farmacopéicos e regulatórios em testes de dissolução.

Assim, o desenvolvimento de formulações para cápsulas vai depender principalmente do conhecimento das características do fármaco e dos excipientes, sendo que, a reunião das informações necessárias para o embasamento desta etapa é conhecida como estudos de pré-formulação (Jones, 2001; Carstensen, 1998a; Nicklasson, *et al.*, 1988; Hogan, *et al.*, 1996; Newton, 1987). São os primeiros passos no desenvolvimento de uma nova substância em uma forma farmacêutica e o alvo é identificar as propriedades críticas do fármaco e selecionar a melhor forma de se obter uma formulação com características adequadas (Storpiertis, *et al.*, 1999; Nyqvist, 1986).

Com o objetivo de assegurar adequada biodisponibilidade quando se formulam cápsulas duras, é necessário considerar vários fatores (Pinnamaneni, *et al.*, 2002; Ni, *et al.*, 2002; Heidemann & Jarosz, 1991; Pramar & Gupta, 1991; Newton, 1987; Serajuddin, *et al.*, 1986), que incluem:

- Fatores biofarmacêuticos, relacionados à permeação/absorção do fármaco, metabolismo e interação com enzimas no trato gastrointestinal;
- Fatores físico-químicos como solubilidade do fármaco, presença de hidratos,

formas polimórficas, higroscopicidade, comportamento em solução (pKa), incompatibilidades, forma e tamanho das partículas;

- Fatores terapêuticos, considerando sintomatologia e alterações patológicas.

A dissolução de uma partícula sólida é o resultado da interação entre o solvente e a superfície em contato com o meio. Desta forma é possível correlacionar dados sobre solubilidade e velocidade de dissolução. Portanto, a predição de problemas acerca da biodisponibilidade de fármacos pode ser obtida através da associação de dados de solubilidade além de outras características físico-químicas como constante de ionização e coeficiente de partição (log P) (Ansel, *et al.*, 2000; Där, 1981).

Além dos fatores relativos ao fármaco, o emprego de diferentes excipientes irá influenciar, sobremaneira, a velocidade de liberação (desintegração/dissolução). Por outro lado, a adição de lubrificantes e tensoativos podem alterar a molhabilidade dos pós e promover diferente comportamento durante o processo de dissolução (Ong, *et al.*, 1993; Li-Hua & Chowhan, 1990; Li-Hua & Chowhan, 1986).

3.3.1-CRITÉRIOS PARA A UTILIZAÇÃO DE CÁPSULAS

A utilização de cápsulas como forma farmacêutica exige que algumas condições sejam atendidas para sua viabilização, dentre os quais se destacam (Prista, *et al.*, 1995):

- Estabilidade adequada do fármaco quando encapsulado;
- Liberação adequada do conteúdo (fármaco e excipientes) nos líquidos gastrointestinais;
- Isenção de efeito farmacológico dos excipientes presentes na formulação;

- Ausência de gosto ou odor desagradável dos componentes após a encapsulação;
- Tamanho adequado do invólucro para cada formulação;
- Reduzida variabilidade de dose, independentemente do tamanho de lote produzido, em escala industrial ou artesanal;
- Compatibilidade física e química entre o fármaco, os excipientes e o envoltório em condições ambientais normais.

3.3.2-EXCIPIENTES UTILIZADOS EM CÁPSULAS

A utilização de excipientes em formulações de cápsulas é indispensável, uma vez que há diversos fatores que devem ser atingidos para que se obtenha um produto farmacêutico adequado. As cápsulas como produtos farmacêuticos adequados devem apresentar dose definida e com reduzida variabilidade, manter o fármaco estável ou não interferir em suas características até a utilização pelo paciente e promover liberação adequada em líquidos biológicos (Ansel, *et al.* 2000; Dår, 1981).

Assim, os excipientes desempenham papel primordial em formulações de cápsulas, pois, utilizados em reduzida ou elevada concentração irão interferir no enchimento das cápsulas, interagir com o fármaco e auxiliar no processo de liberação deste no trato gastrointestinal. Há uma enorme diversidade de excipientes e dependendo da concentração e das características de agregação e solubilidade o comportamento das formas farmacêuticas sólidas pode ser acentuadamente modificado (Jones, 2005).

A velocidade de dissolução de fármacos a partir de cápsulas é uma complexa função das velocidades de diferentes processos, como a dissolução do envoltório de gelatina, penetração de água no compactado de pós, desagregação do compactado em partículas e a efetiva dissolução. Desta forma fatores como o tamanho de partícula, empacotamento, excipientes e processo de produção promoverão

diferenças na biodisponibilidade, principalmente em fármacos insolúveis (Shinkuma, *et al.*, 1984).

Os excipientes utilizados em cápsulas podem ser classificados como:

- Diluentes;
- Otimizadores de fluxo;
- Desagregantes;
- Agentes molhantes;
- Absorventes.

3.3.2.1-DILUENTES

Diluentes são substâncias inertes, do ponto de vista farmacológico, empregados para completar o volume adequado de pó, necessários para o preenchimento de cápsulas e para proporcionar características de fluxo e compressão. São empregados em diferentes concentrações e interferem diretamente sobre a liberação do fármaco, podendo aumentar ou retardar sua biodisponibilidade, melhorando compressibilidade e fluxo da mistura de pós (Ansel, *et al.*, 2000).

Entre os diversos excipientes comercializados com tais características é possível classificá-los em diferentes grupos que abrangem diluentes solúveis, insolúveis e co-processados (Ansel, *et al.*, 2000).

Há inúmeros trabalhos sobre a utilização de diferentes diluentes na formulação de cápsulas discutindo as vantagens e dificuldades observadas na obtenção de produtos com liberação adequada com fármacos solúveis e insolúveis. Alguns trabalhos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1-Estudos sobre a utilização de diversos diluentes em formulações veiculadas em cápsulas duras.

Diluentes	Fármaco	Fonte
Lactose anidra e hidratada	Hidroclorotiazida	Desai, <i>et al.</i> , 1985
Lactose anidra e hidratada	Aztreonam e sorivudina	Desai, <i>et al.</i> , 1994
Amido, celulose, lactose e fosfato de cálcio	Fenitoína, teofilina, propanolol e paracetamol	Hogan, <i>et al.</i> , 1996
Amido pré-gelatinizado e lactose	Teofilina anidra	Gohil, <i>et al.</i> , 2004

3.3.2.1.1-CELULOSE MICROCRISTALINA

A celulose microcristalina é um diluente insolúvel obtido por purificação da celulose bruta e secagem por *spray-drying*, fornecendo-lhe características diferenciadas de fluxo, densidade e compactação. Não é absorvida pelo trato gastrointestinal possuindo reduzida toxicidade. É comercializada sob várias denominações, dentre as quais destacam-se Avicel[®], Microcel[®], Tabulose[®] e Emcocel[®], apresentando-se, ainda em diferentes distribuições granulométricas, o que lhe confere características particulares, tais quais apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2-Distribuições granulométricas e densidade compactada (d_{cp}) do produto celulose microcristalina.

Parâmetros	MC101	MC102	MC200	MC250	MC500	MC103	MC112	MC301	MC302
Tamanho partícula (μm)	50	100	180	230	270	50	100	50	100
Retenção Malha 60	Max	Max	Min	Min	Min	Max	Max	Max	Max
Retenção Malha 200	1%	8%	10%	30%	50%	1%	8%	1%	8%
d_{cp}	Max	Min	Min			Max	Min	Max	Max
	30%	45%	50%			30%	45%	30%	45%
	0,4-0,6g/cm ³						0,5-0,7g/cm ³		

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

3.3.2.1.2-LACTOSE

Lactose é um diluente solúvel que apresenta duas formas cristalinas α e β sendo obtidas por processos de cristalização a diferentes temperaturas e apresentam-se como monohidratada e anidra, respectivamente. Devido às diferentes características das duas formas da lactose, as apresentações comercializadas deste diluente são compostas de misturas em diferentes proporções conferindo diferentes propriedades de fluxo e compactação (Rowe, *et al.*, 2001; Brittain, *et al.*, 1991).

Apresenta incompatibilidade com fármacos e outros compostos que possuem grupamentos aminas (anfetaminas, aminofilina) promovendo a reação de Maillard que lentamente conduz ao escurecimento do fármaco em mistura. As apresentações comerciais mais comuns são Super-Tab[®], Pharmatose[®] e Aero-Flo[®] (Rowe, *et al.*, 2001).

A Tabela 3 apresenta valores de umidade, ângulo de repouso, densidade compactada e aparente e área de superfície específica da apresentação comercial Pharmatose[®] e suas diversas variações disponíveis. Uma das características fundamentais para a escolha de excipientes adequados é a distribuição granulométrica e os dados apresentados na Tabela 4 mostram a variabilidade de tamanho de partícula dos produtos disponíveis no mercado.

Tabela 3-Ângulo de repouso, densidade compactada e aparente, área de superfície e teor de umidade da apresentação comercial de lactose Pharmatose® e diferentes variações disponíveis.

Apresentação comercial	Ângulo de repouso	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade compactada (g/cm ³)	Área de superfície (m ² /g)	Teor de umidade (% p/p)
50M	36	0,80	0,95		
80M	38	0,76	0,91		
90M	39	0,76	0,91		
100M	39	0,75	0,90	0,45	
110M	40	0,73	0,89		
125M		0,68	0,87		5,2
150M	44	0,58	0,89		
200M		0,55	0,85	0,50	
325M		0,67	0,84	0,60	
350M	40	0,50	0,82		
450M		0,47	0,77	1,0	
DCL 11 ⁽¹⁾	31	0,61	0,73		4,8
DCL 21 ⁽²⁾	39	0,67	0,85	0,35	0,5

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

(1) Lactose monohidratada (α -lactose) acima de 80%;(2) Lactose anidra (β -lactose) acima de 82%.

Tabela 4-Distribuição granulométrica de lactose do produto comercial Pharmatose®. As caixas preenchidas indicam a faixa de distribuição granulométrica em micrômetros (μ m) de cada apresentação comercial do produto.

Tipo Lactose comercial	Distribuição granulométrica (μ m)												
	10	30	45	60	75	100	150	200	250	300	400	500	600
50M									<10%				<90%
80M						<10%			<84%	<99%			
90M			<6%		<21%	<65%							
100M			<9%		<68%	<99%							
110M			<15%		<40%	<85%							
125M		<25%	<55%		<97%	<90%							
150M		<45%			<75%	<90%							
200M		<60%		<83%	<92%	<98%							
325M	<8%		<78%										
350M		<75%			<98%								
450M		<95%	<99%										
DCL 11*		<10%				<45%							
DCL 21**		<15%					<50%		<85%				

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

(1) Lactose monohidratada (α -lactose) acima de 80%;(2) Lactose anidra (β -lactose) acima de 82%.

3.3.2.1.3-MANITOL

Manitol é um excipiente solúvel que promove uma rápida liberação de fármacos em meios aquosos. Em geral é utilizado em concentrações que variam de 10 a 90% e possui baixa higroscopicidade podendo ser utilizado com fármacos sensíveis à umidade. Outra vantagem é sua reduzida interação com grupamentos amina, sendo pouco provável a potencialização da reação de Maillard na presença destes (Rowe, *et al.*, 2001). A Tabela 5 apresenta dados sobre solubilidade, densidade aparente e compactada, área superficial específica, ponto de fusão e constante de ionização.

Tabela 5-Solubilidade, densidade aparente e compactada, área superficial, área superficial específica, ponto de fusão e constante de ionização do excipiente manitol.

Solubilidade (g/L 20°C)	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade Compactada (g/cm ³)	Área superficial específica m ² /g	Ponto de fusão (°)	Constante de dissociação (pKa 18°C)
0,18	0,430	0,734	0,37-0,39	166-168	13,5

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

3.3.2.1.4-AMIDO

O amido é uma dos excipientes mais utilizados para o preenchimento de cápsulas. A rápida desagregação em meios aquosos a partir de cápsulas ocorre pela elevada higroscopicidade, devido ao fato de ser insolúvel em meio aquoso. Possui ainda teor variável de água, fator que desfavorece a associação de fármacos sensíveis à presença de água a quantidades elevadas de amido (Rowe, *et al.*, 2001; Ansel *et al.*, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

Por apresentar diversas fontes, é apresentado na Tabela 6 dados sobre teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e temperatura de gelificação das variantes de amido comercializado.

Tabela 6-Teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e temperatura de gelificação das variantes de amido comercializado.

Tipos de amido	Teor de umidade (% p/p 50%UR)	Tamanho de partícula (μm)	Área de superfícies específica (m^2/g)	Temperatura de gelificação ($^{\circ}\text{C}$)
Amido de milho	11	2-32	0,41-0,43	73
Amido de batata	18	2-20	0,12	72
Amido de trigo	13	2-45	0,27-0,31	63

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

3.3.2.1.5-SAIS DE CÁLCIO

Os sais de cálcio apresentam-se como diluentes insolúveis e com reduzida higroscopicidade. Estas características associadas podem interferir drasticamente na liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas se estes diluentes estiverem presentes em elevada quantidade e isolados (Rowe, *et al.*, 2001).

Compostos como carbonato de cálcio, trifosfato de cálcio, fosfato dibásico de cálcio trihidratado e anidro são exemplos deste grupo de diluente que apresenta incompatibilidade relacionada ao cálcio em sua estrutura impossibilitando utilização em associação à fármacos como tetraciclina, indometacina e compostos ácidos. São empregados comumente na formulação de comprimidos contendo fármacos de difícil compressibilidade e elevado teor conferindo maior dureza (Rowe, *et al.*, 2001).

A Tabela 7 apresenta dados sobre teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e densidade aparente e compactada dos diversos sais de cálcio utilizados como diluentes.

Tabela 7-Teor de umidade, distribuição granulométrica, área de superfície específica e densidade aparente e compactada de sais de cálcio comercializados.

Sais de cálcio	Teor de umidade (% p/p 50%UR)	Tamanho de partícula médio (μm)	Área de superfícies específica (m^2/g)	Densidade aparente (g/cm^3)	Densidade compactada (g/cm^3)
Carbonato de cálcio	<2%	80	6,21-6,47	0,8	1,2
Fosfato de cálcio anidro	0,1-0,18	180		0,78	0,82
Fosfato de cálcio dihidratado	(1)	180	0,44-0,46	0,915	1,17
Fosfato de cálcio tribásico	2%	350	70-80	0,80	0,95

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

(1)Água de hidratação é perdida após aquecimento em temperatura superior a 100°C

3.3.2.2-OTIMIZADORES DE FLUXO

Os otimizadores de fluxo de pós são excipientes utilizados como lubrificantes e deslizantes e sua função é diminuir a ação das forças de atração das partículas (adesão e coesão) e facilitar o escoamento. A aplicação do ensaio de ângulo de repouso de pós antes e após a adição de tais componentes pode ser utilizada para demonstrar a sua eficiência.

Os excipientes utilizados como deslizantes, como o dióxido de silício coloidal e o óxido de magnésio, atuam diminuindo as forças de atração entre as partículas, impedindo que ocorra aglomeração e segregação do material (fármaco ou excipiente) devido seu reduzido tamanho de partícula ($<0,05\mu\text{m}$). São empregados em concentração entre 0,1 a 1% em misturas de pós (Rowe, *et al.*, 2001; Ansel, *et al.*, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

Por outro lado, o talco é utilizado apenas como deslizante de granulados, pois apresenta elevado tamanho de partícula (superior aos compostos utilizados como lubrificantes) e a forma de suas partículas (lamelares) também dificulta a ação

lubrificante (Prista, *et al.*, 1995).

Os lubrificantes são utilizados para facilitar a ejeção de comprimidos e durante o enchimento de cápsulas em processo industrial. Atuam formando uma película sobre os pós diminuindo o contato com o equipamento evitando que ocorra fragmentação. Os lubrificantes mais utilizados são os estearatos metálicos principalmente (Rowe, *et al.*, 2001; Ansel, *et al.*, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

Entre os diversos excipientes empregados como otimizadores de fluxo apresentados na Tabela 8 é possível observar que há diferenças nas possíveis aplicações e que a associação é a melhor alternativa para a obtenção de características ótimas de fluidez e lubrificação.

Tabela 8- Características de fluxo, lubrificação e antiaderência de diferentes compostos disponíveis no mercado e extensamente utilizados em produtos comercializados sob a forma de cápsulas e comprimidos.

Tipo	Ação		
	Lubrificante	Antiaderente	Deslizante
Estearatos metais	Boa	Boa	Nula
Ácido esteárico	Nula	Boa	Excelente
Sílicas coloidais	Pobre	Ótima	Boa
Talco	Pobre	Ótima	Ótima
Amido	Ótima	Boa	Boa
Estearato Fumarato de sódio	Ótima	Boa	Pobre
Óleo de semente de algodão	Boa	Pobre	Pobre

Fonte: Rowe, *et al.*, 2001

A quantidade necessária para a aplicação de lubrificantes está entre 0,5 a 1% sendo que há diversas variáveis que vão influir no modo de incorporação destes componentes como o tempo de mistura. O estearato de magnésio, devido ao componente graxo em sua estrutura química, pode promover durante o processo de mistura com outros pós (excipientes e fármaco) o fenômeno de laminação e floculação. Tal fenômeno caracteriza-se pela formação de uma película hidrofóbica sobre as partículas de fármaco e excipientes que pode reduzir a velocidade de dissolução das partículas de fármaco.

A velocidade do processo de dissolução das partículas depende da interação

das forças coesivas (atração e repulsão) presente em sólidos com as forças de atração do solvente (Netz & Ortega, 2002a). Portanto, a presença de estearato de magnésio interagindo com as partículas do fármaco em determinadas circunstâncias, interfere diretamente na liberação do componente ativo para o meio de dissolução (Ong, *et al.*, 1996; Desai, *et al.*, 1993; Wang & Chowhan, 1990; Chowhan & Chi, 1986; Mehta & Augsburger, 1981).

Outro fator preponderante sobre o lubrificante estearato de magnésio está em sua composição que apresenta-se como uma mistura de sais de magnésio (estearato e palmitato) além de impurezas como estearato de sódio (hidrosolúvel) e baixa regularidade entre lotes.

O impacto da utilização de lubrificantes como estearato de magnésio na fabricação de cápsulas, principalmente durante a etapa de mistura é extensamente discutida em diversos trabalhos científicos. Alguns destes trabalhos estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9-Trabalhos científicos que enfocam o impacto da utilização de diferentes otimizadores de fluxo (deslizantes e lubrificantes) na formulação de cápsulas e sobre o processo de fabricação.

Otimizadores de Fluxo	Fármaco	Fonte
Lactose e celulose associado à esterato de magnésio	Hidroclorotiazida	Mehta & Augsburger, 1981
Lactose e celulose associado à esterato de magnésio e dióxido silício	Hidroclorotiazida	Petrovick, <i>et al.</i> , 1991
Fosfato de cálcio e amido associado estearato magnésio	Prednisona	Chowhan & Chi, 1986
Lactose, celulose e amido associado estearato magnésio	Aztreonam	Desai, <i>et al.</i> , 1993
Interação lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio	Cetorolaco de trometamina	Wang & Chowhan, 1990

3.3.2.3-DESAGREGANTES

Os desagregantes são excipientes utilizados com a finalidade de diminuir o tempo de liberação de fármacos presentes em formas farmacêuticas sólidas (cápsulas e comprimidos) em meios líquidos. A maior velocidade de liberação é obtida pelas características destes excipientes em captar elevada quantidade de água promovendo a desagregação e, conseqüentemente, a rápida exposição do fármaco (Rowe, *et al.*, 2001; Ansel, *et al.*, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

A Tabela 10 apresenta alguns excipientes utilizados com tal finalidade e a porcentagem de uso mais freqüente.

Tabela 10-Desagregantes utilizados em formas farmacêuticas sólidas e a quantidade usual empregada.

Tipo	%uso	Mecanismo de ação
Amido glicolato de sódio	2-8	Intenso inchamento
Croscarmelose	0,5-5	Inchamento radial
Amido	5-15	Recuperação elástica
Crospovidone	2-5	Inchamento radial e recuperação elástica

Fonte: Rowe, *et al.* 2001; Sanchez & Buelga, 2001.

O amido, que foi o agente desagregante mais comum na formulação de comprimidos não é eficiente em formulações de cápsulas. Isto é devido à menor força de compactação presente nos compactados em cápsulas. O intumescimento do amido é insuficiente para promover uma rápida desagregação. Desta forma novos compostos conhecidos como superdesintegrantes apresentam maior capacidade de intumescimento e captação de água (Jones, 2005).

O amido glicolato de sódio é um desagregante extremamente eficaz, no entanto, a sua elevada higroscopicidade torna-o inadequado em associação com diversos excipientes e principalmente com as cápsulas, pela constituição de seu envoltório.

A crospovidona apresenta diversas vantagens em relação aos demais desagregantes pois atua como absorvente de umidade impedindo que esta interaja com o envoltório de gelatina e reduz a formação de formaldeído, reduzindo possíveis alterações (Desai, *et al.*, 1994).

3.3.2.4-ABSORVENTES

Os absorventes são excipientes utilizados em associação a fármacos higroscópicos ou que possuam teor elevado de umidade em sua constituição. Seu emprego é comum em associação à nitroglicerina, vitaminas lipossolúveis e extratos fluídos.

Os absorventes também possuem papel relevante para manter as características do envoltório da cápsula. A presença de umidade ou de compostos que alterem a constituição do envoltório pode promover o amolecimento e fragmentação da cápsula. Os excipientes mais utilizados são: dióxido de silício coloidal, óxido de magnésio, amido, celulose, fosfato de cálcio dihidratado e carbonato de magnésio em reduzida concentração (Ansel *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000; Prista, *et al.*, 1995).

3.3.2.5-AGENTES MOLHANTES

Molhantes são excipientes utilizados em formas farmacêuticas sólidas para aumentar a velocidade de liberação do fármaco mediante rápida captação de água do meio externo e desagregação. Como exemplos temos lauril sulfato de sódio, lauril éter sulfato de sódio, polissorbato e docussato de sódio.

Um aspecto bastante interessante da utilização de molhantes, mais especificamente o lauril sulfato de sódio em formulações contendo estearato de magnésio, é a possibilidade de redução do efeito de laminação, descrito

anteriormente no item 3.3.2.2. A adição de lauril sulfato de sódio previamente à mistura com estearato e os demais componentes da formulação previne a formação de película hidrofóbica e não interfere com a velocidade de dissolução das partículas de fármaco (Wang & Chowhan, 1990).

3.3.3-COMPATIBILIDADE FÁRMACO/EXCIPIENTE

A escolha de excipientes adequados buscando a rápida liberação do fármaco é um fator decisivo, porém, a interação entre os excipientes, o fármaco e o envoltório da cápsula deve ser considerada. A associação de substâncias inadequadas, geralmente, é a causa da modificação do envoltório de gelatina (amolecimento ou ressecamento) e degradação do fármaco, reduzindo sua potência e, conseqüentemente, biodisponibilidade alterada (Araújo, *et al.*, 2003; Gines, *et al.*, 1993; Elder, *et al.*, 1996; Ford & Timmins, 1989).

Previamente à definição dos excipientes a serem utilizados em uma formulação de cápsulas são necessárias a avaliação e identificação de certas características físico-químicas do fármaco. Fatores como a capacidade de doar ou ceder umidade ou que possuam cor ou odor pronunciado devem ser considerados (Jones, 2005; Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000; Prista, *et al.*, 1995; Där, 1981).

O levantamento de informações sobre o fármaco e interações potenciais com excipientes é a forma mais simples para se evitar problemas advindos de incompatibilidades fármaco-excipiente. As características estruturais de cada excipiente podem fornecer informações sobre potenciais riscos como apresentado no item 3.3.2.1.2 sobre a reação de Maillard em presença de lactose e compostos com grupamentos amina sob condições específicas.

No entanto, quando informações sobre o fármaco e excipientes não estão disponíveis, a forma para se obter dados confiáveis sobre potenciais interações fármaco-excipiente-cápsula é através de estudos de estabilidade acelerada. Tais

estudos consistem em armazenar misturas de ativo e excipientes em várias condições de temperatura e umidade. Em muitos casos são necessárias algumas semanas a meses para gerar dados adequados que possam classificar como aceitável ou não tais excipientes (Jones, 2005; Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000; Prista, *et al.*, 1995; Där, 1981).

Recentemente, tem sido empregada uma técnica muito eficaz no estudo e avaliação de incompatibilidades entre fármacos e excipientes. O princípio da aplicação da análise térmica está na identificação de interações físicas ou químicas. Em geral, quando se empregam misturas de excipientes e fármaco e ocorre interação as propriedades físicas e farmacêuticas da mistura podem estar seriamente afetadas. Se não há interação, nem física nem química, então a mistura deve mostrar as mesmas propriedades térmicas como os produtos isolados (Haines & Wilburn, 1995).

Ao analisar misturas fármaco excipiente por métodos que possam detectar apenas interações químicas como cromatografia por camada delgada (CCD) ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), adsorção e misturas eutéticas não serão detectadas claramente. A análise térmica possibilita a detecção em muitas situações, de interações físicas e químicas (Macedo, *et al.*, 2002, Joshi, *et al.*, 2002, Balestrieri, *et al.*, 1996, Hardy, 1992).

Os primeiros ensaios em indústrias farmacêuticas utilizando análise térmica para identificar a presença de interação entre excipientes e fármacos foram realizados por Jacobson e Reier (1969). Neste estudo foi identificada a interação entre penicilinas e ácido esteárico sendo utilizadas misturas binárias, terciárias e quaternárias simulando as condições reais. Resultados significativos com diversos fármacos foram obtidos utilizando, por outro lado, misturas binárias em proporção 1:1 para maximizar quaisquer reações entre os compostos em estudo (Ford & Timmins, 1989).

Técnicas analíticas sempre apresentam pontos que sugerem cautela e possuem limitações. Deve-se ter cautela no uso de análise térmica como único meio para se determinar problemas de estabilidade. Esta técnica deve ser utilizada inicialmente para a visualização de claros indícios de incompatibilidade restando,

para os testes de estocagem, os componentes (ativos e excipientes) que não possuem tais indícios ou que não puderem ser claramente identificados. A forma Ideal para se obter dados confiáveis é utilizar técnicas associadas como microscopia, espectroscopia (UV e IR) e difração de raios X (Sanchez-Lafuente, *et al.*, 2002; Huang, *et al.*, 2001; Shaw, *et al.*, 1999; Wadke, *et al.*, 1980).

3.3.4-CÁLCULOS PARA COMPOSIÇÃO DA CÁPSULA

Com a definição do(s) fármaco(s) que serão utilizados na formulação de cápsulas, é necessário escolher o tipo de excipiente e o tamanho da cápsula a ser utilizada para a veiculação da mistura de pós. A escolha do(s) excipiente(s) mais adequado(s) deve ser baseada nos fatores acerca das características do fármaco.

No entanto, para a escolha do tamanho da cápsula tais características não são determinantes devido à pequena dose da maioria dos fármacos. Considerando a conveniência para o paciente, cápsulas de tamanho de 0 a 3 são mais apropriadas, pois são pequenas o suficiente para serem facilmente ingeridas, mas grandes o bastante para que os pacientes não tenham dificuldades com sua manipulação (Ansel & Prince, 2005).

Tabela 11-Dados correlacionando volume das cápsulas e a respectiva quantidade em massa.

Tamanho da cápsula	Volume aproximado (mL)	Quantidade aproximada de pó
000	1,40	0,43-1,80 g
00	0,95	0,39-1,30 g
0	0,68	325-900 mg
1	0,50	227-650 mg
2	0,37	200-520 mg
3	0,30	120-390 mg
4	0,21	100-260 mg
5	0,13	65-130 mg

Fonte: Ansel & Prince, 2005.

Em termos práticos, a escolha do tamanho da cápsula a ser empregada no preparo da formulação se dá por intermédio do cálculo que considera o volume ocupado pelos pós (fármaco(s) e excipientes) e a capacidade, em volume, do corpo da cápsula de gelatina. O processo de enchimento volumétrico das cápsulas deve promover completa ocupação do corpo, de modo que a quantidade de pó não seja insuficiente para uma distribuição homogênea (Prista, *et al.*, 1995). Na Tabela 11 são apresentados os valores de volume para os diversos tamanhos de cápsulas disponíveis atualmente e a massa aproximada.

EXEMPLO DE CÁLCULO PARA PREENCHIMENTO DE CÁPSULAS DURAS

Formulação X

Fármacos	Quantidade (mg)
A	10
B	20
C	15
D	50
Quantidade de cápsulas	60

O cálculo para composição das cápsulas da formulação X é realizado, inicialmente, pela comparação do total em massa dos fármacos presentes com a Tabela 11.

Componentes:

Fármaco A	10 mg
Fármaco B	20 mg
Fármaco C	15 mg
Fármaco D	50 mg
Total de fármacos	→ 95 mg

Escolhendo-se as cápsulas tamanho 3, teoricamente, a quantidade de excipiente necessário seria entre 25 e 295 mg por cápsula. Esta variação em massa é observada porque os pós podem apresentar densidades diferentes devido à sua estrutura espacial (forma cristalina ou amorfa).

Portanto, a forma mais adequada para se obter a quantidade exata de excipiente necessária para o preenchimento das cápsulas é através do volume ocupado (fármacos e excipiente).

Supondo-se que o volume dos fármacos seja de 12,6 mL referente à 5700 mg (95 x 60). Este valor em volume deve ser obtido após compactação dos pós, para a saída de ar presente entre as partículas do sólido, em uma proveta, até estabilização do volume. Uma vez obtido o volume ocupado pelos fármacos calcula-se o volume ocupado pelo excipiente.

Continuação:

$$\begin{array}{rcl} \text{Cápsulas nº 3} & 0,30 \text{ mL} & \times & 60 \text{ cápsulas} & \longrightarrow & 18,0 \text{ mL} \\ & & & & & \text{Volume ocupado fármacos} & \longrightarrow & \underline{12,6 \text{ mL}} \\ & & & & & \text{Volume ocupado excipientes} & \longrightarrow & \underline{5,4 \text{ mL}} \end{array}$$

A partir do volume calculado para os excipientes é possível descobrir o valor em massa utilizando os dados de densidade compactada (d_{cp}). Tomando-se a lactose como o excipiente de escolha neste exemplo e baseando-se nos dados da Tabela 3 (item 3.3.2.1.2), a quantidade a pesar será:

Pharmatose 200M		$d_{cp} = 0,85 \text{ g/mL}$
Volume a ser ocupado pelo excipiente		5,4 mL
Massa de excipiente	$(0,85 \times 5,4) =$	4,6 g

Procede-se, então, à mistura dos fármacos e excipiente e o preenchimento das cápsulas. A massa de cada cápsula, para controle de qualidade, ao final será de:

Massa de fármacos por cápsula:	95 mg
Massa de excipiente por cápsula:	<u>76,7 mg</u>
Massa do conteúdo de cada cápsula:	171,7 mg

Há diversos fatores a salientar previamente ao cálculo de composição de cápsulas. Um deles é a avaliação da estrutura química dos fármacos. Em geral, os fármacos constituem-se na forma de sais ou ésteres. Tal alteração da estrutura química é feita para modificar características do fármaco quanto à sua solubilidade em meio aquoso ou mesmo torná-lo mais estável em condições ambientes facilitando seu processamento. Desta forma faz-se necessário a utilização de fatores de equivalência (Anfarmag, 2000).

Um exemplo da aplicação dos cálculos de fatores de equivalência pode ser obtido com o fármaco cloridrato de ranitidina. De acordo com sua composição química, deve-se aplicar um fator de equivalência de 1,12 uma vez que, para se obter 100 mg de ranitidina base, são necessários 112 mg de cloridrato de ranitidina.

3.4-PRODUÇÃO DE CÁPSULAS

Uma vez definidos os componentes da formulação, considerando os diversos fatores relacionados à compatibilidade entre os componentes e, principalmente, a adequação quanto aos excipientes escolhidos, a etapa mais relevante será a de enchimento (Petry, *et al.*, 1998).

As variáveis que influenciam a distribuição homogênea de doses no processo de enchimento das cápsulas são (Jones, 2005; Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000; Prista, *et al.*, 1995; Där, 1981):

- Características do fármaco;
- Método de enchimento;

O impacto das características do fármaco sobre o processo de enchimento está na tendência à aglomeração de alguns destes devido à forma de suas partículas e propriedades físico-químicas, que irão dificultar o fluxo de pó, podendo levar a segregação durante o processo de enchimento (Jones, 2005; Ansel, *et al.*, 2000; Rudmic & Schwartz, 2000).

Desta forma, a escolha de excipientes de distribuição granulométrica semelhante ao fármaco na qual será misturado é uma medida eficiente para reduzir eventuais riscos de segregação. Outra medida muito utilizada é a preparação de granulados a partir do fármaco associado a uma solução aglutinante, conseguindo-se, assim, uma distribuição granulométrica mais regular (Jones, 2005; Rudmic & Schwartz, 2000).

O método de enchimento empregado para a produção de cápsulas vai refletir diretamente na variação de peso. Quanto maior a quantidade de cápsulas produzidas por lote, maior velocidade de enchimento e menor dose os riscos de desvios de uniformidade de peso e conteúdo serão, proporcionalmente, maiores

(Petry, *et al.*, 1998).

O processo de enchimento por gravidade é dependente do fluxo dos pós. O comportamento de fluxo é multidimensional e depende, na realidade, de várias variáveis intrínsecas ao pó. Porém, a fluidez não é exclusivamente uma propriedade inerente do material. A fluidez é o resultado da combinação de propriedades físicas do material que afetam seu fluxo e o equipamento usado para seu processamento, alimentação e transferência (Prescott & Barnum, 2000).

No entanto, mesmo com a utilização de otimizadores de fluxo (item 3.3.2.2) não é possível obter fluxo adequado suficiente para encher cápsulas em velocidades elevadas. Desta maneira, os processos de enchimento forçado são os mais utilizados em máquinas industriais.

O emprego de força para encher as cápsulas traz consigo problemas comuns referentes à compactação excessiva dos pós, que, em comparação aos comprimidos, podem interferir com a velocidade de liberação de fármacos (Prista, *et al.*, 1995).

3.4.1-PROCESSO DE ENCHIMENTO DE CÁPSULAS EM ESCALA ARTESANAL

Nos estabelecimentos denominados farmácias de manipulação, que produzem medicamentos em escala reduzida e personalizada, o enchimento de cápsulas, que é a principal forma farmacêutica dispensada, emprega o método por gravidade, possibilitando uma rápida e eficiente operação.

O processo de enchimento em escala artesanal consiste na deposição do pó sobre uma superfície na qual estão os corpos das cápsulas. O enchimento por gravidade é realizado em equipamentos conhecidos como encapsuladores.

Os encapsuladores manuais consistem de jogos de placas de plástico providas de orifícios perfurados, capazes de conter de 30 a 100 cápsulas de um tamanho específico. As cápsulas vazias são colocadas nos orifícios e as tampas são

retiradas, sendo ambos processos manuais. Após o enchimento as tampas são recolocadas e as cápsulas são fechadas. A Figura 6 apresenta um equipamento para encapsulação manual.

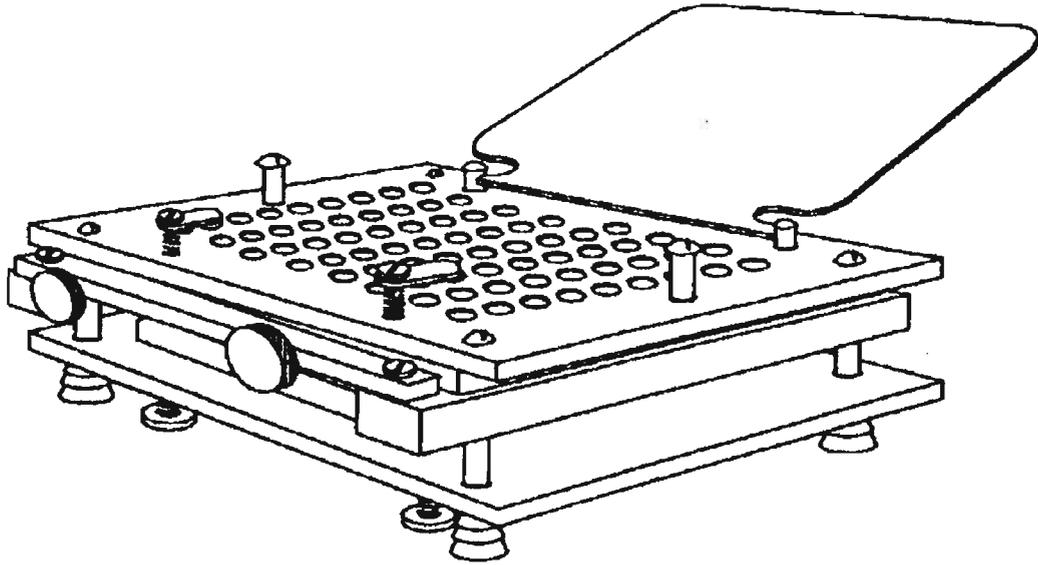


Figura 6-Encapsulador comumente utilizado para o enchimento de cápsulas em estabelecimentos magistrais (Sanchez & Buelga, 2001).

3.4.2-PROCESSO DE ENCHIMENTO DE CÁPSULAS EM ESCALA INDUSTRIAL

A produção industrial de cápsulas é realizada por processo na qual as cápsulas são abertas automaticamente, separando o corpo da tampa. Em seguida o pó é transferido para o corpo da cápsula por diferentes processos dependendo do tipo de equipamento e da configuração do aparato de enchimento. A etapa final é caracterizada pelo fechamento e, em alguns casos, seguido de selagem para evitar a saída de material. A Figura 7 apresenta um esquema das etapas de produção industrial de cápsulas com a separação, o enchimento e fechamento.

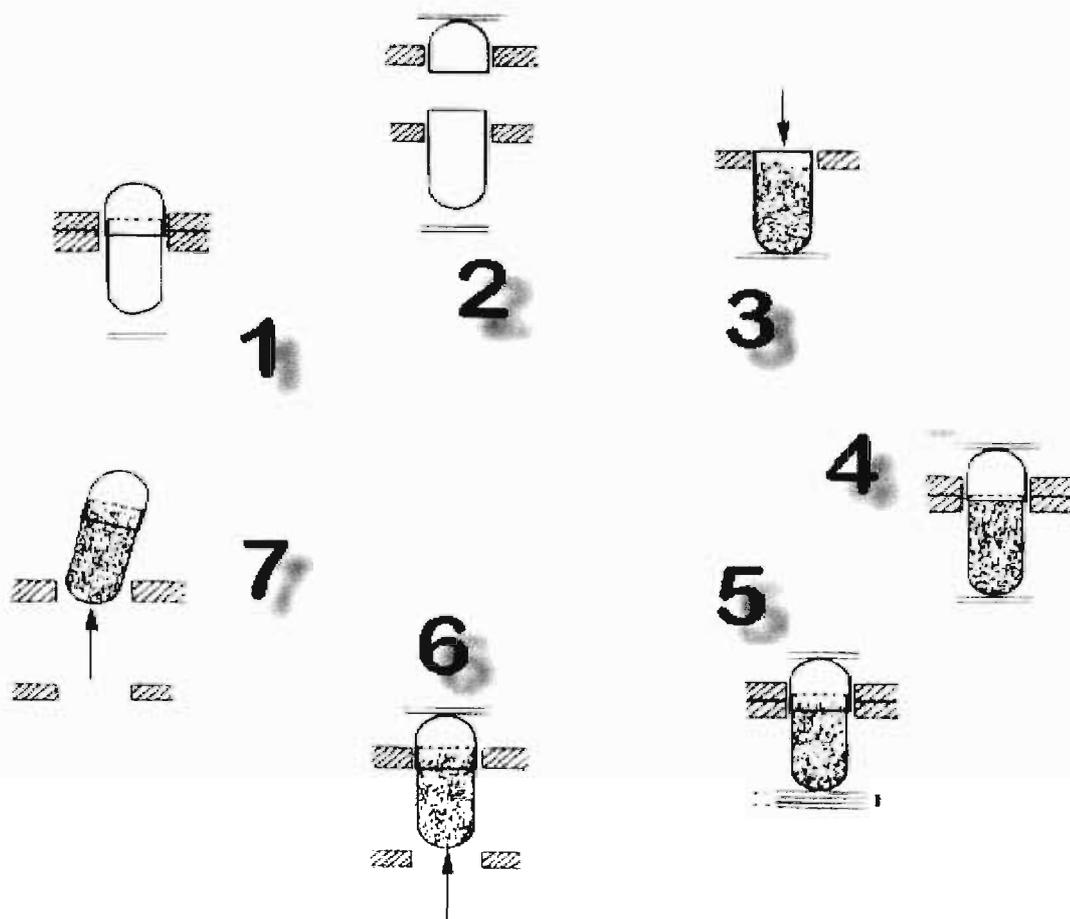


Figura 7-Processo geral de separação das partes da cápsula (corpo e tampa) em máquinas de enchimento automatizadas. As etapas numeradas são: 1- Posicionamento no platô; 2-Abertura com separação do corpo da tampa; 3- Alimentação; 4-Fechamento; 5-Pré-travamento;6-Travamento; 7-Expulsão (Sanchez & Buelga, 2001).

As máquinas atualmente utilizam dois processos de enchimento (Hostettler, 2001; Rudmic & Schwatz, 2000; Prista, *et al.*, 1995):

- Sistema de dosagem dependente, por escoamento do pó diretamente para os envoltórios;
- Sistema de dosagem independente, por formação de compactado mediante compressão e injeção do pó por vácuo e ar comprimido.

3.4.2.1-SISTEMA DE DOSAGEM DEPENDENTE

Neste sistema os pós devem apresentar boas propriedades de fluxo e produzir, ainda, densidade de 'pacote', isto é, as partículas de cada componente devem ter densidades próximas para que evitar segregação (Figura 8). O objetivo inicial é produzir um pó com fluxo homogêneo livre com algumas propriedades coesivas, que são necessárias às máquinas de enchimento rápidas (Cole, 1987). O escoamento resultante deve ser adequado para assegurar que a mesma quantidade de pó seja introduzida em cada cápsula no ato de enchimento (Jones, 2001; Fiese & Hagen, 2001; Prista, *et al.*, 1995; Wadke, 1980).

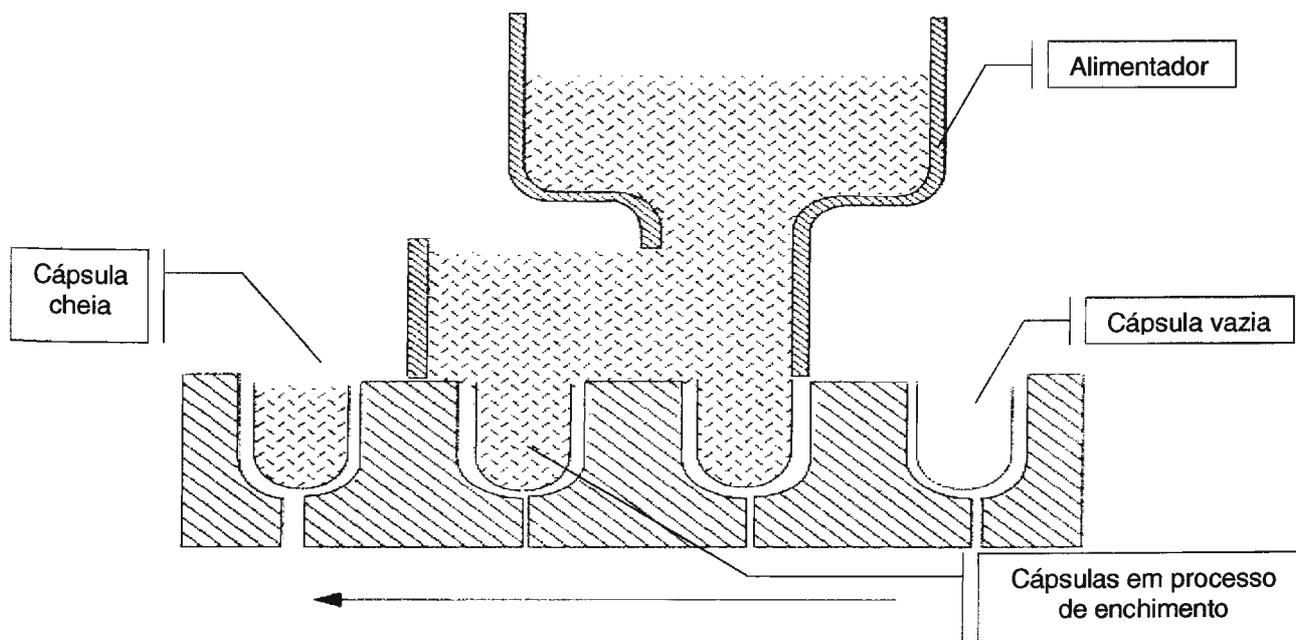


Figura 8-Esquema de um processo de enchimento de envoltórios de gelatina por gravidade (Sanchez & Buelga, 2001).

3.4.2.2-SISTEMA DE DOSAGEM INDEPENDENTE

No sistema de dosagem independente as máquinas funcionam com unidades de enchimento do tipo pistão dosador (Figura 9). Neste sistema, um cilindro é

utilizado previamente como reservatório após inserção no leito de pó. O compactado formado é, em seguida, transferido para o corpo da cápsula. Algumas variáveis como o volume interno do cilindro e a força de compactação aplicada internamente, podem ser ajustadas conferindo características distintas ao compactado (Jones, 2005).

Os parâmetros mais importantes durante o processo são a força de compactação e o peso do compactado. A formação do compactado, portanto, deve ser obtida com materiais que permitam uma maior coesividade entre as partículas fornecendo pressão suficiente para sua formação e permanência no compartimento de dosagem até que seja ejetado no interior da cápsula. Ao mesmo tempo, o leito de pó remanescente deve apresentar fluxo suficientemente livre para cair e encher a cavidade que foi criada.

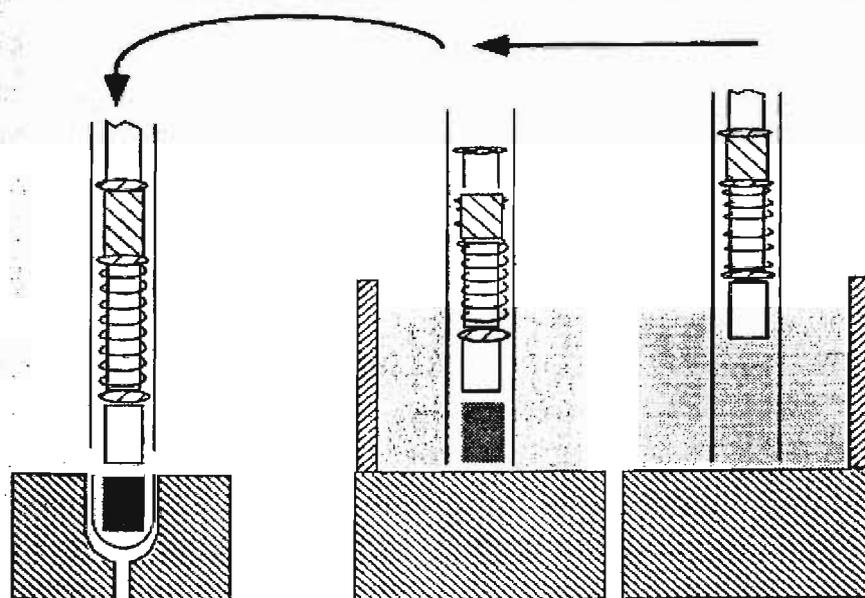


Figura 9-Esquema de enchimento através de máquinas que utilizam o sistema de compressores-doseadores (Sanchez & Buelga, 2001).

A escolha dos excipientes deve ser feita de acordo com as características dos pós devendo-se lembrar que a formulação que é adequada para máquinas de operação manual pode necessitar de alterações quando uma máquina automática é utilizada. Materiais que tenham que ser incluídos para melhorar o escoamento da

mistura como deslizantes e lubrificantes (partículas entre 0,01-0,05 μ m), podem ser escolhidos de grupo seguinte: ésteres de glicerol, silicones, dióxidos de silício, estearatos metálicos, ácido esteárico ou talco. Quanto aos materiais que levem a diminuição da poeira ou aumento da coesão da mistura podem ser sugeridos óleos inertes e comestíveis (Hostetler, 2001; Jones, 2001; Rudmic & Schwartz, 2000).

Atualmente existem diferentes tipos de equipamentos que possibilitam uma enorme variedade de produtos encapsulados (pós, granulados, comprimidos e semi-sólidos) associados à alta velocidade de enchimento e capacidade. As principais empresas que comercializam tais equipamentos estão relacionadas na Tabela 6. Entre os equipamentos e modelos observa-se que todos apresentam o sistema dosador como aparato de enchimento de cápsulas, indicando uma evidente vantagem com relação a outros sistemas.

Tabela 12-Principais máquinas de enchimento de cápsulas, apresentando capacidade de produção por hora e principais tipos de material de enchimento. Todas os modelos utilizam dosador como aparato para dosificação.

Máquina	Modelo	Capacidade (cap/hora)	Material de enchimento
<i>Bosch</i>	GKF 400	24000	Pós e pellets
	GKF 700	42000	Pós, pellets, comprimidos e líquidos
	GKF 2000	150000	
<i>Dott Bonapace</i>	In-cap	3000	Pó, pellets e comprimidos
<i>Harro Höfliger</i>	KFM-III C	25000	Pós, pellets, comprimidos e líquidos
<i>IMA</i>	Zanasi 6/12:25/40	6000-40000	Pós, pellets, comprimidos e líquidos
	Zanasi plus	8000-85000	
	Matic 60	60000	Pó e pellets
	Matic 90	90000	Pó e pellets
	Matic 120	120000	Pó e pellets
	Imatic 100	100000	Pó e pellets
	Imatic 150	150000	Pó e Pellets
	Imatic 200	200000	Pó e pellets
	Impressa 130	130000	Pó
<i>MG2</i>	Suprema	48000	Pó e pellets
	MG compact	6000-96000	Pós, pellets, comprimidos, líquidos e cápsulas
	MG futura	6000-96000	
	Planeta 100	100000	Pós, pellets e comprimidos
	G 37/N	100000	
	G 70	70000	Pós, pellets e comprimidos
	G 100	100000	Pós, pellets e comprimidos
	G 140	140000	Pós, pellets e comprimidos
	G 250	250000	Pós, pellets e comprimidos
<i>Romaco Macofar</i>	CD 5 e 20	6000-20000	Pós, pellets e comprimidos
	CD 40	40000	Pós, pellets e comprimidos
	CD 60	66000	Pós, pellets e comprimidos

Fonte: Capsugel, 2005.

3.5-ENSAIOS EM CÁPSULAS

Os ensaios realizados em cápsulas têm o objetivo de verificar a qualidade e homogeneidade dos processos de fabricação empregados. Os ensaios que são descritos nos principais compêndios são: uniformidade de peso, uniformidade de conteúdo (teor), tempo de desagregação e ensaio de dissolução.

3.5.1-UNIFORMIDADE DE PESO

O ensaio de uniformidade de peso é utilizado para avaliar a homogeneidade do processo de enchimento, verificando se o peso médio do conteúdo das cápsulas está próximo ao peso teórico calculado.

Há diversos fatores que podem promover desvios quanto ao conteúdo das cápsulas, dentre os quais destacam-se o método de enchimento e as características da mistura de pós que constituem a formulação.

Assim, a avaliação da uniformidade de peso é realizada coletando-se uma amostra representativa de cápsulas do lote produzido e submetendo-a a pesagem individual de seu conteúdo. Como o envoltório pode apresentar massa variável, é necessária a realização deste ensaio em duas etapas: pesagem da cápsula cheia e após o esvaziamento de seu conteúdo. A diferença entre os dois valores representa a massa de seu conteúdo (Prista, *et al.*, 1995).

A Farmacopéia Brasileira (1988) recomenda pesagem de 20 cápsulas intactas e determinação de seu peso médio. Os limites de aceitação estão descritos na Tabela 13.

Tabela 13-Limite de aceitação para ensaio de peso médio de cápsulas duras e moles

Peso médio	Limite de aceitação
Até 300mg	±10,0%
Acima de 300mg	±7,5%

Fonte: Farmacopéia Brasileira, 1987.

Se uma ou mais cápsulas estiverem fora dos limites de aceitação (10% ou 7,5%) pesa-se mais 20 unidades. O critério final é que apenas 2 cápsulas podem ficar fora do limite de aceitação e que nenhuma apresente variação superior à 20% ou 15%, para cápsulas com peso médio acima e abaixo de 300 mg respectivamente (Farmacopéia Brasileira, 1988).

3.5.2-UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

O ensaio de uniformidade de conteúdo consiste na quantificação do teor de ativo presente nas cápsulas para avaliar a homogeneidade do processo de mistura de pós, sendo que a proporção entre componentes ativos e excipientes deve ser constante em todas as unidades preenchidas com o pó.

Um dos fatores que pode ocasionar desvios é a heterogeneidade no tamanho das partículas de fármaco e excipiente que pode resultar em elevada variação de teor, mesmo que a variação de peso esteja entre os limites aceitáveis.

O procedimento indicado para a realização deste ensaio é a quantificação do fármaco contido em cada cápsula por metodologia padronizada. A partir de uma amostra representativa de um lote produzido, separam-se 30 cápsulas. Os critérios para aceitação, de acordo com a Farmacopéia Americana (USP 26) estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14-Critérios para avaliação de conteúdo de fármaco em cápsulas, de acordo com a farmacopéia americana.

Etapa	amostra	Critério
E 1	10 unidades	9 unidades entre 85-115% nenhuma fora 75-125%
E 2	10 + 20 unidades	Máximo 3 unidades fora 85-115% nenhuma fora 75-125%

Fonte: United, 2003.

A Tabela 14 apresenta os critérios estabelecidos pela farmacopéia americana (USP 26) para avaliação de uniformidade de conteúdo de cápsulas. No entanto, tal ensaio é recomendado somente se a quantidade de fármaco for inferior a 50 mg ou inferior a 50% da massa total da cápsula (fármaco e excipientes).

3.5.3-TEMPO DE DESAGREGAÇÃO

Este ensaio consiste na avaliação do tempo necessário para desagregação das cápsulas de gelatina que ocorrem em dois estágios diferentes. No primeiro estágio o invólucro deve dissolver-se liberando seu conteúdo e, um segundo estágio, o conteúdo da cápsula, (fármaco e excipientes) deve-se desagregar.

As cápsulas de gelatina dura dissolvem-se em cerca de cinco minutos após imersão em água, seja qual for a natureza dos fármacos e excipientes presentes. Porém, espera-se que o tempo de desagregação possa variar de acordo com os adjuvantes presentes na formulação, entretanto, espera-se que a desagregação do conteúdo possa ocorrer até o limite máximo de trinta minutos (Prista, *et al.*, 1995).

O limite estabelecido na Farmacopéia Brasileira (1988) para o ensaio de tempo de desagregação é de 45 minutos. O teste deve ser realizado com pelo menos seis cápsulas imersas em água sob temperatura de 37°C e, se alguma não desagregar neste período de tempo o teste pode ser repetido com mais doze cápsulas. O critério para aceitação é a não desagregação de no máximo duas

unidades no tempo preconizado.

As cápsulas quando apresentam revestimento entérico liberam seu conteúdo, em geral, na porção superior do intestino delgado, onde o pH apresenta-se por volta de 5,0-7,0, devendo resistir à ação de meio ácido. Desta forma, o teste de desagregação pode ser realizado com a finalidade de avaliar o comportamento desta forma farmacêutica, em dois meios diferentes. Na Figura 10 é apresentado o equipamento de desagregação.

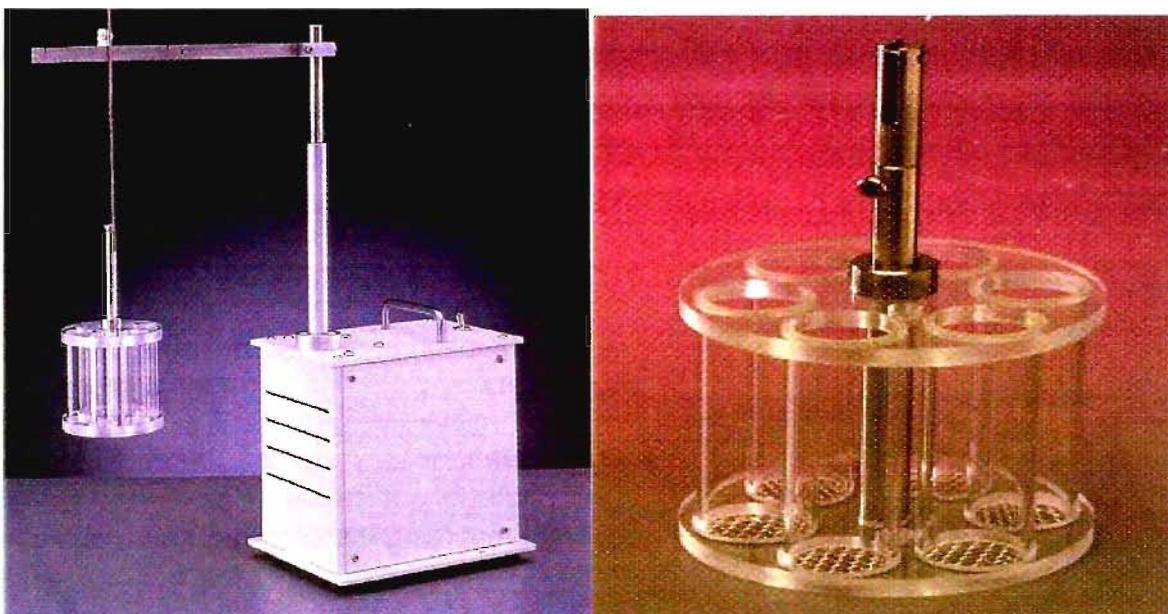


Figura 10-Equipamento de desagregação apresentando as seis cavidades para a inserção da forma farmacêutica (cápsulas ou comprimidos).

O teste se baseia fundamentalmente na exposição a uma solução de HCl 0,1N pelo período de 2 (duas) horas sem que ocorra alteração no envoltório de gelatina nem que promova liberação do conteúdo.

Atualmente os ensaios de tempo de desagregação estão sendo substituídos por ensaios de dissolução. O motivo está na possibilidade de avaliação da quantidade de fármaco efetivamente liberado sob condições controladas, resultando em dados relevantes do que uma simples avaliação visual.

3.5.4-DISSOLUÇÃO

O ensaio de dissolução consiste na avaliação da liberação de fármaco a partir de formas farmacêuticas correlacionando a concentração com o tempo.

Os dados obtidos com o ensaio de dissolução não são diretamente relacionados com o comportamento *in vivo* da forma farmacêutica porque ainda não é possível simular todas as variáveis presentes no trato gastrointestinal nem os padrões de agitação dos movimentos peristálticos. No entanto, uma vez que o fármaco que está na forma sólida dissolve-se, este se comporta como uma solução (Figura 11) e os fatores que irão influenciar a biodisponibilidade serão intrínsecos ao fármaco e ao organismo (Ansel, *et al.* 2000, Banakar, 1991, Abdou, *et al.*, 2000, Hanson, 1991).

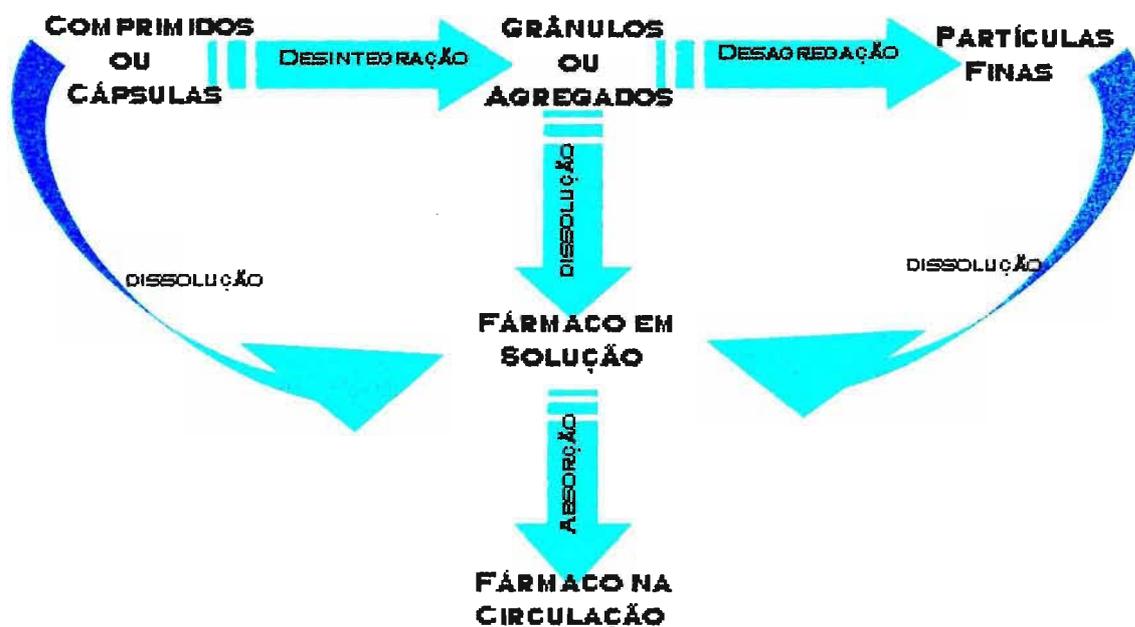


Figura 11-Esquema representando o processo de dissolução de formas farmacêuticas sólidas.

A dissolução *in vitro* é talvez o mais importante método no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Apesar de aparente simplicidade, o desenvolvimento e aplicação devem ser racionais em relação ao tipo de fármaco empregado e aos

fatores fisiológicos visando obtenção de dados relevantes. A elaboração de um teste de dissolução depende de conhecimentos multidisciplinares envolvendo biofarmácia, tecnologia farmacêutica, química analítica e físico-química. Testes bem desenvolvidos e precisamente desempenhados contribuem com a redução do tempo empregado no processo de desenvolvimento, nos recursos necessários e no número de experimentos, enquanto assegura um produto farmacêutico de alta qualidade biofarmacêutica e eficácia clínica (Abrahamson, 2000).

Aplicações do teste de dissolução (De Maesschalck *et al.*, 2001; Carstensen, 1998; Abdou *et al.*, 2000):

- Investigação do mecanismo de liberação de fármacos, especialmente para formulações de liberação modificada;
- No desenvolvimento de formulações para alcançar um certo tipo de modo de liberação alvo;
- Avaliação da robustez de formulações em relação a fatores fisiológicos;
- Para gerar dados necessários para a interpretação de estudos de biodisponibilidade;
- Validação do processo de fabricação;
- Estudos de estabilidade;
- Estudos de controle de qualidade;
- Substituto de testes de bioequivalência.

Existem diversos fatores que podem interferir no processo de dissolução de uma forma farmacêutica sendo cápsula ou comprimido promovendo profundas alterações podendo comprometer o resultado final do ensaio (Storpirtis, *et al.*, 1999; Banakar, 1991; Hanson, 1991). Alguns destes fatores estão apresentados na Tabela 15.

Os dados obtidos com o ensaio de dissolução podem não ser correlacionáveis

com o comportamento da forma farmacêutica *in vivo*, porém a presença de tais fatores promoverá uma mudança em maior ou menor grau em seu desempenho *in vitro*. Desta forma torna-se um forte indicativo de que a matéria-prima, formulação ou processo encontra-se inadequado.

Considerando-se os fatores inerentes ao ensaio de dissolução, deve-se ainda ressaltar que a calibração do equipamento e o adequado manuseio e condução do ensaio são fundamentais para a obtenção de dados confiáveis. Se não forem levados em consideração tais requisitos, más interpretações dos dados podem ocorrer levando tanto à falta de discriminação *in vitro* entre formulações que são diferentes até, pelo contrário, apontar diferenças que não existem *in vivo* (Dressman, 2000; Dressman, *et al.*, 1998; Hanson, 1991).

Tabela 15-Fatores que influenciam o processo de liberação/dissolução de formas farmacêuticas sólidas no ensaio de dissolução.

I-Fatores inerentes a dissolução	II-Fatores físico-químicos do fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • Intensidade da agitação e fluxo do meio; • Gradiente de concentração; • Composição do meio de dissolução, pH, força iônica e tensão superficial; • Temperatura do meio de dissolução; • Reposição de meio; • Introdução de ar e meio em temperatura inferior ou a presença de sondas de amostragem. 	<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismo; • Solvatação; • Forma do sal; • Complexação, soluções sólidas e eutéticos; • Tamanho de partícula; • Tensoativos.
III-Fatores relacionados ao processo de produção	IV-Fatores ambientais diretos sobre as formas sólidas
<ul style="list-style-type: none"> • Quantidade e tipo de diluente ou outros adjuvantes; • Tamanho e distribuição dos pós ou grânulos; • Quantidade e tipo de lubrificante; • Método de incorporação do lubrificante; • Quantidade, tipo e modo de incorporação de tensoativo; • Força de compressão e velocidade de compressão dos comprimidos; • Pressão utilizada durante o enchimento das cápsulas; • Composição e propriedades da parede da cápsula. 	<ul style="list-style-type: none"> • Umidade durante o processo de produção; • Condições de estocagem dos produtos terminados; • Grau de envelhecimento das formas farmacêuticas.

Fonte: Hanson, 1991-adaptado

O ensaio de dissolução, em geral é realizado inicialmente pela introdução da forma farmacêutica no meio de dissolução. Em seguida procede-se à agitação e coleta das amostras do meio de dissolução em tempos pré-determinados e quantifica-se o fármaco por metodologia padronizada. As coletas podem ser realizadas das seguintes formas:

- Coleta única-empregada em ensaios para avaliação de formas farmacêuticas de liberação imediata;
- Coleta em dois estágios-empregada em ensaios para avaliação de formas farmacêuticas de liberação imediata que contenham fármacos com características especiais, como a carbamazepina;
- Coleta múltipla-empregada em ensaios para avaliação de formas farmacêuticas de liberação modificada ou para construção de perfil de dissolução.

Os equipamentos de dissolução consistem basicamente de cubas com capacidade para 1 litro de meio, banho com controle de temperatura, uma torre móvel com hastes com aparatos de agitação do tipo 1 (cestas) e tipo 2 (pá) além de coletores para retirada de amostras. As Figuras 12 e 13 mostram os aparatos 1 e 2.

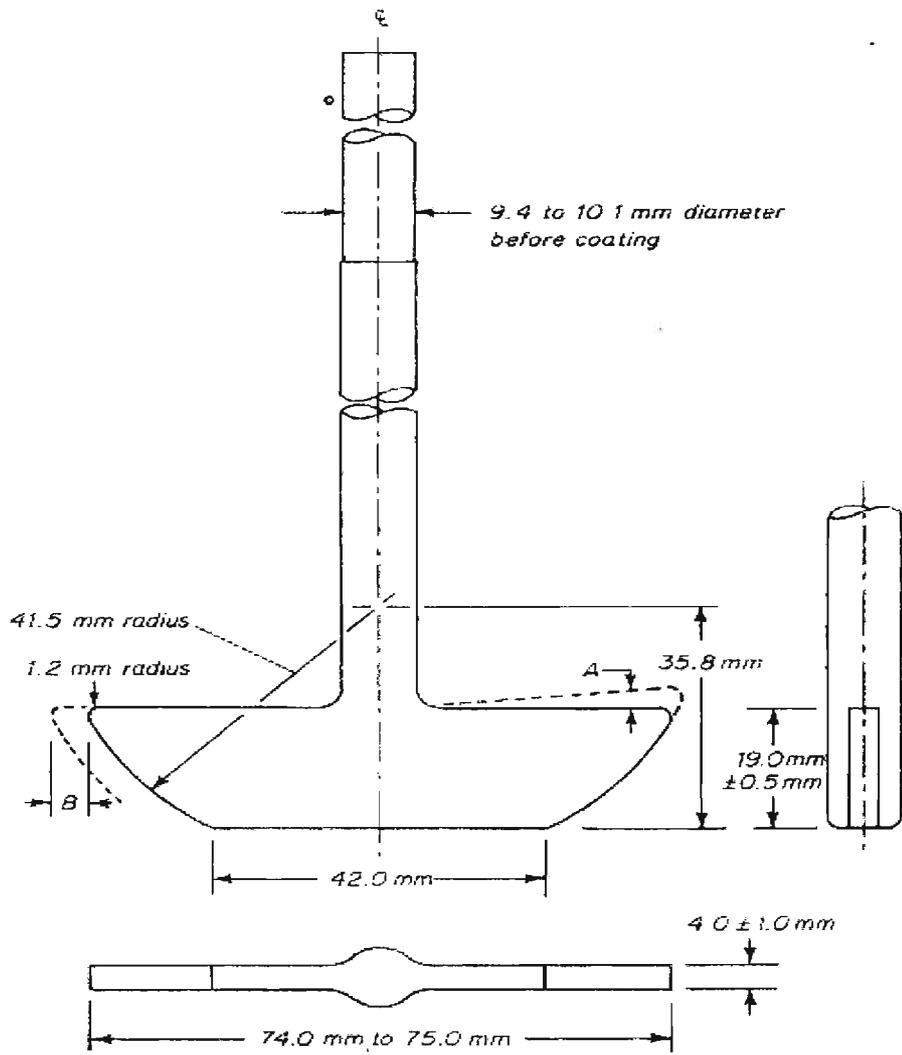


Figura 12-Aparato 1 tipo cesta utilizado para os ensaios de dissolução de cápsulas (USP 26).

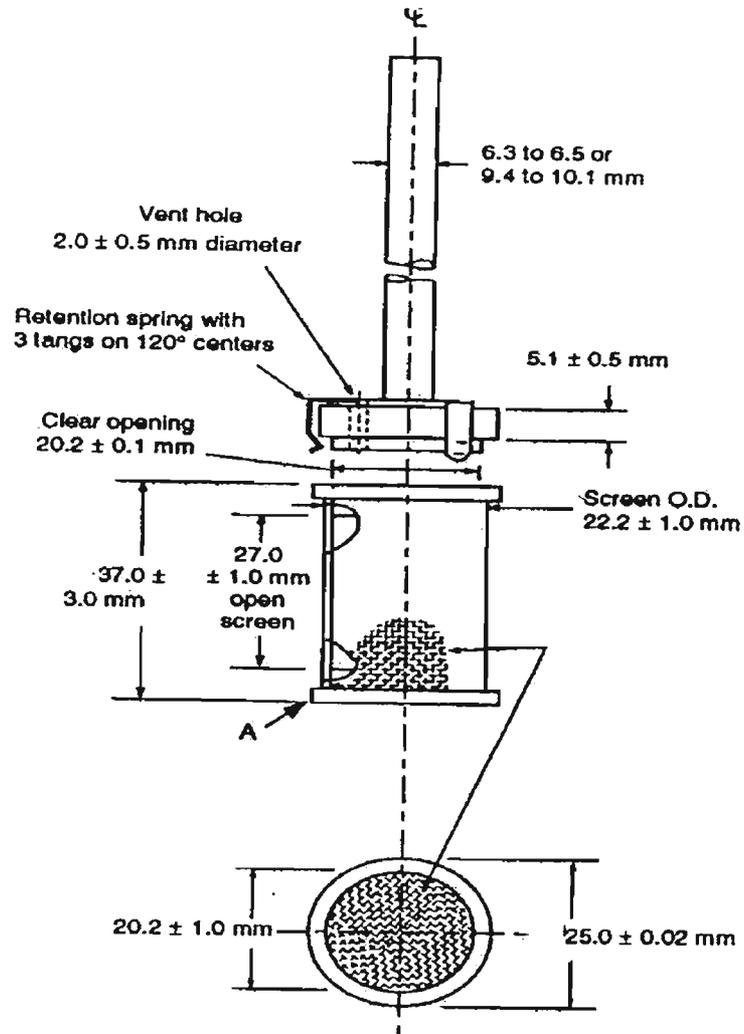


Figura 13-Aparato 2 tipo pá utilizado para todas as formas sólidas, inclusive cápsulas se forem utilizadas âncoras para mantê-las no fundo da cuba (USP 26).



4-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-ABDOU, H.M, HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution. In: GENNARO, A. R. **REMINGTON'S the science and practice of pharmacy**. 20. ed. New York: Easton Mack, 2000. cap. 32, p. 593-604.
- 2-ABRAHAMSSON, B. Dissolution testing in the development of oral drug products. In: DRESSMAN, J. B., LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment**. New York: Manuel Dekker, 2000. cap. 12, p. 197-228.
- 3-ADESUNLOYE, A. T., STACH, P. E. Effect of glycine/citric acid on the dissolution stability of hard gelatin capsules. **Drug Dev. Ind. Pharm.** New York, v. 24, n. 6, p. 493-500, 1998.
- 4-ANFARMAG-**Manual de equivalência**. Associação de Farmacêuticos magistrais. São Paulo, 2000. 100 p.
- 5-ANSEL, H. C., POPOVICH, L. V., ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 570 p.
- 6-ANSEL, H. C., PRINCE, S. J. **Manual de cálculos farmacêuticos**. Porto Alegre: Artmed, 2005. 300p.
- 7-ASHFORD, M. Biodisponibilidade –Fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 17, p. 245-263.
- 8-ARAÚJO, A. A. S, STORPIRTIS, S., MERCURI, L. P, CARVALHO, F.M.S., SANTOS-FILHO, M., MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 260, p. 303–314, 2003.
- 9-BALESTRIERI, F., MAGRI, A. D., MAGRI, A. L., MARINI, D., SACHINI A. Application of Differential Scanning calorimetry to the study of Drug-excipient compatibility. **Therm Chim. Acta**, Amsterdã, v. 285, p. 337-345, 1996.
- 10-BANAKAR, U. V. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Marcel Dekker, 1991. 351 p.

- 11-BRASIL, Resolução RE nº 1638, de 08 de outubro de 2003. Dispõe sobre a suspensão da manipulação de produtos contendo substâncias de baixo índice terapêutico. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 09 out. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RE1638.html> . Acessado em: 20 ago. 2003g.
- 12-BRASIL, Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. Dispõe sobre a regulamentação da manipulação de produtos de baixo índice terapêutico. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 dez. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC354.html> . Acessado em: 20 ago. 2003h.
- 13-BRASIL, Consulta publica sobre revisão RDC 33-Boas práticas em farmácias de manipulação. Brasília, DF, 25 mai. 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Consultapublica/CP36.html>. Acessado em: 20. mai. 2005.
- 14-BRITAIN, H. G., BOGDANOWICH, S. J., BUGAY, D. E., DEVINCENTIS, J., LEWEN, G., NEWMAN, A. W. Study of the thermanalytical characteristics of lactose and its anomers. **Pharm. Res.** New York, v. 8, p. 963-973, 1991.
- 15-BROWN, J., MADIT, N., COLE, E. T., WILDING, I. R., CADÉ, D. The effect of cross-linking on the in vivo desintegration of hard gelatin capsules. **Pharm. Res.** New York, v. 15, n. 7, p. 1026-1030, 1998.
- 16-BUICE, R. G., GOLD, T. B., LODDER, R. A., DIGENIS, G. A. Determination of moisture in intact gelatin capsules by near-infrared spectrophotometry. **Pharm. Res.** New York. v. 12, n. 1, p. 161-163, 1995.
- 17-CAPSUGEL-Lista de equipamentos para enchimento de cápsulas de diversos fornecedores. Disponível em: <<http://www.capsugel.com/pdf/AutimaticHardcapsuelsFillingMachines.pdf>. Acessado em: 20 abr. 2005.
- 18-CARSTENSEN, J. T. **Pharmaceutical Preformulation**. New York: CRC Press, 1998. 298 p.

- 19-CARSTENSEN, J. T. **Advanced Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 2001. 568 p.
- 20-CHANG, R., RAGHAVAN, K. S., HUSSAIN, M. A. A study on gelatin capsule brittleness: Moisture Transfer between the capsule shell and its content. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 87, n. 5, p. 556-558, 1998.
- 21-CHEN, G., HAO, W. Factors affecting zero order release kinetics of porous gelatin capsules. **Drug. Dev. Ind. Pharm.** New York, v. 24, n. 6, p. 557-562, 1998.
- 22-CHOWHAN, Z. T., CHI, L. Drug Excipient interactions resulting from powder mixing III: Solid state properties and their effect on drug dissolution. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 75, n. 6, p. 534-541, 1986.
- 23-COLE, G. C. Powder characteristics for capsule filling. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 7, p. 80-86.
- 24-COLE, T. E. Liquid Filled and sealed hard gelatin capsules. Capsugel library. Disponível em: <<http://www.capsugel.com/products/licaps.php>>. 2000.
- 25-DÄR, A. Formas farmacêuticas sólidas-cápsulas. In: **Tecnologia Farmacêutica**. Zaragoza:Acribia, 1981. cap.3, p. 53-66.
- 26-DE MAESSCHALCK, R., ADAMS, E., DE SPIEGELEER, B. HEYDEN, Y. V., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 212, p. 41-53, 2001.
- 27-DESAI, D. S., RUBITSKI, B. A., BERGUM, J. S., VARIA, S. A. Effects of different types of lactose and disintegrant on dissolution of hydrochlorothiazide capsule formulations. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v.26, p.165-174, 1985.
- 28-DESAI, D. S., RUBITSKI, B. A., VARIA, S. A., NEWMAN, A. W. Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v.91, p.217-226, 1993.

- 29-DESAI, D. S., RUBITSKI, B. A., BERGUM, J. S., VARIA, S. A. Effects of various formulation factors on dissolution stability of aztreonam, hydrochlorothiazide and sorivudine capsules. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v.110, p.249-255, 1994.
- 30-DEY, M., ENEVER, R., KRAMI, M., PRUE, D. G., SMITH, D., WEIERSTALL, R. The dissolution and bioavailability of etodolac from capsules exposed to conditions of high relative humidity and temperature. **Pharm. Res.** New York, v. 10, n. 9, p. 1295-1300, 1993.
- 31-DIGENIS, G. A., SANDEFER, E. P., PAGE, R. C., DOLL, W. J., GOLD, T. B., DARWAZEH, N. B. Bioequivalence study of stressed and nonstressed hard gelatin capsules using amoxilin as drug marker and gamma scintigraphy to confirm time and GI location of in vivo capsule rupture. **Pharm. Res.** New York, v. 17, n. 5, p. 572-582, 2000.
- 32-DIGENIS, G. A., GOLD, T. B., SHAH, V. P. Cross-linking of gelatin capsules and its relevance to their in vitro-in vivo performance. **J. Pharm. Sci.** Amsterdã, v. 83, n. 7, p. 915-921, 1994.
- 33-DRESSMAN, J. B. Dissolution testing of immediate release products and its application to forecasting in vivo performance. In: DRESSMAN, J. B., LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment.** New York: Manuel Dekker, 2000. cap. 10, p. 155-181.
- 34-DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n. 1, p. 11-21, 1998.
- 35-ELDER, J. P., ROSEN, L. A. The thermal behavior of probenecid tablets. An example of the thermoanalytical complexity encountered in the pharmaceutical industry. **Therm. Chim. Acta**, Amsterdã, v. 282-283, p. 469-482, 1996.
- 36-FARMACOPÉIA brasileira. 4º ed. Atheneu: São Paulo, 1988.
- 37-FIESE, E. F., HAGEN, T., A. Pre-formulação In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria Farmacêutica.** 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 2001. cap. 8, p. 567-590.

- 38-FORD, J. L., TIMMINS, P. **Pharmaceutical Thermal Analysis-techniques and application**, New York: Wiley, 1989. 291p.
- 39-GINÈS, J. M., ARIAS, M. J., RABASCO, A. M., SANCHES-SOTO. Thermal study of the polyethyleneglycol, 6000-triamterene system. **J. Therm. Anal.**, Budapeste, v. 40, p, 453-462, 1993.
- 40-GOHIL, U. C., PODCZECK, F., TURNBULL, N. Investigations into the use of pregelatinised starch to develop powder-filled hard capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 285, p. 51-63, 2004.
- 41-GOLD., T. B., BUICE, R. G., LODDER, R. A., DIGENIS, G. A. Determination of extension of formaldehyde-induced crosslinking in hard gelatin capsules by near infrared spectrophotometry. **Pharm. Res.** New York, v. 14. n. 8, 1997.
- 42-GUYOT, M., FAWAZ, F., MAURY, M. In vitro release of theophylline from cross-linked gelatin capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 144, p. 209-216, 1996.
- 43-HANSON, W. A. **Handbook of Dissolution Testing**. Eugene: Aster Publishing Corporation, 1991. 280 p.
- 44-HAINES, P. J., WILBURN, F. W. Differential thermal analysis and differential scanning calorimetry. In: HAINES, P. J. **Thermal Methods of Analysis-Principles, applications and Problems**. London: Blackie Academic and Professional, 1995. cap. 3, p. 63-122.
- 45-HARDY, M. J. Pharmaceutical applications of thermal analysis. In: CHARLESLEY, E. L., WARRINGTON, S. B. **Thermal Analysis-Techniques and applications**, Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1992. cap. 9, p. 180-197.
- 46-HEIDEMANN, D. R., JAROSZ, P. Preformulation studies involving moisture uptake in solid dosage forms. **Pharm. Res.** New York, v. 8, n. 3, p. 292-297, 1991.
- 47-HOGAN, J., SHUE, P., PODCZECK, F., NEWTON, J. M. Investigations into the relationship between drug properties, filling, and the release of drugs from hard gelatin capsules using multivariate statistical analysis. **Pharm. Res.** New York, v. 13, n. 6, p. 944-949, 1996.

- 48-HOSTETLER, V. Cápsulas . In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. **A teoria e prática na Indústria farmacêutica**. 2 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 2001. v. 2, cap. 13, p. 651-681.
- 49-HUANG, Y., CHENG, Y., ALEXANDER, K., DOLLIMORE, D. The Thermal analysis study of drug captopril. **Therm. Chim. Acta**. Amsterdam: v. 367, p. 43-58, 2001.
- 50-JACOBSON, H., REIER, G. Application of Differential Thermal analysis to compatibility and stability in penicillin-Stearic Acid Mixtures. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 58, p.631-633, 1969
- 51-JONES, R. T. Gelatin: Structure and manufacture. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 2, p13-30.(a)
- 52-JONES, R. T. Gelatin: Physical and Chemical properties. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 3, p. 31-48.(b)
- 53-JONES, B. E. Gelatin: additives, substitutes and extenders. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 4, p. 49-60.(c)
- 54-JONES, B. E. Capsule standards. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 5, p. 61-67.(d)
- 55-JONES, B. E. The manufacture of Hard capsules. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 6, p. 68-79.(e)
- 56-JONES, B. E. The filling of powders into two-piece hard capsules. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 227, p. 5-26, 2001
- 57-JONES, B. Cápsulas duras de gelatina. In: AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 29, p. 453-465.

- 58-JOSHI, B.V., PATIL, V.B., POKHARKAR, V.B. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non-thermal methods. **Drug Dev. Ind. Pharm**, New York, v. 28, p. 687-94, 2002.
- 59-LI-HUA, W., CHOWHAN, Z. T. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. V-role of sodium lauryl sulfate. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 60, p. 61-78, 1990.
- 60-LI-HUA, W., CHOWHAN, Z. T. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. III-Solid state properties and their affect on drug dissolution. **J. Pharm. Sci.** Hoboken. v. 75, n. 6, p. 534-541, 1986.
- 61-MACEDO, R. O., NASCIMENTO, T. G. Quality control of thiabendazole pré-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system. **Therm. Chim. Acta**, Amsterdã, v. 392-393, p. 85-92, 2002.
- 62-MARCHAIS, M., CAYZEELE, G., LEGENDRE, J., SKIBA, M., ARNAUD, P. Cross-linking of hard gelatin carbamazepine capsules: effect of dissolution conditions on in vitro drug release. **Eur. J. Pharm. Sci.** Amsterdã, v. 19, p. 129-132, 2003.
- 63-MEHTA, A. M., AUGSBURGER, L. L. A preliminary study of the effect of slug hardness on drug dissolution from hard gelatin capsules filled on an automatic capsule-filling machine. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 7, p. 327-334, 1981.
- 64-NETZ, P. A., ORTEGA, G. G. Estados de agregação da matéria: uma descrição fenomenológica. In:___-**Fundamentos de Físico-química**. Porto Alegre: Artmed,2002. cap. 1, p. 13-38.
- 65-NEWTON, J. M. Drug release from capsules. In: RIDGWAY, K. **Hard Capsules-development and technology**. London: Pharmaceutical Press, 1987. cap. 13, p. 195-204.
- 66-NI, N., SANGHVI, T., YALKOWSKY, S. H. Stabilization and preformulation of anticancer drug-SarCNU. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 249, p. 257-264, 2002.
- 67-NICKLASSON, M., FYHR, P., MAGNUSSON, A. B., GUNNVALD, K. A preformulation study on the in vitro dissolution characteristics of the

- organophosphorus poisoning antidote HI-6. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 46, p. 247-254, 1988.
- 68-NYQVIST, H. Preformulation studies of drug substances for solid dosage forms. **Drug Dev. Ind. Pharm.** Amsterdã, v. 12, n. 7, p. 953-968, 1986.
- 69-OFNER, C. M., ZHANG, Y., JOBECK, V. C., BOWMAN, B. J. Crosslinking studies in gelatin capsules treated with formaldehyde and in capsules exposed to elevated temperature and humidity. **J. Pharm. Sci.** Amsterdã, v. 1, p. 79-88, 2001.
- 70-ONG, J. T. H., CHOWHAN, Z. T., SAMUELS, G. J. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. VI-Role of various surfactants. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 96, p. 231-242, 1993.
- 71-PETROVICK, P. R., JACOB, M., GAUDY, D., BASSANI, V. L., GUTERRES, S. S. Influence of adjuvants on the in vitro dissolution of hydrochlorothiazide from gelatin capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 76, p. 49-53, 1991.
- 72-PETRY, R. D., SOUZA, T. P., SILVA, F. A., HEBERLÈ, G., BARROS, W., FLECK, J. D., BASSANI, V. L., ORTEGA, G. G., PETROVICK, P. R., GUTERRES, S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Rev. Bras. Farm.** Rio de Janeiro, v. 79, n. 3, p. 99-103, 1998.
- 73-PINNAMANENI, S., DAS, N. G., DAS, S. K. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs. **Pharmazie.** Eschborn, v. 57, n. 5, p.291-300, 2002.
- 74-PODCZECK, F., JONES. B. E. The in vitro dissolution of theophylline from different types of hard shell capsules. **Drug Dev. Ind. Pharm.** New York, v. 28, n. 9, p. 1163-1169, 2002.
- 75-PRAMAR, Y., GUPTA, V. D. Preformulation studies of spiranolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength and temperature on stability. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 80, n. 6, p. 551-553, 1991.
- 76-PRESCOTT, K. J., BARNUM, R. A. Sobre a fluidez de pós. **Pharm. Tech. edição brasileira.** São Paulo, v. 4 n. 6, p. 16-30, 2000.

- 77-PRISTA, L. N., MORGADO, R. M. R., ALVES, A. C. Cápsulas. In: _____. **Tecnologia Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, cap. 6.3.8, p. 535-584.
- 78-RAO, R. K. V., PAKHALE, S. P., SINGH, S. A Film approach for the stabilization of gelatin preparations against cross-linking. **Pharm. Tech.** New York, v. 7, n. 2, p. 54-63, 2003.
- 79-RAO, R. K. V., SINGH, S. Sensitivity of gelatin raw materials to cross-linking-the influence of bloom strength, type and source. **Pharm. Tech.** New York, v. 6, n. 6, p. 42-46, 2002.
- 80-ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., WELLER P. J. **Pharmaceutical Excipients**. 3. ed., Pharmaceutical Press, London. 2001.
- 81-RUDMIC, E. M., SCHWARTZ, J. D. Oral solid dosage forms. In: GENNARO, A. R. **Remington-the science and practice of pharmacy**. 20.ed. New York: Easton Mack, 2000. cap. 45, p. 885-889.
- 82-SÀNCHEZ, M. J. G., BUELGA, D. S. Formas sólidas orales. In: VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica-Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Madrid:Síntesis, 2001. cap. 2, p. 55-156.
- 83-SANCHEZ-LAFUENTE, C., RABASCO, A.M., LVAREZ-FUENTES, J., FERNANDEZ M. Eudragit® RS-PM and Ethocel® 100 Premium: influence over the behavior of didanosine inert matrix system evaluation. **II Farmaco**. Sevilha, v. 57, p. 649–656, 2002.
- 84-SERAJUDDIN, A. T. M., SHEEN, P. MUFSON, D., BERNSTEIN, D. F., AUGUSTINE, M. A. Preformulation study of a poorly water-soluble drug, α -pentyl-3-(2-quinolinylmethoxy)benzenemethanol: Selection of the base for dosage form design. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 75, n. 5, p. 492-496, 1986.
- 85-SHAW, N. O., DE VILLIERS, M. M., LÖTTER, A.P. Preformulation stability screening of ivermectin with non-ionic emulsion excipients. **Pharmazie**. Eschborn: v. 54, p.372-376, 1999.
- 86-SHINKUMA, D., HAMAGUCHI, T., YAMANAKA, Y., MIZUNO, N. Correlation between dissolution rate and bioavailability of different commercial mefenamic acid capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 21, p. 187-200, 1984.

- 87-SINGH, S., RAO, K. V. R., VENUGOPAL, K., MANIKANDAN, R. Alteration in dissolution characteristics of gelatin containing formulations-A review of the problem, test methods and solutions. **Pharm. Tech.** New York, v. 6, n. 2, p. 36-58, 2002.
- 88-STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., ROGRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.** São Paulo. v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.
- 89-UNITED States pharmacopeia. 26.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.
- 90-VENUGOPAL, K., SINGH, S. Evaluation of gelatins for cross-linking potencial. **Pharm. Tech.** New York, v. 5, n. 6, p. 14-20, 2001.
- 91-VOIGT, R., BORNSCHEIN, M. Formas farmacêuticas-cápsulas. In: **Tratado de tecnologia farmacêutica.** Zaragoza: Acríbia, 1982, cap.11, p. 259-269.
- 92-WADKE, D. A., JACOBSON, H. Preformulation Testing In: LIEBERMAN, H. A., LACHMAN, L. **Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets.** New York: Marcel Dekker, 1980. vol. 1, cap.1, p. 1-59.
- 93-WANG, L., CHOWHAN, Z. T. Drug excipient interactions resulting from powder mixing. V-Role of sodium lauryl sulfate. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 60, p. 61-78, 1990.

APÊNDICE 1

**AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE
FORMULAÇÕES MAGISTRAIS CONTENDO
ATENOLOL, FAMOTIDINA E NAPROXENO SOB A
FORMA DE CÁPSULAS**

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o perfil de dissolução de cápsulas duras contendo, isoladamente, os fármacos atenolol (100 mg), famotidina (40 mg) e naproxeno sódico (500 mg), obtidas em farmácias de manipulação da cidade de São Paulo. Os fármacos utilizados neste estudo foram quantificados por método espectrofotométrico em equipamento Beckman & Coulter mod. DU-640. A leitura foi realizada nos comprimentos de onda 273nm (atenolol), 271nm (naproxeno) e 265nm (famotidina). Os ensaios de dissolução foram executados em dissolutor mod. D-800, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA empregando pá (aparato 2 USP) e *sinkers* para manter as cápsulas no fundo das cubas, sendo empregado três unidades de cada formulação (n=3). Os perfis obtidos foram comparados através dos valores de eficiência de dissolução (ED). As formulações magistrais avaliadas apresentaram diferentes características quanto ao modo de liberação do componente ativo. Todas as formulações avaliadas contendo famotidina não atingiram o requisito mínimo de liberação.

1-INTRODUÇÃO

O perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas é uma importante ferramenta para se avaliar, de modo mais detalhado, a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o veicula, principalmente cápsulas e comprimidos (Ansel, *et al.* 2000, Abdou, *et al.*, 2000; Banakar, 1991, Hanson, 1991).

Muito embora a importância do ensaio de dissolução de formas farmacêuticas seja incontestável, em recentes trabalhos nos quais foram avaliados os perfis de dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo os fármacos ciprofloxacino (Pita, *et al.*, 2004), ampicilina (Ferraz, *et al.*, 1998) e cloreto de potássio (Ferraz, *et al.*, 1999) registrados como similares em comparação com o medicamento referência no Brasil, obtiveram-se resultados preocupantes. Pôde-se observar que, em todos os estudos, houve diferenças significativas que indicaram a enorme discrepância entre tais produtos.

Com o surgimento dos medicamentos genéricos no Brasil a partir do decreto Lei 9787/99 (Brasil, 2003a) os conceitos de biodisponibilidade e bioequivalência foram amplamente discutidos pelas autoridades e fabricantes de medicamentos.

Os avanços nesta questão contribuíram, significativamente, para a melhora da qualidade biofarmacêutica dos produtos disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro. Mais recentemente, com a exigência de ensaios de biodisponibilidade relativa para o registro/revalidação dos chamados medicamentos similares esta discussão ampliou-se ainda mais (Brasil, 2003b).

Por outro lado, tem-se ampliado também a discussão acerca dos chamados medicamentos manipulados, ou seja, aqueles preparados em estabelecimentos farmacêuticos denominados “farmácias de manipulação”. Tais medicamentos são especialmente elaborados em atendimento a uma prescrição, sendo esta exclusiva para determinado paciente. A maioria dos produtos dispensados apresenta-se sob a forma farmacêutica de cápsulas gelatinosas duras e, portanto, devem também apresentar perfil de dissolução adequado, permitindo liberação apropriada do fármaco.

Entretanto, pouco se sabe acerca do perfil de dissolução dos medicamentos manipulados, muito embora este passou a ser uma exigência quando da manipulação de medicamentos cujos fármacos sejam considerados de baixo índice terapêutico, de acordo com a Resolução RDC 354 (Brasil, 2003c; Brasil, 2003d).

O presente trabalho é uma tentativa de avaliar a questão, tomando como amostra medicamentos manipulados, contendo, isoladamente, os fármacos atenolol (100 mg), famotidina (40 mg) e naproxeno sódico (500 mg) adquiridos em farmácias de manipulação da cidade de São Paulo e avaliando-se o seu perfil de dissolução, em comparação com medicamentos de referência do mercado farmacêutico brasileiro. Deste modo, será possível obter dados acerca da qualidade biofarmacêutica de tais produtos.

2-MATERIAIS E MÉTODOS

2.1-FORMULAÇÕES MAGISTRAIS

Os produtos manipulados foram obtidos em farmácias magistrais em diferentes regiões da cidade de São Paulo. Foram avaliadas quatro formulações contendo cada fármaco não sendo necessariamente do mesmo estabelecimento.

Os medicamentos utilizados neste estudo como referência foram adquiridos em drogarias da cidade de São Paulo. As doses utilizadas estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1-Apresentação e dose de cada produto utilizado na avaliação do perfil de dissolução.

Fármaco		Apresentação	Dose
Atenolol	Farmácias magistrais Referência Atenol [®]	Cápsula comprimido	100 mg 100 mg
Naproxeno sódico	Farmácias magistrais Referência Naprosyn [®]	Cápsula comprimido	500 mg* 500 mg
Famotidina	Farmácias magistrais Referência Famoset [®]	Cápsula comprimido	40 mg 40 mg

*apresentados em dose única ou fracionada (2 x 250 mg).

2.2-QUANTIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS

Os fármacos foram quantificados por métodos espectrofotométricos em equipamento Beckman & Coulter mod. DU-640. A leitura das absorbâncias das soluções dos fármacos foi realizada nos comprimentos de onda 273 nm (atenolol), 271nm (naproxeno) e 265 nm (famotidina) obtidos após varredura no espectro ultravioleta. As retas de calibração para cada fármaco foram construídas utilizando-se soluções diluídas a partir de padrões secundários. As equações obtidas com a regressão linear foram empregadas para o cálculo da concentração de fármaco presente nas alíquotas retiradas durante o ensaio de dissolução.

2.3-ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

As condições empregadas nos ensaios de dissolução para cada fármaco foram baseadas em compêndios oficiais (United, 2003; International, 2003) e os parâmetros utilizados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2-Parâmetros empregados no ensaio de dissolução das formulações magistrais e medicamentos referência.

Fármaco	Condições	Critério de avaliação
Atenolol	900mL, 50rpm, tampão acetato pH 4,5, aparato pá	Q80% 30 minutos*
Famotidina	900mL, 50rpm, tampão fosfato pH 4,5, aparato pá	Q75% 30 minutos**
Naproxeno	900mL, 50rpm, tampão fosfato pH 7,5, aparato pá	Q80% 45 minutos**

*International Pharmacopeia 2003, **US Pharmacopeia 26

Os ensaios de dissolução foram realizados em dissolutor LOGAN D-800, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA. Foram utilizadas âncoras (*sinkers*) para manter as cápsulas no fundo das cubas, sendo analisadas três unidades de cada formulação (n=3). As amostras foram retiradas de cada cuba e em seguida filtradas com o auxílio de uma seringa com filtro 0,45µm (Merck, Darmstadt, Alemanha). Todos os meios de dissolução foram previamente desgaseificados antes do início de cada ensaio.

Os perfis obtidos foram comparados através dos valores de eficiência de dissolução (ED). Os cálculos utilizados para obtenção da eficiência da dissolução foram realizados de acordo com metodologia proposta por Kahn (1975).

2.4-TEOR DE FÁRMACO

O ensaio de uniformidade de conteúdo foi realizado utilizando-se cinco (5) unidades de cada formulação contendo o fármaco famotidina. As unidades provenientes dos estabelecimentos magistrais sob a forma de cápsulas foram, inicialmente pesadas (cápsulas cheia e cápsula vazia) e a diferença entre as massas foi registrado. Obteve-se desta forma a peso médio de cada formulação. O conteúdo das cápsulas de cada formulação foi homogeneizado e três alíquotas da mistura foram dissolvidas em meio de dissolução (tampão fosfato pH 4,5). A leitura foi realizada de acordo com o método descrito para quantificação do fármaco famotidina.

As formulações foram testadas dentro do prazo de validade fornecido pelas farmácias (três meses) e tendo sido armazenadas sob condições de temperatura e umidade ambiente (25°C e 70%UR).

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos nos ensaios de dissolução das formulações magistrais mostram que há diferenças consideráveis entre os produtos avaliados. Baseando-se nos critérios dos compêndios de referência apresentados na Tabela 2, houve formulações que não promoveram a liberação mínima necessária para a aprovação.

O perfil de dissolução das cápsulas contendo atenolol (Figura 1) mostra que apenas uma formulação não atingiu a liberação mínima de 85% após trinta minutos de ensaio nas condições propostas, de acordo com a USP 26 (United, 2003). O perfil de dissolução da formulação magistral 2 (Fmag 2) indica a estagnação na liberação do ativo após 20 minutos até o final do ensaio.

As formulações magistrais 1 e 3 apresentam rápida liberação, atingindo em 20 minutos de ensaio, liberação superior a 85%, sendo que a formulação magistral 1 foi a que mais se aproximou do comportamento observado no perfil de dissolução do produto referência.

Por outro lado, a formulação magistral 4 apresentou perfil de dissolução muito diferente das demais formulações, sendo observada a lenta liberação do fármaco, que atinge valores de porcentagem dissolvida acima de 85% apenas após 30 minutos de ensaio.

A avaliação da eficiência de dissolução das formulações magistrais de atenolol (Figura 2) indica que as formulações 1 e 3 promovem liberação semelhante ao medicamento referência, fato que corrobora as informações obtidas com o perfil de dissolução das mesmas formulações. No entanto as formulações 2 e 4 apresentaram comportamento bem distinto devido à escolha e emprego inadequado dos excipientes, que promoveram lenta liberação do fármaco.

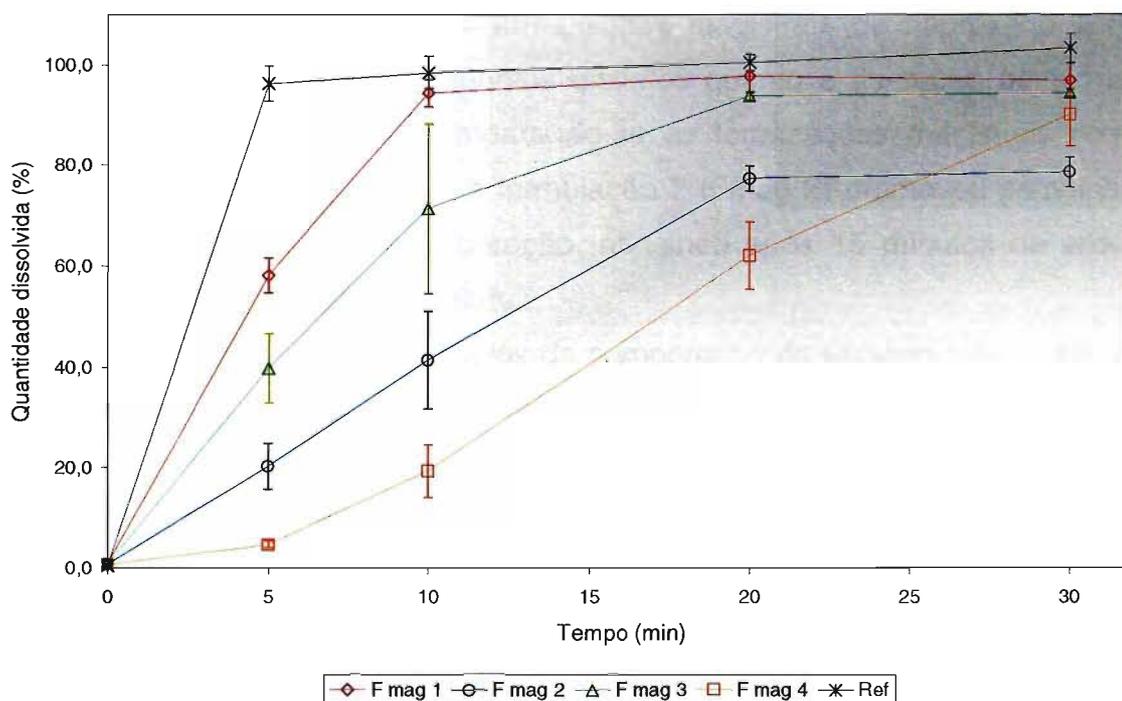


Figura 1-Perfil de dissolução das formulações provenientes de farmácias magistrais contendo o fármaco atenolol e o medicamento referência. O ensaio foi realizado em meio tampão acetato pH 4,5, volume de meio 900 mL, agitação 50 rpm empregando aparato 2 (pá).

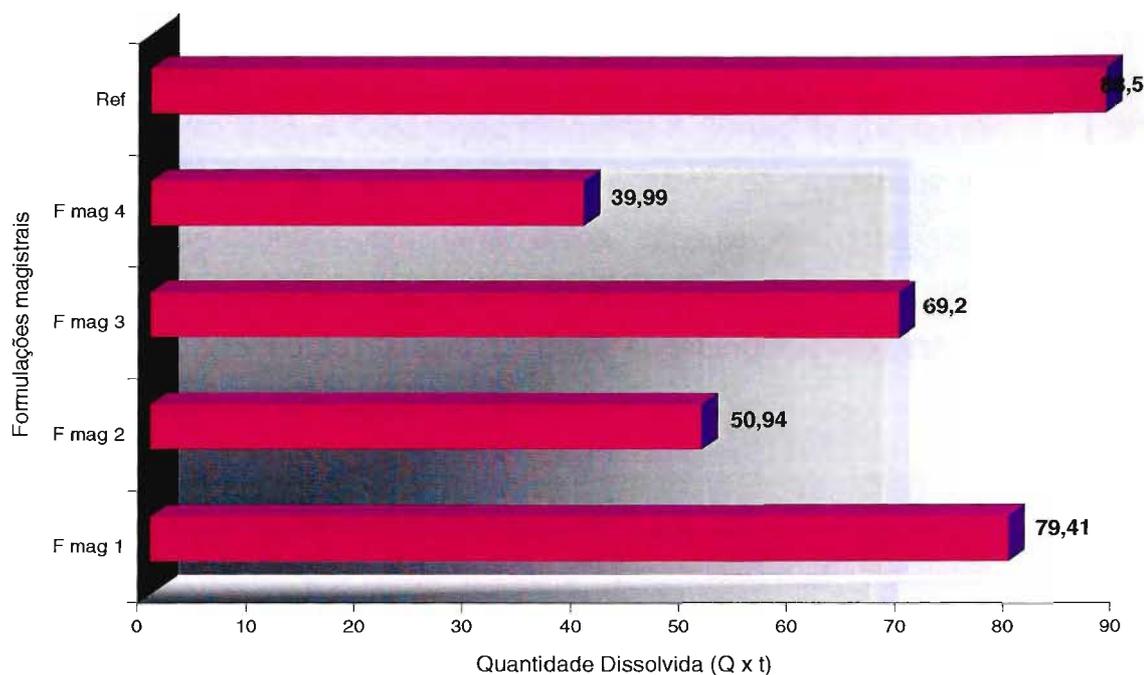


Figura 2-Valores de eficiência de dissolução das formulações submetidas ao ensaio de perfil de dissolução contendo o fármaco atenolol.

O perfil de dissolução das formulações magistrais de naproxeno sódico (Figura 3) indica dois comportamentos distintos quanto à liberação do fármaco para o meio de dissolução. Comparando-se as formulações magistrais com o medicamento referência, apenas a formulação 2 (Fmag 2) promoveu semelhante comportamento, com a rápida liberação, atingindo após 15 minutos de ensaio, quantidade dissolvida superior a 80%.

Observa-se ainda que, através da comparação da eficiência de dissolução (Figura 4), as formulações magistrais de naproxeno sódico possuem claras diferenças no modo de liberação do fármaco para o meio de dissolução. É possível observar três tipos de formulações, com rápida (Fmag 2), intermediária (Fmag 1 e Fmag 3) e lenta (Fmag 4) liberação do fármaco.

Além disso, um alto valor de desvio padrão foi observado para a formulação magistral 3 (12%), valor relacionado ao último ponto de amostragem referente ao tempo final do ensaio. Considerando que formulação 3 (Fmag 3), que constituía uma dose de 500mg estava dividida em duas cápsulas, o enchimento irregular das

cápsulas ou mesmo uma mistura inadequada dos pós pode ter promovido tal desvio observado.

Por outro lado, a formulação magistral 4 (Fmag 4) que apresentou menor liberação ao final do ensaio e menor valor de eficiência de dissolução apresentava-se contida em uma única cápsula na dose de 500mg. Tal comportamento pode ser relacionado ao tipo de excipientes utilizados e/ou à uma elevada compactação do material (Mehta & Augsburger, 1981), fato que concorreu para a liberação de 53% após 45 minutos de ensaio.

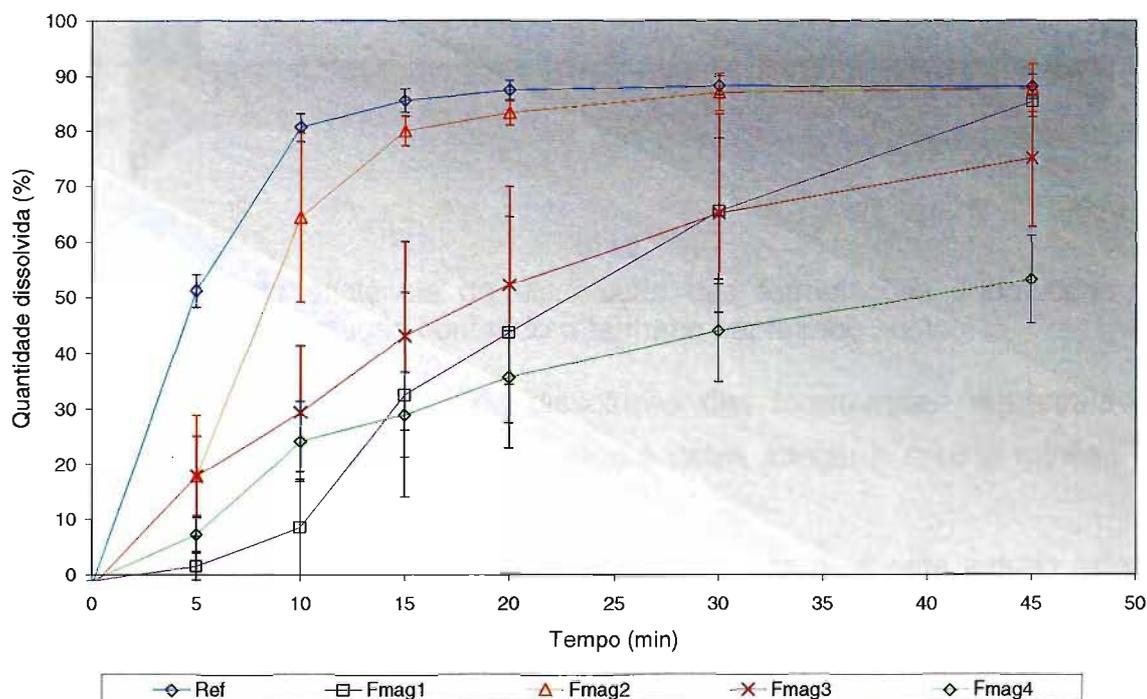


Figura 3-Perfil de dissolução das formulações provenientes de farmácias magistrais contendo o fármaco naproxeno e o medicamento referência. O ensaio foi realizado em meio tampão fosfato pH 7,5, volume de meio 900 mL, agitação 50 rpm empregando aparato 2 (pá).

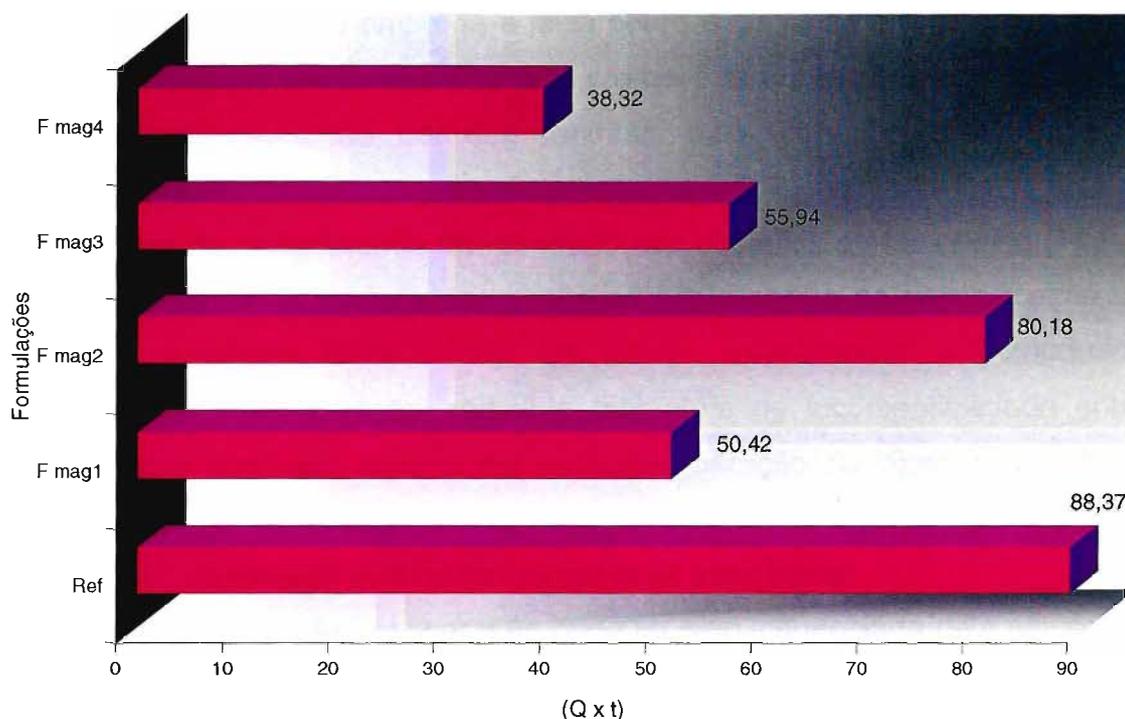


Figura 4-Valores de eficiência de dissolução das formulações submetidas ao ensaio de perfil de dissolução contendo o fármaco naproxeno sódico.

Observando-se os perfis de dissolução das formulações magistrais de famotidina (Figura 5) é notório que nenhuma delas atingiu o critério mínimo de liberação do componente ativo.

O perfil de liberação do medicamento referência para este estudo mostra que o produto apresenta revestimento de proteção que é dissolvido após 10 minutos do ensaio e que, logo após a exposição do núcleo, ocorre a rápida dissolução do componente ativo.

Em comparação com o produto referência, as formulações magistrais Fmag1 e Fmag2 apresentaram rápida liberação, atingindo em 10 minutos mais de 40% de quantidade dissolvida, provavelmente pela característica dos excipientes presentes. Por outro lado os excipientes presentes na formulação Fmag4 interferiram com a desagregação promovendo lenta liberação de famotidina, atingindo 40% de quantidade dissolvida apenas após 20 minutos de ensaio.

Os resultados obtidos com a comparação das formulações magistrais de famotidina por eficiência de dissolução (Figura 6) mostram que os valores são muito próximos ao produto referência, com exceção da formulação 4. No entanto,

o valor reduzido encontrado para o produto referência é devido ao tempo de latência que o revestimento de proteção conferiu à forma farmacêutica. O cálculo de eficiência de dissolução emprega a área sobre a curva de dissolução e desta forma as formulações magistrais 1, 2 e 3 promoveram uma rápida liberação no período inicial de dissolução, fato que contribuiu para um valor de eficiência de dissolução elevado.

O ensaio de uniformidade de conteúdo das cápsulas de famotidina (Figura 7) indicou que todas as formulações avaliadas estão dentro da especificação da Farmacopéia brasileira (85%-115%). Os fatores relacionados à inadequada aplicação de fator de correção, reduzido teor além de incompatibilidade entre excipientes, que poderiam resultar em reduzida liberação do fármaco (Singh, *et al.*, 2002; Ansel, *et al.*, 2000b; Chang, *et al.*, 1998) não se aplicam, portanto, no comportamento observado com as formulações de famotidina.

Desta forma, a reduzida liberação pode ter sido influenciada pela saturação do meio de dissolução, o que impediu que a quantidade total de fármaco fosse dissolvida. No entanto, como não foi observado semelhante comportamento com o produto referência, tal fenômeno pode ser atribuído à utilização de diferentes formas polimórficas do fármaco. Este fenômeno é relacionado a diferenças na estrutura cristalina e afetam as propriedades físico-químicas como solubilidade aquosa, ponto de fusão, cinética de dissolução, densidade e conseqüentemente biodisponibilidade (Giron, 2001). Há descrição na Farmacopéia Portuguesa (2002) de pelo menos duas formas monotrópicas distintas deste fármaco.

Portanto, novos estudos visando avaliar a presença de polimorfismo, devem ser realizados para a elucidação do problema apresentado, não sendo alvo deste trabalho.

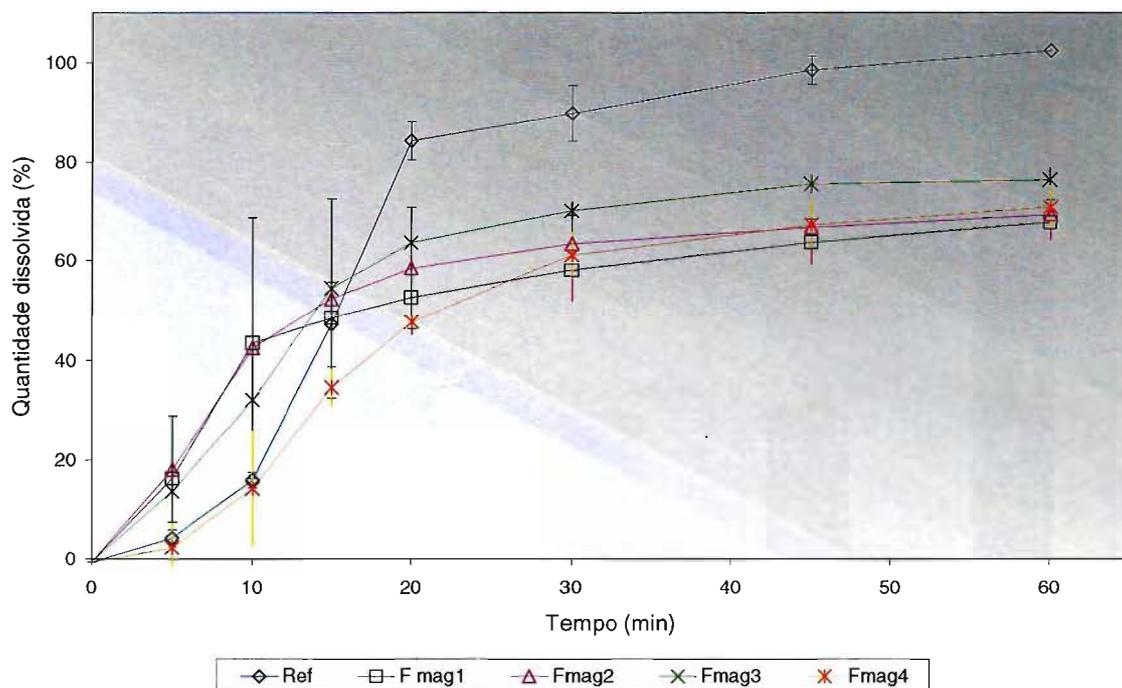


Figura 5-Perfil de dissolução das formulações provenientes de farmácias magistrais contendo o fármaco famotidina e o medicamento referência. O ensaio foi realizado em meio tampão fosfato pH 4,5, volume de meio 900 mL, agitação 50 rpm empregando aparato 2 (pá).

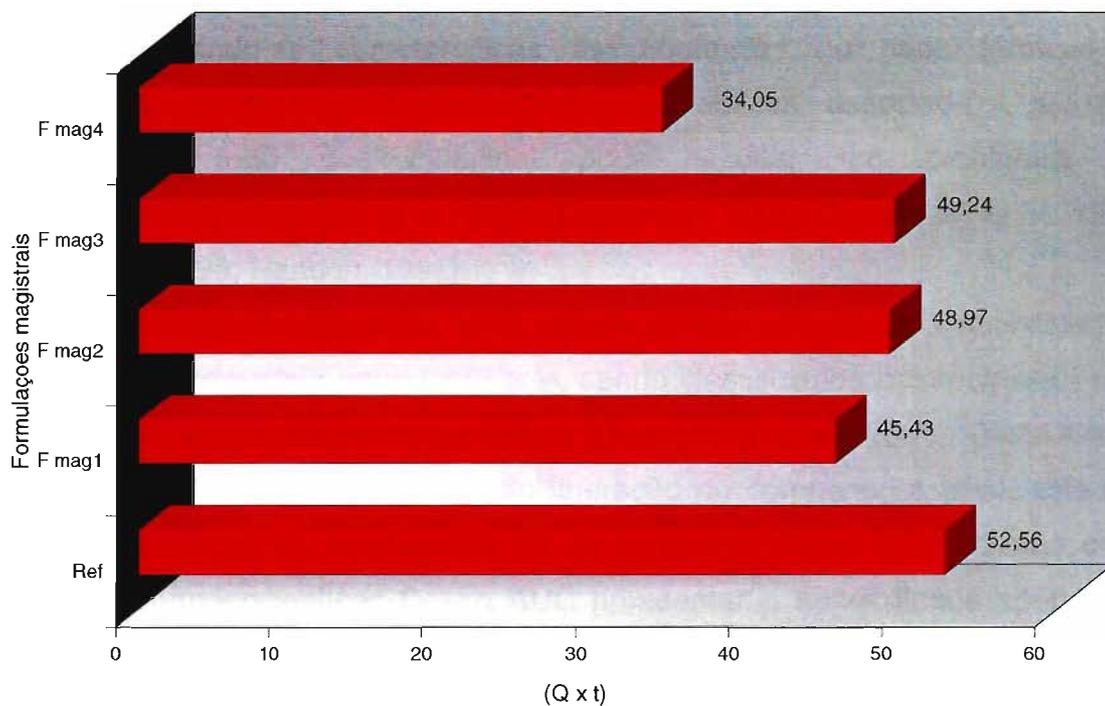


Figura 6-Valores de eficiência de dissolução das formulações submetidas ao ensaio de perfil de dissolução contendo o fármaco famotidina.

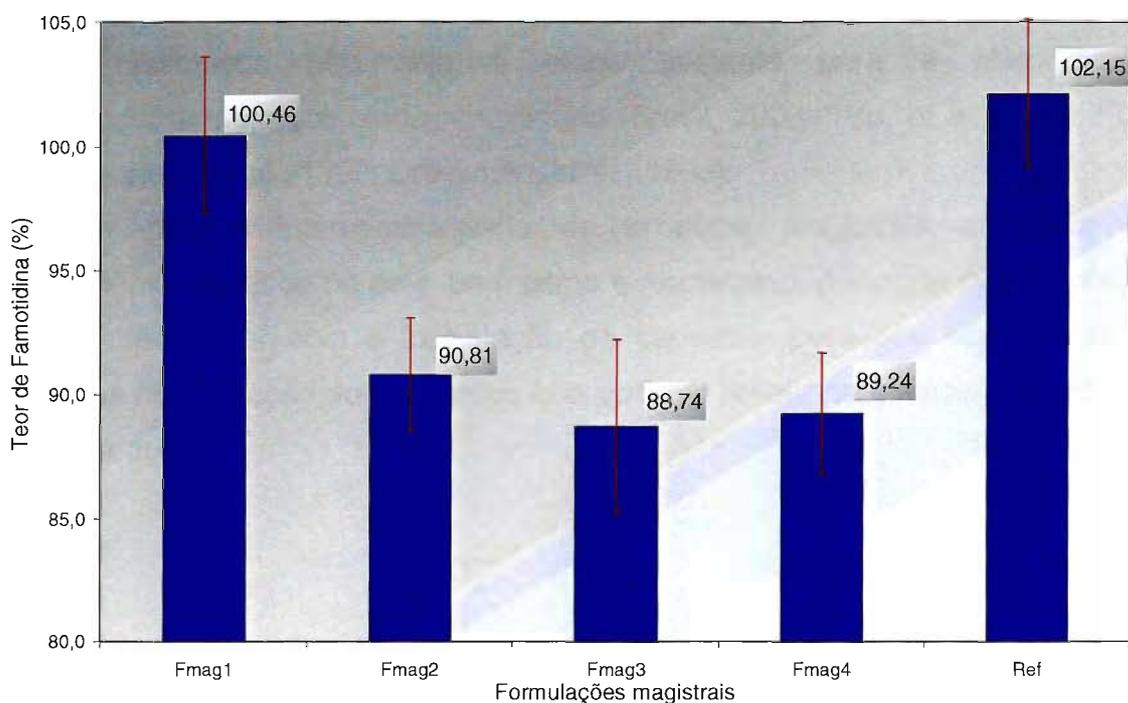


Figura 7-Teor de famotidina dos medicamentos magistrais e referência em porcentagem com relação ao valor teórico (40 mg). Os valores são correspondentes à média das amostragens (n=3) e as barras verticais ao desvio padrão observado.

Considerando-se características físico-químicas de cada fármaco, a liberação mais lenta a partir de formas farmacêuticas, associada à reduzida absorção no trato gastrointestinal pode resultar em problemas de biodisponibilidade (Hussain, *et al.*, 2004; Dressman, 2000; Dressman, *et al.*, 1998; Meyer, *et al.*, 1998; Hanson, 1991).

Os fármacos empregados neste estudo apresentam elevada solubilidade e elevada ou intermediária permeabilidade, sendo classificados como classe I e III (sistema de classificação biofarmacêutica) (Lindenberg, *et al.*, 2004). Desta forma, se as formulações promoverem rápida liberação do componente ativo, este por suas características de solubilidade irá se comportar como uma solução e os parâmetros farmacocinéticos $C_{máx}$ e AUC apresentarão sensibilidade apenas às variações individuais de tempo de esvaziamento gástrico e de residência intestinal (Kaus, *et al.*, 1999; Yu, 1999; Blume & Schug, 1999).

Desta forma, a rápida liberação dos fármacos a partir das formas farmacêuticas (em tempo inferior a 30 minutos) é um fator primordial que maximizará o contato com a mucosa do trato gastrointestinal e contribuirá para que a dissolução não seja a etapa limitante para a absorção e, conseqüentemente, para biodisponibilidade (Brasil, 2003e; Yu, *et al.*, 2002; FDA, 2000; Storpirtis, *et al.*, 1999; Dressman, *et al.*, 1998).

Portanto, a intercambialidade de produtos magistrais necessita ser urgentemente discutida no país, bem como é necessário, por parte das farmácias, uma atenção maior com a formulação de cápsulas, para que sejam evitados problemas de liberação dos fármacos que possam refletir na eficácia e segurança de tais produtos.

4-CONCLUSÃO

A partir dos resultados aqui obtidos, verifica-se que as formulações magistrais avaliadas apresentam perfis de dissolução bastante distintos e que, embora alguns destes liberem o fármaco de modo semelhante ao produto referência, em várias situações verifica-se uma liberação bastante diferente do mesmo, indicando, em tais casos, que problemas relacionados à formulação podem estar presentes, o que pode significar um comprometimento das mesmas do ponto de vista biofarmacêutico.

5-REFERÊNCIAS

- 1-ABDOU, H.M, HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution. In: GENNARO, A. R. **REMINGTON'S the science and practice of pharmacy**. 20. ed. New York: Easton Mack, 2000. cap. 32, p. 593-604.
- 2-ANSEL, H. C., POPOVICH, L. V., ALLEN, L. V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. In:____-**Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. cap. 3, p. 65-112.(a)
- 3-ANSEL, H. C., POPOVICH, L. V., ALLEN, L. V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos, e sistemas de liberação controlada. In:____-**Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. cap. 5, p. 175-250.(b)
- 4-BANAKAR, U. V. Introduction, historical highlights and the need for dissolution testing. In:____-**Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Marcel Dekker, 1991. cap.1, p.1-18.
- 5-BLUME, H. H., SCHUG, B. S. The bipharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs-better candidate for BA/BE waiver? **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v.9, p. 117-121, 1999.
- 6-BRASIL, Lei 9787, de 10 de fevereiro de 1999. Instituição do medicamento genérico. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 22 fev. 1999. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Leis/Lei9787.html>. Acessado em: 20 ago. 2003a.
- 7-BRASIL, Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC133.html> . Acessado em: 20 ago. 2003(b).
- 8-BRASIL, Resolução RE nº 1638, de 08 de outubro de 2003. Dispõe sobre a suspensão da manipulação de produtos contendo substâncias de baixo

- índice terapêutico. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 09 out. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RE1638.html> . Acessado em: 20 ago. 2003(c).
- 9-BRASIL, Resolução RDC nº 354, de 18 de dezembro de 2003. Dispõe sobre a regulamentação da manipulação de produtos de baixo índice terapêutico. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 12 dez. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC354.html> . Acessado em: 20 ago. 2003(d).
- 10-BRASIL, Resolução RE nº 483, de 19 de março de 2002. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (ffsoli). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 20 mar. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RE483.html>. Acessado em: 20 ago. 2003. (e)
- 11-CHANG, R., RAGHAVAN, K. S., HUSSAIN, M. A., A study on gelatin capsule brittleness: moisture transfer between the capsule shell and its content. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v. 87, n. 5, p. 556-558, 1998.
- 12-DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n. 1, p. 11-21, 1998.
- 13-DRESSMAN, J. B. Dissolution testing of immediate release products and its application to forecasting in vivo performance In: DRESSMAN, J. B. , LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment**. New York: Marcel Dekker, 2000. cap. 10, p. 155-181.
- 14-FARMACOPÉIA Portuguesa. 7º ed. INFARMED. 2002
- 15-FDA-Guidance for industry-Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: United States Department of Health and Human Services, 2000.

- 16-FERRAZ, H. G., CONSIGLIERI, V. O., STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Bras Farm. Bioquim. Univ. São Paulo.** São Paulo; v.34, n.2, p. 93-99, 1998.
- 17-FERRAZ, H. G., PINHO, J. J. R. G., UEHARA, A. C., REIS, M. T. L., SIGUENAGA, A. M. Estudo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Ciên. Farm.** São Paulo, v.35, n.1, p. 95-99, 1999.
- 18-GIRON, D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. **J. Therm. Anal. Cal.** Budapeste, v. 64, p. 37-60, 2001.
- 19-HANSON, W. A. **Handbook of Dissolution Testing.** Eugene: Aster Publishing Corporation, 1991, 230 p.
- 20-HUSSAIN, A. S., LESKO, L. J., LO, K. Y., SHAH, V. P., VOLPE, D., WILLIAMS, R. L. The biopharmaceutics classification system: Highlights of the FDA's draft guidance. **Diss. Tech.** New York, v. 11, n.3, p. 16-20, 2004.
- 21-INTERNATIONAL Pharmacopoeia. 3. ed., v. 5, Genebra, World Health Organization, 2003.
- 22-KAHN, K. A. Dissolution Efficiency-a new proposal for evaluation of batches and control quality. **J. Pharm. Pharmacol.** Amsterdã, v. 27, p. 48-49, 1975.
- 23-KAUS, L. C., GILLESPIE, W. R., HUSSAIN, A. S., AMIDON, G. L. The effect on T^{\wedge} in vivo dissolution gastric emptying rate, and intestinal transit time on the peak concentration and area under the curve of drugs with different gastrointestinal permeabilities. **Pharm. Res.**, New York, v.16, n. 2, p. 272-280, 1999.
- 24-LINDENBERG, M., KOPP, S., DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** Amsterdã, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004.
- 25-MEHTA, A. M., AUGSBURGER, L., L. A preliminary study of the effect of slug hardness on drug dissolution from hard gelatin capsules filled on an

- automatic capsule-filling machine. **Inter. J. Pharm.** Amsterdã, v.7, p. 327-334, 1981.
- 26-MEYER, M. C., STRAUGHN, A. B., MHATRE, R. M., SHAH, V. P., WILLIAMS, R. L., LESKO, L. J. Lack of *in vivo/in vitro* correlations for 50 mg and 250 mg primidone tablets. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n. 7, p. 1085-1089, 1998.
- 27-PITA, N. O. G., PRATES, E. C., FERRAZ, H. G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Rev. Bras. Cien. Farm.** São Paulo. v. 40, n. 3, p. 309-315, 2004.
- 28-SINGH, S., RAO, K. V. R., VENUGOPAL, K., MANIKANDAN, R. Alteration in dissolution characteristics of gelatin containing formulations-A review of the problem, test methods and solutions. **Pharm. Tech.** New York, v. 6, n. 2, p. 36-58, 2002.
- 29-STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., ROGRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.** São Paulo. v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.
- 30-UNITED States pharmacopeia. 26.ed. Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**, 2003.
- 31-YU, L. X., AMIDON, G. L., POLLI, J. E., ZHAO, H., MEHTA, M. U., CONNER, D. P., SHAH, V. P., LESKO, L. J., CHEN, M., LEE, V. H. L., HUSSAIN, A. J. Biopharmaceutics classification systems: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharm. Res.**, New York, v.19, n. 7, p.921-925, 2002.
- 32-YU, L. X. An integrated model for determining causes of poor oral drug absorption. **Pharm. Res.**, New York, v.16, n. 12, p.1883-1887, 1999.

APÊNDICE 2

**ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO E AVALIAÇÃO
DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE CÁPSULAS
CONTENDO ATENOLOL**

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação contendo o fármaco atenolol sob a forma de cápsulas duras baseando-se em dados obtidos em estudos de pré-formulação e avaliação do perfil de dissolução. O fármaco atenolol foi inicialmente caracterizado empregando-se os seguintes métodos: determinação da solubilidade, determinação da densidade aparente e compactada, determinação da fluidez, determinação da velocidade de dissolução intrínseca, caracterização termoanalítica por DSC e estudo de compatibilidade por DSC. Dados de solubilidade e dissolução intrínseca indicaram que o fármaco possui características favoráveis ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação imediata. Os excipientes celulose, croscarmelose, gelatina e estearato de magnésio não apresentaram interação com o fármaco atenolol, porém, o amido promoveu alteração na curva termoanalítica do fármaco quando em mistura física, porém, a aplicação de calorimetria diferencial exploratória (DSC) não foi possível estabelecer qual o impacto das interações no estado sólido com o excipiente amido. A formulação contendo lactose e croscarmelose (1%) foi avaliada e considerada mais adequada promovendo elevada liberação do fármaco e ausência de interações diretas entre os constituintes.

1-INTRODUÇÃO

A forma farmacêutica cápsula foi inventada no início do séc. XIX como resultado da necessidade de mascarar o sabor nauseante de muitas substâncias medicinais da época. A definição atual de cápsula é de uma forma farmacêutica sólida que consiste em um recipiente, usualmente feito de gelatina, preenchido com substância medicinal (sólida, líquida ou pastosa) (Ansel, *et al.*, 2000).

A aparente simplicidade das formulações de cápsulas como uma mistura de pós pode indicar, erroneamente, que se constituem de sistemas de pronta liberação. No entanto, variações podem ocorrer resultando em diferentes velocidades de disponibilização se não forem consideradas as características físico-químicas do fármaco e dos excipientes. A reunião das informações necessárias para o embasamento desta etapa é conhecida como estudos de pré-formulação (Carstensen, 1998a). Os estudos de pré-formulação são os primeiros passos no desenvolvimento de uma nova substância em um medicamento. O alvo destes estudos está em identificar as propriedades críticas do fármaco e selecionar a melhor forma de se obter uma formulação com características adequadas (Storpiertis, *et al.*, 1999).

Entre os diversos fatores a serem avaliados destaca-se a solubilidade porque pode interferir com a permeação do solvente entre as partículas diminuindo, assim, o tempo de dissolução. A informação geral sobre solubilidade e velocidade de dissolução, uma vez que fármacos hidrofóbicos normalmente têm uma baixa afinidade por meios aquosos, fornece uma boa base para predição de eventuais problemas com biodisponibilidade associados a outros dados como constante de ionização e coeficiente de partição ($\log P$) (Ansel, *et al.*, 2000).

Além disso, os estudos iniciais de pré-formulação são direcionados a descoberta de incompatibilidades entre ativo(s) e excipiente(s). Incompatibilidades podem levar a uma perda acelerada de potência, formação de complexos, interação ácido-base e formação de mistura eutética resultando em produtos de baixa estabilidade ou biodisponibilidade alterada (Oliveira, *et al.*, 2005; Araújo, *et al.*, 2003).

A avaliação das formulações por dissolução *in vitro* é talvez o mais importante método no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Apesar de aparente simplicidade, pode ser usado para prever o desempenho de uma forma farmacêutica, principalmente, quando a liberação do fármaco é o fator limitante no processo de absorção (Abrahamson, 2000; Dressman, 2000; Storey, 1996).

O sistema de classificação biofarmacêutico (BCS) é uma ferramenta que pode direcionar o desenvolvimento de formulações e de ensaios de dissolução pela relevância de três fatores velocidade de dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal, que interferem diretamente sobre o desempenho da forma farmacêutica e na disponibilidade do fármaco para que exerça atividade farmacológica (Yu, *et al.*, 2002; Dressman, *et al.*, 2001).

De acordo com a classificação biofarmacêutica o atenolol pertence a classe III (Lindenberg, *et al.*, 2004). É um β_1 -bloqueador específico (β_1) utilizado no tratamento de pacientes com hipertensão, angina pectoris e arritmias cardíacas. A dose usual é de 100 mg por dia em uma única dose com manutenção a 50 mg por dia após a estabilização. Dados farmacocinéticos indicam absorção inferior a 50% por via oral, baixa fixação às proteínas plasmáticas (6 a 16%), mínima biotransformação hepática (<5%) e extensa excreção renal (>85%) de forma inalterada, possuindo meia-vida de 6 a 7 horas (Korolkovas & França, 2002; Hoffman & Lefkowitz, 1996).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação contendo o fármaco atenolol sob a forma de cápsulas duras baseando-se em dados obtidos com estudos de pré-formulação e avaliação por perfil de dissolução.

2-MATERIAIS E MÉTODOS

2.1-QUANTIFICAÇÃO DO FÁRMACO

O fármaco utilizado neste estudo foi quantificado por método espectrofotométrico. O equipamento utilizado nas análises foi um espectrofotômetro Beckman & Coulter mod. DU-640. A leitura foi realizada no comprimento de onda 273 nm obtido após varredura no espectro ultravioleta. A reta de calibração foi construída utilizando-se soluções diluídas em diversas concentrações de padrão secundário (pureza= 99,74%). As equações obtidas com a regressão linear foram empregadas para o cálculo da concentração de fármaco presente nas alíquotas retiradas durante os ensaios de solubilidade, dissolução intrínseca e perfil de dissolução.

2.2-ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

O fármaco atenolol foi inicialmente caracterizado empregando-se diversas metodologias para que, antes que se iniciasse o desenvolvimento de cada formulação, se dispusesse da maior quantidade de informações, sendo constituída da etapa de pré-formulação do desenvolvimento. Os métodos empregados foram: determinação da solubilidade, determinação da densidade aparente e compactada, determinação de fluidez, determinação da velocidade de dissolução intrínseca, caracterização termoanalítica por DSC e estudo de compatibilidade por DSC.

2.2.1-DETERMINAÇÃO DE SOLUBILIDADE

A solubilidade do fármaco foi determinada empregando-se o método do equilíbrio. Transferiu-se uma massa do fármaco ($m \approx 250$ mg) para frascos contendo água, soluções diluídas de ácido clorídrico e soluções tampões fosfato (pH 1,2 até 7,2). Manteve-se sob agitação a 200 rpm por 72 horas, 37°C em um

agitador Tecnal mod. TE-420, sendo o teste realizado em triplicata. Foram retiradas alíquotas que foram submetidas à centrifugação e quantificação em espectrofotômetro Beckman & Coulter mod. DU-640.

2.2.2-DETERMINAÇÃO DE DENSIDADE APARENTE E COMPACTADA

A determinação da densidade aparente e compactada foi realizada após pesagem ($m \approx 10$ g) e tamisação de amostra de fármaco e excipientes separadamente (malha 20). Em seguida transferiu-se o material para as provetas padronizadas do equipamento TAP-2, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA. O volume inicial foi registrado (V_i) e após os tempos de 1, 2, 5 e 10 minutos. Realizou-se o registro do volume até que não houvesse variação significativa. Considerou-se para efeito de cálculo este valor como sendo final (V_f). A partir dos dados obtidos, foram calculados os valores de densidade aparente (eq. 1) e compactada (eq. 2).

$$d_{ap} = M_i/V_i \quad (1)$$

$$d_{cp} = M_i/V_f \quad (2)$$

Sendo: d_{ap} = Densidade aparente (g/cm^3)
 M_i = Massa inicial (g)
 V_i = Volume inicial (cm^3)
 d_{cp} = Densidade compactada (g/cm^3)
 V_f = volume final (cm^3)

2.2.3-DETERMINAÇÃO DA FLUIDEZ

A fluidez dos materiais empregados na composição das formulações (fármacos e excipientes) foi determinada utilizando-se o índice de compressibilidade (Ind_{cp}) apresentado na eq. 3.

$$\text{Ind}_{cp} = [100(V_i - V_f)] / V_i \quad (3)$$

2.2.4-DETERMINAÇÃO DA VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA

A determinação de velocidade de dissolução intrínseca do fármaco atenolol foi realizada em triplicata utilizando o aparato modificado de Wood (Varian Incorporation, Vankel Division, Cary, USA). Amostra de fármaco foi pesada ($m \approx 200$ mg) e transferida para o aparato. Submeteu-se esta amostra a compactação (pressão ≈ 2 ton/cm²) em prensa hidráulica por 1 minuto. O aparato foi fixado em equipamento de dissolução (modelo D-800, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA) a 1 polegada do fundo da cuba e submetido à agitação de 50 rpm. O volume de meio (tampão acetato 0,1M pH 4,5) empregado em cada cuba foi de 900 mL e temperatura de 37°C.

2.2.5-CARACTERIZAÇÃO TERMOANALÍTICA POR DSC

A caracterização por análise térmica de atenolol e dos excipientes foi realizada empregando-se a célula TA-2920 marca TA-Instruments[®] no intervalo de temperatura de 25 a 300°C. Utilizou-se cápsula de alumínio hermeticamente fechada, massa de amostra de aproximadamente 3,0 mg, razão de aquecimento de 10°C/min e atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min. O cálculo de pureza foi realizado pelo programa TA-Universal Analysis[®] usando a equação de abaixamento crioscópico de Van't Hoff.

2.2.6-ESTUDO DE COMPATIBILIDADE POR DSC

O estudo de compatibilidade foi realizado empregando-se mistura física (1:1) entre o fármaco e os excipientes que foram utilizados nas formulações das cápsulas de atenolol (Tabela 1). Utilizaram-se as mesmas condições empregadas para a caracterização dos materiais isoladamente, descritas no item anterior.

2.3-PREPARO DAS FORMULAÇÕES CONTENDO ATENOLOL

As formulações contendo o fármaco atenolol (Tabela 1) foram preparadas manualmente empregando-se as etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas. Todas as formulações foram colocadas em cápsulas tamanho 1 ($v \approx 0,458 \text{ cm}^3$). O preenchimento foi realizado em encapsulador e a quantidade produzida foi de trinta unidades.

A determinação da quantidade dos excipientes utilizados para preenchimento das cápsulas foi baseada na densidade compactada. Conhecendo-se a densidade do fármaco obteve-se o volume ocupado pela dose por cápsula. Com este valor subtraiu-se do volume disponível em trinta cápsulas e utilizou-se este dado para obter a massa de excipiente para o preenchimento.

Tabela 1-Formulações de cápsulas de atenolol produzidas apresentando os excipientes empregados. Todas as formulações foram acondicionadas em cápsulas tamanho 1.

Componentes	F1	F2	F3	F1a
Atenolol	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Celulose MC pH 101	-----	qsp 30cap	-----	-----
Lactose malha 200	qsp 30cap	-----	-----	qsp 30cap
Amido de milho	-----	-----	qsp 30cap	-----
Aerosil 200	1%	1%	1%	1%
Croscarmelose	-----	-----	-----	1%

O conteúdo de 10 cápsulas de cada formulação foi determinado em balança semi-analítica (modelo BL 210S, Sartorius, New York, USA) sendo registrados os valores individuais. A média foi calculada, bem como o coeficiente de variação e o desvio-padrão relativo (USP 26, 2003).

2.4-ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

O perfil de dissolução das formulações foi obtido baseado na especificação da monografia para o fármaco atenolol da International Pharmacopoeia (2003) realizados em dissolutor (modelo D-800, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA) empregando pá (aparato 2 USP) como ferramenta para agitação do meio e

âncoras (*sinkers*) para manter as cápsulas no fundo das cubas, sendo empregadas três unidades de cada formulação (n=3). As amostras coletadas de cada cuba (10 mL) foram em seguida filtradas com o auxílio de uma seringa com filtro 0,45 µm (Merck, Darmstadt, Alemanha)

Os perfis obtidos foram comparados através dos valores de eficiência de dissolução (ED) com o produto referência Atenolol[®] (Astra Zeneca). Os cálculos utilizados para obtenção da eficiência da dissolução foram realizados de acordo com metodologia proposta por Kahn (1975).

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de densidade aparente, compactada e índice de compressibilidade obtidos para o fármaco atenolol e os excipientes inicialmente escolhidos para serem utilizados na formulação das cápsulas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1-Valores médios (n=3) de densidade aparente (d_{ap}), compactada (d_{cp}) e índice de compressibilidade (Ind_{cp}) (\pm desvio padrão) para o fármaco Atenolol e os excipientes que foram utilizados na produção das cápsulas contendo o referido fármaco.

Materiais	d_{ap}	d_{cp}	Ind_{cp}
Celulose MC	0,33 \pm 0,02	0,45 \pm 0,04	26,97 \pm 0,02
Lactose	0,64 \pm 0,02	0,82 \pm 0,06	21,79 \pm 0,03
Estearato Mg	0,17 \pm 0,01	0,32 \pm 0,01	46,58 \pm 0,01
Amido	0,44 \pm 0,01	0,68 \pm 0,04	35,09 \pm 0,02
Croscarmelose	0,59 \pm 0,03	0,81 \pm 0,02	27,06 \pm 0,02
Atenolol	0,34 \pm 0,01	0,57 \pm 0,01	40,82 \pm 0,01

Os dados de densidade compactada foram utilizados para o cálculo da quantidade de excipiente necessária para o preenchimento das cápsulas. As formulações inicialmente desenvolvidas empregaram os diluentes apresentados na Tabela 1, sendo os mais utilizados na formulação de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata. Com intuito de aumentar a velocidade de liberação do fármaco atenolol foi adicionado o desintegrante croscarmelose.

Os resultados obtidos com os baixos valores de índice de compressibilidade dos excipientes mostram que todos eles apresentam boas características de fluxo, no entanto, o atenolol apresenta menor fluidez devido ao seu valor elevado de índice de compressibilidade. Dada esta característica, que pode afetar de modo significativo o enchimento de cápsulas, foi adicionado às formulações o estearato de magnésio, com a finalidade de auxiliar o processo de preparo das cápsulas e diminuir a variação de peso entre as unidades.

No entanto, o estearato de magnésio, devido ao componente graxo em sua estrutura química, pode promover, durante o processo de mistura, formação de uma película hidrofóbica sobre as partículas de fármaco e excipientes, interferindo com a velocidade de dissolução do fármaco (Ong, *et al.*, 1996; Desai, *et al.*, 1993; Wang & Chowhan, 1990).

Petrovick e colaboradores (1991) em trabalho sobre a influência de diluentes e lubrificantes sobre a liberação de fármacos, a partir formulações de cápsulas duras, observou redução da eficiência de dissolução na presença de estearato de magnésio. Por outro lado não foi observada interferência na liberação do fármaco quando se utilizou dióxido de silício coloidal (Aerosil®).

Assim, foi empregado o deslizante Aerosil® em todas as formulações na concentração de 1%, de acordo com dados obtidos por Hogan e colaboradores (1996), para facilitar os processos de mistura e enchimento das cápsulas de atenolol.

Os dados obtidos com o ensaio de solubilidade fornecem informações, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) associados a dados de permeabilidade e dissolução, que torna possível conjecturar o comportamento da forma farmacêutica *in vivo* e a biodisponibilidade do composto ativo (Amidon, *et al.*, 1995).

Neste sentido, se um fármaco possui relação dose/solubilidade nos meios com pH entre 1,2 a 7,5 inferior a 250 mL, este é classificado como altamente solúvel e que possivelmente a rápida dissolução do fármaco não interferirá em sua biodisponibilidade (Hussain, *et al.*, 2004; Brasil, 2003; Yu, *et al.*, 2002; Dressman, *et al.*, 2001; FDA, 2000; Kaus, *et al.*, 1999).

De acordo com os dados de solubilidade apresentados na Figura 1, e baseando-se na dose usual do fármaco (100 mg), em todos os meios avaliados a relação dose/solubilidade foi muito inferior a 250 mL.

Portanto, de acordo com os dados de solubilidade, o atenolol apresentará rápida dissolução in vivo depois de disponibilizado pela forma farmacêutica (Abdou *et al.*, 2000, Netz & Ortega, 2001).

As formulações de atenolol apresentam dose de 100 mg que, em meios de dissolução com volume de 900 mL promoverão uma concentração máxima de 0,11g/L. Utilizando-se os dados de solubilidade, todos os meios avaliados (Figura 1) promovem satisfatoriamente as condições *sink*, mantendo-as por todo o ensaio.

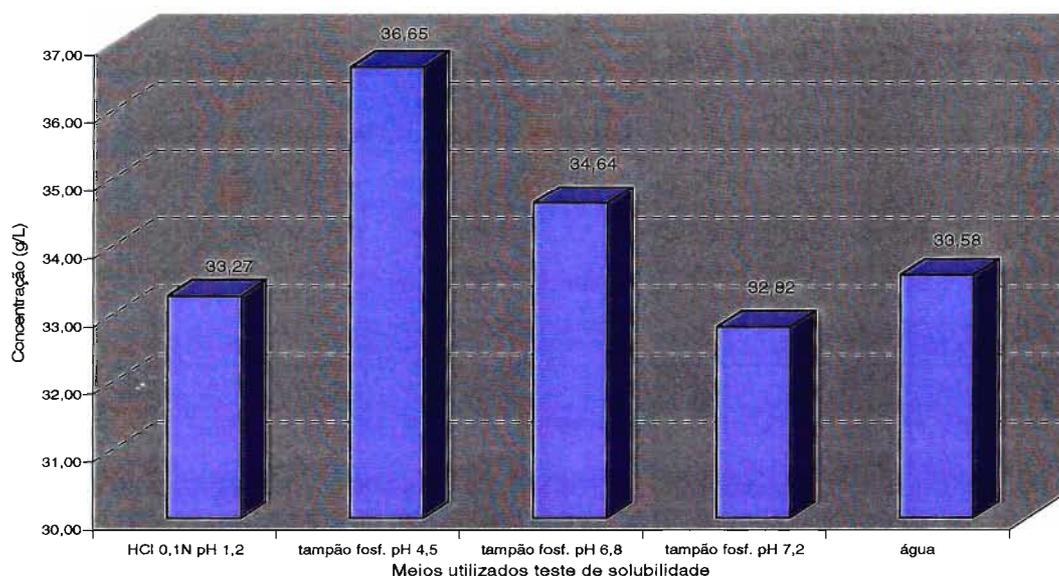


Figura 1-Valores de solubilidade em diversas soluções tampões.

A velocidade de dissolução intrínseca (VDI) do atenolol foi de 2,06 mg/cm².minuto, de acordo com regressão linear dos dados obtidos no ensaio empregando o aparato modificado de Wood em condições pré-determinadas (Figura 2). Os dados obtidos com a determinação da VDI podem fornecer informações sobre o comportamento do fármaco previamente à absorção, uma vez que se constitui de um fenômeno contínuo, diferente da solubilidade e que

pode ser correlacionado melhor com a dinâmica da dissolução no trato gastrointestinal (Carstensen, 2001b).

Segundo Yu *et al.* (2004), um fármaco pode ser considerado de elevada solubilidade quando apresenta velocidade de dissolução intrínseca acima de 1,0 mg/cm².minuto e, neste caso, problemas de biodisponibilidade são menos comuns.

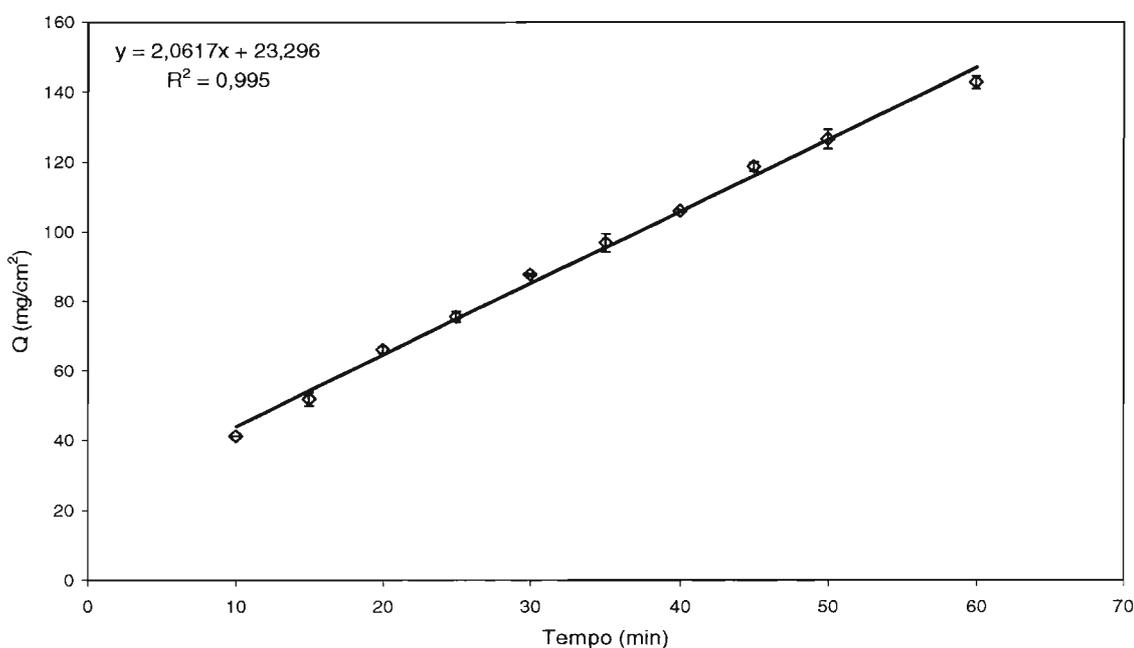


Figura 2-Velocidade de dissolução intrínseca do fármaco atenolol obtido através da quantidade dissolvida por área pelo tempo. O ensaio foi realizado em meio tampão acetato pH 4,5 sob agitação de 50 rpm, sendo empregada força de compressão de 2 ton/cm² para formação do compactado de atenolol.

A curva termoanalítica DSC (Figura 3) mostra que o fármaco apresenta apenas um evento térmico na faixa de 150°C sendo relacionado à fusão do material. Observa-se, ainda, que este possui boa estabilidade térmica, não ocorrendo nenhum outro evento até 250°C.

A adequação do método quanto à velocidade de aquecimento, massa de amostra e impurezas com comportamento eutético na fase líquida é demonstrado pelo reduzido valor de fator de correção (<10%). Os valores de desvio padrão muito baixos mostram que o método possui boa reprodutibilidade (Tabela 2).

Os dados obtidos com a caracterização do fármaco atenolol são semelhantes aos apresentados por Ficarra e colaboradores (2000) e Pyramides e colaboradores (1995) os quais indicam ponto de fusão de 152,68 e 154,4°C sendo tais diferenças devido à sensibilidade do equipamento, preparo da amostra, razão de aquecimento, tipo de cadinho e massa de fármaco.

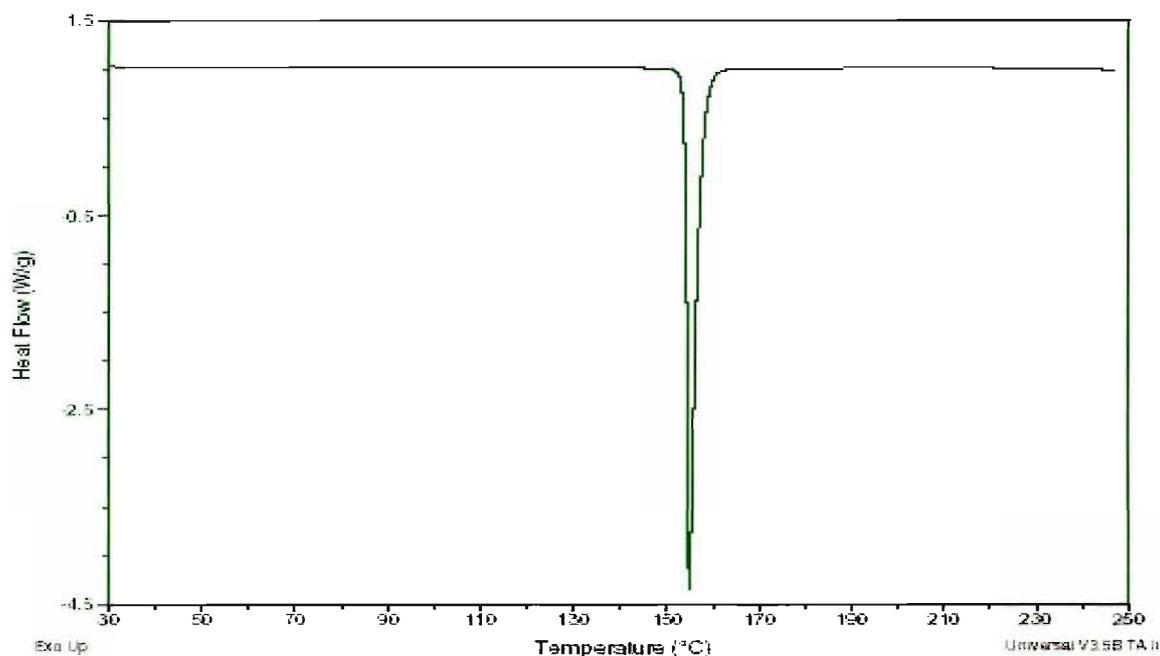


Figura 3-Curva termoanalítica DSC do fármaco atenolol. A curva foi realizada sob atmosfera inerte (N₂) 50 mL/min, m≈2,0 mg e β-10°C/min.

Tabela 2-Valores médios (n= 5) obtidos com a análise de pureza do fármaco atenolol e desvio padrão observado (DP).

Fármaco	T onset	Ponto de Fusão	Fator de correção	Entalpia KJ/mol	Pureza
Atenolol	153,4°C	153,7°C	8,632	38,95	99,74%
DP	0,21	0,96	0,01	0,55	0,52

As curvas termoanalíticas DSC de mistura do fármaco com excipientes (Figura 4) indicaram que a presença de amido e lactose promove deslocamento do evento endotérmico relacionado à fusão do atenolol.

O princípio da aplicação da análise térmica está na identificação de interações físicas ou químicas. Em geral, quando se empregam misturas de excipientes e fármaco e ocorre interação as propriedades físicas e farmacêuticas

da mistura podem ser seriamente afetadas. Se não há interação, nem física nem química, então a mistura deve mostrar as mesmas propriedades térmicas como os produtos isolados (Haines & Wilburn, 1995). Portanto, como não houve tal modificação nos parâmetros avaliados ($T_{\text{fusão}}$ e $\Delta H_{\text{fusão}}$) pode-se considerar, a princípio, que os demais excipientes não promovem interação com o fármaco atenolol (Tabela 3).

Tabela 3-Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas termoanalíticas das misturas entre o fármaco atenolol e excipientes.

Fármaco/excipientes	$T_{\text{fusão}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta H_{\text{fusão}} (\text{kJ/mol})$	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$
Atenolol	153,7	77,12	153,38
Atenolol + Croscamelose	156,9	60,56	152,79
Atenolol + celulose MC	155,1	62,10	153,46
Atenolol + Lactose	150,4	119,7	147,6
Atenolol + Amido	133,7	117,1	124,7
Atenolol + gelatina	154,44	68,85	153,15
Atenolol + Estearato Mg	153,25	70,36	151,77

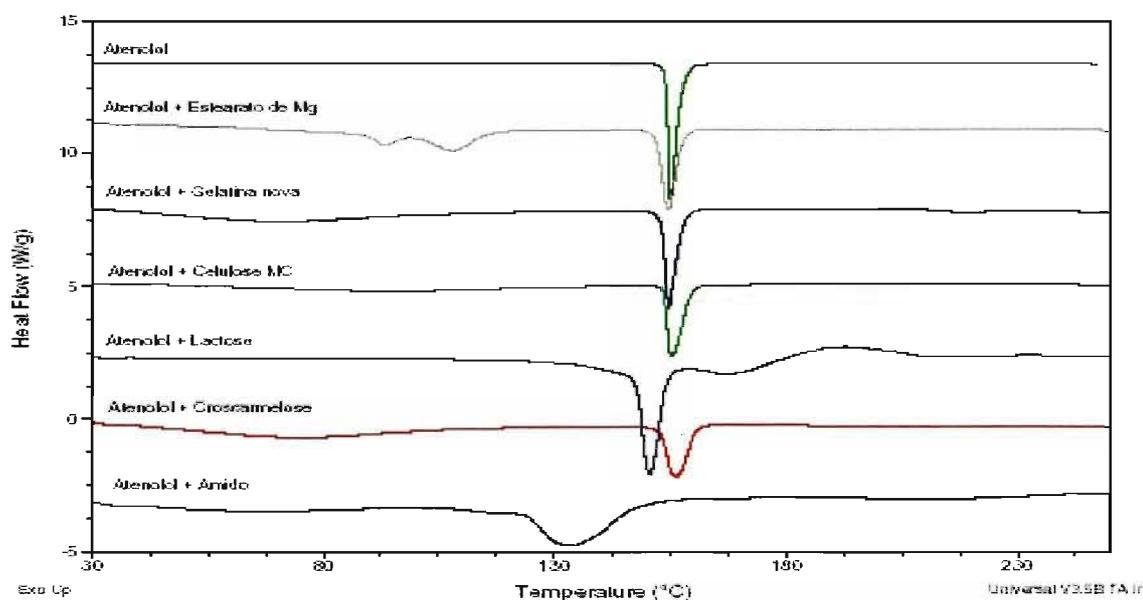


Figura 4-Curvas termoanalíticas DSC referente ao fármaco Atenolol e excipientes em mistura física 1:1. As curvas foram realizadas sob atmosfera inerte (N_2) 50 mL/min, $m \approx 2,0$ mg e $\beta = 10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Como pode ser observada na Figura 5, a presença de amido promoveu um nítido deslocamento do evento relacionado ao atenolol, formando um pico endotérmico em uma faixa de temperatura muito inferior ao obtido com o fármaco ou o excipiente isoladamente. O evento endotérmico observado na curva referente ao amido é relacionado à perda de água de superfície e hidratação que se inicia por volta de 50°C (água de superfície) e se prolonga até 140°C (água de hidratação) conforme descrito por Matos e colaboradores (2001). A confirmação, contudo, de que esta interação pode constituir uma incompatibilidade depende da utilização de outras técnicas que possam fornecer dados sobre alterações químicas e estruturais que caracterizariam este evento com clareza (Desai, *et al.*, 2003b; Mura, *et al.*, 1998; Botha & Flanagan, 1992).

A Figura 6 apresenta as curvas termoanalíticas DSC do excipiente lactose, do atenolol e da mistura física. A curva termoanalítica da lactose representa a mistura das duas formas mais comuns evidenciada pelos três eventos endotérmicos nas faixas de temperatura de 140, 220 e 240°C referente à desidratação da α -lactose e fusão da α e β -lactose respectivamente (Gonbàs, *et al.*, 2002; Angberg, 1995).

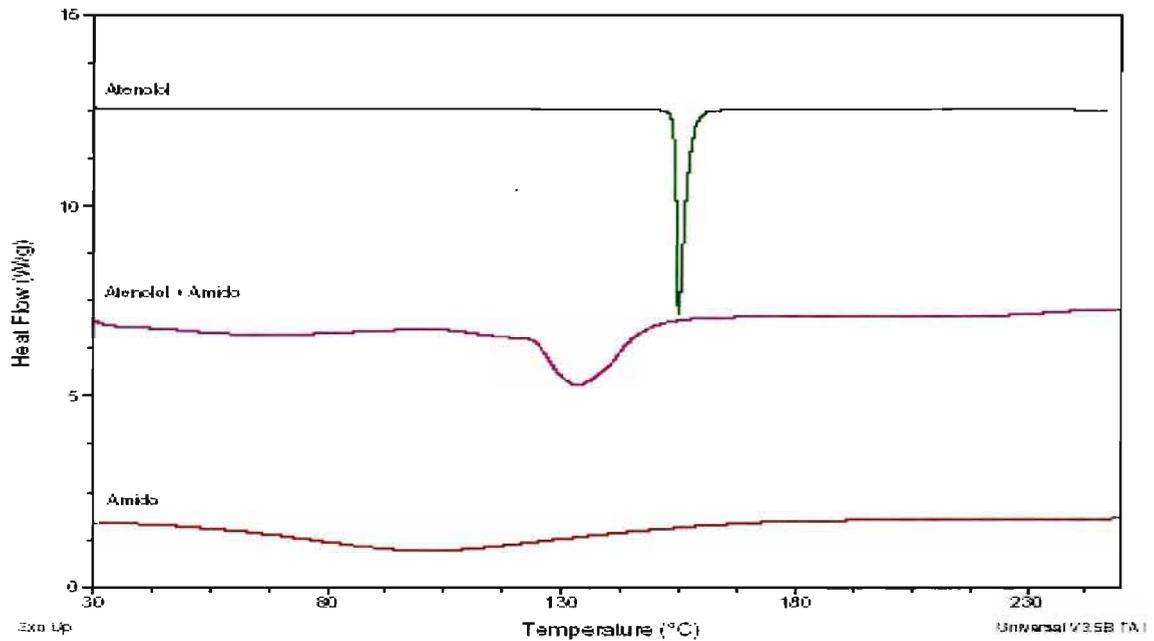


Figura 5-Curva termoanalítica DSC do fármaco atenolol e do excipiente amido em mistura física 1:1. As curvas foram realizadas sob atmosfera inerte (N_2) 50 mL/min, $m \approx 2$ mg e β -10°C/min.

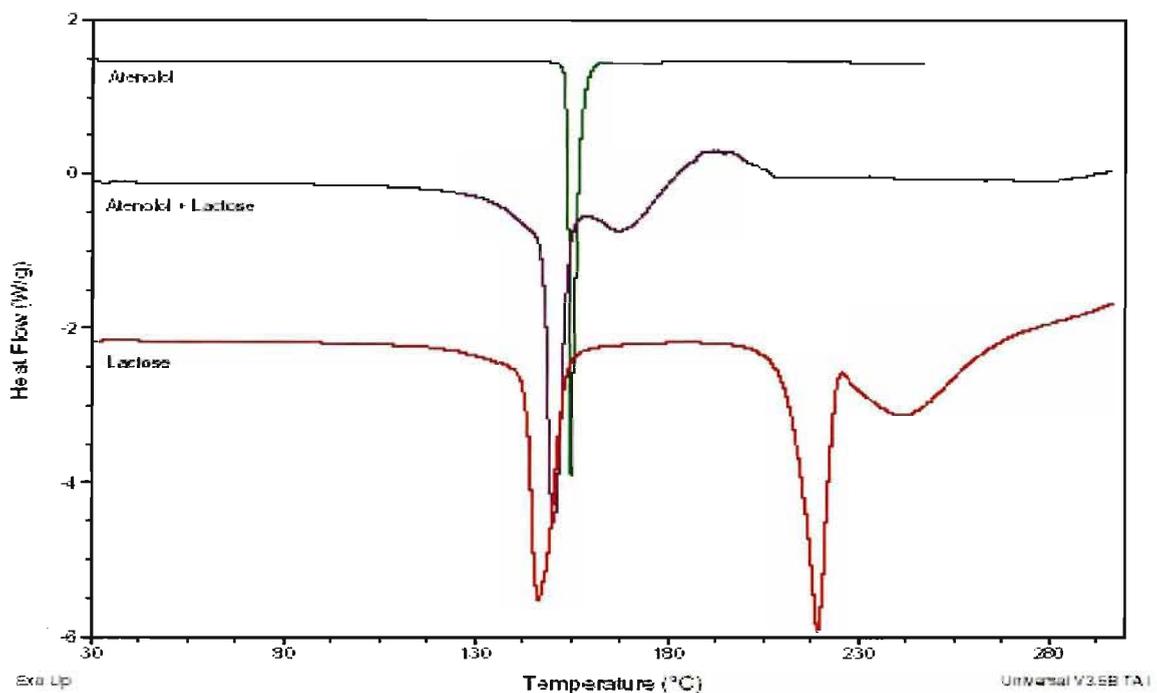


Figura 6-Curva termoanalítica DSC do fármaco atenolol e do excipiente lactose em mistura física 1:1. As curvas foram realizadas sob atmosfera inerte (N_2) 50 mL/min, $m \approx 2$ mg e β -10°C/min.

Quando a mistura é submetida ao aquecimento (Figura 6) apenas um evento foi observado na faixa de temperatura de 140 a 150°C. Como foi apresentado anteriormente, este evento é relativo à fusão do fármaco somado à desidratação da α -lactose. Em seguida, outro evento endotérmico entre 170-180°C ocorre seguido de um evento exotérmico, mantendo-se a mistura estável até 300°C.

Desta forma, pode-se considerar que a presença do fármaco em forma líquida promove parcial dissolução e fusão em temperatura inferior da lactose seguindo-se à decomposição parcial da lactose, sendo caracterizada pelo evento exotérmico entre 180-200°C. Em geral, tal evento não constitui potencial incompatibilidade (Narsai, *et al.*, 1997).

Os resultados obtidos com a avaliação das formulações produzidas quanto ao peso médio, coeficiente de variação e desvio padrão estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4-Dados de peso médio (PM), coeficiente de variação (CV) e desvio padrão (DP%) das formulações contendo o fármaco atenolol.

Formulação	Peso médio	CV	DP%
F1	384,9	19,92	5,18
F2	265,9	12,27	4,61
F3	321,4	7,87	2,45
F1a	378,9	21,77	5,74

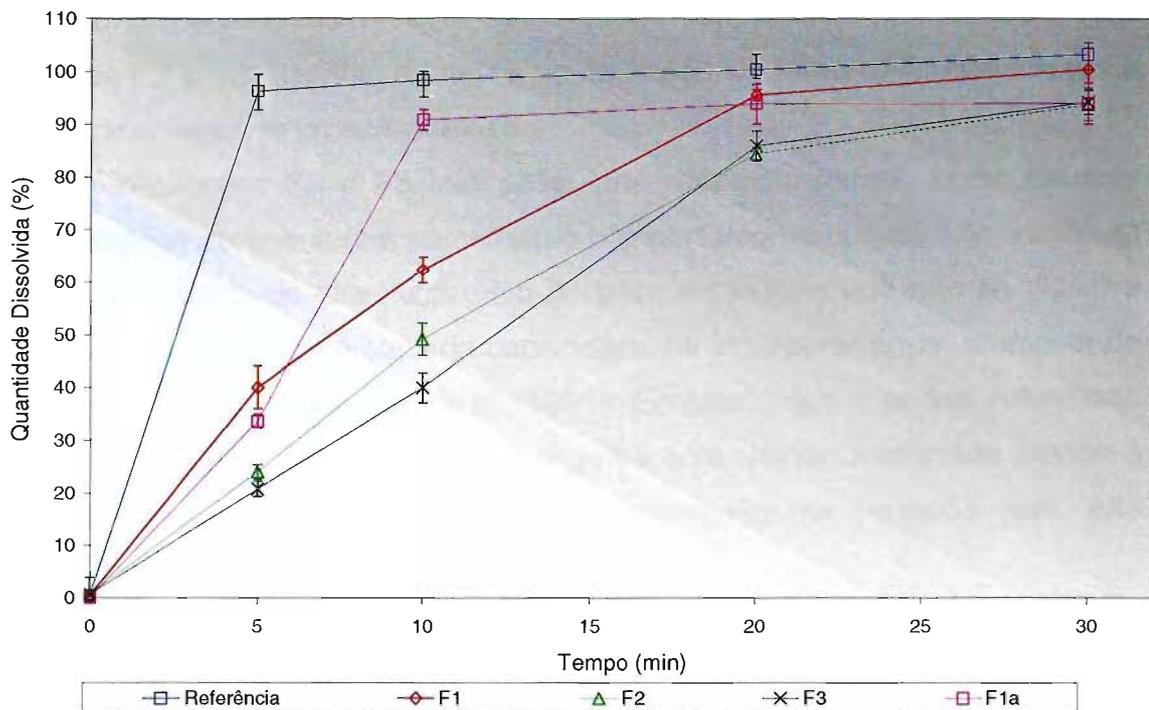


Figura 7-Perfil de dissolução das formulações teste contendo o fármaco atenolol e o medicamento referência. Os ensaios foram realizados em meio tampão acetato pH 4,5, volume de meio de 900 mL, agitação de 50 rpm utilizando aparato 2 (pá)

Os dados obtidos com os ensaios de dissolução neste trabalho foram realizados utilizando-se o aparato II (pá) associados ao uso de *sinkers*, metodologia extensamente utilizada em todos os trabalhos aqui citados. A aplicação deste aparato está na promoção de melhores características hidrodinâmicas de agitação do que o aparato I (cesta), sendo que a agitação é uma das variáveis que interferem com maior peso sobre a velocidade de dissolução (Beckett, *et al.*, 1996).

Os perfis de dissolução das formulações contendo atenolol, apresentados na Figura 7, mostram que todas as formulações testadas atendem ao requisito de liberação mínima de 85% do conteúdo em 30 minutos, de acordo com o compêndio International Pharmacopoeia (2003). Foi observado ainda reduzido desvio padrão ao final do ensaio, corroborando os dados obtidos com a avaliação do conteúdo quanto ao peso médio, evidenciando desta forma que o processo de mistura e enchimento foi adequado.

As formulações foram avaliadas através da comparação dos valores obtidos de eficiência de dissolução (ED) (Figura 8). Tais dados indicam que a quantidade de fármaco disponibilizado para o meio apresentou valores próximos para as formulações F2 e F3. Relativo aumento na liberação de fármaco foi obtido com a adição do desintegrante croscarmelose.

As formulações F2 e F3 que possuíam, respectivamente, como diluente amido e celulose apresentaram semelhante comportamento quanto à liberação do fármaco para o meio de dissolução. No entanto, a celulose que não se dissolve em meio aquoso, apresenta elevada capacidade de incorporar água, promovendo rápida desagregação (Petrovick, *et al.*, 1991). Enquanto que o amido entumesce com a absorção de água, porém desagrega-se com menor velocidade devido à maior interação entre suas partículas, principalmente quando em alta concentração (Hogan, *et al.*, 1996; Desai, *et al.*, 1993).

O excipiente lactose em elevada concentração promove uma rápida liberação porque apresenta elevada solubilidade em meio aquoso. Desta forma, para cápsulas preenchidas manualmente em que a compactação é muito inferior ao processo mecânico, a interação do excipiente com o fármaco é o fator que controla a desagregação e a velocidade de dissolução (Chowhan & Chi, 1986; Shinkuma, *et al.*, 1984).

Portanto, além da presença de excipientes com elevada hidrofilicidade, a quantidade de diluente superior a 60% da formulação, promoveu uma maior dispersão do fármaco, o que reduziu o tempo de desagregação e elevou a velocidade de dissolução do fármaco.

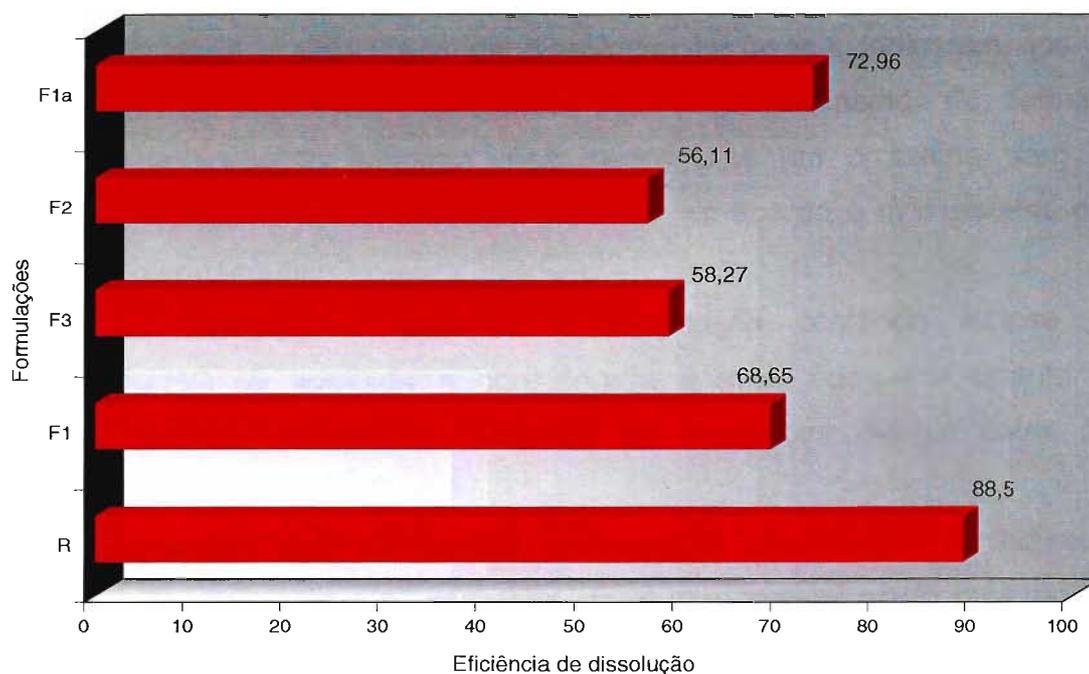


Figura 8-Valores de eficiência de dissolução das formulações submetidas ao ensaio de dissolução.

A biodisponibilidade de um fármaco no trato gastrointestinal a partir de uma forma farmacêutica de liberação imediata depende de quatro etapas a considerar: (desagregação/desintegração/dissolução), absorção no intestino delgado, permeação pela mucosa intestinal e distribuição na corrente sanguínea (Yu,1999).

Baseando-se em dados de tempo médio de trânsito intestinal e esvaziamento gástrico, se uma forma farmacêutica promover rápida liberação (acima de 85%) do fármaco em menos de 15 minutos, este estará disponibilizado no duodeno como uma solução e a biodisponibilidade dependerá da velocidade de absorção e permeabilidade efetiva do fármaco (Dressman *et al.*, 2001; Dressman, *et al.*, 1998; Yu & Amidon, 1999; Yu *et al.*, 1996).

Desta forma, baseando-se na classificação biofarmacêutica (BCS), os fármacos considerados como altamente solúveis (BCS I e III) se disponibilizados neste período de tempo (15 minutos) em quantidade superior a 85% terão apenas como fator limitante na biodisponibilidade a permeabilidade (Hussain, *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 2002; Löbenberg *et al.*, 2000; Brasil, 2003f; FDA, 2000; Blume & Schug, 1999).

4-CONCLUSÃO

Os estudos de pré-formulação utilizados neste trabalho, considerando os dados de solubilidade e velocidade de dissolução intrínseca, indicaram que o fármaco possui características favoráveis ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação imediata, não sendo este um problema para a absorção e, conseqüentemente, biodisponibilidade, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutico.

Entre as formulações testadas a formulação contendo lactose e croscarmelose (1%) foi avaliada e considerada a mais adequada quanto à liberação do fármaco atenolol e ausência de interações diretas entre os constituintes.

Em comparação com as demais formulações, a utilização de elevada quantidade de diluente hidrossolúvel (>60%) foi o responsável direto pela rápida liberação do fármaco, produzindo perfil de liberação próximo ao produto referência.

5-REFERÊNCIAS

- 1-ABDOU, H.M, HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution. In: GENNARO, A. R. **REMINGTON'S the science and practice of pharmacy**. 20. ed. New York: Easton Mack, 2000. cap. 32, p. 593-604.
- 2-ABRAHAMSSON, B. Dissolution testing in the development of oral drug products. In: DRESSMAN, J. B., LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment**. New York: Manuel Dekker, 2000. cap. 12, p. 197-228.
- 3-AMIDON, G. L., SHAH, V.P., LENNERNÄRS, H., CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo Bioavailability. **Pharm. Res**, New York, v.12, n. 3, p. 413-419, 1995.
- 4-ANGBERG, M. Lactose and thermal analysis with special emphasis on microcalorimetry. **Therm. Acta**. Amsterdã, v. 248, p. 161-176, 1995.
- 5-ANSEL, H. C., POPOVICH, L. V., ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000. 570 p.
- 6-ARAÚJO, A. A. S, STORPIRTIS, S., MERCURI, L. P, CARVALHO, F.M.S., SANTOS-FILHO, M., MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 260, p. 303-314, 2003.
- 7-BECKETT, A. H., QUACH, T. T., KURS, G. S., Improved hydrodynamics for USP apparatus 2. **Diss.Tech**. New York, v. 5, p.7-18, 1996.
- 8-BOTHA, S. A., FLANAGAN, D. R., Characterization of digoxin hydrates using thermal methods. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 82, p. 185-194, 1992.
- 9-BLUME, H. H., SCHUG, B. S., The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs-better candidate for BA/BE waiver? **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdan, v.9, p. 117-121, 1999.
- 10-BRASIL, Resolução RE nº 483, de 19 de março de 2002. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (ffsoli). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 20

- mar. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RE483.html> . Acessado em: 20 ago. 2003.
- 11-CARSTENSEN, J. T. Dissolution from Particles and Surfaces. In:____- **Advanced Pharmaceutical Solids**. New York: Marcel Dekker, 2001. cap. 12, p. 191-208.
- 12-CARSTENSEN, J. T. Introduction. In:____-**Pharmaceutical Preformulation**. New York: CRC Press, 1998. cap. 1, p. 1-12.
- 13-CHOWHAN, Z. T., CHI, L. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing-solid state properties and their effect on drug dissolution. **J. Pharm. Sci.** Hoboken, v.75, p. 534-541, 1986.
- 14-DESAI, D. S., RUBITSKI, B. A., VARIA, S. A., NEWMAN, A. W. Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 91, p. 217-226, 1993.
- 15-DESAI, S. R., SHAIKH, M.M., DHARWADKAR, S.R. Thermoanalytical study of polymorphic transformation in fluconazole drug. **Therm. Chim. Acta**, Amsterdã, v. 399 p. 81-89, 2003a.
- 16-DESAI, S. R., SHAIKH, M.M., DHARWADKAR, S.R. Preformulation compatibility studies of etamsylate and fluconazole drugs with lactose by DSC. **J. Therm. Anal. Cal.**Budapeste, v. 71, p. 651-658, 2003b.
- 17-DRESSMAN, J., BUTLER, J., HEMPENSTALL, J., REPPAS, C. Qual é o futuro do sistema de classificação biofarmacêutico (BCS)? **Pham. Tech. edição brasileira**, São Paulo, v.5, n.6, p.28-34, 2001.
- 18-DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n. 1, p. 11-21, 1998.
- 19-FDA-Guidance for industry-Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: United States Department of Health and Human Services, 2000.

- 20-FICARRA, R., FICARRA P., DI BELLA, M. R., RANERI, D., TOMMASINI, S., CALABRO, M. L., GAMBERINI, M. C., RUSTICHELLI, C. Study of b-blockers: β -cyclodextrins inclusion complex by NMR, DSC, X-ray and SEM investigation. **J. Pharm. Biom. Anal.** New York, v. 23, p. 33-40, 2000.
- 21-GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **J. Therm. Anal. Cal.** Budapeste, v. 68, p. 335-357, 2002.
- 22-HAINES, P. J., WILBURN, F. W. Differential thermal analysis and differential scanning calorimetry. In: HAINES, P. J. **Thermal Methods of Analysis-Principles, applications and Problems.** London: Blackie Academic and Professional, 1995. cap. 3, p. 63-122.
- 23-HOFFMAN, B. B., LEFKOWITZ, R. J. Catecolaminas, drogas simpatomiméticas e antagonistas dos receptores adrenérgicos. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E., MOLINOFF, P. B., RUDDON, R. W., GILMAN, C. G. **Goodman and Gilman's A base farmacológica da terapêutica.** 9. ed. New York:McGran Hill. 1996, cap 10, pg 146-182.
- 24-HUSSAIN, A. S., LESKO, L. J., LO, K. Y., SHAH, V. P., VOLPE, D., WILLIAMS, R. L. The biopharmaceutics classification system: Highlights of the FDA's draft guidance. **Diss. Tech.** New York, v. 11, n.3, p. 16-20, 2004.
- 25-INTERNATIONAL Pharmacopoeia. 3. ed., v. 5, Genebra, World Health Organization, 2003.
- 26-KAHN, K. A. Dissolution Efficiency-a new proposal for avaluation of batches and control quality. **J. Pharm. Pharmacol.** Amsterdã, v. 27, p. 48-49, 1975.
- 27-KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara.** 18. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2002, 478p.
- 28-LINDENBERG, M., KOPP, S., DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** Amsterdã, v. 58, n. 2, p. 265-278, 2004.
- 29-MURA, P., FAUCCI, M. T., MANDERIOLI, A., FURLANETTO, S., PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in pre-formulation studies of

- picotamide solid dosage forms. **Drug Dev. Ind. Pharm.** Amsterdã, v. 24, n. 8, p. 747-756, 1998.
- 30-NARSAI, K., VILLIERS, M. M., DU PLESSIS, J. Pre-formulation study using differential scanning calorimetry to determine the compatibility of α -hydroxy acids. **Pharmazie**, Eschborn, v. 52, p. 405-406, 1997.
- 31-NETZ, P. A., ORTEGA, G. G. Fenômenos de Transporte. In:___-**Fundamentos de Físico-química**. Porto Alegre: Artmed, 2002. cap.8, p. 223-245.
- 32-OLIVEIRA, G. G. G., FERRAZ, H. G., MATOS, J. S. R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. **J. Therm. Anal. Cal.**, v. 79 p. 267-270, 2005.
- 33-ONG, J. T. H., CHOWHAN, Z. T., SAMUELS, G. J. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. VI-Role of various surfactants. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 96, p. 231-242, 1993.
- 34-PETROVICK, P. R., JACOB, M., GAUDY, D., BASSANI, V. L., GUTERRES, S. S. Influence of adjuvants on the in vitro dissolution of hydrochlorothiazide from gelatin capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 76, p. 49-53, 1991.
- 35-PRESCOTT, K. J., BARNUM, R. A. Sobre a fluidez de pós. **Pharm. Tech. edição brasileira**. São Paulo, v. 4 n. 6, p. 16-30, 2000.
- 36-PYRAMIDES, G., ROBINSON, J. W., ZITO, S. W. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets **J. Pharm. Biom. Anal.**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 103-110, 1995.
- 37-SHINKUMA, D., HAMAGUCHI, T., YAMANAKA, Y., MIZUNO, N. Correlation between dissolution rate and bioavailability of different commercial mefenamic acid capsules. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 21, p. 187-200, 1984.
- 38-STOREY, D. E. The role of dissolution testing in the design of immediate release dosage forms. **Drug Inf. J.**, New York, v. 30, p. 1039-1044, 1996.
- 39-STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., ROGRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.** São Paulo. v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.

- 40-UNITED States pharmacopeia. 26.ed. Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**, 2003.
- 41-YU, L., CARLIN, A. S. AMIDON, L. G., HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **Inter. J. Pharm.** Amsterdã, v. 270, p.221-227, 2004.
- 42-YU, L. X., AMIDON, G. L., POLLI, J. E., ZHAO, H., MEHTA, M. U., CONNER, D. P., SHAH, V. P., LESKO, L. J., CHEN, M., LEE, V. H. L., HUSSAIN, A. J. Biopharmaceutics classification systems: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharm. Res.**, New York, v.19, n. 7, p.921-925, 2002.
- 43-YU, L. X., LIPKA, E., CRISON. J. R., AMIDON, G. L. Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption. **Adv. Drug Del. Rev.**, New York, v. 19, p. 359-376, 1996.
- 45-YU, L. X., AMIDON, G. L. A compartmental absorption and transit model for estimating oral drug absorption. **Int. J. Pharm.** Amsterdã, v. 186, p. 119-125, 1999.
- 45-WANG, L. , CHOWHAN, Z. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing-Role of sodium lauryl sulfate. **Inter. J. Pharm.** Amsterdã, v. 60, p.61-78, 1990.

APÊNDICE 3

**ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO E
DESENVOLVIMENTO DE CÁPSULAS DURAS
CONTENDO LOVASTATINA**

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação contendo o fármaco lovastatina, sob a forma de cápsulas duras, baseando-se em dados obtidos a partir de estudo de pré-formulação e avaliação do perfil de dissolução. O fármaco foi inicialmente caracterizado através de metodologias (etapa de pré-formulação) tais como determinação da solubilidade, densidade aparente, fluidez, velocidade de dissolução intrínseca, caracterização termoanalítica e estudo de compatibilidade por DSC. Foram também preparadas e avaliadas formulações de cápsulas contendo lovastatina na concentração de 20 mg. Os resultados obtidos na etapa de pré-formulação indicaram, dentre outros, que o fármaco é pouco solúvel, o que pode representar um problema com relação à dissolução/biodisponibilidade do mesmo. A análise de compatibilidade não indicou nenhuma interação entre os excipientes testados associado ao fármaco lovastatina. Por outro lado, as formulações testadas apresentaram perfil de dissolução bastante dependente do diluente utilizado, sendo aquela na qual utilizou-se lactose, um diluente solúvel, a que apresentou-se mais adequada com relação à liberação, quando comparada com o produto referência do mercado.

1-INTRODUÇÃO

O sistema de classificação biofarmacêutico (BCS) é uma ferramenta que pode direcionar o desenvolvimento de formulações e de ensaios de dissolução pela relevância de três fatores: velocidade de dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal, que interferem diretamente no desempenho da forma farmacêutica e na disponibilidade do fármaco para que este exerça sua atividade farmacológica (Yu, *et al.*, 2002; Dressman, *et al.*, 2001; Dressman, *et al.*, 1998; Amidon, *et al.*, 1995).

A reunião das informações necessárias ao desenvolvimento de uma determinada formulação, conhecida como estudos de pré-formulação (Carstensen, 1998a), devem ser o primeiro passo quando do lançamento de um novo produto farmacêutico no mercado. O alvo destes estudos é identificar as propriedades críticas do fármaco e selecionar a melhor forma de se obter uma formulação com características adequadas (Balbach & Korn, 2004; Storpirtis, *et al.*, 1999; Nyqvist, 1986).

Assim, a aplicação das técnicas de análise térmica tem se destacado sobre outras devido à sua maior precisão, exatidão e sensibilidade. Suas aplicações se estendem à descoberta de incompatibilidades entre fármaco(s) e excipiente(s), formação de complexos, interação ácido-base e formação de mistura eutética, além da identificação de temperaturas de transição (fusão, ebulição, presença de solvatos, cristais líquidos, isomerização e transição vítrea), calor de transição, determinação de pureza, cinética de decomposição e transição polimórfica (Oliveira, *et al.*, 2005; Araújo, *et al.*, 2003; Desai, *et al.*, 2003; United, 2003; Giron, 2002; De Medeiros, *et al.*, 2001).

Por outro lado, a avaliação do perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas, apesar da aparente simplicidade, pode representar uma importante ferramenta para o estudo do desempenho de uma forma farmacêutica, principalmente, quando a liberação do fármaco é o fator limitante no processo de absorção. Testes bem desenvolvidos contribuem com a redução do tempo empregado no processo de desenvolvimento, nos recursos necessários e no

número de experimentos, enquanto assegura um produto farmacêutico de alta qualidade biofarmacêutica com eficácia clínica e segurança (Abrahamson, 2000; Dressman, 2000; Storey, 1996).

A lovastatina é uma lactona inativa (pró-fármaco) que é biotransformada por hidrólise no fígado, onde exerce sua ação farmacológica inibindo a síntese de colesterol hepático sendo utilizada no tratamento de hipercolesterolemia familiar heterozigótica e na hipercolesterolemia primária não familiar para redução dos níveis de triglicerídeos. A diminuição de colesterol é dependente da dose, e desta forma, intervalos mínimos de 4 a 6 semanas são necessários para observar efeitos ótimos da dose utilizada. Porém, dados farmacocinéticos indicam absorção inferior a 5% por via oral, alta fixação às proteínas plasmáticas (>95%), alta biotransformação hepática (>90%), possuindo meia-vida de 1 a 1,5 horas (Korolkovas & França, 2002; Witztum, 1996).

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação contendo o fármaco lovastatina sob a forma de cápsulas duras baseando-se em dados obtidos em estudos de pré-formulação e avaliação do perfil de dissolução.

2-MATERIAIS E MÉTODOS

2.1-QUANTIFICAÇÃO

A lovastatina foi quantificada por espectrofotometria no ultravioleta utilizando-se equipamento Beckman & Coulter mod. DU-640. A leitura foi realizada no comprimento de onda 231nm obtido após varredura no ultravioleta. A reta de calibração foi construída utilizando-se soluções diluídas em diversas concentrações de padrão secundário (pureza = 99,07%). As equações obtidas com a regressão linear foram empregadas para o cálculo da concentração de fármaco presente nas alíquotas retiradas durante os ensaios de solubilidade, dissolução intrínseca e perfil de dissolução.

2.2-ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

O fármaco lovastatina foi inicialmente caracterizado empregando-se diversas metodologias para que, antes que se iniciasse o desenvolvimento de cada formulação, se dispusesse da maior quantidade de informações, sendo constituída da etapa de pré-formulação do desenvolvimento. Os métodos empregados foram: determinação da solubilidade, determinação da densidade aparente e compactada, determinação de fluidez, determinação da velocidade de dissolução intrínseca, caracterização termoanalítica por DSC e estudo de compatibilidade por DSC.

2.2.1-ENSAIO DE SOLUBILIDADE

A solubilidade do fármaco foi determinada empregando-se o método do equilíbrio. Transferiu-se uma massa do fármaco ($m \approx 250$ mg) para frascos contendo água, soluções diluídas de ácido clorídrico, soluções tampões fosfato (pH 1,2 até 7,2) e soluções tampões adicionadas de lauril sulfato de sódio (0,5-1%). Manteve-se sob agitação a 200 rpm por 72 horas, 37°C em um agitador Tecnal mod. TE-420, sendo o teste realizado em triplicata. As alíquotas retiradas foram submetidas à centrifugação e quantificação.

2.2.2-DETERMINAÇÃO DENSIDADE APARENTE E COMPACTADA

A determinação da densidade aparente e compactada foi realizada após pesagem ($m \approx 10$ g) e tamisação de amostra de fármaco e excipientes separadamente (malha 20). Em seguida transferiu-se o material para as provetas padronizadas do equipamento TAP-2, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA. O volume inicial foi registrado (V_i) após os tempos de 1, 2, 5 e 10 minutos. Realizou-se o registro do volume até que não houvesse variação significativa. Considerou-se, para efeito de cálculo, este valor como sendo final (V_f). A partir dos

dados obtidos, foram calculados os valores de densidade aparente (eq. 1) e compactada (eq. 2).

$$d_{ap} = M_i/V_i \quad (1)$$

$$d_{cp} = M_i/V_f \quad (2)$$

Sendo: d_{ap} = Densidade aparente (g/cm^3)
 M_i = Massa inicial (g)
 V_i = Volume inicial (cm^3)
 d_{cp} = Densidade compactada (g/cm^3)
 V_f = volume final (cm^3)

A fluidez dos materiais empregados na composição das formulações (fármacos e excipientes) foi determinada utilizando-se o índice de compressibilidade (Ind_{cp}) apresentado na eq. 3.

$$\text{Ind}_{cp} = [100(V_i - V_f)] / V_i \quad (3)$$

2.2.3-DETERMINAÇÃO DA VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA

A determinação de velocidade de dissolução intrínseca da lovastatina foi realizada em triplicata utilizando o aparato modificado de Wood (Varian Incorporation, Vankel Division, Cary, USA). Amostra de fármaco foi pesada ($m \approx 200$ mg) e transferida para o aparato. Submeteu-se esta amostra a compactação (pressão ≈ 1 ton/ cm^2) em prensa hidráulica (Carver, Los Angeles, USA) por 1 minuto. O aparato foi fixado em equipamento de dissolução (modelo D-800, Logan Instruments Corp, New Jersey, USA) a 1 polegada do fundo da cuba e submetido à agitação de 50 rpm. O volume de meio (água + 1% lauril sulfato de sódio) empregado em cada cuba foi de 900 mL e temperatura de 37°C.

2.2.4-CARACTERIZAÇÃO TERMOANALÍTICA

A caracterização por análise térmica da amostra de lovastatina e dos excipientes foi realizada empregando-se a célula TA-2920 marca TA-Instruments® no intervalo de temperatura de 25 a 300°C. Utilizou-se cápsula de alumínio hermeticamente fechada, massa de amostra de aproximadamente 3,0 mg, razão

de aquecimento de 10°C/min e atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min. O cálculo de pureza foi realizado pelo programa TA-Universal Analysis[®] usando a equação de abaixamento crioscópico de Van't Hoff.

2.2.5-ESTUDO DE COMPATIBILIDADE

O estudo de compatibilidade foi realizado empregando-se mistura física (1:1) entre o fármaco e os excipientes utilizados nas formulações das cápsulas de lovastatina (Tabela 1). Utilizaram-se as mesmas condições empregadas para a caracterização dos materiais isoladamente, descritas no item anterior.

2.3-PREPARAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

As formulações de cápsulas de lovastatina (Tabela 1) foram preparadas artesanalmente empregando-se encapsulador Capsutec seguindo-se as etapas de pesagem, mistura e enchimento das cápsulas, utilizando-se cápsulas tamanho 1, gentilmente cedidas pela SP Farma ($v \approx 0,458 \text{ cm}^3$). Foram produzidas trinta unidades de cada formulação.

A determinação da quantidade dos excipientes utilizados para preenchimento das cápsulas foi baseada na densidade compactada. Conhecendo-se a densidade do fármaco obteve-se o volume ocupado pela dose por cápsula. Com este valor subtraiu-se do volume disponível em trinta cápsulas e utilizou-se este dado para obter a massa de excipiente para o preenchimento.

Tabela 1-Formulações de cápsulas de lovastatina produzidas apresentando os excipientes empregados.

Componentes	F1	F2	F3
Lovastatina	20 mg	20 mg	20 mg
Amido de milho	qsp para cap nº1	-----	-----
Lactose malha 200	-----	-----	qsp para cap. nº 1
Celulose MC PH101	-----	qsp para cap. nº 1	-----
Aerosil 200	1%	1%	1%

O conteúdo de 10 cápsulas de cada formulação foi determinada em balança semi-analítica (modelo BL 210S, Sartorius, New York, USA) sendo registrados os valores individuais. A média foi calculada, bem como o coeficiente de variação e o desvio-padrão relativo (USP 26, 2003).

2.4-ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Para avaliação da dissolução do fármaco, a metodologia prevista na USP 26 (2003) propõe o meio tampão fosfato pH 7,0 adicionado de 2,0% de tensoativo (LSS) para o ensaio de dissolução dos comprimidos contendo o referido fármaco. Entretanto, a utilização de meios de dissolução contendo altas concentrações de tensoativos apresenta problemas como interferência com o método de quantificação por espectrofotometria no ultravioleta, dificuldade de coleta e saturação dos filtros além da reduzido poder discriminatório.

Portanto, avaliou-se a utilização de quantidades inferiores de tensoativo, baseando-se nos dados de solubilidade. Desta forma foi realizado a avaliação de um meio mais adequado do ponto de vista analítico, mantendo-se o poder discriminatório do ensaio de dissolução. Foram propostas, então, duas condições teste objetivando obter um ensaio que assegurasse a especificação que estabelece liberação acima de 85% em 30 minutos de ensaio.

Os comprimidos de referência foram submetidos aos ensaios de dissolução sob as seguintes condições:

- Método 1: Meio água adicionado de 1,0% de LSS, temperatura de 37°C, agitação 50 rpm, aparato 2 e volume 900 mL;
- Método 2: Meio água adicionado de 0,5% de LSS, temperatura de 37°C, agitação 50 rpm, aparato 2 e volume 900 mL.

Todos os ensaios foram realizados em equipamento de dissolução (Logan Instruments Corp, New Jersey, USA, modelo D-800) empregando pá (aparato 2) para agitação (75 rpm) do meio e âncoras (*sinkers*) para manter as cápsulas no fundo das cubas, sendo empregado três unidades de cada formulação (n=3). As

amostras coletadas de cada cuba (10 mL) foram em seguida filtradas com o auxílio de uma seringa com filtro 0,45 μm (Merck, Darmstadt, Alemanha). Todos os meios de dissolução foram previamente desgaseificados e o volume mantido constante por todo o período do ensaio.

Os perfis obtidos foram comparados através dos valores de eficiência de dissolução (ED) com o produto referência Mevacor[®] (Merck Sharp & Dohme). Os cálculos utilizados para obtenção da eficiência da dissolução foram realizados de acordo com metodologia proposta por Kahn (1975).

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos com o ensaio de solubilidade são apresentados na Figura 1 e mostram que, tanto a variação de pH como a presença de um tensoativo, interferem com o limite máximo de fármaco dissolvido. Porém, comparando-se os valores de solubilidade entre os meios aquosos tamponados, observa-se que não houve diferença considerável (0,004-0,010 g/L). A adição do tensoativo (lauril sulfato de sódio-LSS) aos meios em estudo, por outro lado, promoveu um aumento no valor de solubilidade da ordem de 100 vezes (1,260 g/L).

O valor de velocidade de dissolução intrínseca obtido foi de 0,026 mg/cm²/min de acordo com a regressão linear dos dados obtidos com a dissolução do fármaco no aparato modificado de Wood.

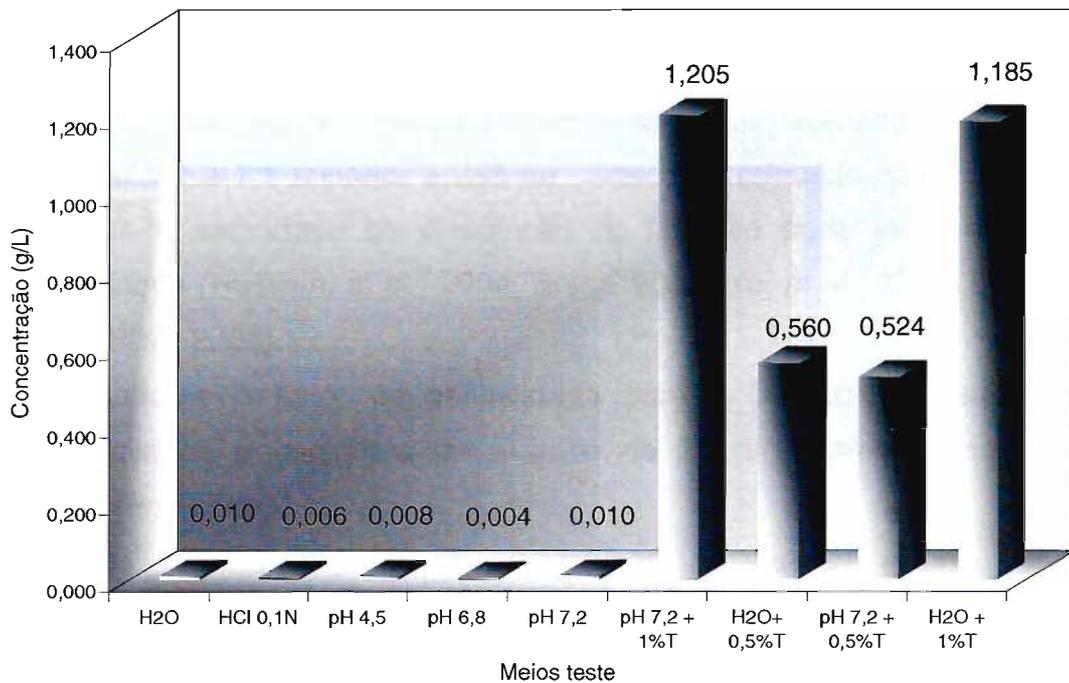


Figura 1-Valores de solubilidade da lovastatina empregando-se diversos meios aquosos, mantidos sob agitação a 200 rpm por 72 horas. Os meios utilizados foram adicionados de tensoativo (T) lauril sulfato de sódio em diversas concentrações.

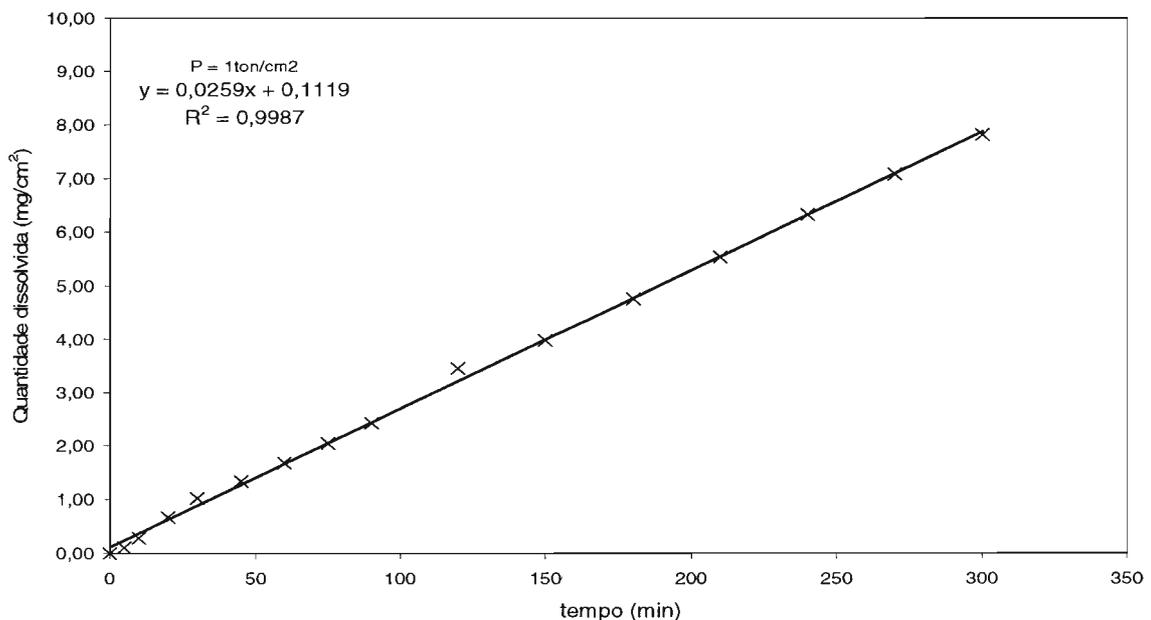


Figura 2-Velocidade de dissolução intrínseca da lovastatina. O ensaio foi realizado e meio aquoso com 1% de lauril sulfato de sódio a 37°C, sob agitação de 50 rpm sendo empregada força de compressão de 1 ton/cm² para formação do compactado de lovastatina.

Baseando-se no sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) a obtenção de dados de solubilidade, velocidade de dissolução e permeabilidade é possível prever o comportamento do fármaco *in vivo* e sua biodisponibilidade (Amidon, *et al.*, 1995).

Neste sentido, se um fármaco possui relação dose/solubilidade nos meios com pH entre 1,2 a 7,5 superior a 250 mL, este é classificado como insolúvel e possivelmente a velocidade de dissolução do fármaco pode interferir em sua biodisponibilidade (Hussain, *et al.*, 2004; Brasil, 2003; Yu, *et al.*, 2002; Dressman, *et al.*, 2001; FDA, 2000).

Utilizando-se o valor de solubilidade para o fármaco lovastatina nos tampões avaliados e considerando a dose de 20 mg obtém-se o valor de dose/solubilidade entre 4-10 L.

Valores de velocidade de dissolução intrínseca abaixo de 0,1 mg/cm².minuto podem ser indicativos de que problemas de biodisponibilidade podem surgir devido à absorção dependente da velocidade de dissolução (Yu, *et al.*, 2004).

Considerando-se os dados de solubilidade e dissolução intrínseca, além do fato que a lovastatina apresenta limitada absorção (<5%), é possível situar o fármaco no sistema de classificação biofarmacêutico como classe IV.

A curva termoanalítica DSC (Figura 3) mostra que o fármaco lovastatina apresenta apenas um evento térmico na faixa de 175°C sendo relacionado à fusão do material. Observa-se, boa estabilidade térmica, não se registrando nenhum outro evento até o final do ensaio.

Devido às características térmicas do fármaco, que não apresentou nenhum evento relacionado com a decomposição do material ou eventos exotérmicos concomitantes com a fusão, foi possível determinar a pureza da amostra. Os resultados obtidos e seus respectivos valores de desvio padrão indicam a elevada reprodutibilidade da técnica (Tabela 2).

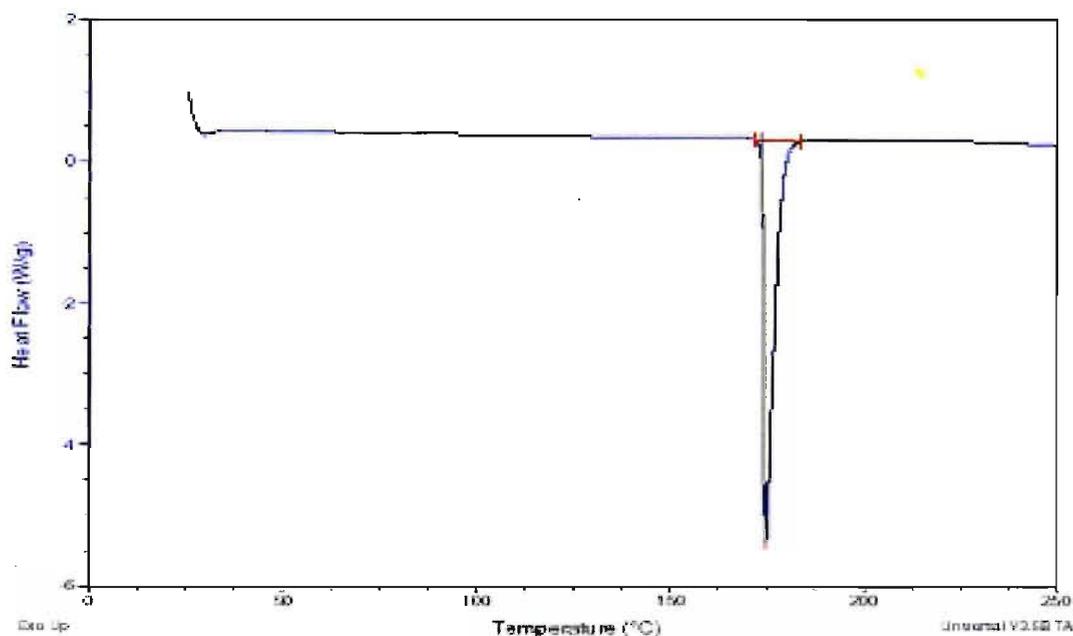


Figura 3-Curva termoanalítica DSC do fármaco lovastatina. O ensaio foi realizado sob atmosfera inerte (N_2) 50 mL/min, $m \approx 2$ mg e $\beta - 10^\circ C/min$.

Tabela 2-Valores médios ($n=5$) obtidos com a análise de pureza do fármaco lovastatina e o desvio padrão observado (DP).

Fármaco	T onset	Ponto de Fusão	Fator de correção	Entalpia KJ/mol	Pureza
lovastatina	170,38°C	172,86°C	8.890	41,41	99,07%
DVR	0,14	0,047	0,042	0,11	0,04

As curvas termoanalíticas DSC das misturas físicas entre lovastatina e os excipientes (Figura 4) mostraram que não houve interações que promovessem deslocamento do pico endotérmico característico do fármaco (Tabela 3).

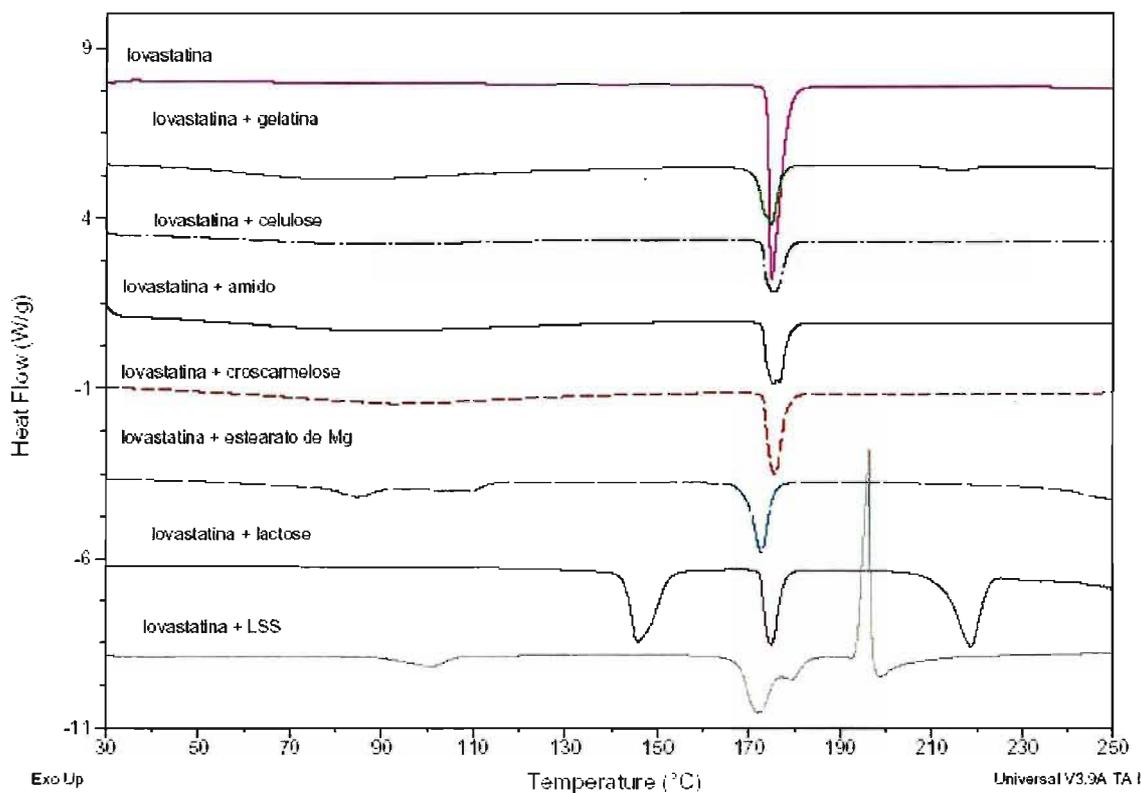


Figura 4-Curvas termoanalíticas DSC referente ao fármaco lovastatina e excipientes em mistura física 1:1. As curvas foram realizadas sob atmosfera inerte (N_2) 50 mL/min, $m \approx 2$ mg e β -10°C/min.

Tabela 3-Dados termodinâmicos obtidos a partir das curvas termoanalíticas das misturas entre o fármaco atenolol e excipientes.

Fármaco/excipientes	$T_{\text{fusão}} (^\circ\text{C})$	$\Delta H_{\text{fusão}} (\text{kJ/mol})$	$T_{\text{onset}} (^\circ\text{C})$
Lovastatina	174,83	106,1	173,63
Lovastatina + Croscamelose	175,63	53,15	172,93
Lovastatina + celulose MC	175,26	40,18	172,84
Lovastatina + Lactose	174,79	48,01	172,40
Lovastatina + Amido	175,28	48,94	172,87
Lovastatina + gelatina	174,62	44,92	171,43
Lovastatina + Estearato Mg	172,71	52,52	169,52
Lovastatina + LSS	171,60	40,19	168,12

A partir dos dados obtidos com os estudos iniciais de caracterização do fármaco lovastatina, foram propostas formulações sob a forma de cápsulas duras. A quantidade necessária de excipientes para cada formulação foi baseada nos valores de densidade aparente e compactada (Tabela 4).

Tabela 4-Valores médios (n=3) de densidade aparente (d_{ap}) e compactada (d_{cp}) e o índice de compressibilidade (Ind_{cp}) (\pm desvio padrão) para a amostra de Lovastatina e os excipientes que foram utilizados na produção das cápsulas contendo o fármaco.

 Materiais	d_{ap}	d_{cp}	Ind_{cp}
Celulose MC pH 101	0,33 \pm 0,02	0,45 \pm 0,02	26,97 \pm 0,02
Lactose malha 200	0,64 \pm 0,01	0,82 \pm 0,01	21,79 \pm 0,01
Amido de milho	0,44 \pm 0,04	0,68 \pm 0,04	35,09 \pm 0,04
Lovastatina	0,20 \pm 0,01	0,34 \pm 0,01	40,02 \pm 0,01

O método (M1), que utiliza 0,5% de tensoativo em sua composição, apesar de promover as condições *sink* satisfatoriamente, isto é, a concentração máxima do fármaco deve ser menor que 15% da solubilidade no meio de dissolução (Abdou, *et. al.*, 2000, Netz & Ortega, 2001, Carstensen, 1998b, Hanson, 1991) não promove a disponibilização mínima de 85% no ensaio realizado com seis unidades do produto referência (Figura 5). Assim, a maior quantidade de tensoativo (1%) possibilita que o método M2 seja empregado na avaliação das cápsulas contendo lovastatina, pois garante que a dissolução não será limitada pela saturação do meio.

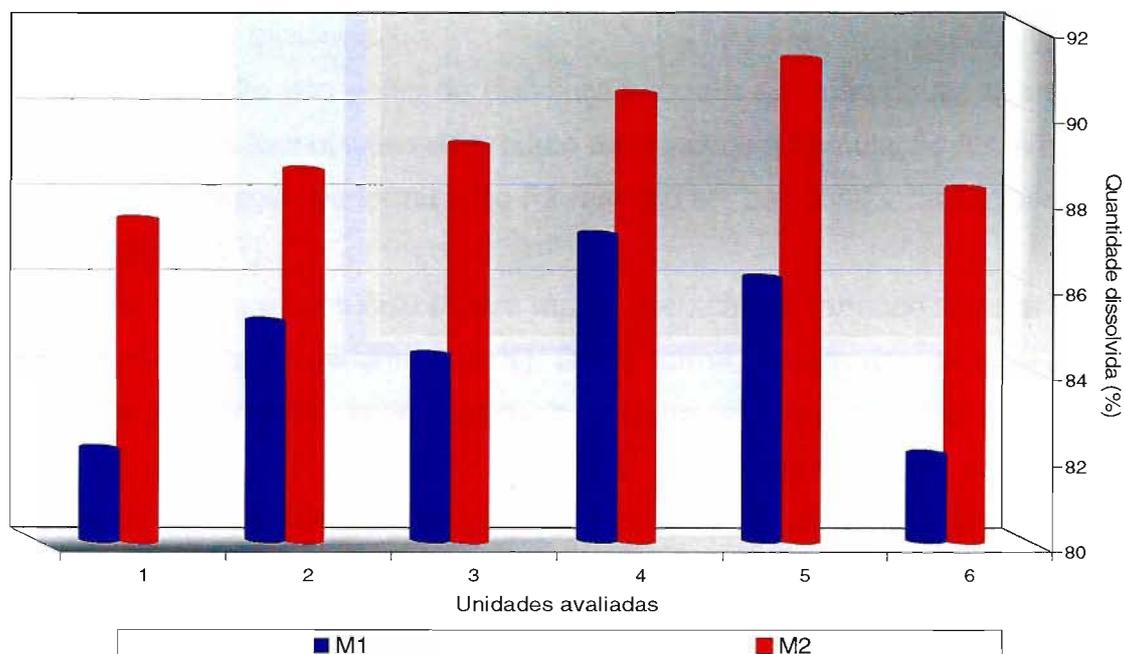


Figura 5-Valores de porcentagem dissolvida (%) obtidos em teste de dissolução do medicamento referência contendo o fármaco lovastatina empregando-se duas diferentes condições M1 e M2, com diferentes concentrações de lauril sulfato de sódio, sob agitação de 50 rpm (aparato 2), temperatura de 37°C e volume de 900 mL.

Os fármacos com reduzida solubilidade são dependentes da presença de tensoativo que promove aumento da solubilidade do fármaco, sendo que semelhante comportamento pode ser esperado *in vivo* com a presença de sais biliares (Nicolaides, *et al.*, 1999).

A avaliação das formulações de lovastatina pelo método de dissolução desenvolvido indica que apenas uma formulação atingiu a liberação mínima de 85% ao final do ensaio. Observando-se a Figura 6 é possível identificar dois padrões distintos entre as formulações testadas. Inicialmente a presença de amido promove uma rápida liberação na ordem de 50% de seu conteúdo devido à rápida absorção de água, processo que ocorre de forma semelhante com o produto referência.

No entanto, após 10 minutos de ensaio a formulação contendo lactose promove uma maior liberação (>70%). Apesar dos diluentes lactose e celulose apresentarem uma rápida captação de água, que promove intumescimento e

desagregação, a lactose dissolve-se em meios aquosos disponibilizando o fármaco com maior eficiência.

A comparação dos perfis de dissolução mostra que não houve diferenças relevantes entre as formulações do produto referência e a formulação F3. A menor velocidade de liberação da formulação F2 resultou em baixo valor de eficiência de dissolução (Figura 7).

Outro fator que contribuiu para a rápida liberação do fármaco lovastatina foi o elevado conteúdo de diluente (>90%). Desta forma, apesar das características hidrofóbicas do fármaco, suas partículas estavam amplamente distribuídas na mistura de pós. Van der Watt & Villiers (1995) observaram semelhante comportamento com formulações contendo furosemida, fármaco com reduzida solubilidade aquosa que, ao aumentar o contato com as partículas do diluente mediante maior cisalhamento do ativo, uma maior velocidade de dissolução foi observada.

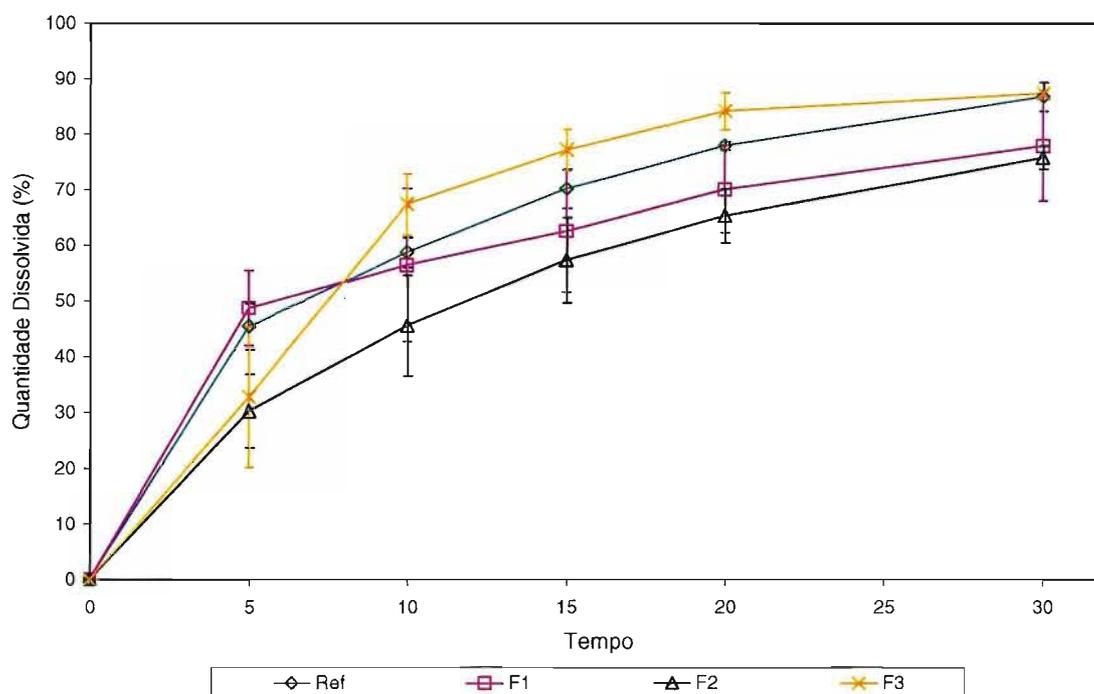


Figura 6-Perfil de dissolução das formulações teste contendo o fármaco lovastatina e o medicamento referência. O ensaio foi realizado em água adicionado de lauril sulfato de sódio 1%, agitação de 50 rpm (aparato 2), volume de meio 900 mL e temperatura de 37°C.

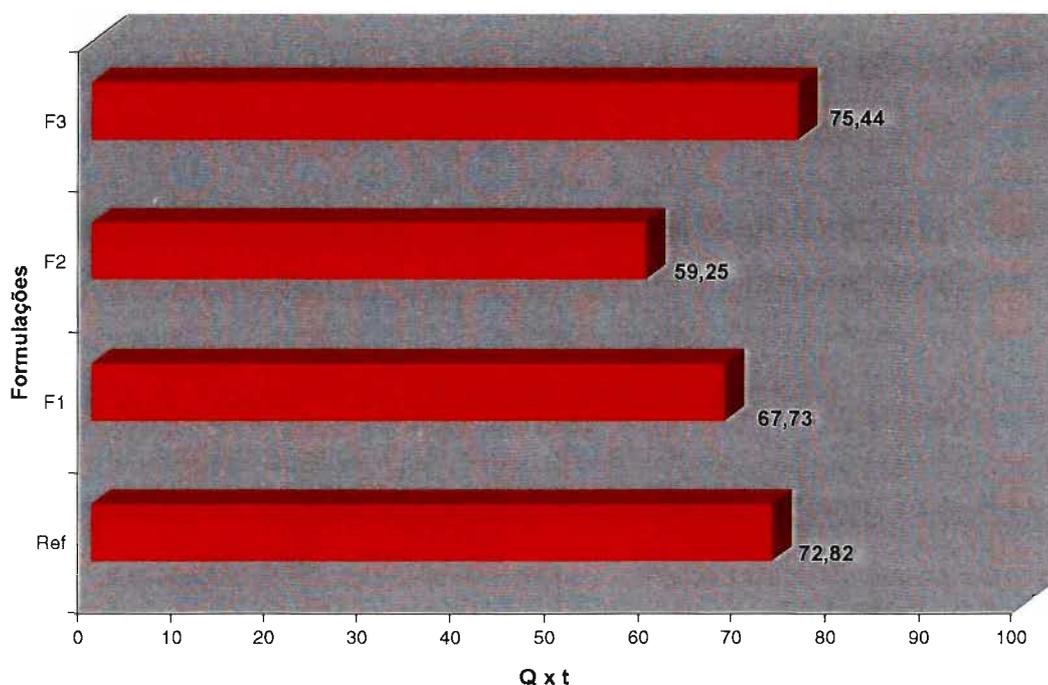


Figura 7-Valores de eficiência de dissolução das formulações teste e referência.

4-CONCLUSÃO

Os ensaios de pré-formulação aqui executados indicaram que a lovastatina é um fármaco de baixa solubilidade e que, portanto, especial atenção deve ser tomada com relação à sua dissolução, uma vez que este seria, então, um fator limitante para sua absorção e conseqüentemente biodisponibilidade, conforme preconizado pelo sistema de classificação biofarmacêutico.

Dentre as formulações avaliadas, aquela constituída por elevada porcentagem de diluente (lactose) promoveu rápida liberação atingindo o requisito mínimo de liberação (85%) em 30 minutos de ensaio, com perfil de dissolução semelhante ao produto referência no mercado.

5-BIBLIOGRAFIA

- 1-ABDOU, H.M, HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution. In: GENNARO, A. R. **REMINGTON'S the science and practice of pharmacy**. 20. ed. New York: Easton Mack, 2000. cap. 32, p. 593-604.
- 2-ABRAHAMSSON, B. Dissolution testing in the development of oral drug products. In: DRESSMAN, J. B., LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment**. New York: Marcel Dekker, 2000. cap. 12, p. 197-228.
- 3-AMIDON, G. L., SHAH, V.P., LENNERNÄRS, H., CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res**, New York, v.12, n. 3, p. 413-419, 1995.
- 4-ARAÚJO, A. A. S, STORPIRTIS, S., MERCURI, L. P, CARVALHO, F.M.S., SANTOS-FILHO, M., MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 260, p. 303–314, 2003.
- 5-BALBACH, S., KORN, C. Pharmaceutical evaluation of early development candidates 'the 100mg approach'. **Int. J. Pharm.**, Amsterdã, v. 275, p. 1-12, 2004.
- 6-BRASIL, Resolução RE nº 483, de 19 de março de 2002. Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (ffsoli). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 20 mar. 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RE483.html> . Acessado em: 20 ago. 2003.
- 7-CARSTENSEN, J. T. Principles of Dissolution. In:___**Pharmaceutical Preformulation**. New York: CRC Press, 1998. cap. 10, p. 185-196. (b)
- 8-CARSTENSEN, J. T. Introduction. In:___**Pharmaceutical Preformulation**. New York: CRC Press, 1998. cap. 1, p. 1-12. (a)

- 9-DESAI, S. R., SHAIKH, M.M., DHARWADKAR, S.R. Thermoanalytical study of polymorphic transformation in fluconazole drug. **Therm. Chim. Acta**, Amsterdã, v. 399 p. 81-89, 2003a.
- 10-DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n. 1, p. 11-21, 1998.
- 11-DRESSMAN, J., BUTLER, J., HEMPENSTALL, J., REPPAS, C. Qual é o futuro do sistema de classificação biofarmacêutico (BCS)? **Pharm. Tech. Edição brasileira**, São Paulo, v.5, n.6, p.28-34, 2001.
- 12-DRESSMAN, J. B. Dissolution testing of immediate release products and its application to forecasting in vivo performance In: DRESSMAN, J. B., LENNERNÄS, H. **Oral Drug absorption-Prediction and Assessment**. New York: Marcel Dekker, 2000. cap. 10, p. 155-181.
- 13-DE MEDEIROS, A. C. D., DE CERVANTES, N, A. B., GOMES, A. P. B., MACEDO, R. O. Thermal stability of prednisone drug and tablets. **J. Therm. Anal. Cal.** Budapeste, v. 64, p. 745-750, 2001.
- 14-FDA-Guidance for industry-Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville: United States Department of Health and Human Services, 2000.
- 15-GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **J. Therm. Anal. Cal.** Budapeste, v. 68, p. 335-357, 2002.
- 16-HANSON, W. A. Theoretical Concepts. In:___-**Handbook of Dissolution Testing**. Eugene: Aster Publishing Corporation, 1991. cap. 2, p. 13-26.
- 17-HUSSAIN, A. S., LESKO, L. J., LO, K. Y., SHAH, V. P., VOLPE, D., WILLIAMS, R. L. The biopharmaceutics classification system: Highlights of the FDA's draft guidance. **Diss. Tech.** New York, v. 11, n.3, p. 16-20, 2004.
- 18-KOROLKOVAS, A., FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 18. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, 2002, 478p.

- 19-NETZ, P. A., ORTEGA, G. G. Fenômenos de Transporte. In:____-**Fundamentos de Físico-química**. Porto Alegre: Artmed, 2002. cap.8, p. 223-245.
- 20-NICOLAIDES, E., GALIA, E., EFTHYMIPOULOS, DRESSMAN, J. B., REPPAS, C. Forecasting the in vivo performance of four low solubility drugs from their in vitro dissolution data. **Pharm. Res.**, New York, v.16, n. 12, p. 1876-1881, 1999.
- 21-NYQVIST, H. Preformulation studies of drug substances for solid dosage forms. **Drug Dev. Ind. Pharm.** New York, v. 12, n. 7, p. 953-968, 1986.
- 22-OLIVEIRA, G. G. G.,FERRAZ, H. G., MATOS, J. S. R. Thermoanalytical study of glibenclamide and excipients. **J. Therm. Anal. Cal.**, v. 79 p. 267–270, 2005.
- 23-STOREY, D. E. The role of dissolution testing in the design of immediate release dosage forms. **Drug Inf. J.**, New York, v. 30, p. 1039–1044, 1996.
- 24-STORPIRTIS, S., OLIVEIRA, P. G., ROGRIGUES, D., MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Rev. Bras. Cien. Farm.** São Paulo. v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999.
- 25-UNITED States pharmacopeia. 26.ed. Rockville: **United States Pharmacopeial Convention**, 2003.
- 26-VAN DER WATT, J. G., VILLIERS, M. M. The effect of mixing variables on the dissolution properties of direct compression formulations of furosemide. **Drug Dev. Ind. Pharm.** New York, v. 21, n. 18, p. 2047-2056, 1995.
- 27-YU, L., CARLIN, A. S. AMIDON, L. G., HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **Inter. J. Pharm.** Amsterdã, v. 270, p.221-227, 2004.
- 28-YU, L. X., AMIDON, G. L., POLLI, J. E., ZHAO, H., MEHTA, M. U., CONNER, D. P., SHAH, V. P., LESKO, L. J., CHEN, M., LEE, V. H. L., HUSSAIN, A. J. Biopharmaceutics classification systems: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharm. Res.**, New York, v.19, n. 7, p.921-925, 2002.
- 29-WITZTUM, J. L. Fármacos utilizados no tratamento de hiperlipoproteinemias. In: HARDMAN, J. G., LIMBIRD, L. E., MOLINOFF, P. B., RUDDON, R. W.,

GILMAN C. G. Goodman and Gilman's A base farmacológica da terapêutica. 9. ed. New York:McGran Hill. 1996, cap. 36, p. 446-482.