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

Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos contendo atorvastatina cálcica

Ana Paula Navarro de Almeida Zerbini

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2010

Ana Paula Navarro de Almeida Zerbini

Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos contendo atorvastatina cálcica

Comissão julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Orientador/presidente

_____
1º examinador

_____
2º examinador

São Paulo, _____de _____

Ao meu filho, João Pedro, minha fonte de inspiração.

Ao meu marido, Rodrigo, pela compreensão e apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho.

Aos meus pais e minhas irmãs pelo constante incentivo.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz pelos ensinamentos, confiança e oportunidade.

Aos meus pais, Maurício e Marlene, e minhas irmãs, Ana Cristina e Adriana pelo incentivo e motivação.

Ao meu marido, Rodrigo, e meu filho, João Pedro, pela compreensão e abdicação de horas de convívio para que este trabalho pudesse ser realizado.

A minha irmã, Aline, pela incansável ajuda e carinho com o João Pedro nos momentos em que precisei me ausentar.

A Carolina Sommer Mazon, pela oportunidade e confiança.

A Medley Indústria Farmacêutica Ltda, pelo apoio financeiro concedido.

Ao Prof. Dr. Carlos Paiva e sua aluna Selma pelas análises de difração de raios-x e interpretação dos resultados.

Aos colegas do grupo Ana Lúcia Nobusa, José Arthur Lopes Jr., Helder Dario, Profa. Dra. Letícia Rodrigues, Patrícia Rivas, Andrea Takahashi, Michele Issa, Kátia Nami, Roxana Roque e Fábio Ikuno, pelas experiências compartilhadas e amizade.

Aos estagiários Fagner Magalhães, Leandro Giorgetti, Patrícia Bosomba e Silmara Macena pelo valioso auxílio.

Aos colegas do laboratório Claudinéia Pinto, André Dezzani, José Eduardo Gonçalves, Fabio Ito e Guilherme Diniz pela amizade.

Aos funcionários da faculdade Elizabeth Paiva, Jorge Lima e Elaine Ychico pelo carinho e atenção.

“Quanto mais conhecimento conseguimos acumular, mais entendemos que ainda falta muito para aprender”

Max Gehringer

RESUMO

Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos contendo atorvastatina cálcica

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver e avaliar minicomprimidos obtidos a partir de quatro formas polimórficas de atorvastatina cálcica. Inicialmente foi realizada uma caracterização físico-química das amostras (amorfa e formas cristalinas I, VI e VIII), empregando-se os ensaios de dissolução intrínseca e solubilidade através dos métodos do disco rotacional e do equilíbrio, respectivamente. Na sequência, foi realizada a caracterização do estado sólido por difração de raios-x, DSC (*differencial scanning calorimetry*) e termogravimetria. Foi observado que o polimorfo VIII demonstrou maior velocidade de dissolução intríseca, seguido pelas formas amorfa, VI e I. Adicionalmente, foram avaliadas as propriedades das partículas de atorvastatina cálcica a fim de verificar sua influência nos resultados de solubilidade e dissolução intrínseca. As seguintes análises foram conduzidas: tamanho e distribuição do tamanho de partícula, densidades (aparente, compactada e verdadeira), microscopia eletrônica de varredura, área superficial, termogravimetria derivada e solubilidade com tensoativo. Os resultados demonstraram diferenças significativas dentre as partículas das amostras avaliadas, principalmente quanto à morfologia e área superficial, as quais podem ter influenciado os resultados de dissolução intrínseca. Finalmente, definiu-se uma formulação de minicomprimidos que foi preparada com as quatro amostras do fármaco através do processo de compressão direta, utilizando-se um punção múltiplo com 3 pontas, de 3 mm cada. As formulações foram avaliadas quanto ao peso médio, dureza, friabilidade, espessura, teor e perfil de dissolução. Os resultados indicaram que as diferentes formas de atorvastatina cálcica são capazes de influenciar o perfil de liberação do fármaco a partir da formulação proposta, reforçando a importância do estudo de pré-formulação no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas contendo atorvastatina cálcica.

Palavras chave: Minicomprimidos. Atorvastatina cálcica. Polimorfismo. Dissolução.

ABSTRACT

Development and evaluation of minitablets containing atorvastatin calcium

The purpose of this study was to develop and evaluate minitablets obtained from four polymorphic forms of atorvastatin calcium. Initially, the physicochemical characterization of the samples (amorphous and forms I, VI and VIII) was made by applying the intrinsic dissolution rate and solubility studies using the rotation disk and shake-flask methods, respectively. Further, the solid state characterization was made by means of x-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry and termogravimetric analysis. It was observed that the polymorph VIII showed the highest intrinsic dissolution rate, followed by the amorphous form, polymorph VI and I. Additionally, the particle properties were evaluated in order to check its influence on the solubility and intrinsic dissolution results previous obtained. The following tests were conducted: size and size distribution of the particles, densities (apparent, compacted and true), scanning electron microscopy, surface area, differential termogravimetric analysis and solubility with surfactant. The results showed significant differences between the particles of the samples, especially in terms of morphology and surface area, which may have influenced the results of the intrinsic dissolution. Finally, a minitablet formulation was defined and prepared with the four samples of the drug by direct compression process, with a multi tip punch with 3 tips of 3 mm each one. The formulations were analyzed regarding their weight, hardness, friability, thickness, assay and dissolution profile. The results suggested that the different forms of atorvastatin calcium are capable of influencing the dissolution profile of the drug from the proposed formulation, reinforcing the importance of the preformulation study in the development of solid dosage forms with atorvastatin calcium.

Keywords: Minitablets. Atorvastatin calcium. Polymorphism. Dissolution.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – SISTEMAS MULTIPARTICULADOS: MINICOMPRIMIDOS.....11
RESUMO.....12
1. INTRODUÇÃO.....13
2. TECNOLOGIA DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS.....14
2.1. Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados.....17
2.2. Vantagens biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados.....18
3. FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS.....19
4. ASPECTOS TECNOLÓGICOS.....22
4.1. Principais vantagens atribuídas aos minicomprimidos.....23
4.1.1. Vantagens em relação aos pellets.....23
4.1.2. Vantagens em relação aos grânulos.....24
4.1.3. Vantagens em relação aos pellets e grânulos.....25
4.2. Processos de fabricação.....25
4.3. Equipamentos.....27
5. CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO.....34
6. APLICAÇÕES DOS MINICOMPRIMIDOS.....36
6.1. Controle da liberação de fármacos.....36
6.2. Formulações oculares.....36
6.3. Formulações flutuantes.....37
6.4. Formulações infantis.....37
7. CONCLUSÃO.....38
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....38

CAPÍTULO II – PARTE I - INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO NA SOLUBILIDADE E DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DA ATORVASTATINA CÁLCICA.....45
RESUMO.....46
1. INTRODUÇÃO.....47
2. MATERIAL E MÉTODOS.....50
2.1. Materiais.....50
2.2. Métodos.....50

2.2.1. Caracterização do estado sólido 50
2.2.2. Solubilidade 51
2.2.3. Determinação da velocidade de dissolução intrínseca 52
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 52
3.1. Caracterização do estado sólido 52
3.2. Solubilidade e dissolução intrínseca 57
4. CONCLUSÃO 61
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 62

CAPÍTULO II – PARTE II – CARACTERIZAÇÃO DAS PARTÍCULAS DE ATORVASTATINA CÁLCICA 65
RESUMO 66
1. INTRODUÇÃO 67
2. MATERIAL E MÉTODOS 69
2.1. Materiais 69
2.2. Métodos 69
2.2.1. Tamanho de partícula 69
2.2.2. Densidade aparente 69
2.2.3. Densidade compactada 70
2.2.4. Densidade verdadeira 70
2.2.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) 70
2.2.6. Medida da área superficial (BET) 70
2.2.7. Termogravimetria derivada (DTG) 71
2.2.8. Solubilidade na presença de tensoativos 71
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 71
4. CONCLUSÃO 83
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 83

CAPÍTULO III – AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MINICOMPRIMIDOS OBTIDOS A PARTIR DE DIFERENTES FORMAS POLIMÓRFICAS DE ATORVASTATINA CÁLCICA 87
RESUMO 88
1. INTRODUÇÃO 89

2. MATERIAL E MÉTODOS.....91
2.1. Matérias-primas.....91
2.2. Formulações.....91
2.3. Produção dos minicomprimidos 92
2.4. Caracterização dos minicomprimidos.....93
2.4.1. Peso médio.....93
2.4.2. Dureza 93
2.4.3. Friabilidade 93
2.4.4. Espessura.....94
2.4.5. Teor de atorvastatina cálcica 94
2.4.6. Perfil de dissolução.....94
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 95
4. CONCLUSÃO 101
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....102

CAPÍTULO I

Sistemas multiparticulados: Minicomprimidos

Sistemas multiparticulados: Minicomprimidos

RESUMO

Os sistemas multiparticulados contêm o fármaco subdividido em unidades funcionais que podem ser pellets, grânulos ou minicomprimidos. Oferecem vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas quando comparados aos sistemas monolíticos, apresentando ainda benefícios terapêuticos para os pacientes. Por isso tem se destacado cada vez mais dentre as novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Os minicomprimidos possuem diâmetro igual ou inferior a 2 – 3 mm e são obtidos através do processo de compressão, utilizando máquinas de comprimir convencionais adaptadas com punções múltiplos. Quanto ao aspecto tecnológico oferecem vantagens em relação aos pellets e grânulos.

1. INTRODUÇÃO

A necessidade de inovação impulsiona, freneticamente, a indústria farmacêutica. Muito se tem criado nas últimas décadas, o que fez surgir fármacos novos, tecnologias e processos de fabricação diferenciados. Para manter a competitividade as empresas devem assegurar o lançamento contínuo de novas descobertas (GIBSON, 2009).

Por outro lado o custo da pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas é muito elevado e as moléculas candidatas a novos fármacos são cada vez mais complexas. Além disso, o período médio estimado entre a descoberta de novos fármacos até seu lançamento no mercado é de aproximadamente 12 anos. Vários fatores contribuem para prolongar o tempo de desenvolvimento, dentre eles o aumento na duração dos estudos pré-clínicos e clínicos e exigências regulatórias (CUATRECASAS, 2006; GIBSON, 2009).

Assim, novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos vêm sendo desenvolvidos com princípios ativos já existentes a fim de se obter produtos diferenciados, solucionando problemas como, por exemplo, baixa absorção e não adesão ao tratamento. Isto porque oferecem benefícios aos pacientes como o prolongamento da duração da ação, diminuição da freqüência de dose e manutenção constante dos níveis do fármaco, assim como também a redução dos efeitos adversos e do número concomitante de medicamentos que o paciente deve usar (SANDNER; ZIEGELBAUER, 2008; GIBSON, 2009; ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Neste contexto, os sistemas multiparticulados têm demonstrado grande potencial, não apenas pelos benefícios terapêuticos para os pacientes, mas também pela flexibilidade durante o desenvolvimento da formulação. Tais sistemas podem ser divididos de acordo com a dose desejada não havendo necessidade de alteração de processo ou formulação. Além disso, é possível preparar uma mistura de fármacos incompatíveis ou com diferentes velocidades de liberação para atuar

em um mesmo local ou em áreas distintas dentro do trato gastrintestinal (TGI) (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2008).

Adicionalmente, os avanços tecnológicos e a popularidade das formas farmacêuticas de liberação controlada fizeram dos sistemas multiparticulados uma alternativa atraente quando comparados aos sistemas monolíticos (GHEBRE-SELLASSIE, 1994). Dentre os sistemas multiparticulados destacam-se os minicomprimidos, que possuem diâmetro reduzido, apresentando inúmeras vantagens tecnológicas quando comparados aos pellets e grânulos, por exemplo (LENNARTZ; MIELCK, 1998).

Contudo, desenvolver formulações de minicomprimidos não é uma tarefa fácil, pois o tamanho diminuto das matrizes exige um controle rigoroso das partículas dos componentes da formulação e um cuidado redobrado com o delicado ferramental usado no processo de compactação (FLEMMING; MIELCK, 1995; PITTSTOWN, 2004; HERSHBERG, 1965).

Deste modo, considerando-se a versatilidade proporcionada pelas formulações de multiparticulados, com destaque para os minicomprimidos, o objetivo desta revisão é abordar os principais aspectos tecnológicos envolvidos na sua obtenção, destacando suas vantagens e aplicações.

2. TECNOLOGIA DOS SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

As formas farmacêuticas multiparticuladas contêm o fármaco subdividido em unidades funcionais que podem ser grânulos, pellets ou minicomprimidos. São produzidos em diversas formas e tamanhos empregando-se ampla variedade de tecnologias (Figura 1.1). Estas unidades podem ser submetidas à compressão para obtenção de comprimidos, veiculadas em cápsulas gelatinosas duras, suspensas em líquidos ou embaladas em saches (GHEBRE-SELLASSIE, 1994). Para ser considerado como um sistema multiparticulado, as unidades devem possuir diâmetro de, no máximo, 5 mm (DAUMESNIEL, 1994).

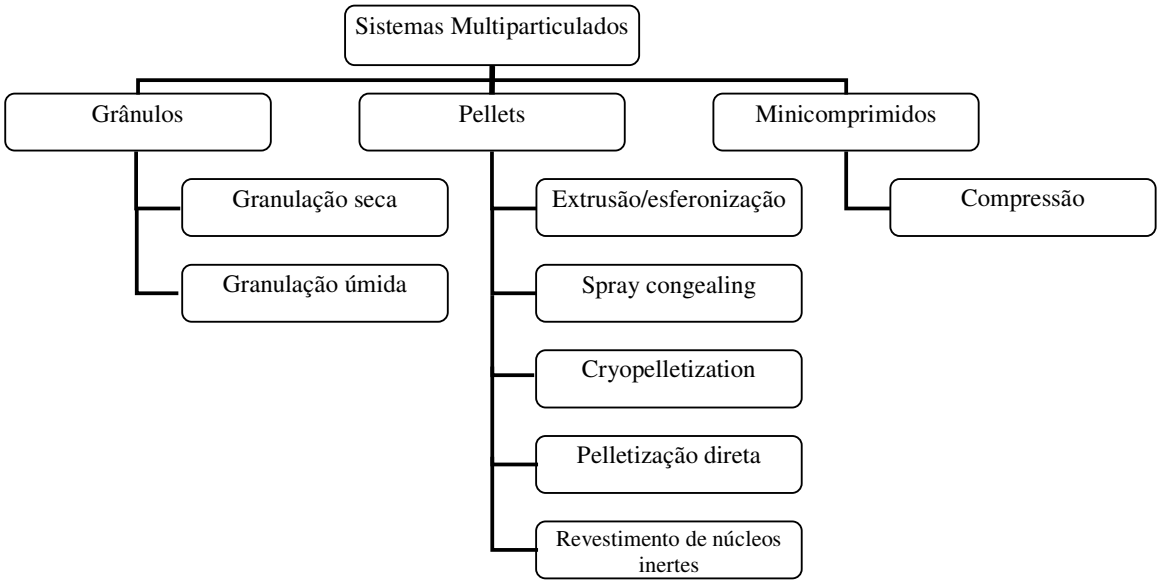


Figura 1.1 – Tecnologias utilizadas na obtenção de sistemas multiparticulados.

Para a produção de grânulos, merece destaque a granulação úmida, na qual o fármaco é misturado a diluentes adequados, que são, então, molhados na presença de um aglutinante (CANTOR et al., 2008). Os equipamentos utilizados nesta técnica são os granuladores de alta velocidade e o leito fluidizado. A granulação seca também pode ser empregada e consiste na agregação das partículas dos pós sob alta pressão através da compactação em rolos ou em máquinas de comprimir (AULTON, 2006). Apesar de sua facilidade de obtenção, os grânulos tem emprego limitado como sistemas multiparticulados.

Os pellets podem ser fabricados por diferentes processos, dentre os quais se destacam: extrusão/esferonização, *spray congealing*, *cryopelletization*, pelletização direta (granulação com rotores) e revestimento de núcleos inertes. Para tanto, são necessários equipamentos específicos como extrusores, esferonizadores, *spray congealing*, *cryopel*, granulador com rotor e leito fluidizado (SUMMERS; AULTON, 2006; GHEBRE-SELLASSIE, 1989; GHEBRE-SELLASSIE, 1994).

Já os minicomprimidos são obtidos pelo processo de compressão utilizando-se máquinas de comprimir adaptadas com punções específicos, que serão discutidos posteriormente. Os processos e equipamentos empregados na obtenção de cada sistema multiparticulado citado estão sumarizados na Tabela 1.1.

Tabela 1.1 – Processos de produção e equipamentos utilizados na preparação dos diferentes sistemas multiparticulados.

Sistema multiparticulado	Processo de produção	Equipamentos
Grânulos	Granulação úmida	Granuladores de alta velocidade ou leito fluidizado
	Granulação seca	Rolos compactadores ou máquinas de comprimir
Pellets	Extrusão/Esferonização	Extrusores e esferonizadores
	Spray congealing	*Spray congealing*
	Cryopelletization	*Cryopel*
	Pelletização direta	Granulador com rotor
	Revestimento de esferas inertes	Leito fluidizado
Minicomprimidos	Compressão	Máquina de comprimir

Comparados aos sistemas monolíticos, os multiparticulados oferecem vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas, as quais justificam sua crescente notoriedade. Porém, os processos envolvidos na sua produção são mais complexos, demorados e caros (DWIBHASHYAM; RATNA, 2008). As principais vantagens em relação aos sistemas monolíticos estão sumarizadas na Tabela 1.2 e serão discutidas na sequência.

Tabela 1.2 - Vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados.

Adaptado de PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2008

Vantagens Tecnológicas
Permite a veiculação de fármacos incompatíveis entre si
Possibilita dosagens variadas com a mesma formulação
Vantagens Biofarmacotécnicas
Permite a associação de formulações de liberação imediata e controlada em uma única unidade
Esvaziamento gástrico mais previsível e menos dependente do estado nutricional
Absorção mais uniforme
Menor irritação local
Risco reduzido de *dose dumping*

2.1. Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados

a. Permitem a associação de fármacos incompatíveis entre si em uma mesma forma farmacêutica. São preparadas subunidades distintas para cada um dos fármacos, os quais são, então, veiculados em uma mesma forma de dosagem, como por exemplo, uma cápsula (DAUMESNIEL, 1994).

b. Possibilitam a obtenção de dosagens variadas do fármaco sem que haja necessidade de alteração da formulação, bastando para isso o ajuste da proporção entre as subunidades contendo o ativo e as subunidades inertes (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

2.2. Vantagens biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados

a. Possibilitam a associação de formulações com diferentes características de liberação do fármaco. Assim, dois tipos de multiparticulados podem ser adicionados em uma mesma cápsula gelatinosa dura - um não revestido para liberação imediata e outro revestido para liberação prolongada do fármaco (ALLEN-JR et al., 2007; LOPES et al., 2006b; ISHIDA et al., 2008; MERWE et al., 2004).

b. Distribuem-se melhor pelo trato gastrintestinal devido ao seu menor tamanho, promovendo uma absorção mais regular. O esvaziamento gástrico é mais previsível e menos dependente do estado nutricional. Sendo assim, a variabilidade inter e intraindividual são reduzidas. Partículas com diâmetro de até 2 mm se comportam como um líquido no estômago, podendo passar livremente para o intestino através do piloro (HOGAN, 2006; DAUMESNIEL, 1994; KRÄMER; BLUME, 1994; DWIBHASHYAM; RATNA, 2008; ROY; SHAHIWALA, 2009; MUNDAY; FASSIHI; DE VILLIERS, 1991).

c. Apresentam menor irritação da mucosa gástrica. Formas farmacêuticas monolíticas podem se alojar nas depressões do TGI causando dano à mucosa. Isso não acontece com os multiparticulados devido ao seu tamanho reduzido (HOGAN, 2006; DAUMESNIEL, 1994).

d. Oferecem menor risco de *dose dumping*. Considerando uma formulação cuja liberação do fármaco seja controlada pelo filme de revestimento, caso ocorra um defeito isolado nesta camada em um multiparticulado, o paciente não estará exposto a um risco excessivo. Do contrário, caso ocorra falha no revestimento de uma forma farmacêutica monolítica, os danos podem ser sérios, pois pode ocorrer a liberação de uma quantidade excessiva de fármaco de uma única vez (HOGAN, 2006).

3. FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS MINICOMPRIMIDOS

Minicomprimidos possuem diâmetro igual ou menor que 2 - 3 mm, embora alguns trabalhos descrevam minicomprimidos de até 5 - 6 mm (LENNARTZ; MIELCK, 1998; ISHIDA et al., 2008; GOOLE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007; MEKA et al., 2008; TOMUTA; LEUCUTA, 2007). A Figura 1.2 mostra a diferença de tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais.

Figura 1.2 – Minicomprimidos: reduzido tamanho quando comparados aos comprimidos convencionais

Assim como os demais multiparticulados, várias unidades podem ser compactadas para a obtenção de comprimidos maiores ou adicionadas em cápsulas gelatinosas duras, conforme ilustrado na Figura 1.3 (LOPES et al., 2006b). Esta última é uma forma farmacêutica atraente, mas possui elevado custo de produção comparada aos comprimidos (ÇELIK, 1998). Porém, apresenta maior versatilidade, permitindo a composição de uma formulação mais complexa, juntando-se minicomprimidos diferentes em uma mesma forma farmacêutica.

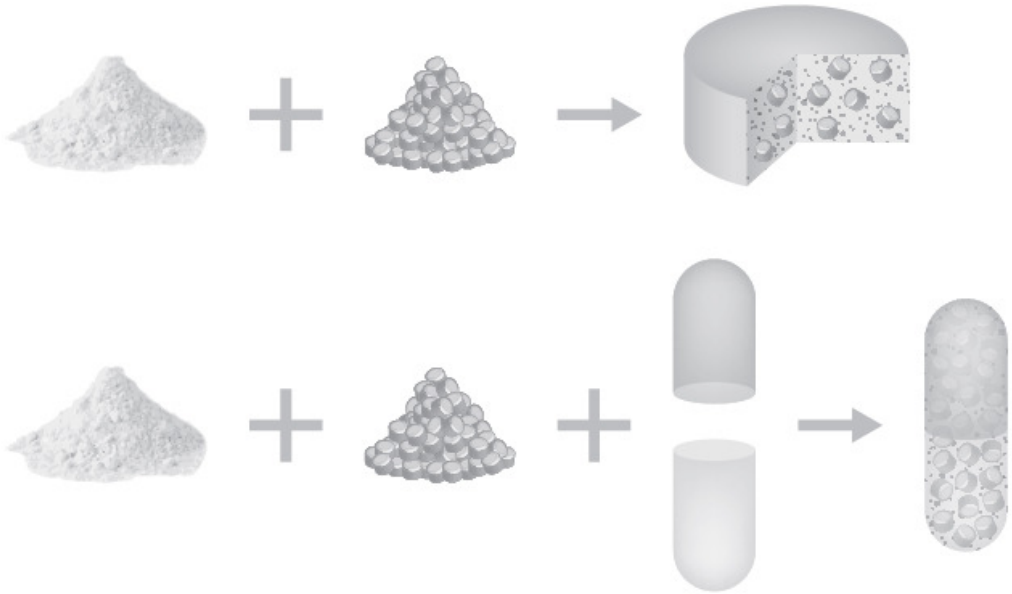


Figura 1.3. Apresentação final dos minicomprimidos.

Do mesmo modo, é possível colocar em uma cápsula de gelatina dura minicomprimidos e grânulos, minicomprimidos e pellets, minicomprimidos e líquidos, bem como minicomprimidos e cápsulas menores (Figura 1.4). Para isso estão disponíveis máquinas de encapsular com diferentes alimentadores, os quais dosam cada componente da formulação separadamente (ALLEN-JR et al., 2007).

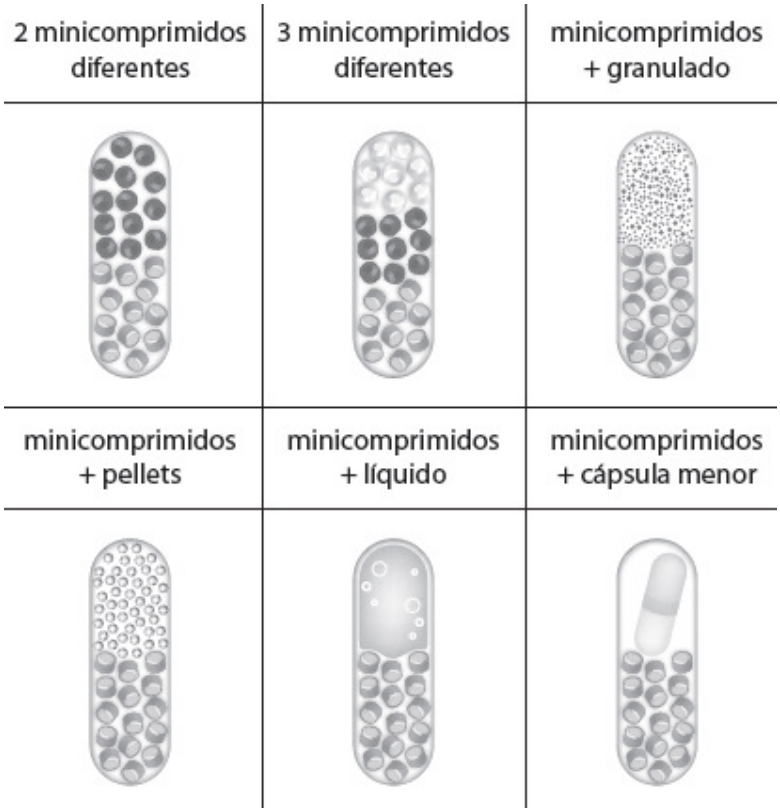


Figura 1.4. Diferentes associações de minicomprimidos em cápsulas gelatinosas duras.

Além da possibilidade de estarem reunidos em uma cápsula ou em comprimidos maiores, foi proposto também um dispositivo automático para contar e dispensar minicomprimidos como forma de dosagem final (Figura 1.5). O maior benefício oferecido é a individualização de doses, requerida para doenças como Parkinson e hipotiroidismo, por exemplo (BREDENBERG et al., 2003).

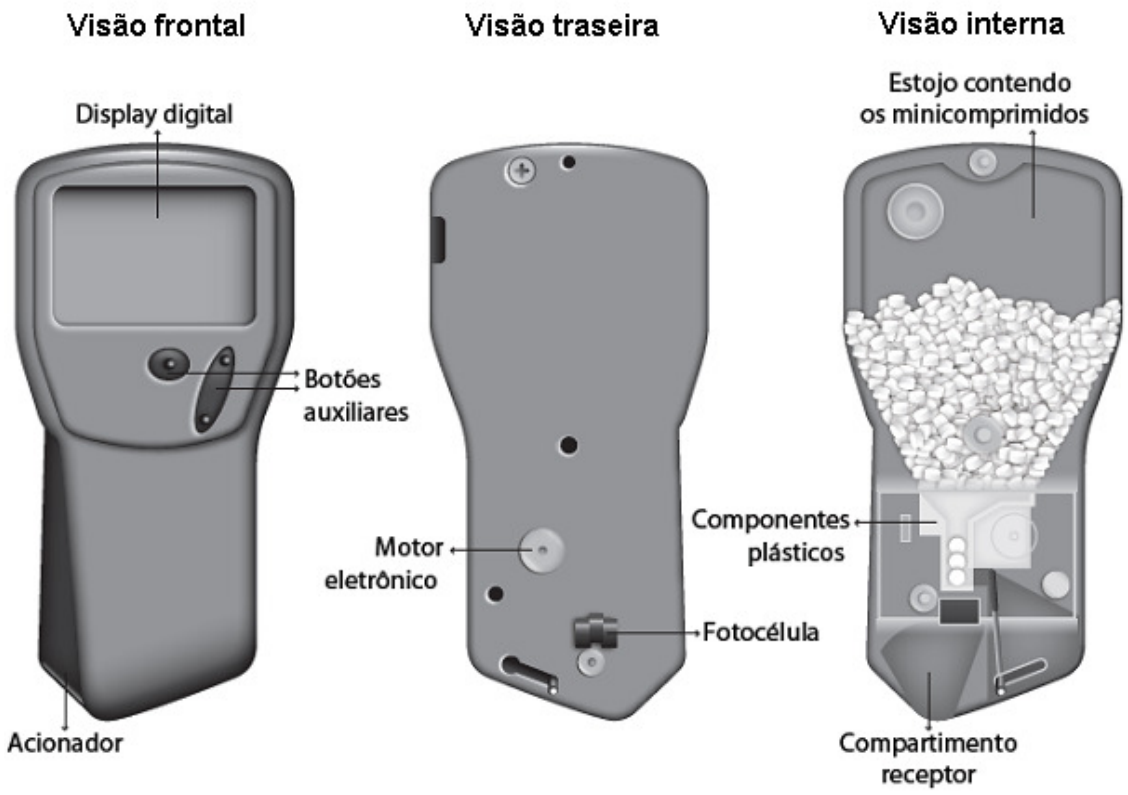


Figura 1.5 – Dispositivo automático para contar e dispensar minicomprimidos como forma de dosagem final. Consiste em um estojo contendo os minicomprimidos, com componentes plásticos, motor eletrônico e fotocélula, a qual monitora o número de minicomprimidos que serão transferidos para o compartimento receptor. Um acionador libera os minicomprimidos. O display digital e os botões auxiliares são usados para o ajuste da dose.

Fonte: adaptado de BREDENBERG et al., 2003.

4. ASPECTOS TECNOLÓGICOS

Considerando as tecnologias necessárias para a produção de multiparticulados, é importante destacar que os minicomprimidos apresentam algumas vantagens em relação a outros sistemas multiparticulados, tais como pellets e grânulos, conforme apresentado na Tabela 1.3 e discutido na sequência.

Tabela 1.3 - Principais vantagens tecnológicas dos minicomprimidos quando comparados aos pellets e grânulos.

Vantagens em relação aos pellets
Não exige grandes investimentos em maquinário
Poucas etapas de produção, podendo ser obtido por compressão direta
O uso da água no processo pode ser evitado (fármacos sensíveis)
Maior rendimento do processo
Melhor desempenho na compactação
Vantagens em relação aos grânulos
Requer um terço do material de revestimento para atingir o mesmo perfil de liberação
Vantagens em relação aos pellets e grânulos
Maior capacidade para incorporar ativos
Tamanho e superfície mais uniformes
Baixa porosidade e elevada força mecânica
Revestimento mais reprodutível

4.1. Principais vantagens atribuídas aos minicomprimidos

4.1.1. Vantagens em relação aos pellets

a. Quanto aos equipamentos necessários, os minicomprimidos tornam-se mais atrativos que os pellets uma vez que não exigem grandes investimentos em maquinário (LENNARTZ; MIELCK, 1998; FLEMMING; MIELCK, 1988).

b. Desde que a mistura tenha boas propriedades de fluxo, a técnica mais indicada para a sua obtenção é a compressão direta. Portanto, são usados métodos comuns para o controle de processo e as várias etapas normalmente empregadas no preparo de pellets (granulação, extrusão, esferonização e

secagem) são eliminadas (LENNARTZ; MIELCK, 1998; FLEMMING; MIELCK, 1988).

c. A utilização de solvente (água) durante o processo pode também ser evitada, tornando-se uma alternativa para fármacos sensíveis à umidade (LOPES et al., 2006a, 2006b).

d. Oferecem maior rendimento do processo. Pellets podem apresentar quantidades apreciáveis de finos, os quais precisam ser separados ao final da produção. Como consequência, apresentam menor rendimento (PICH; MOEST, 1989).

e. São capazes de manter seu formato e estrutura de maneira mais reprodutível que os pellets, quando submetidos à compactação. Minicomprimidos apresentam reduzida porosidade. Deste modo, a possibilidade das partículas primárias encontrarem espaço suficiente para se movimentarem durante a compactação dos minicomprimidos em comprimidos maiores será limitada (LOPES et al., 2006b).

4.1.2. Vantagens em relação aos grânulos

a. Foi demonstrado que os grânulos requerem aproximadamente três vezes mais material de revestimento que os minicomprimidos para atingir o mesmo perfil de liberação (MUNDAY, 1994). Devido ao tamanho reduzido, os minicomprimidos comportam-se como esferas, o que facilita o processo de revestimento e embalagem (FLEMMING; MIELCK, 1995).

4.1.3. Vantagens em relação aos pellets e grânulos

a. Produzem formas farmacêuticas menores que os grânulos e pellets, com maior capacidade de incorporação de ativos (ISHIDA et al., 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

b. Oferecem ainda vantagens no controle da liberação de fármacos. Pellets e grânulos possuem formato e tamanho irregulares, fazendo com que as unidades tenham espessuras desiguais do filme de revestimento, podendo ocasionar diferenças na liberação. Já os minicomprimidos apresentam tamanho e superfície muito uniformes com baixa porosidade e elevada força mecânica. Desta forma, o processo de revestimento é mais reprodutível (HERSHBERG, 1965; PICH; MOEST, 1989; MUNDAY; FASSIHI, 1989; LENNARTZ; MIELCK, 1998).

4.2. Processos de fabricação

Os minicomprimidos, assim como os comprimidos convencionais, podem ser preparados pelos processos de granulação úmida, granulação seca ou compressão direta. De modo geral, a compressão direta é indicada para comprimidos com dose inferior a 50 mg, em que as características da mistura serão ditadas pelos excipientes utilizados, neste caso presentes em maior proporção. A granulação, na maioria das vezes, é aplicada para a obtenção de doses maiores, transformando a mistura de pós em granulados com boas propriedades de fluxo e compressão (WELLS, 1988; AULTON, 2006; MAHATO, 2007).

Do mesmo modo, para a produção de minicomprimidos (desde que o pó tenha fluxo adequado) o método mais indicado é, naturalmente, a compressão direta. Isto porque o diâmetro reduzido da matriz exige um controle rigoroso do tamanho máximo das partículas (FLEMMING; MIELCK, 1995; LENNARTZ; MIELCK, 1998). Geralmente, os excipientes empregados nos processos de compressão direta tem

diâmetro bem mais definido e seguem uma especificação, reduzindo, portanto, variações no processo (CARLIN, 2008).

É interessante observar que a redução no diâmetro do comprimido pode melhorar a compressibilidade de alguns materiais, favorecendo o processo de compressão direta. Estudos demonstraram que fármacos pouco compressíveis são capazes de formar minicomprimidos com elevado teor de princípio ativo. É o caso do paracetamol e da pancreatina, por exemplo (LENNARTZ; MIELCK, 1998; PICH; MOEST, 1989).

Além dos processos mencionados, considerados "clássicos", os minicomprimidos podem ser obtidos, ainda, por moldagem a quente, pelo processo conhecido como *hot melt.* Nesta técnica, os grânulos são formados pela adição de um aglutinante com baixo ponto de fusão à mistura de pós (GOOLE et al., 2006; GOOLE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007). Da mesma forma, a mistura pode ser submetida à extrusão ou *hot melt extrusion*, sendo posteriormente triturada e calibrada antes de ser submetida à compactação (DE BRABANDER et al., 2000).

Os principais processos utilizados na preparação dos minicomprimidos, e seus respectivos equipamentos, estão descritos na Tabela 1.4.

Tabela 1.4 - Processos de fabricação utilizados no preparo dos minicomprimidos e principais equipamentos necessários.

Processos de fabricação	**Equipamentos**
Compressão direta	Misturador e máquina de comprimir
Granulação úmida	Granulador de alta velocidade ou leito fluidizado e máquina de comprimir
Granulação seca	Rolos compactadores ou/e máquina de comprimir
Hot melt extrusion	Extrusora e máquina de comprimir
Hot melt granulation	Granulador de alta velocidade com controle de temperatura e máquina de comprimir

Alguns trabalhos descrevem minimatrizes de liberação controlada, com 3 mm de diâmetro, muito parecidas fisicamente aos minicomprimidos (Figura 1.6). Contudo, apesar da semelhança, são preparadas através do corte do extrusado obtido por *hot melt extrusion* e não passam pelo processo de compressão (VERHOEVEN et al., 2008; DE BRABANDER; VERVAET; REMON, 2003).

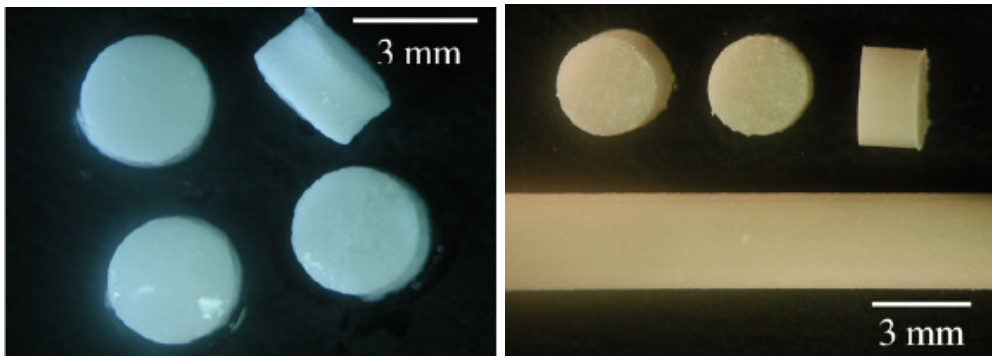


Figura 1.6. Matrizes de liberação preparadas através do corte do extrusado obtido por *hot melt extrusion.*

Fonte: VERHOEVEN at al., 2008, p. 317.

4.3. Equipamentos

Os minicomprimidos são mais comumente produzidos pelo processo de compressão utilizando-se máquinas de comprimir rotativas equipadas com punções múltiplos (LENNARTZ; MIELCK, 1998). Os punções múltiplos permitem a compactação de mais de um comprimido de uma única vez, sendo o número total de comprimidos produzidos dependente do tamanho dos mesmos, das forças de compressão e ejeção, além de características da formulação. Comparado ao punção único, oferece vantagens como a possibilidade do aumento do número de comprimidos sem que haja necessidade de local específico (sala de produção) ou equipamento adicional (NATOLI, 2008).

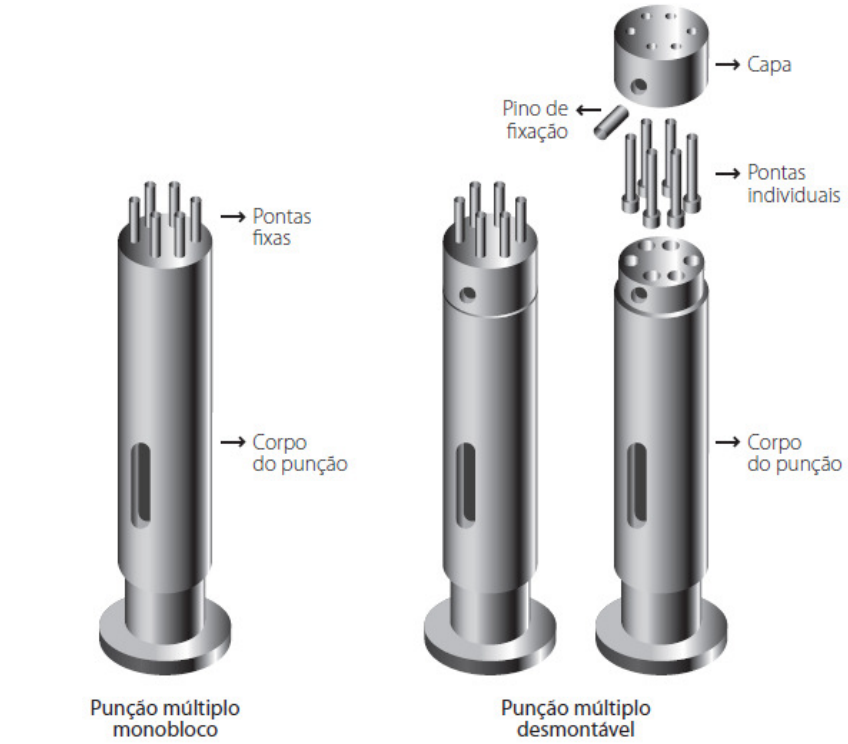
Para produtos já existentes, fabricados com punção único, a substituição pelo múltiplo melhora a produtividade, porém o aumento real não é diretamente proporcional ao aumento do número de minipunções. Uma estimativa mais exata pode ser fornecida pela seguinte equação (NATOLI, 2008):

número de comprimidos esperados = número de comprimidos produzidos com punção único x número de minipunções x 0.9

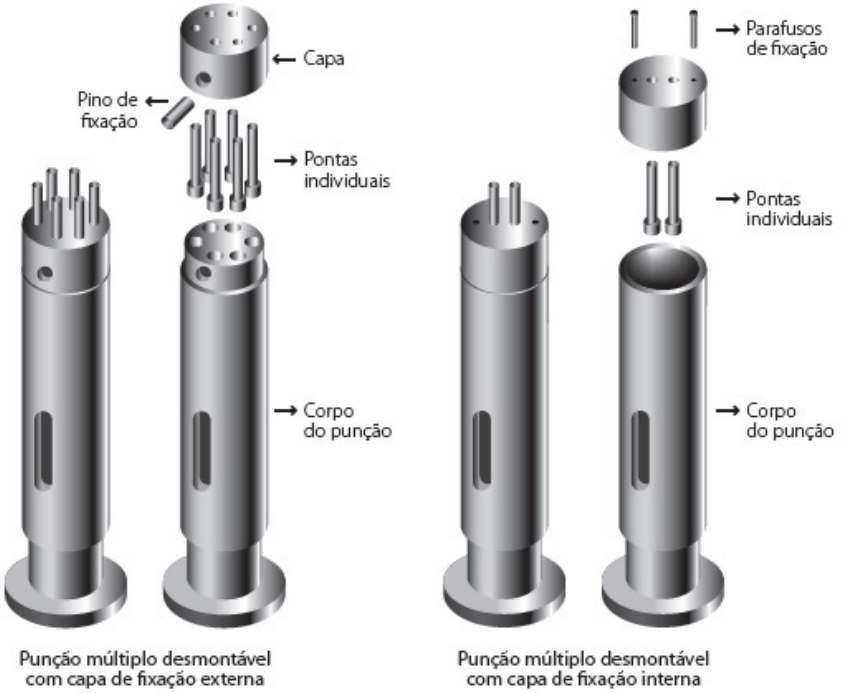
Este ajuste é necessário em função da velocidade da máquina de comprimir que, normalmente, deve ser reduzida, para que a produção seja conduzida sem maiores problemas.

Existem, atualmente, dois tipos de punções múltiplos, sendo o primeiro formado por um monobloco e o segundo composto por partes desmontáveis (Figura 1.7a). O monobloco permite fácil limpeza e assegura o alinhamento das pontas à matriz. Por outro lado, caso ocorra algum dano em uma única ponta, o punção, como um todo, estará comprometido (NATOLI, 2008).

Já o punção desmontável é composto pelo corpo e pontas como unidades distintas, os quais são unidos por uma capa com auxílio de parafusos (Figura 1.7b). Desta forma, se uma única ponta for danificada, é possível substituí-la. A limpeza deste tipo de punção é mais trabalhosa, pois exige que as partes sejam desmontadas (NATOLI, 2008).



(a)



(b)

Figura 1.7. (a) Punções múltiplos do tipo monobloco e desmontável. (b) Punções desmontáveis com diferentes configurações da capa

Fonte: adaptado de Holland Tabletting Science, 2008.

Estão disponíveis punções múltiplos com diferentes números de pontas, de acordo com a necessidade produtiva e diâmetro desejado para os minicomprimidos. É possível encontrar punções com 37 pontas de 2 mm cada, conforme ilustrado na Figura 1.8, com sua respectiva matriz .

Figura 1.8. Punção múltiplo com 37 pontas de 2 mm cada e sua respectiva matriz.

A fragilidade dos punções múltiplos com diâmetro reduzido é conhecida há algum tempo. Uma patente de 1965 descreve alguns cuidados relacionados ao seu uso e relata que a produção de minicomprimidos nos equipamentos até então disponíveis, pela simples substituição das matrizes e punções com tamanho reduzido, não fornecia resultados satisfatórios. Os minicomprimidos apresentavam variação de peso e densidade, assim como também elevada friabilidade. Além disso, os punções tinham vida útil reduzida devido à maior vibração a que estavam sujeitos (HERSHBERG, 1965).

Para evitar estes problemas foi proposto um modelo de minipunção com dimensões definidas, em que o comprimento máximo dos mesmos é proporcional ao diâmetro da matriz, limitando assim o desgaste. O comprimento total de cada par de minipunções (superior e inferior) não deveria ultrapassar em cinco vezes o valor do diâmetro da matriz (HERSHBERG, 1965).

Posteriormente, em 1989, outra patente também se referiu às dificuldades na produção de minicomprimidos devido à sensibilidade dos minipunções que, quando usados em máquinas de comprimir convencionais, se quebravam com certa facilidade. Portanto, o processo deveria ser conduzido em equipamentos diferentes daqueles até então disponíveis. Além do tamanho reduzido dos minipunções e matrizes, era necessária uma adaptação da força aplicada, compatível com o tamanho dos minicomprimidos. A máquina de comprimir deveria possuir ainda elevada sensibilidade e precisão a fim de evitar oscilações no enchimento das matrizes e sobrecarga dos minipunções (PICH; MOEST, 1989).

É importante destacar que máquinas de comprimir convencionais trabalham com forças de compactação entre 50 a 100 kilo-Newtons (kN) para obtenção de comprimidos com pesos de aproximadamente 350 a 500 mg. Os punções múltiplos trabalham com forças reduzidas, que correspondem à soma das forças aplicadas em cada ponta. Deste modo, um punção com 12 pontas trabalharia com uma força de aproximadamente 2,4 kN (PITTSTOWN, 2004).

Consequentemente, compressoras convencionais desenvolvidas para a aplicação de elevadas forças de compactação, provocam a quebra dos punções usados no preparo de minicomprimidos. Com o intuito de melhorar o processo e aumentar a vida útil dos mesmos, foram propostas, então, algumas alterações na máquina de comprimir e no formato dos punções. A sugestão considera um punção único ao invés do múltiplo devido ao custo e a deficiência no controle do peso médio dos minicomprimidos (PITTSTOWN, 2004).

Foi verificado, ainda, que o desgaste e a quebra do punção inferior podem ser diminuídos através da inclusão de um reforço na extremidade do mesmo, entre o corpo e a haste mais fina. Desta forma, o comprimento da ponta fica reduzido (Figura 1.9). Assim, para que o novo formato de punção possa se encaixar na matriz, torna-se necessário o remodelamento da mesma. As alterações propostas diminuem a profundidade da matriz por meio da redução da altura da coluna percorrida pelo punção inferior. Adicionalmente, há ainda uma diminuição na altura da guia para reposicionar o punção e evitar o escoamento do pó através do orifício da matriz (PITTSTOWN, 2004).

As adequações no equipamento também incluem a modificação da área de pré-compressão da máquina, que passa a controlar a compactação e a força aplicada. A compressão deixa de ser controlada pelos rolos, que ficam desativados, uma vez que foi constatado que a força aplicada na área de pré-compressão é suficiente para formação dos minicomprimidos. Uma força de 200 Newtons é satisfatória para a obtenção de minicomprimidos de 2 mm (PITTSTOWN, 2004).

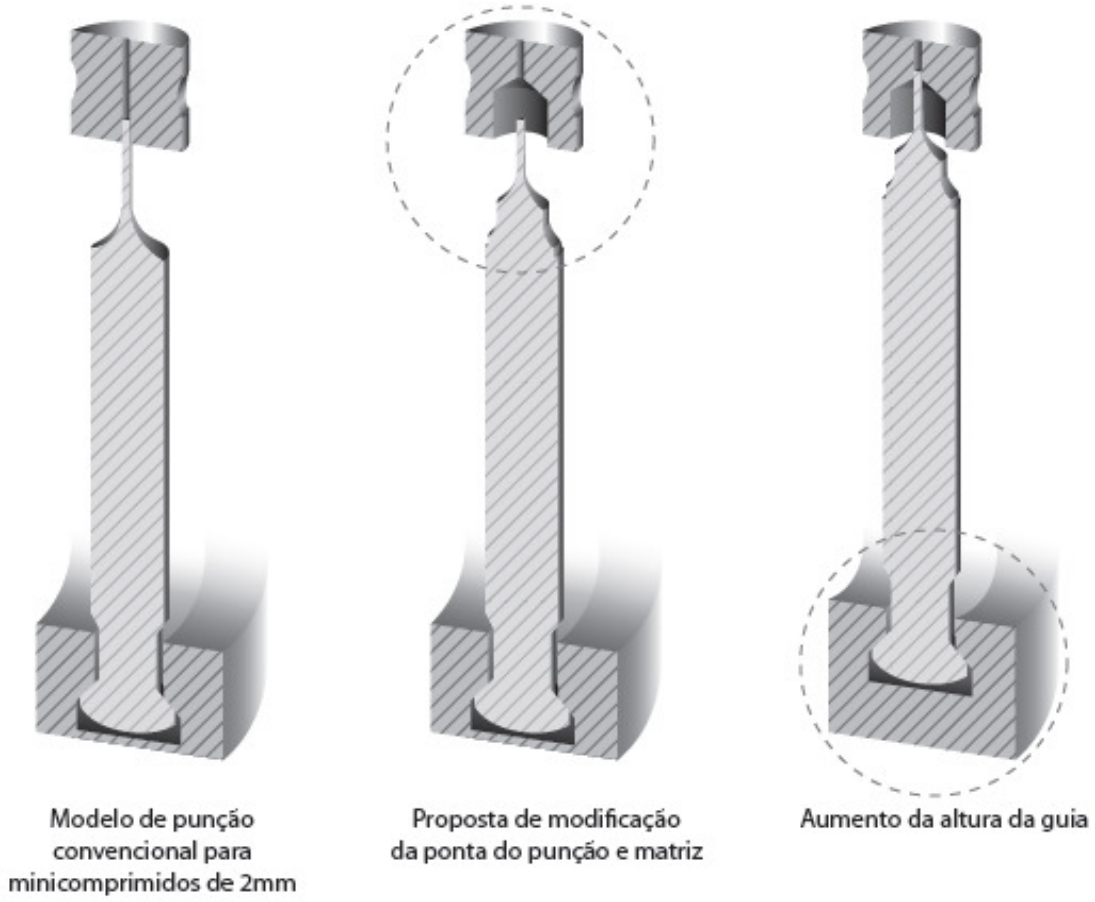


Figura 1.9. Punções para minicomprimidos. À esquerda, um punção convencional; ao meio o punção reforçado proposto por Pittstown com a alteração do formato da matriz; à direita a modificação da altura da guia para que o punção inferior possa tocar o orifício da matriz, evitando extravasamento dos pós.

Fonte: adaptado de PITTSTOWN, 2004.

Outros autores também recomendam o remodelamento da matriz e punção para comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm. Da mesma forma, descrevem as dificuldades na manutenção do peso e dureza, comuns no processo de obtenção de

minicomprimidos. No que se refere à força de compressão, há um consenso quanto à necessidade de forças mínimas (NATOLI, 2008).

Os minicomprimidos também podem ser produzidos empregado-se rolos compactadores, comumente usados na granulação seca, com o intuito de evitar os problemas relativos aos punções e variações de processo. O método consiste na compactação da mistura de pós através de moldes ou depressões existentes nos rolos, sendo possível obter minicomprimidos a partir de 0,5 mm de diâmetro com tamanho e formato uniformes (Figura 1.10). A força de compactação aplicada varia de 30 a 300 kN e a produtividade é de mais de 30 milhões de unidades por hora para um equipamento industrial (RIGASSI-DIETRICH, 2007).

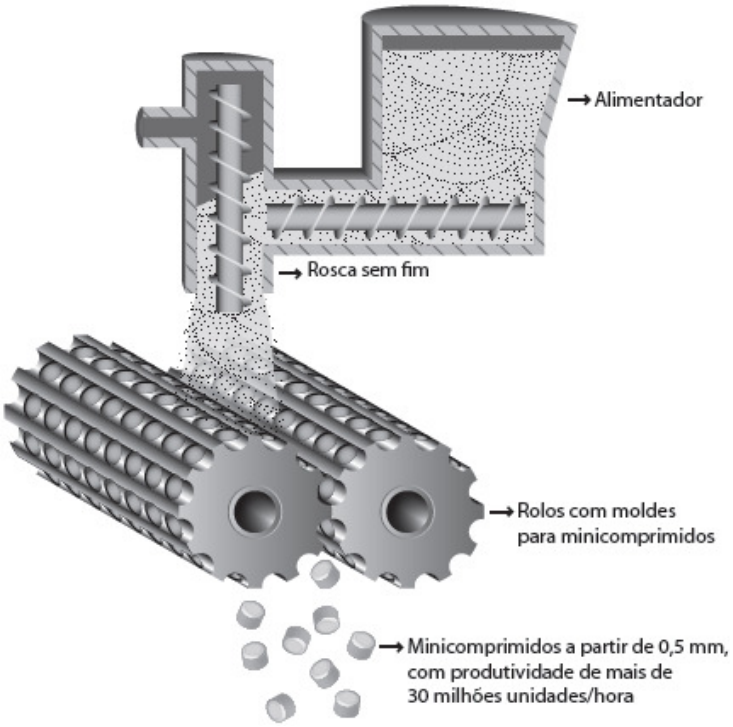


Figura 1.10. Ilustração do processo de obtenção de minicomprimidos por compactação a rolos com destaque dos moldes.

Fonte: adaptado de RIGASSI-DIETRICH, 2007.

5. CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

O processo de compactação exige que os pós tenham boas propriedades de fluxo e compressibilidade. O fluxo permite o preenchimento adequado do orifício da matriz, evitando variações na espessura e peso médio dos comprimidos. A compactabilidade é a característica dos pós de formarem compactados intactos e estáveis quando submetidos à aplicação de uma força (MAHATO, 2007).

Em geral, as propriedades de fluxo são determinadas pelo somatório das características dos materiais utilizados (tamanho de partícula, distribuição do tamanho de partícula, densidade, formato e superfície) e do processo (umidade, temperatura, carga estática) (KACHRIMANIS; PETRIDES; MALAMATARIS, 2005). Assim, para garantir um bom fluxo dos pós algumas técnicas podem ser aplicadas, conforme descrito na Tabela 1.5 (STANIFORTH, 2006).

Tabela 1.5 – Técnicas utilizadas para melhorar o fluxo dos pós (STANIFORTH, 2006).

Adequação da fluxibilidade de um pó
Alteração do tamanho e distribuição de tamanho das partículas
Alteração da forma ou da textura das partículas
Modificação das forças de superfície através da redução das cargas eletrostáticas
Uso de ativadores de fluxo (deslizantes) na formulação
Modificação das condições de processo (alimentação forçada, umidade)

O fluxo dos pós através de um orifício é dependente do tamanho de partícula e, normalmente, pode ser representado conforme mostrado na Figura 1.11. Partículas menores apresentam fluxo ruim e o aumento do tamanho de partícula é capaz de melhorar o fluxo até um limite máximo em que o valor da relação entre diâmetro do orifício/diâmetro da partícula está entre 20-30. Se o tamanho de partícula continuar sendo aumentado, o fluxo irá diminuir pela obstrução do orifício

até cessar-se por completo, quando a relação orifício/partícula atingir valores inferiores a 6 (DAVIES, 2009).

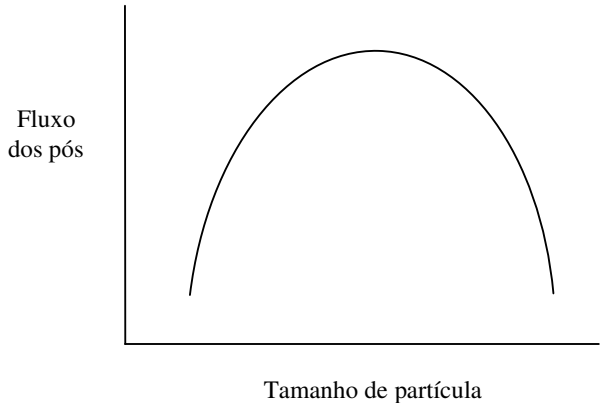


Figura 1.11. Efeito do tamanho de partícula no fluxo dos pós através de um orifício.
Fonte: DAVIES, 2009, p. 371

As partículas de tamanho mais grosseiro normalmente apresentam melhor fluxo porque são menos coesivas que as menores. Portanto, o tamanho de partícula deve ser muito bem avaliado, pois a redução, além do mínimo necessário, pode ser desvantajosa (STANIFORTH, 2006). Porém, considerando os minicomprimidos, a estreita faixa de diâmetro das matrizes exige, além de um excelente fluxo, um rigoroso controle do limite máximo de tamanho de partícula a fim de evitar a vedação da abertura do orifício pelas partículas maiores. Por isso, partículas menores são mais indicadas para o adequado preenchimento das matrizes (FLEMMING; MIELCK, 1995; RIIS et al., 2007).

O fluxo de alguns excipientes através das matrizes para minicomprimidos foi avaliado em função do diâmetro e profundidade das mesmas. Verificou-se que o fluxo dos pós diminui com o aumento da profundidade da matriz de 2 mm, enquanto que para uma matriz de 4 mm ocorre o inverso. Além disso, observou-se que as três principais variáveis envolvidas na determinação do fluxo são: diâmetro da matriz, tamanho de partícula e profundidade da matriz. Adicionalmente, quanto menor o diâmetro da matriz, maior deve ser o controle do tamanho máximo das partículas (KACHRISMANIS; PETRIDES; MALAMATARIS, 2005; FLEMMING; MIELCK, 1995).

6. APLICAÇÕES DOS MINICOMPRIMIDOS

6.1. Controle da liberação de fármacos

Devido às vantagens biofarmacotécnicas e tecnológicas proporcionadas pelos minicomprimidos, um grande número de trabalhos tem avaliado o seu uso no controle da liberação de fármacos. Estudos sugerem que estes são adequados para obtenção de perfis de liberação com cinética de zero ordem (LOPES et al., 2006a; LOPES et al., 2006b; TOMUTA; LEUCUTA, 2007).

O controle da liberação pode ser atingido pela obtenção de matrizes (DE BRABANDER et al., 2000; SIEPE et al., 2008, RIIS et al., 2007) ou através do revestimento (ISHIDA et al., 2008; MUNDAY; FASSIHI, 1989). São descritas formulações colônicas de dexametasona, para o tratamento de doenças intestinais, e minicomprimidos mucoadesivos de heparina, preparados com polímeros de tioleato (LEOPOLD; EIKELER, 2000; SCHMITZ; LEITNER; BERNKOP-SCHNURCH, 2005).

6.2. Formulações oculares

Os minicomprimidos têm sido empregados também em formulações oculares como preparações bioadesivas de liberação prolongada para melhorar a eficácia do tratamento e a adesão por parte do paciente, uma vez que, tais formulações são capazes de diminuir o número de aplicações necessárias durante o tratamento (WEYENBERG et al., 2005; WEYENBERG et al., 2006).

6.3. Formulações flutuantes

Devido ao seu tamanho reduzido, os minicomprimidos podem ser uma opção interessante para formulações destinadas à retenção gástrica ou flutuantes. O objetivo, neste caso, é aumentar o tempo de retenção gástrica de fármacos cuja absorção se dá na parte superior do trato gastrintestinal. Assim, torna-se possível a redução do número de doses e, consequentemente, melhor adesão ao tratamento (GOOLE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007, 2008; GOOLE; AMIGHI; VANDERBIST, 2008; ROUGE et al., 1997; MEKA et al., 2009; GOOLE et al., 2006, 2008).

Além disso, tais formulações são recomendadas para fármacos instáveis ao pH intestinal ou que apresentam baixa solubilidade em valores elevados de pH, assim como também para fármacos com ação no estômago. Neste caso, um bom exemplo é o uso de antibióticos para a erradicação do *Helycobacter Pylori*, no tratamento de úlcera péptica (GOOLE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007; BARDONNET et al., 2006).

Um estudo realizado com minicomprimidos de levodopa mostrou que a composição e o diâmetro do comprimido são os principais fatores de interferência na liberação do fármaco. Com relação à capacidade de flutuar, os melhores resultados foram obtidos com minicomprimidos de 3 mm (GOOLE; VANDERBIST; AMIGHI, 2007). Formulações flutuantes também foram propostas para a furosemida e captopril, o qual apresenta-se instável em valores elevados de pH (MEKA et al., 2008, 2009).

6.4. Formulações infantis

Os minicomprimidos têm se destacado como uma boa alternativa na administração de fármacos às crianças entre dois e seis anos de idade. Um estudo recente demonstrou que podem ser usados com segurança e que tiveram boa aceitação (THOMSON et al., 2009).

7. CONCLUSÃO

Além do fato dos minicomprimidos oferecerem vantagens tecnológicas quando comparados aos pellets e grânulos e de proporcionarem os benefícios biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados, não exigem grandes investimentos em maquinário. No entanto, seu processo produtivo requer alguns cuidados quanto à utilização dos minipunções e também na escolha adequada dos componentes da formulação. Adicionalmente, é necessária uma avaliação criteriosa do fluxo e tamanho de partícula, que devem ser definidos de acordo com o diâmetro da matriz.

Superados os desafios referentes ao processo, os minicomprimidos podem ser usados para diferentes fins, como por exemplo, formulações oftálmicas ou de retenção gástrica, com destaque especial para as formulações de liberação controlada, sendo considerados, portanto, uma opção interessante como sistemas de liberação de fármacos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN Jr., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775p.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 677p.

BARDONNET, P.L.; FAIVRE, V.; PUGH, W.J.; PIFFARETTI, J.C.; FALSON, F. Gastroretentive dosage forms: overview and special case of *Helycobacter pylori*. **Journal of Controlled Release**, v.111, p.1-18, 2006.

BREDENBERG, S.; NYHOLM, D.; AQUILONIUS, S.-M.; NYSTRÖM, C. An automatic dose dispenser for microtablets: a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. **International Journal of Pharmaceutics**, v.261, p.137-146, 2003.

CANTOR, S.T.; AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W. Pharmaceutical granulation processes, mechanism, and the use of binders. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 3.ed. New York: Informa Healthcare, 2008. cap.8, p.261-301. [v.1: Unit operations and mechanical properties].

CARLIN, B.A.C. Direct compression and the role of filler-binders. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 3.ed. New York: Informa Healthcare, 2008. cap.5, p.175. [v.2: Rational design and formulation].

ÇELIK, M. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. cap.9, p.181-215. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 65).

CUATRECASAS, P. Drug discovery in jeopardy. **Journal of Clinical Investigation**, v.116, p.2837-2842, 2006.

DAUMESNIL, R. Marketing considerations for multiparticulate drug delivery systems. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. cap.16, p.457-474. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 65).

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.11, p.367-430.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J.P. Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.199, p.195-203, 2000.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; REMON, J.P. Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. **Journal of Controlled Release**, v.89, p.235-247, 2003.

DWIBHASHYAM, V.S.N.M.; RATNA, J.V. Key formulation variables in tableting of coated pellets. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.70, n.5, p.555-564, 2008.

FLEMMING, J.; MIELCK, J.B. Requerements for the production of microtablets: from powder characteristics and flow rates suitability of direct-compression excipients estimated. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, p.2239-2251, 1995.

GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharmaceutical pelletization technology**. New York: Marcel Dekker, 1989. 274p. (Drugs and the pharmaceuitocal sciences, v.37).

GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. 480p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 65).

GIBSON, M. Introduction and perspective. In: _____, ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.1, p.1-10.

GOOLE, J.; DELEUZE, P.H.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. New levodopa sustained-release floating minitablets coated with insoluble acrylic polymer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.68, p.310-318, 2008.

GOOLE, J.; HAMDANI, J.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. *In vitro* and *in vivo* evaluation in healthy human volunteers of floating riboflavin minitablets. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.6, p.351-156, 2006.

GOOLE, J.; AMIGHI, K.; VANDERBIST, F. Evaluation and floating enhancement of levodopa sustained release floating minitablets coated with insoluble acrylic polymer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.34, p.827-833, 2008.

GOOLE, J.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. *In vitro* evaluation of two concepts of sustained release floating minitablets according to the model drug used. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.18, p.133-138, 2008.

GOOLE, J.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.334, p.35-41, 2007.

HERSHBERG, E.B. **Apparatus for punching miniature tablets**. US Pat. 3,175,521, 30 mar. 1965. 4p.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap.28, p.445-452.

HOLLAND TABLETTING SCIENCE. **Increasing productivity through multi-tip and micro-tab tooling**. Nottingham: Holland Tabletting Science, 2008. [Catálogo]. Disponível em: http://www.iholland.co.uk/images/uploads/documents/multiple-tip-tooling.pdf. Acesso em: 2 Jul. 2009.

ISHIDA, M.; ABE, K.; HASHIZUME, M.; KAWAMURA, M. A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v.359, p.46-52, 2008.

KACHRIMANIS, K.; PETRIDES, M.; MALAMATARIS, S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting. **International Journal of Pharmaceutics**, v.303, p.72-80, 2005.

KRÄMER, J.; BLUME, H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. cap.12, p.307-332. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 65).

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitableting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

LEOPOLD, C.S.; EIKELER, D. Basic coating polymers for the colon-specific drug delivery in inflammatory bowel disease. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.26, p.1239-1246, 2000.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P; PINTO, J.F. Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.32, p.95-106, 2006a.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; PINTO, J.F.; COSTA, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v.323, p.93-100, 2006b.

MAHATO, R.I. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery**. Boca Raton: CRC Press, 2007. 300p. (CRC Press pharmacy education series).

MEKA, L.; KESAVAN, B.; KALAMATA, V.N.; EAGA, C.M.; BANDARI, S.; VOBALABOINA, V.; YAMSANI, M.R. Design and evaluation of polymeric coated minitablets as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, p.2122-2132, 2009.

MEKA, L.; KESAVAN, B.; CHINNALA, K.M.; VOBALABOINA, V.; YAMSANI, M.R. Preparation of a matrix type multiple-unit gastro retentive floating drug delivery system for captopril based on gas formation technique: *in vitro* evaluation. **AAPS PharmaSciTech**, v.9, n.2, p.612-619, 2008.

MERWE, S.M.V.D.; VERHOEF, J.C.; KOTZÉ, A.F.; JUNGINGER, H.E. N-Trimethyl chitosan chloride as absorption enhancer in oral peptide drug delivery: development and characterization of minitablet and granule formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.57, p.85-91, 2004.

MUNDAY, D.L. A comparision of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.20, p.2369-2379, 1994.

MUNDAY, D.L.; FASSIHI, A.R. Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.52, p.109-114, 1989.

MUNDAY, D.L.; FASSIHI, A.R.; DE VILLIERS, C. Bioavailability study of a theophylline oral controlled release capsule containing film coated mini-tablets in beagle dogs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.69, p123-127, 1991.

NATOLI, D. Tooling for pharmaceutical processing. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 3.ed. New York: Informa Healthcare, 2008. cap.1, p.1-48. [v.3: Manufacture and process control].

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.491-502, 2007.

PICH, C.H.; MOEST, T. **Cylindrical microtablets**. US Pat. 4,828,843, 9 maio 1989. 6p.

PITTSTOWN, N.J. **Method and apparatus for making miniature tablets**. US Pat. 0,056,375, 25 mar. 2004. 27p.

RIGASSI-DIETRICH, P.G. **Process for making multiparticulates using a roller compactor**. WO Pat. 0,141,282, 13 dec. 2007. 13p.

RIIS, T.; BAUER-BRANDL, A.; WAGNER, T.; KRANZ, H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acid drug from multiparticulate extended release formulations. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v.65, n.1, p.78-84, 2007.

ROUGE, N.; COLE, E.T.; DOELKER, E.; BURI, P. Screening of potentially floating excipients for minitablets. **STP Pharma Sciences**, v.7, p.386-392, 1997.

ROY, P.; SHAHIWALA, A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. **Journal of Controlled Release**, v.134, p.74-80, 2009.

SANDNER, P.; ZIEGELBAUER, K. Product-related research: how research can contribute to successful life-cycle management. **Drug Discovery Today**, v.13, n.9/10, p.457-463, 2008.

SCHMITZ, T.; LEITNER, V.M.; BERNKOP-SCHNURCH, A. Oral heparin delivery: design and *in vivo* evaluation of a stomach-targeted mucoadhesive delivery system. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.94, p.966-973, 2005.

SIEPE, S.; LUECKEL, B.; KRAMER, A.; RIES, A.; GURNY, R. Assessment of tailor-made HPMC-based matrix minitablets comprising a weakly basic drug compound. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.34, p.46-52, 2008.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap.14, p.208-221.

SUMMERS, M.; AULTON, M. Granulação. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap.25, p.369-383.

THOMSON, S.A.; TULEU, C.; WONG, I.C.K.; KEADY, S.; PITT, K.G.; SUTCLIFFE, A.G. Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. **Pediatrics**, v.123, p.E235-E238, 2009.

TOMUTA, I.; LEUCUTA, S.E. The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolong release coated minitablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.33, p.1070-1077, 2007.

VERHOEVEN, E.; DE BEER, T.R.M.; VAN DEN MOOTER, G.; REMON, J.P.; VERVAET, C. Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.69, p.312-319, 2008.

WELLS, J.I. **Pharmaceutical preformulation**: the physicochemical properties of drug substances. Chichester: Ellis Horwood, 1988. 227p. (Pharmaceutical technology) (Ellis Horwood books in biological sciences).

WEYENBERG, W.; BOZDAG, S.; FOREMAN, P.; REMON, J.P.; LUDWIG, A. Characterization and *in vivo* evaluation of ocular minitablets prepared with different bioadhesive carbopol-starch components. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.62, p.202-209, 2006.

WEYENBERG, W.; VERMEIRE, A.; VANDERVOORT, J.; REMON, J.P.; LUDWIG, A. Effects of roller compaction setting on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.59, p.527-536, 2005.

CAPÍTULO II

Parte I

Influência do polimorfismo na solubilidade e dissolução intrínseca da atorvastatina cálcica

Influência do polimorfismo na solubilidade e dissolução intrínseca da atorvastatina cálcica

RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a solubilidade e a velocidade de dissolução intrínseca da forma amorfa e de três formas cristalinas (I, VI and VIII) da atorvastatina cálcica. Para tanto, ensaios de dissolução intrínseca e solubilidade foram realizados aplicando-se o método do disco rotacional e o método do equilíbrio, respectivamente. Diferentes meios foram selecionados de forma a cobrir toda a faixa de pH do trato gastrintestinal (1 a 6,8): água deionizada, ácido clorídrico 0,01N, tampão fosfato de potássio pH 5,8, tampão fosfato de potássio pH 6,8, tampão acetato pH 4,5, tampão citrato pH 3,0 e suco gástrico pH 1,2. Na sequência, foi realizada a caracterização do estado sólido por difração de raios-x, DSC (*differencial scanning calorimetry*) e termogravimetria. Foi verificado que, apesar da tendência de maior solubilidade pela forma amorfa, o polimorfo VIII demonstrou maior velocidade de dissolução intríseca, seguido pelas formas amorfa, VI e I.

1. INTRODUÇÃO

A atorvastatina ou CI-981 é um agente hipocolesterolêmico sintético que inibe a enzima 3-hydroxyl-3-methyl-glutaryl-coenzima A (HMG-CoA) redutase, catalisadora da etapa inicial e limitante da biosíntese hepática do colesterol. Seu sal cálcico apresenta a seguinte fórmula química: [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorofenil)-β-δ-diidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-(fenilamino)carbonil]-1H-pirrol-1-heptanoico ácido, sal cálcico (2:1) trihidratado, ilustrada na Figura 2.1 (PDR, 2007; KEARNEY, 1993).

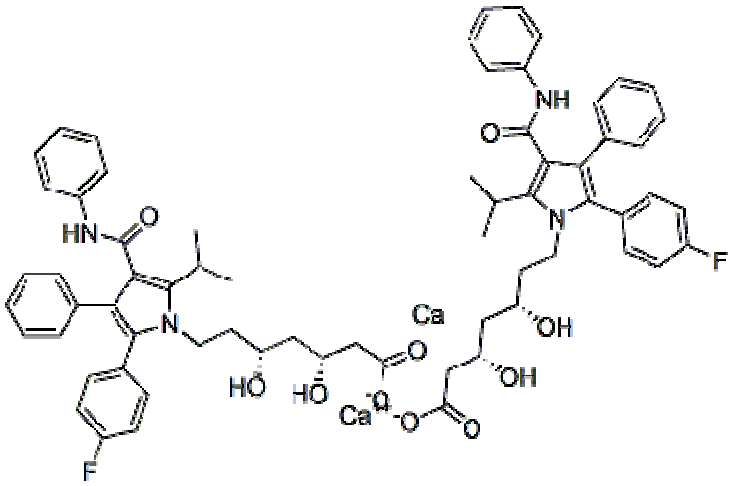


Figura 2.1. Estrutura química da atorvastatina cálcica.

Caracteriza-se como um pó branco a praticamente branco, insolúvel em soluções aquosas com pH igual ou inferior a 4. Após administração oral é rapidamente absorvida, apesar de apresentar baixa biodisponibilidade absoluta, em torno de 12% (PDR, 2007; MARTINDALE, 2009).

Em 1997 a Warner Lambert Co. lançou e patenteou uma formulação de atorvastatina na forma de comprimidos denominada Lipitor®, o qual desde 2001 tem sido o medicamento mais vendido no mercado farmacêutico mundial (HÁJKOVÁ, 2008; MILLS et al., 1997). Devido ao grande sucesso nas vendas, empresas concorrentes desenvolveram, ou estão desenvolvendo, novas formulações com

diferentes formas do princípio ativo como uma alternativa às patentes. Porém, a obtenção de uma formulação com qualidade biofarmacotécnica aceitável torna-se um grande desafio, uma vez que a atorvastatina apresenta diferenças no estado sólido, podendo ocorrer em diversas formas cristalinas. Além da forma amorfa, são descritas, pelo menos, doze formas cristalinas (SKORDA; KONTOYANNIS, 2008).

O polimorfismo é definido como uma situação em que um dado composto se apresenta em diferentes formas ou arranjos cristalinos, porém com composição química idêntica. A caracterização dos polimorfos é muito importante, pois a natureza da estrutura cristalina exerce grande influência nas propriedades do estado sólido. Assim, formas cristalinas distintas podem apresentar diferenças quanto à estabilidade, solubilidade, velocidade de dissolução intrínseca e, consequentemente, biodisponibilidade. O processo de produção das formas farmacêuticas também pode ser afetado devido às diferenças nas características de fluxo, hábito cristalino ou estabilidade térmica (ADEYEYE; BRITTAIN, 2008).

Considerando a estabilidade termodinâmica, apenas a forma polimórfica de menor energia livre é mais estável que as outras, denominadas metaestáveis. Estas últimas irão, eventualmente, se converter para a forma mais estável que, geralmente, possui a menor atividade termodinâmica, solubilidade e velocidade de dissolução intrínseca (ADEYEYE; BRITTAIN, 2008). Por isso, o polimorfismo deve ser investigado pela indústria de genéricos no início do desenvolvimento do produto, principalmente para fármacos pouco solúveis como a atorvastatina.

Por outro lado, Wu e Benet (2005) propuseram um sistema de classificação biofarmacêutica baseado na distribuição dos fármacos pelo organismo e classificaram a atorvastatina como um composto da classe II (baixa solubilidade e metabolismo elevado). De acordo com os autores, esta classe de fármacos apresenta elevada permeabilidade devido à sua lipofilicidade. Entretanto, como a solubilidade é limitada, a absorção pode ser influenciada pelos transportadores de absorção e de efluxo presentes no epitélio do trato gastrintestinal. Desta forma, a absorção será limitada pela velocidade de dissolução do fármaco (AMIDON et al., 1995). Portanto, compreender a relação entre a solubilidade, a velocidade de

dissolução intrínseca e as características do estado sólido é extremamente importante.

O método analítico comumente utilizado para avaliar a solubilidade é o clássico método da agitação dos frascos, ou método do equilíbrio, que pode ser definido como a concentração de um composto em uma solução saturada, quando um excesso de sólido está presente e solução e sólido estão em equilíbrio (BOX et al., 2006).

Entretanto, a solubilidade de equilíbrio é fortemente afetada pelo tamanho e área superficial das partículas. Por esta razão, para comparar as características de solubilidade de um composto com diferenças no estado sólido, torna-se apropriada a medida da velocidade de dissolução intrínseca do material compactado, sendo o método do disco rotacional amplamente empregado para este fim. Consiste na compactação de aproximadamente 200 mg do fármaco, com auxílio de uma prensa hidráulica para a obtenção de um disco com forma definida. Uma face deste disco fica em contato com o meio de dissolução e sob rotação constante (BRITTAIN; GRANT, 1999; STEELE, 2001).

A velocidade de dissolução intrínseca (VDI) de um material, em um dado volume de meio, é expressa em mg x (min^{-1} cm^{-2}). O conhecimento deste valor auxilia os formuladores a preverem se a absorção de um determinado fármaco pode ser limitada pela velocidade de dissolução. Experimentos sugerem que compostos com VDI maior que 1 mg min^{-1} cm^{-2} não apresentam absorção limitada pela dissolução, enquanto aqueles com valores abaixo de 0,1 mg min^{-1} cm^{-2} podem ter sua absorção limitada pela velocidade de dissolução (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989; YU et al., 2004)

Considerando a importância do polimorfismo na biodisponibilidade, e apesar do grande número de patentes relacionadas a esta rentável molécula, poucos trabalhos abordam a caracterização de suas formas ou comparam suas propriedades físico-químicas. O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar a solubilidade e a dissolução intrínseca da forma amorfa e de três formas polimórficas da atorvastatina cálcica, provenientes de diferentes fabricantes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Materiais

As amostras de atorvastatina cálcica amorfa e formas I, VI e VIII foram obtidas de diferentes fabricantes, designados A, B, C e D, respectivamente.

2.2. Métodos

2.2.1. Caracterização do estado sólido

2.2.1.1 DSC - Calorimetria diferencial de varredura

As análises de DSC foram realizadas em equipamento TA-2920 (TA-Instruments®, New Castle, DE, EUA). Amostras de 2 a 3 mg foram cuidadosamente pesadas e transferidas para cadinhos de alumínio. As medidas foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio (50 mL min $^{-1}$) em uma faixa de temperatura de 25ºC a 400ºC, sob taxa de aquecimento de 2ºC min $^{-1}$.

2.2.1.2 TG – Termogravimetria

As análises termogravimétricas foram conduzidas em equipamento TA-2950 (TA-Instruments®, New Castle, DE, EUA) em uma faixa de temperatura de 25 - 400ºC, com taxa de aquecimento de 2ºC min $^{-1}$ e sob fluxo de nitrogênio (50 mL min^{-1}). Aproximadamente 3 mg de amostra foram adicionadas a um cadinho de platina e a perda de peso foi monitorada.

2.2.1.3 DRX – Difração de raios-x

As análises de difração de raios-x foram conduzidas em equipamento Rigaku Powder X-ray diffraction system (Tokyo, Japan), modelo RINT 2000, com anôdo de cobre. A região de 2θ medida foi de 3º a 60º. O modo de medida foi varredura passo a passo, Δ2θ = 0,02º, com tempo de medida por ponto de 3,0s.

2.2.2. Solubilidade

Soluções saturadas de atorvastatina cálcica foram preparadas pela adição de um excesso de amostra (50 mg) a um frasco plástico com tampa contendo 20 ml de meio. Os frascos foram constantemente agitados em um agitador orbital Tecnal TE – 420 (Piracicaba, SP, Brasil), sob temperatura controlada (37ºC) e 150 rpm por 72 horas. Alíquotas foram retiradas com auxílio de uma seringa, filtradas através de uma membrana de 0,45 µm (Millex – HV hydrophilic PVDF) e diluídas adequadamente com água. A concentração do fármaco foi então determinada em espectrofotômetro Cary 50 UV-Vis (Varian, Cary, NC, EUA) a 241 nm. Todos os dados obtidos representam a média dos valores de uma triplicada.

A composição dos meios foi definida de forma a cobrir toda a faixa de pH do trato gastrintestinal como segue: água deionizada, ácido clorídrico (HCl) 0,01N, tampão fosfato de potássio pH 5,8, tampão fosfato de potássio pH 6,8, tampão acetato pH 4,5, tampão citrato pH 3,0 e suco gástrico pH 1,2. O tampão citrato de sódio pH 3,0 foi preparado conforme descrito em Assumpção e Morita (1968). As demais soluções foram preparadas conforme descrito na USP 31 ed. (2008).

2.2.3. Determinação da velocidade de dissolução intrínseca

Os estudos da velocidade de dissolução intrínseca (VDI) foram realizados conforme o método do disco rotacional de acordo com a USP 31 (2008), empregando-se um equipamento de dissolução convencional VK7010 (Vankel Technology, Cary, NC, USA). Os discos foram preparados através da compressão de 200 mg de atorvastatina cálcica em uma prensa hidráulica (American Lab, Piracicaba, SP, Brasil) por 1 minuto a 2000 psi. Foram conduzidas análises de difração de raios-x dos discos compactados a fim de verificar se a forma cristalina original se mantinha após a compressão.

Os ensaios de dissolução intrínseca foram realizados a 100 rpm e 37ºC ± 0,1ºC, em 900 ml de tampão fosfato pH 6,8. A quantidade de fármaco liberado foi medida automaticamente em espectrofotômetro Cary 50 UV-Vis (Varian, Cary, NC, EUA) a 241 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Caracterização do estado sólido

As técnicas de DSC e TG, isoladamente, não são adequadas para a identificação da atorvastatina cálcica. A caracterização dos cristais do ativo descrita em patentes é feita por difração de raios-x ou RMN e nenhuma outra técnica foi usada ou documentada (SKORDA; KONTOYANNIS, 2008; ANTONIO, 2010). Consequentemente, a identificação dos polimorfos de atorvastatina através de outros métodos torna-se difícil de ser conduzida devido à ausência de dados.

As curvas de DSC obtidas estão representadas na Figura 2.2. Diferentemente da maioria dos outros compostos, a atorvastatina cálcica não exibe comportamento característico sob aquecimento. Portanto, não é possível distinguir as amostras

através desta técnica. A curva da amostra A (amorfa) apresentou-se muito semelhante às demais formas cristalinas, inclusive com a presença de evento endotérmico. Kim, J. S. et al. (2008) sugeriram que um evento endotérmico a 155,96℃, obtido em seus experimentos de DSC com atorvastatina cálcica, refere-se ao ponto de fusão do fármaco. No presente estudo, a amostra B demonstrou um evento endotérmico próximo desta temperatura.

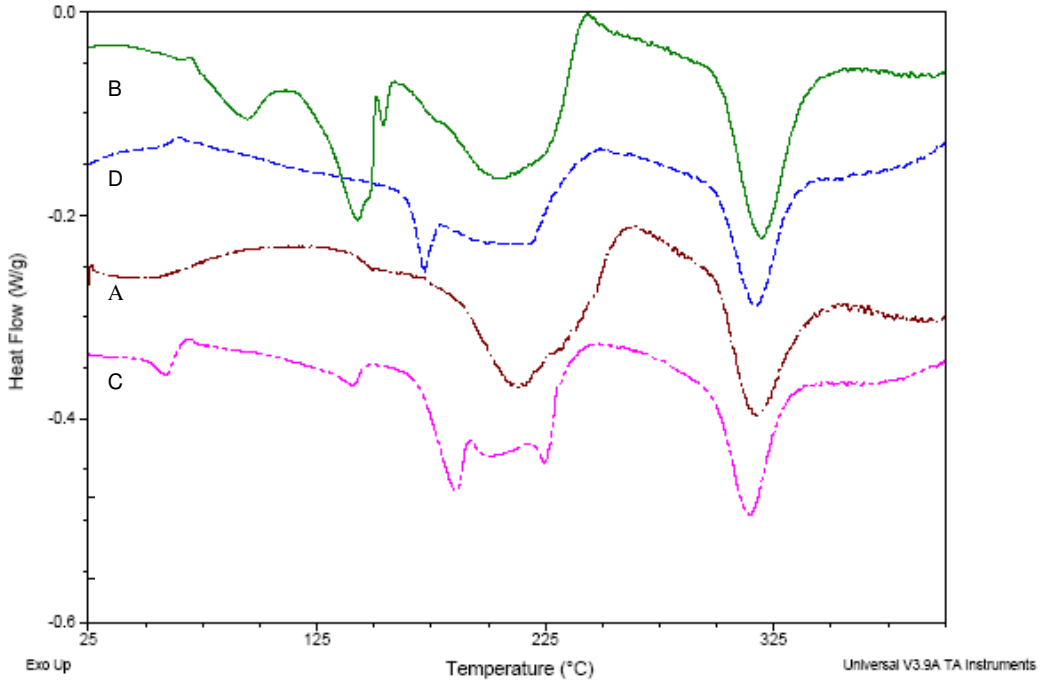


Figura 2.2. Curvas de DSC da (A) forma amorfa e formas cristalinas (B) I, (C) VI e (D) VIII da atorvastatina cálcica. Razão de aquecimento: 2℃/min até 400ºC sob atmosfera de nitrogênio a 50 mL/min.

As curvas de TG estão representadas na Figura 2.3. Teoricamente o valor estequiométrico do triidrato é de 4,46% (KIM, J. S. et al., 2008). Foi verificado que duas amostras (B e D) revelaram uma perda gradual de massa correspondente a este valor. Isto indica, portanto, perda de água e a presença de um triidrato. Diferentemente, as amostras A e C não apresentaram perda de água, indicando que, provavelmente, são anidras.

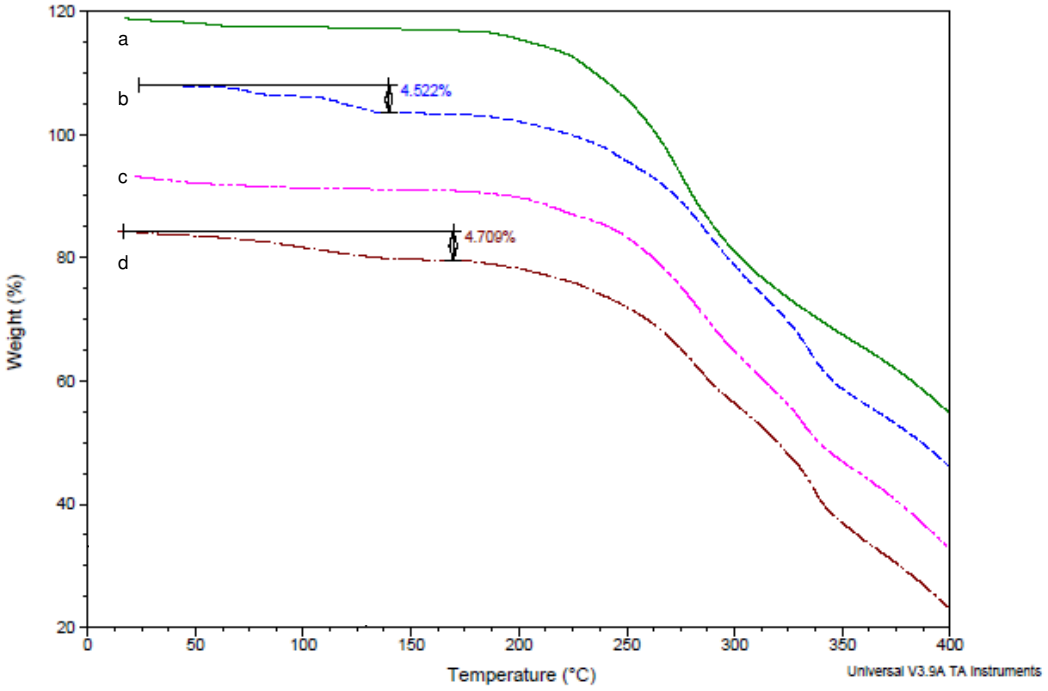


Figura 2.3. Curvas de TG da (a) forma amorfa e formas cristalinas (b) I, (c) VI e (d) VIII da atorvastatina cálcica, mostrando perda de massa próxima ao valor estequiométrico teórico do triidrato (4,46%). Razão de aquecimento: 2°C/min até 400ºC sob atmosfera de nitrogênio a 50 mL/min.

A Figura 2.4 mostra as curvas de DSC de cada amostra, junto à sua respectiva curva de TGA. Devido à ausência de dados referentes às análises de DSC e TG da atorvastatina cálcica, é difícil explicar cada evento da curva. Entretanto, nos resultados de TGA é possível notar uma significante perda de massa acima de 250ºC, que possivelmente representa a degradação do fármaco. O mesmo comportamento é evidente nas curvas de DSC, com um evento endotérmico ocorrendo em todas as amostras nesta temperatura.

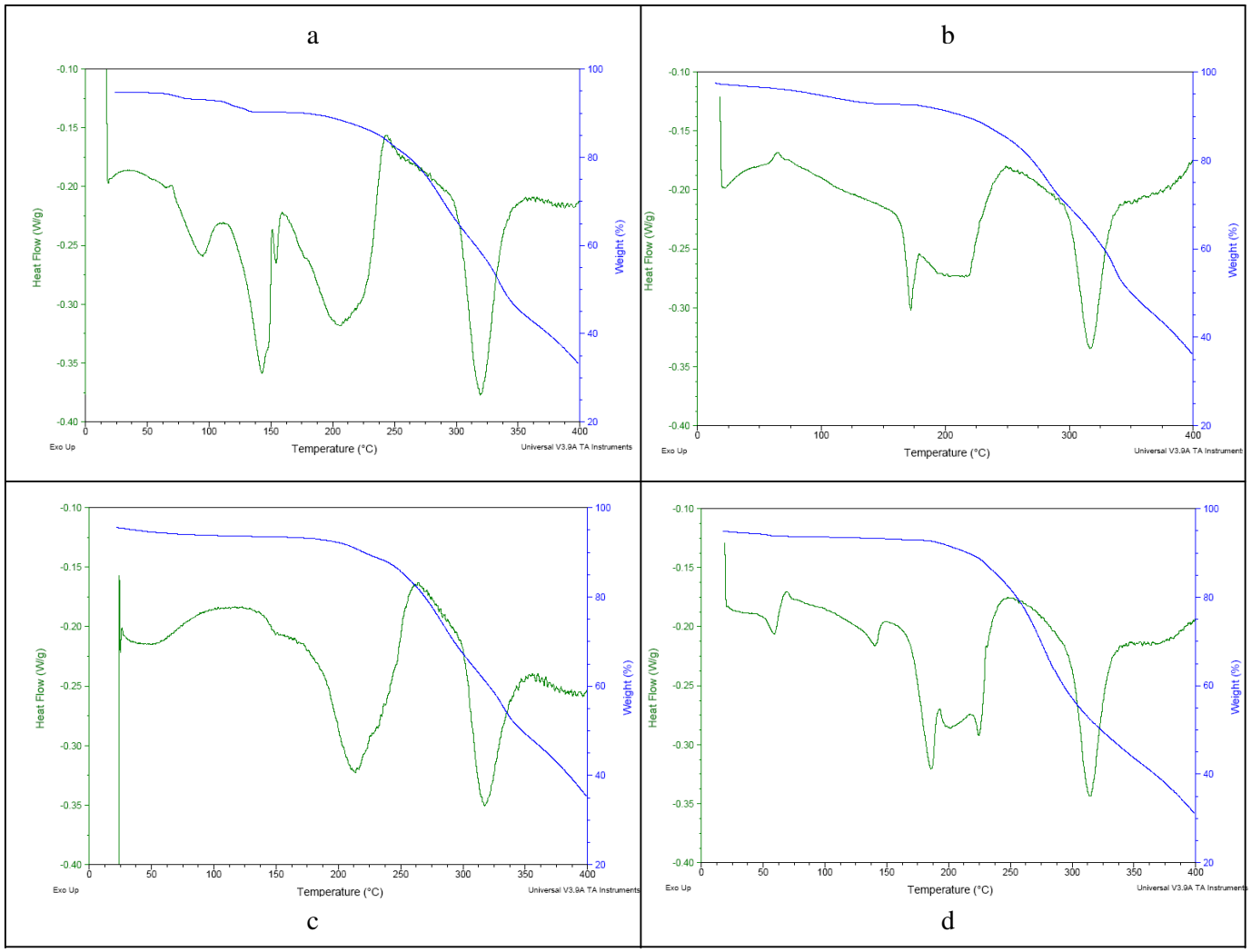


Figura 2.4. Curvas de DSC e TGA das amostras de atorvastatina cálcica (a) amorfa, (b) forma I, (c) forma VI e (d) forma VIII, mostrando a perda de massa acima de 250ºC devido a degradação do fármaco.

Os difratogramas das amostras estão ilustrados na Figura 2.5. Podem-se observar diferenças significativas na posição e intensidade dos picos que revelam diferentes formas de atorvastatina cálcica. De acordo com as características dos picos é possível identificar três formas cristalinas (I, VI e VIII) e uma forma amorfa, a qual é caracterizada pela ausência de difração. Na Tabela 2.1 estão descritos os picos com as difrações de maior intensidade das amostras B, C e D, que correspondem às formas cristalinas I, VI e VIII, respectivamente.

Tabela 2.1. Descrição dos picos de maior intensidade em 2θ, obtidos nas análises de difração de raios-x das amostras de atorvastatina cálcica (amostras B, C e D).

B			***C***			***D***		
2θ	Distância (Å)	Intensidade (100I/Io)	2θ	Distância (Å)	Intensidade (100I/Io)	2θ	Distância (Å)	Intensidade (100I/Io)
9.080	9.7313	53.9	4.125	21.4022	91	4.889	18.0610	56.5
9.435	9.3655	26.6	4.783	18.6346	24	5.370	16.4420	39.7
10.198	8.6670	29.7	7.686	11.4929	100	5.964	14.8073	20.6
10.517	8.4047	20.6	8.135	10.8590	40	7.031	12.5612	20.2
11.768	7.5140	24.8	9.563	9.2406	21	8.069	10.9478	72.6
12.129	7.2910	25.2	19.087	4.6461	77	9.310	9.4916	57.5
16.965	5.2220	48.6				9.722	9.0902	66.0
19.389	4.5743	44.1				11.999	7.3698	27.3
21.543	4.1215	68.2				17.083	5.1863	32.5
22.629	3.9260	31.4				19.266	4.6031	100.0
23.230	3.8259	30.5				20.044	4.4262	78.5
23.641	3.7602	31.7				21.631	4.1049	30.8
						22.419	3.9624	25.7

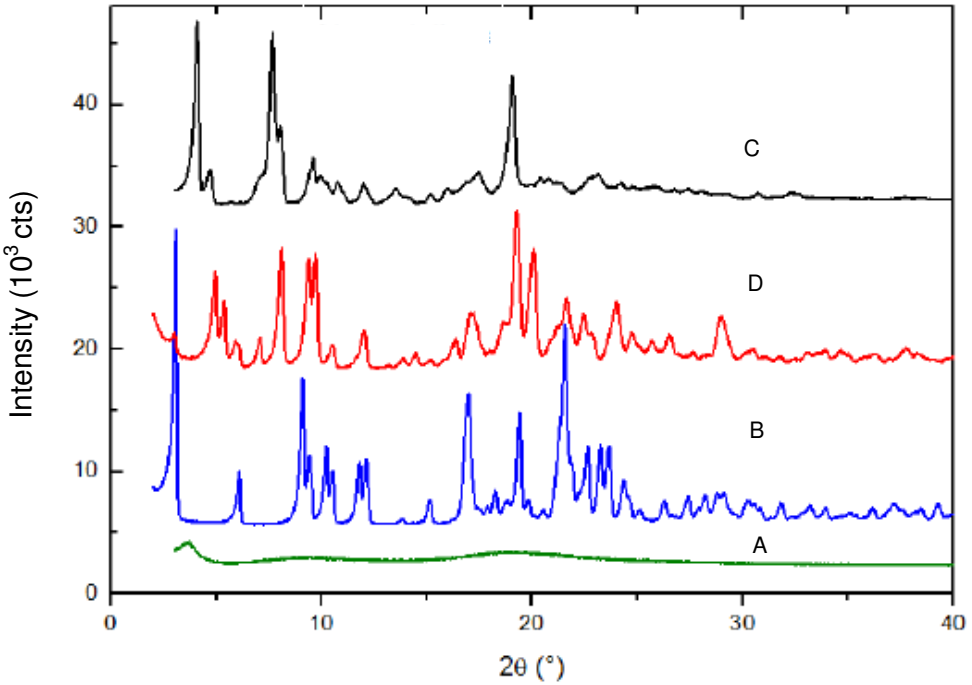


Figura 2.5. Difratogramas das amostras A (amorfa), B (forma I), C (forma VI) e D (forma VIII) de atorvastatina cálcica.

3.2. Solubilidade e dissolução intrínseca

A Figura 2.6 demonstra os resultados de solubilidade das amostras de atorvastatina cálcica nos diferentes meios obtidos no método de agitação dos frascos. Pode-se concluir que o fármaco apresenta baixa solubilidade em valores de pH igual ou inferior a 4, conforme dados de literatura (PDR, 2007).

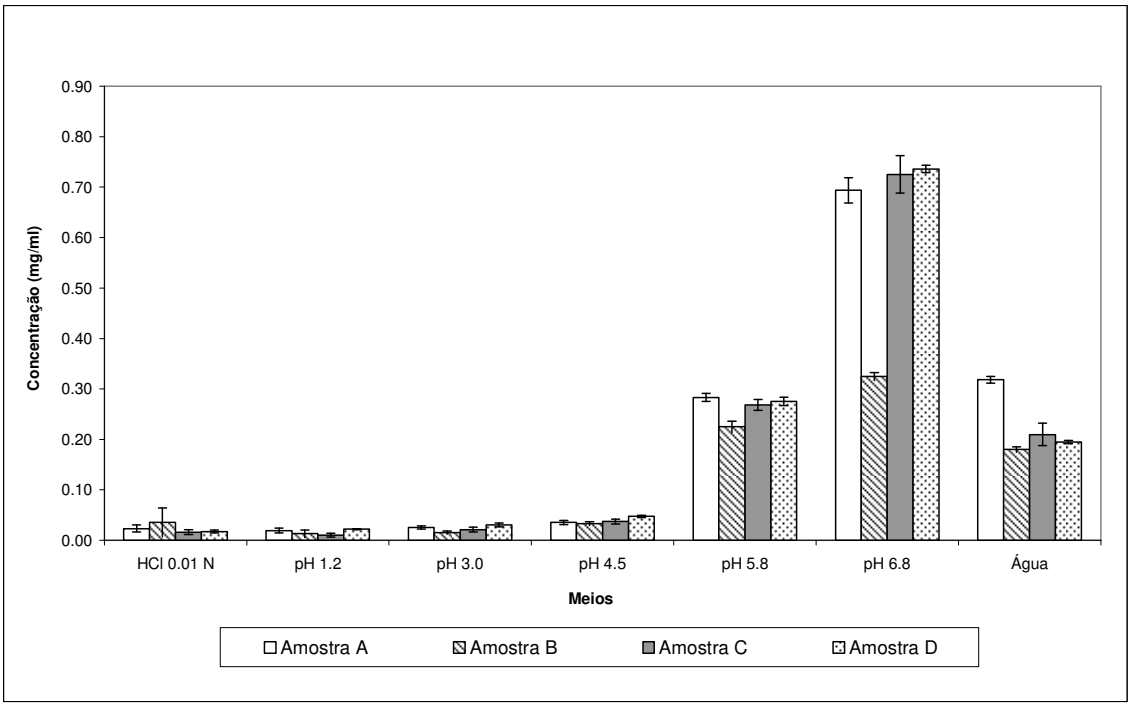


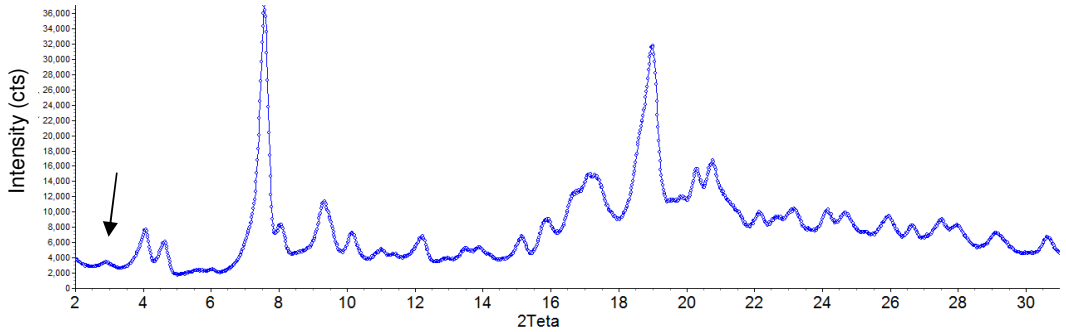
Figura 2.6. Solubilidade das amostras A, B, C e D de atorvastatina cálcica em diferentes meios com pH variando de 1,0 a 6,8 (concentração x pH).

Em pH 5,8 nota-se que todas as amostras apresentaram resultados de solubilidade muito próximos. De acordo com Kerc, Salobir e Bavec (2006) as diferenças de solubilidade neste pH podem ser desconsideradas. Baseado neste dado, os autores patentearam uma formulação de atorvastatina cálcica que é capaz de manter a equivalência terapêutica independente da forma ativa utilizada. Isto é possível quando a formulação do comprimido é capaz de aumentar o pH gástrico de forma a atingir valores iguais ao pKa do fármaco + 1 (pKa = 4,5), preferencialmente pH 6,0.

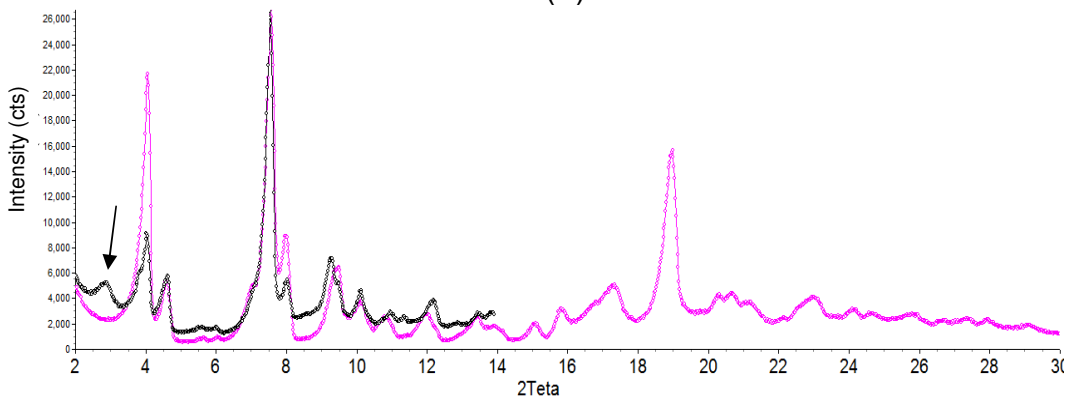
Inúmeros estudos têm demonstrado que, normalmente, a forma amorfa dos fármacos exibe valores maiores de solubilidade e dissolução comparada à forma cristalina. Uma exceção a este comportamento pode ser exemplificada pelo estolato de eritromicina, em que a forma amorfa apresenta velocidade de dissolução significativamente menor que a forma cristalina (KUMAR; DIVYA, 2006).

A forma amorfa tende a apresentar valores maiores de solubilidade e velocidade de dissolução que as formas cristalinas porque são, geralmente, materiais termodinamicamente mais instáveis (BERNSTEIN, 2002). Entretanto, os resultados obtidos em pH 6,8 mostram uma tendência à maior solubilidade para a forma cristalina VIII. Este resultado está sendo avaliado, porém, é possível que tenha ocorrido uma migração polimórfica durante a execução do ensaio resultando em uma menor solubilidade para a forma amorfa. Amostra do sólido após o término do ensaio foi enviada para análise de difração de raios-x. Este comportamento foi observado e confirmado por Kim, M. S. et al. (2008) em seus experimentos de solubilidade e dissolução intrínseca com nanopartículas de atorvastatina amorfa.

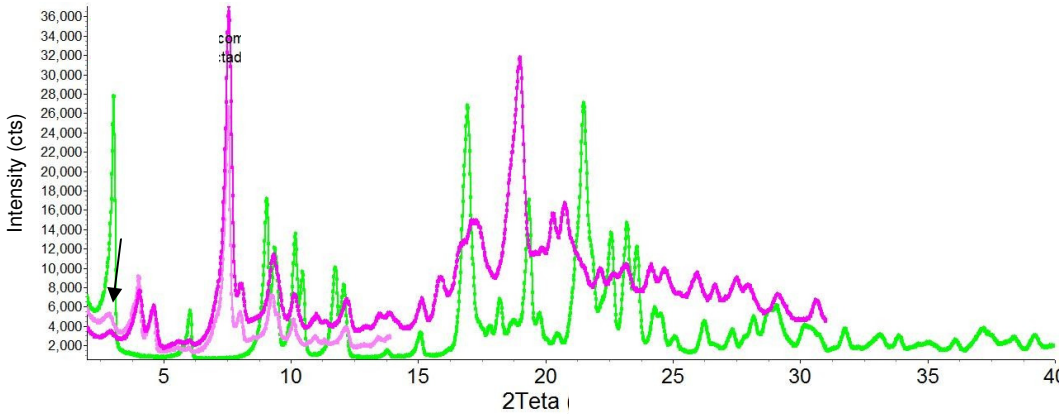
As análises de raios-x dos discos compactados confirmaram que as amostras A, B e D mantiveram a mesma forma cristalina após o processo de compressão. Entretanto, a análise da amostra C indicou a formação de uma estrutura cristalina diferente, conforme ilustrado na Figura 2.7, em que é possível visualizar os picos da forma VI e da nova estrutura. Considerando a posição do novo pico em 2θ, pode-se concluir que, muito provavelmente, corresponda a forma I. Portanto, é possível dizer que a forma VI pode originar a forma I após o procedimento de compressão. Este comportamento pode influenciar os resultados de dissolução intrínseca, visto que polimorfos diferentes podem apresentar diferentes valores de solubilidade e dissolução (ADEYEYE; BRITTAIN, 2008). Contudo, todas as amostras foram submetidas às análises de dissolução intrínseca.



(a)



(b)



(c)

Figura 2.7. Difração de raios-x da amostra C após compactação com a indicação de um pico diferente (a). Comparação dos difratogramas da amostra C antes e após compactação (b). Comparação do difratograma da amostra C após compactação com a amostra B (c).

O meio para a realização do ensaio de dissolução intrínseca foi escolhido de acordo com os resultados do estudo de solubilidade. Como a maior solubilidade foi obtida em tampão fosfato pH 6,8, é mais fácil garantir as condições sink neste meio. As análises foram conduzidas em triplicata para cada amostra avaliada. As médias das três replicatas com seus respectivos desvios estão demonstradas na Figura 2.8. Como pode ser visto, a forma VIII apresentou uma velocidade de dissolução maior, seguida pelas formas amorfa, VI e I.

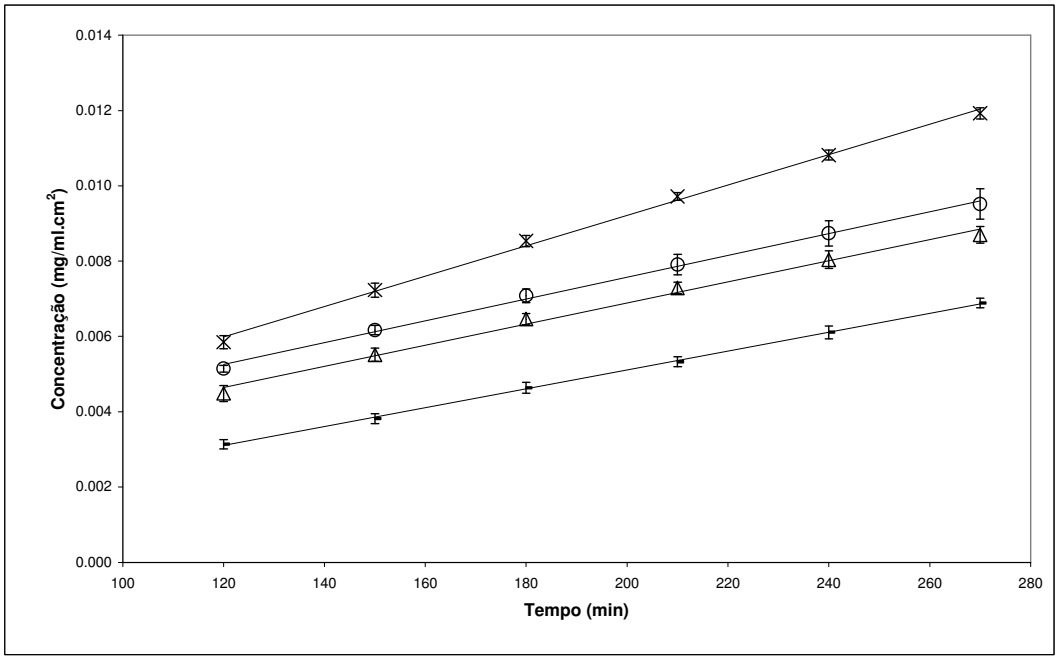


Figura 2.8. Velocidade de dissolução intrínseca das amostras de atorvastatina cálcica em tampão fosfato pH 6,8 (n = 3, média ± desvio padrão) (–x– amostra D, R^2 = 0,997). (–○–amostra A, R^2 = 0,997) (–Δ– amostra C, R^2 = 0,993) (– - – amostra B, R^2 = 0,9995).

Os valores de velocidade de dissolução intrínseca obtidos em 270 minutos foram: 0,0119 mg/min.cm^2 (forma VIII), 0,0095 mg/min.cm^2 (forma amorfa), 0,0087 mg/min.cm^2 (forma VI) e 0,0069 mg/min.cm^2 (forma I).

Novamente a forma cristalina mostrou-se mais solúvel que a forma amorfa. Este fato poderia ser explicado conforme o teste de solubilidade, porém análises de difração de raios-x realizadas com a amostra após o término do ensaio não revelaram a presença de picos, indicando que a amostra manteve a sua forma inicial (amorfa) durante todo o experimento.

Os resultados encontrados revelam que a forma cristalina I é a mais estável termodinamicamente nas condições do estudo, uma vez que apresenta menor solubilidade. Além disso, é importante ressaltar que o ensaio de dissolução intrínseca foi capaz de diferenciar as formas amorfa, VIII e VI, as quais apresentaram resultados semelhantes de solubilidade pelo método da agitação dos frascos.

4. CONCLUSÃO

Através da aplicação dos métodos do disco rotacional para a dissolução intrínseca, da agitação dos frascos para a solubilidade e da caracterização do estado sólido, foi possível demonstrar diferenças significativas entre a forma amorfa e três formas cristalinas (I, VI, VIII) da atorvastatina cálcica. O polimorfo VIII mostrou a maior velocidade de dissolução intrínseca, seguido pelas formas amorfa, VI e I.

Uma vez que a absorção do fármaco depende da velocidade de dissolução, alterações neste parâmetro provenientes de diferenças no estado sólido podem afetar drasticamente a biodisponibilidade e segurança de um produto farmacêutico. Por isso, é extremamente importante investigar as propriedades do estado sólido durante o desenvolvimento do produto e o ensaio de dissolução intrínseca mostrou-se adequado para diferenciar as amostras de atorvastatina cálcica em termos de dissolução.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEYEYE, M.C.; BRITTAIN, H.G., eds. **Preformulation in solid dosage form development**. New York: Informa Healthcare; London: Taylor & Francis, 2008. 596p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 178).

AMIDOM, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. The theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, p.413-420, 1995.

ANTONIO, S.G. **Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos**. Araraquara, 2010. 161p. Tese de Doutorado – Instituto de Química - Universidade Estadual Paulista.

ASSUMPÇÃO, R.M.V.; MORITA, T. **Manual de soluções, reagents e solvents**: padronização, preparação e purificação. São Paulo: Edgard Blucher, 1968. p.275.

BERNSTEIN, J. Polymorphism of pharmaceuticals. In: _____. **Polymorphism in molecular crystals**. New York, Oxford: Oxford University Press, 2002. cap.7, p.241-256. (International Union of Crystallography. Monographs on crystallography, 14).

BOX, K.J.; VOLGYI, G.; BAKA, E.; STUART, M.; TAKÁCX-NOVÁK, K.; COMER, J.E.A. Equilibrium versus kinetic measurements of aqueous solubility, and the ability of compounds to supersaturate in solution – a validation study. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.95, n.6, p.1298-1307, 2006.

BRITTAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: BRITTAIN, H.G., ed. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. cap.7, p.280-325. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.95).

HÁJKOVÁ, M.; KRATOCHVÍL, B.; RÁDL, S. Atorvastatin: the world's best selling drug. **Chemicke Listy**, v.102, p.3-14, 2008.

KEARNEY, A.S.; CRAWFORD, L.F.; MEHTA, S.C.; RADEBAUGH, G.W. The interconversion kinetics, equilibrium and solubilities of the lactone and hydroxyacid forms of the HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981. **Pharmaceutical Research**, v.10, n.10, p.1461-1665, 1993.

KERC, J.; SALOBIR, M.; BAVEC, S. **Atorvastatin calcium in a pharmaceutical form composition thereof and pharmaceutical formulation comprising atorvastatin calcium**. US Pat. 7,030,151, 18 Abr. 2006. 6p.

KIM, M.-S.; JIN, S.-J.; KIM, J.-S.; PARK, H.J.; SONG, H.-S.; NEUBERT, R.H.H.; HWANG, S.-J. Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.69, p.454-465, 2008.

KIM, J.-S.; KIM, M.-S.; PARK, H.J.; JIN, S.-J.; LEE, S.; HWANG, S.-J. Physichochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process. **International Journal of Pharmaceutics**, v.359, p.211-219, 2008.

KUMAR, V.; TEWARI, D. Dissolution. In: REMINGTON: The science and practice of pharmacy. 21.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2006. cap.35, p.676.

MARTINDALE the complete drug reference. 36.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. p.1218-1219.

MILLS, N.; MUHAMMAD, N.A.; WEISS, J.; NESBITT, R.U. **Stable oral CI-981 formulation and process of preparing same**. US Pat. 5,686,104, 11 nov. 1997. 11p.

PDR Physicians' Desk Reference. 61.ed. Montvale: Thomson PDR, 2007. p.2483.

SKORDA, D.; KONTOYANNIS, C.G. Identification and quantitative determination of atorvastatin calcium polymorph in tablets using FT-Raman spectroscopy. **Talanta**, v.74, p.1066-1070, 2008.

STEELE, G. Preformulation predictions from small amounts of compound as an aid to candidate drug selection. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.3, p.21-95.

UNITED States Pharmacopeia: USP 31: The National Formulary: NF 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. v.1, p. 813.

WADKE, D.A.; SERAJUDDIN, A.T.M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, cap.1, p.1-73.

WU, C.Y.; BENET, L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical Research**, v.22, p.11-23, 2005.

YU, L.X.; CARLIN, A.S.; AMIDON, G.L.; HUSSAIN, A.S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.270, p.221-227, 2004.

CAPÍTULO II

Parte II

Caracterização das partículas de atorvastatina cálcica

Caracterização das partículas de atorvastatina cálcica

RESUMO

O presente trabalho tem como finalidade avaliar as propriedades das partículas de atorvastatina cálcica (amorfa e formas cristalinas I, VI e VIII) a fim de verificar sua influência nos resultados de solubilidade e dissolução intrínseca obtidos na primeira parte deste capítulo. Para tanto, foram realizadas as seguintes análises: tamanho e distribuição do tamanho de partícula, densidades (aparente, compactada e verdadeira), microscopia eletrônica de varredura, área superficial, termogravimetria derivada e solubilidade com tensoativo. Os resultados demonstram diferenças significativas dentre as partículas das amostras avaliadas, principalmente quanto à morfologia e área superficial, as quais podem ter influenciado os resultados de dissolução intrínseca.

1. INTRODUÇÃO

A absorção de fármacos pelo trato gastrointestinal é dependente da liberação dos mesmos a partir da forma farmacêutica e da sua dissolução logo a seguir. Esta, por sua vez, sofre a influência de vários fatores relacionados ao fármaco, dentre os quais se destacam: cristalinidade, área superficial, tamanho de partícula e porosidade (HORTER; DRESSMAN, 2001; MAHATO, 2007).

Referindo-se à cristalinidade, alguns compostos podem apresentar-se na forma amorfa ou em diferentes formas cristalinas. A primeira, geralmente oferece maior velocidade de dissolução intrínseca que a segunda. Da mesma forma, compostos anidros tendem a apresentar melhores resultados de dissolução que as formas hidratadas (MAHATO, 2007; BRITTAIN; GRANT, 1999).

Por outro lado, o tamanho de partícula e área superficial dos fármacos afetam significativamente a sua dissolução. Geralmente, quanto menor o tamanho de partícula, maior a área superficial e, portanto, maior a velocidade de dissolução, devido ao maior contato com os fluidos gastrointestinais (MAHATO, 2007; YORK, 2006; ASHFORD, 2006).

Fármacos pouco solúveis podem ter sua biodisponibilidade aumentada quando administrados sob a forma de partículas de reduzido tamanho. Entretanto, a redução a dimensões muito pequenas pode favorecer a formação de aglomerados com aumento da hidrofobicidade e, possivelmente, redução da velocidade de dissolução (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989).

Adicionalmente, a micronização pode resultar em problemas de processo devido à baixa densidade e fluxo ruim, assim como também, possibilitar mudanças na cristalinidade do fármaco (STEELE, 2009).

Diversas técnicas estão disponíveis para análise do tamanho e formato das partículas, porém as mais usuais são a microscopia, difração de raios laser e a tamisação. Dentre os métodos citados, a difração de raios laser se destaca por sua

rapidez de análise e eficiência na medida do tamanho da partícula (HOAG; LIM, 2008; STEELE, 2009).

Além disso, é possível avaliar diferentes amostras como, por exemplo, pós, suspensões e emulsões. Contudo, a técnica não é capaz de distinguir partículas primárias de aglomerados, podendo gerar resultados errôneos. Portanto, é importante realizar uma avaliação cruzada por outra técnica como a microscopia (HOAG; LIM, 2008).

A área superficial, que está relacionada ao tamanho de partícula, também pode ser incrementada pelo aumento da porosidade. Porém, o processo de obtenção de um material com elevada porosidade envolve muito mais tecnologia que uma simples micronização. Outro aspecto relevante é que a presença de poros não altera apenas a área superficial, mas também aumenta o volume do material. Logo, a densidade também será afetada, sendo que, quanto maior a porosidade, menor a densidade (WEBB, 2008).

A medida da área superficial e porosidade de um fármaco requerem tecnologias complexas de análises, que sejam capazes de medir poros e superfícies muito reduzidos. Para maior precisão e exatidão, as técnicas mais usadas são aquelas que envolvem a adsorção física de um gás (WEBB, 2008).

A adsorção física é um fenômeno de superfície pelo qual as moléculas de um gás são fracamente ligadas à superfície de um sólido por forças de van der Waals, sob condições adequadas de temperatura e pressão. Dentre as técnicas que utilizam este princípio destacam-se o analisador de área de superfície, também conhecido como BET (Brunauer, Emmett e Teller) e o picnômetro de hélio, que possibilita a medida do volume (WEBB, 2008).

Deste modo, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar partículas de atorvastatina cálcica (amorfa e três formas cristalinas) com a finalidade de auxiliar a interpretação dos resultados de solubilidade e dissolução intrínseca, obtidos na primeira parte deste capítulo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Materiais

As amostras de atorvastatina cálcica amorfa e as formas polimórficas I, VI e VIII foram obtidas de diferentes fabricantes, designados A, B, C e D, respectivamente.

2.2. Métodos

2.2.1. Tamanho de partícula

A avaliação do tamanho de partícula e sua distribuição foram realizadas por difração de raios laser em equipamento Cilas 1090 seco (Cilas, França). A quantidade de amostra usada foi suficiente para manter a obscuração do feixe entre 10 e 15%.

2.2.2. Densidade aparente

Foi transferida para uma proveta graduada de 100 ml, limpa, seca e previamente tarada, uma quantidade de amostra correspondente à cerca de 50 % da sua capacidade. O pó foi acentado com rápidas e suaves rotações, observando-se o volume em mL. O material foi pesado novamente e a densidade calculada conforme abaixo:

$$D\,(\text{g/ml}) = \frac{m_1 - m_2}{V}$$

Onde:
m_1 = massa da proveta com a amostra em g;
m_2 = massa da proveta em g;
V = volume, em mL, da amostra.

2.2.3. Densidade compactada

Conforme procedimento anterior a amostra foi adicionada à proveta, a qual foi acoplada ao equipamento Tapped Density SVM 203 (Erweka GmbH, Alemanha). O equipamento foi então acionado, mantendo-se as batidas por dois minutos. Após este tempo foi verificado o volume ocupado pelo pó, repetindo-se o procedimento até que o mesmo se mantivesse constante. O cálculo foi realizado da mesma forma que para a densidade aparente.

2.2.4. Densidade verdadeira

Para cada amostra foi pesada uma massa de aproximadamente 1 grama, que foi, então, transferida para a célula de menor tamanho do ultrapicnômetro de hélio marca Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome Instruments, EUA). As análises foram realizadas sob pressão de gás hélio de 20 psi, com tempo de corrida de 3 minutos.

2.2.5. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das partículas foi avaliada em microscópio eletrônico de varredura Hitachi TM-1000 (Hitachi High-Technologies Corporation, Japão). Uma fita dupla face foi aderida ao suporte de amostra do equipamento que, em contato com a mesma, permitiu sua fixação.

2.2.6. Medida da área superficial (BET)

A área superficial das amostras foi avaliada pelo método de Brunauer-Emmett-Teller (BET), em equipamento NOVA 2200e (Quantachrome Instruments, EUA). Uma quantidade adequada de atorvastatina cálcica (cerca de 1g) foi introduzida no cilindro de vidro do compartimento de amostra até preencher metade

do bulbo que foi, então, acoplado ao equipamento para a realização da medida. As análises foram executadas empregando-se nitrogênio ultra puro.

2.2.7. Termogravimetria derivada (DTG)

Com o objetivo de avaliar os eventos de perda de massa e relacioná-los ao grau de hidratação das amostras, foram obtidas as curvas derivadas da termogravimetria demonstrada na primeira parte deste capítulo.

2.2.8. Solubilidade na presença de tensoativos

Soluções saturadas de atorvastatina cálcica foram preparadas pela adição de um excesso de amostra (50 mg) a um frasco plástico com tampa contendo 20 ml de tampão fosfato de sódio pH 6.8. Foram avaliadas três concentrações de lauril sulfato de sódio (LSS) no meio: 0,1 %, 0,25 % e 0,5 %. Os frascos foram constantemente agitados em um agitador orbital Tecnal TE – 420 (Piracicaba, SP, Brasil), sob temperatura controlada (37ºC) e 150 rpm por 72 horas. Alíquotas foram retiradas com auxílio de uma seringa, filtradas através de uma membrana de 0,45 µm (Millex – HV hydrophilic PVDF) e diluídas adequadamente com água. A concentração do fármaco foi, então, determinada em espectrofotômetro Cary 50 UV-Vis (Varian, Cary, NC, EUA) a 241 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 3.1 e a Figura 3.1 mostram a distribuição granulométrica das amostras de atorvastatina cálcica obtidos por difração de raios laser. Considerando os valores de diâmetro a 10% e 50% obtidos, é possível afirmar que todas as

amostras se encontram na forma micronizada com medidas inferiores a 10 micra (STEELE, 2009).

O tamanho de partícula influi na fluxibilidade de um pó devido às forças de coesão e adesão que ocorrem na superfície. Geralmente, partículas finas são mais coesivas que partículas grosseiras, as quais são mais afetadas pela força gravitacional. Pós com tamanho de partícula inferior a 10 um são extremamente coesivos e resistem ao fluxo por ação da gravidade (STANIFORTH, 2006a).

Tabela 3.1. Valores de diâmetro médio, a 10%, 50% e 90% das amostras de atorvastatina cálcica (A) forma amorfa e formas (B) I, (C) VI e (D) VIII, obtidas por difração de raios laser. n=3

Amostras	**Diâmetro Médio (um)**	**Diâmetro a 10% (um)**	**Diâmetro a 50% (um)**	**Diâmetro a 90% (um)**
A	2,73	0,63	1,97	5,80
B	10,00	0,12	4,59	26,74
C	5,55	0,96	1,31	20,17
D	1,69	0,44	1,25	3,67

Os resultados de diâmetro médio, a 10% e 90% permitem observar que as menores partículas pertencem à amostra D, seguida pelas amostras A, C e B. As diferenças nos tamanhos são mais evidentes no diâmetro a 90%, em que as partículas das amostras B e C, mostraram valores bastante superiores a A e D. Vale ressaltar que o diâmetro a 90% é mais representativo que os demais e, portanto, será considerado, daqui por diante, para fins de comparação.

Adicionalmente, os diâmetros encontrados seguem a mesma tendência observada na dissolução intrínseca, avaliada na parte I deste capítulo, em que as amostras com partículas reduzidas apresentaram maiores valores de VDI. Portanto,

os resultados sugerem a influência do tamanho de partícula na dissolução da atorvastatina cálcica.

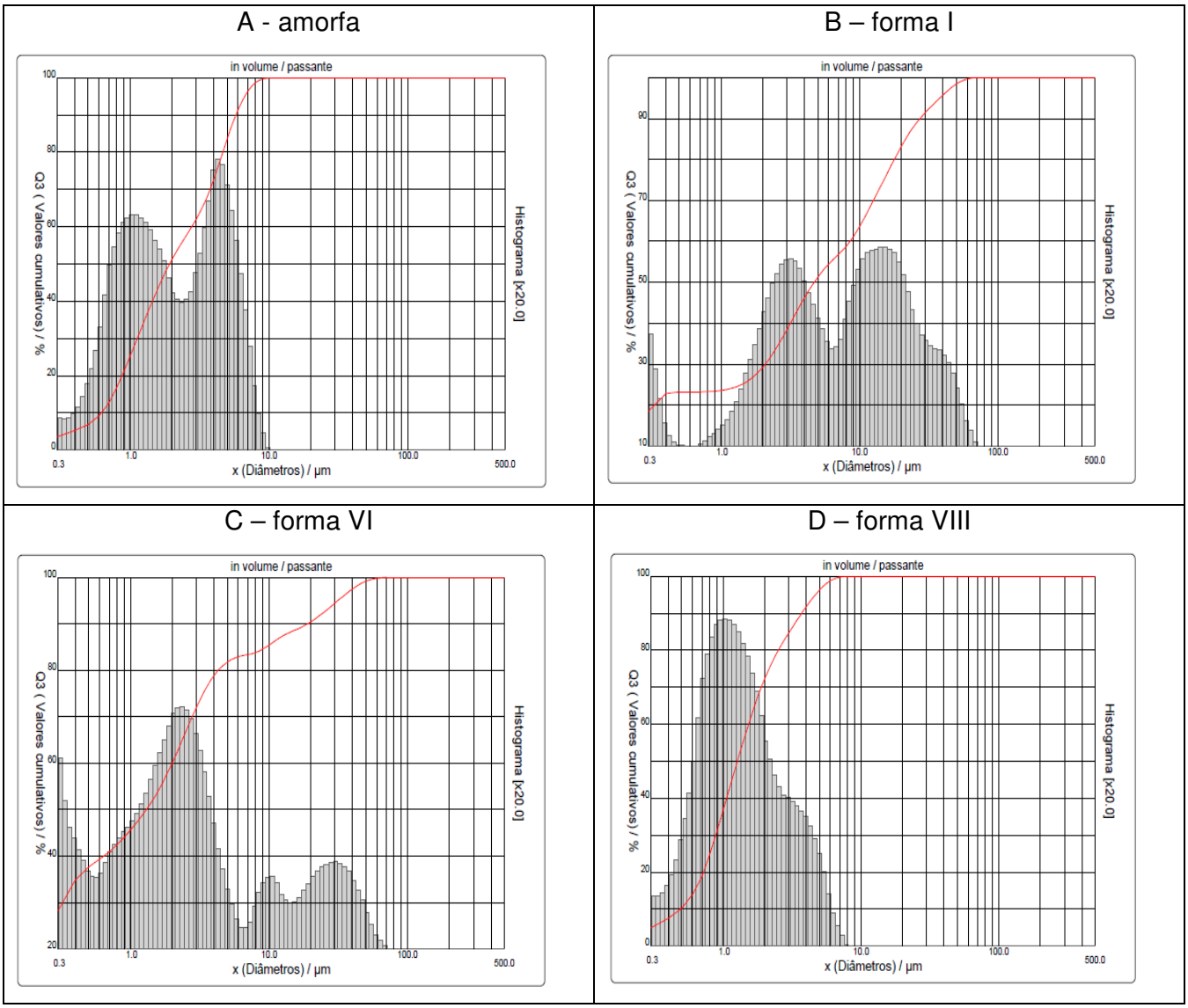


Figura 3.1 - Distribuição do tamanho de partícula das formas (A) amorfa, (B) I, (C) VI e (D) VIII da atorvastatina cálcica obtidas por difração de raios laser, em equipamento Cilas 1090 seco.

O histograma das amostras está representado na Figura 3.1. É possível observar que D apresenta distribuição do tamanho de partículas mais uniforme dentre as amostras avaliadas e, A e D possuem partículas menores que B e C, pois o gráfico apresenta-se deslocado para a esquerda.

Os resultados de densidade obtidos (aparente, compactada e verdadeira), assim como o volume de cada amostra de atorvastatina cálcica, estão descritos na Tabela 3.2.

Quando um pó é adicionado a um recipiente, o volume por ele ocupado dependerá de uma série de fatores, tais como tamanho, formato e área superficial das partículas. Geralmente, o espaço ocupado será constituído por partículas do pó e por espaços interparticulares preenchidos por ar ou poros. Além disso, as partículas isoladas também podem conter poros denominados intraparticulares (DAVIS, 2009).

Deste modo, a definição de densidade pode ser aplicada tanto às partículas individuais, como ao pó como um todo. A densidade verdadeira é uma característica da partícula, expressa quando o volume medido exclui todo e qualquer tipo de poro (inter e intraparticulares). Já as densidades aparente e compactada, também conhecidas como *bulk* e *tapped densities*, são características do leito de pós e o volume medido inclui todos os poros (DAVIS, 2009).

É possível observar que a amostra A apresentou o maior resultado de densidade aparente, mesmo com tamanho de partícula reduzido, quando comparada às amostras B e C (Tabela 3.2). Isto se explica pelo fato da densidade aparente ser uma característica de um pó e não de suas partículas individuais. Assim, um pó pode apresentar diferentes valores de densidade aparente, dependendo do seu empacotamento e da porosidade do leito de pó (STANIFORTH, 2006a).

Desta forma, as amostras C e D apresentaram valores de densidade aparente próximos e inferiores às amostras A e B. Consequentemente, o volume ocupado por C e D é maior que aquele ocupado por A e B para uma mesma massa, devido às diferenças de porosidade. Já na medida da densidade compactada, ocorre uma reorganização do leito de pós, com redução do número de poros e, por conseguinte, aumento da densidade pela redução do volume.

Tabela 3.2 - Valores de densidade e volume das amostras de atorvastatina cálcica formas (A) amorfa, (B) I, (C) VI e (D) VIII.

Amostras	Densidade Aparente (g/ml)	Densidade Compactada (g/ml)	Volume Médio (cc)	Densidade verdadeira (g/cc)
A	0,3667	0,4767	0,7252	1,3908
B	0,2732	0,4406	0,7331	1,3713
C	0,1698	0,2076	0,6867	1,4693
D	0,1298	0,1655	0,7365	1,3702

Quanto à densidade verdadeira, as amostras A, B e D apresentaram valores próximos, enquanto a amostra C mostrou um resultado superior. Como a densidade é a razão da massa pelo volume e a massa pesada para cada uma das amostras foi a mesma, o volume da amostra C foi, consequentemente, o menor.

A porosidade, definida como a porção do leito de pós ocupada por poros, pode ser calculada a partir dos valores das densidades aparente e verdadeira, através da seguinte equação (DAVIS, 2009):

$$\text{Porosidade} = 1 - \frac{\text{densidade aparente}}{\text{densidade verdadeira}}$$

Assim, as porosidades obtidas para as amostras A, B, C e D, em porcentagem, são: 73,63, 77,95, 88,44 e 90,53, respectivamente.

Para a determinação do tamanho de partícula é necessária a utilização de diferentes métodos, os quais dependerão das propriedades das partículas do pó e do tipo de informação que se procura. Diversos fatores afetam a seleção do método, dentre os quais se destaca o intervalo de tamanho avaliado. Assim, a difração de raios laser é capaz de medir partículas a partir de, aproximadamente, 0,1 micra, enquanto a microscopia eletrônica de varredura permite avaliar diâmetros menores (STANIFORTH, 2006b; HOAG; LIM, 2008).

Deste modo, foi realizada também a análise por microscopia eletrônica de varredura, principalmente porque a difração de raios laser não é capaz de diferenciar partículas primárias de aglomerados (HOAG; LIM, 2008). As imagens de MEV das amostras de atorvastatina cálcica A, B, C e D estão demonstradas nas Figuras 3.2 e 3.3.

A microscopia é o único método capaz de fornecer imagens reais e diretas das partículas, possibilitando uma avaliação do seu tamanho, formato, estrutura e grau de agregação. É uma técnica bem interessante comparado aos métodos de medida indireta, que podem em alguns casos, fornecer resultados tendenciosos e errôneos (HOAG; LIM, 2008).

As imagens obtidas demostram diferenças significativas na morfologia dos cristais. Partículas com diferentes formatos podem apresentar o mesmo tamanho, mas com propriedades bastante distintas no que se refere ao fluxo, compactação, estabilidade e dissolução (HOAG; LIM, 2008).

Quanto à morfologia dos cristais, nas imagens das amostras A, B e C é possível identificar partículas isoladas, enquanto para a amostra D não foi possível identificar uma partícula isoladamente (Figura 3.3). Esta última parece apresentar-se na forma de aglomerados de partículas muito reduzidas, que não são diferenciados na difração de raios laser, podendo gerar uma superestimação dos resultados.

Portanto, o resultado da análise de MEV da amostra D sugere que o seu diâmetro seja inferior a 3,67 micra. Porém, para esta avaliação, seria necessária outra técnica capaz de identificar partículas com diâmetro inferior a 0,1 micra.

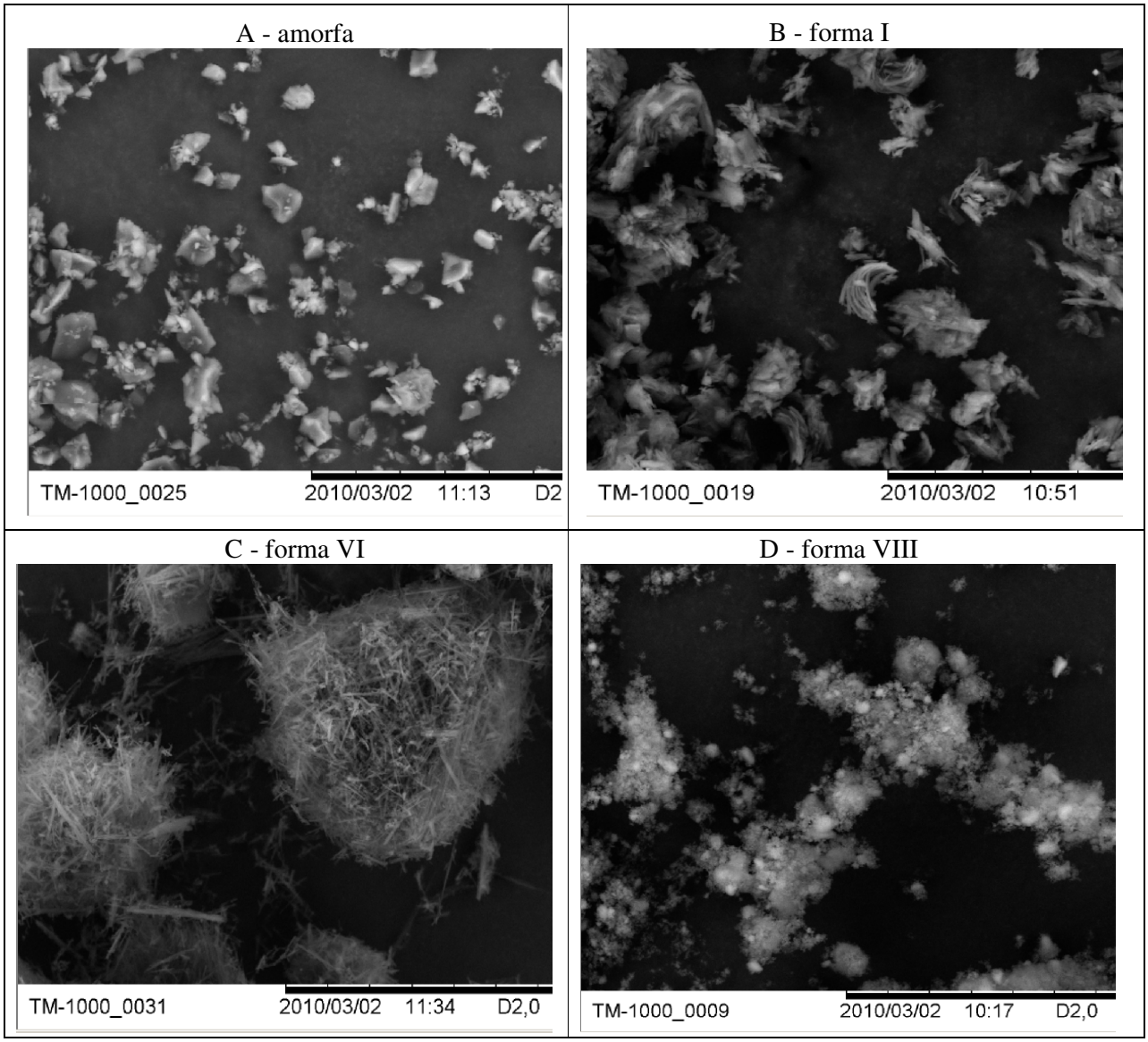


Figura 3.2. Imagens de microscopia eletrônica de varredura das amostras de atorvastatina cálcica (amorfa, formas I, VI e VIII), com aumento de 1000 vezes.

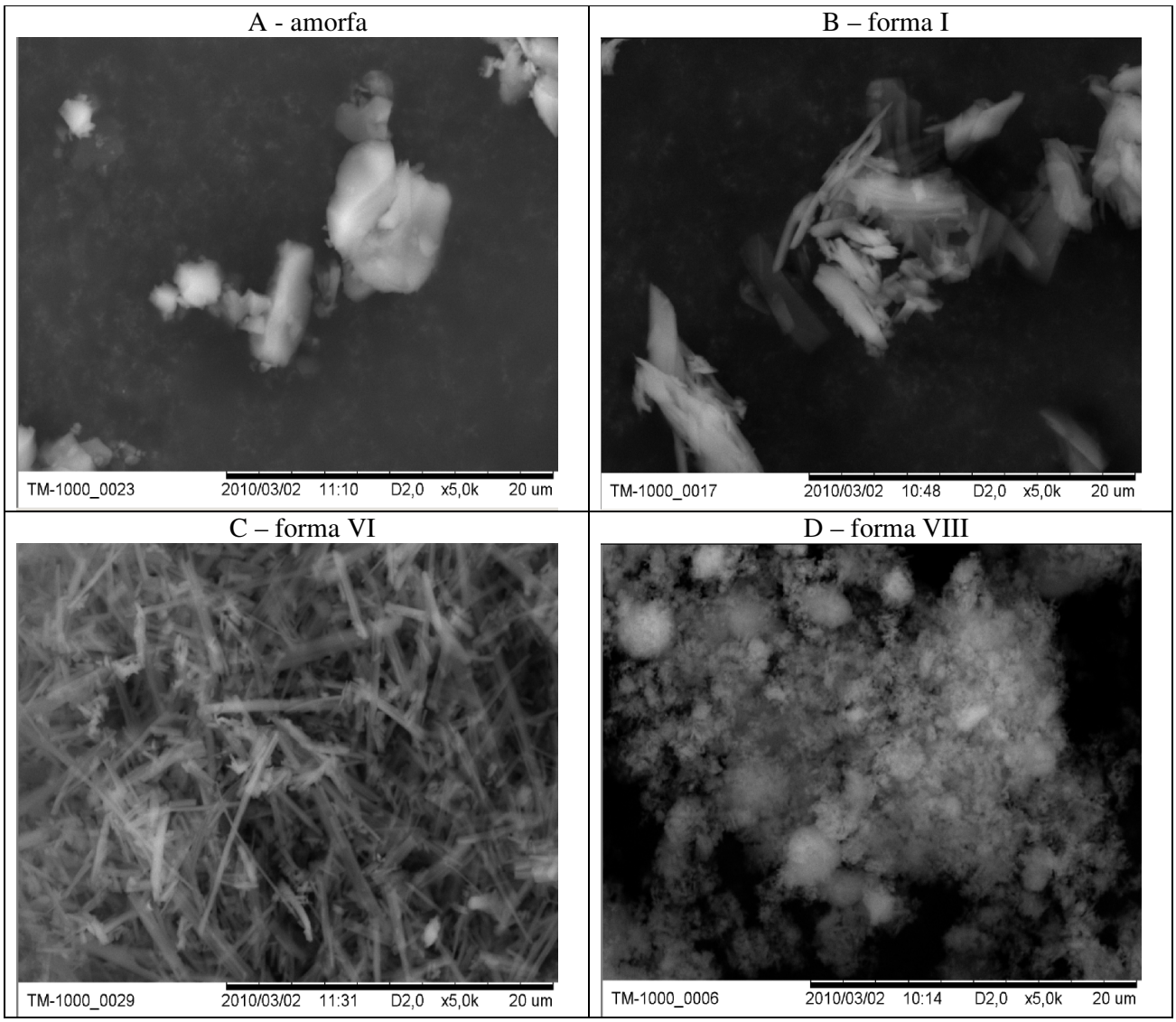


Figura 3.3. Imagens de microscopia eletrônica de varredura das amostras de atorvastatina cálcica (amorfa, formas I, VI e VIII), com aumento de 5000 vezes.

Outra medida relacionada ao tamanho de partícula é a área superficial, que no presente trabalho foi avaliada pela adsorção de nitrogênio. Os resultados encontrados estão descritos na Tabela 3.3.

Tabela 3.3. Valores de área superficial das amostras de atorvastatina cálcica (A) forma amorfa e formas (B) I, (C) VI e (D) VIII.

Amostras	S_{BET} (m^2/g)
A	4,109
B	5,912
C	12,528
D	46,650

As amostras apresentam diferenças significativas de área superficial. O resultado da amostra D é aproximadamente 11 e 8 vezes maior que das amostras A e B, respectivamente. Uma vez que o fármaco pertence à classe 2 no sistema de classificação biofarmacêutica, com absorção limitada à velocidade de dissolução, esta diferença pode alterar drasticamente a sua biodisponibilidade (WU; BENET, 2005; SHETE et al., 2010).

Oishi et al. (1998) avaliaram a biodisponibilidade de duas formulações de atorvastatina preparadas com a forma amorfa e cristalina do fármaco. A formulação que continha atorvastatina cristalina apresentou maior absorção. Os autores atribuíram o resultado à maior área superficial do fármaco que acelerou a velocidade de dissolução.

As diferenças de área superficial aqui encontradas explicam também os resultados de dissolução intrínseca obtidos na parte 1 deste capítulo, em que a amostra D apresentou o maior valor de IDR dentre as amostras, inclusive maior que a amostra amorfa. Apesar da área superficial do disco ser mantida constante, a porosidade, assim como também o formato das partículas influenciam os resultados. A primeira no contato com o meio de dissolução e o segundo na geometria de empacotamento.

Um dado interessante referente à área superficial é a sua relação com o diâmetro das partículas. Entre partículas de reduzido tamanho, pequena variação no diâmetro tem um impacto muito maior na área superficial que entre partículas maiores (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989).

Deste modo, a redução do tamanho de uma partícula, de 40 para 20 micra, provoca um discreto aumento na sua área superficial, quando comparado ao incremento de área fornecido pela redução de uma partícula menor, como por exemplo, de 0,5 para 0,25 micra (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989).

Além disso, a interpretação dos dados de área superficial exige certo cuidado, pois embora resultados elevados estejam relacionados, na maioria das vezes, a partículas pequenas, pode haver exceções. É o caso de partículas com elevada porosidade (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989). Esse parece ser o caso da amostra C, que apesar de apresentar a segunda maior área superficial dentre as amostras, possui um tamanho de partícula quatro vezes superior à amostra A.

Adicionalmente, partículas muito pequenas tendem a se aglomerar diminuindo a área acessível aos meios de dissolução (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989).

Os resultados de solubilidade com tensoativo estão expostos na Figura 3.4. É possível afirmar que as diferentes concentrações de LSS provocaram aumento de solubilidade para todas as amostras, quando comparado ao ensaio realizado sem tensoativo. Além disso, o comportamento das amostras com 0,1 % de LSS foi semelhante ao teste sem o mesmo, em que a amostra B apresentou-se menos solúvel que as demais. Já com 0,25 % de LSS os resultados das amostras A e B se igualaram, enquanto que com 0,5% praticamente não houve diferença de solubilidade entre as amostras.

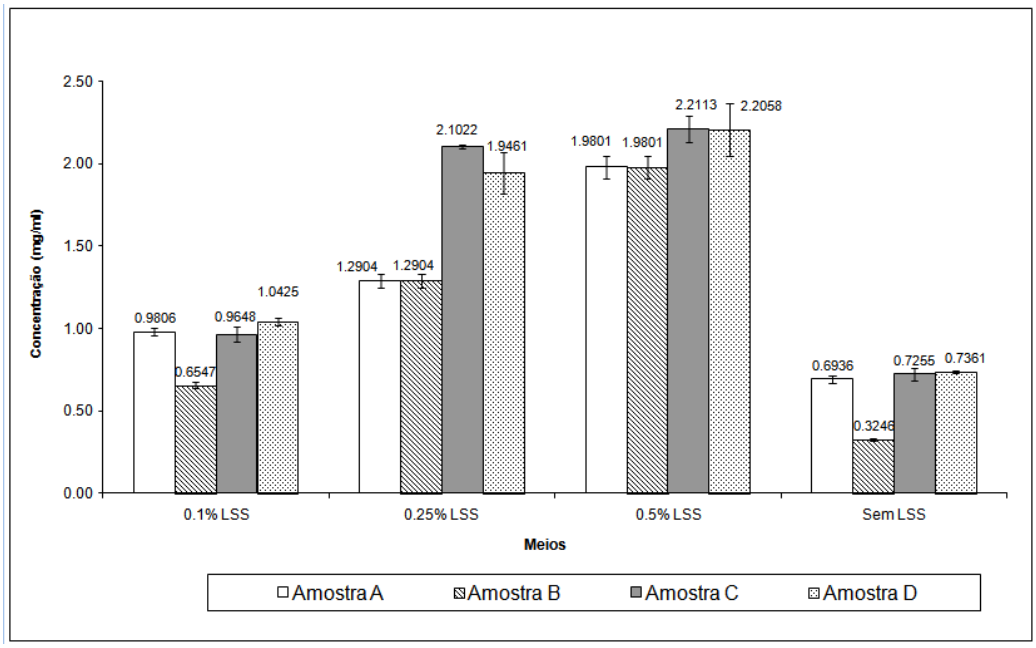


Figura 3.4. Solubilidade das amostras A, B, C e D de atorvastatina cálcica em tampão fosfato de sódio pH 6,8 com diferentes quantidades de lauril sulfato de sódio (n = 3).

Apesar dos distintos valores de tamanho e área superficial das amostras, não ocorreram diferenças significativas de solubilidade nos ensaios realizados com tensoativo. Isto se deve ao fato do método ser conduzido de forma a estabelecer um equilíbrio termodinâmico. Por outro lado, os resultados demonstram que elevadas concentrações de tensoativo no meio, tendem a igualar as amostras quanto à solubilidade.

Os resultados de termogravimetria derivada podem ser vistos na Figura 3.5. A partir do comportamento termogravimétrico e considerando o valor estequiométrico do triidrato de 4,46% (KIM et al., 2008), os dados sugerem que as amostras sejam triidratadas. A perda de água parece ocorrer em diferentes temperaturas, dificultando sua identificação nas análises diretas de termogravimetria.

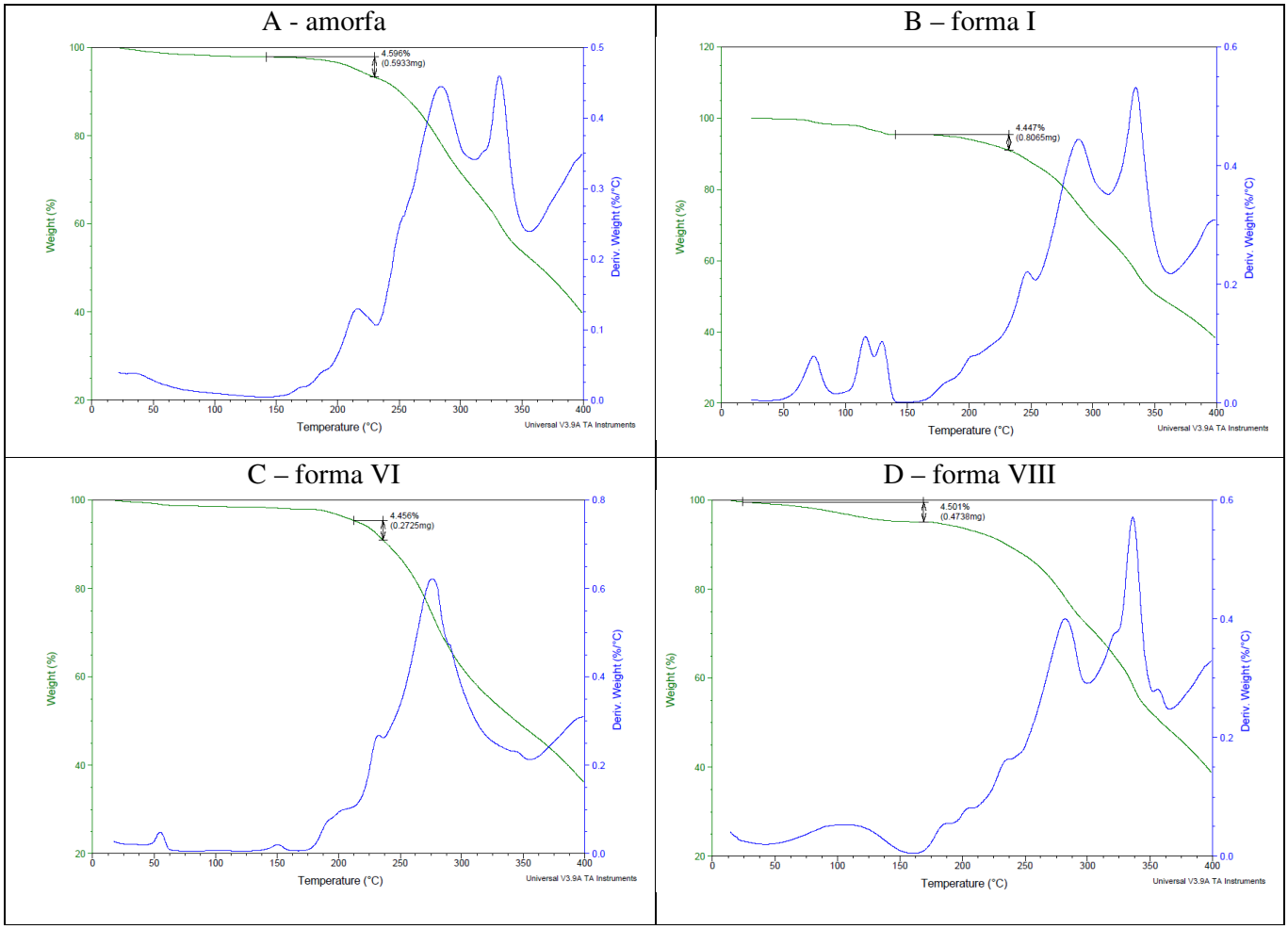


Figura 3.5. Curvas de DTG das amostras de atorvastatina cálcica (amorfa, formas I, VI e VIII) com a perda de massa próxima ao valor estequiométrico equivalente ao triidrato (4,46%).

Conforme a espécie que a contém, a água de cristalização é eliminada em faixas de temperatura definidas (MATOS; MERCURI; BARROS, 2009). Para as amostras A, B e C a perda de massa correspondente ao valor estequiométrico do triidrato parece ter ocorrido acima de 150ºC, enquanto que, para a amostra D esta perda parece ter ocorrido em temperaturas inferiores.

A eliminação da água ainda pode acontecer em diferentes etapas, dependendo da força com que está ligada à estrutura cristalina (STEELE; AUSTIN, 2009). Um trabalho recente descreve a perda de água da atorvastatina cálcica em duas etapas. A primeira em torno de 80-125℃ e a segunda por volta de 141-148℃.

Mas neste caso, as análises foram conduzidas com velocidade de aquecimento diferente da velocidade usada no presente estudo (SHETE et al., 2010).

A quantidade total de água perdida nas análises termogravimétricas não é afetada pela velocidade de aquecimento. Porém, a temperatura em que o evento irá ocorrer pode variar. Adicionalmente, a identificação dos compostos relacionados às perdas de massa requer outras técnicas instrumentais como a espectroscopia de infravermelho (FTIR) ou massa (STEELE; AUSTIN, 2009).

4. CONCLUSÃO

No presente trabalho foi possível demonstrar que as diferentes formas cristalinas de atorvastatina cálcica (I, VI e VII) e uma forma amorfa avaliadas apresentaram partículas com características distintas quanto à morfologia, tamanho, área superficial e porosidade que, possivelmente, influenciaram os resultados de dissolução intrínseca.

Uma vez que estas propriedades interferem no comportamento mecânico, físico-químico e biofarmacêutico do fármaco, os dados obtidos evidenciam a necessidade do conhecimento de suas implicações, assim como também a definição de especificações que auxiliem a manutenção da qualidade dos produtos farmacêuticos contendo atorvastatina cálcica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHFORD, M. Biodisponibilidade: fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap.17, p.245-263.

BRITTAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: BRITTAIN, H.G., ed. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. cap.7, p.280-325. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.95).

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.11, p.366-430.

HOAG, S.W.; LIM, H.-P. Particle and powder bed properties. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 3.ed. New York: Informa Healthcare, 2008. p.17-73 [v.1. Unit operations and mechanical properties].

HORTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, p.75-87, 2001.

KIM, J.-S.; KIM, M.-S.; PARK, H.J.; JIN, S.-J.; LEE, S.; HWANG, S.-J. Physichochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process. **International Journal of Pharmaceutics**, v.359, p.211-219, 2008.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p.32–64.

MAHATO, R.I. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery**. Boca Raton: CRC Press, 2007. 300p. (CRC Press pharmacy education series).

OISHI, S.; WATANABE, T.; HIGUSHI, S.; MATSUMURA, M.; KIKAWA, Y.; TOYOKI, T.; ITOH, S.; SUZUKI, M.; KITAMURA, F.; OOHIRA, T.; SUZUKI, K.; SEHATA, K.; NAITOH, Y. Atorvastatin (CI-981) clinical pharmacokinetic study (I) – Relative bioavailability of amorphous and crystalline preparations of atorvastatin. **Japanese Pharmacology & Therapeutics**, v.26, p.67-78, 1998.

SHETE, G.; PURI, V.; KUMAR, L.; BANSAL, A.K. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. **AAPS PharmSciTech**, v.11, p.598-609, 2010.

STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006a. cap.14, p.208-221.

STANIFORTH, J. Análise do tamanho de partícula. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006b. cap.10, p.162-176.

STEELE, G. Preformulation as an aid to product design in early drug development. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.6, p.188-246.

STEELE, G.; AUSTIN, T. Preformulation investigations using small amounts of compound as an aid to candidate drug selection and early development. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.3, p.17-128.

WADKE, D.A.; SERAJUDDIN, A.T.M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1, cap.1, p.1-73.

WEBB, P.A. Surface area, porosity, and related physical characteristics. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 3.ed. New York: Informa Healthcare, 2008. cap.11, p.277-299. [v.3: Manufacture and process control].

WU, C.Y.; BENET, L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical Research**, v.22, p.11-23, 2005.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap.1, p.17-28.

CAPÍTULO III

Avaliação do perfil de dissolução de minicomprimidos obtidos a partir de diferentes formas polimórficas de atorvastatina cálcica

Avaliação do perfil de dissolução de minicomprimidos obtidos a partir de diferentes formas polimórficas de atorvastatina cálcica

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a influência do polimorfismo nas características físico-químicas, especialmente no perfil de dissolução, de uma formulação de minicomprimidos de atorvastatina cálcica. Para tanto, foi definida uma formulação preparada com diferentes amostras do fármaco contendo o material amorfo e as formas polimórficas I, VI e VIII. Os minicomprimidos foram obtidos pelo processo de compressão direta, utilizando-se um punção múltiplo com 3 pontas, de 3 mm cada. As formulações foram avaliadas na seqüência quanto ao peso médio, dureza, friabilidade, espessura, teor e perfil de dissolução. Os resultados indicaram que as diferentes formas de atorvastatina cálcica são capazes de influenciar o perfil de liberação do fármaco a partir da formulação proposta, reforçando a importância do estudo de pré-formulação no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas contendo atorvastatina cálcica.

1. INTRODUÇÃO

O uso de fármacos hipocolesterolêmicos é amplamente difundido em todo o mundo e está indicado para a prevenção de doenças cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, angina, morte súbita e insuficiência cardíaca. Estas doenças estão relacionadas com a aterosclerose, determinada pela presença aumentada de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na corrente sanguínea, cujo principal componente é o colesterol (MAGALHÃES, 2002).

Dentre os fármacos hipocolesterolêmicos, destacam-se as estatinas, que inibem competitivamente a HMG CoA redutase, enzima catalizadora da etapa inicial e limitante da biosíntese hepática do colesterol. Diferentes estatinas têm sido usadas clinicamente e a atorvastatina faz parte da nova geração de estatinas sintéticas (MAHLEY; BERSOT, 2007).

O fármaco é administrado oralmente como sal cálcico, embora a dose seja expressa na forma de base, em que 10,82 mg de atorvastatina cálcica triidratada equivalem a 10 mg de base. Após administração oral, é absorvida rapidamente pelo trato gastrintestinal e atinge concentração plasmática máxima dentro de 1 a 2 horas. Apresenta baixa biodisponibilidade absoluta (em torno de 12%) devido à depuração pré-sistêmica na mucosa gastrintestinal e/ou ao metabolismo hepático de primeira passagem (MARTINDALE, 2009).

A atorvastatina cálcica tiidratada é comercializada sob a designação de Lipitor® e, em 2002, rendeu mais de oito bilhões de dólares ao fabricante Pfizer Ltda., detentora da patente do produto (CAMPO et al., 2007). Diversas variações do princípio ativo têm sido desenvolvidas pelos concorrentes (incluindo a forma amorfa e diferentes sais e formas cristalinas) como alternativas à patente (HOWARD, 2007).

O Lipitor® encontra-se sobre proteção patentária, no Brasil, até dezembro de 2010, sendo o fármaco mais indicado para o controle do colesterol e o medicamento mais vendido do mundo. Contém em sua composição a forma cristalina I da atorvastatina cálcica (ANTONIO, 2010). O produto foi, inicialmente, desenvolvido

com a forma amorfa do fármaco. Porém, durante os estudos clínicos de fase III, foi constatado que o fármaco havia se cristalizado, forçando a empresa e reiniciar o desenvolvimento com a forma I, mais estável (GARDNER; WALSH; ALMARSSON, 2004).

Quanto à estrutura cristalina, estudos recentes descrevem que a atorvastatina cálcica pode apresentar-se em, aproximadamente, 41 formas cristalinas e duas formas amorfas. Como diferentes formas polimórficas podem mostrar propriedades físico-químicas distintas, torna-se necessária a sua identificação e controle durante todo o ciclo de vida do medicamento (SHETE et al., 2010; HILFIKER; BLATTER; RAUMER, 2006).

Adicionalmente, polimorfos podem exibir diferentes velocidades de dissolução devido aos diferentes hábitos cristalinos, resultando em absorção oral e biodisponibilidade distintas. A velocidade de dissolução intrínseca (VDI) dos polimorfos tem demonstrado uma boa correlação com a absorção oral. Deste modo, o polimorfo com a maior VDI será mais bem absorvido que os demais e assim por diante (BRITTAIN; GRANT, 1999; SINGHAL; CURATOLO, 2004).

Por outro lado, a forma farmacêutica minicomprimidos pode ser uma opção interessante para a atorvastatina cálcica, pois é comum associá-la a outros fármacos para tratamentos diversos. Assim, na forma multiparticulada, é possível veiculá-los numa forma de dosagem única (REDDY et al., 2006; ATHYROS et al., 2005; WALD; LAW, 2003).

Apesar da importância do conhecimento do polimorfismo e sua influência nas formulações, não existem estudos que avaliem o impacto da utilização de diferentes formas polimórficas da atorvastatina cálcica sobre o perfil de dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Assim, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a influência do estado sólido nas características físico-químicas, especialmente no perfil de dissolução, de uma formulação de minicomprimidos de atorvastatina cálcica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Matérias-primas

Todas as matérias-primas utilizadas foram de grau farmacêutico. As amostras de atorvastatina cálcica (amorfa e as formas I, VI e VIII) foram obtidas de diferentes fabricantes, designados A, B, C e D, respectivamente. Os excipientes celulose microcristalina (Avicel PH 102® - FMC International), óxido de magnésio pesado (Merck KGaA), crospovidona (Polyplasdone XL® - ISP Technologies Inc.), lauril sulfato de sódio (Cognis GmbH), estearato de magnésio vegetal (Faci Asia Pacific Pte Ltd.) e dióxido de silício coloidal (Aerosil® - Enonik Degussa GmbH) foram usados tal qual recebidos.

2.2. Formulações

Foram preparados quatro lotes de cerca de 150 gramas de minicomprimidos de atorvastatina cálcica, cada qual com a mesma composição, variando-se apenas a amostra de fármaco (Tabela 4.1). O peso médio e o teor de fármaco de cada minicomprimidos foi de 15 mg e 2 mg, respectivamente.

Tabela 4.1 - Composição das formulações de minicomprimidos de atorvastatina cálcica. Quantidades expressas em gramas com os valores percentuais entre parênteses.

COMPONENTE	1	2	3	4
Atorvastatina cálcica Amorfa	21,64* (14,43)	---	---	---
Atorvastatina cálcica Forma I	---	21,64* (14,43)	---	---
Atorvastatina cálcica Forma VI	---	---	21,64* (14,43)	---
Atorvastatina cálcica Forma VIII	---	---	---	21,64* (14,43)
Avicel PH 102®	108,11 (72,07)	108,11 (72,07)	108,11 (72,07)	108,11 (72,07)
Óxido de magnésio	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)
Crospovidona	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)	7,5 (5,0)
Estearato de magnésio vegetal	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)
Aerosil®	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)	1,5 (1,0)
Lauril sulfato de sódio	2,25 (1,5)	2,25 (1,5)	2,25 (1,5)	2,25 (1,5)

* equivalente a 20 g de atorvastatina cálcica

2.3. Produção dos minicomprimidos

Após a pesagem, a atorvastatina cálcica, juntamente com o óxido de magnésio e a crospovidona, foram tamisados em malha de 1,19 mm, transferidos para um saco plástico e misturados por cerca de 5 minutos. Na sequência foi adicionada, por diluição geométrica, a celulose microcristalina, dividida em três partes iguais. Os pós foram homogeneizados após cada adição por cerca de 2 minutos. Finalmente foram acrescidos o estearato de magnésio, Aerosil® e lauril sulfato de sódio, previamente calibrados, os quais foram homogeneizados por cerca de 1 minuto.

A mistura de pós foi então submetida à compactação em máquina de comprimir equipada com punção múltiplo contendo 3 minipunções de 3 mm cada. A máquina foi ajustada para obtenção de minicomprimidos com 15 mg de peso e dureza entre 29 e 39 N.

2.4. Caracterização dos minicomprimidos

2.4.1. Peso médio

Foi obtido pela pesagem individual de 20 minicomprimidos em balança analítica AB204-S (Mettler Toledo, Suíça), calculando-se a média e o desvio padrão.

2.4.2. Dureza

As análises de dureza foram realizadas com 20 minicomprimidos, utilizando-se durômetro TBH 220 (Erweka, Alemanha).

2.4.3. Friabilidade

Foram pesados cerca de 10 g de minicomprimidos, os quais foram levados a um friabilômetro TAR 20 (Erweka, Alemanha), juntamente com 200 esferas de vidro de 4,0 mm de diâmetro. O tempo do ensaio foi de 8 minutos, totalizando 200 rotações. Os minicomprimidos foram então pesados novamente e a porcentagem de perda de massa calculada.

2.4.4. Espessura

A medida da espessura foi realizada em 20 unidades de minicomprimidos com auxílio de paquímetro digital (Mitutoyo Digimatic, EUA).

2.4.5. Teor de atorvastatina cálcica

Para o doseamento do fármaco nos minicomprimidos foi utilizada espectrofotometria no UV, de acordo com o seguinte procedimento, realizado em duplicata: foi calculado o peso médio de 20 unidades, as quais foram trituradas em grau de porcelana. Cerca de 15 mg de pó, equivalente a 2 mg de atorvastatina, foram pesados e transferidos para um balão volumétrico de 100 ml. Adicionou-se 40 ml de metanol e o balão foi levado à mesa agitadora por 15 minutos e na seqüência ao ultrasson por 20 minutos. Finalizado o tempo, o volume do balão foi completado e foi feita a homogeneização do seu conteúdo. Uma alíquota foi retirada e centrifugada por 2 minutos a 3300 rpm, em centrífuga Excelsa modelo 206BL, antes da leitura. A quantificação foi realizada em espectrofotômetro Shimadzu UV1700 (Shimadzu Corporation, Japão), no comprimento de onda de 241 nm.

2.4.6. Perfil de dissolução

Para definição de uma metodologia de análise, foram avaliados os aparatos 1 (cesta) e 2 (pá), utilizando-se equipamento de dissolução Hanson Research SR8 Plus (Hanson Research Corporation, EUA), equipado com 6 cubas e leitura por fibra óptica (C Technologies Inc., EUA), acoplada a um espectrofotômetro Varian Cary 50 (Varian Inc., EUA). O meio de dissolução (tampão fosfato de potássio pH 6,8), a temperatura (37°C) e os tempos de leitura (2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 minutos) foram mantidos constantes. A agitação e o volume do meio foram variados conforme Tabela 4.2. Os ensaios foram conduzidos considerando a dose de 20 mg

do fármaco, e adicionando 10 minicomprimidos em cada cuba do equipamento de dissolução.

Tabela 4.2 – Velocidade de agitação e volume de meio avaliados para os aparatos 1 (cesto) e 2 (pás) no ensaio de dissolução dos minicomprimidos de atorvastatina cálcica.

Aparato	Velocidade de agitação (rpm)	Volume do meio (ml)
2	75	900
2	75	750
2	50	900
2	50	750
1	75	900
1	100	900

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente trabalho optou-se por trabalhar com o processo de compressão direta, uma vez que se elimina a variabilidade no tamanho dos grânulos produzidos por granulação úmida. Da mesma forma o diluente empregado nas formulações, representado pela celulose microcristalina (Avicel PH 102®), foi escolhido em função do seu tamanho de partícula, o qual possui valor médio de 100 µm (ROWE; SHESKEY; OOWEN, 2006).

De acordo com Davies (2009) um pó apresenta propriedades máximas de fluxo através de um orifício quando a relação entre o diâmetro do orifício e o diâmetro da partícula está entre 20 e 30. Considerando o diâmetro das matrizes utilizadas na preparação dos minicomprimidos (3 mm), o fluxo máximo será obtido quando o diâmetro das partículas estiver entre 100 e 150 µm. Estando a celulose

microcristalina em maior proporção nas formulações, pode-se dizer que as suas propriedades de fluxo serão predominantes dentre os demais componentes.

De modo geral, o processo de compressão ocorreu satisfatoriamente. Os resultados de peso médio das formulações estão apresentados na Tabela 4.3. Os pesos mínimos e máximos também foram mostrados para evidenciar a variação encontrada.

Tabela 4.3 – Valores de pesos mínimos, máximos e médios (mg) obtidos para as formulações produzidas. DP = desvio padrão

Formulação	Peso mínimo	Peso máximo	Peso médio	DP
1	14,2	16,3	15,16	0,5122
2	13,8	15,5	14,73	0,4581
3	14,3	15,4	14,85	0,3486
4	14,1	15,4	14,73	0,4213

A definição de uma especificação para a variação de peso aceitável torna-se uma tarefa difícil, pois a farmacopéia brasileira não contempla valores tão reduzidos de pesos comumente empregados para a obtenção de minicomprimidos. Todavia, os resultados encontrados obedecem ao critério indicado por esta monografia para comprimidos com até 80 mg, em que a variação deve ser de ± 10 % (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). Neste caso, como o peso médio teórico é de 15 mg, a maior variação encontrada foi de 8,7 % (16,3 mg) para a formulação 1, conforme Tabela 4.3.

A Tabela 4.4 mostra os resultados de dureza, friabilidade, espessura e teor das formulações. A formulação 1 apresentou o maior resultado de dureza, uma vez que também demonstrou o maior peso médio comparada às demais formulações. Nota-se que os desvios encontrados na dureza seguem a mesma tendência que os desvios dos pesos médios (Tabela 4.3) refletindo a variação no enchimento das matrizes.

Da mesma forma, a espessura dos minicomprimidos variou conforme o peso médio e dureza. Sendo assim, a formulação 1 apresentou maior espessura em virtude do maior peso médio, enquanto a formulação 2 mostrou valores semelhantes à formulação 1 devido a menor dureza. Quanto à friabilidade, os resultados foram semelhantes e, embora a formulação 1 tenha mostrado melhor dureza, a sua friabilidade foi a segunda maior dentre as formulações avaliadas.

O doseamento do fármaco nos sistemas multiparticulados, como os minicomprimidos, é de fundamental importância, pois permite o cálculo do número de unidades necessárias para a obtenção da dose final, assim como também da quantidade necessária para avaliação do perfil de dissolução.

Tabela 4.4 – Valores de dureza (n=20), espessura (n=20), friabilidade, teor (n=2) das formulações produzidas. DP = desvio padrão

Parâmetro	**1**	**2**	**3**	**4**
Dureza (N)	40,05	29,40	32,45	37,11
± DP	5,7534	3,6575	3,2682	3,4108
Espessura (mm)	1,749	1,738	1,706	1,701
± DP	0,029	0,038	0,022	0,021
Friabilidade (%)	0,30	0,18	0,41	0,15
Doseamento (%)	89,78	88,32	93,59	89,88
± DP	1,2728	0,9687	0,2687	0,2333

Os resultados obtidos no doseamento estão em torno de 90 %, pois não foi realizada a correção de teor das amostras de atorvastatina cálcica, descontando-se o conteúdo de água de adsorção, além de possíveis perdas durante o processo.

O perfil de dissolução dos minicomprimidos foi avaliado empregando-se os aparatos 1 (cesta) e 2 (pás). Conforme resultados obtidos (Figuras 4.1 e 4.2), verifica-se que o aparato mais adequado é o 2, sob agitação de 75 rpm, uma vez que a dissolução não ultrapassou 80% com o aparato 1. Este fato, provavelmente,

se deve ao acúmulo de pós no fundo das cubas, provocado pela ineficiência da agitação. O volume do meio teve pouca interferência nos resultados e, portanto, trabalhar com 750 ml ao invés de 900 ml, é uma opção interessante neste caso.

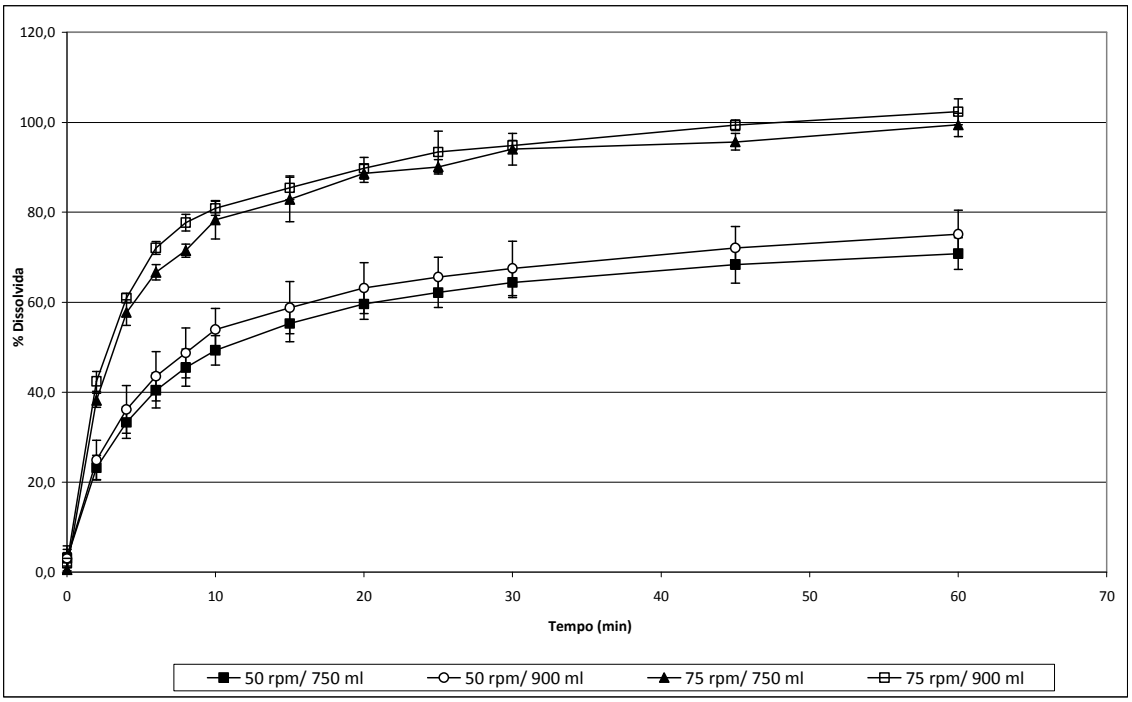


Figura 4.1. Perfil de dissolução da formulação 2 dos minicomprimidos de atorvastatina cálcica em tampão fosfato de potássio pH 6,8, utilizando-se aparato 2 (pás). n = 6. As barras correspondem aos valores de desvio padrão.

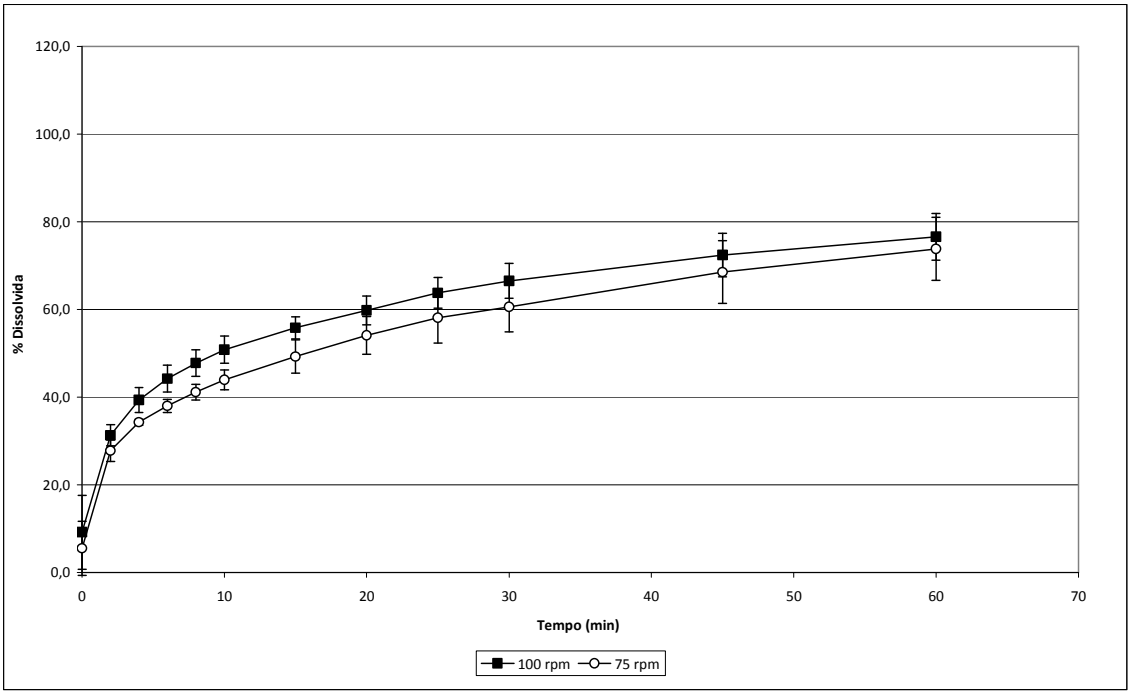


Figura 4.2. Perfil de dissolução da formulação 2 dos minicomprimidos de atorvastatina cálcica em tampão fosfato de potássio pH 6,8, utilizando-se aparato 1 (cesta), a 75 e 100 rpm, em 900 ml de meio. n = 6. As barras correspondem aos valores de desvio padrão.

Assim, os perfis de dissolução das quatro formulações de minicomprimidos de atorvastatina cálcica foram obtidos utilizando-se o aparato 2, com 750 ml de tampão fosfato pH 6,8, 37°C de temperatura e os seguintes tempos de coleta: 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 minutos. Os resultados obtidos (Figura 4.3 e Tabela 4.5) são indicativos da influência do polimorfismo no perfil de liberação da atorvastatina cálcica.

A formulação 4, preparada com a forma VIII da atorvastatina cálcica, mostrou melhor dissolução seguida pelas formulações 1, 3 e 2, obtidas com as formas amorfa, VI e I, respectivamente.

Tabela 4.5. Valores de porcentagem dissolvida (± desvio padrão) obtidos para cada formulação de minicomprimido em aparato 2. n = 6

Tempo	1	2	3	4
2	44,14 ± 2,38	31,79 ± 1,50	39,09 ± 3,29	53,26 ± 3,06
4	63,60 ± 2,48	48,00 ± 1,67	52,31 ± 3,13	67,55 ± 2,21
6	70,81 ± 3,32	57,08 ± 1,59	60,37 ± 3,38	75,57 ± 2,40
8	75,60 ± 3,26	64,77 ± 1,50	66,76 ± 3,75	80,31 ± 2,25
10	80,03 ± 4,14	69,45 ± 2,36	70,85 ± 3,80	84,24 ± 2,53
15	86,05 ± 5,31	79,09 ± 3,66	77,87 ± 4,69	90,76 ± 1,88
20	89,18 ± 3,95	84,60 ± 2,32	85,31 ± 4,42	94,46 ± 2,14
25	91,36 ± 4,51	87,53 ± 2,81	89,41 ± 4,29	95,50 ± 2,17
30	94,22 ± 5,03	90,34 ± 3,14	92,14 ± 4,15	96,88 ± 2,13
45	96,88 ± 5,27	94,66 ± 2,07	99,81 ± 7,42	99,75 ± 1,50
60	98,91 ± 5,11	97,81 ± 4,88	100,10 ± 6,65	102,20 ± 1,41

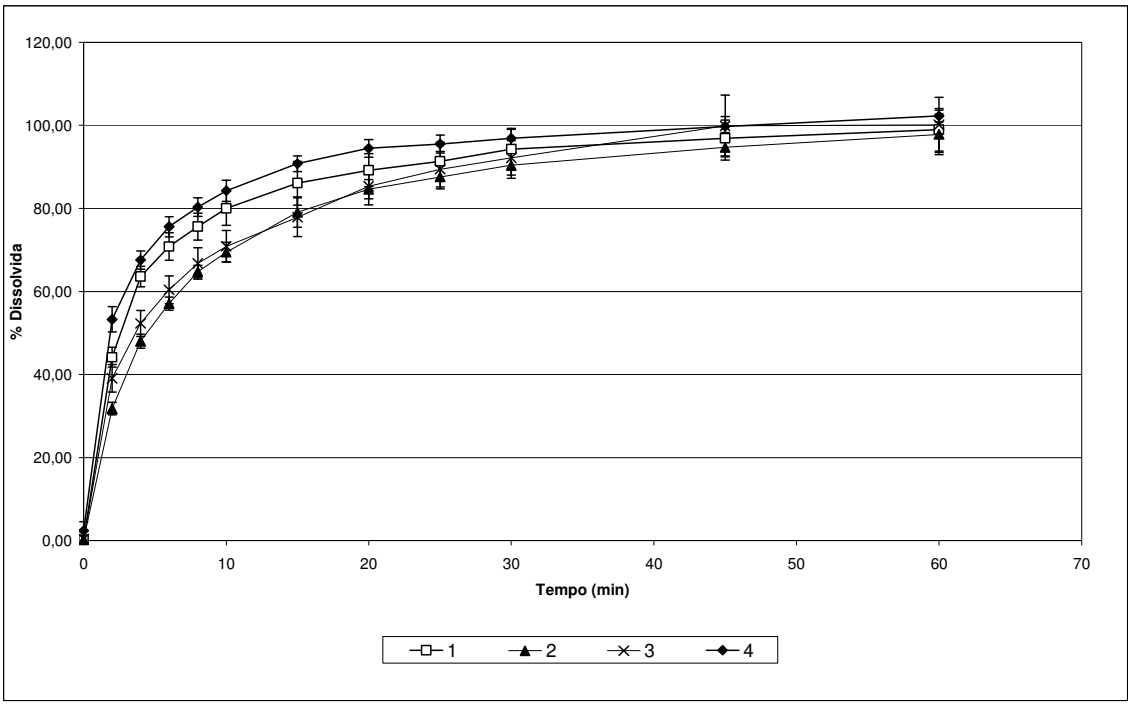


Figura 4.3. Perfis de dissolução em aparato 2 (pás) para as formulações de minicomprimidos 1, 2, 3 e 4 em tampão fosfato pH 6,8.

Um critério de comparação usado para avaliar dois produtos quanto ao perfil de dissolução é o fator de similaridade (f_2). Neste caso, devem ser analisadas, no mínimo, 12 unidades e os perfis são considerados semelhantes quando o valor de f_2 é maior ou igual a 50. O coeficiente de variação nos primeiros 10 minutos de dissolução deve ser inferior a 20% e não mais que 10% para os demais valores (US FDA, 2000).

Apesar do número de unidades avaliadas ser inferior ao mínimo exigido, o fator de similaridade foi aplicado às formulações 1, 2, 3 e 4 para fins de comparação. Os valores percentuais de f_2 obtidos foram: 45,99 para as formulações 1 e 2, 52,04 para 1 e 3, 62,51 para 1 e 4, 69,89 para 2 e 3, 38,15 para 2 e 4, e 42,48 para 3 e 4.

Verifica-se que, embora a formulação 3 tenha demonstrado dissolução ligeiramente superior à formulação 2, considerando o critério de similaridade, estas não apresentam diferenças, pois o valor de f_2 obtido foi de 69,89. Do mesmo modo, as formulações 1 e 4 são semelhantes, com f_2 igual a 62,51.

Porém, comparando-se as formulações 2 e 4, assim como também 3 e 4, os valores de f_2 obtidos foram, respectivamente, 38,15 e 42,48. Deste modo, pode-se dizer que, nos dois casos, as formulações apresentaram perfis de dissolução diferentes, ou seja, não são consideradas equivalentes.

Considerando que a atorvastatina cálcica pertence à classe II no sistema de classificação biofarmacêutica, e que a velocidade de absorção estará limitada pela velocidade de dissolução do fármaco (WU; BENET, 2008; AMIDON et al., 1995), os resultados sugerem uma possível diferença de biodisponibilidade, por exemplo, entre as formas VIII e I, representadas nas formulações 4 e 2, respectivamente.

4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que as diferentes formas polimórficas da atorvastatina cálcica avaliadas (amorfa e formas I, VI e VIII) influenciaram o perfil de

liberação do fármaco a partir da formulação proposta. A formulação 4, preparada com a forma VIII, apresentou o melhor perfil de dissolução, seguida pelas formulações 1, 3 e 2, que continham as formas amorfa, VI e I respectivamente.

Uma vez que a atorvastatina cálcica apresenta absorção limitada à velocidade de dissolução, especial atenção deve ser dada na definição da forma cristalina para o desenvolvimento de formulações sólidas de atorvastatina cálcica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIDOM, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. The theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, p.413-420, 1995.

ANTONIO, S.G. **Aplicação da difração de raios x por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos**. Araraquara, 2010. 161p. Tese de Doutorado – Instituto de Química - Universidade Estadual Paulista.

ATHYROS, V.G.; MIKHAILIDIS, D.P.; PAPAGEORGIOU, A.A.; BOULOUKOS, V.I.; PEHLIVANIDIS, A.N.; SYMEONIDIS, A.N.; KAKAFIKA, A.I.; PASKALOPOULOU, S.S.; ELISAF, N. Effect of statins and aspirin alone and in combination on clinical outcome in dyslipidaemic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREACE study. **Platelets**, v.16, p.65-71, 2005.

BRITTAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate. In: BRITTAIN, H.G., ed. **Polymorphism in pharmaceutical solids**. New York: Marcel Dekker, 1999. cap.7, p.280-325. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.95).

CAMPO, V.L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v.30, n.2, p.425-430, 2007.

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical preformulation and formulation**: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. New York: Informa Healthcare, 2009. cap.11, p.367-430.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. cap.5, p.V.1.1.2.

GARDNER, C.R.; WALSH, C.T.; ALMARSSON, O. Drugs as materials: valuing physical form in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.3, p.926-934, 2004.

HILFIKER, R.; BLATTER, F.; RAUMER, M.V. Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. In: HILFIKER, R., ed. **Polymorphism in the pharmaceutical industry**. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2006. cap.1, p.1-19.

HOWARD, L. Fluvastatin and Atorvastatin: a comparison of patent protection (Part.2). **Journal of Generic Medicines**, v.5, p.85-90, 2007.

MAGALHÃES, L.B.N.C. Drogas para uso em dislipidemias. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. cap.67, p.685-691.

MAHLEY, R.W.; BERSOT, T.P. Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L.; GOODMAN, L.S.; GILMAN, A., eds. **GOODMAN & GILMAN as bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2007. cap.35, p.837-868.

MARTINDALE the complete drug reference. 36.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. p.1218-1219.

PDR Physicians' Desk Reference. 61.ed. Montvale: Thomson PDR, 2007. p.2483.

REDDY, B.S.; WANG, C.X.; KONG, A.-N.; KHOR, T.O.; ZHENG, X.; STEELE, V.E.; KOPELOVICH, L.; RAO, C.V. Prevention of azoxymethane-induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatina, aspirin, and celecoxib in F 344 rats. **Cancer Research**, v.66, p.4542-4546, 2006.

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S.C. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 5.ed. London: Pharmaceutical Press, 2006. p.132-135.

SHETE, G.; PURI, V.; KUMAR, L.; BANSAL, A.K. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. **AAPS PharmSciTech**, v.11, p.598-609, 2010.

SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a pratical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, p.335-347, 2004.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, 2000. Disponível em: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf. Acesso em: 1 abr. 2010.

UNITED States Pharmacopeia: USP 31. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2008. v.1.

WALD, N.J.; LAW, M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. **BMJ [British Medical Journal]**, v.326, p.1419-1423, 2003.

WU, C.Y.; BENET, L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. **Pharmaceutical Research**, v.22, p.11-23, 2005.