



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS**

DANYO MAIA LIMA

**ESTUDO DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS
CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA 25MG E FUROSEMIDA
40MG**

Vitória da Conquista, BA

2015

DANYO MAIA LIMA

**ESTUDO DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS MAGISTRAIS
CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA 25MG E FUROSEMIDA
40MG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biotecnologia, Universidade Federal da Bahia, como requisito
para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.
Orientador: Prof. Dr. Mateus Freire Leite
Universidade Federal da Bahia – UFBA

Vitória da Conquista, BA
2015

Biblioteca Universitária Campus Anísio Teixeira – UFBA

LIMA, Danyo Maia

Estudo de Excipientes para cápsulas magistrais contendo hidroclorotiazida 25mg e furosemida 40mg / Danyo Maia Lima. – 2015.

131 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Freire Leite.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biociências, 2015.

1. Dissolução. 2. Cápsulas. 3. Excipientes. 4. Furosemida.
5. Hidroclorotiazida. I. Universidade Federal da Bahia. Instituto Multidisciplinar em Saúde. II. Leite, Mateus Freire. III. Título.

CDU: 615.014

DANYO MAIA LIMA

**ESTUDO DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS
MAGISTRAIS CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA
25MG E FUROSEMIDA 40MG.**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Biociências
e aprovada em
sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Biociências, Universidade
Federal da Bahia.
Vitória da Conquista – BA, 29 de junho de 2015

Prof. Dr. Mateus Freire Leite
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Anderson Santos Souza
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Gildomar Lima Valásques Júnior
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

À minha mãe, minha eterna inspiração!

AGRADECIMENTOS

Sem dúvidas o melhor momento de escrever a dissertação é o de agradecer! A vontade é de ficar aqui escrevendo por dias e dias, laudas sem fim.

É momento de agradecer, glorificar e reconhecer um Deus, pai, amigo, companheiro e que com certeza gosta muito de mim. Em muitos momentos a vontade de desistir existiu, a tarefa não foi fácil, mas ele estava sempre aqui, me dando força e muitos e muitos empurrõezinhos dizendo “continua que estou aqui do seu lado e não deixarei você cair, jamais!”. Para completar ele coloca ao meu lado as melhores pessoas do mundo e assim, me sinto mais forte a cada dia e as coisas vão acontecendo.

Mainha, minha rainha, tem papel fundamental em tudo na minha vida, é minha guia, minha amiga, meu desabafo e quem mais torceu e quis que esse momento acontecesse. Nada que eu fizer e der a ela será suficiente para demonstrar o meu amor e minha admiração. Painho, meus irmãos, cunhada e sobrinhas fazem os meus dias terem ainda mais sentido, são meu porto seguro, motivo de luta e de perseverança para que possamos a cada dia viver, mais e mais, momentos felizes juntos.

E Gabi? Ah, Gabi! Com você meus dias são bem mais leves, mais prazerosos, mais felizes. Minha companheira, minha namorada, minha mulher! Você é fundamental em minha vida, além de me ajudar (até no laboratório!), me anima, me diverte, me motiva e ainda me deu mais uma família, que bom tê-los perto de mim. Que possamos viver muitas alegrias, como essa, juntos.

Aos meus grandes, verdadeiros e inesquecíveis amigos que a tecnologia permitiu uma reaproximação: Fabinho, Alan, Bia, Gildão, Murilão, Tony, Franco, Diegão, Gildomar e Fabão! Vocês são essenciais em minha vida.

Agradecer ao professor Mateus Freire, que cara fantástico! Não só por ter me dado a carta de aceite para fazer a seleção, nem pelas orientações sobre a pesquisa e a escrita da dissertação, mas por servir de exemplo como cidadão, como pai, esposo e mestre, você fará muita falta a UFBA, pela sua competência e ainda mais pela sua retidão, que Deus o abençoe grandemente.

Agradecer muito a Farmácia Formulize, nas pessoas do Sr. Edilton e Eleide, por me darem oportunidades únicas de entrar no mercado de trabalho e de aprender a cada dia sobre minha profissão. Agradecer a disponibilidade de me liberarem para

as aulas e a realização da pesquisa, além de patrocinarem muitos materiais utilizados para a realização do trabalho. Estender o agradecimento a todos os funcionários e ex-funcionários que só me fazem crescer como profissional e fazem parte do meu dia-a-dia.

Agradecer a toda equipe do laboratório 109, principalmente Thauane, que teve papel importantíssimo na realização da pesquisa, ajudando e muito na realização dos experimentos, com muita competência. Ricardo e Mahala que ajudaram nos testes com cromatografia. E o professor Juliano Amaral, sempre disponível e prestativo com todo seu conhecimento analítico.

Agradecer Franco e sua aluna de IC Larissa de Matos, pela ajuda com os desenhos das estruturas químicas.

Agradecer tia Zorilda pelo auxílio no inglês.

A Universidade Federal da Bahia pelo espaço, equipamentos e materiais cedidos para a realização da pesquisa.

...Eu vou pedir pros anjos cantarem por mim
Pra quem tem fé
A vida nunca tem fim
Não tem fim...

(Marcelo Falcão)

#Fé #Foco #Esperança #PensamentoMuitoPositivo

RESUMO

LIMA, Danyo Maia. Estudo de excipientes para cápsulas magistrais contendo hidroclorotiazida 25mg e furosemida 40mg. 111f. 2015. Dissertação (Mestrado) – Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2015.

O crescimento do setor magistral, evidenciado nos últimos anos, tem exigido mudanças expressivas no controle da qualidade dos produtos manipulados. A dissolução é um fator limitante para a biodisponibilidade dos fármacos no organismo humano. O conhecimento sobre o sistema de classificação biofarmacêutica, aliado a informações sobre as características de cada excipiente, torna possível a escolha e padronização das melhores combinações de adjuvantes para cada fármaco, de forma a se obterem formulações com perfis de dissolução semelhantes aos produtos industrializados. O presente trabalho enfatiza a manipulação de medicamentos diuréticos, utilizados principalmente como anti-hipertensivos. Assim, este estudo tem como principal objetivo, desenvolver, padronizar excipientes e obter o perfil de dissolução comparativo de cápsulas dos medicamentos diuréticos furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg com os seus respectivos medicamentos de referência. Todas as metodologias utilizadas seguiram o preconizado em farmacopéias, dando-se preferência para a brasileira. As matérias-primas foram submetidas a testes de controle de qualidade antes da produção das cápsulas, que também viriam a passar por testes de qualidade. Os ativos foram encapsulados inicialmente em formulações contendo apenas um excipiente, para avaliação da influência de cada adjuvante de forma isolada na dissolução do ativo. Posteriormente, testaram-se diversas combinações de excipientes de forma a se obter o perfil de dissolução mais próximo do medicamento de referência. As formulações finais foram submetidas ao teste de perfil de dissolução comparativo, sendo os resultados comparados através dos modelos dependentes e independentes, seguindo a resolução RDC nº 31/2010. Todas as matérias-primas foram aprovadas nos testes de controle de qualidade, bem como, as cápsulas manipuladas. Nos testes preliminares com a furosemida, nenhum dos excipientes, de forma isolada, possibilitou a obtenção de um perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência, diferente da hidroclorotiazida, que quando manipulada somente com lactose, apresentava perfil de dissolução próximo ao medicamento de referência. Os testes com as diferentes combinações de excipientes obtiveram os melhores resultados para a furosemida com o excipiente 20 (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; croscarmelose 15%; Polissorbato 80 3%; lactose q.s.p. 100%) e para a hidroclorotiazida com o excipiente 9 (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%). Ambas as formulações apresentaram dissolução superior a 85% em 15 minutos, dispensando o cálculo de f_2 , e obedecem a cinética de dissolução de ordem zero, assim como os medicamentos de referência. Os valores de eficiência de dissolução das cápsulas apresentaram-se estatisticamente diferentes dos medicamentos de referência. Os resultados do estudo deixam clara a necessidade de uma correta padronização dos excipientes para obtenção de produtos manipulados de qualidade semelhante aos industrializados.

Palavras-Chave: Manipulação. Dissolução. Cápsulas. Excipientes. Perfil de dissolução.

ABSTRACT

LIMA, Danyo Maia. Study compounding excipients for capsules containing hydrochlorothiazide 25mg and furosemide 40mg. 111f. 2015. Thesis (MS) - Multidisciplinary Health Institute, Federal University of Bahia, Vitoria da Conquista, 2015.

The growth of masterful sector, evidenced in recent years, has required significant changes in the quality control of products handled. The dissolution is a limiting factor for the bioavailability of drugs in the human body. The knowledge of the biopharmaceutical classification system, combined with information about characteristics of each excipient makes possible to select and standardize the best combinations of adjuvants for each drug in order to obtain formulations with dissolution profiles similar to those processed products. This work emphasized the manipulation of diuretics, used primarily as antihypertensives. Therefore, this study aims to develop, standardize excipients and get the comparative dissolution profile of drug capsules diuretic furosemide 40mg and hydrochlorothiazide 25mg to their respective reference medicines. All methodologies followed the recommendations in pharmacopoeia, with preference for the brazilian. The raw materials were subjected to quality control tests before production of the capsules, which also would come to pass quality tests. The assets were initially encapsulated on formulations containing only an excipient, to be evaluated the influence of each adjuvant alone in the dissolution of the asset. Subsequently, several combinations of excipients were tested in order to obtain the closest dissolution profile of the reference product. The final formulations underwent to comparative dissolution profile test and the results compared by the dependent and independent models, following the Resolution CDR n°. 31/2010. All raw materials were approved in quality control testing, as well as engineered capsules. In preliminary tests with furosemide, none of the excipients, in isolation, made possible to obtain a dissolution profile similar to the reference product, different from hydrochlorothiazide that, when manipulated only with lactose, had dissolution profile close to the reference product. The tests with different combinations of excipients obtained the best results with furosemide to the excipient 20 (colloidal silicon dioxide 1%; sodium lauryl sulfate 2%; croscarmellose 15%; Polysorbate 80 3%; lactose e.g. 100%) and to the hydrochlorothiazide with the excipient 9 (magnesium stearate 1%, starch 30%, lactose e.g. 100%). Both formulations showed greater than 85% dissolution at 15 minutes dispensing calculating f_2 , and obey zero order dissolution kinetics, as well as the reference drug. The efficiency values of dissolution of capsules were statistically different from the reference medicines. The study results make clear the need for a proper standardization of excipients to obtain products handled as qualified as industrialized.

Keywords: Manipulation. Dissolution. Capsules. Excipients. Dissolution profile.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DE LITERATURA	03
2.1. Formas farmacêuticas sólidas – cápsulas	03
2.2. Excipientes: aspectos gerais	06
2.2.1. Funcionalidade dos excipientes	08
2.2.1.1. Diluentes	09
2.2.1.2. Antiaderentes, deslizantes e lubrificantes	10
2.2.1.3. Desagregantes ou desintegrantes	11
2.2.1.4. Tensoativos	12
2.2.2. Principais excipientes utilizados na manipulação de cápsulas	12
2.2.2.1. Amido	13
2.2.2.2. Celulose Microcristalina	14
2.2.2.3. Croscarmelose Sódica	15
2.2.2.4. Dióxido de silício colidal	16
2.2.2.5. Estearato de magnésio	16
2.2.2.5. Lactose Monohidratada	17
2.2.2.6. Lauril sulfato de Sódio	18
2.2.2.7. Talco Farmacêutico	19
2.2.2.8. Polissorbato 80 (Tween 80)	20
2.2.3. Segurança dos excipientes	20
2.2.4. Padronização de excipientes para cápsulas no setor magistral	23
2.3. Dissolução: aspectos gerais	24
2.3.1. Fatores que afetam a dissolução	29
2.4. Classificação Biofarmacêutica	33
2.5. Furosemida	36
2.5.1. Mecanismo de ação	37
2.5.2. Indicações e posologia	37
2.5.3. Farmacocinética	38
2.5.4. Interações medicamentosas e efeitos colaterais	39
2.6. Hidroclorotiazida	39
2.6.1. Mecanismo de ação	40
2.6.2. Indicações e posologia	41
2.6.3. Farmacocinética	42
2.6.4. Interações e Efeitos Colaterais	42
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	43
3.1. Justificativa	43
3.2. Objetivos	44
3.2.1. Objetivo Geral	44
3.2.2. Objetivos Específicos	44
4. METODOLOGIA	44
4.1. Controle de qualidade das matérias-primas	44
4.1.1. Ensaio de pureza	45

4.1.2. Ensaio de determinação do teor de furosemida	47
4.1.3. Ensaio de determinação do teor de Hidroclorotiazida	47
4.2. Manipulação das cápsulas de Furosemida 40mg e Hidroclorotiazida 25mg	48
4.2.1. Ativos a serem encapsulados e escolha dos adjuvantes	48
4.2.2. Determinação da densidade dos pós	48
4.2.3. Escolha do invólucro	49
4.2.4. Mistura dos Pós	49
4.2.5. Enchimento de Cápsulas	49
4.3. Avaliação da Qualidade Físico-Química das Cápsulas de Furosemida 40mg e Hidroclorotiazida 25mg.	50
4.3.1. Determinação de Peso Médio	50
4.3.2. Teste de Desintegração	53
4.3.3. Doseamento dos ativos nas cápsulas	53
4.3.3.1. Doseamento da furosemida	53
4.3.3.2. Doseamento da Hidroclorotiazida	54
4.3.4. Uniformidade de conteúdo	54
4.3.4.1. Uniformidade de conteúdo para cápsulas de Furosemida 40mg	54
4.3.4.2. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg	55
4.4. Estudo da Dissolução das Cápsulas de Furosemida 40mg e de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com diferentes excipientes	55
4.4.1 Ensaio de dissolução de cápsulas e comprimidos de Furosemida 40mg	56
4.4.2 Dissolução de cápsulas e comprimidos de Hidroclorotiazida 25mg	56
4.5. Estudo do Perfil de Dissolução Comparativo das Cápsulas de Furosemida 40mg e de Hidroclorotiazida 25mg com seus respectivos comprimidos de referência	56
4.5.1. Análise comparativa entre o perfil de dissolução das cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência	57
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1. Controle de qualidade das matérias-primas	57
5.1.1. Ensaio de pureza	58
5.1.1.1. Amido	58
5.1.1.2. Celulose Microcristalina pH 101	58
5.1.1.3. Celulose Microcristalina pH 102	58
5.1.1.4. Croscarmelose sódica	59
5.1.1.5. Dióxido de silício coloidal	59
5.1.1.6. Estearato de magnésio	59
5.1.1.7. Furosemida	60
5.1.1.8. Hidroclorotiazida	60
5.1.1.9. Lactose mono-hidratada	60
5.1.1.10. Lauril Sulfato de Sódio	60
5.1.1.11. Talco	60
5.1.2. Doseamento da furosemida	61

5.1.3. Doseamento da Hidroclorotiazida	61
5.2. Manipulação das cápsulas de furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg	61
5.2.1. Determinação da densidade das matérias-primas	61
5.2.2. Escolha do invólucro	62
5.2.3. Composição das formulações	63
5.3. Avaliação Físico-química das cápsulas de Furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg	67
5.3.1. Determinação do peso médio das cápsulas contendo furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg	67
5.3.2. Estudos preliminares de dissolução	69
5.3.2.1. Estudos preliminares de dissolução cápsulas de furosemida 40mg	69
5.3.2.2. Estudos preliminares de dissolução de cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg	84
5.3.3. Testes de desintegração	90
5.3.4. Doseamento dos ativos nas cápsulas	90
5.3.4.1. Doseamento de Furosemida nas cápsulas	91
5.3.4.2. Doseamento de hidroclorotiazida nas cápsulas	91
5.3.5. Uniformidade de doses unitárias	92
5.3.5.1. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de furosemida 40mg	92
5.3.5.2. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de hidroclorotiazida 25mg	93
5.3.6. Estudo dos perfis de dissolução comparativos	94
5.3.6.1. Estudo dos perfis de dissolução comparativo entre cápsulas de furosemida 40mg e o medicamento de referência	94
5.3.6.2. Estudo dos perfis de dissolução comparativo entre cápsulas de hidroclorotiazida 25mg e o medicamento de referência	99
6. CONCLUSÕES	103
REFERÊNCIAS	105

LISTA DE ABREVIATURAS

ANFARMAG – Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
ANOVA – Análise de Variância
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMC – Celulose Microcristalina
ECA – Enzima Conversora da Angiotensina
ED – Eficiência de Dissolução
EHL – Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo
FDA – Food and Drug Administration
HAP – Hipertensão arterial Primária
HTZ – Hidroclorotiazida
PA – Pressão Arterial
pH – Potencial Hidrogeniônico
PVC – Cloreto de Polivinil
Q.S.P. – Quantidade Suficiente Para
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - equação que descreve o cálculo do fator de diferenciação (f_1)	27
Equação 2 - equação que descreve o cálculo do fator de diferenciação (f_2)	27
Equação 3 - equação que descreve o cálculo do fator de diferenciação (f_2)	28
Equação 4 - Equação utilizada para calcular o peso médio da cápsulas	51
Equação 5 - Equação utilizada para calcular o desvio padrão relativo (DPR)	51
Equação 6 - Equação utilizada para calcular o desvio padrão (DP)	52
Equação 7 - Equação utilizada para calcular o peso médio das cápsulas vazias	52
Equação 8 - Equação utilizada para calcular o peso teórico das cápsulas	52
Equação 9 - Equação utilizada para calcular a variação teórica máxima e mínima do pó das cápsulas pesadas	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da cápsula de gelatina dura, aberta, pré-fechada e fechada	04
Figura 2 - Características requeridas por um excipiente, comparação com o princípio ativo.	08
Figura 3 - Estrutura molecular do amido	13
Figura 4 - Estrutura molecular da Celulose Microcristalina	14
Figura 5 - Estrutura molecular da Croscarmelose sódica	15
Figura 6 - Estrutura molecular do dióxido de silício coloidal	16
Figura 7 - Estrutura molecular do estearato de magnésio	17
Figura 8 - Estrutura molecular da Lactose Monohidratada	18
Figura 9 - Estrutura molecular do Lauril Sulfato de Sódio	19
Figura 10 - Estrutura molecular do Tween 80	20
Figura 11 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica	34
Figura 12 - Estrutura química da Furosemida	36
Figura 13 - Estrutura química da Hidroclorotiazida	40
Figura 14 - Curva padrão da Furosemida com solvente tam-pão fosfato pH 5,8	70
Figura 15 - Perfil de dissolução do medicamento de referência Lasix [®] (Furosemida 40mg)	70
Figura 16 - Perfis de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com excipientes isolados em comparação com o medicamento de referência	72
Figura 17 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 11 em comparação com o medicamento de referência	75
Figura 18 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 12 em comparação com o medicamento de referência	76
Figura 19 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 13 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 11	77
Figura 20 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 14 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 13	78
Figura 21 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 15 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 14	79
Figura 22 - Formação de aglomerado de pó no fundo da cuba de dissolução.	79
Figura 23 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 17 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 14	80
Figura 24 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 18 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 11	81

Figura 25 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 19 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 15	82
Figura 26 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 20 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 19	83
Figura 27 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 21 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 20	84
Figura 28 - Curva padrão de Hidroclorotiazida com solvente ácido clorídrico 0,1M	85
Figura 29 - Perfil de dissolução do medicamento de referência Clorana [®] (Hidroclorotiazida 25mg)	85
Figura 30 - Perfis de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com excipientes isolados em comparação com o medicamento de referência	86
Figura 31 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 9) em comparação com o medicamento de referência	88
Figura 32 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 10 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 9.	89
Figura 33 - Curva padrão da Furosemida com solvente hidróxido de sódio 0,1M	91
Figura 34 - Curva padrão da hidroclorotiazida com solvente hidróxido de sódio 0,1M	92
Figura 35 - Perfil de dissolução comparativo das cápsulas de furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 20 com o medicamento de referência.	95
Figura 36 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 9 (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%) em comparação com o medicamento de referência.	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Volume das cápsulas duras	05
Tabela 2 - Categorização dos excipientes conforme suas funções farmacotécnicas	09
Tabela 3 - Exemplos de excipientes utilizados para manipulação de cápsulas	13
Tabela 4 - equações dos modelos cinéticos	28
Tabela 5 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.	51
Tabela 6 - valores de condutividade da celulose microcristalina pH101	58
Tabela 7 - valores de condutividade da celulose microcristalina pH101	59
Tabela 8 - valores de massa, volume e densidade das matérias-primas.	62
Tabela 9 - composição das cápsulas de furosemida 40mg	64
Tabela 10 - composição das cápsulas de hidroclorotiazida 25mg	66
Tabela 11 - Peso médio das cápsulas de furosemida 40mg	68
Tabela 12 - Peso médio das cápsulas de hidroclorotiazida 25mg	69
Tabela 13 - Uniformidade de conteúdo para cápsulas de furosemida 40mg	93
Tabela 14 - Uniformidade de conteúdo para cápsulas de hidroclorotiazida 25mg	94
Tabela 15 - Porcentagem de furosemida dissolvida em função do tempo para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência.	96
Tabela 16 - Coeficientes de correlação linear (r) e relação de variância maior e menor (F) obtido através de linearização do perfil de dissolução cápsulas contendo furosemida e os comprimidos de referência.	97
Tabela 17 - velocidade de dissolução (Ks), a meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 80% ($T_{80\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de furosemida.	98
Tabela 18 - Eficiência de dissolução para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência contendo furosemida 40mg	98
Tabela 19 - Porcentagem de Hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência.	100
Tabela 20 - Coeficientes de correlação linear (r) e relação de variância maior e menor (F) obtido através de linearização do perfil de dissolução cápsulas contendo hidrolorotiazida e os comprimidos de referência.	101
Tabela 21 - velocidade de dissolução (Ks), meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 60% ($T_{60\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de hidroclorotiazida.	101
Tabela 22 - Eficiência de dissolução para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência contendo hidroclorotiazida 25mg	102

1. INTRODUÇÃO

A atividade farmacêutica, na preparação artesanal de medicamentos, existe há séculos (ALVES et al., 2009), porém, na década de 50, após a 2ª Guerra Mundial, o advento da indústria farmacêutica provocou o desaparecimento quase completo da atividade magistral (BUURMA et al., 2006).

A partir da década de 90, é registrado, novamente, um crescimento nesse setor, porém, com a manipulação restrita de formulações que atendiam poucas das especialidades médicas, em especial a dermatologia. Somente com a entrada do medicamento genérico no mercado, o segmento amplificou para o atendimento de praticamente todas as categorias de fármacos, com a manipulação de um grande número de medicamentos (SILVA; FILHO; MENDONÇA, 2006).

Com isso, nos últimos anos, poucos setores da economia passaram por uma expansão tão grande e rápida como o de farmácias de manipulação. Tal fato pode ser bem evidenciado pelo aumento do número de estabelecimentos, de profissionais empregados e de fórmulas dispensadas, sendo que as farmácias magistrais representam uma importante fonte econômica no mercado brasileiro, correspondendo a 8% do faturamento de todo setor farmacêutico (AGUIAR et al., 2010).

Existe, no Brasil, cerca de 8278 farmácias magistrais, e aproximadamente cerca de 20000 farmacêuticos trabalhando nessas farmácias, sendo que hoje o segmento magistral é um dos maiores empregadores deste profissional no país (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2015).

Segundo Brasil (1973), a farmácia magistral é uma prática farmacêutica de manipulação de fórmulas magistrais, medicamentos, insumos farmacêuticos dentre outros; sua ascensão é devida, principalmente, ao atendimento de forma específica a necessidade terapêutica de cada paciente, fato que a indústria farmacêutica não consegue praticar devido seu tipo de produção em larga escala (THOMPSON, 2006).

Esse crescimento do setor magistral exigiu mudanças expressivas no controle da qualidade dos produtos manipulados. Com isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em abril de 2000 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 33/00 que regulamentava as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. Essa legislação sofreu ao longo dos anos diversas

mudanças e adequações, culminando na publicação da Resolução RDC nº 67 de 2007 que fixou os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais das farmácias (BRASIL, 2007).

Diversos são os estudos publicados que verificam a qualidade de cápsulas produzidas em farmácias de manipulação, e os resultados têm demonstrado que é possível produzir em escala magistral medicamentos com qualidade e segurança comprovada. Entretanto, são necessários mais estudos que possibilitem a padronização tanto de procedimentos relacionados à manipulação, bem como de constituintes das formulações.

As cápsulas de gelatina dura representam a forma farmacêutica sólida mais amplamente produzida pelas farmácias, e requerem em sua formulação excipientes que permitam facilitar o processo de manipulação, aumentar a estabilidade do produto, bem como melhorar a biodisponibilidade do fármaco a ser encapsulado (COUTO; TAVARES, 2011).

A dissolução pode ser definida, de forma simplificada, como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para a absorção pelo organismo, sendo assim, limitante para a biodisponibilidade do mesmo, ao nível de organismo humano (MARCOLONGO, 2003; SANTOS, 2012). Biodisponibilidade trata-se da velocidade e a extensão no qual um fármaco ou seu grupamento terapêutico é absorvido a partir da forma farmacêutica, ficando disponível no seu sítio de ação (FERREIRA, 2008).

Os excipientes incorporados na formulação podem influenciar significativamente na velocidade de dissolução de fármacos (AULTON, 2005). No entanto, em função da grande demanda por medicamentos na forma de cápsula e das dificuldades de realização de ensaios de qualidade das matérias-primas e produto acabado, *in loco*, muitas farmácias de manipulação não selecionam excipientes adequados à formulação, sendo muitos deles incompatíveis com o fármaco, comprometendo o que é mais relevante, a ação farmacológica (FRAZON; SILVESTRIN, 2010).

Com o intuito de otimizar os estudos de biodisponibilidade, Amidon et al. (1995), classificaram os fármacos com base nas propriedades fundamentais que governam a absorção dos fármacos, principalmente permeabilidade e solubilidade, que representam fenômenos limitantes da sua ação terapêutica.

São poucos os estudos publicados que tratam da padronização de excipientes para manipulação de cápsulas de ativos específicos. Grande parte dos trabalhos comparam os perfis de dissolução dos produtos manipulados com medicamentos similares e genéricos, entretanto não discutem sua composição em nível de excipientes.

Desta forma, são necessários estudos que permitam avaliar a influência dos diferentes excipientes nos perfis de dissolução de cápsulas magistrais, de modo que possam ser sugeridas de forma padronizada formulações que propiciem uma melhor dissolução do fármaco e conseqüentemente uma absorção mais favorável a sua ação.

O presente trabalho enfatizou a manipulação de medicamentos diuréticos, utilizados principalmente como anti-hipertensivos, lembrando que entre os agravos cardiovasculares de maior prevalência, destaca-se a Hipertensão Arterial (HA), condição clínica de natureza multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de Pressão Arterial (PA), que elevam o risco de danos em órgãos-alvo, como coração, rins e cérebro (BEZERRA et al., 2010).

A Hidroclorotiazida tem sido amplamente utilizada dentro da classe dos diuréticos tiazídicos, drogas de escolha para a maioria dos pacientes portadores de hipertensão arterial primária (HAP), doença crônica com alta prevalência nacional e mundial e elevado custo para a sociedade, sobretudo, devido a suas complicações (CORREA et al., 2005). Vem sendo prescrita em associação ou não a outra classe de anti-hipertensivos, em doses que variam de 12,5 a 100 mg, por via oral.

A furosemida trata-se de uma benzosulfonamida, pertencente ao grupo dos diuréticos de alça, sendo incluída entre os diuréticos mais eficazes disponíveis, não apresentando sua utilização limitada pelo desenvolvimento de acidose (KATZUNG, 2005). Normalmente é utilizada por via oral em doses que variam de 20 a 80 mg.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Formas farmacêuticas sólidas – cápsulas

Historicamente, a via de administração mais comum, e convenientemente utilizada para a administração de fármacos é a oral. Durante os anos 80, mais de dois terços do mercado farmacêutico mundial consistiam de medicamentos

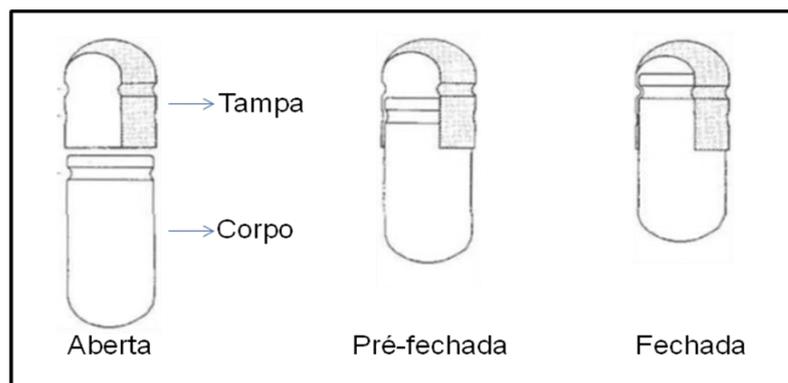
administrados oralmente e, mais de 85% eram representados pelas preparações farmacêuticas orais sólidas de diversos tipos, como pós, grânulos, cápsulas e comprimidos (DELUCIA, 2014).

Dentre as preparações orais sólidas, destacam-se como de ampla difusão, as cápsulas, que podem ser definidas como preparações farmacêuticas constituídas de invólucros de natureza, forma e dimensões variadas, contendo substâncias medicinais sólidas, pastosas ou líquidas (PRISTA et al, 2003).

As cápsulas gelatinosas são invólucros gelatinosos ocos de forma esférica, ovoide ou cilíndrica, corados ou não. São preparadas com gelatina, adicionada ou não de substâncias emolientes como glicerina e sorbitol, as quais podem modificar sua consistência, assim sendo classificadas em duras ou mole (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2007).

A cápsula gelatinosa dura é a forma oral mais utilizada na farmácia de manipulação. Tais invólucros apresentam duas partes desmontáveis, o corpo e a tampa, conforme mostrado na Figura 1. Na manipulação as duas partes são separadas, o corpo é preenchido com o pó e, então, a tampa é recolocada. Cápsulas de tamanho 000 (maior) a 5 (menor) são comercialmente disponíveis para uso humano, diferenciando entre si na capacidade volumétrica interna, conforme Tabela 1 (THOMPSON, 2006).

Figura 1 - Estrutura da cápsula de gelatina dura, aberta, pré-fechada e fechada



Fonte: DUTRA, 2012. Adaptado.

Tabela 1 - Volume das cápsulas duras

Nº da cápsula	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume (mL)	1,40	0,95	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Fonte: ANSEL, 2007.

O preparo das cápsulas em escala magistral envolve os seguintes processos (LE HIR, 1997; THOMPSON, 2006):

- Determinação do volume aparente dos pós e escolha do tamanho das cápsulas suficiente para acondicionar todo o pó;
- Pesagem de todos os constituintes da formulação, tanto ativos, como excipientes;
- Mistura dos pós, a fim de se obter uma distribuição homogênea dos constituintes do pó, o que é essencial para obtenção de doses uniformes em diversas formas farmacêuticas;
- Moagem e/ou Tamisação do pó com a finalidade de se obter uma uniformidade no tamanho das partículas a serem encapsuladas, sendo que, se todo o pó se apresentar com tamanho de partícula adequado para encapsulação, esta etapa pode ser opcional.
- Enchimento das cápsulas; sendo que para este processo podem existir diversas técnicas, utilizando diversos modelos de encapsuladoras, manuais, semiautomáticas e/ou automáticas.

A facilidade no preparo, proporcionada pela possibilidade da mistura de pós poder ser encapsulada sem envolver processos prévios de granulação ou compressão, aliada à possibilidade de preparação de um pequeno número de unidades posológicas e do acondicionamento de uma combinação de agentes terapêuticos, por lote, faz com que a cápsula seja a forma farmacêutica de escolha para o preparo de medicamentos individualizados (AULTON, 2005).

Embora as cápsulas gelatinosas duras sejam relacionadas como uma forma farmacêutica simples, o desenvolvimento de formulações para cápsulas pode representar significantes desafios ao formulador. Por exemplo, a seleção dos adjuvantes necessários para o preenchimento da cápsula; problemas tais como compatibilidade dos componentes; mistura dos pós; e fluidez dos pós são

frequentemente observados e precisam ser levados em consideração durante o desenvolvimento das formulações (GUO et al., 2002).

A habilidade para medir com acurácia volumes precisos de um pó ou granulado e a habilidade de transferir tais sólidos para os invólucros das cápsulas são fatores determinantes na variação de peso e para o grau de uniformidade de conteúdo. A complexa relação entre os parâmetros de formulação (ex. tipos e quantidades de excipientes, tamanho de cápsulas, etc) e as medidas de desempenho (ex. uniformidade de conteúdo e taxa de dissolução) determina a necessidade da avaliação laboratorial da formulação. Caso os testes laboratoriais realizados não sejam satisfatórios, a formulação deve então ser repensada (FERREIRA, 2008).

2.2. Excipientes: aspectos gerais

O termo excipientes vem da palavra latina *excipiens*, participio presente do verbo *excipere* que significa receber, para reunir, para tirar. Assim como muitas drogas, os excipientes podem ser derivados a partir de origem natural ou são sintetizados quimicamente ou por outros meios. Atualmente mais de mil substâncias são empregadas como adjuvantes, sendo que eles variam de moléculas orgânicas e inorgânicas simples, altamente caracterizados, até materiais altamente complexos de difícil caracterização (PIFFERI; RESTANI, 2003; KATDARE; CHAUBAL, 2006).

Essas substâncias podem ser classificadas em três tipos de acordo com a origem: animal, como a gelatina e a lactose; vegetal, como a celulose e os açúcares; sintéticos, como o polietilenoglicol, polissorbatos e povidona (ARAUJO; BORIN, 2012).

Preparações sólidas como pós, grânulos, cápsulas e comprimidos convencionais, produtos simplificados do ponto de vista tecnológico, contêm diferentes excipientes, exercendo funções variadas. Até pouco tempo atrás, excipientes eram conceituados apenas como componentes simples, química e farmacologicamente inertes, empregados para diluir os fármacos, facilitar a administração e proteger o ativo, isto é, como auxiliares nas preparações (FATHIMA et al., 2011).

Embora inertes por definição, excipientes utilizados em formulações farmacêuticas podem exercer um grande impacto na biodisponibilidade substância

ativa. A magnitude deste efeito irá depender das características do fármaco e da quantidade e propriedades dos excipientes. A maioria dos fármacos administrados oralmente requer uma formulação com excipientes que permitam uma administração adequada para facilitar o processo de manipulação do produto e aumentar a estabilidade da formulação (JACKSON et al., 2000).

Assim, excipientes, anteriormente vistos como simples substâncias facilitadoras da administração e estabilizadoras da preparação, são considerados, hoje, constituintes essenciais que garantem o desempenho, a segurança do medicamento e a obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objetos de importantes considerações durante a fase de pré-formulação (PIFFERI; RESTANI, 2003).

O recente reconhecimento do papel essencial dos excipientes vem sendo acompanhado pela área da legislação farmacêutica de diversos países que, além da elaboração de “*guidelines*” específicos, buscam uniformizar as monografias que fazem parte das Farmacopéias. Os principais fatores que contribuíram para a evolução no conceito e na regulamentação dos excipientes foram a criação de seções específicas para os excipientes no “*National Formulary*”, a inclusão de monografias na “*United States Pharmacopeia*” (USP/NF), a criação do IPEC em 1991 e a publicação do “*Handbook of Pharmaceutical Excipients*” (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Atualmente, há um grande interesse na “harmonização” internacional dos padrões aplicados aos excipientes. Isso se deve ao fato da indústria farmacêutica ser multifuncional, visto que as grandes companhias estão instaladas em vários países e seus produtos são vendidos em todo o mundo e, em geral, a aprovação desses produtos precisa ser feita em cada um dos países (ANSEL et al., 2000).

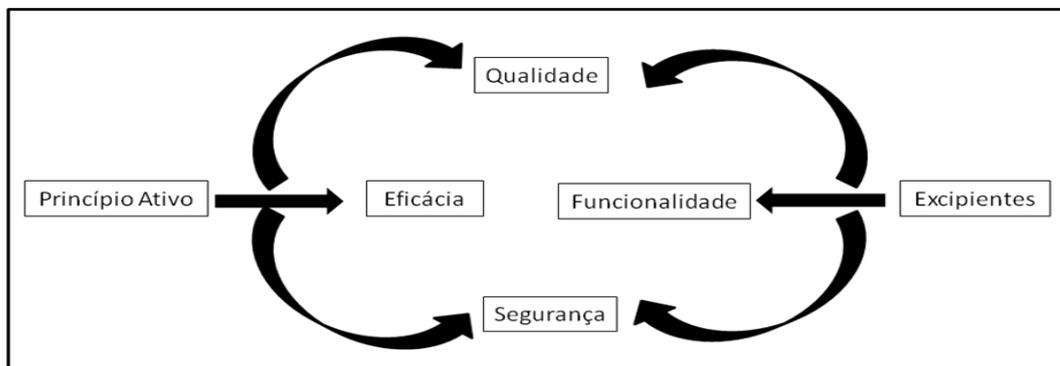
No que tange às farmácias magistrais, no Brasil, a Resolução RDC 67/2007 que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, traz em seu anexo I, que os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com fundamentos técnicos científicos.

2.2.1. Funcionalidade dos excipientes

O objetivo de um desenvolvimento de uma nova formulação é disponibilizar para o organismo em uso do medicamento a quantidade exigida, na velocidade correta e de forma consistente dentro de um lote, ou de lote a lote, e ao longo de todo o período de prateleira do produto. Assim, para uma dada formulação e processo, devemos compreender a variabilidade das matérias-primas e as suas funções e interações para definir o processo (PATEL; SHAH; UPADHYAY, 2011).

No conceito atual, os excipientes não podem ser considerados apenas suportes para o princípio ativo, podendo-se dizer que são muito mais que “o açúcar da pílula”, sendo então considerados como componentes funcionais essenciais para uma formulação farmacêutica moderna. Na figura 2 podemos comparar os três requisitos essenciais dos princípios ativos e dos excipientes.

Figura 2 - Características requeridas por um excipiente, comparação com o princípio ativo.



Fonte: o autor.

Um excipiente ao invés de ser eficaz, deve ser funcional, sendo que esta funcionalidade pode ser entendida como a apresentação de propriedades físico-químicas, físicas e biofarmacêuticas apropriadas, sendo esta a garantia de que exercerá sua função de forma adequada (PIFFERI; SANTORO; PEDRANI, 1999).

Durante a produção de formas farmacêuticas sólidas, as propriedades dos excipientes podem refletir em diversos parâmetros do material semi elaborado, como a compressibilidade, fluidez, escoamento, uniformidade de enchimento e homogeneidade da mistura. Como consequência, atributos de qualidade dos produtos acabados, como dureza, friabilidade, uniformidade de conteúdo,

desagregação e velocidade de dissolução, serão afetados, comprometendo a biodisponibilidade do fármaco (ANSEL, 2007; THOMPSON, 2006).

Os excipientes farmacêuticos, segundo suas funções farmacotécnicas, podem ser agrupados em categorias, conforme demonstrado na Tabela 2. Lembrando que um excipiente pode exercer mais de uma função, a depender da forma farmacêutica e da quantidade utilizada.

Tabela 2 - Categorização dos excipientes conforme suas funções farmacotécnicas

Categoria 1 – Exercem influência na estabilidade			
<i>Química</i>	<i>Microbiológica</i>	<i>Física</i>	
Antioxidantes	Conservantes	Tensoativos	
Complexantes		Viscosantes	
Tamponantes		Eletrólitos	
Modificadores de pH		Coloides hidrófilos	
Categoria 2 – Exercem influência na preparação			
Desintegrantes	Agentes modificadores de liberação,		
Superdesintegrantes	como, gomas, polímeros acrílicos,		
Tensoativos	derivados da celulose, do poli (óxido de etileno) e outros		
Categoria 3 – Exercem influência na preparação			
Comprimidos e cápsulas – diluentes, aglutinantes, lubrificantes, absorventes, agentes de revestimento, plastificantes, modificadores de liberação		Géis – viscosantes	
		Soluções – solventes e cossolventes	
		Emulsões – emulsificantes e viscosantes	
		Suspensões – suspensores	
Categoria 4 – Funções variadas			
Molhantes	Levigantes	Intermediários	Corantes
Edulcorantes	Flavorizantes	Isonizantes	Veículos

Fonte: Villanova; Sá, 2009.

2.2.1.1. Diluentes

Os diluentes são os excipientes responsáveis por fornecer o volume necessário para a formulação sendo, por muitas vezes, utilizados em maior

proporção (%p/p) em massa de uma forma farmacêutica. Diferentes substâncias têm sido empregadas como diluentes e a escolha destes é fundamental para a estabilidade dos fármacos, além disso, sua natureza (hidrosssolúvel, hidrofílica ou hidrofóbica) e a quantidade empregada na preparação, podem influenciar, de forma determinante, a velocidade de dissolução dos ativos (FIGUEIREDO, 2012).

Os diluentes desempenham papel essencial na liberação do fármaco, sendo que tal efeito é pronunciado nos casos de fármacos muito potentes, isto é, aqueles administrados em baixas doses. Os diluentes apresentam comportamento diferenciado na presença de água, podendo sofrer solubilização (hidrosssolúveis) ou intumescimento (hidrofílicos), além dos diluentes hidrofóbicos que não se solubilizam em meio aquoso e podem formar grumos no meio (SWARBRICK, 2007).

Na manipulação de cápsulas em farmácias magistrais, o uso de diluentes nem sempre é necessário, visto que, em muitos casos, o volume dos princípios ativos é suficiente para preencher todo o espaço das cápsulas (SANTOS, 2007).

Segundo Santos (2007), para que uma substância possa ser utilizada como diluente precisa possuir algumas características fundamentais:

- ser atóxico;
- estar disponível comercialmente;
- possuir baixo custo;
- não deve possuir contra indicações (ex: sacarose), ou devido a presença de algum componente (ex: sódio) serem contra indicados para algum segmento da população;
- ser fisiologicamente inerte;
- não podem apresentar contaminação microbiológica;
- não devem adsorver ou formar complexos com o fármaco;
- não devem diminuir a velocidade de dissolução dos ativos;
- não devem interagir com o invólucro.

2.2.1.2. Antiaderentes, deslizantes e lubrificantes

Tanto comprimidos quanto as cápsulas requerem adição de lubrificantes em suas formulações para reduzir o atrito entre o pó e as superfícies dos equipamentos de produção durante o processo de preparação, dessa forma permitindo que o processo produtivo ocorra de maneira satisfatória (KALÁSZ; ANTAL, 2006).

Os deslizantes favorecem o fluxo pela diminuição da fricção entre os grânulos, atuando por interposição entre as partículas do granulado e formação de uma camada protetora que reduz a fricção e a tendência a adesão, por preencher a superfície rugosa dos grânulos uniformizando a superfície. Os antiaderentes e os lubrificantes são mais utilizados na produção de comprimidos, e evitam a aderência dos grânulos nos punções e reduzem a fricção entre as partículas durante a compressão, respectivamente (SOARES; PETROVICK, 1999).

Na maioria das vezes, tais excipientes possuem natureza hidrofóbica, sendo que sua adição nas formulações pode influenciar de maneira negativa a velocidade de dissolução, pois retarda a molhabilidade do fármaco, conseqüentemente podem vir a diminuir a absorção gastrointestinal dos mesmos, bem como suas biodisponibilidades (BONAMICI, 2009).

2.2.1.3. Desagregantes ou desintegrantes

Os desagregantes ou desintegrantes são adicionados às formulações visando facilitar a desagregação do conteúdo das cápsulas e dos comprimidos, em partículas primárias quando em contato com a água. Assim, promovem um aumento da área superficial, propiciando a dissolução. Quando o conteúdo de uma cápsula falha ao se desintegrar, pode resultar em uma diminuição em sua dissolução, com conseqüente diminuição na taxa de absorção e biodisponibilidade (AUTON, 2005).

Os desintegrantes podem desempenhar suas funções baseados mecanismos diferentes: intumescência em contato com líquidos aquosos, o que favorece a separação das partículas e incrementa a superfície de contato; dissolução em água, formando canalículos que facilitam a penetração dos fluidos na forma farmacêutica; formação de gases (dióxido de carbono) em contato com a água (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2006).

Atualmente, a indústria farmacêutica dispõe de desintegrantes cada vez mais efetivos por apresentarem poder de desagregação muito rápido, aumentando em várias vezes a área superficial de contato com o líquido, sendo estes produtos conhecidos como superdesintegrantes (amido glicolato, croscarmelose, etc.) e bastante utilizados em formulações contendo fármacos de baixa solubilidade, possibilitando um aumento de sua biodisponibilidade (EVANGELISTA, 2010).

2.2.1.4. Tensoativos

Os tensoativos, ou agentes molhantes, são utilizados para aumentar a molhabilidade dos pós insolúveis em água, inclusive os fármacos. Aumentam o contato do fármaco com o meio, através da diminuição da tensão superficial pó/água, o que contribui para um aumento da solubilidade aquosa de vários fármacos pouco solúveis em água (FIGUEIREDO, 2012).

O aumento da solubilidade também está relacionado ao efeito de solubilização micelar. No caso de cápsulas, o contato da massa encapsulada com os líquidos gastrintestinais é aumentado e a tendência a agregação de partículas hidrofóbicas nos fluidos é diminuída (AULTON, 2005).

É importante salientar, que o tensoativo pode alterar a integridade e a funcionalidade de uma membrana, aumentando a penetração e absorção de fármacos, o que nem sempre é vantajoso, principalmente no caso de ativos com estreita margem de segurança entre dose máxima tolerada e mínima efetiva (baixo índice terapêutico). Além disso, pode acontecer a incorporação do ativo em micelas não absorvíveis com conseqüente diminuição da absorção. Desta forma, fica claro que a utilização de tensoativos, deve acontecer somente em formulações com ativos de baixa solubilidade, onde a velocidade de dissolução é etapa limitante do processo de absorção (CHOWDARY; MANJULA, 2000).

2.2.2. Principais excipientes utilizados na manipulação de cápsulas

Comercialmente, é disponibilizada uma grande quantidade de excipientes para serem utilizados nos processos de fabricação de cápsulas magistrais, sendo que a escolha dos mais adequados para determinada fórmula deve basear-se nas características dos princípios ativos contidos em formas farmacêuticas, bem como, na possibilidade de interação destas substâncias com os excipientes. A Tabela 3 mostra alguns dos excipientes de acordo com suas funções.

Tabela 3 - Exemplos de excipientes utilizados para manipulação de cápsulas

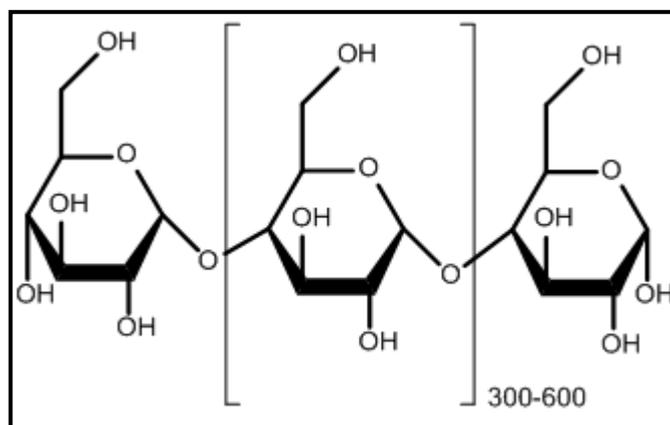
Função	Exemplo
Diluyente	Lactose, fosfato de cálcio tribásico, amido, manitol, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, sorbitol, sacarose, glicose, etc.
Desintegrante	Amido, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico, crospovidona, etc.
Antiaderente	Estearato de magnésio, talco, amido, celulose, dióxido de silício coloidal, etc.
Tensoativos	Lauril sulfato de sódio, docusato sódico, polissorbatos 20, 60, 80, etc.

Fonte: Brasil, 2012

2.2.2.1. Amido

Usado como diluyente, agente desagregante e/ou antiaderente (3 a 15%), trata-se de um polissacarídeo (Figura 3) de origem vegetal, extraído de cereais, constituído de amilose e amilopectina, sendo que a porcentagem de cada um pode variar de acordo com a fonte de extração: batata, mandioca ou milho. Apresenta baixa densidade e, por ser coesivo, tem baixa propriedade de fluxo. Apresenta-se como pó fino, branco, inodoro e insípido (PESSANHA, 2012).

Figura 3 - Estrutura molecular do amido



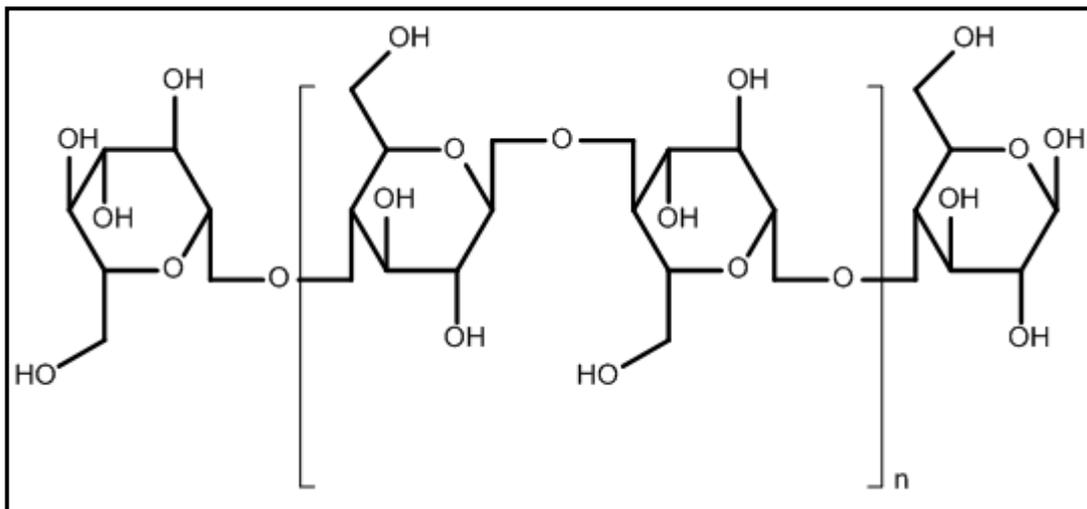
Fonte: o autor.

O amido de milho é o diluente mais utilizado pelas indústrias farmacêuticas e farmácias magistrais, devido, principalmente, seu baixo custo e boa compatibilidade. O amido é um material hidrofílico que pode sofrer certo grau de gelatinização no meio fisiológico. Atualmente, existem derivados do amido obtidos por modificações físicas ou químicas que apresentam melhorias nas capacidades de compressão, fluxo e capacidade de desagregação.

2.2.2.2. Celulose Microcristalina

A Celulose Microcristalina (CMC) (figura 4) é obtida da purificação da celulose em pasta, a qual é proveniente do material fibroso das plantas. Apresenta-se como um pó cristalino branco, inodoro, insípido, praticamente isenta de contaminantes orgânicos e inorgânicos.

Figura 4 - Estrutura molecular da Celulose Microcristalina



Fonte: o autor.

Existem diferentes especificações para este excipiente, as quais diferem entre si no tamanho médio de partícula e conteúdo de umidade. A celulose microcristalina, com partículas compreendidas entre 50 μ m (PH-101, na forma de pó) e 100 μ m (PH-102, na forma de grânulos), se mostra mais adequada como diluente de cápsulas (MARTINS, 2014).

A CMC pode ser utilizada como diluente único de uma formulação, nos casos onde o fármaco ocupe mais de 80% p/p da preparação, sendo normalmente utilizada

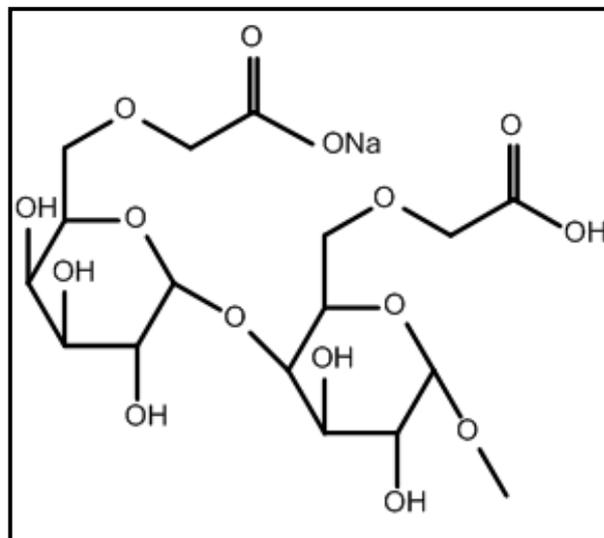
em até 30% p/p para não comprometer a dissolução. Além de hidrofílica, apresenta boa propriedade de fluxo, sendo, muitas vezes, dispensada a utilização de antiaderentes (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Quando comparada com outros excipientes, a celulose microcristalina apresenta alto custo. Portanto, pode ser usada em combinação com outros excipientes mais baratos, tais como: lactose, manitol, amido, entre outros (FIGUEIREDO, 2012).

2.2.2.3. Croscarmelose Sódica

A croscarmelose sódica (Figura 5) é um derivado da celulose obtido pela reação da celulose alcalina com o monocloroacetato de sódio. Apresenta-se como um pó branco ou branco acinzentado, inodoro, higroscópico e é insolúvel em água, praticamente insolúvel em acetona, etanol e tolueno. É uma substância muito utilizada na indústria farmacêutica especialmente em formulações orais, onde é utilizada como desagregante em cápsulas, comprimidos e grânulos (ALVES, 2007).

Figura 5 - Estrutura molecular da Croscarmelose sódica



Fonte: o autor.

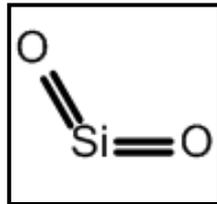
Classificada como superdesintegrante, é utilizada para cápsulas entre 10 a 25% p/p, e possui sua ação desintegrante baseada no seu poder de intumescimento. Desta forma, consegue favorecer a desintegração da formulação

com consequente aumento nas taxas de dissolução e biodisponibilidade (PESSANHA et al., 2012).

2.2.2.4. Dióxido de silício coloidal

O dióxido de silício coloidal (figura 6) apresenta-se como um pó amorfo, branco inodoro, insípido e não gorduroso, com tamanho de partícula em torno de 15nm. Seu pequeno tamanho de partícula e grande área de superfície dar-lhe características de fluxo desejáveis, que são explorados para melhor o escoamento dos pós (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2006).

Figura 6 - Estrutura molecular do dióxido de silício coloidal



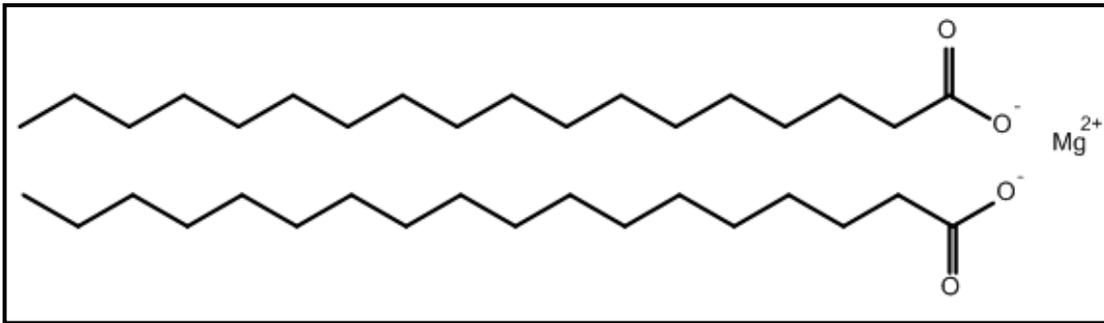
Fonte: o autor.

Outra aplicação vantajosa do dióxido de silício coloidal é como agente absorvente, ou seja, estabilizante de conteúdos higroscópicos, uma vez que é um excipiente capaz de absorver água sem liquefazer-se (GUO et al., 2002).

2.2.2.5. Estearato de magnésio

O estearato de magnésio (Figura 7) é amplamente utilizado em cosméticos, alimentos e formulações farmacêuticas. Este excipiente é composto por magnésio com uma mistura de ácidos orgânicos sólidos (ácido palmítico e ácido esteárico), principalmente de porções variáveis de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. Apresenta-se como pó amorfo, branco, fino, levemente untoso e que se adere facilmente à pele (FUGUEIREDO, 2012).

Figura 7 - Estrutura molecular do estearato de magnésio



Fonte: o autor.

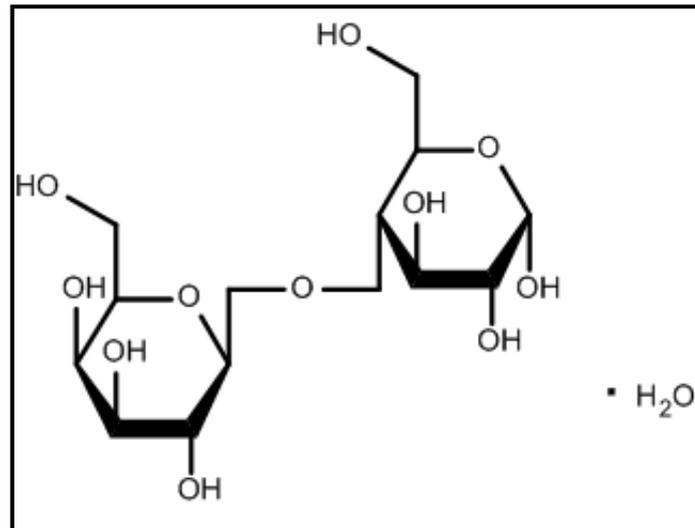
É utilizado na fabricação de cápsulas como antiaderente em concentrações de 0,25 a 5%, entretanto, devido a sua característica hidrofóbica, alguns autores defendem que sua utilização não deve ser superior a 1% p/p da formulação para que não venha a interferir na velocidade de dissolução do ativo (BONACIMI, 2009).

Por se apresentar na forma de pó fino, de pequenas dimensões, recobrem as demais partículas da preparação e dificultam a penetração da água e molhabilidade dos pós, conseqüentemente diminuem a velocidade e taxas de dissolução, absorção e a biodisponibilidade (LEINONEN et al., 2012).

2.2.2.5. Lactose Monohidratada

A lactose monohidratada (figura 8) é amplamente utilizada como um agente de preenchimento ou diluente para cápsulas. Apresenta-se como cristais brancos ou aglomerados cristalinos, esbranquiçados, ou pó cristalino branco, inodora e de sabor levemente adocicado (SANTOS, 2007).

Figura 8 - Estrutura molecular da Lactose Monohidratada



Fonte: o autor

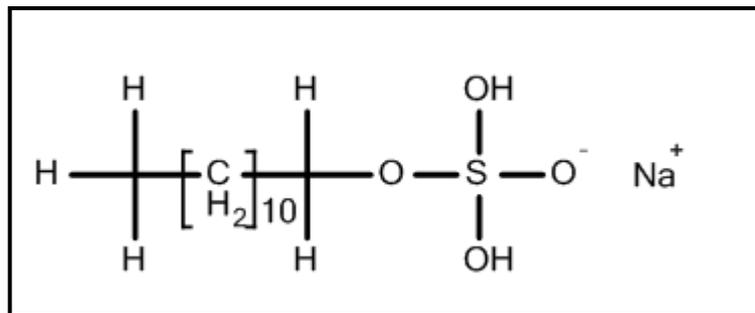
A lactose está disponível comercialmente em diversas formas, incluindo a α -lactose monohidratada, a β -lactose anidra e em menor extensão a α -lactose. A forma mais comum, comercialmente disponível, é a α -lactose monohidratada (SAUSEN, 2007).

A grande vantagem da lactose é sua dissolução muito rápida em água, porém apresenta baixa estabilidade frente a umidade e um fluxo pobre, fatores que dificultam a manipulação (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2006).

2.2.2.6. Lauril sulfato de Sódio

O lauril sulfato de sódio (Figura 9) é um agente tensoativo aniônico e apresenta-se como um pó cristalino branco ou amarelado. Possui sabor amargo e um leve odor característico de substâncias gordurosas e é solúvel em água em qualquer concentração (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2006).

Figura 9 - Estrutura molecular do Lauril Sulfato de Sódio



Fonte: o autor.

Este excipiente possui propriedades molhante, detergente, emulsificante, espumógena e solubilizante, características comuns a toda a classe de tensoativos. Por esse motivo, vem sendo utilizado há vários anos para diferentes fins, inclusive formulações de cápsulas em concentrações 0,1 a 1% p/p, sobretudo quando se trata de fármacos de baixa solubilidade, proporcionando mais molhabilidade dos mesmos, com conseqüente incremento na dissolução, absorção e biodisponibilidade (SAUSEN, 2007).

2.2.2.7. Talco Farmacêutico

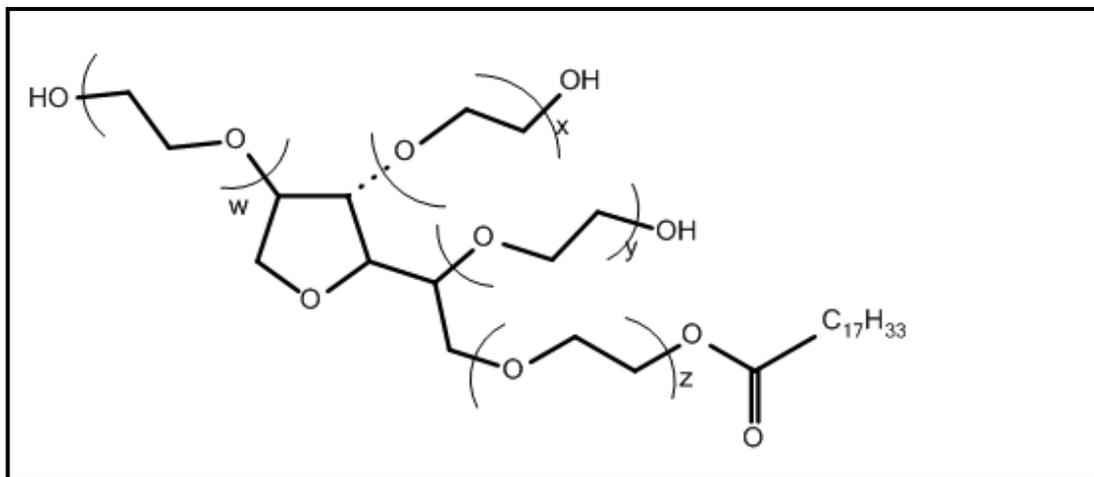
O talco farmacêutico, de composição química $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)$, trata-se de um silicato de magnésio purificado e hidratado, encontrado na forma de pó cristalino brilhante, branco ou quase branco, untoso, com toque macio e que se adere facilmente a pele (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Além de ser ótimo lubrificante e facilitar o fluxo dos pós, tem também efeito secante, favorecendo a estabilidade da fórmula. Pode ainda ser utilizado como diluente pelo seu baixo custo. Apesar de não ser higroscópico, possuem natureza hidrofóbica, sendo insolúveis em água, podendo prejudicar a dissolução. Assim, seu uso como diluente é desaconselhável. Outro problema, comum com excipientes de origem mineral, é a possibilidade de ocorrer adsorção dos fármacos ao excipiente, com redução da biodisponibilidade (CHAUDHARI; PATIL, 2012).

2.2.2.8. Polissorbato 80 (Tween 80)

O polissorbato 80 (Tween 80), figura 10, assim como os outros polissorbatos, são preparados a partir do sorbitol, em três etapas: desidratação, esterificação parcial com ácidos graxos e adição química de óxido de etileno na presença de catalisador. Possui odor característico e sabor amargo, sendo que a cor e forma física variável de acordo com o lote e o fabricante, sendo normalmente esverdeado a âmbar. O Tween 80 é um éster oleato de sorbitol (VILLANOVA; SÁ, 2009).

Figura 10 - Estrutura molecular do Tween 80



Fonte: o autor.

Tween 80 pode ser utilizado na produção de cápsulas por ser um agente molhante, favorecendo a molhabilidade do princípio ativo, que causa um aumento na velocidade de umidificação da formulação, permitindo um aumento na taxa e velocidade de dissolução e conseqüentemente da absorção e biodisponibilidade (SOUZA; ALÉSSIO; GOMES, 2009).

2.2.3. Segurança dos excipientes

O desenvolvimento de formulações com diferentes excipientes para a produção de medicamentos representa uma área de muito interesse (e de tempo e investimento) para as empresas farmacêuticas. Esse desenvolvimento tem sido alimentado pela crescente necessidade de mais excipientes sofisticados e/ou novos usos para as já estabelecidas. No entanto, uma questão fundamental é o quanto

seguro é o material, sendo este um ponto de menor interesse devido a sua inércia e inocuidade sempre terem sido tomadas como conceituais (KATDARE; CHAUBAL, 2006).

O próprio desenvolvimento de novas drogas envolve uma série de estudos pré-clínicos para demonstrar a eficácia (investigações de farmacologia) e segurança (estudos cinéticos e toxicologia) para apoiar o trabalho de ensaio clínico e eventual licenciamento de produtos. Obviamente, avaliação farmacológica, por si só não é a norma para materiais excipientes. No entanto, avaliação de toxicidade potencial é vital para a segurança em sua utilização (KATDARE; CHAUBAL, 2006).

Nesse contexto, a característica de inércia química e física dos excipientes deve ser considerada com certas reservas. É importante ressaltar que a proporção do seu peso em relação aos ativos é geralmente muito alta podendo assim causar possíveis ações devido a sua massa, bem como, apresentam sua própria ação termodinâmica que, mesmo baixa, podem contribuir para reações que conduzem a degradação ou interações entre tais compostos e os ativos das formulações (VILLANOVA; SÁ, 2009).

O processo de produção dos excipientes é realizado em grande escala, em ciclos contínuos, o que dificulta a rastreabilidade dos produtos e por muitas vezes pode levar a desvios da qualidade dos produtos, como presença de impurezas tóxicas. Assim, traços de solventes e outros reagentes tóxicos não podem estar acima dos limites especificados nas monografias, para que se evite casos como o do elixir de sulfanilamida, que na década de 30 do século passado causou diversas mortes, na Índia, Nigéria e Bangladesh, pela presença de dietilenoglicol (NACHAEGARI; BANSAL, 2004).

A fase de distribuição e armazenamento dos excipientes, bem como dos produtos acabados, podem também representar uma fonte de possíveis desvios de qualidade, que podem acarretar toxicidade dos excipientes. Condições inadequadas de conservação, contaminação cruzada e erros de rotulagem são as principais ameaças nas etapas citadas (PIFFERI; RESTANI, 2003).

A reatividade química dos excipientes, apesar de baixa, pode ser potencializada por fatores físicos e químicos do meio, desencadeando reações que podem levar a desestabilização da forma e/ou degradação do ativo. Tais interações ocorrem mais facilmente entre excipientes e ativos que entre excipientes e excipientes (CROWLEY, 1999).

Os excipientes possuem grupos funcionais em interação direta com os ingredientes ativos, além da possibilidade de conterem impurezas ou resíduos de produtos que podem favorecer tais interações. As reações mais comuns são as de hidrólise e de oxidação, sendo menos frequentes as reações de fotólise, e isomerização (TIRUNAGARI et al., 2011).

As interações físicas são bastante comuns e podem ser benéficas melhorando as características do pó no que diz respeito ao processo de produção da forma farmacêutica, entretanto, também podem ser prejudiciais, como por exemplo, no caso de adsorção do ingrediente ativo na superfície de um dos excipientes que podem causar uma diminuição na molhabilidade dos mesmos, causando um comprometimento do processo de dissolução (CROWLEY; MARTINI, 2001).

A toxicidade causada pelos excipientes pode ocorrer em toda a população ou em grupos específicos. Na população em geral, a toxicidade é devida ao excesso da dose desses compostos, o que pode causar imunotoxicidade, alergia e intolerância. Já em grupos específicos, a toxicidade pode ser devida à presença de doenças crônicas, à predisposição genética ou à idade dos pacientes (ARAUJO; BORIN, 2012).

A Resolução RDC nº 47 da Anvisa, 2009, estabelece que as bulas dos medicamentos contenham a concentração de cada fármaco, porém, em relação aos excipientes, exige-se apenas composição qualitativa conforme a Denominação Comum Brasileira. Já as farmácias de manipulação, segundo a RDC 67/2007, não precisam descrever quais são os excipientes utilizados na formulação, o que dificulta a verificação da adequação da concentração dos excipientes aos limites especificados nas Farmacopéias (BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006).

A literatura tem reportado inúmeros casos de toxicidade ocasionados por excipientes, como intolerância a lactose, hipersensibilidade ao manitol, insegurança no uso de sorbitol por diabéticos, alergias ocasionadas pelos parabenos, entre outros. Todavia, o que dificulta a discussão de tais eventos é que os mesmos podem acontecer em toda a população ou em uma população específica (CROWLEY, 1999; BALBANI; STELZER; MONTOVANI, 2006; ARAUJO; BORIN, 2012).

2.2.4. Padronização de excipientes para cápsulas no setor magistral

Um aspecto de considerável relevância no setor magistral é a prática incorreta de padronizar uma única mistura de excipientes para manipular todas as fórmulas aviadas, isto é, o farmacêutico elege um único tipo de mistura de excipientes para incorporar qualquer princípio ativo comercializado. Quando a legislação menciona a necessidade de padronização dos excipientes, espera-se que sejam selecionados para cada fármaco a melhor mistura, considerando suas propriedades químicas e físicas, além dos dados de classificação biofarmacêutica (VILLANOVA; SÁ, 2009).

A mistura de excipientes pode ser adquirida dos fornecedores, ou mesmo preparadas na própria farmácia, com diferentes composições. Entretanto, os profissionais responsáveis técnicos pelas farmácias magistrais tem negligenciado o fato de que a dissolução, biodisponibilidade, segurança e a eficácia do medicamento podem ser alterados, positiva ou negativamente, pela presença de determinados excipientes nessas misturas (RAMOS; MORAIS, 2013).

Deve-se atentar ao tipo, quantidade e qualidade da substância inerte a ser utilizada no procedimento. Estudos constataram que Princípios Ativos idênticos têm velocidade de dissolução variável quando manipulados diferentemente, dependendo do excipiente e/ou concentrações envolvidas. Em certos casos, diversas formulações de cápsulas ocasionaram uma diferença na biodisponibilidade, que pode diminuir ou até mesmo, inibir o efeito farmacológico das drogas. Por isso, é necessário estabelecer critério sobre a utilização de excipientes, lembrando que, nem sempre, as alterações físicas e/ou químicas aparecem imediatamente após a manipulação (RAMOS; MORAIS, 2013).

Pelo exposto, fica claro que a prática do emprego de um único excipiente não é aconselhada. Se por um lado ganha-se agilidade, pode prejudicar a qualidade do produto final. Portanto, devem ser observadas detalhadamente todas as características físico-químicas do ativo a ser encapsulado, de forma a se estabelecer o melhor conjunto de excipientes a fim de se obter uma mistura com adequadas condições de fluidez, compatibilidade e lubrificação do pó, bem como que promovam resultados apropriados de dissolução e biodisponibilidade. Barros (2011) estabelece alguns critérios para escolha dos excipientes para as cápsulas magistrais, são eles:

- A liberação esperada para o ativo é a imediata

- A formulação deve conter o menor número possível de excipientes;
- Prováveis incompatibilidades devem ser pesquisadas na literatura;
- As propriedades físicas e químicas do fármaco devem ser conhecidas;
- A manufacturabilidade deve ser garantida;
- A origem e qualidade dos excipientes devem ser analisadas;
- O custo do produto final deve ser estabelecido.

2.3. Dissolução: aspectos gerais

Farmacologicamente, a dissolução engloba a solubilização homogênea do fármaco num solvente, ocorrendo assim à formação de uma solução de fármaco. Essencialmente, o processo de dissolução encontra-se relacionado com a afinidade de uma substância sólida para com o solvente e a forma como a substância é libertada. Desta forma, trata-se do processo pelo qual um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo (SANTOS, 2012).

O ensaio de dissolução nada mais é que um teste físico no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Em função disso, os estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se fundamentais para assegurar a qualidade das formulações sólidas orais, bem como para permitir a otimização das mesmas quando em desenvolvimento. Dessa forma, a velocidade pela qual o processo de dissolução ocorre determinará a liberação do fármaco e a sua absorção (CHORILLI et al., 2010).

Assim, a ineficácia clínica observada com o uso de alguns medicamentos, além de episódios de intoxicação, deu origem às investigações relacionadas a biodisponibilidade de produtos farmacêuticos (PRISTA et al., 1995).

Como a absorção depende da quantidade de fármaco solubilizada, características de dissolução adequadas são consideradas importantes para garantir os efeitos terapêuticos desejados. Se a velocidade de dissolução for menor que a de absorção, a liberação passa a ser o fator limitante da absorção e modifica cineticamente a biodisponibilidade do fármaco (SILVEIRA, 2009; KOHLER et al., 2009).

Com isso, os estudos de dissolução *in vitro* representam uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de um medicamento sob a forma sólida, no que se refere a sua liberação a partir de uma forma farmacêutica (ABDOU et al., 2000).

Inicialmente, os testes de dissolução eram indicados para fármacos com baixa solubilidade, hoje vem sendo mais amplamente utilizado, por conta do grande avanço na modernização dos processos de produção farmacêutica e das constantes pesquisas em sistemas diferenciados de liberação terapêutica *in vivo* (MOURÃO, 2009).

No âmbito da pesquisa e desenvolvimento farmacêutico, o objetivo do teste de dissolução é fornecer uma estimativa preditiva da liberação do fármaco em relação ao desempenho *in vivo* da forma farmacêutica. Quando utilizados no controle de qualidade, o objetivo é assegurar a qualidade do lote e detectar possíveis desvios (AZARMI; ROA; LOBENBERG, 2007).

Os métodos experimentais apropriados para o estudo da dissolução *in vitro* devem constituir modelos experimentais capazes de refletir com fidedignidade as condições *in vivo*, especialmente aquelas que podem afetar a velocidade de dissolução e, portanto, a biodisponibilidade do fármaco no organismo (BONAMICI, 2009).

As monografias farmacopeicas especificam as condições do ensaio de dissolução, bem como, os limites de aceitação (USP, 2006). A Farmacopéia Brasileira (2010) estabelece que, de acordo com a forma farmacêutica e as características físico-químicas do princípio ativo, as condições do ensaio de dissolução podem ser variadas. Assim, ao se estabelecer a metodologia a ser utilizada para realização dos ensaios de dissolução, deve-se padronizar (por meio da utilização de um teste Farmacopéico ou mesmo da validação de um novo método) todas as possíveis variáveis: aparato a ser utilizado (cestas, pás, cilindros alternantes), meio de dissolução, tempo de dissolução, velocidade de rotação, pH do meio de dissolução e método analítico a ser utilizado para quantificar o fármaco em solução.

Segundo o *Food and Drug Administration* - FDA (1997) existem três tipos de estudo de dissolução para formas farmacêuticas de liberação imediata:

- Teste de dissolução em um único ponto, utilizado para rotinas de controle de qualidade, para produtos contendo fármacos de rápida dissolução;

- Teste de dissolução para 2 pontos, para caracterização de produtos farmacêuticos ou como teste de rotina de controle de qualidade de alguns medicamentos, geralmente, para produtos com dissolução lenta ou fármacos de baixa solubilidade em água;
- Perfil de dissolução utilizado principalmente durante o desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação, para verificar a manutenção da qualidade após realização de alterações pós-aprovação, isenção de estudos de bioequivalência para dosagens menores de um mesmo produto, e para estabelecer semelhança entre produtos teste e de referência.

O perfil de dissolução, resultado gráfico da porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, representa uma técnica relativamente rápida e pouco onerosa para avaliar formas farmacêuticas sólidas antes da etapa clínica. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que porcentagens de cedência específicas sejam alcançadas, possibilitando conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* da formulação (STORPIRTIS, 1999).

Assim, embora a comparação definitiva entre formulações requeira teste de bioequivalência em humanos, é prudente realizar uma extensa comparação *in vitro* incluindo dados de dissolução, para maximizar as chances de sucesso de bioequivalência (MOORE; FLANNER, 1996).

Na maioria dos casos há uma comparação entre um lote de referência e um lote teste; ou um lote anterior a uma mudança, e um lote após a alteração; sendo a comparação dos perfis de dissolução com diversos pontos, é mais conclusiva que a dissolução em um único ponto (MARCOLONGO, 2003).

No Brasil, a resolução RDC nº. 31, de 11 de agosto de 2010, que dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, traz as regras, parâmetros e métodos para comparação de dois perfis de dissolução.

Existem diversas formas de realizar estudos comparativos entre perfis de dissolução de fármacos contidos em formas farmacêuticas sólidas, sendo que o preconizado pela RDC nº. 31/10 se baseia em tratamentos matemáticos dos dados de dissolução utilizando modelos independentes como fator de diferenciação (*f1*) e o fator de semelhança (*f2*).

O fator ($f1$) calcula a diferença percentual entre dois perfis avaliados a cada tempo de leitura. Corresponde a medida do erro relativo entre os dois perfis e é representado pela equação 1.

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |Rt - Tt|}{\sum_{t=1}^n Rt} \right\} \times 100$$

Equação 1 – equação que descreve o cálculo do fator de diferenciação ($f1$)

onde n é o número de tempos de coleta, Rt é a quantidade dissolvida (%) do produto de referência no tempo t e Tt é a quantidade dissolvida (%) do produto em estudo no mesmo tempo.

O fator ($f2$) corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, conforme a equação 2.

$$f2 = \left\{ 50 \log \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Equação 2 – equação que descreve o cálculo do fator de diferenciação ($f2$)

onde n é o número de tempos de coleta, Rt é a quantidade dissolvida (%) do produto de referência no tempo t e Tt é a quantidade dissolvida (%) do produto em estudo no mesmo tempo.

Alguns critérios devem ser considerados para a aplicação destes métodos. Nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores $f1$ e $f2$ perdem o seu poder discriminativo. É adequado o uso de, no mínimo, cinco tempos de dissolução, nos quais não mais de um ponto ultrapasse 85% do teor inicial. De modo a considerar os perfis de dissolução como similares, o valor de $f2$ deve estar entre 50 e 100 (BRASIL, 2010).

Além do método preconizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), existem outros métodos propostos para avaliação comparativa de perfis

de dissolução. Estes podem ser classificados em: método baseado na análise de variância (ANOVA) que determinam, através de repetidos ensaios, as fontes de variação (tempo, produto e interação entre tempo *versus* produto); e métodos modelo dependente que são baseados em funções matemáticas distintas que, após seleção de uma função adequada, permitem a avaliação dos perfis em relação aos parâmetros derivados dos modelos aplicados. Os exemplos mais comuns encontrados na literatura são: ordem zero, primeira ordem, Hixon-Crowell, Higuchi, entre outros (SERRA; STORPIRTIS, 2007; CAIAFFA et al., 2002; KHAN; LI; SCHLINDWEIN, 2013).

Conforme demonstrado na tabela 4, a porcentagem do fármaco dissolvida *versus* tempo representa o modelo ordem zero. O modelo de primeira ordem é o logarítmo da porcentagem dissolvida *versus* tempo (COSTA, 2002; MOURÃO, 2009).

Tabela 4 - equações dos modelos cinéticos de dissolução

Modelo	Equação
Zero ordem	$Q_t = K_0t - Q_0$
Primeira ordem	$\ln Q_t = K_1t - \ln Q_0$

Fonte: COSTA, 2002.

Segundo Mourão (2009), Brum et al. (2012), Bortoluzi; Laporta (2008), outro método que pode ser utilizado para comparação de perfis de dissolução é o cálculo da Eficiência de Dissolução (ED) sugerida por Khan e Rhodes (1975). A ED é definida como a área sob a curva de dissolução no tempo t , expresso com a porcentagem da área do retângulo, descrita como 100% de dissolução neste mesmo tempo t e pode ser calculada pela equação 3.

$$ED(\%) = \frac{\int_0^T Y \times dt}{Y_{100} \times T} \times 100$$

Equação 3 – Equação que descreve o Cálculo da Eficiência de Dissolução (ED)

Onde y é a porcentagem de fármaco liberado em função do tempo, T é o tempo total de ensaio e Y_{100} é a quantidade percentual total do fármaco na forma farmacêutica, ou seja, 100%.

2.3.1. Fatores que afetam a dissolução

Estudos mostram que variações na formulação ou mesmo na técnica de fabricação podem gerar diferenças substanciais na absorção e conseqüentemente na resposta terapêutica de fármacos. Essas modificações podem ser monitoradas *in vitro* pelo perfil de dissolução, por meio da quantificação da fração dissolvida do fármaco e *in vivo*, pela concentração plasmática, ambas em função do tempo. Os dados *in vivo* permitem obter a biodisponibilidade do fármaco (STORPIRTIS et al., 1999; SAEIO et al., 2007).

Fatores relacionados com o fármaco e a formulação

- **Solubilidade:** trata-se de um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto. É um fator determinante para a liberação do fármaco e também sua absorção, apresentando papel fundamental na biodisponibilidade (STORPIRTIS, 1999). Para que o fármaco possa ser absorvido ele tem que estar na forma de solução aquosa no sítio de absorção, não importando se o mecanismo de absorção seja por difusão passiva ou transporte ativo (BONAMICI, 2009).

A solubilidade do trato gastrointestinal é determinada pela solubilidade em água do ingrediente ativo, pela forma cristalina, pela lipofilicidade do fármaco, pela presença de tensoativos nos líquidos biológicos e pela relação entre pH local e pKa da molécula. Portanto, o conhecimento do tamanho das partículas, das diferentes formas polimórficas, do pKa e dos grupos funcionais existentes na molécula, também são de grande utilidade para formular um medicamento e garantir a biodisponibilidade apropriada (VIÇOSA, 2003).

- **Polimorfismo:** trata-se da habilidade do fármaco de existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares dentro da estrutura cristalina. Solvatos são formas cristalinas que contêm ou não quantidades

estequiométricas de um solvente, sendo que, quando o solvente é água, são denominados hidratos. A forma amorfa consiste de arranjos moleculares desordenados, não possuindo estrutura cristalina definida (RAW et al., 2004).

Diversos polimorfos de um fármaco possuem diferentes velocidades de dissolução. Há casos que essa diferença não é significativa, mas quando significativa, ou seja, quando existe uma relação direta entre o polimorfismo e atividade farmacológica, os medicamentos podem tornar-se menos ativos, inativos ou tóxicos (ROSA; VILHENA, 2012).

Geralmente, substâncias amorfas são mais solúveis que as cristalinas, assim como substâncias anidras são mais solúveis que as hidratadas do mesmo fármaco (MARCOLONGO, 2003).

- **Tamanho de partícula:** a granulometria de um pó é sem dúvida de suma importância para a definição da velocidade de dissolução de um fármaco (STORPIRTIS, 1999).

Em geral, com a redução do tamanho de partícula, observa-se um aumento da solubilidade do fármaco, seja pelo aumento da área superficial exposta ao solvente, melhorando dessa forma a interação sólido-líquido ou pela descaracterização da forma cristalina, ocasionado pela amorfização do material no processo de micronização (ISSA, 2011).

Por esta razão, muitos fármacos se encontram micronizados, de forma, a facilitar a sua dissolução e, conseqüentemente, sua absorção. Entretanto, existem alguns casos em que a diminuição do tamanho das partículas não apresenta vantagens para a absorção, nos casos em que a degradação do fármaco nos líquidos gástricos, a redução do tamanho das partículas é contraindicada (LEVY, 1963)

- **Forma farmacêutica e excipientes:** as cápsulas gelatinosas, de modo geral, rompem-se rapidamente expondo seu conteúdo aos líquidos do trato gastrintestinal, mas a tecnologia de fabricação e os diluentes presentes na formulação podem fazer com que a dissolução não ocorra tão rapidamente quanto o esperado (GIBALDI, 1991).

O tipo e a quantidade de excipientes empregados na preparação de cápsulas exercem influência na biodisponibilidade dos fármacos, uma vez que determinarão

as características de dissolução dos sistemas. Nas formulações de liberação imediata, devem ser empregados excipientes que não se oponham à liberação do ativo, contribuindo para uma rápida dissolução (PRISTA, 2015).

Entre os excipientes com maior interferência nas taxas de dissolução dos fármacos, estão: diluentes, sendo que as presenças de hidrossolúveis e hidrofílicos aumentam a dissolução; desintegrantes, que facilitam a desintegração da forma aumentando a superfície de contato com os fluídos; tensoativos, que melhoram a molhabilidade dos fármacos aumentando a dissolução; e os lubrificantes, que por sua natureza hidrofóbica podem dificultar o processo de dissolução (AULTON, 2005; THOMPSON, 2006).

Fatores relacionados com o ensaio de dissolução

- **Meio de dissolução:** Os ensaios de dissolução devem simular, o mais próximo possível, as condições fisiológicas que o fármaco encontra no organismo humano, para que os resultados obtidos *in vitro* possam ser correlacionados com o comportamento *in vivo*. A simulação requerida pode ser conseguida, em parte, pela composição do meio de dissolução (SANTOS, 2012).

No meio de dissolução, alguns parâmetros como a temperatura, o pH, a tensão superficial, o volume, a viscosidade e a presença de gases no meio de dissolução, podem ser controlados e ajustados no decorrer do ensaio de dissolução.

As Farmacopéias especificam a manutenção da temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para formas farmacêuticas orais como objetivo de simular a temperatura corporal interna. Na maioria das situações, a dissolução é um fenômeno endotérmico, como tal, o aumento da temperatura contribui para o aumento da solubilidade e consequente dissolução (MOTA et al., 2009).

O pH trata-se de um importante parâmetro que influencia na solubilidade do fármaco e na velocidade de dissolução, No caso de fármacos que sejam ácidos e bases fracas, a solubilidade depende das suas constantes de ionização e do pH do meio de dissolução. À medida que o valor de pH aumenta, a solubilidade dos fármacos acídicos também aumenta, no entanto o aumento da solubilidade dos fármacos base fraca ocorre com a diminuição do pH (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

A opção pelo uso de tensoativos no meio de dissolução deve considerar a natureza do mesmo (iônico ou não-iônico) e o valor do seu Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL). Os tensoativos diminuem a tensão superficial entre os sólidos e os meios de dissolução, favorecendo a dissolução mesmo quando utilizados abaixo da concentração micelar crítica (ABDOU, 2000).

Pela lei de Stokes-Einstein, facilmente se compreende que a viscosidade do meio é indiretamente proporcional ao coeficiente de difusão da molécula. Os meios com elevada viscosidade diminuem o coeficiente de difusão da molécula e assim a velocidade de dissolução (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

A presença de bolhas de ar podem influenciar nos resultados dos testes de dissolução por interferir de forma negativa no contato do soluto com o solvente, além de poder afetar o pH do meio. Assim, os meios devem ser desaerados antes da realização dos ensaios, possivelmente por um processo no qual o meio é aquecido a uma temperatura de 41°C, agitado suavemente e filtrado a pressão reduzida através de um filtro de 0,45 µm ou de dimensões de poros inferiores (Farmacopéia Portuguesa 9.0, 2008).

- **Velocidade de agitação:** a velocidade de agitação apropriada do aparato utilizado no teste é de grande importância para garantir que o procedimento do teste seja útil e discriminatório. A agitação diminui a camada de difusão, aumentando o contato da partícula com o meio de dissolução. Este fenômeno também aumenta a velocidade de dissolução, uma vez que evita o aumento da concentração de soluto na camada de difusão, para além de favorecer a homogeneização do meio.
- **Posição e método de amostragem:** a Farmacopéia Brasileira (2010) estabelece que a amostragem deva ser realizada em região intermediária entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou pás, a não menos que 1 cm da parede interna do recipiente, da forma mais rigorosa possível. Amostragens realizadas em posições diferentes da estabelecida podem gerar variações na quantidade de ativos a serem dosados, devido a não homogeneização do ativo no meio de dissolução.

- **Flutuação da forma farmacêutica estudada:** a Farmacopéia Brasileira (2010) preconiza que é importante que as amostras não flutuem no meio de Dissolução, diminuindo a área de contato com o mesmo. Para resolver este viés, pode-se recorrer a um dispositivo apropriado, confeccionado em fio de aço espiralado em poucas voltas e em diâmetro suficiente para aprisionar a cápsula ou o comprimido sem deformá-los nem reduzir a área de contato com o meio.

Fatores relacionados ao método analítico

A Farmacopéia Brasileira (2010) estabelece que após a realização da amostragem deve-se realizar a filtração da amostra, utilizando filtros inertes que apresentem porosidade adequada e não adsorva significativamente o fármaco. Já os métodos analíticos utilizados, devem ser escolhidos de acordo com o estabelecido na monografia do produto, sendo que a utilização do método incorreto pode gerar um doseamento ineficiente do ativo no meio de dissolução.

2.4. Classificação Biofarmacêutica dos fármacos

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) é um sistema científico desenvolvido por Amidon e colaboradores (1995) na tentativa de classificar os fármacos com base na sua solubilidade fisiológica (alta ou baixa) e permeabilidade intestinal (alta e baixa).

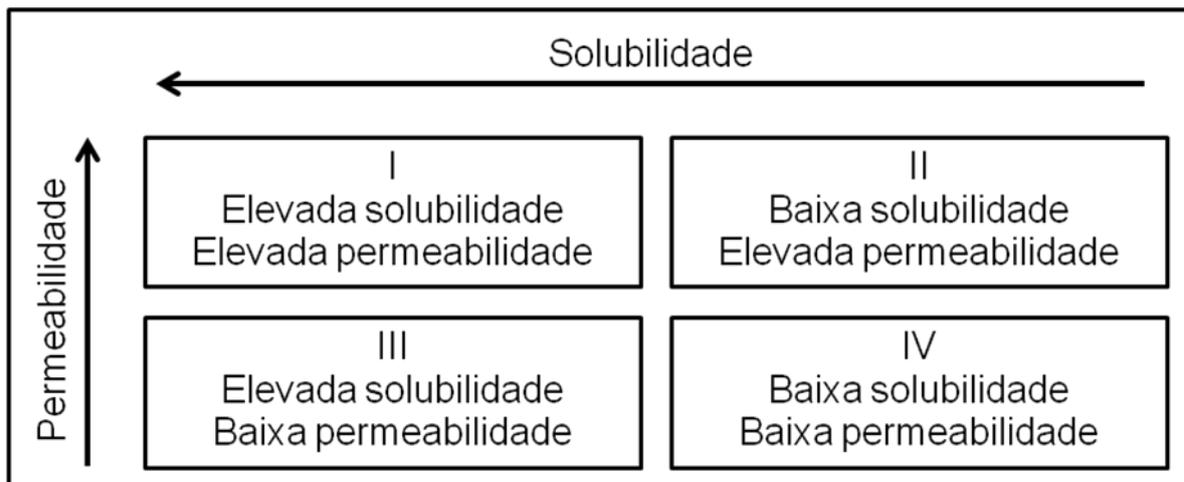
Esta classificação demonstra um avanço na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, e objetiva promover uma ferramenta de regulação e identificação de substâncias, para a substituição de certos estudos de bioequivalência, onerosos e que expõem voluntários sadios ao uso de medicamentos, por testes de dissolução *in vitro* mais precisos (AMIDON et al., 1995).

O SCB relaciona a solubilidade e a permeabilidade através das membranas biológicas com a biodisponibilidade do fármaco. É baseado na fração real absorvida do fármaco, e não considera aspectos relacionados à estabilidade química ou metabólica do mesmo. No SBC, a solubilidade é uma função da dose e do volume do fluido gastrointestinal disponível, sendo um fármaco considerado de alta solubilidade quando sua dose posológica mais alta é solúvel em 250mL de meio aquoso na faixa de pH de 1,0 a 8,0. Já a permeabilidade é baseada na fração

percentual absorvida conhecida das substâncias, sendo considerada de alta permeabilidade, a substância com fração absorvida $\geq 90\%$ (YU et al., 2002).

De acordo com o SCB, as substâncias podem ser categorizadas conforme apresentado na figura 11, e apresentam as características descritas a seguir (AMIDON, 1995; FERREIRA, 2008; VILLANOVA; SÁ, 2009; BARRETO et al., 2002; WONG, 2009).

Figura 11 - Sistema de Classificação Biofarmacêutica



Fonte: o autor.

- **Classe I** – os fármacos pertencentes a essa classe devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também ser rapidamente transportados através da parede do TGI (extensão de absorção maior que 90%). A biodisponibilidade sistêmica pode ser limitada devido ao efeito do metabolismo de primeira passagem, estabilidade físico-química ou formação de complexos insolúveis na luz do trato gastrointestinal e o passo limitante para a absorção do fármaco será a dissolução ou o esvaziamento gástrico (em caso de dissolução muito rápida). Haverá uma relação *in vivo* / *in vitro* se a velocidade de dissolução for menor que a velocidade de esvaziamento gástrico, de outro modo não haverá esta correlação ou a mesma será limitada.

Sugere-se que uma especificação de dissolução de 85% em 30 minutos possa assegurar a bioequivalência para formas farmacêuticas de liberação imediata.

- **Classe II** – para esta classe, a dissolução do fármaco no trato gastrointestinal pode ser um fator limitante da velocidade de absorção do fármaco, portanto, esta pode depender de diferenças de formulações e de variáveis fisiológicas. Haverá

correlação *in vivo* / *in vitro* se a velocidade de dissolução *in vitro* for similar à velocidade de dissolução *in vivo*, exceto se a dose for muito alta, sugerindo-se a realização dos testes de dissolução em variados meios. Como consequência, o perfil de dissolução deve ser determinado por, pelo menos, 4 a 6 pontos e no mínimo 85% de dissolução em várias faixas de pH fisiológicos.

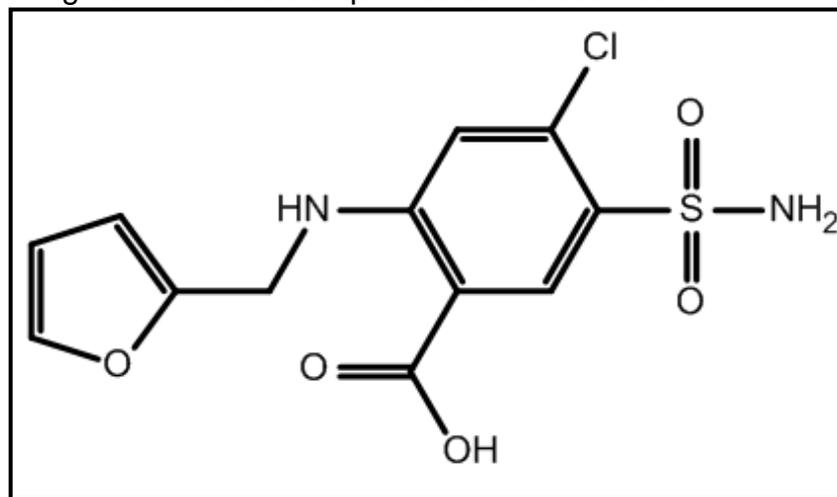
- **Classe III** – no caso dos fármacos pertencentes a esta classe, a permeabilidade que controla a absorção. Nesses casos, o perfil de dissolução será bem definido e a simplificação das especificações de dissolução, assim como para fármacos da classe I, será aplicável para formas farmacêuticas de liberação imediata. A biodisponibilidade pode variar, e no caso de dissolução rápida, acima de 85% em 15 minutos, essa variação é devido a diferenças no trânsito gastrointestinal, conteúdo luminal e permeabilidade da membrana, não apresentando relação com variáveis da formulação, ao menos que, o ingrediente ativo fique retido na preparação.
- **Classe IV** – os fármacos desta classe apresentam alta variabilidade na velocidade e extensão de absorção. Assim, possuem absorção ruim, podendo, potencialmente apresentar problemas de biodisponibilidade a partir de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata.

Na farmácia magistral, o SCB pode ser empregado como um parâmetro de orientação importante na escolha criteriosa de excipientes que contribuam para a dissolução e absorção adequada do fármaco veiculado. Fármacos de classe I, normalmente apresentam poucos problemas de biodisponibilidade, conseqüentemente, apresentam poucos requerimentos para a escolha do excipiente. Porém, fármacos da classe II têm a dissolução como um fator limitante para a absorção e, por isso, é recomendável optar por excipientes que auxiliem na dissolução e o uso de agentes molhantes e desintegrantes. Os fármacos de classe III, normalmente, não sofrem interferência da formulação em sua dissolução e absorção. Já os fármacos de classe IV podem apresentar sérios obstáculos a biodisponibilidade oral, podendo ser melhores formulados em sua forma solubilizada, por exemplo, utilizando vias úmidas para encapsulação (FERREIRA, 2008).

2.5. Furosemida

A furosemida (figura 12) corresponde quimicamente ao ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil) amino]-benzóico, ou ácido 4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranílico. Ela pode hidrolisar-se e precipitar-se em meio ácido, além de ser susceptível à foto decomposição, o que obriga o uso de preparações líquidas alcalinas, além da necessidade de embalagens adequadas que evitam exposição a luz (DIAS; OLIVEIRA NETO; MARTINS, 2004).

Figura 12 - Estrutura química da Furosemida



Fonte: o autor.

A furosemida apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou levemente amarelo, inodoro, é praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em acetona e dimetilformamida, solúvel em metanol, pouco solúvel etanol e éter etílico, praticamente insolúvel em clorofórmio e solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A Furosemida é comercializada na forma de soluções orais cuja concentração é de 8mg/mL e soluções parenterais contendo 10mg/mL para administração intramuscular e intravenosa, sendo sua maior utilização na forma de comprimidos contendo 20, 40 e 80mg. O produto de referência é o Lasix[®] produzido pela Sanofi-Aventis, existindo no comércio nacional produtos genéricos e similares, além da possibilidade de compra nas farmácias de manipulação (ANVISA, 2014).

A furosemida pertence à classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica, caracterizado pela sua baixa solubilidade e baixa permeabilidade.

2.5.1. Mecanismo de ação

A furosemida, também denominada de diurético potente ou de alça, inibe a reabsorção de eletrólitos predominantemente na membrana luminal das células do ramo ascendente da alça de Henle e, como conseqüência, favorece a redução da reabsorção de água, resultando em diurese profusa. A nível celular, a furosemida pode influenciar o funcionamento do sistema co-transporte de sódio-potássio-cloreto, que resulta em uma maior excreção de cloreto de sódio, potássio, hidrogênio, cálcio, magnésio, amônia e bicarbonato. A excreção de cloreto excede a de sódio, e, esta incapacidade de reabsorção de sal na região da alça do néfron resulta em uma diminuição da capacidade do rim de reabsorver água (KATIZUNG, 2005).

Tem sido relatado que a furosemida também possui uma ação vasodilatadora, que parece estar relacionada com a diminuição da retenção de sódio e aumento na síntese de algumas prostaglandinas (MARTINDALE, 1991; RANG et al., 2007).

2.5.2. Indicações e posologia

Dentre os diuréticos de alça, a furosemida parece ser mais efetiva por apresentar ampla curva dose-resposta, sendo empregada no tratamento de edema associado com insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e doença renal crônica, inclusive síndrome nefrótica; como adjuvante no tratamento de edema pulmonar agudo; na crise hipertensiva; na hipertensão leve e moderada associada a outros agentes anti-hipertensivos. Pode ainda ser usada em casos de hepatopatias e situações acompanhadas de hipercalcemia e oligúria por insuficiência renal (MARTINDALE, 1991; RANG et al., 2007).

O tratamento geralmente é iniciado com 20 a 80 mg por dia. A dose de manutenção é de 20 a 40 mg por dia. A dose máxima depende da resposta do paciente. A duração do tratamento é determinada pelo médico. Já em crianças, e lactantes, se possível, a furosemida deve ser administrada por via oral, a posologia recomendada é de 2 mg/kg de peso corporal, até um máximo de 40 mg por dia (HARDMAN; LIMBIRD, 2006).

O medicamento deve ser tomado com líquido, por via oral e com o estômago vazio. É vantajoso tomar a dose diária de uma só vez, escolhendo-se o horário mais

prático, de tal forma que seu ritmo normal de vida não fique perturbado, pela rapidez da diurese (LASIX, 2013).

2.5.3. Farmacocinética

A absorção e a biodisponibilidade da furosemida a partir de formas farmacêuticas sólidas orais podem ser bastante variáveis, sendo que em indivíduos saudáveis pode variar entre 50 e 70%, já em pacientes que apresentam doenças de base, a absorção pode ficar comprometida e ser reduzida para até 30% (PONTO; SCHOENWALD, 1990).

A presença de alimentos no trato gastrointestinal condiciona o contato do fármaco com a mucosa, originando uma redução na velocidade de absorção, bem como na velocidade de esvaziamento gástrico e conseqüente redução da sua biodisponibilidade, por isso a indicação de administração longe das refeições (RAMOS et al., 2007)

O volume de distribuição de furosemida é de 0,1 a 0,2 litros por kg de peso corpóreo, sendo que pode ser maior dependendo da doença de base. A furosemida liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (96 - 98%), principalmente à albumina (KLAUSNER et al., 2003).

O produto da conjugação da furosemida com ácido glicurônico é excretado através da urina e fezes. O fígado provavelmente não é o principal local de biotransformação da furosemida. Evidência de seu papel diminuto é a ausência de alteração no *clearance* não renal em pacientes com doenças hepáticas graves como cirrose e ascite hepática comparada com indivíduos saudáveis (DHUNNOO, 2008).

Acredita-se que a presença de furosemida nas fezes se deva a difusão passiva do fármaco a partir do plasma para o lúmen, e não à excreção biliar (SILVEIRA, 2009).

O processo de excreção da furosemida é duplamente importante com respeito a farmacocinética/farmacodinâmica da furosemida, porque a excreção renal do fármaco permite que o mesmo atinja seu sítio de ação, isto é, a superfície luminal dos túbulos renais. Assim, a fração de furosemida excretada de forma inalterada na urina representa a fração que é potencialmente disponível para a ação farmacológica (PONTO; SCHOENWALD, 1990).

A meia-vida de eliminação da furosemida em indivíduos saudáveis encontra-se na faixa de 30 a 120 minutos e é influenciada pelos processos patológicos concomitantes (SILVEIRA, 2009).

2.5.4. Interações medicamentosas e efeitos colaterais

O bulário eletrônico da ANVISA apresenta algumas possíveis interações medicamentosas da furosemida. Aumento dos efeitos adversos do Hidrato de Cloral após administração de furosemida intravenosa dentro das 24 horas da ingestão do Hidrato de Cloral. Aumento do potencial ototóxico de antibióticos aminoglicosídicos e de outros fármacos ototóxicos. Possibilidade de aumento nos efeitos nefrotóxicos de fármacos com esse potencial. Redução da absorção da furosemida quando administração concomitante com o sucralfato. Diminuição da excreção com consequente aumento da possibilidade de toxicidade dos sais de lítio. Possibilidade de hipotensão ao ser administrado junto com inibidores da enzima conversora da angiotensina. Possibilidade de desenvolvimento de hipopotassemia quando associados a corticosteroides. Diminuição dos efeitos dos hipoglicemiantes.

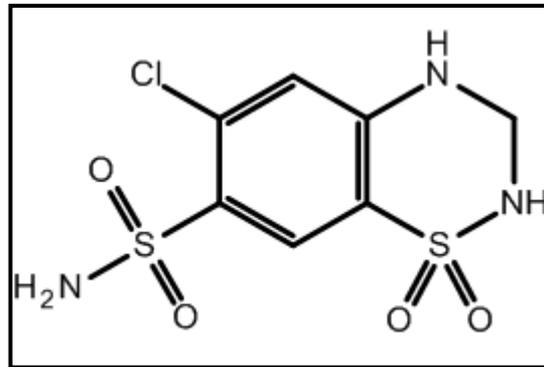
As reações tóxicas mais comuns atribuíveis à terapia com furosemida são extensões dos efeitos terapêuticos, especificamente desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, principalmente hipopotassemia. Em apenas 0,4% dos pacientes, efeitos adversos como distúrbios no sistema nervoso central, erupção cutânea e boca seca se manifestam. O quadro clínico da superdose aguda e crônica com furosemida depende fundamentalmente da extensão e consequências da perda de eletrólitos e fluidos como, por exemplo, hipovolemia, desidratação, hemoconcentração, arritmias cardíacas (incluindo bloqueio atrioventricular e fibrilação ventricular). Os sintomas destas alterações incluem hipotensão grave (progredindo para choque), insuficiência renal aguda, trombose, estado de delírio, paralisia flácida, apatia e confusão (LASIX, 2013; SILVEIRA, 2009).

2.6. Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida (figura 13) corresponde quimicamente a 6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,2-dióxido. Apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro. Muito pouco solúvel em água e pouco

solúvel em etanol. Solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 13 - Estrutura química da Hidroclorotiazida



Fonte: o autor.

A hidroclorotiazida (HTZ) é usada sob forma de cloridrato e encontrada no mercado farmacêutico na apresentação de comprimidos de 25 mg e 50 mg, e em associações em dosagens de 12,5mg. O medicamento de referência é o Clorona[®] produzido e comercializado pela Sanofi-Aventis, existindo no comércio nacional produtos genéricos e similares, além da possibilidade de compra nas farmácias de manipulação (ANVISA, 2014).

A hidroclorotiazida foi inicialmente classificada como pertencente à classe III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, ou seja, altamente solúvel e com baixa permeabilidade (Amidon et al., 1995). Posteriormente um estudo realizado por Löbenberg e Amidon (2000) caracterizou a HTZ como pouco solúvel e pouco permeável, portanto o fármaco foi classificado como classe IV do SCB.

2.6.1. Mecanismo de ação

Inibe a reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente da alça de Henle e túbulos distais, aumentando a excreção urinária de sódio e cloretos; o radical sulfonamida proporciona certa atividade inibidora da anidrase carbônica; outras ações: aumenta a excreção de potássio e bicarbonato, diminui a excreção de cálcio, promove retenção de ácido úrico. Sua ação anti-hipertensiva é dependente da depleção do sódio, queda na resistência vascular periférica e redução do volume extracelular (HARDMAN; LIMBRID, 2006).

2.6.2. Indicações e posologia

Dentre os hipotensores de menor custo, os tiazídicos são considerados drogas de primeira linha e devem constar das alternativas no tratamento da hipertensão em pacientes idosos e nos pacientes com hipertensão dependente de volume (PIMENTA, 2008).

Hidroclorotiazida é administrada por via oral principalmente no tratamento de edema associado à insuficiência cardíaca e com desordem renal e hepática. Também é indicada em casos de hipertensão, isolada ou em associação com outros agentes antihipertensivos, como por exemplo, os inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e betabloqueadores (PIRES, 2011).

A hidroclorotiazida está indicada nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca congestiva, como primeira droga a ser utilizada, apesar de não influenciar diretamente a função cardíaca, mas reduzir a pré-carga cardíaca, a congestão pulmonar e o edema; casos de edema refratário, provocados por cirrose hepática, terapêutica por corticosteróides e estrógenos, síndrome nefrótico e glomerulonefrite aguda, muitas vezes em associação com diuréticos de alça (furosemida, ácido etacrínico, bumetamida).

A dose usual de hidroclorotiazida em adultos é de 12,5—50 mg por dia, em dose única (máxima: 200 mg/dia). Não é recomendável utilizar-se doses acima de 50 mg/dia devido ao maior risco de desenvolver hipopotassemia e outros distúrbios hidroeletrólíticos. Para uso pediátrico preconiza-se 1—3,3 mg/kg/dia divididos em 12/12 horas nas crianças abaixo de 6 meses e 2 mg/kg/dia de 12/12 horas em pacientes acima de 6 meses (CLORANA, 2013).

Ao buscar atingir a meta de controle pressórico do paciente é recomendável utilizar doses menores de mais de uma classe de anti-hipertensivos em associação, do que esgotar as doses máximas toleradas de cada uma isoladamente. Desta forma, o efeito somatório de duas ou mais drogas em menores doses sobre a pressão arterial é mais eficaz e, ao mesmo tempo, mais tolerável, por ocasionar menos efeitos adversos (CLORANA, 2013).

2.6.3. Farmacocinética

A absorção da hidroclorotiazida ao longo do trato gastrointestinal após dose oral é rápida (tempo máximo em torno de 2h), com absorção similar para as formas farmacêuticas suspensão e comprimidos. As cinéticas de distribuição e de eliminação são descritas, geralmente, por uma função de decaimento biexponencial, com uma meia-vida terminal de 6 a 15 horas. O aumento de concentração média na área sob a curva é linear e dose-proporcional na faixa terapêutica. Não ocorrem alterações na cinética de hidroclorotiazida em administrações repetidas e o acúmulo é mínimo quando administrada em dose única diária. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 60 a 80% após administração oral, sendo que mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina como composto inalterado e cerca de 4% como composto hidrolisado (2-amino-4-cloro-m-benzenodisulfonamida). Tem sido relatado que a administração concomitante com alimentos pode tanto diminuir como aumentar a disponibilidade sistêmica de hidroclorotiazida, comparando-se com a administração em jejum. A magnitude desse efeito é pequena e tem pouca importância clínica (MARTINDALE, 1991; HARDMAN; LIMBRID, 2006).

2.6.4. Interações e Efeitos Colaterais

A hidroclorotiazida, assim como outras tiazidas, pode aumentar ou potencializar a ação de outros fármacos anti-hipertensivos. Pode, também, interferir sobre as necessidades de insulina nos pacientes diabéticos e reduzir o efeito de hipoglicemiantes orais. Se houver diabetes latente, ele pode se manifestar durante o tratamento com os tiazídicos. As tiazidas podem aumentar a resposta à d-tubocurarina. Em alguns pacientes a administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos das tiazidas. Portanto, quando a hidroclorotiazida e agentes anti-inflamatórios não esteroides são utilizados concomitantemente, o paciente deverá ser observado atentamente para determinar se o efeito desejável do diurético foi obtido (CLORANA, 2013).

Pode produzir efeitos bioquímicos adversos incluindo hipocalcemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica, podendo ainda não ser efetiva em pacientes

com insuficiência renal severa, inclusive levando à redução da função renal (HARDMAN; LIMBRID, 2006).

A hidroclorotiazida é geralmente muito bem tolerada, mas eventualmente podem ocorrer as seguintes reações adversas, descritas na bula do Clorana (2003):
Gastrintestinais: anorexia, desconforto gástrico, náuseas, vômitos, constipação, icterícia colestática, pancreatite; Sistema Nervoso Central: vertigens, parestesia, cefaleia; Hematológicas: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica; Cardiovasculares: hipotensão ortostática (pode ser potencializada pelo álcool, barbitúricos ou narcóticos); Hipersensibilidade: púrpura, fotossensibilidade, urticária, erupção cutânea, reações anafiláticas; Outras: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, fraqueza, espasmo muscular.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1. Justificativa

O crescimento acentuado do setor de manipulação, em relação ao mercado farmacêutico nacional, representa atualmente, segundo a Associação de Farmácias Magistrais (ANFARMAG) cerca de 8% dessa fatia do mercado, torna importante a realização de pesquisas que proporcionem um incremento no conhecimento sobre a composição das formulações manipuladas, de forma a garantir a qualidade e segurança desses produtos.

O estudo dos excipientes e a experimentação do efeito individual de cada um sobre os perfis de dissolução dos fármacos possibilita aprofundar discussões técnico-científicas sobre a necessidade de padronização dos excipientes no setor magistral, de forma, a demonstrar que se bem formulados, os medicamentos manipulados podem ter qualidade semelhante aos industrializados, sendo que o quesito mais importante é garantir que esses excipientes padrões liberem o fármaco ao mesmo tempo e nas mesmas concentrações em que o medicamento de referência, buscando a equivalência entre os perfis de dissolução.

A escolha dos fármacos foi baseada nas suas relevâncias no uso clínico contínuo para o tratamento da hipertensão arterial, sobretudo para usuários do Sistema Único de Saúde, que buscam tratamentos mais baratos, como o medicamento manipulado, quando estes não estão disponíveis na rede.

Diante do exposto, a realização do presente trabalho justifica-se na necessidade da padronização de excipientes para a produção de cápsulas magistrais, de forma a se obter perfis de dissolução comparáveis de hidroclorotiazida e furosemida manipuladas com os medicamentos de referência, Clorana[®] e Lasix[®], respectivamente.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo Geral

Desenvolver uma formulação, padronizar os excipientes e obter o perfil de dissolução comparativo de cápsulas dos medicamentos diuréticos furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg com os seus respectivos medicamentos de referência.

3.2.2. Objetivos Específicos

- Realizar o controle de qualidade das matérias-primas envolvidas no processo de produção de cápsulas de anti-hipertensivos.
- Estudar o perfil de dissolução de formulações de cápsulas de gelatina dura contendo Furosemida 40mg;
- Estudar o perfil de dissolução de formulações de cápsulas de gelatina dura contendo Hidroclorotiazida 25mg.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Controle de qualidade das matérias-primas

Todas as matérias-primas que foram utilizadas no experimento passaram por um processo de avaliação físico-químico. Foi realizado pelo menos um ensaio de pureza, para todas as matérias-primas utilizadas. Os ensaios de pureza foram realizados conforme a monografia de cada matéria-prima, inclusive dos ativos. A princípio buscou-se utilizar os testes contidos na Farmacopéia Brasileira (2010); não constando na mesma, foi utilizado outro compêndio oficial (conforme especificado na legislação).

4.1.1. Ensaio de pureza

- **Amido:** 20g de amido foram transferidas para um frasco não metálico, em seguida foi adicionado 100 mL de água, formando uma pasta. A mistura foi agitada continuamente, durante 5 minutos, a velocidade moderada. Foi feita a leitura do pH com auxílio de um peagômetro modelo PG1800 da marca Gehaka . O resultado esperado segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) deveria está contido entre 4,5 e 7,0.

- **Celulose microcristalina PH 101 e PH 102:** O teste de condutividade da celulose microcristalina foi feito segundo a metodologia contida na USP 32, pois essa matéria-prima não estava contida na Farmacopéia brasileira 5° edição.

Cerca de 1 g de produto foi agitada com 8 mL de água durante 20 minutos, e centrifugou-se. O sobrenadante foi retirado para utilização no teste da condutividade, realizado com auxílio de um medidor de condutividade adequado que foi calibrado com um padrão de calibração da condutividade de cloreto de potássio com uma condutividade de $100\mu\text{S}/\text{cm}$. A condutividade do sobrenadante foi determinada, bem como a condutividade da água utilizada para preparar o teste espécime. Segundo a USP 32, o valor da diferença entre a condutividade da amostra e da água não deveria exceder $75\mu\text{S}/\text{cm}$.

- **Croscarmelose sódica:** O teste de perda por dessecação da croscarmelose sódica foi feito segundo a metodologia contida na Farmacopéia Portuguesa 8.0, pois essa matéria-prima não estava contida na Farmacopéia brasileira 5° edição. Adicionou-se em estufa a $100-105^{\circ}\text{C}$, 1g da amostra que em um período de 6 horas poderia perder por dessecação, no máximo 10%.

- **Dióxido de silício colidal:** O pH foi determinado em suspensão a 5% (p/V). O resultado esperado segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) deveria está contido entre 4,0 e 8,0.

- **Estearato de magnésio:** foi realizado o teste de acidez e alcalinidade, sendo que exatamente 1 g de amostra dissolvida em 20 ml de água foi aquecida à ebulição,

durante 1 minuto, esfriada e filtrada. O resultado esperado segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) seria a mudança de cor nas três amostras.

- **Furosemida:** a perda por dessecação foi determinada, a 105°C, por 3 horas, sendo permitido no máximo uma perda de 1,0%, conforme a Farmacopéia Brasileira (2010).

- **Hidroclorotiazida:** foi realizado o teste de acidez e alcalinidade, agitando 0,5 g da amostra com 25mL de água por 2 minutos, antes de ser filtrado. A 10 mL desta solução foi adicionado 0,2mL de hidróxido de sódio 0,01M e cinco gotas de vermelho de metila SI. A Farmacopéia Brasileira preconiza que no máximo 0,4mL de ácido clorídrico 0,01M deveriam ser gastos para a viragem da coloração do indicador para rósea.

- **Lactose mono-hidratada:** o ensaio de acidez e alcalinidade da lactose mono-hidratada foi feito segundo a metodologia contida na Farmacopéia Portuguesa 8.0, pois essa matéria-prima não estava contida na Farmacopéia brasileira 5° edição.

3,0 g da amostra foram dissolvidas, sob aquecimento, em 12,5 ml de água isenta de dióxido de carbono. Após resfriamento, foram adicionados 0,3mL de solução de fenolftaleína. A Farmacopéia Portuguesa 8.0 preconiza não mais de 0,4ml de hidróxido de sódio 0,1M deve ser utilizado para provocar a viragem da coloração do indicador para rósea.

- **Lauril Sulfato de Sódio:** Foi realizado o teste alcalinidade de acordo com o especificado na farmacopéia brasileira 5ª edição, sendo pesado 1 g da amostra e dissolveu em 100 mL de água isenta de dióxido de carbono. Adicionou-se 0,1 mL de vermelho de fenol SI e titulou com ácido clorídrico 0,1M. Devem ser gastos, no máximo, 0,6 mL de ácido clorídrico 0,1M.

- **Talco:** O teste de determinação do pH da suspensão de talco foi feito segundo a metodologia contida na Farmacopéia Portuguesa 8.0, pois essa matéria-prima não estava contida na Farmacopéia brasileira 5° edição. Sendo que o pH deve estar situado entre 7,0 e 9,0.

4.1.2. Ensaio de determinação do teor de Furosemida

Dissolveu-se 0,25g da amostra em 20mL de dimetilformamida, adicionou-se 0,2mL de solução de azul de bromotimol a 1% (p/v) em dimetilformamida e titulou-se com hidróxido de sódio 0,1M até coloração azul. Foi Realizado ensaio em branco e feito as correções necessárias. Cada mL de hidróxido de sódio 0,1M equivale a 33,07mg de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$. Deve conter, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 101,0%.

4.1.3. Ensaio de determinação do teor de Hidroclorotiazida

Foi utilizado cromatógrafo da marca Shimadzu, modelo IC-20AT, provido de detector ultravioleta a 254 nm, coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica ligada a grupo octadecilsilano (5 μ m), mantida à temperatura ambiente; fluxo de *Fase móvel* de 2,0 mL/minuto.

Fase móvel: mistura de solução de fosfato de potássio 0,1M e acetonitrila (9:1). Degaseificada, com pH ajustado para 3,0 e filtrado.

Solução amostra: foi transferido exatamente cerca de 30mg de amostra para balão volumétrico de 200mL, dissolvido em volume de acetonitrila que não excedesse 10% da capacidade do balão e adicionado *Fase móvel* até completar o volume e misturado.

Solução padrão: foi dissolvida uma quantidade de hidroclorotiazida SQR, exatamente pesada, na *Fase móvel*, de modo que fosse obtida uma solução de concentração próxima a 0,15mg/mL. Utilizou-se volume de acetonitrila não excedendo 10% do volume total da solução para dissolver o padrão.

Solução de resolução: foi dissolvida quantidade de hidroclorotiazida SQR e clorotiazida, exatamente pesadas, em *Fase móvel* de modo a obter solução com concentrações próximas de 1,5mg/mL.

Foram então Injetadas as replicadas de 20 μ L de *Solução padrão*. O desvio padrão das áreas sob os picos registrados não deveria ser maior que 1,5%. Os tempos de retenção relativos são de cerca de 0,8min para clorotiazida e 1min para hidroclorotiazida e a resolução entre clorotiazida e hidroclorotiazida não deveria ser menor que 2.

Foram injetadas, separadamente, 20 µL da *Solução padrão* e da *Solução amostra*, registrando os cromatogramas e medidas as áreas sob os picos. As quantidades de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ foram calculadas a partir das respostas obtidas para a *Solução padrão* e para a *Solução amostra*.

Deve conter, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de hidroclorotiazida.

4.2. Manipulação das cápsulas de Furosemida 40mg e Hidroclorotiazida 25mg.

4.2.1. Ativos a serem encapsulados e escolha dos adjuvantes

Os ativos encapsulados foram: a Furosemida e a Hidroclorotiazida, em formulações separadas. A estas substâncias ativas foram adicionados os excipientes escolhidos a partir de dados da literatura, sendo inicialmente selecionados os mais correntemente utilizados. O próximo critério de escolha foi a inexistência de interações entre os adjuvantes e a substância ativa e entre estes e o invólucro de gelatina. Dentre os excipientes utilizados, estão os já citados anteriormente: amido de milho, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco farmacêutico, croscarmelose sódica e polissorbato 80, dentre outros que se fizeram necessários, com suas respectivas concentrações definidas durante a execução dos experimentos de acordo com o estabelecido em literatura.

4.2.2. Determinação da densidade aparente dos pós

Para a determinação da densidade de cada pó foi utilizada a metodologia empregada por Benetti (2010), com adaptações, que faz uso de uma balança analítica, uma proveta de 25mL e uma régua.

A proveta, inicialmente pesada, e preenchida individualmente com 5g ou no máximo 25mL do pó a ser analisado, sendo a mesma elevada a uma altura de 2cm (medido com a régua) da bancada, depois a mesma foi solta em direção a bancada por três vezes consecutivas. Este processo foi realizado até que não ocorresse variação no volume da proveta após as batidas na bancada mantendo o volume constante.

A proveta então era pesada, e sua massa subtraída da massa da proveta vazia, tendo assim a massa do pó de 5g para o volume de medido na proveta. Desta forma, cada pó teve sua densidade calculada pela equação: $d_c = m/V$; onde, d_c (g/mL) é igual a densidade da compactação, m (g) é a massa do pó e V (mL) é o volume ocupado pelo pó.

4.2.3. Escolha do invólucro

Os invólucros utilizados neste trabalho foram cápsulas duras de gelatina com numeração definida após as análises da densidade do pó, sendo correlacionada com o volume da cápsula vazia em questão; como estabelecido por Brasil (2007), foram utilizadas cápsulas com o menor tamanho de acordo com a dosagem.

4.2.4. Mistura dos Pós

A mistura de pós foi feita por diluição geométrica. Foi colocado primeiro no gral a substância que estava em menor quantidade. A mesma quantidade de um adjuvante foi adicionada, misturada a massa com ajuda de um gral, pistilo e espátula de forma que a mesma ficasse homogênea, logo após, adicionada uma segunda parte de diluente, que apresentava o mesmo peso da mistura anterior, e repetiu-se o mesmo processo de mistura. Procedeu-se assim até a adição total de todos os adjuvantes.

Os pós eram então transferidos para sacos plásticos virgens, onde era realizada a etapa de homogeneização por agitação, durante o tempo mínimo de 5 minutos.

4.2.5. Enchimento de Cápsulas

As cápsulas foram preenchidas utilizando um jogo de placas de PVC fabricadas pela TEPRON®, de tamanho específico para as cápsulas a serem produzidas. As cápsulas eram colocadas manualmente nos orifícios da placa perfurada, travando logo em seguida às placas, impedindo assim que as cápsulas saíssem de suas localidades durante o processo de enchimento. Foram colocadas,

entre as placas, duas palhetas que são responsáveis para a suspensão da placa que contém os orifícios.

As tampas das cápsulas foram removidas, também manualmente, e reservadas umas sobre as outras em um béquer. Os corpos das cápsulas, fixos na placa, foram preenchidos com a deposição gradual do pó sobre a superfície da mesma, espalhando-o em ziguezague com o auxílio de uma espátula, buscando, que todos os corpos das cápsulas fossem preenchidos de forma igualitária.

Cada um dos dois lados do jogo de placas foi levantado (3 cm) da bancada e solto cuidadosamente em direção a bancada com o objetivo de acomodar o pó (este processo foi repetido três vezes para cada lado). Quando necessário foi utilizado um socador manual com o objetivo de acomodar melhor a mistura de pós nos interiores das cápsulas. Depois de preenchidas as cápsulas, a placa era abaixada por meio da retirada das palhetas, e suas tampas foram recolocadas manualmente, lacradas por pressão manual (AULTON, 2005), e limpas com auxílio de papel toalha (BENETTI, 2010). As cápsulas foram acondicionadas em frasco plástico contendo algodão e foram identificadas com número de registro diferentes de acordo a manipulação.

As cápsulas foram condicionadas em frasco plástico contendo algodão e identificadas com números de registro diferentes de acordo a manipulação.

4.3. Avaliação da Qualidade Físico-Química das Cápsulas de Furosemida 40mg e Hidroclorotiazida 25mg.

4.3.1. Determinação de Peso Médio

Para a determinação do peso médio da cápsula obtida pelo processo magistral devem-se considerar três situações: O peso médio das cápsulas manipuladas, o desvio padrão relativo e a variação do conteúdo teórico. Para o cálculo de tais indicadores, foi utilizada a metodologia descrita no Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011).

Sendo assim, para estabelecer o peso médio das cápsulas manipuladas, foram pesadas, individualmente, 10 unidades da cápsula íntegra e estabelecido o peso médio das mesmas como apresentado na equação a seguir:

$$P_{Médio} = \frac{P_{cáps.1} + P_{cáps.2} + P_{cáps.3} + \dots + P_{cáps.10}}{10}$$

Equação 4 – Equação utilizada para calcular o peso médio da cápsulas

Onde P (x) cápsula representa o peso P individual de cada cápsula. Segundo Brasil (2011), pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na Tabela 5, em relação ao peso médio do conteúdo, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Tabela 5 – Critérios de avaliação da determinação de peso para formas farmacêuticas sólidas em dose unitária.

Formas Farmacêuticas em dose Unitária	Peso Médio	Limites de variação
	Menos que 300mg	± 10%
Cápsulas duras e moles, cápsulas vaginais	300 mg ou mais	± 7,5%

Fonte: BRASIL, 2011

Com relação ao desvio padrão relativo (DPR), o valor calculado não deve ser superior a 4%, onde se deve aplicar a equação a seguir:

$$DPR = \frac{DP}{P_{Médio}} \times 100$$

Equação 5 – Equação utilizada para calcular o desvio padrão relativo (DPR)

Desta forma, DP representa o desvio padrão do Peso Médio, que é calculado a partir da equação a seguir:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{cáps.i} - P_{Médio})^2}{n-1}}$$

Equação 6 – Equação utilizada para calcular o desvio padrão (DP)

Onde $P_{cáps.i}$ representa individualmente o peso de cada cápsula manipulada e n representa a quantidade de cápsulas submetidas a análise de peso médio.

As variações do peso máximo e mínimo de uma cápsula manipulada devem estar compreendidas entre 90 a 110%, para serem consideradas aceitáveis. Desta forma, para estabelecer o peso médio de cápsulas vazias, deve-se pesar 20 cápsulas vazias empregando a equação a seguir:

$$P_{Médio-cáps.vazias} = \frac{P_{cáps.vazia1} + P_{cáps.vazia2} + P_{cáps.vazia3} + \dots + P_{cáps.vazia20}}{20}$$

Equação 7 – Equação utilizada para calcular o peso médio das cápsulas vazias

Para a determinação do peso teórico das cápsulas é necessário somar os resultados do peso das cápsulas vazias com os demais constituintes da formulação, de acordo a seguinte fórmula:

$$P_{teórico} = P_{Médio-cáps.vazias} + P_{excipientes} + P_{fármacos}$$

Equação 8 – Equação utilizada para calcular o peso teórico das cápsulas

Desta forma, pode-se calcular a variação teórica do conteúdo das cápsulas a partir da quantidade teórica mínima e da quantidade teórica máxima de pó das cápsulas pesadas, como apresentada na seguinte formulação:

$$Q_{teor.min.} = \frac{P_{cápsula\ mais\ leve}}{P_{teórico}} \times 100 \quad e \quad Q_{teor.máx.} = \frac{P_{cáps.\ mais\ pesada}}{P_{teórico}} \times 100$$

Equação 9 – Equação utilizada para calcular a variação teórica máxima e mínima do pó das cápsulas pesadas

Onde: P cápsula mais leve e P cápsula mais pesada são iguais aos menores e maiores pesos individuais, respectivamente, encontrados na pesagem das cápsulas manipuladas destinadas ao peso médio.

4.3.2. Teste de Desintegração

Para este teste foi utilizado o aparelho desintegrador da Nova Ética, modelo 301-6. Conforme determinado por Brasil (2010), os testes de desintegração para ambos os fármacos foram realizados de maneira semelhante, tanto para as cápsulas manipuladas quanto para os medicamentos de referência. Foram utilizadas seis cápsulas no teste, sendo cada cápsula ou comprimido, colocado em cada um dos seis tubos da cesta; o aparelho foi acionado, utilizando água a 37 ± 1 °C como líquido de imersão. Ao se observar a desintegração de todas as cápsulas os respectivos tempos foram anotados. Ao final do intervalo de 45 minutos para as cápsulas e 30 minutos para os comprimidos, o movimento da cesta foi parado e realizado a observação do material em cada um dos tubos. Todas as cápsulas ou comprimidos deveriam estar completamente desintegradas ou restando, na tela, apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

4.3.3. Ensaios de doseamento dos ativos nas cápsulas

4.3.3.1. Doseamento da furosemida

Conforme descrito pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010), com adaptações, foram retirados e pulverizados os conteúdos de 20 cápsulas. Uma quantidade de pó, equivalente a 0,2g de furosemida, foi transferida para balão

volumétrico de 500mL com auxílio de 300mL de hidróxido de sódio 0,1M. A mistura foi agitada por 10 minutos. O volume foi completado com o mesmo solvente, homogeneizado e filtrado. 5mL do filtrado foi diluído para 250mL com hidróxido de sódio 0,1M e homogeneizado. Foi preparada uma solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram então mensuradas, em espectrofotômetro da marca Shimadzu, modelo UV-1800, em um comprimento de onda equivalente a 271nm utilizando hidróxido de sódio 0,1M para ajuste do zero. A quantidade de Furosemida ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$) contida em cada cápsula foi calculada a partir das leituras obtidas comparadas com a curva padrão.

4.3.3.2. Doseamento da Hidroclorotiazida

Conforme descrito pela Farmacopéia Brasileira (2010), com adaptações, foram pesadas e removido o conteúdo de 20 cápsulas. A quantidade do pó equivalente a 30mg de hidroclorotiazida foi agitada com 50mL de hidróxido de sódio 0,1M durante 20 minutos, realizando depois a diluição para 100mL com o mesmo solvente, homogeneização e filtração. A solução foi então diluída com água até concentração de 0,0015% (p/v). Foi preparada uma solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. As absorvâncias das soluções foram medidas em um comprimento de onda equivalente a 273nm, utilizando água para ajuste do zero. Assim, quantidade de Hidroclorotiazida ($C_7H_8ClN_3O_4S_2$) nas cápsulas pôde ser calculada a partir das leituras obtidas comparando com a curva padrão.

4.3.4. Uniformidade de doses unitárias

4.3.4.1. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de Furosemida 40mg

Foram pesadas separadamente, cada cápsula, e retirado todo o conteúdo. O pó foi então transferido quantitativamente, para balão volumétrico de 100mL, adicionando hidróxido de sódio 0,1 M, agitou-se, e completou o volume com o mesmo solvente e homogeneizou. Após filtração, foi transferido 1mL do filtrado para balão volumétrico de 50mL e completado seu volume com o mesmo solvente. Foi

preparada uma solução padrão na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente, e as absorvâncias medidas em 271nm, utilizando hidróxido de sódio 0,1M para ajuste do zero. As quantidades de furosemida foram calculadas nas cápsulas, a partir das leituras obtidas comparadas com a curva padrão. Os resultados do doseamento de dez unidades foram tabulada e calculada a média, o desvio padrão e o valor de aceitação, sendo que o último deveria estar abaixo de 15 para a amostra ser considerada aprovada.

4.3.4.2. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg

O conteúdo de cada cápsula foi transferido para balão volumétrico de 50mL contendo 50mL de hidróxido de sódio e deixada em ultrassom até a dissolução completa do pó. Foi realizada posteriormente a diluição para 100mL com o mesmo solvente, homogeneização e filtração. A solução foi diluída com água até concentração de 0,0015% (p/v). Foi preparada uma solução padrão nas mesmas condições, utilizando os mesmos solventes. As absorvâncias das soluções foram medidas em 273nm, utilizando água para ajuste do zero. Assim, quantidade de Hidroclorotiazida nas cápsulas puderam ser calculadas a partir das leituras obtidas comparadas com a curva padrão. Os resultados do doseamento de dez unidades foram tabulada e calculada a média, o desvio padrão e o valor de aceitação, sendo que o último deveria estar abaixo de 15 para a amostra ser considerada aprovada.

4.4. Estudo da Dissolução das Cápsulas de Furosemida 40mg e de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com diferentes excipientes

Conforme descrito no item 4.2., foram manipuladas cápsulas de Furosemida 40mg e Hidroclorotiazida 25mg com diferentes excipientes, sendo as mesmas submetidas a ensaios de dissolução, no dissolutor modelo DS8000 da marca Analytical Instruments, realizados em triplicata nos tempos 5, 10, 15, 30, 45 e 60 para a furosemida e 5, 10, 15, 20 e 30 para a hidroclorotiazida. Os resultados foram tabulados e plotados em gráficos com uso do software Microsoft Excel 2007, que correlacionava quantidade de ativo dissolvido *versus* tempo, para que pudessem ser avaliados.

4.4.1 Ensaio de dissolução de cápsulas e comprimidos de Furosemida 40mg

O método foi realizado seguindo o estabelecido na Farmacopéia Brasileira (2010), para isso, foi utilizado o meio a base de tampão fosfato pH 5,8, 900 mL, com aparelhagem as pás, e o aparelho configurado a girar à 50rpm. Foi necessário a utilização de uma âncora de arame para evitar que as cápsulas flutuassem. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução, filtradas e diluídas, com o mesmo solvente. Foi preparada uma solução padrão na mesma concentração (considerando a possível dissolução total do fármaco contido nas cápsulas), utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções foram medidas em 271nm, utilizando tampão fosfato para ajuste do zero. Assim, a quantidade de furosemida dissolvida no meio pôde ser calculada, a partir das leituras obtidas comparadas com uma curva padrão.

4.4.2 Ensaio de dissolução de cápsulas e comprimidos de Hidroclorotiazida 25mg

O método foi realizado seguindo o estabelecido na Farmacopéia Brasileira (2010), para isso, foi utilizado como meio de dissolução o ácido clorídrico 0,1M, 900mL, usando como aparelhagem cestas, a 100 rpm. As alíquotas foram retiradas do meio de dissolução, filtradas e diluídas, com ácido clorídrico 0,1M até concentração adequada. As absorvâncias foram medidas em 273nm, utilizando o mesmo solvente para ajuste do zero. Assim, a quantidade de hidroclorotiazida dissolvida no meio, pôde ser calculada, comparando as leituras obtidas com a da solução de hidroclorotiazida SQR na concentração de 0,001% (p/v), preparada no mesmo solvente.

4.5. Estudo do Perfil de Dissolução Comparativo das Cápsulas de Furosemida 40mg e de Hidroclorotiazida 25mg com seus respectivos comprimidos de referência

Foram realizados, individualmente, os testes de dissolução e construção dos gráficos dos perfis de dissolução para as cápsulas manipuladas com o excipiente de melhor resultado nos testes preliminares, bem como para os comprimidos de referência, para que pudesse ser realizada a comparação entre os mesmos. A partir dos estudos preliminares foi definida a formulação com os melhores resultados de dissolução para se realizar a análise comparativa entre os perfis de dissolução das cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência. O estudo foi realizado, conforme demonstrado no item 4.4.1. para furosemida e 4.4.2. para a hidroclorotiazida, entretanto, foram realizadas 12 repetições de cada formulação, conforme resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010.

4.5.1. Análise comparativa entre o perfil de dissolução das cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência

Os resultados para os perfis de dissolução foram avaliados por métodos modelos dependentes e independentes. Para análise por métodos modelo dependentes, foram aplicados os modelos de zero ordem, traçando-se gráficos de quantidade de fármaco não dissolvido *versus* tempo, e de primeira ordem, através de gráficos do logaritmo neperiano (\ln) da quantidade de fármaco não dissolvido *versus* tempo. Como modelo independente foram calculados o fator de diferença (f_1) e o fator de diferença (f_2), seguindo o estabelecido na Resolução RDC nº 31/2010.

Foi calculada ainda a eficiência de dissolução, a partir da área sob a curva obtida a partir da porcentagem dissolvida do fármaco em um determinado tempo t , em relação à área total do gráfico, expressa em porcentagem, posteriormente os dados de eficiência de dissolução foram comparados através do teste t de student, para avaliar a existência de diferenças significativas entre os resultados obtidos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Controle de qualidade das matérias-primas

Todas as matérias-primas foram submetidas ao menos um ensaio de pureza como: teste de acidez ou alcalinidade, condutividade, pH, solubilidade ou perda por

dessecação. Todas foram aprovadas nos ensaios realizados, comprovando-se a conformidade das mesmas com as especificações necessárias, o que tornou possível a utilização destes insumos nos demais experimentos.

5.1.1. Ensaio de pureza

5.1.1.1. Amido

O valor de pH da amostra de amido foi de 4,86 ($\pm 0,047$), logo, segundo especificações da Farmacopéia brasileira 5ª edição que trazia a possibilidade do valor estar contido no intervalo de 4,5 a 7,0, essa amostra pode ser considerada aprovada.

5.1.1.2. Celulose Microcristalina PH 101

A tabela 6 mostra os resultados para o teste de condutividade da celulose microcristalina PH 101 e da água.

Tabela 6 - valores de condutividade da celulose microcristalina PH101

Substância	Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Celulose microcristalina PH 101	50,00 ($\pm 0,056$)
Água	1,88
Diferença	48,12

Fonte: o autor

A amostra foi considerada aprovada devido ao valor da diferença entre a condutividade da amostra e da água não exceder $75\mu\text{S}/\text{cm}$, conforme padronizado na USP 32.

5.1.1.3. Celulose Microcristalina PH 102

A tabela 7 mostra os resultados para o teste de condutividade da celulose microcristalina PH 102 e da água.

Tabela 7 - valores de condutividade da celulose microcristalina PH101

Substância	Condutividade ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
Celulose microcristalina PH 101	70,60 ($\pm 0,038$)
Água	2,52
Diferença	68,08

Fonte: o autor.

A amostra foi considerada aprovada devido ao valor da diferença entre a condutividade da amostra e da água não exceder $75\mu\text{S}/\text{cm}$, conforme padronizado na USP 32.

5.1.1.4. Croscarmelose sódica

O teste de perda por dessecação da croscarmelose sódica teve como resultado 7,4% de perda; como o padrão aceitável é de até 10%, a matéria-prima foi aprovada, conforme descrito na farmacopéia portuguesa 8.0.

5.1.1.5. Dióxido de silício coloidal

O valor de pH da amostra de dióxido de silício coloidal foi de 4,32 ($\pm 0,16$), logo segundo especificações da Farmacopéia brasileira 5ª edição que traz como padrão um valor situado entre 4,0 e 8,0, essa amostra pode ser considerada aprovada.

5.1.1.6. Estearato de magnésio

A três amostras mudaram de cor, ao se adicionar 0,05ml de ácido clorídrico 0,1M, conforme preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição, logo a amostra pode ser considerada aprovada.

5.1.1.7. Furosemida

O teste de perda por dessecação da Furosemida teve como resultado 0,41% de perda; como o padrão aceitável é de até 1%, a matéria-prima foi aprovada, conforme descrito na farmacopéia brasileira 5ª edição.

5.1.1.8. Hidroclorotiazida

A três amostras mudaram de cor do indicador vermelho de metila de amarelo para rósea, ao se adicionar 0,4ml de ácido clorídrico 0,01M, conforme preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição; logo a amostra foi aprovada.

5.1.1.9. Lactose mono-hidratada

A três amostras mudaram de cor do indicador de incolor para róseo, ao se adicionar 0,4ml de hidróxido de sódio 0,1M, conforme padronizado na farmacopéia portuguesa 8.0; logo a amostra pôde ser considerada aprovada.

5.1.1.10. LaurilSulfato de Sódio

A três amostras mudaram de cor, ao se adicionar 0,6ml de ácido clorídrico 0,1M, conforme preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição, logo a amostra pôde ser considerada aprovada.

5.1.1.11. Talco

O valor de pH da amostra de talco foi de 7,8 ($\pm 0,34$), logo segundo especificações da Farmacopéia portuguesa 8.0, que traz como padrão um valor situado entre 7,0 e 9,0, essa amostra foi considerada aprovada.

5.1.2. Doseamento da furosemida

O ensaio de doseamento apresentou como resultado o valor de $98,73\% \pm 0,45$. Como a Farmacopéia brasileira preconiza valores entre 98-101%, a matéria-prima foi considerada aprovada.

5.1.3. Doseamento da Hidroclorotiazida

O ensaio de doseamento apresentou como resultado o valor de $99,29\% \pm 0,34$. Como a Farmacopéia brasileira preconiza valores entre 98-102%, a matéria-prima foi considerada aprovada.

5.2. Manipulação das cápsulas de furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg

5.2.1. Determinação da densidade das matérias-primas

A tabela 8 demonstra os resultados dos ensaios de determinação das densidades das matérias-primas:

Tabela 8 - valores de massa, volume e densidade das matérias-primas.

Insumo	Massa (g)	Volume (mL)	Densidade Aparente (g/mL)
Amido	5,012	8,0	0,626
Celulose microcristalina pH 101	5,015	11,0	0,455
Celulose microcristalina pH 102	5,003	10,0	0,500
Croscarmelose sódica	5,011	8,1	0,614
Dióxido de silício coloidal	1,25	25,0	0,050
Estearato de magnésio	5,011	12,5	0,401
Furosemida	5,057	8,0	0,632
Hidroclorotiazida	5,083	6,0	0,847
Lactose mono-hidratada	5,007	6,4	0,778
Lauril Sulfato de Sódio	5,001	19,5	0,270
Talco	5,011	6,0	0,834

Fonte: o autor.

5.2.2. Escolha do invólucro

O número da cápsula a ser utilizada para produção das cápsulas de furosemida foi escolhido a partir da seguinte relação:

$$5,057\text{g do ativo} \rightarrow 8,0\text{mL}$$

$$0,040\text{g do ativo} \rightarrow x$$

$$X = 0,047\text{mL}$$

A menor cápsula capaz de conter todo o ativo é a cápsula de número 5 (capacidade de 0,13mL), no entanto, por falta de disponibilidade da mesma no mercado, utilizou-se a cápsula de número 4 (capacidade de 0,21mL).

Já para o preparo das cápsulas de hidroclorotiazida, o número da cápsula foi escolhido de acordo com a seguinte relação:

5,083g do ativo → 6,0mL

0,025g do ativo → x

X= 0,030mL

Assim como as cápsulas de furosemida, a menor cápsula capaz de conter toda a hidroclorotiazida é a cápsula de número 5 (capacidade de 0,13mL), no entanto, por falta de disponibilidade da mesma no mercado, utilizou-se a cápsula de número 4 (capacidade de 0,21mL).

Para o cálculo da quantidade de cada excipiente para produção das cápsulas de furosemida e hidroclorotiazida foi utilizado como espaço a ser preenchido, 0,163mL ($0,21-0,047=0,163$) e 0,18mL ($0,21-0,03=0,18$), respectivamente. A partir desses valores, e das concentrações de cada um dos excipientes, a quantidade em gramas a ser utilizada era calculada baseado na densidade de cada matéria-prima.

5.2.3. Composição das Formulações

As tabelas 9 e 10 apresentam a composição das cápsulas que foram produzidas com furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg, respectivamente.

Tabela 9 - composição das cápsulas de furosemida 40mg

COMPONENTE	Composição das Formulações											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Furosemida	q.s.p. 100%	40mg	40mg	40mg	40mg							
Amido	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30%
Carboximetilcelulose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMC PH 101	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMC PH 102	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	-	-
Croscarmelose Sódica	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	-
Dióxido de Silício Coloidal	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-
Estearato de magnésio	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-
Lactose Mono-Hidratada	-	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	qsp 100%
Lauril Sulfato de Sódio	-	-	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-
Polissorbato 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-

Fonte: o autor.

Tabela 9 - composição das cápsulas de furosemida 40mg (Continuação)

COMPONENTE	Composição das Formulações									
	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Furosemida	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg	40mg
Amido	qsp 100%	-	-	5%	-	-	30%	5%	-	-
Carboximetilcelulose	-	-	-	-	3%	-	-	-	-	-
CMC PH 101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMC PH 102	25%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Croscarmelose Sódica	-	-	-	-	-	-	-	-	15%	25%
Dióxido de Silício Coloidal	1%	-	1%	1%	1%	1%	-	1%	1%	-
Estearato de magnésio	-	1%	-	-	-	-	1%	-	-	-
Lactose Mono-Hidratada	-	q.s.p. 100%								
Lauril Sulfato de Sódio	1,5%	2%	2%	2%	2%	2%	-	2%	2%	2%
Polissorbato 80	-	-	-	-	-	3%	-	-	3%	3%
Talco	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*a formulação 18 é semelhante a formulação número 11, porém utilizando para os cálculos de preparo das cápsulas os valores de densidade bruta.

Fonte: o autor.

Tabela 10 - composição das cápsulas de hidroclorotiazida 25mg

COMPONENTE	Composição das Formulações									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hidroclorotiazida	q.s.p. 100%	25mg								
Amido	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	30%	-
CMC PH 101	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-	-
CMC PH 102	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	-	-
Dióxido de Silício Coloidal	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	-	-	1%
Estearato de magnésio	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-	1%	-
Lactose Mono-Hidratada	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	q.s.p. 100%	q.s.p. 100%
Lauril Sulfato de Sódio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2%
Polissorbato 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3%
Talco	-	-	-	-	-	-	-	q.s.p. 100%	-	-

Fonte: o autor.

5.3. Avaliação físico-química das cápsulas de furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg

5.3.1. Determinação do peso médio das cápsulas contendo furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg

A determinação do peso médio possibilita a análise da uniformidade de peso entre as cápsulas, revelando a eficiência do processo de pesagem e de encapsulação. Este parâmetro está diretamente relacionado com o teor de substância ativa contida nas cápsulas, uma vez que observada a diferença de peso entre as mesmas, não se pode garantir que todas contenham o mesmo teor de princípio ativo (SCHESHOWITSCH et al., 2007).

Ao se avaliar o peso médio de cápsulas manipuladas, obteve-se os resultados demonstrados nas Tabelas 11 e 12, para cápsulas de furosemida e hidroclorotiazida, respectivamente. Pode-se verificar que todas as formulações produzidas foram aprovadas nos ensaios de peso médio ao se avaliar o preconizado pelo Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2011) que preconiza que, para cápsulas com menos que 300mg de ativo, caso das cápsulas trabalhadas, não devem apresentar variação maior que 10%, o desvio padrão deve ser menor que 4% e as variações de peso máximo e mínimo deve estar compreendida entre 90 e 110%.

Tabela 11 - Peso médio das cápsulas de furosemida 40mg

Formulação	Peso Médio (mg)	DP	DPR (%)	Q_{teor. mín.} (%)	Q_{teor. máx.} (%)
1	162,4	3,406	2,10	90,7	96,0
2	161,0	4,216	2,62	91,8	98,8
3	139,2	5,534	3,98	90,4	103,5
4	142,0	2,494	1,76	91,2	95,8
5	147,2	5,16	3,51	91,4	100,5
6	82,7	3,057	3,70	92,3	101,6
7	121,7	1,703	1,40	91,8	95,6
8	186,3	6,343	3,40	93,6	104,0
9	107,6	1,35	1,25	90,2	93,6
10	197,8	5,978	3,02	94,5	106,0
11	173,0	3,651	2,11	91,8	98,4
12	182,4	7,09	3,89	91,9	101,4
13	188,0	4,83	2,57	94,4	104,5
14	182,4	7,09	3,89	91,9	101,4
15	164,3	4,523	2,75	90,2	97,7
16	152,5	3,689	2,42	94,3	101,3
17	180,3	4,191	2,32	95,5	102,1
18	121,9	3,479	2,85	95,4	105,1
19	115,0	2,789	2,43	93,9	101,5
20	139,4	5,254	3,77	93,2	105,1
21	147,5	2,915	1,98	99,9	106,1

Fonte: o autor.

Tabela 12 - Peso médio das cápsulas de hidroclorotiazida 25mg

Formulação	Peso Médio (mg)	DP	DPR (%)	Q _{teor. mín.} (%)	Q _{teor. máx.} (%)
1	150,6	4,695	3,12	92,5	104,1
2	133,2	1,751	1,31	90,4	93,9
3	143,7	3,889	2,71	91,5	100,0
4	67,9	2,025	2,98	90,3	100,0
5	121,7	1,703	1,40	91,8	95,6
6	200,1	5,174	2,59	93,6	102,0
7	199,1	2,558	1,28	91,5	95,8
8	181,2	3,795	2,09	95,8	101,8
9	168,9	4,533	2,68	99,2	106,4

Fonte: o autor.

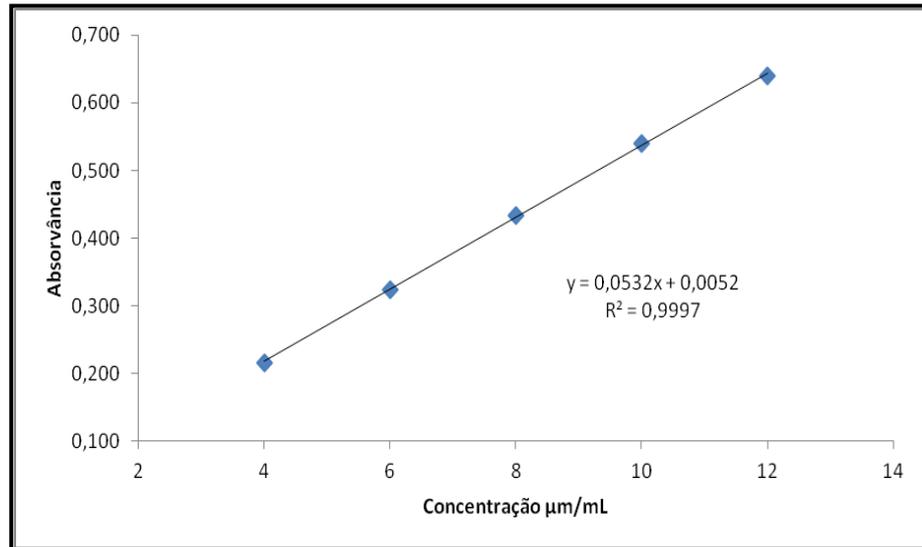
5.3.2. Estudos preliminares de dissolução

5.3.2.1. Estudos preliminares de dissolução cápsulas de furosemida 40mg

A realização dos testes preliminares de dissolução possibilitaram a observação da influência de cada um dos excipientes de forma isolada sobre as curvas de dissolução da furosemida veiculada em cápsulas gelatinosas duras, em comparação com o medicamento de referência.

Todos os resultados obtidos nos testes de dissolução foram interpolados na curva analítica demonstrada na Figura 14, previamente construída.

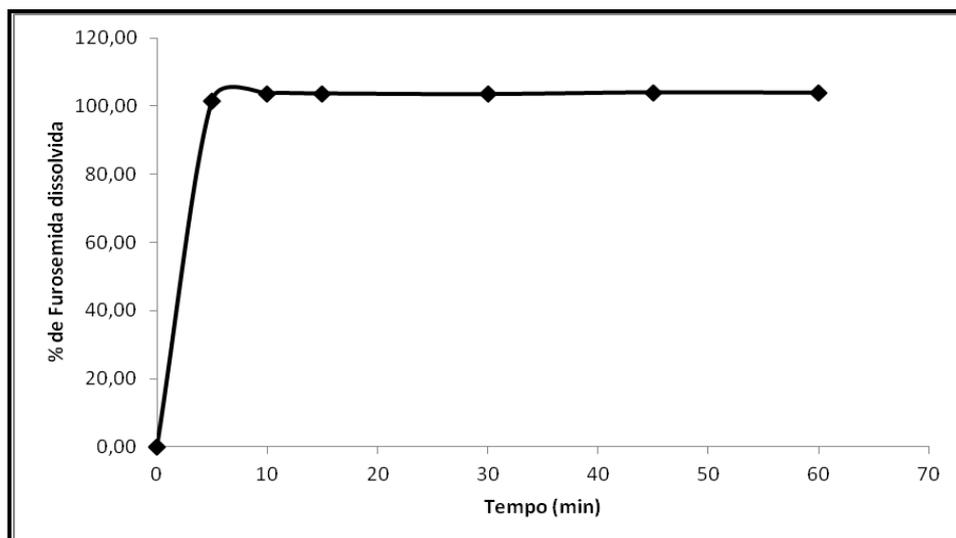
Figura 14 - Curva padrão de Furosemida com solvente tampão fosfato pH 5,8



Padrão Sigma-Aldrich, Lote: P500057
Fonte: o autor.

O medicamento de referência Lasix[®], cuja composição descrita na bula apresenta além do princípio ativo furosemida, os excipientes amido de milho, lactose mono-hidratada, talco e estearato de magnésio, apresentou o perfil de dissolução apresentado na Figura 15.

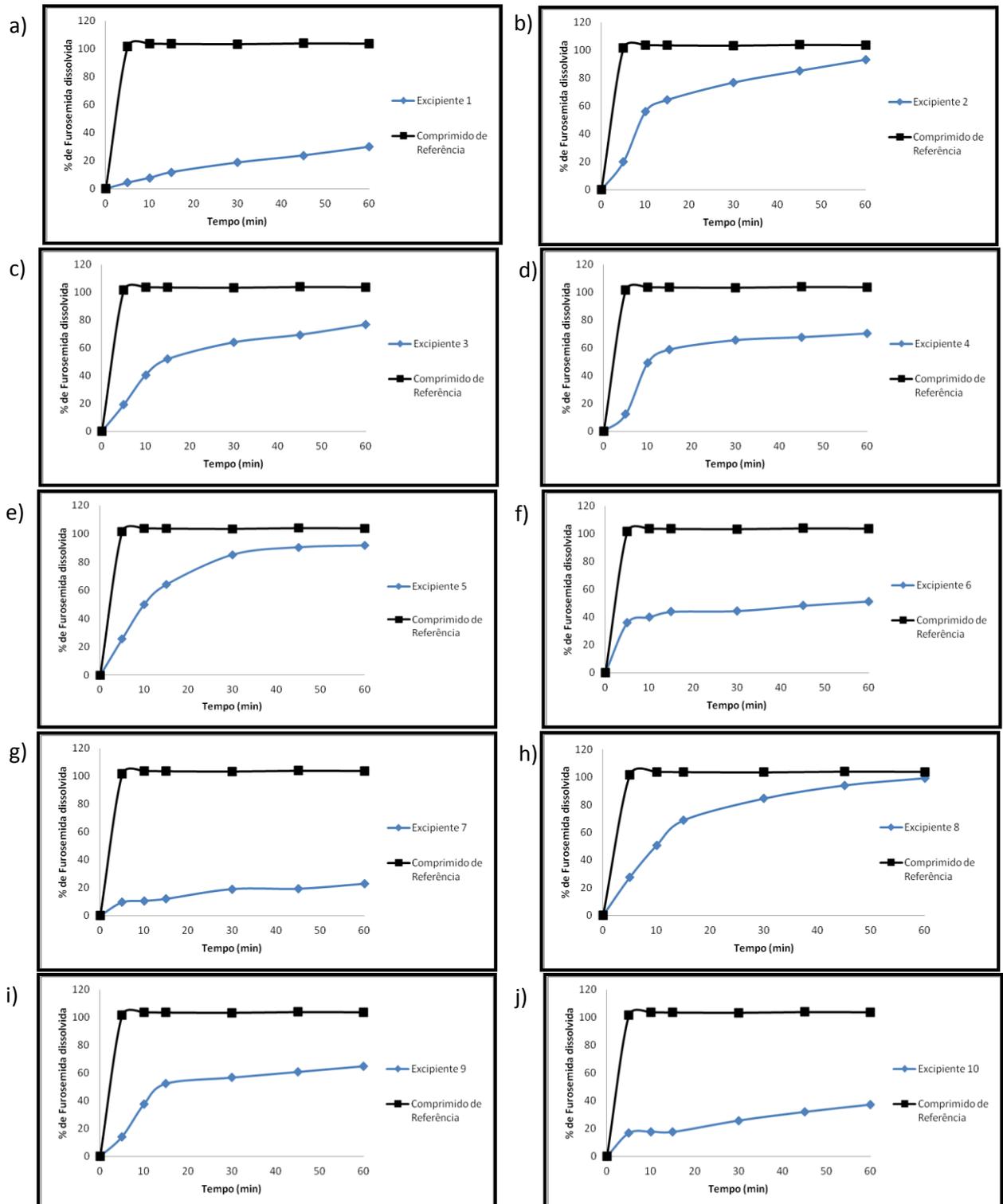
Figura 15 - Perfil de dissolução do medicamento de referência Lasix[®] (Furosemida 40mg)



Fabricante: Sanofi Aventis; lote: 425915; fabricação: 05/14; validade: 04/17.
Fonte: o autor.

Os perfis de dissolução das cápsulas manipuladas contendo 40mg de Furosemida e cada um dos excipientes de forma isolada estão demonstrados na Figura 16, sendo tais resultados essenciais para a escolha das combinações de excipientes que foram sendo montadas posteriormente.

Figura 16 - Perfis de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com excipientes isolados em comparação com o medicamento de referência



a – Furosemida; b – amido; c – CMC PH101; d – CMC PH102; e – Croscarmelose sódica; f – Dióxido de silício coloidal; g – Estearato de magnésio; h – Lactose Monohidratada; i – Lauril Sulfato de sódio; j – Talco.

Fonte: o autor.

A Furosemida, como relatado por Lamolha et al. (2012), pertence a classe IV do sistema de classificação biofarmacêutica, caracterizado pela baixa solubilidade e baixa permeabilidade. A baixa solubilidade fica bem evidenciada na realização do teste de dissolução com a cápsula contendo apenas furosemida (excipiente 1) em que obteve um percentual de apenas $18,64\% \pm 0,40$ do fármaco dissolvido em 30 minutos e $29,85\% \pm 1,14$ ao final do teste nos 60 minutos. Tais valores são correspondentes a uma massa total de 120mg (100%) de furosemida, necessária para o enchimento total da cápsula, e não 40mg como nas outras preparações.

Ao se observar a Figura 16, pode-se perceber que nenhum dos excipientes, de forma isolada, conseguiu possibilitar a obtenção de um perfil de dissolução semelhante ao do medicamento referência, sugerindo a necessidade da utilização de uma mistura de adjuvantes que ajam sinergicamente favorecendo a dissolução do fármaco, conforme relatado por Aulton (2005). O medicamento de referência apresenta no tempo de 30 minutos (referencial utilizado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição) uma dissolução média de $103,44\% \pm 1,22$; já o excipiente isolado com o melhor resultado, foi a croscarmelose sódica, apresentou dissolução de $87,12\% \pm 3,14$, no mesmo período de tempo.

Os excipientes 2, 3 e 4, respectivamente compostos por amido, CMC PH 101 e CMC PH 102, apesar de serem citados na literatura como possíveis diluentes que podem não interferir, quando utilizados em quantidades abaixo de 30% do total da formulação, na dissolução dos fármacos, possivelmente, devido a alta concentração, promoveram a formação de uma camada gelificada o que tornou a dissolução do ativo mais lenta (FERREIRA, 2008; PESSANHA, 2012; MUNIZ; OLIVEIRA JR.; GARCIA, 2012; VILA NOVA; SÁ, 2009). Assim, o amido apresentou dissolução de $76,72\% \pm 4,5$ no tempo de 30 minutos, estando abaixo do preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª Edição que é de 80%. Da mesma maneira, se comportaram os dois tipos de celulose microcristalina, resultando em uma dissolução de $63,89\% \pm 7,2$ e $65,72\% \pm 3,76$, respectivamente a CMC PH101 e 102.

Os ativos que apresentaram resultados mais baixos, em 30 minutos, para os testes de dissolução foram formulados em conjunto com os excipientes número 10 (talco, $25,69\% \pm 2,87$), o 7 (estearato de magnésio, $18,92\% \pm 2,05$) e o 6 (dióxido de silício coloidal, $44,44\% \pm 2,88$). Tais resultados corroboram os relatos da literatura, pois, o talco possui características hidrofóbicas, sendo insolúvel em água, dificultando ainda mais solubilização do ativo. O mesmo acontece para o estearato

de magnésio e o dióxidos de silício coloidal, que apesar de apresentarem vantagens em seu uso, como melhora na fluidez do pó, em altas concentrações podem interferir de forma negativa na dissolução do ativo (FIGUEIREDO, 2012; AULTON, 2005; BONAMICI, 2009).

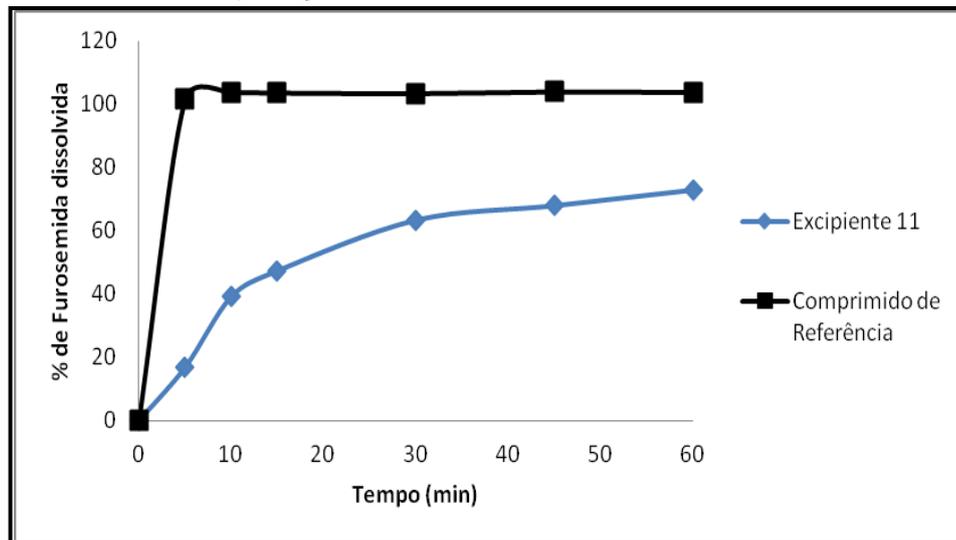
Souza, Aléssio e Gomes (2009) em um estudo com cápsulas de nifedipina, concluíram que o aumento da concentração do tensoativo polissorbato 80, não apresentou incremento na dissolução do fármaco. O mesmo pode ser observado no excipiente 9, composto apenas pelo tensoativo Lauril sulfato de sódio, com qual obteve-se apenas $56,70\% \pm 2,81$ de dissolução no tempo de 30 minutos. Não foi possível a realização do teste utilizando apenas o polissorbato 80 como diluente, pois o mesmo em condições ambientes se encontra no estado líquido, impossibilitando a manipulação das cápsulas gelatinosas duras.

Os excipientes com melhores resultados foram a lactose e a croscarmelose sódica, com $84,47\% \pm 3,50$ e $87,12\% \pm 3,14$ de dissolução do ativo no tempo de 30 minutos, respectivamente, cumprindo assim, o preconizado na Farmacopéia Brasileira 5^a edição. Segundo Ramos e Moraes (2013); Pessanha, et al. (2012); Machado, et al. (2012), a lactose por possuir elevada hidrossolubilidade auxilia o processo de dissolução, principalmente, quando se trabalha com fármacos hidrofóbicos como a furosemida. Já a croscarmelose sódica trata-se de um superdesintegrante, que segundo Villanova e Sá (2009) provocam desagregação da formulação de forma extremamente rápida, aumentando em várias vezes a área superficial em contato com o líquido, favorecendo assim a dissolução dos fármacos.

A partir do estudo das influências individuais de cada um dos excipientes, foi possível iniciar os estudos objetivando padronizar uma mistura de excipientes que torna-se possível a obtenção de um perfil de dissolução para cápsulas contendo furosemida 40mg, semelhante ao do medicamento de referência.

A Figura 17 demonstra o resultado do ensaio de dissolução para o excipiente 11 que posteriormente, no decorrer do trabalho, será apresentado como padrão para a manipulação de hidroclorotiazida. Avaliação da dissolução do fármaco furosemida com este excipiente foi realizada no intuito de se obter excipientes que pudessem ser utilizados em fármacos de mais uma classe do sistema de classificação biofarmacêutica.

Figura 17 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 11 em comparação com o medicamento de referência

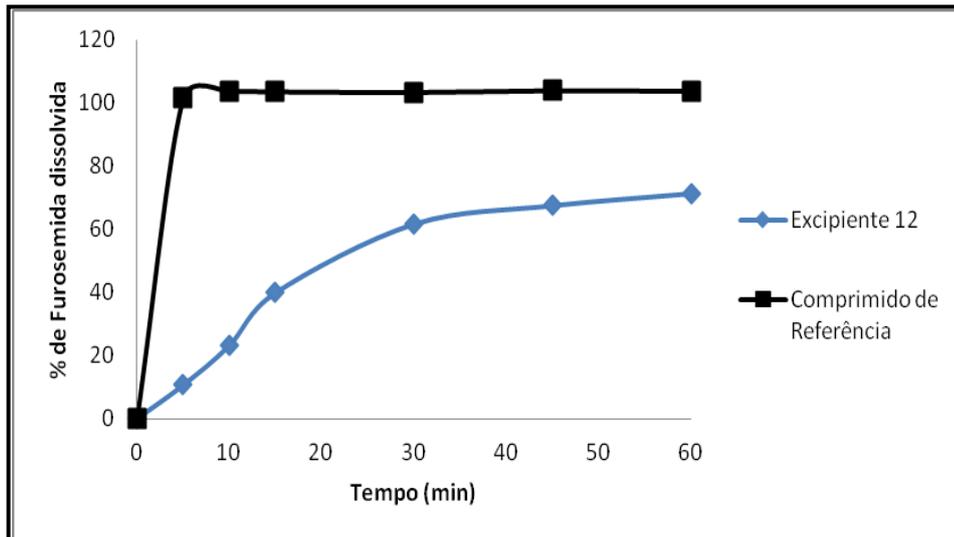


Excipiente 11 (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%)
 Fonte: o autor.

Desta forma, o excipiente 11, apesar da presença da lactose na composição, poderia favorecer a dissolução da furosemida como demonstrado nos testes isolados, a presença de um agente hidrofóbico, o estearato de magnésio, bem como a concentração elevada de amido (30%) que o classifica como aglutinante (FERREIRA, 2009) pode vir a gerar a formação de uma camada gelificada, prejudicando a dissolução do fármaco, desta forma, o excipiente 11 apresentou como resultado um percentual de dissolução do fármaco de $63,33\% \pm 6,40$ do fármaco no tempo de 30 minutos, estando abaixo dos 80% preconizado na Farmacopéia, sendo que essa quantidade não foi atingida nem mesmo ao final do ensaio no tempo de 60 minutos, onde apresentou uma dissolução de $72,84\% \pm 5,31$.

A Figura 18 apresenta o resultado do ensaio de dissolução as cápsulas de furosemida preparadas com um excipiente 12, baseado em uma formulação proposta por Villanova e Sá (2009), sem a utilização do amido glicolato de sódio, o qual não havia disponibilidade para uso neste trabalho.

Figura 18 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 12 em comparação com o medicamento de referência



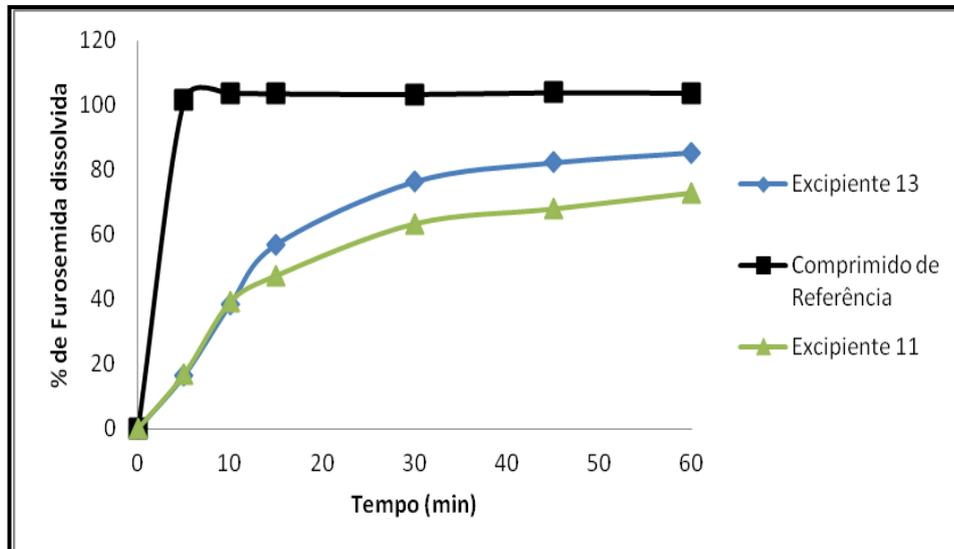
Excipiente 12 (dióxido de silício coloidal 1%; Lauril Sulfato de Sódio 1,5%; CMC PH 102; amido q.s.p. 100%).

Fonte: o autor.

Villanova e Sá (2009) conseguiram obter uma dissolução média de 93% no tempo de 30 minutos, com uma formulação semelhante ao excipiente 12, entretanto com a adição do amido glicolato de sódio, que se trata de um superdesintegrante que favorece a dissolução do fármaco. Com o excipiente 12, conseguiu-se um resultado de apenas $61,77\% \pm 1,64$ em 30 minutos e $71,43\% \pm 0,55$ em 60 minutos, sendo que esta diferença, provavelmente, causada pela ausência do superdesintegrante, que facilita a dissolução do fármaco.

A Figura 19 retrata os resultados obtidos com o ensaio de dissolução com o formulação contendo Furosemida 40mg e o excipiente 13, proposto a partir de uma modificação do excipiente 11, onde o amido foi retirado para dar lugar a um agente molhante, no caso o lauril sulfato de sódio.

Figura 19 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 13 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 11



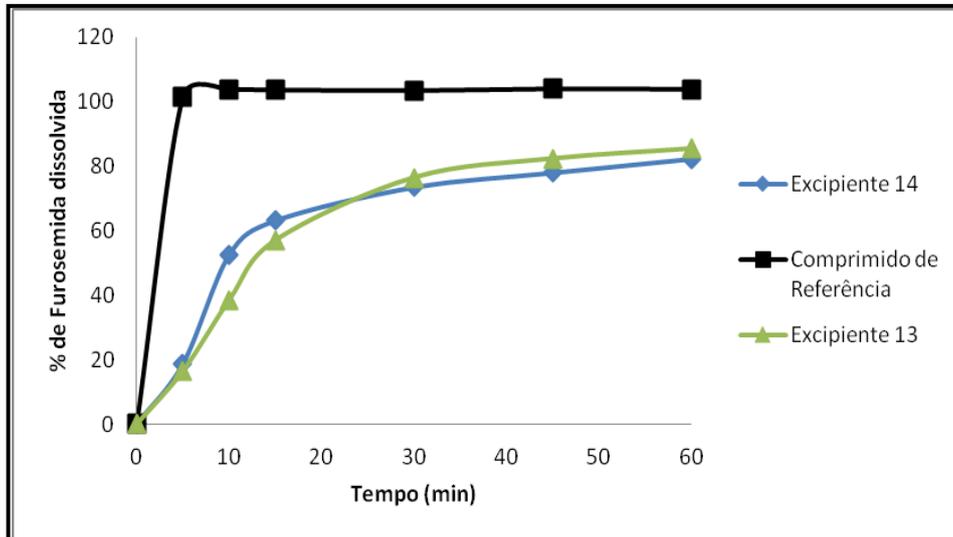
Excipiente 13 (Estearato de magnésio 1%; Lauril Sulfato de Sódio 2%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

Yu et al. (2012) e Karalis et al. (2008) acreditam que com a tendência da descoberta de novos fármacos de alto peso molecular e cada vez menos hidrossolúveis (mais lipofílicos), exista uma tendência ao desenvolvimento de formulações mais sofisticadas, sendo um dos pontos de destaque a presença de tensoativos que melhoram a molhabilidade do fármaco e conseqüentemente sua solubilidade. Tal fato pode ser observado com o excipiente 13, a substituição do amido pelo lauril sulfato de sódio promoveu um incremento na dissolução do fármaco no tempo 30min de $63,33\% \pm 6,40$ para o excipiente 11, para $76,44\% \pm 6,14$ para o excipiente 13, sendo que o último conseguiu uma dissolução máxima de $85,39\% \pm 3,92$ no tempo 60min. Entretanto, o aumento da dissolução com o excipiente 13 não foi suficiente para enquadrar a formulação nos parâmetros farmacopéicos, que preconiza o mínimo de 80% no tempo 30min.

O excipiente 14, cujo resultado do ensaio de dissolução está demonstrado na Figura 20, consiste em uma variação do excipiente 13, onde o agente estearato de magnésio foi substituído pelo dióxido de silício coloidal, pois este apresentou menor interferência na dissolução do ativo nos testes com excipientes isolados.

Figura 20 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 14 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 13



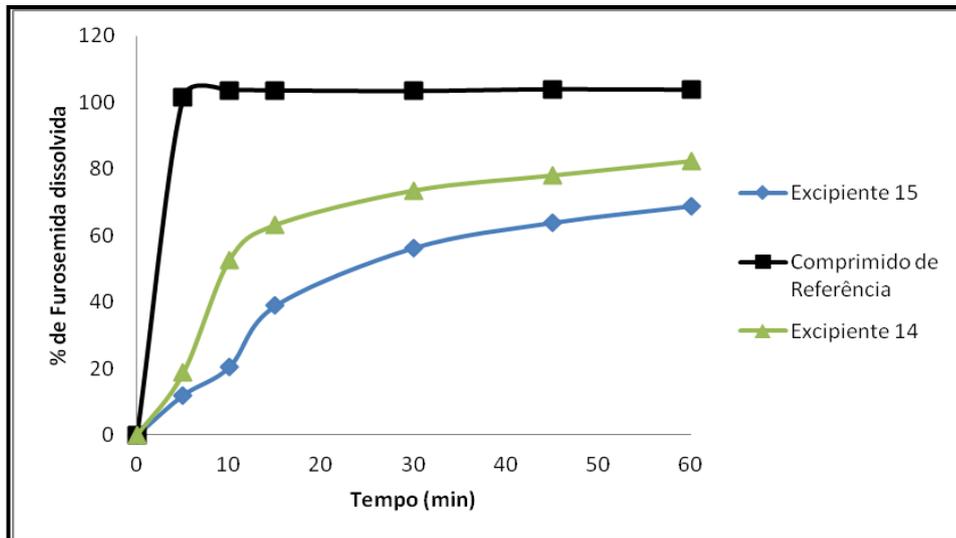
Excipiente 14 (dióxido de silício coloidal 1%; Lauril Sulfato de Sódio 2%; lactose q.s.p.100%).

Fonte: o autor.

A substituição do agente antiaderente estearato de magnésio, pelo dióxido de silício coloidal apresentou influência muito pequena nos resultados de dissolução da formulação, sendo que o ponto 30min que era de $76,43\% \pm 6,14$ no excipiente 13, passou para $73,55\% \pm 6,16$ no excipiente 14. Ambos os resultados ainda não atendiam o preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

O gráfico apresentado na Figura 21 demonstra os resultados da dissolução da formulação contendo Furosemida 40mg e o excipiente 15, proposto a partir de uma variação na formulação do excipiente 14 com a adição do amido em uma concentração na qual funcione como um agente desagregante por suas características de intumescimento. A presença do agente desagregante se deu no intuito de melhorar a exposição do fármaco ao meio de dissolução, pois no momento da dissolução, como demonstrado na Figura 22, ocorreria a formação de um aglomerado no fundo da cuba de dissolução que dificultava a solubilização do ativo (AULTON, 2005).

Figura 21 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 15 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 14



Excipiente 15 (dióxido de silício coloidal 1%; Lauril Sulfato de Sódio 2%; amido 5%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

Figura 22 - Formação de aglomerado de pó no fundo da cuba de dissolução.



Fonte: o autor.

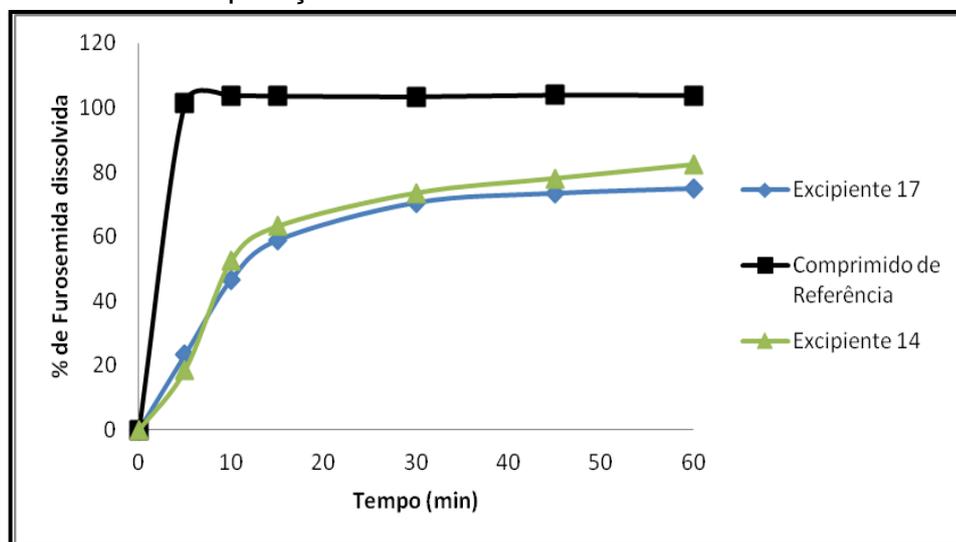
A presença do amido em concentrações mais baixas (5%) conforme descrito por Villanova e Sá (2009) para possuir ação desagregante, não foi suficiente para melhorar o perfil de dissolução da formulação com o excipiente 15, sendo seu resultado numericamente mais baixo ($56,27\% \pm 3,39$) que a formulação com o excipiente 14 ($73,54\% \pm 6,16$).

O apresentado na figura 22 deixava claro a necessidade da presença de um agente desintegrante na formulação. Uma vez que a tentativa com o amido a 5% foi de insucesso, o excipiente 16 foi proposto com a substituição do amido pela carboximetilcelulose, que segundo Villanova, Oréfica e Cunha (2010) apresenta

ação desintegrante quando empregado na formulação de cápsulas. Entretanto, no momento da realização dos testes foi possível observar que, apesar do invólucro das cápsulas terem se desfeito, o pó continuava aglomerado no fundo das cubas do equipamento, conforme demonstrado na Figura 22.

A Figura 23 apresenta o resultado dos ensaios de dissolução para o excipiente 17, o qual foi proposto pela modificação do excipiente 14, através da adição de mais um agente tensoativo, o polissorbato 80.

Figura 23 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 17 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 14



Excipiente 17 (dióxido de silício coloidal 1%; Lauril Sulfato de Sódio 2%; amido 5%; Polissorbato 80 3%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

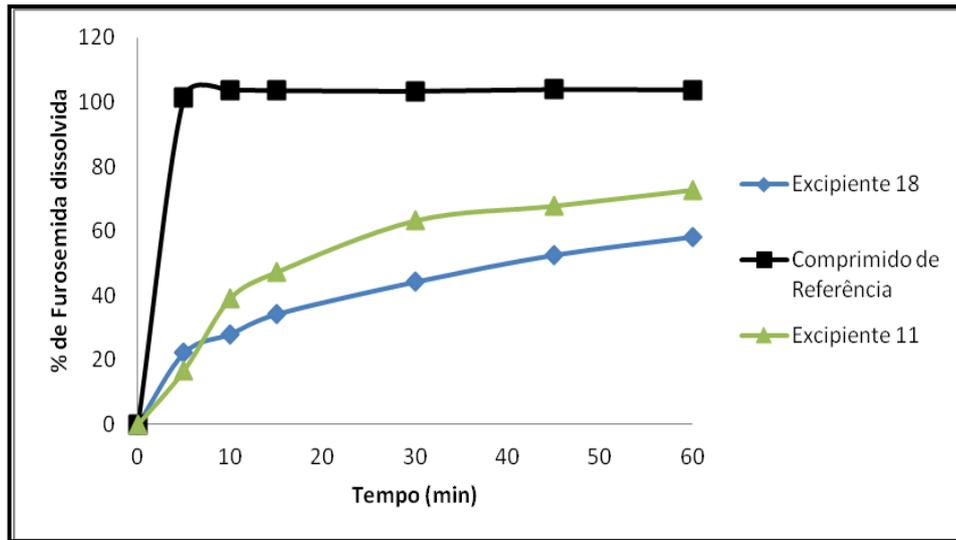
Apesar de Souza, Aléssio e Gomes (2009) relatarem um incremento positivo com a adição do polissorbato 80 na dissolução de nifedipina em cápsulas, na formulação em estudo o problema continuava a ser a desagregação do pó, desta forma, o excipiente 17 e o excipiente 14 apresentaram perfis de dissolução bem semelhantes, obtendo como resultados no tempo 30 minutos, respectivamente $70,45 \pm 12,48$ e $73,55 \pm 6,16$.

Com o objetivo de facilitar a desagregação o excipiente 18 propôs-se uma modificação no excipiente 11, de forma que as cápsulas foram produzidas levando-se em consideração, no momento dos cálculos, o valor das densidades aparentes. Segundo Marcolongo (2013), a força de compressão pode afetar a dissolução de um fármaco, e uma das possíveis causas por esta interferência é o fato de que as

partículas tendem a se ligar durante o processo de compressão, usado no preparo das cápsulas através de socador manual, logo a dissolução pode diminuir.

A Figura 24 demonstra os resultados dos ensaios de dissolução para o excipiente 18.

Figura 24 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 18 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 11

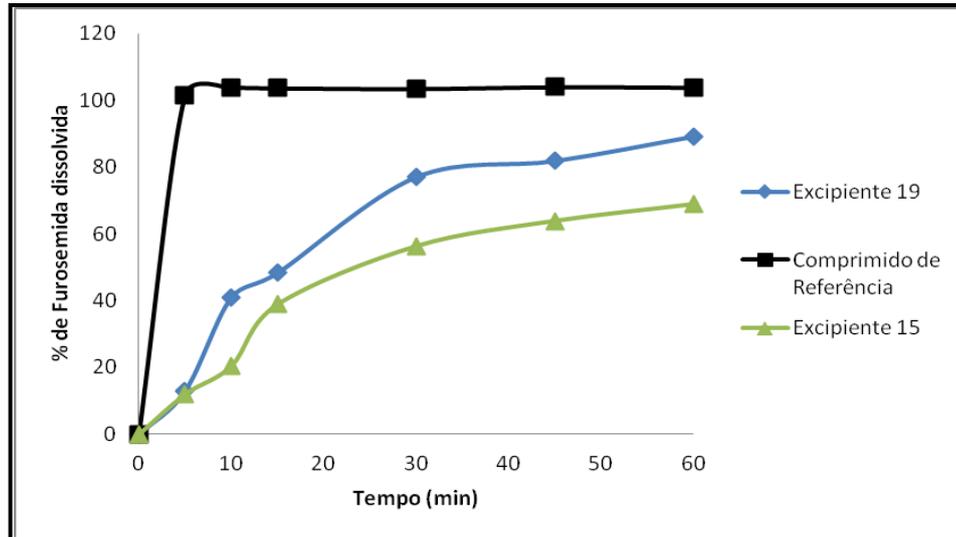


Excipiente 18 (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%)
 Fonte: o autor.

Em relação a formulação em estudo, as forças de compressão aplicadas com o socador manual no momento da produção das cápsulas não apresenta interferência em relação ao resultado dos ensaios de dissolução, sendo que a diminuição da quantidade de excipientes, principalmente do excipiente solúvel (lactose) levou a uma diminuição da dissolução do fármaco. Assim, o excipiente 18 apresentou um resultado no tempo de 30min de $44,22\% \pm 3,24$, enquanto o excipiente 11 no mesmo tempo apresentou como resultado $63,33\% \pm 6,401$.

A excipiente 19 apresentou-se como uma variação do excipiente 15, com a substituição do amido pela croscarmelose sódica, que segundo Ferreira (2009) consiste em um superdesintegrante que tem por característica o intumescimento rápido, aumentando em várias vezes a área superficial de contato com o líquido. Neumerkel et al. (1999) concluíram que a croscarmelose sódica acelerou a dissolução de teofilina de pellets, confirmando o dito anteriormente. A Figura 25 demonstra os resultados obtidos no ensaio de dissolução para o excipiente 19.

Figura 25 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 19 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 15



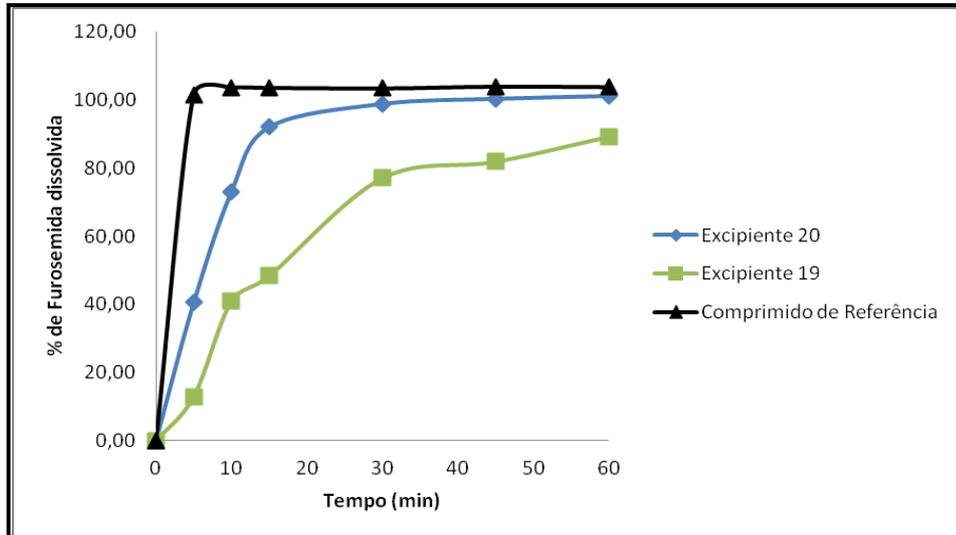
Excipiente 19 (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; croscarmelose 15%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

Os resultados demonstraram o incremento positivo nos resultados de dissolução causados pela presença do superdesintegrante croscarmelose sódica. O excipiente 19 apresentou no tempo 30min uma dissolução de $77,14\% \pm 16,52$, sendo, no mesmo tempo a formulação contendo o excipiente 15 apresentou uma dissolução de $56,28\% \pm 3,39$. Entretanto, o excipiente 19 ainda não obedece o estabelecido pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição que é de no mínimo 80% neste tempo, valor esse alcançado apenas no tempo 45min ($81,94\% \pm 13,49$).

Baseado nos resultados do excipiente 19, o excipiente 20 foi proposto com a adição de mais um tensoativo, o polissorbato 80, sendo os resultados do ensaio de dissolução apresentados na Figura 26.

Figura 26 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 20 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 19



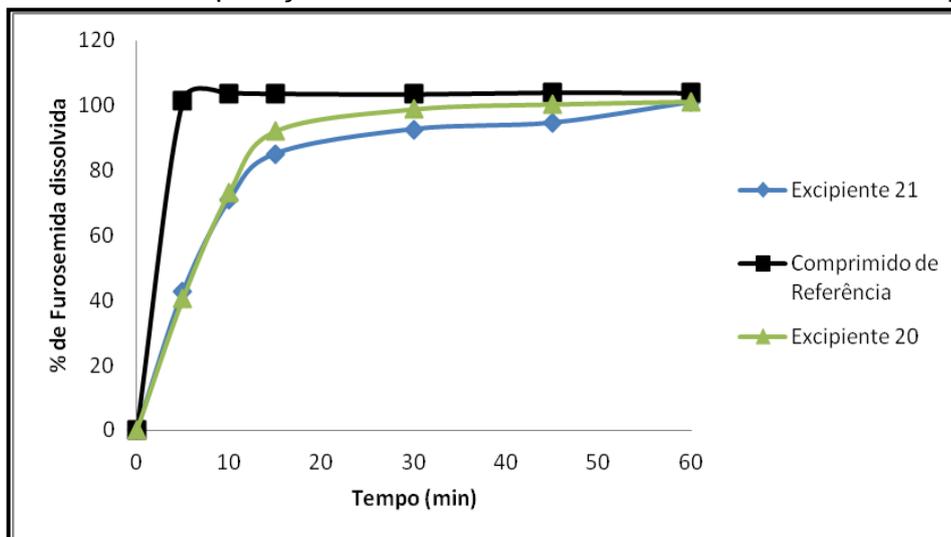
Excipiente 20 (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; croscarmelose 15%; Polissorbato 80 3%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

A presença de um segundo tensoativo na formulação possibilitou um incremento na dissolução da furosemida, de forma e se obter um perfil que se encaixasse no preconizado pela Farmacopéia Brasileira 5ª edição e se aproximasse do perfil do medicamento de referência, já que a formulação contendo o excipiente 20 apresentou uma dissolução de $98,86\% \pm 2,52$ no tempo de 30min, alcançando $100,37\% \pm 2,32$ no tempo 45.

Com o objetivo de aumentar a velocidade de dissolução, melhorando os resultados nos tempos 10min e 15min, foi proposto o excipiente 21 a partir de uma variação do excipiente 20, através do aumento da concentração do superdesintegrante, sendo os resultados do ensaio de dissolução descritos na figura 27.

Figura 27 - Perfil de dissolução das cápsulas de Furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 21 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 20



Excipiente 21 (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; croscarmelose 25%; Polissorbato 80 3%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

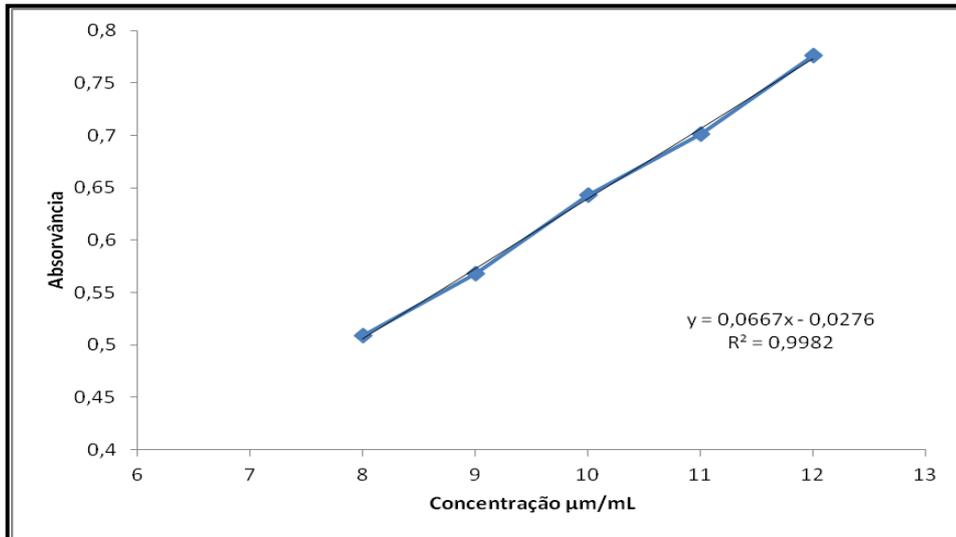
O aumento na concentração da croscarmelose não propiciou melhoria nos resultados de dissolução da formulação, sendo que o excipiente 21 com maior concentração do superdesintegrante apresentou para o tempo 30min um resultado de $92,65\% \pm 8,77$, enquanto o excipiente 20 apresentou, no mesmo tempo, $98,86\% \pm 2,52$. Desta forma, devido ao custo mais elevado da croscarmelose em relação a lactose, torna-se interessante o uso de concentrações mais baixas do desintegrante.

5.3.2.2. Estudos preliminares de dissolução de cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg

Assim como para a formulação de furosemida 40mg, a realização dos testes preliminares de dissolução possibilitaram a observação da influência de cada um dos excipientes de forma isolada sobre as curvas dissolução da hidroclorotiazida veiculada em cápsulas gelatinosas duras, em comparação com o medicamento de referência.

Todos os resultados obtidos nos testes de dissolução foram interpolados na curva padrão apresentada na Figura 28, previamente construída.

Figura 28 - Curva padrão de Hidroclorotiazida com solvente ácido clorídrico 0,1M

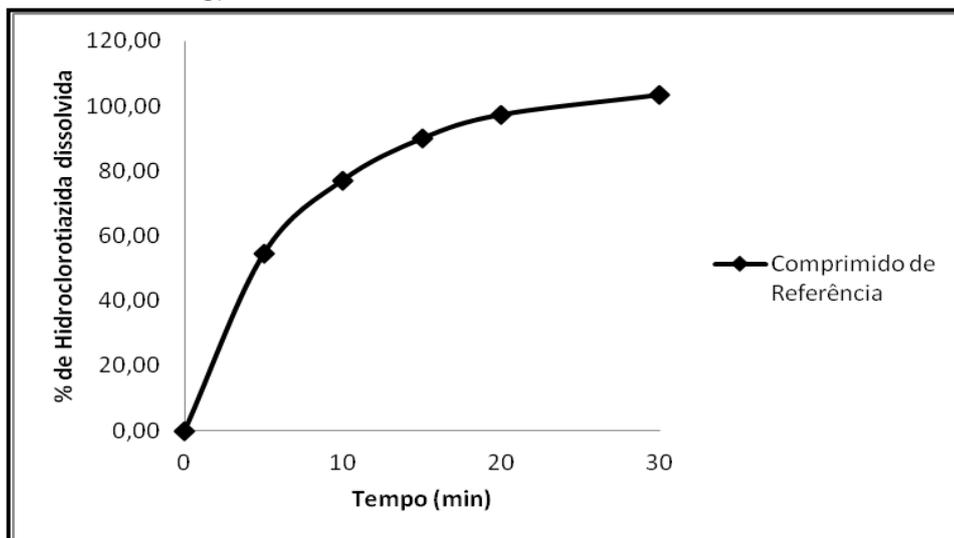


Padrão Sigma-Aldrich, Lote: P500062

Fonte: o autor.

O medicamento de referência Clorana[®], cuja composição descrita na bula apresenta, além do princípio ativo hidroclorotiazida, os excipientes amido de milho, lactose mono-hidratada e estearato de magnésio, apresentou o perfil de dissolução apresentado na Figura 29.

Figura 29 - Perfil de dissolução do medicamento de referência Clorana[®] (Hidroclorotiazida 25mg)

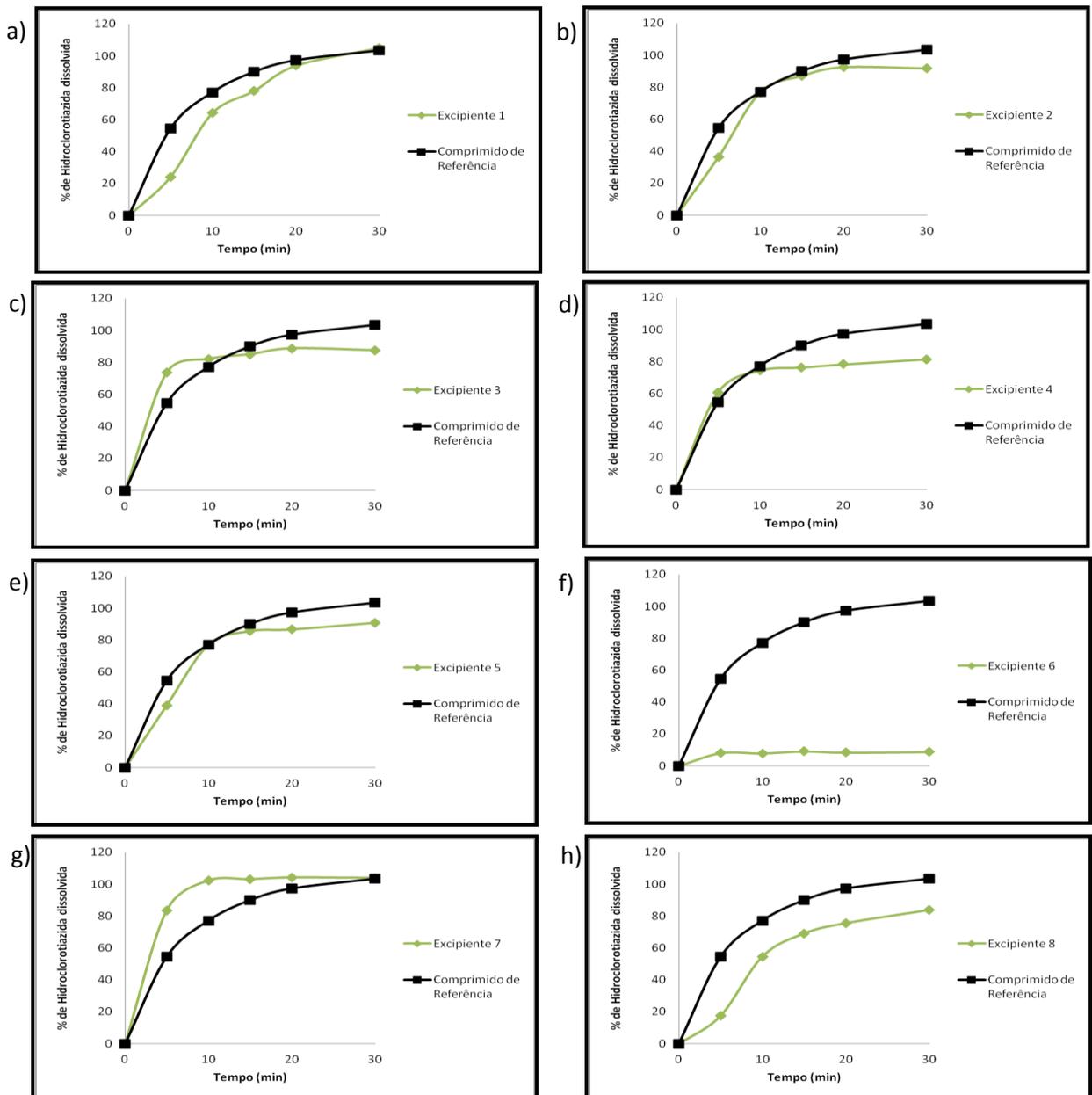


Fabricante: Sanofi Aventis; lote: 325591; fabricação: 04/13; validade: 03/16

Fonte: o autor.

Os perfis de dissolução das cápsulas manipuladas contendo 25mg de Hidroclorotiazida e cada um dos excipientes de forma isolada estão demonstrados na Figura 30, sendo tais resultados de grande importância para a escolha das combinações de excipientes que foram sendo propostas posteriormente.

Figura 30 - Perfis de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com excipientes isolados em comparação com o medicamento de referência



a – Hidroclorotiazida; b – amido; c – CMC PH101; d – CMC PH102; e – Dióxido de silício coloidal; f – Estearato de magnésio; g – Lactose Mono-hidratada; h – Talco.
Fonte: o autor.

A hidroclorotiazida classifica-se como baixa solubilidade e baixa permeabilidade, ou seja, é pertencente a classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC) (LOBENBERG; AMIDON, 2000). Como descrito por Mendes (2013), para os fármacos pertencentes às classes II e IV, que apresentam a dissolução como fator limitante da absorção, o estudo de pré-formulação é indispensável para o sucesso da forma farmacêutica e obtenção dos objetivos terapêuticos.

Ao se observar os resultados obtidos nos ensaios de dissolução com cada um dos adjuvantes isolados, pode-se identificar a possibilidade da obtenção de cápsulas manipuladas que proporcionassem resultados de perfil de dissolução semelhante ao produto de referência, fato já evidenciado quando a formulação contendo apenas hidroclorotiazida perfazendo todo o conteúdo das cápsulas (Excipiente 1) que obteve dissolução de $105,015\% \pm 5,34$ no tempo 30min, enquanto o medicamento de referência obteve $103,26\% \pm 3,73$.

O estearato de magnésio utilizado no excipiente 6, adjuvante importante no processo magistral com função lubrificante, dificultou a liberação do fármaco obtendo o menor resultado ao fim dos 30 minutos de teste ($8,74\% \pm 0,82$); portanto, não deve ser utilizado em grande concentração na formulação. A adição de lubrificantes é necessária tanto para cápsula quanto para comprimidos, para reduzir o atrito entre o pó e superfícies metálicas/plásticas durante o processo de preparação. Na maioria das vezes os lubrificantes são de natureza hidrofóbica. O estearato de magnésio é normalmente utilizado como lubrificante nas operações de compressão e de enchimento de cápsulas (KALÁSZ; ANTAL, 2006).

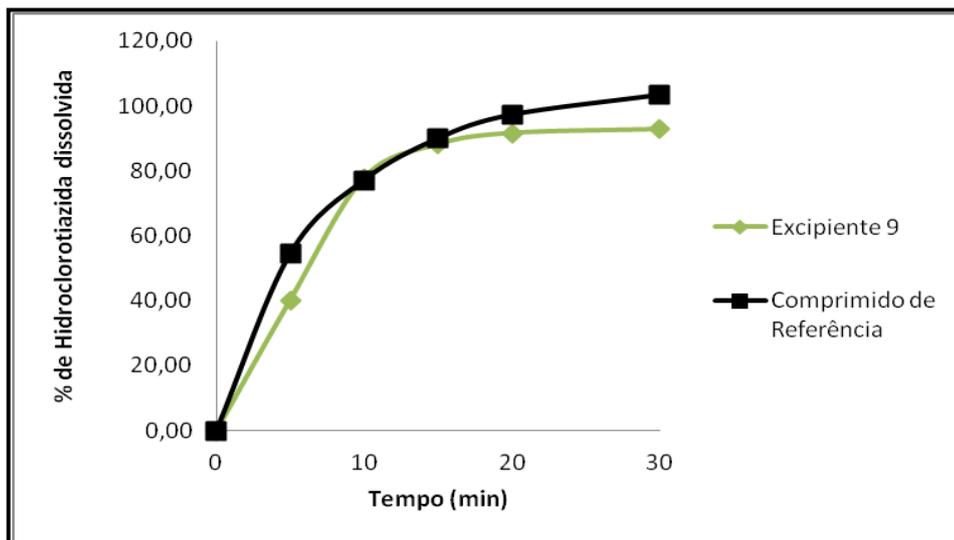
As Celuloses microcristalina PH 101 e 102 obtiveram resultados intermediários ao fim dos 30 minutos, $87,52\% \pm 2,47$ e $81,44\% \pm 4,75$, respectivamente. Tais resultados sugerem o descrito por Lima Neto e Petrovick (1997), que concluíram que a celulose microcristalina quando utilizada em formulações com concentrações em torno de 80% pode gerar uma diminuição da velocidade de dissolução das substâncias ativas de baixa solubilidade, como a hidroclorotiazida, uma vez que pode formar uma cama gelificada que dificulta a exposição do ativo ao solvente.

O amido, o dióxido de silício coloidal e a lactose foram os adjuvantes que proporcionaram um perfil de dissolução do fármaco semelhante ao do medicamento de referência, apresentando no ponto 30min uma dissolução de, respectivamente,

91,67% \pm 2,74, 90,83% \pm 4,28 e 103,83% \pm 3,40. No entanto, não seria interessante para a formulação utilizar majoritariamente o dióxido de silício coloidal, uma vez que o mesmo dificultaria o processo de encapsulamento do ativo. Além disso, a lactose mono-hidratada possui baixa estabilidade frente à umidade e fluxo pobre, o que dificultaria sua utilização como único adjuvante (NUNES; BAPTISTA, 2001).

Desta forma, propôs-se o excipiente 9 que se assemelha a composição qualitativa do excipiente utilizado no medicamento de referência e une as características de bons antiaderentes do estearato de magnésio e amido, com as características de facilitador de dissolução como excipiente solúvel da lactose. Os resultados dos ensaios de dissolução com o excipiente 9 estão expostos na Figura 31.

Figura 31 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 9) em comparação com o medicamento de referência



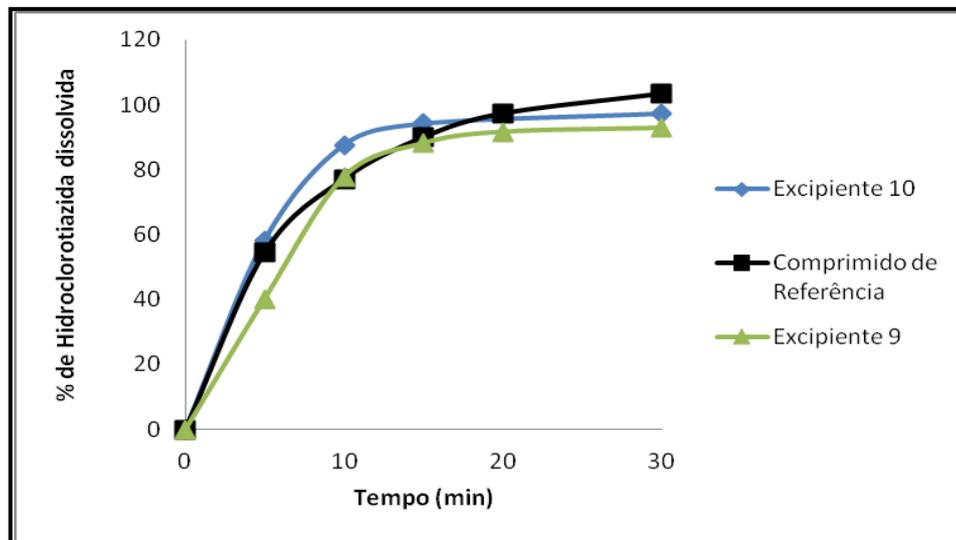
Excipiente 9 (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

A presença do estearato de magnésio em concentrações usuais e do amido diminuem as dificuldades farmacotécnicas possíveis com a utilização da lactose como único adjuvante, entretanto, não interferem de forma negativa nos resultados de dissolução da formulação. O excipiente 9 resultou em uma dissolução de 92,71% \pm 2,75 ao fim dos 30 minutos do teste, atendendo o preconizado pela Farmacopéia Brasileira 5ª Edição que traz como referência um mínimo de 60% nesse mesmo intervalo de tempo.

Com a finalidade de teste de outros excipientes, a fim de diminuir a quantidade de excipientes utilizado na manipulação, de forma a padronizar com subsídios científicos os excipientes adequados para cada princípio ativo, testou como excipiente 10, o excipiente padronizado para a furosemida, sendo os resultados apresentados na Figura 32.

Figura 32 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 10 em comparação com o medicamento de referência e o excipiente 9.



Excipiente 10 (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; polissorbato 80 3%; croscarmelose sódica 15%; lactose q.s.p. 100%)

Fonte: o autor.

Os resultados demonstram que o excipiente 10 poderia ser utilizado também para a produção de cápsulas de hidroclorotiazida 25mg, obtendo-se resultados de dissolução semelhantes tanto as cápsulas produzidas com o excipiente 9, como ao medicamento de referência. Entretanto, seguindo o relatado por Crowley (1999), as cápsulas devem ser produzidas utilizando-se o menor número possível de excipientes, pois, quanto maior o número de adjuvantes utilizados, maior a probabilidade de ocorrerem interações entre eles e com o fármaco, aumentando a chance de degradação do mesmo.

5.3.3. Testes de desintegração

O teste de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas à ação de aparelhagem específica sob condições experimentais descritas, sendo que todas as seis cápsulas utilizadas no teste devem estar desintegradas ao final do teste (BRASIL, 2010).

Apenas as cápsulas contendo a formulação final foram submetidas ao ensaio de desintegração. No caso das cápsulas de furosemida, foi realizado o teste com a formulação número 20, as seis cápsulas desintegraram totalmente com 6 minutos e 30 segundos de teste, sendo consideradas aprovadas segundo as especificações farmacopeicas. Já o medicamento de referência Lasix[®] apresentou tempo de desintegração total das 6 unidades teste de 10 segundos.

Machado et al. (2012) avaliaram cápsulas manipuladas de furosemida contendo diferentes combinações de excipientes que apresentaram tempos de desintegração variando de 8 a 18min.

Já para as cápsulas de hidroclorotiazida, foi utilizada a formulação número 9 e as seis cápsulas se desintegraram totalmente com 16 minutos, sendo consideradas, também, aprovadas. Já o medicamento de referência Clorana[®] apresentou tempo de desintegração total das 6 unidades teste de 1 minuto e 40 segundos.

5.3.4. Doseamento dos ativos nas cápsulas

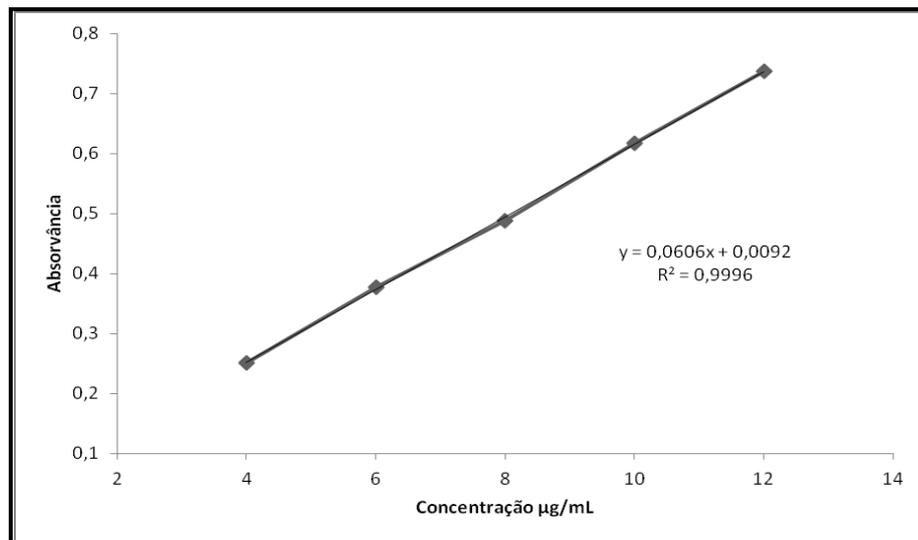
Assim como nos ensaios de desintegração, para os ensaios de doseamento, também foram utilizadas apenas a formulação 20 para furosemida e 9 para hidroclorotiazida.

Segundo Rosa (2010) Uma das etapas importantes na preparação de cápsulas se refere a homogeneização correta da mistura dos componentes presentes na formulação, a fim de garantir a dose correta por unidade posológica. Uma forma de avaliar se essa mistura foi eficaz é o doseamento da mistura.

5.3.4.1. Doseamento de Furosemida nas cápsulas

Para a realização do doseamento da furosemida nas cápsulas manipuladas, foi necessária a utilização da equação da reta, obtida através da curva analítica com uma solução do padrão de furosemida a 8µg/mL, com hidróxido de sódio a 0,1M como solvente. A curva analítica está representada na Figura 33.

Figura 33 - Curva padrão da Furosemida com solvente hidróxido de sódio 0,1M



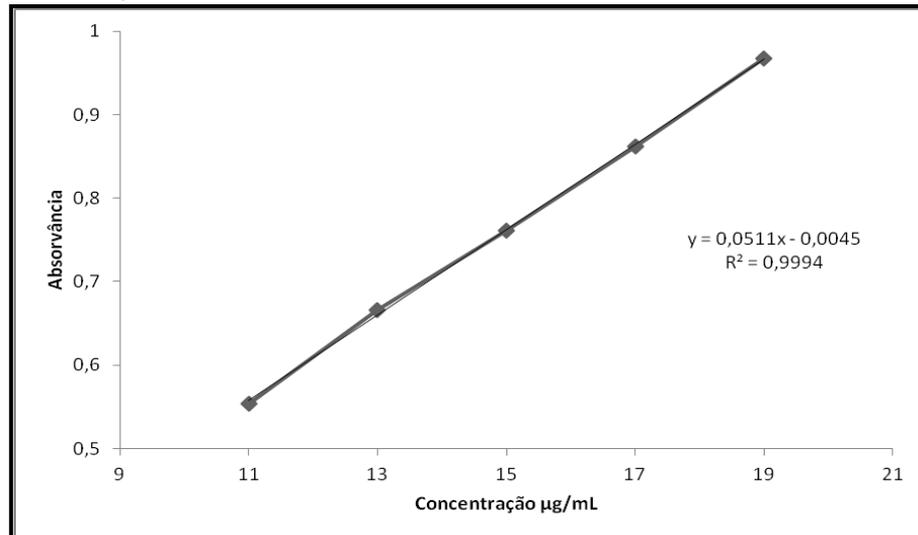
Padrão Sigma-Aldrich, Lote: P500057
Fonte: o autor.

Os limites especificados pela Farmacopéia Brasileira (2010), para esse fármaco, são no mínimo 90,0% e no máximo 110,0% da quantidade declarada de furosemida, assim as cápsulas manipuladas da formulação 20 foram aprovadas, apresentando teor de 97,04% ± 1,78.

5.3.4.2. Doseamento de hidroclorotiazida nas cápsulas

Para a realização do doseamento da hidroclorotiazida nas cápsulas manipuladas, foi necessária a utilização da equação da reta, obtida através da curva analítica com uma solução do padrão hidroclorotiazida a 0,0015%, com hidróxido de sódio a 0,1M como solvente. A curva analítica está representada na Figura 34.

Figura 34 - Curva padrão da hidroclorotiazida com solvente hidróxido de sódio 0,1M



Padrão Sigma-Aldrich, Lote: P500062

Fonte: o autor.

Os limites especificados pela Farmacopéia Brasileira (2010), para esse fármaco, são de, no mínimo, 93,0% e, no máximo, 107,0% da quantidade declarada de hidroclorotiazida, assim as cápsulas manipuladas da formulação 9 foram aprovadas, apresentando teor de 96,06% \pm 1,75.

5.3.5. Uniformidade de doses unitárias

5.3.5.1. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de furosemida 40mg

Para realização dos testes de uniformidade de doses unitárias foram utilizadas as cápsulas manipuladas com a formulação 20, sendo aplicado o teste de uniformidade de conteúdo, uma vez que a quantidade de ativo representa menos que 25% do total da formulação. O teor de cada unidade posológica foi determinado através da absorvância correspondente ao teor de furosemida comparada a equação da reta apresentada na Figura 14. A partir dos valores de teor foi calculado o valor de aceitação, conforme descrito na farmacopéia brasileira 5ª edição. Os teores de cada unidade posológica e o valor de aceitação estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 - Uniformidade de conteúdo para cápsulas de furosemida 40mg

Amostra	Teor (%)
1	96,91
2	93,40
3	100,21
4	93,81
5	98,35
6	96,08
7	95,26
8	96,70
9	97,32
10	95,67
Média	96,37
Desvio Padrão	2,03
Valor de aceitação	7,00

Fonte: o autor.

Como o valor de aceitação encontrado para as cápsulas manipuladas foi menor que quinze, as mesmas estão em conformidade com o teste de uniformidade de doses unitárias preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição.

5.3.5.2. Uniformidade de doses unitárias para cápsulas de hidroclorotiazida 25mg

Para realização dos testes de uniformidade foram utilizadas as cápsulas manipuladas com a formulação 9, sendo aplicado o teste de uniformidade de conteúdo, uma vez que a quantidade de ativo representa menos que 25% do total da formulação. O teor de cada unidade posológica O teor de cada unidade posológica foi determinado através da absorbância correspondente ao teor de hidroclorotiazida comparada a equação da reta apresentada na Figura 15. A partir dos valores de teor, foi calculado o valor de aceitação, conforme descrito na farmacopéia brasileira 5ª edição. Os teores de cada unidade posológica e o valor de aceitação estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Uniformidade de conteúdo para cápsulas de hidroclorotiazida 25mg

Amostra	Teor (%)
1	100,43
2	102,82
3	102,07
4	99,29
5	98,54
6	102,32
7	102,32
8	100,43
9	99,04
10	104,71
Média	101,20
Desvio Padrão	1,97
Valor de aceitação	4,72

Fonte: o autor

Como o valor de aceitação encontrado para as cápsulas manipuladas foi menor que quinze, as mesmas estão em conformidade com o teste de uniformidade de doses unitárias preconizado pela farmacopéia brasileira 5ª edição.

5.3.6. Estudo dos perfis de dissolução comparativos

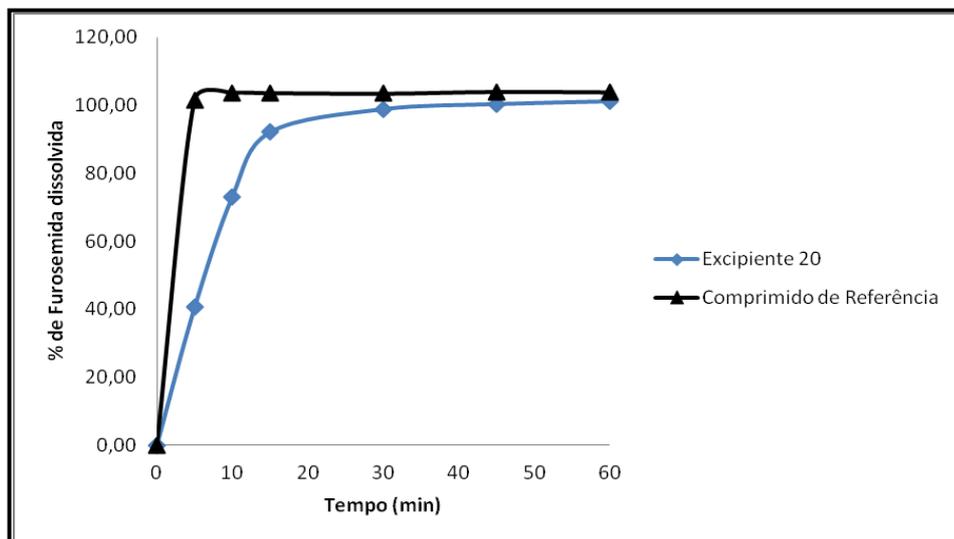
5.3.6.1. Estudo dos perfis de dissolução comparativo entre cápsulas de furosemida 40mg e o medicamento de referência

Para a comparação dos perfis de dissolução demonstrados na Figura 35 e nos dados da Tabela 15, de acordo com a RDC 31/2010 (Brasil, 2010), deve-se avaliar a curva como um todo empregando o Método Modelo Independente Simples, que utiliza um fator de diferença (f_1) e um fator de semelhança (f_2). Quando calculados tais fatores para a comparação dos perfis de dissolução das cápsulas de furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 20 e os comprimidos padrões

obtem-se, $f_1 = 18,1$ e $f_2 = 27,7$, classificando os perfis como diferentes, pois, f_1 é superior a 15 e f_2 não está entre 50 e 100.

Entretanto, a mesma legislação citada acima, menciona que quando a formulação for de liberação imediata, apresentando dissolução muito rápida (superior a 85% em 15 minutos) para ambos os medicamentos (teste e referência), o fator f_2 perde o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-lo. Nesses casos deve-se comprovar a dissolução muito rápida dos produtos, por meio do gráfico da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. O coeficiente de variação nos primeiros pontos não podem exceder 20% e no ponto de 15 minutos que não pode exceder 10%.

Figura 35 - Perfil de dissolução comparativo das cápsulas de furosemida 40mg manipuladas com o excipiente 20 com o medicamento de referência.



Fonte: o autor.

Tabela 15 - Porcentagem de furosemida dissolvida em função do tempo para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência.

Tempo	Cápsulas manipuladas			Referência		
	% dissolvida	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)	% dissolvida	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
0	0	0	0	0	0	0
5	41,99	8,35	19,88	101,58	1,807	1,78
10	73,13	13,16	17,99	103,66	2,03	1,96
15	92,07	3,35	3,64	103,61	2,11	2,04
30	98,86	2,52	2,54	103,44	1,22	1,18
45	100,37	2,32	2,31	103,96	1,47	1,42
60	101,18	2,74	2,71	103,82	1,21	1,17

Fonte: o autor.

Desta forma, conforme demonstrado na Figura 35 e na Tabela 15 a formulação de furosemida 40mg contendo o excipiente 20, e o medicamento de referência apresentam dissolução rápida, com valores superiores a 85% em 15 minutos, existindo semelhança entre as curvas de ambas as formulações, o que sugere que se trata de equivalentes farmacêuticos. É importante ressaltar, que as duas formulações atendem o preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, que estabelece que não menos que 80% do fármaco deve estar solubilizado no tempo 30 minutos.

Para assegurar a bioequivalência das amostras, no entanto, é necessária a realização de ensaios *in vivo*, verificando a velocidade e extensão de absorção do fármaco para as duas amostras (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

No intuito de complementar o estudo comparativo dos perfis de dissolução obtidos com as cápsulas de furosemida de 40mg contendo o excipiente 20 e os comprimidos de referência, foram aplicados os métodos modelo dependente a fim de verificar a semelhança entre tais perfis. Esses modelos permitem conhecer o processo de dissolução através de parâmetros como velocidade do processo de dissolução, quantidade máxima dissolvida e pontos onde podem ocorrer alterações significativas da dissolução (MAHLE et al., 2007).

Os resultados para coeficiente de correlação (r) e relação de variância maior e menor (F), obtidos pela análise de regressão linear dos modelos cinéticos estão

dispostos na Tabela 16. Para a realização destes cálculos, observou-se o tempo necessário para que ambos os produtos testados já tivessem atingido mais que 85% da dissolução do ativo, portanto até o ponto 15 minutos, uma vez que a partir desse ponto observa-se a presença de um patamar nos perfis de dissolução.

Tabela 16 - Coeficientes de correlação linear (r) e relação de variância maior e menor (F) obtido através de linearização do perfil de dissolução cápsulas contendo furosemida e os comprimidos de referência.

Formulação	Ordem zero		Primeira Ordem	
	r	F	r	F
Cápsulas manipuladas	0,9862	71,13	0,9864	74,58
Comprimidos de referência	0,7846	3,204	0,9100	9,418

r = coeficiente de correlação; F = relação de variância maior e menor
Fonte: o autor.

Com base nos dados contidos na Tabela 16, observa-se que a modelo de primeira ordem (onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, o que é esperado para formulação de liberação convencional) aplica-se melhor aos resultados obtidos que o modelo de ordem zero para ambas as formulações, apresentando valores maiores para “r” e “F”. Resultados semelhantes ao encontrados por Silveira (2009), para comprimidos de referência de furosemida. Com base nos parâmetros obtidos pela cinética de primeira ordem, calculou-se a constante de velocidade de dissolução (K_s), a meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 80% ($T_{80\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de furosemida, sendo os resultados apresentados na tabela 17.

Tabela 17 - velocidade de dissolução (Ks), a meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 80% ($T_{80\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de furosemida.

Formulação	Ks (min^{-1})	$T_{50\%}$ (min)	$T_{80\%}$ (min)	$T_{85\%}$ (min)
Cápsulas manipuladas	0,159	5,29	11,04	12,85
Comprimidos de referência	0,384	0,59	1,80	2,55

Fonte: o autor.

Os cálculos de $T_{80\%}$ e $T_{85\%}$ corroboram com o demonstrado anteriormente, demonstrando que a formulação contendo furosemida 40mg e o excipiente 20 apresenta dissolução de 85% em um tempo inferior a 15 minutos, como preconizado pela RDC 31/2010 caracterizando como de dissolução rápida, bem como atinge o mínimo de 80% antes do tempo mínimo preconizado pela Farmacopéia Brasileira que é de 30 minutos.

Outro parâmetro utilizado frequentemente para a comparação de perfis de dissolução é a eficiência de dissolução (ED) (CRUZ et al., 2005). A ED consiste na avaliação integral comparativa da área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução em relação à área representada pelo tempo total do ensaio. Os resultados da ED calculadas para a formulação manipulada e os comprimidos de referência estão expostos na Tabela 18.

Tabela 18 - Eficiência de dissolução para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência contendo furosemida 40mg

Formulação	ED (%)
Cápsulas manipuladas	82,69 ± 2,37
Comprimidos de referência	92,20 ± 1,01

Fonte: o autor.

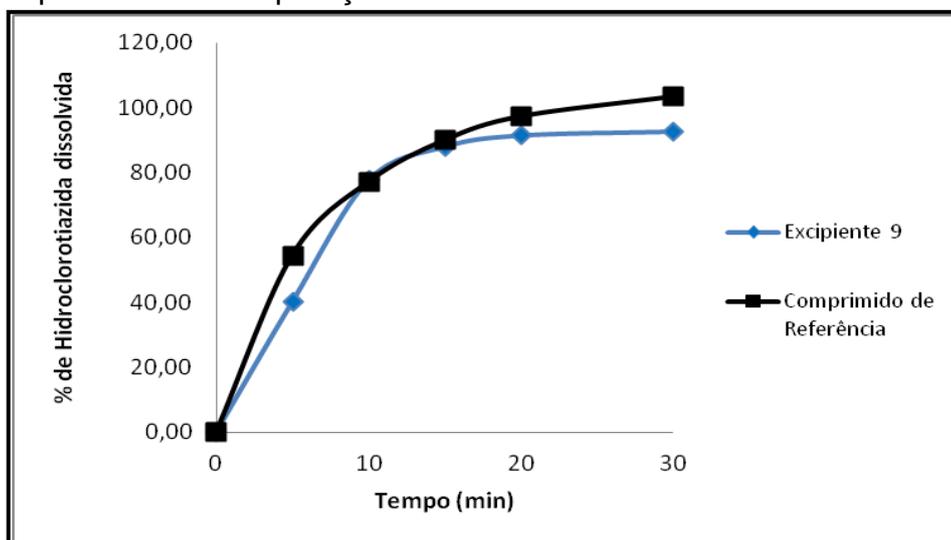
Ao realizar a análise estatística dos dados de ED através do teste t de *student*, utilizado para a comparação entre as médias, foi obtido um t calculado de

12,78 e um t tabelado de 2,13, ou seja, $t_{\text{calculado}} > t_{\text{tabelado}}$, o que torna possível rejeitar a hipótese da nulidade e concluir que as duas formulações apresentam ED estatisticamente diferentes, ao nível de significância $\alpha = 0,05$. Tal diferença pode ser justificada pela maior rapidez de desintegração do medicamento de referência (10 segundos) em relação às cápsulas manipuladas (6 minutos e 30 segundos), causada pela presença do invólucro nas cápsulas. A desintegração mais rápida do comprimido de referência, faz com que o fármaco entre em contato com o meio de dissolução mais brevemente, promovendo uma elevação nos valores de teor dissolvido nos tempos iniciais (5 e 10min), uma conseqüente elevação da curva e um aumento do valor de área sob a curva do perfil de dissolução e, portanto, da eficiência de dissolução.

5.3.6.2. Estudo dos perfis de dissolução comparativo entre cápsulas de hidroclorotiazida 25mg e o medicamento de referência

Assim como para as formulações contendo furosemida, aquelas contendo hidroclorotiazida tiveram seus perfis comparados baseados na RDC 31/2010. Obtiveram-se como valores calculados de f_1 e f_2 , respectivamente, 7,81 e 55,6, que permitiria classificar os dois perfis como semelhantes, de acordo com o preconizado na legislação. Entretanto, as formulações contendo hidroclorotiazida 25mg, conforme demonstrado na Figura 36 e nos dados da Tabela 19, apresentam dissolução rápida superando os 85% em 15 minutos, fazendo com que o fator f_2 perca o seu poder discriminativo e, portanto, não seja necessário calculá-lo.

Figura 36 - Perfil de dissolução das cápsulas de Hidroclorotiazida 25mg manipuladas com o excipiente 9 em comparação com o medicamento de referência.



Fonte: o autor.

Tabela 19 - Porcentagem de Hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência.

Tempo	Cápsulas manipuladas			Medicamento de Referência		
	% dissolvida	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)	% dissolvida	Desvio padrão	Coefficiente de variação (%)
0	0	0	0	0	0	0
5	40,18	10,768	17,79	54,45	3,18	5,84
10	77,72	8,99	11,57	77,13	3,17	4,11
15	88,03	3,62	4,12	89,89	3,92	4,36
20	91,51	3,15	3,45	97,18	2,22	2,28
30	92,71	2,55	2,75	103,96	3,73	3,61

Fonte: o autor.

Conforme demonstrado na Figura 36 e na Tabela 19, a formulação contendo Hidroclorotiazida 25mg com o excipiente 9, e os comprimidos do medicamento de referência apresentam dissolução rápida, apresentando semelhança entre as curvas de ambas as formulações, o que sugere que se trata de equivalentes farmacêuticos. As duas formulações atendem, ainda, o preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, que estabelece que não menos que 60% do fármaco deve estar solubilizado no tempo 30 minutos.

Os resultados do coeficiente de correlação (r) e relação de variância maior e menor (F), obtidos pela análise de regressão linear dos modelos cinéticos estão dispostos na Tabela 20.

Tabela 20 - Coeficientes de correlação linear (r) e relação de variância maior e menor (F) obtido através de linearização do perfil de dissolução cápsulas contendo hidrolorotiazida e os comprimidos de referência.

Formulação	Ordem zero		Primeira Ordem	
	r	F	R	F
Cápsulas manipuladas	0,9732	35,90	0,9930	141,7
Comprimidos de referência	0,9503	18,64	0,9987	1514

r = coeficiente de correlação; F = relação de variância maior e menor
Fonte: o autor.

Com base nos parâmetros obtidos pela cinética de primeira ordem, calculou-se a constante de velocidade de dissolução (K_s), a meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 60% ($T_{60\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de hidroclorotiazida, sendo os resultados expostos na tabela 21.

Tabela 21 - velocidade de dissolução (K_s), meia-vida de dissolução ($T_{50\%}$) e o tempo necessário para dissolução de 60% ($T_{60\%}$) e 85% ($T_{85\%}$) de hidroclorotiazida.

Formulação	K_s (min^{-1})	$T_{50\%}$ (min)	$T_{60\%}$ (min)	$T_{85\%}$ (min)
Cápsulas manipuladas	0,147	5,18	6,70	13,36
Comprimidos de referência	0,135	5,15	6,80	14,06

Fonte: o autor.

Os dados expostos na tabela 21 demonstram a proximidade entre os perfis de dissolução das cápsulas manipuladas e dos comprimidos de referências, além de ratificarem que ambas apresentam dissolução rápida, necessitando de menos de 15

minutos para a dissolução de 85% do ativo, bem como atingindo o mínimo de 60% de dissolução em um tempo inferior aos 30 minutos preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição.

Os resultados da ED calculadas para a formulação manipulada e os medicamento de referência contendo hidroclorotiazida 25mg estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22 - Eficiência de dissolução para as cápsulas manipuladas e os comprimidos de referência contendo hidroclorotiazida 25mg

Formulação	ED (%)
Cápsulas manipuladas	72,65 ± 3,70
Comprimidos de referência	68,43 ± 1,81

Fonte: o autor.

Ao realizar a análise estatística dos dados de ED através do teste t de student obteve-se um t calculado de 3,55 e um t tabelado de 2,12, ou seja, $t_{\text{calculado}} > t_{\text{tabelado}}$, o que torna possível rejeitar a hipótese da nulidade e concluir que as duas formulações apresentam ED estatisticamente diferentes, ao nível de significância $\alpha = 0,05$. Assim como para a furosemida, tal diferença pode ser justificada pela maior rapidez de desintegração do medicamento de referência (1 minutos e 40 segundos) em relação as cápsulas manipuladas (16 minutos), causada pela presença do invólucro nas cápsulas. A desintegração mais rápida proporciona que o fármaco entre em contato com o meio de dissolução mais brevemente, promovendo uma elevação nos valores de teor dissolvido nos tempos iniciais (5 e 10min), uma consequente elevação da curva e um aumento do valor de área sob a curva do perfil de dissolução e, portanto, da eficiência de dissolução.

6. CONCLUSÕES

O presente trabalho propôs desenvolver uma formulação, padronizar os excipientes e obter o perfil de dissolução comparativo de cápsulas contendo furosemida 40mg e hidroclorotiazida 25mg com seus respectivos medicamentos de referência. Os resultados mostraram que é possível se obter magistralmente formulações contendo os ativos propostos que apresentem perfil de dissolução semelhante aos produtos de referência, podendo os mesmos serem classificados como equivalentes farmacêuticos, entretanto, necessitando de estudos de bioequivalência que comprovem a semelhança na biodisponibilidade dos dois produtos.

Os testes de controle de qualidade das matérias-primas mostraram os insumos utilizados no trabalho atendiam as especificações preconizadas pelos compêndios oficiais.

Os ensaios de qualidade físico-químicos dos produtos acabados obtiveram resultados satisfatórios, seguindo o preconizado na Farmacopéia Brasileira 5ª edição. Desta forma, todas as cápsulas produzidas, tanto com o ativo hidroclorotiazida como com a furosemida, foram aprovadas nos testes de peso médio, uniformidade de conteúdo e doseamento.

Os ensaios preliminares de dissolução deixaram claro a necessidade e a importância da realização de estudos de pré-formulação para obtenção do melhor conjunto de excipientes para compor as formulações. Para a obtenção do melhor resultado do perfil de dissolução das cápsulas de furosemida, foi necessária a obtenção de uma formulação contendo um superdesintegrante, dois tensoativos e um diluente solúvel (dióxido de silício coloidal 1%; lauril sulfato de sódio 2%; croscarmelose 15%; Polissorbato 80 3%; lactose q.s.p 100%), já a hidroclorotiazida necessitou de uma formulação mais simples, contendo um menor número de excipientes (estearato de magnésio 1%; amido 30%; lactose q.s.p. 100%).

A análise dos perfis de dissolução comparativos permitiu concluir que as formulações manipuladas se enquadravam no mesmo modelo de cinética de dissolução que os medicamentos de referência, para ambos os ativos. Apesar dos valores de eficiência de dissolução se apresentarem estatisticamente diferentes, os perfis podem ser considerados semelhantes seguindo o preconizado na RDC

31/2010, reiterando-se que os cálculos de modelos independentes perdem o seu valor devido ao fato das formulações apresentarem dissolução rápida.

Com isso, é notória a importância de uma sequência de estudos que possibilite a obtenção de dados sobre interferência dos excipientes na dissolução de um número cada vez maior de fármacos. A divulgação destes dados permitirá aos profissionais da área magistral o aprimoramento das formulações oferecidas aos clientes/pacientes, de forma a poder se aliar às vantagens do produto manipulado, individualizado e de menor custo, a uma maior segurança e eficácia. Além disso, proporcionará um aumento na credibilidade de tais produtos frente ao mercado consumidor.

REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M. et al. Dissolution. In: Genaro A. R., Ed. Remington: **The science and practice of pharmacy**. 20 ed. Baltimore: Lippincott Williams e Wilkins, 2000.

AGUIAR, V. S. et al. Avaliação das infrações sanitárias cometidas em farmácias magistrais no município de São Luís-MA. **Revista de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 3, 2010.

ALVES, A. et al. Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmácia**, n. 90, 2009.

ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2010. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

AMIDON, G. L. et al. A Theoretical basis for Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, 1995.

ANSEL, H. C. et al. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: _____. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, Jr. L.V. **Farmacotécnica - Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANVISA, 2014. Lista de medicamentos genéricos registrados por ordem de medicamento de referência. Atualizada até Diário Oficial da União 14/07/2014.

ARAUJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Med**, v. 49, n.4. 2012.

AULTON, M. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BARACELLI, R.; FERREIRA, J. R. N. Avaliação físico-química de cápsulas manipuladas de prednisona no município de Erechim, RS. **Evidência**, v. 7, n. 1, 2007.

BARRETO, M. et al. Sistema de Classificação Biofarmacêutica. **Laboratório de Estudos Farmacêuticos**, n.32, 2002.

BARROS, I. C. **Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico: pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**. 2011.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2011.

BENETTI, V. M. **Comparação entre dois métodos manuais de obtenção de cápsulas rígidas de gelatina**. 2010. Trabalho de Graduação (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

BEZERRA, S. T. F. et al. Percepção de pessoas sobre a Hipertensão arterial e conceitos de imogene king. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 31, n. 3, 2010.

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica**. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

BORTOLUZI, P.; LAPORTA, L. V. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disc. Scientia**, v. 8, n. 1, 2008.

BRASIL. Boas Práticas Regulatórias – Justificativa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA), 2012.

BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira**, 2ª edição, 2011.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. 5ª ed. V. I e II. Brasília, 2010.

BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 de dez. 1973.

BRASIL, Resolução RDC Nº 31 de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 12 de ago. 2010.

BRASIL, Resolução RDC Nº 47 de 08 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 08 de set. 2009.

BRASIL. Resolução RDC Nº 33, de 19 de abril de 2000. ANVISA. Brasília (DF): Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2003.

BRASIL. Resolução RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. ANVISA. Brasília (DF): Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 2007.

BRUM, T. F. et al. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos genéricos contendo paracetamol. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v.33, n.3, 2012.

BUURMA, H. et al. Frequency, nature and determinants of pharmacy compounded medicines in Dutch community pharmacies. **Pharmacy World & Science**, n. 25, 2006.

BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. [acesso em: 14/03/2015].

CAIAFFA, M. C. et al. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. Cinética de dissolução. **Revista Lecta, Bragança Paulista**, v.20, n.1, 2002.

CHAUDHARI, S. P.; PATIL, P. S. Pharmaceutical Excipients: A review. **International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry**, v.1, n.1, 2012.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v.31, n.1, 2010.

CHOWDARY, K.; MANJULA, T. Effect of surfactants on the solubility and dissolution rate of nimesulide from tablets. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.62, n.2, 2000.

COLORANA. Responsável Técnico Antônia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 2013. Bula do remédio.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). 22 de março de 2015. Disponível em: <http://www.cff.org.br/>, acessado em: 22 de março de 2015.

CORREA, T. et al. Hipertensão arterial sistêmica: atualidades sobre sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Arquivos Médicos do ABC**, v. 31, p. 91-101, 2005.

COUTO, A. G.; TAVARES, R. C. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, n.32, v.1, 2011.

CROWLEY, P. J. Excipients as stabilizers. **Pharmaceutical Science e technology today**, v.2, n.6, 1999.

CROWLEY, P.; MARTINI, L. G. Drug-excipient interactions. **Pharmaceutical Technology**, 2001.

CRUZ, A. P. et al. Estudo comparativo dos perfis de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida (HCTZ) comercializados no Brasil. **Rev Ciênc Saúde**, n. 24, v. 1, 2005.

DELUCIA, R. **Farmacologia: uso racional de medicamentos**. São Paulo: Clube dos autores, 2014.

DHUNNOO, Y. Pharmacokinetic Study of Furosemide in Healthy and Cirrhotic Indian Subjects. **Internet Journal of Medical Update**, v.3, n.1, 2008.

DIAS, I. L. T.; OLIVEIRA NETO, G.; MARTINS, J. L. S. Metodologias analíticas para determinação de furosemida. **Lecta**, v.22, n.1/2, 2004.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. **International Journal of Pharmaceutics**, n.321, 2006.

DUTRA, V. C. Dossiê Técnico: Manipulação de cápsulas. **Rede de Tecnologia e inovação do Rio de Janeiro – REDETEC**, Rio de Janeiro, 2012.

EVANGELISTA, G. S. **Estudo multi-instrumental do processo de desintegração de comprimidos envolvendo três classes de desintegrantes**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2010.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA 8.0. Infarmed. Ministério da Saúde Portuguesa. 2005.

FATHIMA, N. et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.1, n. 6, 2011.

FDA, 1997. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms; Guidance for industry; U.S. Department of. Healthy and Human Services, FDA, Center of Drug Evaluation and Research, U.S. Government Printing Office, Washington D.C., 1997.

FERREIRA, A. O. **Guia prático de farmácia de manipulação**. 2 ed. São Paulo. Pharmabooks, 2002.

FERREIRA, A. O. **Guia prático de farmácia de manipulação**. 3 ed. São Paulo. Pharmabooks, 2008.

FIGUEIREDO L. P. **Análise de excipientes em comprimidos de fármacos comercializados**. Dissertação (Mestrado em Nanociências e Materias avançados) - Universidade Federal do ABC, Santo André, São Paulo, 2012.

FRAZON, M.; SILVESTREIN, M. Levantamento sobre excipientes para cápsulas em farmácias de manipulação de Curitiba. **Visão Acadêmica**, n.11, 2010.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4 ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1991.

GUO M.; KAIRA,G.; WILSON, W.; PENG, Y.; AUGSBURGUER, L.L.; **Pharmaceutical Technology**, 26:44–60, 2002.

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. 5 ed. Washington: American Pharmaceutical Society of Great Britain. 2006.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. McGraw Hill, 11 ed. 2006.

ISSA, M. G. **Avaliação do impacto de diferentes variáveis no ensaio de dissolução intrínseca de metronidazol**. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, 2011.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; SONIA, P. Drug–excipient interactions and their affect on absorption. **Rewiews / Research Focus**, v.3, 2000.

KALÁSZ, H. ANTAL, I. Drug excipients. **Current Medicinal Chemistry**, v.13, n.21, 2006.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KATDARE, A.; CHAUBAL, M. V. **Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems**. New York: Iforma Helathcare, 2006.

KHAN, F.; LI, M.; SCHLINDWEIN, W; Comparison of In Vitro Dissolution Tests for Commercially Available Aspirin Tablets. **Dissolution Technologies**, 2013.

KHAN K. A.; RHODES C. T. Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. **Pharm Acta Helv**, n. 47, 1972.

KLAUSNER, E. A. et al. Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Gastroretentive Dosage Form Administration to Healthy Volunteers. **J Clin Pharmacol**, v.43, 2003.

KOHLER, L. F. et al, Avaliação biofarmacotécnica e perfil de dissolução de comprimidos de dipirona: equivalências farmacêutica entre medicamentos de referência, genéricos e similares. **Rev. Bras. Farm**, n.90, v.4, 2009.

LAMOLHA, M. A. et al. Avaliação da equivalência farmacêutica de furosemida em comprimidos de 40mg. **Rev. Bras. Farm**, n.93, v.1, 2012.

LASIX. Responsável Técnico Antônia A. Oliveira. Suzano: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. 2013. Bula do remédio.

LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. **Am. J. Pharm**, v.135, n.3, 1963.

LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6 ed. rev. e ampl. São Paulo: Andrei, 1997.

LEINONEN, U. I. et al. Physical and lubrication properties of magnesium stearate. **Journal of Pharmaceutical Science**, n.12, v.81, 1992.

LIMA NETO, S. A.; PETROVICK, P. R. A celulose na farmácia. **Caderno de Farmácia**, v.13, n.1, 1997.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G. A. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standard. **Eur J Pharm Biopharm.** n.50, v.1, 2000.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de Medicamentos: Fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. São Paulo, 2003. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, 2003.

MARTINDALE, W. H. **The extra pharmacopoeia**. 30 ed. London: Pharmaceutical Press, 1991.

MARTINS, H. Celulose Microcristalina como excipiente magistral. **Revista Técnica do Farmacêutico**, 2014.

MENDES, C. **Emprego de estratégias para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas da hidroclorotiazida e norfloxacino: formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas**. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.

MAHLE, F. et al. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, v.28, n.3, 2007.

MOORE, J. J.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles. **Pharmaceutical Technologies**, v.20, 1996.

MOTA, F. L. et al. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, n.37, 2009.

MOURÃO, S. C. **Correlação *in vitro-in vivo* para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada contendo diclofenaco de sódio**. Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MUNIZ, G. S. O.; OLIVEIRA JR. A. Z. O.; GARCIA, M. T. J. Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, n.33, v.3, 2012.

NACHAEGARI, S. K.; BANSAL, A. K. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. **Pharmaceutical Technology**, 2004.

NEUMERKEL, O. et al. Studies of the production and testing of fluidizedbedrotor granules with modified release. **Pharmazie**, v.11, 1999.

NUNES, C. S.; BAPTISTA, A. O. Implicações da reação de Maillard nos alimentos e nos sistemas biológicos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.96, n.538, 2001.

PATEL, H; SHAH, V; UPADHYAY, U. New pharmaceutical excipients in solid dosage forms – A review. **International Journal Of Pharmacy & Life Sciences**, n.2, v.8. 2011.

PESSANHA, A. N. V. et al. Influência dos excipientes multifuncionais no desempenho dos fármacos em formas farmacêuticas. **Rev. Bras. Farm**, n.93, v.2, 2012.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v.54, 1999.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **II Farmaco**, v. 58, 2003.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais?. **Rev Bras Hipertens**, v.15, n.3, 2008.

PIRES, M. A. S. **Preparo de compostos de inclusão de hidroclorotiazida, pioglitazona e claritromicina em ciclodextrinas por diferentes técnicas: caracterização e estudos biológicos**. Tese (Doutorado em Ciências-Química) – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2011.

PONTO, L. L.; SCHOENWLAD, R. D. Furosemide (Furosemide): a pharmacokinetic/pharmacodynamic review (Part I). **Clin. Pharmacokinet**, v. 18, 1990.

PRISTA, L. V. N. et al. **Tecnologia farmacêutica**. v. 1. 6 ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2003.

RAMOS, F. J. et al. **Manual de interações alimentos-medicamentos**. 2 ed., Lisboa: Hollyfar, 2010.

RAMOS, G.; MORAIS, D. C. M. Revisão de literatura sobre excipientes em farmácia de manipulação. **Foco**, n.5, 2013

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007.

RAW, A. S. et al. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n.3, 2004.

ROSA, M. et al. Influência do processo de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de ibuprofeno. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 36, n. 2, 2010.

ROSA, M. F.; VILHENA, R. O. Dissolução Intrínseca: Conceito e Aplicações Na Indústria Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.9, n.1, 2012.

SAEIO, K. et al. Factors Influencing Drug Dissolution Characteristic from Hydrophilic Polymer Matrix Tablet. **Scientia Pharmaceutica**, v.75, 2007.

SANTOS, G. J. F. L. **Ensaio de Dissolução das Formas Farmacêuticas: Aplicações na Investigação Científica e na Indústria Farmacêutica**. Porto, 2012. Dissertação de Mestrado – Universidade Fernando Pessoa. 2012.

SANTOS, W. H. Diluentes para Manipulação de Cápsulas. **Revista Rx**. n.1, São Paulo, 2007.

SAUSEN, T. F. **Desenvolvimento de comprimidos de clozapina obtidos pelo método de compressão direta**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

SCHESHOWITSCH, K. et al, Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam. **Lat. Am. J. Pharm**, n.26, v.5, 2007.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, 2007.

SILVA, R.; FILHO, A.; MENDONÇA, D. Estratégias Competitivas no Mercado Farmacêutico Brasileiro: Uma Abordagem sobre o Setor Magistral. **XIII SIMPEP**, 2006.

SILVEIRA, G. S. **Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos poucos solúveis**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, 2009.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de farmácia**, v.15, n.2, 1999.

SOUZA, K. J.; ALÉSSIO, P. V.; GOMES, A. J. P. S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 30, n.3, 2009.

SWARBRICK, J. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 3 ed. Informa Healthcare, v.1, 2007.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos**. São Paulo: s.n, 1999.

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. **Rev Farm Bioquim Univ S Paulo**, n. 31, v.2, 1995.

STORPIRTIS, S. et al. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Ver. Bras. Cien. Farm**, v.35, n.1, 1999.

THOMPSON, J. E. **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

TIRUNAGARI, N. F. et al. Drug-exciptient interaction and its importance in dosage form development. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.01 n.06, 2011.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 30 ed. Rockville: United States Pharmacopeial, 2006.

VIÇOSA, A. L. **Estudo da Utilização de Incrementadores de Dissolução para Compressão Direta: Enfoque no Desenvolvimento de Medicamentos Genéricos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2003.

VILLANOVA, J. C. O.; SÁ, V. R. **Guia prático para padronização – formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas**. São Paulo: Pharmabooks, 2009.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L. CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, 2010.

WONG, D. V. T. **Avaliação da equivalência farmacêutica da carbamazepina e diazepam comercializados no programa de farmácia popular do Brasil**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

YU, L. X. et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.7, 2002.

YU, L. X. et al. Influence of drug release properties of conventional solid dosage forms on the systemic exposure of highly soluble drugs. **AAPS PharmSci**, n.3, v.3, 2001.