

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Desenvolvimento de formulações de comprimidos de
pronta liberação contendo alopurinol 300 mg**

Patricia de Oliveira França

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2003

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE
COMPRIMIDOS DE PRONTA LIBERAÇÃO CONTENDO
ALOPURINOL 300 MG

Patricia de Oliveira França

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2003

17720

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005638

Ficha Catalográfica

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

França, Patrícia de Oliveira
F814d Desenvolvimento de formulações de comprimidos de pronta
liberação contendo alopurinol 300mg / Patrícia de Oliveira
França. -- São Paulo, 2003.
93p.

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

1. Farmacotécnica 2. Dissolução : Comprimidos :
Farmacotécnica 3. Agentes antigotosos I. T. II. Ferraz,
Humberto Gomes, orientador.

615.4 CDD

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Patricia de Oliveira França

**Desenvolvimento de formulações de comprimidos de pronta
liberação contendo alopurinol 300 mg**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

Prof. Dr. Marcos Moisés Gonçalves
1º. examinador

Prof. Dr. Anil Kumar Singh
2º. examinador

São Paulo, 19 de setembro de 2003.

**Dedico este trabalho aos meus pais e irmãos
em especial a minha mãe Vera, pelo seu amor,
carinho e por achar que sempre ia dar certo
mesmo nos momentos mais difíceis.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que de alguma forma ajudaram na conclusão deste trabalho...

A luz divina ...

Ao prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz pela oportunidade oferecida, pela orientação e paciência .

A grande amiga e incentivadora, Jacqueline que me socorreu nas horas difíceis com carinho, conhecimentos, sabedoria e grande apoio emocional.

A Alexander, pelo amor, cuidado e incentivo e pela espera .

A minha irmã Magali , pela correção ortográfica

Aos colegas da farmacotécnica, Eduardo, Nilson, Letícia, Luciane, Érika, Carla, Claudinéia, Kátia, Regiane e Priscila pela amizade e grande ajuda

A Universidade Federal do Espírito Santo pela licença concedida e incentivo através do PICDT

A CAPES pela bolsa de pesquisa

Aos professores da Farmacognosia por me aceitarem no PAE

Aos secretários Bete, Benê, Elaine e Jorge pela paciência, atenção e profissionalismo com que sempre atuaram

A amiga Nádia, pela correção das referências bibliográficas

" Há pessoas que transformam o sol numa simples mancha amarela, mas há também aquelas que fazem de uma simples mancha amarela o próprio sol ."

Picasso

" Para escrever só existem duas regras: ter algo a dizer e a coragem de dizê-lo."

Oscar Wilde

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xiii
RESUMO.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO.....	4
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
3.1 Gota.....	5
3.2 Alopurinol.....	7
3.2.1 Descrição.....	7
3.2.2 Histórico e Propriedades Farmacológicas.....	9
3.2.3 Indicações e uso.....	11
3.2.4 Posologia.....	13
3.2.5 Farmacocinética.....	14
3.2.6 Reações Adversas e Precauções.....	15
3.2.7 Especialidades Farmacêuticas.....	16
3.3 Características de Solubilidade e Dissolução do Alopurinol.....	17
3.4 Alguns Efeitos dos Excipientes Sobre Formulações.....	19

4 MATERIAL E MÉTODOS.....	22
4.1 Material.....	22
4.1.1 Especialidades Farmacêuticas.....	22
4.1.2 Substância Química de Referência.....	22
4.1.3 Matérias-Primas, Reagentes e Solventes.....	23
4.1.4 Equipamentos.....	24
4.2 MÉTODOS.....	25
4.2.1 Produção das Formulações.....	25
4.2.1.1 Compressão Direta.....	25
4.2.1.2 Granulação Úmida.....	28
4.2.1.3 Revestimento.....	31
4.2.2 Ensaio Físico-Químico.....	31
4.2.2.1 Aspecto dos Comprimidos.....	31
4.2.2.2 Peso Médio.....	31
4.2.2.3 Diâmetro e Espessura.....	31
4.2.2.4 Dureza.....	32
4.2.2.5 Friabilidade.....	32
4.2.2.6 Teor de Alopurinol.....	32
4.2.2.7 Ensaio de Dissolução.....	33
4.2.2.7.1 Reta de Calibração.....	33

4.2.2.7.2 Avaliação de Interferentes no Espectro de Absorção na Região do UV.....	34
4.2.2.7.3 Teste de Dissolução.....	34
4.2.2.7.4 Perfis de Dissolução.....	35
4.2.2.7.5 Eficiência de Dissolução.....	36
4.2.2.7.6 Tratamento Estatístico.....	36
5 RESULTADOS.....	37
6 DISCUSSÃO.....	68
7 CONCLUSÃO.....	80
8 ANEXO.....	82
9 REFERÊNCIAS.....	85

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura 1: Estrutura química do alopurinol.....	8
Figura 2 : Inibição da síntese do ácido úrico pelo alopurinol.....	10
Figura 3: Esquema do processo de produção de comprimidos por compressão direta.....	26
Figura 4: Esquema do processo de produção de comprimidos por granulação úmida.....	30
Figura 5: Reta de calibração de alopurinol em HCl 0,1 N e leitura em 250 nm.....	43
Figura 6: Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação FORM4 em HCl 0,1 N.....	44
Figura 7: Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU1 em HCl 0,1 N.....	44
Figura 8: Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU3 em HCl 0,1 N.....	45
Figura 9: Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU4 em HCl 0,1 N.....	45
Figura 10: Perfis de dissolução (HCl 0,1 N) e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência), AL e GN.....	60
Figura 11: Perfis de dissolução (HCl 0,1 N) e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência) e formulações obtidas por compressão direta.....	61

LISTA DE TABELAS

TABELA	PÁGINA
Tabela 1: Planejamento estatístico das formulações de alopurinol 300 mg, obtidas por compressão direta, empregando projeto fatorial, em 2 níveis (+, -) e 2 variáveis (a, b).....	25
Tabela 2: Formulações de alopurinol 300 mg obtidas através da compressão direta, empregando o projeto fatorial.....	26
Tabela 3: Composição das formulações obtidas a partir da FORM2...	27
Tabela 4: Planejamento estatístico das formulações de alopurinol 300 mg, obtidas através da granulação úmida, empregando projeto fatorial, em 2 níveis(+, -) e 2 variáveis (a, b).....	29
Tabela 5: Formulações de alopurinol 300 mg obtidas através da granulação úmida, empregando o projeto fatorial.....	29
Tabela 6: Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução dos comprimidos de alopurinol.....	35
Tabela 7: Aspecto dos comprimidos dos produtos ZL, AL , GN e das formulações desenvolvidas.....	37
Tabela 8: Valores referentes ao peso individual (mg), média, desvio padrão(DP) e coeficiente de variação (CV %) das especialidades farmacêuticas estudadas e das formulações desenvolvidas.....	38
Tabela 9: Valores médios de dureza, diâmetro e espessura, das especialidades farmacêuticas estudadas e das formulações desenvolvidas.....	39
Tabela 10: Valores de friabilidade (%) das formulações desenvolvidas.....	40

Tabela 21: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação GRU2 na avaliação do perfil de dissolução.....	54
Tabela 22: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação GRU3 na avaliação do perfil de dissolução.....	55
Tabela 23: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação GRU4 na avaliação do perfil de dissolução.....	56
Tabela 24: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para o produto LOTE 1000 na avaliação do perfil de dissolução.....	57
Tabela 25: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para o produto LOTE R na avaliação do perfil de dissolução.....	58
Tabela 26: Média das porcentagens de alopurinol dissolvido obtida para as especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas...	59
Tabela 27: Valores de eficiência de dissolução (ED %) calculados para cada comprimido (n=12), média, desvio-padrão e coeficiente de variação das especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas.....	65
Tabela 28: Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução de cada formulação e especialidade farmacêutica estudada.....	66
Tabela 29: Comparação dos valores de eficiência de dissolução de cada formulação e especialidade farmacêutica estudada empregando-se o teste de TUKEY.....	67

Tabela 11: Valores de porcentagem dissolvida, obtidos no teste de dissolução para as especialidades farmacêuticas estudadas e formulações desenvolvidas.....	41
Tabela 12: Valores referentes ao teor de alopurinol (%), dos produtos ZL, AL e GN e das formulações desenvolvidas.....	42
Tabela 13 : Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para o produto ZL na avaliação do perfil de dissolução...	46
Tabela 14: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para o produto AL na avaliação do perfil de dissolução...	47
Tabela 15: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1 obtidos para o produto GN na avaliação do perfil de dissolução.....	48
Tabela 16: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação FORM1 na avaliação do perfil de dissolução.....	49
Tabela 17: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação FORM2 na avaliação do perfil de dissolução.....	50
Tabela 18: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação FORM3 na avaliação do perfil de dissolução.....	51
Tabela 19: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação FORM4 na avaliação do perfil de dissolução.....	52
Tabela 20: Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido em HCl 0,1N obtidos para a formulação GRU1 na avaliação do perfil de dissolução.....	53

Figura 12: Perfis de dissolução (HCl 0,1 N) e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência) e formulações obtidas por granulação úmida.....	61
Figura 13: Perfis de dissolução (HCl 0,1 N) e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência) e formulação GRU2 e lote 1000.....	62
Figura 14: Perfis de dissolução (HCl 0,1 N) e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência) e formulação GRU2 , lote 1000 e lote R.....	63
Figura 15: Perfis de dissolução das especialidades farmacêuticas testadas e das formulações produzidas.....	64

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma formulação de comprimidos de alopurinol 300 mg que apresentasse um perfil de dissolução compatível ao produto referência do mercado, Zyloric[®], comparando-se os processos de compressão direta e granulação úmida na obtenção de tais comprimidos. Ao mesmo tempo avaliou-se, sob idênticas condições e critérios, dois produtos comerciais disponíveis no mercado brasileiro, um produto similar e um genérico. Para compressão direta foram utilizados os seguintes excipientes: Microcel MC 102[®], estearato de magnésio, Aerosil[®] e Explocel[®] e para produção dos comprimidos por via úmida foram empregados: Microcel MC 101[®], Microcel MC 102[®], estearato de magnésio, Aerosil[®], Explocel[®] e lactose. Os comprimidos produzidos foram submetidos aos ensaios de peso médio, dureza, friabilidade, teste e perfil de dissolução e teor do fármaco. A eficiência de dissolução (ED) foi utilizada para um estudo comparativo entre as formulações, através da aplicação de tratamentos estatísticos (ANOVA e Tukey) para avaliar a existência ou não de diferenças significativas entre as mesmas. Os resultados indicaram que as formulações desenvolvidas por compressão direta não possibilitaram a obtenção de comprimidos com características de dureza e friabilidade adequadas. A partir dos resultados obtidos, especialmente em relação à dissolução, a formulação designada por GRU2 foi selecionada para a produção de um lote maior que, em seguida, foi revestido com Opadry II HP White[®]. As características de dissolução deste lote não se mostraram significativamente diferentes, mesmo após o revestimento.

ABSTRACT

The aim of this work was develop an allopurinol 300 mg tablet formulation with a dissolution profile compatible to reference product of Brazilian market, Zyloric[®], comparing the direct compression and wet granulation process to made this tablets. At the same time, was evaluated, in the same conditions and criteria, two commercial products: a similar and a generic. To direct compression were utilized the following excipients: Microcel MC 102[®], magnesium stearate, Aerosil[®] and Explocel[®] and to wet granulation Microcel MC 101[®], Microcel MC 102[®], magnesium estearate, Aerosil[®], Explocel[®] and lactose. The obtained tablets were submitted to the weight variation, hardness, friability, test and dissolution profile and assay tests. The dissolution efficiency (DE) was employed to a comparative study between the formulations, by a statistic treatment (ANOVA and Tukey) to evaluated significative differences. The results indicated that the direct compression method can't allow good hardness and friability characteristics and the formulation designed by GRU2 (wet granulation method) was the best and it was chosen to made a larger batch that received a Opadry II HP White[®] coated. The dissolution characteristics of it didn't exhib significative difference after the film-coated process.

1 INTRODUÇÃO

No desenvolvimento de uma forma farmacêutica é necessário considerar que raros são os fármacos administrados isoladamente. Quase sempre além deles, estão também presentes nas formulações substâncias farmacologicamente não ativas, com funções variadas e específicas, os chamados excipientes (PIFFERI *et al.* , 1999 ; LE HIR, 1995).

Existem muitas formas diferentes nas quais os fármacos podem ser veiculados. Estas são importantes para tornarem a medicação conveniente, mascarando sabores desagradáveis, facilitando a ingestão e contribuindo para a eficácia terapêutica. Dentre as diversas formas farmacêuticas disponíveis no mercado, pode-se dizer que as sólidas, em especial os comprimidos, ocupam posição de destaque (ANSEL *et al.*, 2000; BANKER E ANDERSON , 1986; OCHOA *et al.*, 2001).

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica, devido às vantagens apresentadas por essa via e pela própria forma farmacêutica. Dentre elas destacam-se a facilidade de administração, economia nas diversas etapas do processo de produção e na distribuição, além de geralmente apresentarem maior segurança na utilização (ANSEL *et al.* , 2000).

Um pré-requisito para a absorção e conseqüente resposta terapêutica de fármacos administrados na forma sólida por via oral, é a sua dissolução no trato gastrintestinal. Isto, em grande parte, pode se constituir na etapa limitante para todo o processo (LINDAHL *et al.* , 1997).

Assim, distintas especialidades farmacêuticas, contendo o mesmo fármaco, algumas vezes apresentam diferenças significativas na sua dissolução. Pode-se atribuir este fato, entre outros fatores, a diferenças nos processos de elaboração e diversidade de excipientes. Estes últimos, embora inertes sob o ponto de vista farmacológico, influenciam enormemente o processo de liberação do princípio ativo a partir de sua forma farmacêutica (FERRAZ *et al.*, 1998).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas de administração oral depende da liberação, dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas, e de sua permeabilidade através do trato gastrointestinal (TGI); sendo portanto a velocidade de dissolução no TGI um dos passos limitantes para que o fármaco seja absorvido (ABDOU, 1995; CONSIGLIERE *et al.*, 2000; MEREDITH, 1996).

Considerando-se que os ensaios *in vivo* consomem tempo para sua execução e são bastante onerosos, tornando-os impraticáveis em situações como controle de qualidade de cada lote, os estudos de dissolução *in vitro* podem ser relevantes para prever o desempenho *in vivo* do produto. Além disso, os ensaios de dissolução *in vitro* para comprimidos são usados para assegurar a qualidade intra e inter lote dos mesmos, e como guia para o desenvolvimento de novas formulações (BRASIL, 2002b; DUNNE *et al.*, 1999; UNITED STATES, 1997; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1996).

Por outro lado o alopurinol, é um agente antigotoso, ou seja, um fármaco usado no tratamento ou controle da gota, doença que se caracteriza por hiperuricemia e por episódios de artrite aguda grave. Corresponde à 4-hidroxipirazolpirimidina, sendo um isómero da hipoxantina e reduz a biossíntese de ácido úrico a partir da hipoxantina (PDR GENERICS, 1997; KAY, 1999; KATZUNG, 1995; KOROKOLVAS, 2002).

Após a regulamentação da Lei 9787/99, que instituiu os medicamentos genéricos no Brasil, tornou-se eminente o desenvolvimento de novas formulações de produtos já existentes no mercado. Estas formulações devem atender aos requisitos para os ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência, servindo de base para a produção de medicamentos genéricos (BRASIL, 1999; BRASIL, 2001; BRASIL, 2002a).

Portanto um estudo que se propõe a desenvolver uma formulação de comprimidos de alopurinol 300 mg, comparando as suas características físico-químicas, bem como, seus perfis de dissolução *in vitro* aos do produto referência do mercado(Zyloric ®) é interessante, na medida em que tal formulação torna-se candidata a medicamento genérico.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver uma formulação de comprimidos de alopurinol de 300 mg que apresentasse um perfil de dissolução *in vitro* compatível com o produto referência do mercado Zyloric[®], realizando também a comparação entre os processos de compressão direta e granulação via úmida para obtenção de tais comprimidos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 GOTA

A gota constitui uma desordem metabólica que é caracterizada pela hiperuricemia. Esta é ocasionada por um excesso de ácido úrico medido no plasma, na forma de urato monossódico, que é o produto final do metabolismo das purinas no homem. A deposição desse urato monossódico nos tecidos, particularmente nas juntas e cartilagens, leva ao diagnóstico de gota. A hiperuricemia pode ser causada por uma superprodução ou uma subexcreção do urato. Também pode ocorrer nos rins a formação de cálculos de ácido úrico (PDR GENERICS, 1997; KAY, 1999; KATZUNG, 1995).

A gota é uma doença reumática de abrangência mundial. Trata-se de uma condição que afeta mais freqüentemente homens de meia idade, com apenas, em média, 5% dos casos ocorrendo entre mulheres. A maior parte das mulheres afetadas tem um histórico familiar da doença, embora os estudos feitos em homens não detectaram um componente genético significativo (KAY, 1999).

Levantamentos feitos nos Estados Unidos e na Grã-Bretanha apontam a incidência de gota como sendo de 2,6 a 8,4 indivíduos afetados para cada 1000 adultos. Os principais fatores que predispõe a gota em homens são: história familiar, obesidade, excesso de álcool ingerido, dieta rica em purinas (carnes, fígado, língua, rins, grão de bico, ervilha, feijão, lentilha, sardinhas, anchovas, pescados, frutos do mar, etc.) e concentrações aumentadas de triglicérides (STURROCK, 2000).

No Brasil, não existem estatísticas para efeito de comparação, entretanto, sabe-se que quanto maior a ingestão de proteínas (purinas) por uma população, mais freqüente são os casos de hiperuricemia e de prováveis gotosos (GOTA E RIM, 2003).

O ataque agudo de gota ocorre em função da reação inflamatória a cristais de urato de sódio, que são depositados no tecido articular. A resposta inflamatória envolve a infiltração local de granulócitos que fagocitam os cristais de urato. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são a melhor opção para o tratamento de ataques agudos de gota, que consiste, inicialmente, em administrar altas doses destes medicamentos, as quais vão sendo reduzidas a medida que o paciente responde positivamente. A aspirina e outros salicilatos, embora sejam AINES, não são indicados para o ataque agudo de gota, uma vez que os mesmos podem aumentar as concentrações plasmáticas de urato. O alopurinol não deve ser usado no tratamento de ataques agudos de gota, porque é ineficaz e pode exarcebar ou precipitar ataques (INSEL, 1996; KATZUNG, 1995; KOROKOLVAS, 2002; MARTINDALE, 1999).

Segundo STURROCK (2000), a profilaxia a longo prazo, para evitar os ataques agudos de gota, deve ser feita com a administração de alopurinol. O início não deve se dar antes de um mês transcorrido o episódio do ataque agudo. Em pacientes idosos a dose de alopurinol deve ser mantida baixa, chegando no máximo a 100-300 mg / dia .

3.2 ALOPURINOL

3.2.1 DESCRIÇÃO

O alopurinol é um pó macio branco a esbranquiçado, com um leve odor (Farmacopéia Brasileira, 1977). Constitui uma mistura tautomérica de 1-H- pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ol e 1,5- dihidro- 4 H pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-o . É muito pouco solúvel em água e em álcool, praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter, solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos (CLARKE´S, 1986; MARTINDALE, 1999; HANSON, 1995).

Funde-se acima de 350° C e seu peso molecular é 136,11. Apresenta absorção máxima no ultravioleta em 250 nm, estando em solução de HCl 0,1 N e a 257 nm , em solução de NaOH 0,1 N. Seu pKa é de 10,2 (MERCK index, 1996).

À 105° C a estabilidade máxima do alopurinol em solução ocorre em valor de pH 3,1 a 3,4. O tempo de prateleira de uma suspensão de alopurinol a 2% formulada com valor de pH 9,5 e mantida a temperatura de 25° C foi de 5,4 anos (BENEZRA E BENNETT, 1978).

Sua fórmula molecular é $C_5H_4N_4O$ (BRITISH PHARMACOPEIA, 1999; CLARKE'S, 1986; MERCK index, 1996; Farmacopéia Brasileira, 1977 ; HANSON, 1995 ; PDR GENERICS, 1997; USP 24, 2000).

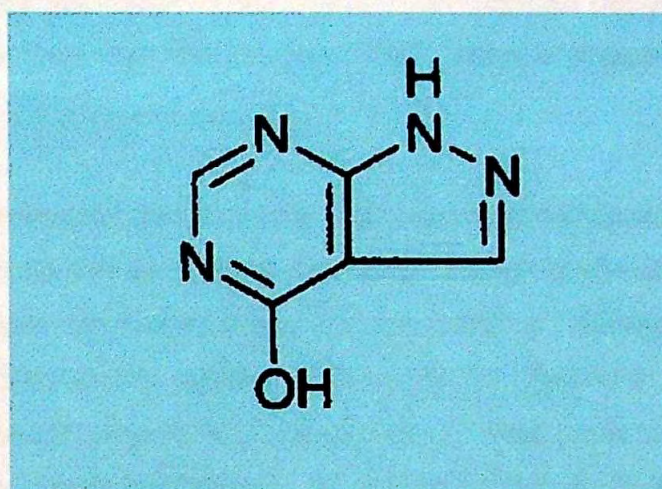


Figura 1- Estrutura química do alopurinol

3.2.2 HISTÓRICO E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Desde a antiguidade a humanidade busca meios de encontrar alívio para as dores reumáticas, gota, febres e outros distúrbios similares. O alcalóide colchicina, existente na planta *Colchicum autumnale* foi provavelmente um dos primeiros fármacos empregados para este fim. Preparações com base nesta planta eram usadas desde o século VI d.c . Foi introduzida por von Storck, em 1763, para o tratamento da gota (INSEL, 1996).

O alopurinol por sua vez, é um isômero estrutural da hipoxantina, e foi introduzido na clínica médica em 1962. Resultou de uma estratégia racional, baseada em conhecimentos de bioquímica, planejado por Hitchings e colaboradores como agente antineoplásico potencial. Observou-se porém, que carecia de atividade antimetabólica, mas mostrava-se um substrato e inibidor da xantino-oxidase (KOROKOLVAS E BURCKHALTER, 1982 ; SAMY *et al.*, 1999).

Na verdade, o alopurinol não é um analgésico, sendo que o alívio da dor surge como um efeito secundário à redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico, pela inibição das reações bioquímicas que imediatamente precedem sua formação (HANSON, 1995).

O alopurinol e seu metabólito primário, oxipurinol (aloxantina) são inibidores da xantino-oxidase, enzima responsável pela conversão de hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico (Figura 2). Por isso é tanto eficaz no tratamento de hiperuricemia primária da gota, quanto daquela decorrente de distúrbios hematológicos ou terapia antineoplásica (DICTIONARY of substances and their effects, 1999; ZANINI E OGA, 1994).

Em baixas concentrações, o alopurinol é um substrato e inibidor competitivo da enzima xantino oxidase e em concentrações mais elevadas trata-se de um inibidor não competitivo. O oxipurinol por sua vez é um inibidor não-competitivo da enzima. A formação desse composto, juntamente com sua prolongada persistência nos tecidos, é responsável por grande parte da atividade farmacológica do alopurinol (INSEL, 1996; HANSON, 1995 ; OELSCHLAGER, 1980).

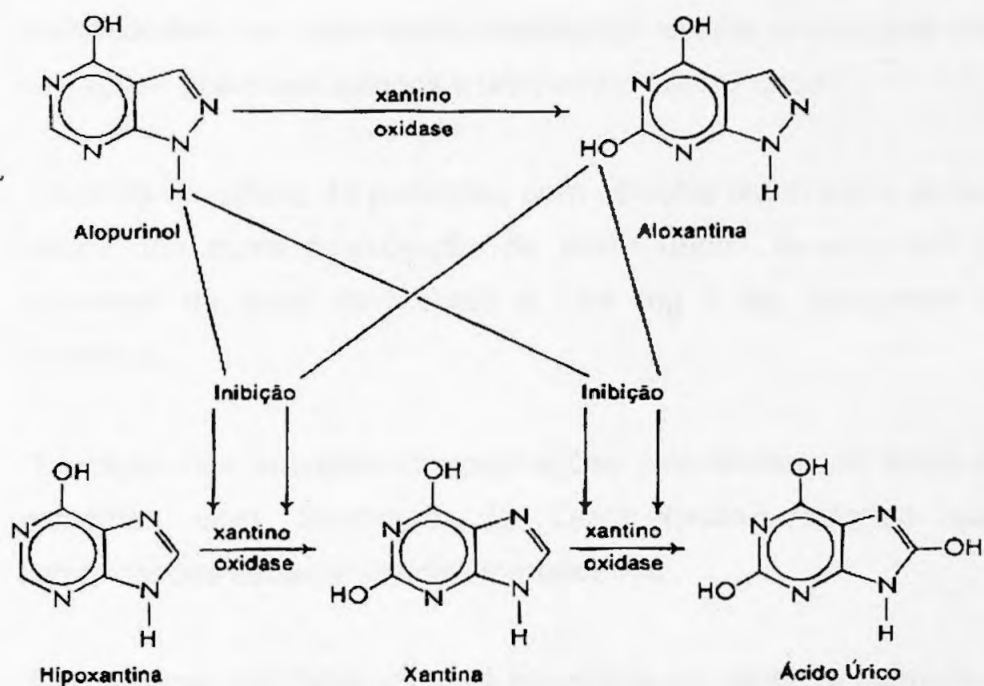


Figura 2- Inibição da síntese do ácido úrico pelo alopurinol (INSEL, 1996)

3.2.3 INDICAÇÕES E USO

O alopurinol não deve ser usado para o tratamento de ataques agudos de gota (KOROKOLVAS, 2002; MARTINDALE, 1999; PDR GENERIC, 1997), sendo indicado para :

- Controle e cuidado de pacientes com sinais e sintomas de gota primária ou secundária (ataques agudos, tofo gotoso, lesão das articulações, litíase por ácido úrico, e nefropatia);
- Controle e cuidado de pacientes com leucemia, linfoma, e outras malignidades, os quais estão recebendo terapia oncológica que causa elevações dos níveis séricos e urinários de ácido úrico ;
- Controle e cuidado de pacientes com cálculos recorrentes de oxalato de cálcio, nos quais a excreção de ácido úrico exceda 800 mg/dia (pacientes do sexo masculino) e 750 mg / dia (pacientes do sexo feminino);
- Redução das elevadas concentrações plasmáticas de ácido úrico em pacientes com Síndrome de Lesch-Nyhan, evitando assim as complicações decorrentes da hiperuricemia ;
- Em crianças com hiperuricemia associada ao câncer e quimioterapia, ou a disfunções enzimáticas;

O alopurinol também é utilizado como adjuvante no tratamento de formas refratárias de epilepsia, para prevenir lesões isquêmicas e melhorar a função cardíaca após cirurgia de revascularização coronária. Há indicação de uso no tratamento de leishmaniose cutânea (Americana) e de leishmaniose visceral (Calazar). É utilizado como adjuvante no tratamento do carcinoma de células escamosas do esôfago em fase avançada e na

síndrome da angustia respiratória em recém-natos prematuros. Em pacientes que fazem uso de quimioterapia ele pode reduzir a toxicidade devida ao fluorouracil (CLARK E SIEVEN, 1985; MARTINDALE, 1999 ; PDR GENERICS, 1997) .

Existe relato na literatura da inclusão do alopurinol na dose de 25 mg, no tratamento imunossupresivo dado a pacientes após transplante renal (TOLEDO-PEREYRA, 1988). Também CHOCAIR *et al.* (1993) constataram que ele reduz a frequência de rejeição aguda.

JOELSSON *et al.* (2001) concluíram que embora bem tolerado e seguro, o alopurinol não demonstrou ter efeito profilático da infecção ílica após proctocolectomia restaurativa em pacientes com colite ulcerativa , não devendo portanto ser utilizado com esta finalidade.

3.2.4 POSOLOGIA

A literatura recomenda iniciar o tratamento com alopurinol em adultos, administrando-se uma dose inicial de 100 mg por dia, atingindo-se uma dose de 300 mg em 3 semanas, que se mostra adequada na maioria dos pacientes (KATZUNG, 1995; KAY, 1999).

A dose de manutenção habitual para adultos é de 200 a 300 mg, para aqueles com gota leve, e de 400 a 600 mg para os pacientes com gota tofosa moderadamente grave. Doses diárias além dos 300 mg devem ser administradas em frações divididas. A dose deve ser reduzida em pacientes com disfunção renal, não devendo ser utilizado mais de 200 mg diários em pacientes com depuração de creatinina na faixa de 10 a 20 ml / min (HANSON, 1995).

No tratamento das hiperuricemias secundárias, como na prevenção da nefropatia por ácido úrico durante o tratamento vigoroso de determinadas doenças neoplásicas, é aconselhável uma dose de 600 a 800 mg diários por 2 a 3 dias, juntamente com uma ingestão hídrica alta. Nas crianças com hiperuricemia secundária e associada a processos malignos, a dose habitual é de 160 a 300 mg, dependendo da idade (MARTINDALE, 1999).

3.2.5 FARMACOCINÉTICA

O alopurinol é absorvido de forma relativamente rápida após sua ingestão oral, uma vez que cerca de 90% de uma dose única de 300 mg é absorvido no TGI e os níveis plasmáticos podem chegar a 3µg/ml de alopurinol e 6,5 µg/ml de oxipurinol, seu principal metabólito. Os picos de concentração plasmática são atingidos em 30 a 60 minutos (INSEL, 1996 ; PDR GENERICS, 1997).

O alopurinol sofre biotransformação, principalmente no fígado, sendo que cerca de 70% da dose administrada é biotransformada por efeito de primeira passagem à oxipurinol (aloxantina). Este também é um inibidor da xantina oxidase e tem uma meia vida plasmática($t_{1/2 \beta}$) de 12 a 30 horas em pacientes com função renal normal, sendo lentamente excretado pela urina pelo balanço final entre filtração glomerular e reabsorção tubular. Sua $t_{1/2 \beta}$ pode aumentar proporcionalmente à redução da filtração glomerular em pacientes com alterações da função renal. O alopurinol tem $t_{1/2 \beta}$ de aproximadamente 2 horas (INSEL, 1996 ; KAY, 1999).

Em torno de 70 % da dose administrada é excretada na urina na forma de oxipurinol, até 10 % como alopurinol e o restante da dose é excretada nas fezes. A administração prolongada pode alterar estas proporções porque o alopurinol inibe seu próprio metabolismo. O alopurinol e o oxipurinol não se ligam às proteínas plasmáticas, e foram detectados no leite materno (INSEL, 1996; KATZUNG, 1995 ; MARTINDALE, 1999).

3.2.6 REAÇÕES ADVERSAS E PRECAUÇÕES

O alopurinol causa efeitos colaterais em 3 a 5% dos pacientes, reações estas que usualmente se manifestam como hipersensibilidade, sendo as erupções cutâneas as mais comuns. Com menor freqüência podem ocorrer reações de sensibilização mais sérias incluindo lesões esfoliativas, Síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica (KAY, 1999; KATZUNG, 1995).

Outros sintomas de hipersensibilidade incluem febre e calafrios, leucopenia ou leucocitose, eosinofilia, artralgia, vasculite, que podem levar a lesões renais e hepáticas. Muitos outros efeitos colaterais foram relatados e incluem: parestesia, paralisia, neuropatia, vertigem, alteração do paladar, mal estar generalizado, alopecia, hipertensão, náusea, vômitos, dores abdominais, diarréia, cefaléia, disfunções visuais, sonolência, furunculose, hiperlipidemia, edema, uremia, hematúria, angioedema, ginecomastia, infertilidade, impotência, diabetes mellitus, coma, depressão e alterações maculares (INSEL, 1996; MARTINDALE, 1999).

O tratamento com alopurinol deve ser descontinuado imediatamente quando ocorrer " rash " cutâneo ou outra evidência de hipersensibilidade ao fármaco. Recomenda-se administrar com cautela a pacientes com insuficiência hepática ou renal , devendo a dosagem ser reduzida. Como o alopurinol pode causar sonolência , tonteira e desequilíbrio, os pacientes que estão fazendo uso dele necessitam tomar cuidado ao operar máquinas e dirigir . O alopurinol foi detectado no leite materno , e uma vez que seu efeito em recém natos não foi determinado, seu uso em mulheres em período de aleitamento deve ser feito com cautela (KATZUNG, 1995; PDR GENERICS , 1997).

3.2.7 ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

O alopurinol é comercializado no Brasil sob a forma de comprimidos revestidos contendo 100 e 300 mg do fármaco. Atualmente existem no comércio farmacêutico, além do medicamento referência Zyloric® (Laboratório Glaxo Wellcome S.A) as seguintes especialidades farmacêuticas, entre genéricos e similares (ANVISA, 2003 ; DEF 2002):

- ◆ **Produto referência** : Zyloric® (Laboratório Glaxo Wellcome S.A)
apresentação: caixa com 30 comprimidos de 100 e 300 mg

- ◆ **Produtos genéricos:**
 - Alopurinol (Laboratório EMS)**
apresentação: caixa com 8, 16 e 30 comprimidos de 300 mg ;
 - Alopurinol (Laboratório Farmaco)**
apresentação: caixa com 30 comprimidos de 300 mg ;
 - Alopurinol (Laboratório Hexal)**
apresentação: caixa com 30 comprimidos de 300 mg ;
 - Alopurinol (Laboratório Apotex)**
apresentação: caixa com 30 comprimidos de 300 mg ;

- ◆ **Produtos similares :**
 - Allopurinol (Laboratório Asta Médica)**
apresentação: caixa com 24 comprimidos de 100 mg e 16 comprimidos de 300 mg;
 - Lopurax (Laboratório Sanval)**
apresentação: caixa com 20 e 500 comprimidos de 100 mg ;
 - Uricemil (Laboratório Cristália)**
apresentação: caixa com 500 comprimidos de 100 e 300 mg ;

3.3 CARACTERÍSTICAS DE SOLUBILIDADE E DISSOLUÇÃO DO ALOPURINOL

O alopurinol é um fármaco muito pouco solúvel em água , em torno de 0,48 mg/ ml a 25° C (BUNDGAARD E JOHANSEN, 1981; CLARKE´S, 1986; MERCK index , 1996).

Constitui um sistema heterocíclico polar com fortes ligações intramoleculares de hidrogênio e limitada solubilidade em meios polares e não polares(COSTAS E CHÁVEZ, 2001).

ABDOU (1995) define dissolução como um processo pelo qual, um sólido somente com características de solubilidade razoáveis, entra em solução.

No caso de fármacos pouco solúveis como o alopurinol, a velocidade de dissolução usualmente é o passo determinante no processo de absorção, como ocorre, por exemplo, com a nifedipina (MAGGI *et al.*, 1996).

Este fato gerou a pesquisa por parte de vários autores, que vem investigando estratégias para melhorar as características de dissolução do alopurinol. Entre eles HUSSAIN E RYTTING (1976) avaliaram a melhora da solubilidade do mesmo e, por consequência, sua velocidade de dissolução e biodisponibilidade, através do preparo de pró-fármacos de solubilidade melhorada que retornassem à forma do fármaco original após dissolução. Estes autores sintetizaram a partir do alopurinol, um derivado tetrahidropirano e um derivado etilviniléter, constatando que a solubilidade de ambos foi maior que daquele fármaco. Apresentando igualmente mais rápida dissolução e adequada reconversão no fármaco de origem nas condições experimentais utilizadas.

Também BANSAL *et al.* (1981) desenvolveram estudos sobre a síntese e uso de pró-fármacos mais solúveis que se reverteriam a alopurinol após dissolução ou após absorção no TGI. Sintetizaram amostras sólidas de 1-hidroximetilalopurinol e 1,5 dihidroximetilalopurinol usando uma mistura do alopurinol com formaldeído e os derivados metilados obtidos mostraram uma solubilidade maior em água e mais rápida velocidade de dissolução, sendo convertidos rapidamente em alopurinol.

BUNDGAARD E JOHANSEN (1981), por sua vez, prepararam bases N-Mannich de alopurinol reagindo-o com formaldeído e amina, em etanol e observaram que os derivados N-aminometilados obtidos apresentaram velocidades de dissolução em HCl 0,1M bem maiores que o fármaco original e rapidamente se decomuseram em solução aquosa formando alopurinol em quantidades estequiométricas.

Alguns autores fizeram uso de métodos diversificados, além da utilização do princípio da síntese de pró-fármacos, para acelerar a dissolução e liberação do alopurinol. HAMZA E KATA (1990), prepararam dispersões sólidas deste fármaco com a etanolamida do ácido gentísico. Demonstraram que apenas as dispersões que continham alopurinol na concentração de 0,125 frações molares aumentaram a velocidade de dissolução do fármaco em HCl 0,1N, embora sua mistura com etanolamida tenha alcançado a maior velocidade de dissolução, quando comparada à dispersão sólida de ambos.

AMMAR E NAHHAS (1995), prepararam um complexo de alopurinol- β ciclodextrina e estudaram o comportamento deste complexo em relação as características de solubilidade e dissolução. A adição da β ciclodextrina aumentou a solubilidade do fármaco a temperaturas compreendidas entre 25° a 45° C. Os perfis de dissolução demonstraram um aumento na velocidade de dissolução do alopurinol na forma de complexo com a β ciclodextrina e a eficiência de dissolução (ED 0-30 min), do fármaco puro foi de 66% e do complexo 93%.

A liberação do alopurinol a partir de supositórios foi investigada por SAMY *et al.* (2000), que propuseram, como método para melhorar a solubilidade e conseqüentemente a liberação do alopurinol, o preparo de dispersões sólidas e cristalização do fármaco, usando uréia, salicilato de sódio e β ciclodextrina. Concluíram, através de experimentos *in vitro*, que as dispersões sólidas e cristalização do alopurinol, em presença de salicilato de sódio exibiram um aumento na velocidade de liberação do fármaco a partir de diferentes bases para supositórios.

3.4 ALGUNS EFEITOS DOS EXCIPIENTES SOBRE FORMULAÇÕES

Um dos aspectos mais importantes da elaboração e desenvolvimento da forma farmacêutica comprimido é, sem dúvida, a seleção dos excipientes adequados. Estes contribuem de forma notável com o desempenho do fármaco (ÇELIK, 1996; KALINKOVA, 1999).

Os modernos excipientes devem ser considerados como constituintes essenciais da forma farmacêutica e não mais produtos inertes como no passado, portanto objeto de maior atenção pelo formulador (PIFFERI *et al.*, 1999; ARMSTRONG, 1997).

A celulose microcristalina é largamente empregada como diluente para comprimidos, tanto em processos de granulação via úmida quanto em compressão direta. Além de sua ação diluente, a celulose microcristalina tem certas propriedades lubrificantes e desintegrantes, o que a torna de grande utilidade nos processos de compressão (WADE E WELLER, 1994).

A dissolução do alopurinol na forma de pó e cápsulas foi investigado em dois valores de pH e com diferentes excipientes, incluindo celulose microcristalina. A dissolução das cápsulas aumentou com a utilização da celulose microcristalina como excipiente e quando os testes foram realizados a pH 1,2 (RIVERO *et al.*, 1987).

Alguns diluentes produzem comprimidos com dureza excessiva como acontece com a sacarose e a lactose, com as quais tanto a desagregação do comprimido quanto a liberação do fármaco são lentas(CID CÁRCAMO,1981).

Também foram relatados efeitos de adsorção e complexação de alguns fármacos com diluentes . É o que foi observado para a ampicilina e amoxicilina que são adsorvidas pela celulose microcristalina usada em suspensões extemporâneas (EL-SAMALIGY *et al*, 1986).

O lubrificante é outro tipo de excipiente utilizado em formulações de comprimidos. Previne a aderência dos comprimidos na matriz e nos punções. Dentre os mais empregados destaca-se o estearato de magnésio. Foi demonstrado no entanto que ele tem um efeito adverso na ligação entre as partículas, diminuindo a resistência de comprimidos com celulose microcristalina ou outros materiais que sofrem deformação plástica sob compressão, pois forma sobre as partículas do pó um filme durante o processo de mistura que reduz a interligação entre as partículas(ZUURMAN *et al*, 1999).

Comprimidos preparados com celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal, tem resistência ligeiramente menor que os preparados com celulose microcristalina isolada, mas com resistência superior à dos comprimidos preparados com celulose microcristalina e estearato de magnésio (ROWE, 1988).

Os desintegrantes atuam por uma variedade de mecanismos dependendo do seu tipo e de outros componentes presentes no sistema. O modo de ação mais comum destes excipientes é aumentar a ação de forças de capilaridade, produzindo um influxo de água para dentro do comprimido. Os desintegrantes são geralmente menos efetivos em sistemas hidrossolúveis como a lactose, que se dissolve por baixa erosão, ao contrário dos sistemas insolúveis como o fosfato de cálcio diidratado, que leva à desintegração da forma farmacêutica (MURTHY E SELASSIE, 1993).

O Explocel[®] é um derivado modificado da celulose, considerado um super desintegrante e auxiliar na dissolução de formulações sólidas devido a sua elevada capacidade de absorção. É efetivo em baixas concentrações, traz bons resultados nas concentrações de 0,5 a 2,0% (BLANVER, 2003; WADE E WELLER, 1994).

Os aglutinantes são empregados para fornecer resistência mecânica aos comprimidos e diminuir o volume dos pós. Sua adição pode interferir com o tempo de desagregação e por consequência aumentar o tempo de dissolução. O amido, na forma de goma, conduz a produtos com velocidades de dissolução maiores que aqueles obtidos com a etilcelulose, tanto por via úmida como por via seca. A gelatina exerce efeito retardador mais acentuado na velocidade de dissolução, enquanto o PVP parece não influir na liberação dos fármacos (CONSIGLIERI *et al.*, 2000).

COLLETT E KEVESTEN (1978b), pesquisaram a dissolução de alopurinol à partir de misturas e co-precipitados com PVP (K15, K30, K90) e concluíram que os complexos do tipo formado entre PVP e o alopurinol não influenciam a velocidade de dissolução do fármaco.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

▣ Zyloric[®] _ Laboratório Glaxo Wellcome S.A

Caixa com 30 comprimidos contendo 300 mg de alopurinol

Lote analisado: 106806 ∇ . Fabricação : 04/2001; Validade: 04/2004

Esse produto foi identificado por ZL .

▣ Allopurinol[®] Boehringer _ Laboratório Asta Médica Ltda

Caixa com 16 comprimidos contendo 300 mg de alopurinol

Lote analisado: L10593 . Fabricação : 06/2001; Validade: 06/2004

Esse produto foi identificado por AL .

▣ Alopurinol Medicamento Genérico Lei 9787/99 _

Laboratório Hexal do Brasil Ltda

Caixa com 30 comprimidos contendo 300 mg de alopurinol

Lote analisado: 1272 . Fabricação : 10/2001; Validade: 10/2003

Esse produto foi identificado por GN.

4.1.2 SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA

Utilizou-se padrão de referência secundário alopurinol, fornecido por EMS Indústria Farmacêutica Ltda, lote 1981/90, pureza 99,89 % e validade até 27/08/03.

4.1.3 MATÉRIAS- PRIMAS , REAGENTES E SOLVENTES

- ♣ Alopurinol p.a . *Henrifarma*
- ♣ Aerosil[®] (dióxido de silício coloidal) malha 200 . *Galena*
- ♣ Estearato de magnésio. *Natural Pharma*
- ♣ Explocel[®] (croscarmelose sódica). *Blanver*
- ♣ Encompress[®](fosfato dicálcio diidratado)
- ♣ Microcel[®] MC –102 (celulose microcristalina 102). *Blanver*
- ♣ Microcel[®] MC –101 (celulose microcristalina 101). *Blanver*
- ♣ Lactose malha 200. *Henrifarma*
- ♣ Plasdone[®] S630 (polivinilpirrolidona / vinilacetato copolímero). *ISP*
- ♣ PEG 4000 (polietilenoglicol). *Henrifarma*
- ♣ Kolidon[®] 30 (polivinilpirrolidona). *Basf*
- ♣ Opadry II[®] HP White (polímero composto por polivinilálcool, talco, PEG 3000, dióxido de titânio e pigmentos). *Blanver*
- ♣ Ácido clorídrico p.a . *Merck*
- ♣ Hidróxido de sódio p.a . *Merck*
- ♣ Água destilada e desgaseificada obtida por aquecimento à ebulição por 30 minutos

4.1.4 EQUIPAMENTOS

- ▼ Balança analítica, Sartorius, modelo BL 2105 ;
- ▼ Balança semi-analítica, Gehaka, modelo BG 4000;
- ▼ Equipamento de dissolução Hanson Research Corp., modelo SR6;
- ▼ Centrífuga Donner, modelo CD 100;
- ▼ Espectrofotômetro Beckman Coulter, modelo DU 640;
- ▼ pHmetro Digimed, modelo DM 20;
- ▼ Banho ultrassônico Thorton, modelo T11;
- ▼ Pipetas automáticas Labsystems/ Finnpiquette® de 1,0 e 10,0 ml ;
- ▼ Máquina de comprimir excêntrica Fabbe ;
- ▼ Tamises Granutest, malha 8, malha 14, malha 28;
- ▼ Durômetro Nova Ética, modelo 298;
- ▼ Friabilômetro Ética, modelo 300;
- ▼ Paquímetro Mitutoyo;
- ▼ Estufa com circulação de ar Fabbe Primar ;
- ▼ Misturador de pós Apex – Multipex ;
- ▼ Drageadeira para revestimento Rama Cota, modelo R/D;
- ▼ Pistola Binks 460-1 ;
- ▼ Bomba peristáltica Consib ;

4.2 MÉTODOS

4.2.1 PRODUÇÃO DAS FORMULAÇÕES

4.2.1.1 Compressão direta

Empregou-se como excipientes na produção das formulações :

- Celulose microcristalina 102 (Microcel[®] MC- 102) – diluente e desagregante;
- Estearato de magnésio - lubrificante (anti-aderente) ;
- Croscarmelose sódica (Explocel[®]) - desagregante;
- Sílica gel coloidal (Aerosil[®])- deslizante;

O Projeto Fatorial (FERRAZ, 1993) foi empregado como forma de planejar estatisticamente as formulações a serem produzidas, a partir dos excipientes previamente selecionados. Os fatores incidiram sobre dois excipientes: estearato de magnésio e Explocel[®], utilizando-se dois níveis, mínimo e máximo, o que resultou em quatro formulações de comprimidos de alopurinol 300 mg, conforme demonstram as Tabelas 1 e 2.

As formulações foram designadas por : FORM1, FORM2, FORM3 e FORM4. Foi produzido, para cada formulação, um lote de 200 comprimidos.

Tabela 1– Planejamento estatístico das formulações de alopurinol 300 mg empregando projeto fatorial, em 2 níveis (+, -) e 2 variáveis (a,b).

Fatores		-	+
a	Estearato de magnésio	0,5 %	1,0 %
b	Explocel [®]	0,5 %	1,0 %

Tabela 2– Formulações de alopurinol 300 mg obtidas a partir do projeto fatorial

Fármaco e Excipientes	FORM1	FORM2	FORM3	FORM4
Alopurinol	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Microcel [®] MC- 102	230 mg	230 mg	230 mg	230 mg
Estearato de magnésio	0,5 %	1,0%	0,5 %	1,0%
Aerosil [®]	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Explocel [®]	0,5 %	0,5 %	1,0 %	1,0%

O método utilizado encontra-se esquematizado na Figura 3.

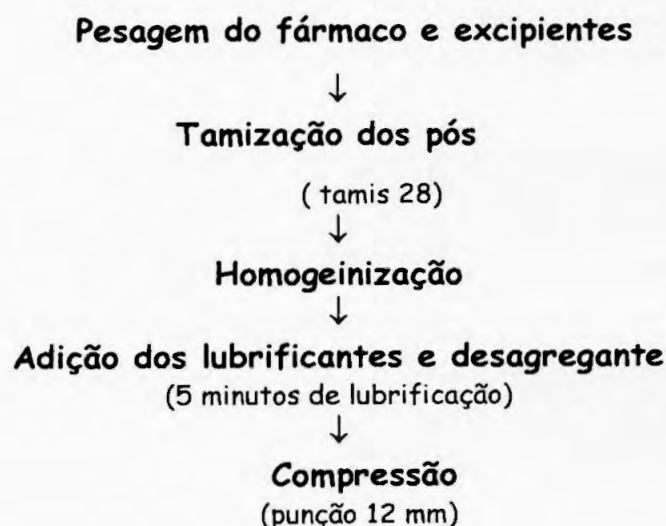


Figura 3 – Esquema do processo de produção dos comprimidos através da compressão direta .

As quatro formulações produzidas por compressão direta foram ensaiadas físico-quimicamente e a partir dos resultados obtidos com estes ensaios, selecionou-se aquela que demonstrou as características mais desejáveis, tendo-se escolhido então a FORM2. Desta forma, foram produzidas mais cinco formulações: M1, M2, M3, M4 e M5, que encontram-se descritas na Tabela 3.

Tabela 3– Composição das formulações obtidas à partir da FORM2

Excipientes	FORM2	M1	M2	M3	M4	M5
Alopurinol	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Microcel [®] MC- 101	-----	-----	-----	-----	-----	230 mg
Microcel [®] MC- 102	230 mg	230 mg	115 mg	230 mg	230 mg	-----
Estearato de magnésio	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Aerosil [®]	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	1,0%	0.5%
Explocel [®]	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
Plasdone S630 [®]	-----	5,0%	-----	-----	-----	-----
Encompress [®]	-----	-----	115 mg	-----	-----	-----
PEG 4000	-----	-----	-----	5,0%	5,0%	-----

4.2.1.2 Granulação úmida

Empregou-se o processo de granulação úmida do fármaco com solução aquosa a 10% de polivinilpirrolidona, e ulterior compressão do granulado obtido com os demais excipientes. Este processo foi esquematizado na Figura 4 , e como excipientes foram escolhidos :

- Celulose microcristalina 102 (Microcel[®] MC- 102) – diluente e desagregante;
- Celulose microcristalina 101 (Microcel[®] MC- 101) – diluente e desagregante;
- Lactose malha 200 - diluente;
- PVP –K30[®] (polivinilpirrolidona) - aglutinante;
- Estearato de magnésio - lubrificante (anti-aderente) ;
- Croscarmelose sódica (Explocel[®]) - desagregante;
- Sílica gel coloidal (Aerosil[®])- deslizante;

Novamente utilizou-se o Projeto Fatorial (FERRAZ, 1993) no planejamento estatístico das formulações produzidas, a partir dos excipientes previamente selecionados. Os fatores incidiram sobre dois excipientes, celulose microcristalina e lactose , utilizando-se dois níveis, o que resultou em mais quatro formulações diferentes de comprimidos de alopurinol 300 mg, conforme demonstram as Tabelas 4 e 5.

As formulações foram designadas por : GRU1, GRU2, GRU3 e GRU4. Foram produzidos, para cada formulação, lotes de 200 comprimidos que foram posteriormente caracterizados fisico-quimicamente.

Tabela 4– Planejamento estatístico das formulações de alopurinol 300 mg, obtidas através da granulação úmida, empregando projeto fatorial, em 2 níveis(+, -) e 2 variáveis (a,b).

Fatores		-	+
a	Celulose microcristalina(CM)	Tipo 101	Tipo 102
b	Lactose	0	115 mg

Tabela 5– Composição das formulações de alopurinol 300 mg obtidas através da granulação úmida, empregando o projeto fatorial.

Fármaco e Excipientes	GRU1	GRU2	GRU3	GRU4
Alopurinol	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Microcel [®] MC- 101	230 mg	0	115mg	0
Microcel [®] MC- 102	0	230 mg	0	115 mg
Lactose	0	0	115 mg	115 mg
Estearato de magnésio	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
Aerosil [®]	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Explocel [®]	1,0%	1,0%	1,0 %	1,0%

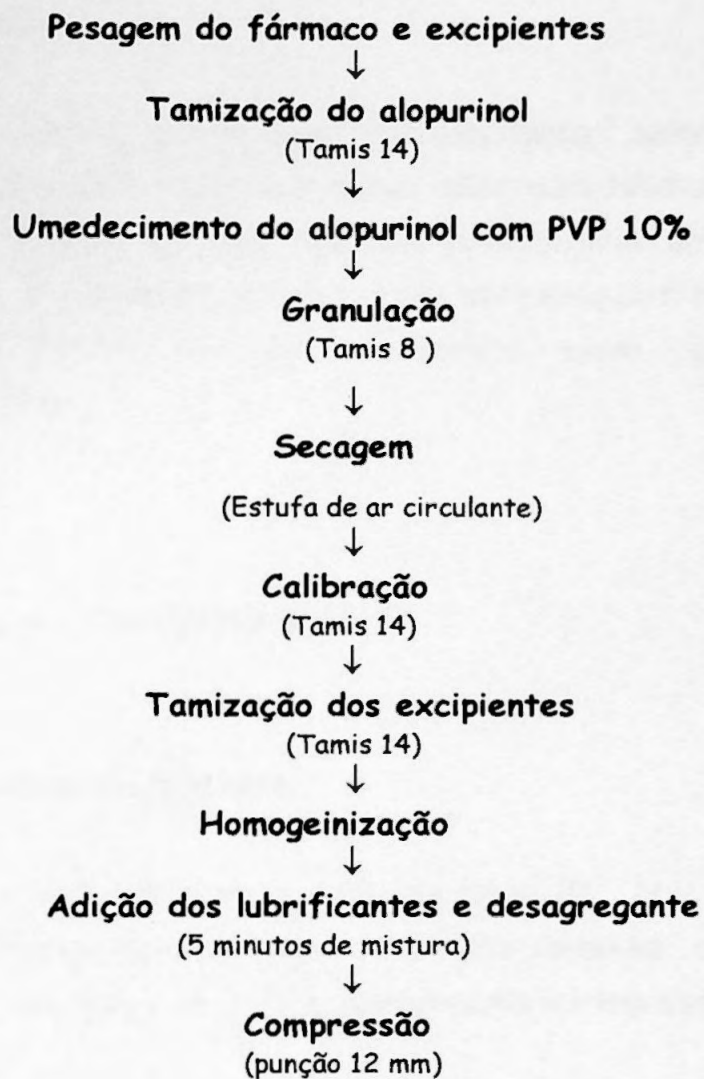


Figura 4 – Esquema do processo de produção dos comprimidos por granulação úmida .

4.2.1.3 Revestimento

Após realizados os ensaios físico-químicos, selecionou-se a formulação GRU2, para produção de um lote maior, com 1000 comprimidos.

Este lote, denominado **lote 1000** foi revestido com uma solução a 20% de **Opadry II® HP white**, polímero de revestimento com base aquosa, em drageadeira Rama Cota. Os comprimidos assim obtidos foram denominados **Lote R**.

4.2.2 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS:

4.2.2.1 Aspecto dos comprimidos

O aspecto dos comprimidos dos produtos ZL, AL, GN e das formulações desenvolvidas foi examinado, observando-se: cor, formato, presença ou não de gravações, sulcos, revestimento e integridade.

4.2.2.2 Peso médio

Determinou-se o peso médio dos comprimidos de alopurinol, das formulações desenvolvidas e as especialidades farmacêuticas. Pesando-se individualmente 20 comprimidos.

4.2.2.3 Diâmetro e espessura

Para este ensaio, utilizou-se o paquímetro Mitutoyo. Foram realizadas 10 determinações para cada formulação e também para os produtos ZL, AL e GN. Foram calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação correspondentes.

4.2.2.4 Dureza

Para este ensaio foram utilizados 10 comprimidos de cada lote das formulações produzidos e dos produtos ZL, AL e GN e a medida foi efetuada com durômetro Nova Ética modelo 298. Foi calculada a média, o coeficiente de variação e o desvio padrão correspondentes.

4.2.2.5 Friabilidade

Pesou-se com exatidão 20 comprimidos de alopurinol, dentre os produzidos, os quais foram submetidos à ação do friabilômetro Ética modelo 300 e, após efetuadas cem rotações num período de 5 minutos, calculou-se a porcentagem de perda de pó.

4.2.2.6 Teor de alopurinol

O teor de alopurinol nos comprimidos desenvolvidos e nos produtos comerciais foi determinado segundo a Farmacopéia Britânica (British Pharmacopoeia, 1999). Pesou-se e triturou-se 20 comprimidos, misturando uma quantidade equivalente à 0,1 g de alopurinol com 20 ml de NaOH 0,05 M, por 20 minutos. Em seguida foi adicionado à essa mistura, 80 ml de HCl 0,1 M, misturando-se por 10 minutos, só então completando o volume para 250 ml em balão volumétrico, com HCl 0,1 M. Filtrou-se, diluindo 10 ml do filtrado para 250 ml com HCl 0,1 M. Procedeu-se a leitura desta solução a 250 nm.

O cálculo do teor de alopurinol segue o que determina a British Pharmacopoeia 1999 , ou seja tomando 563 como o valor de A(1%,1 cm).

	Onde ,
$\frac{A_{pa}}{A_{pb}} = \frac{C_{pa}}{C_{pb}}$	A_{pa} = absorvância do padrão (0,563)
	A_{pb} = absorvância da amostra
	C_{pa} = concentração do padrão (1 mg)
	C_{pb} = concentração da amostra

4.2.2.7 Ensaios de dissolução

4.2.2.7.1 Reta de calibração

Pesou-se exatamente 100 mg do alopurinol padrão secundário transferindo-o para um balão volumétrico de 500 ml, acrescentando-se 20 ml de NaOH 0,05 M e agitou-se por 20 minutos. Em seguida, adicionou-se 80 ml de HCl 0,1 M agitando por 10 minutos. Feito isto, completou-se o volume para 500 ml com HCl 0,1 M. A partir desta solução (solução estoque), procedeu-se sucessivas diluições para obtenção de soluções com concentrações entre 4 µg/ ml e 24 µg/ ml . As absorvâncias foram lidas a 250 nm. Esta reta foi empregada nos cálculos do teste de dissolução e do perfil de dissolução.

4.2.2.7.2 Avaliação de interferentes no espectro de absorção na região do U.V

A interferência dos excipientes empregados na leitura de absorvância do fármaco a 250 nm foi avaliada através da utilização de quatro placebos. Os excipientes empregados nestes placebos foram os mesmos das formulações: FORM1, FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2, GRU3 e GRU4.

Os placebos foram submetidos as mesmas condições experimentais do ensaio de dissolução para os comprimidos, ou seja diluídos em 900 ml de HCl 0,1 N e tomada alíquota de 10 ml. Esta foi centrifugada e após diluição 1:25 com HCl 0,1N foi feita a leitura a 250 nm. Selecionou-se as formulações: FORM4, GRU1, GRU3 e GRU4, como modelo para a confecção destes placebos uma vez que nelas se encontram as maiores proporções dos excipientes .

4.2.2.7.3 Teste de dissolução

As especialidades farmacêuticas ZL, AL e GN e as formulações desenvolvidas foram submetidas ao teste de dissolução, visando à determinação da quantidade total de alopurinol dissolvida (Q), conforme especificado na monografia individual para o fármaco, da Farmacopéia Americana (USP 24, 2000), a saber :

- Meio de dissolução → HCl 0,1 N
- Volume do meio → 900 ml
- Aparato → 2 (pá) a 75 rpm
- Tempo de ensaio → 45 minutos
- Tolerância → não menos do que 75 % (Q) da quantidade descrita de $C_5H_4N_4O$ se dissolve em 45 minutos.

4.2.2.7.4 Perfis de dissolução

Os perfis de dissolução dos produtos comerciais ZL, AI e GN e das formulações desenvolvidas foram traçados utilizando-se o equipamento de dissolução Hanson Research SR6, que obedece às especificações da F.Bras.IV (1988), USP 24(2000). As condições experimentais encontram-se descritas na Tabela 6 e seguem as especificações da USP 24 (United States Pharmacopoeia, 2000).

Foram analisados 12 comprimidos de cada produto. A alíquota retirada era de 10 ml, à 3, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, sendo que para cada tomada de amostra, fazia-se a reposição com igual volume de HCl 0,1 N à cuba de dissolução. Após a centrifugação da amostra por 10 minutos, era então tomada uma alíquota de 1ml do sobrenadante e esta diluída para 25 ml em balão volumétrico com HCl 0,1 N . As leituras das absorvâncias foram efetuadas em espectrofotômetro Beckman Coulter DU640 , a 250 nm .

Para os cálculos da porcentagem de alopurinol dissolvido nas cubas de dissolução foram considerados os volumes de meio repostos em cada intervalo de tempo.

Tabela 6– Condições utilizadas para determinação do perfil de dissolução do alopurinol em comprimidos

Sistema de agitação	Aparato 2 (pá)
Velocidade	75 rpm
Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0.1 N
Volume de meio	900 ml
Alíquota retirada	10 ml
Deteccção (método)	Espectrofotometria UV (250 nm)
Tempo (amostragem)	3,5,10,15,20 e 30 minutos

4.2.2.7.5 Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução (ED) para os produtos comerciais ZL, AL e GN e formulações desenvolvidas foi calculada a partir de seus perfis de dissolução. Calculou-se a ED através da razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos 0 e 30 minutos ($ASC_{0-30 \text{ minutos}}$) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e abscissa (tempo igual a 30 minutos), sendo a ED expressa em porcentagem.

$$ED = \frac{ASC_{(0-30 \text{ min})}}{ASC_{TR}} \times 100\%$$

4.2.2.7.6. Tratamento estatístico

Os valores de eficiência de dissolução obtidos foram submetidos à análise estatística, empregando-se ANOVA e teste de TUKEY, através do software Instat, versão 2.1 (GraphPad Software).

5 RESULTADOS

Na Tabela 7 são apresentados os resultados da análise de aspecto dos comprimidos. Os resultados das determinações de peso médio dos comprimidos ensaiados são mostradas na Tabela 8.

Tabela 7- Aspecto dos comprimidos dos produtos ZL, AL , GN e das formulações desenvolvidas

PRODUTO	DESCRIÇÃO
ZL	Comprimidos de cor branca, circulares, sulcados, revestidos, de aspecto uniforme e gravados em uma das faces .
AL	Comprimidos de cor branca, oblongos, sulcados, revestidos, de aspecto uniforme e sem gravação.
GN	Comprimidos de cor branca, circulares, sulcados, revestidos, de aspecto uniforme e sem gravação
FORM1	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
FORM2	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
FORM3	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
FORM4	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
GRU1	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
GRU2	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
GRU3	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
GRU4	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
Lote 1000	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, não revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação
Lote R	Comprimidos de cor branca, planos, circulares, revestidos, sem sulcos, de aspecto uniforme, sem gravação

Tabela 8- Valores de peso individual (mg), média, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV %) dos comprimidos

Comprimidos	ZL	AL	GN	FORM1	FORM2	FORM3	FORM4	GRU1	GRU2	GRU3	GRU4	Lote R
1	539,90	436,90	519,80	530,10	535,70	520,30	538,70	548,50	549,00	532,10	538,60	560,40
2	554,60	437,40	517,10	535,10	542,30	524,30	551,80	548,10	548,20	531,90	531,80	576,00
3	539,30	436,00	519,50	533,40	536,60	521,50	538,50	535,10	556,80	530,30	531,50	555,00
4	541,80	436,50	523,70	522,40	531,70	521,90	558,40	559,80	554,50	528,80	530,80	541,20
5	541,20	435,10	508,70	532,80	540,10	525,40	553,50	543,80	552,00	533,20	532,00	566,40
6	540,20	438,50	518,50	528,00	537,60	520,50	530,20	531,50	553,30	532,20	529,20	568,30
7	542,50	434,60	523,30	522,30	524,80	521,80	555,80	534,40	552,10	529,60	534,20	564,00
8	534,10	437,00	522,40	527,00	534,20	525,20	530,60	536,60	548,50	532,40	528,90	563,00
9	534,50	436,00	518,40	529,80	530,50	524,00	530,90	542,00	553,90	530,70	533,20	552,10
10	544,20	440,00	522,30	530,00	536,90	520,30	539,80	531,60	554,30	530,40	531,90	573,40
11	533,80	441,20	519,80	530,00	525,40	520,40	531,90	546,00	540,00	532,70	529,50	567,00
12	547,90	442,00	521,60	540,40	540,20	526,40	550,40	531,20	552,60	528,80	530,00	564,80
13	533,70	436,80	515,00	541,40	536,90	524,00	552,00	533,50	551,30	529,30	528,40	571,80
14	541,30	440,20	522,80	545,70	535,80	519,50	551,80	530,70	553,40	536,80	536,60	564,20
15	546,20	434,10	528,50	526,00	533,20	515,10	548,00	544,40	552,90	533,40	533,40	558,90
16	542,20	431,70	516,30	544,50	533,70	529,70	539,60	537,20	552,00	534,40	533,30	558,60
17	547,10	431,20	524,70	543,00	523,40	520,30	553,40	548,60	555,40	535,00	526,60	574,90
18	533,60	435,20	517,20	529,00	528,10	521,80	530,90	553,80	554,40	531,70	525,90	555,70
19	548,10	438,70	520,70	541,10	541,60	521,80	533,80	554,70	555,00	533,90	531,20	559,30
20	543,70	437,60	517,70	540,40	543,50	518,40	554,70	540,20	556,10	532,00	526,70	560,90
Média	541,50	436,84	519,90	533,62	534,61	522,13	543,74	541,59	552,29	531,98	531,19	562,80
DP	5,71	2,83	4,19	7,35	5,86	3,20	10,10	8,76	3,73	2,13	3,24	8,36
CV (%)	1,05	0,65	0,81	1,38	1,10	0,61	1,86	1,62	0,68	0,40	0,61	1,49
DV+ 5%	568,58	458,62	545,89	560,30	561,34	548,24	570,93	568,67	579,91	558,58	557,75	590,94
DV- 5%	514,43	414,99	493,91	506,94	507,88	496,02	516,55	514,51	524,68	505,38	504,63	534,66

DV = Desvio percentual em relação a média , segundo a F.Bras. IV (+- 5%)

Os resultados das determinações de dureza, espessura e diâmetro dos comprimidos são mostradas na Tabela 9.

Tabela 9- Valores médios de dureza, diâmetro e espessura, de amostras de comprimidos dos produtos ZL, AL, GN e das formulações desenvolvidas.

PRODUTOS	Dureza (kgf)	DP	CV(%)	Diâmetro (mm)	DP	CV(%)	Espessura (mm)	DP	CV(%)
ZL	8,9	0,67	7,53	11,20	0,01	0,08	5,36	0,06	1,12
AL	7,5	0,71	9,47	14,94	0,05	0,34	2,88	0,04	1,39
GN	9,47	0,70	7,4	11,16	0,03	0,27	5,00	0,01	0,17
FORM1	3,95	0,44	11,13	12,17	0,01	0,08	3,52	0,01	0,28
FORM2	4,55	0,42	9,22	12,17	0,01	0,08	3,53	0,01	0,23
FORM3	2,90	0,21	7,27	12,16	0,01	0,08	3,48	0,01	0,29
FORM4	4,74	1,04	22,02	12,16	0,01	0,08	4,01	0,01	0,25
GRU1	5,36	0,34	6,34	12,16	0,01	0,08	4,09	0,04	0,98
GRU2	5,85	0,29	4,96	12,16	0,01	0,08	3,98	0,02	0,50
GRU3	6,03	0,51	8,49	12,16	0,01	0,08	3,60	0,02	0,56
GRU4	6,67	0,53	7,97	12,16	0,01	0,08	3,55	0,01	0,28
LOTE 1000	6,02	0,31	5,15	12,16	0,01	0,08	3,70	0,03	0,81
LOTE R	8,51	0,72	8,46	12,20	0,01	0,08	4,97	0,02	0,40

n = 10

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

A Tabela 10 relaciona os valores de friabilidade para as formulações desenvolvidas.

Tabela 10 – Valores de friabilidade (%) para as formulações desenvolvidas

FORMULAÇÕES	FRIABILIDADE (%)
FORM1	2,55
FORM2	2,40
FORM3	4,70
FORM4	2,44
M1	5,0
M2	1,9
M3	1,2
M4	2,1
M5	0,5
GRU1	0,88
GRU2	0,57
GRU3	1,01
GRU4	0,88

A Tabela 11 ilustra os resultados do teste de dissolução .

Tabela 11- Quantidade de alopurinol dissolvido (%) no teste de dissolução

Produtos	Cubas						Média	DP
AL	100,19	100,58	99,98	100,46	100,27	99,76	100,21	0,28
GN	103,89	102,28	102,38	104,89	106,20	107,95	104,60	2,03
FORM1	100,21	99,89	99,87	100,15	99,52	99,86	99,92	0,23
FORM2	100,16	101,21	100,38	100,13	99,96	99,89	100,29	0,44
FORM3	99,20	98,65	97,65	92,85	98,77	98,42	97,59	2,17
FORM4	95,56	89,85	96,98	95,95	98,50	97,98	95,80	2,86
GRU1	99,38	99,45	99,98	100,30	100,28	100,19	99,93	0,38
GRU2	101,29	101,45	100,01	99,97	99,89	99,64	100,38	0,71
GRU3	86,89	86,49	87,56	87,03	88,21	87,79	87,33	0,58
GRU4	83,47	82,56	82,55	81,89	84,85	84,99	83,39	1,18
LOTE 1000	99,89	99,58	100,59	101,63	99,32	99,21	100,04	0,84
LOTE R	96,97	96,89	97,02	97,10	96,59	97,00	96,93	0,16

n= 6

DP = desvio padrão

A Tabela 12 apresenta os resultados da determinação do teor de alopurinol nos comprimidos adquiridos do mercado e formulações desenvolvidas.

Tabela 12- Valores de teor de alopurinol (%) em comprimidos dos produtos ZL, AL, GN e das formulações desenvolvidas.

PRODUTOS	MÉDIA (%)	DP	CV (%)
ZL	97,89	0,36	0,37
AL	96,47	1,95	2,02
GN	98,02	0,52	0,53
FORM1	97,68	0,19	0,20
FORM2	96,87	0,46	0,48
FORM3	94,98	1,89	1,98
FORM4	98,36	0,61	0,62
GRU1	99,47	0,49	0,50
GRU2	99,75	1,18	1,20
GRU3	95,43	0,79	0,83
GRU4	95,04	0,71	0,75
LOTE 1000	98,89	0,12	0,12
LOTE R	98,66	0,13	0,13

n= 3

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

A Figura 5 apresenta a reta de calibração de alopurinol no meio de dissolução HCl 0,1 N.

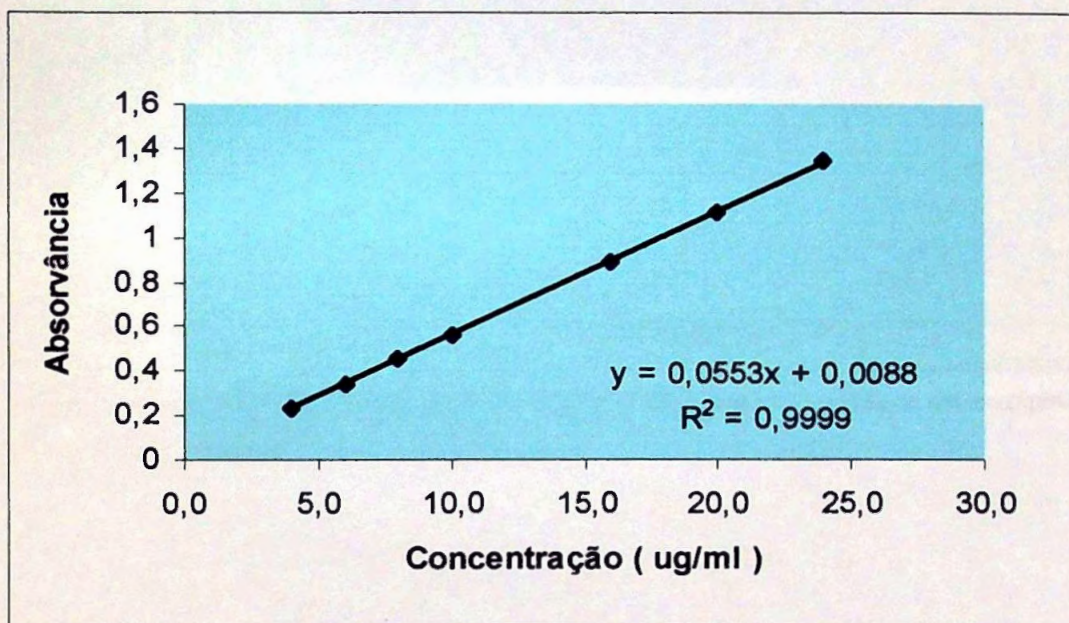


Figura 5 - Reta de calibração de alopurinol em HCl 0,1 N e $\lambda = 250$ nm .

Os espectros de absorção no UV dos excipientes que compõe as formulações FORM4, GRU1, GRU3 e GRU4 encontram-se ilustrados através das Figuras 6, 7, 8 e 9.

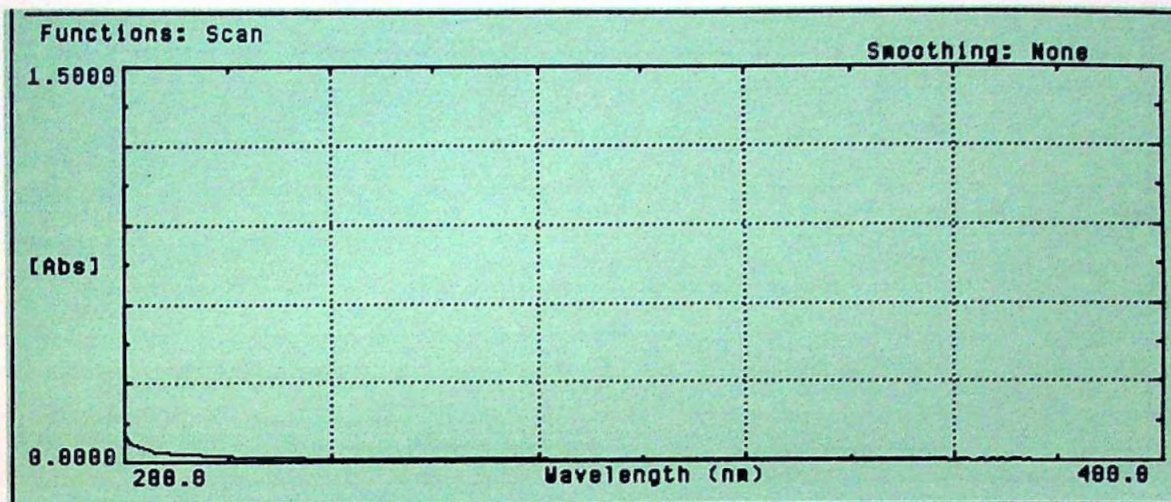


Figura 6 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação FORM4 em HCl 0.1N

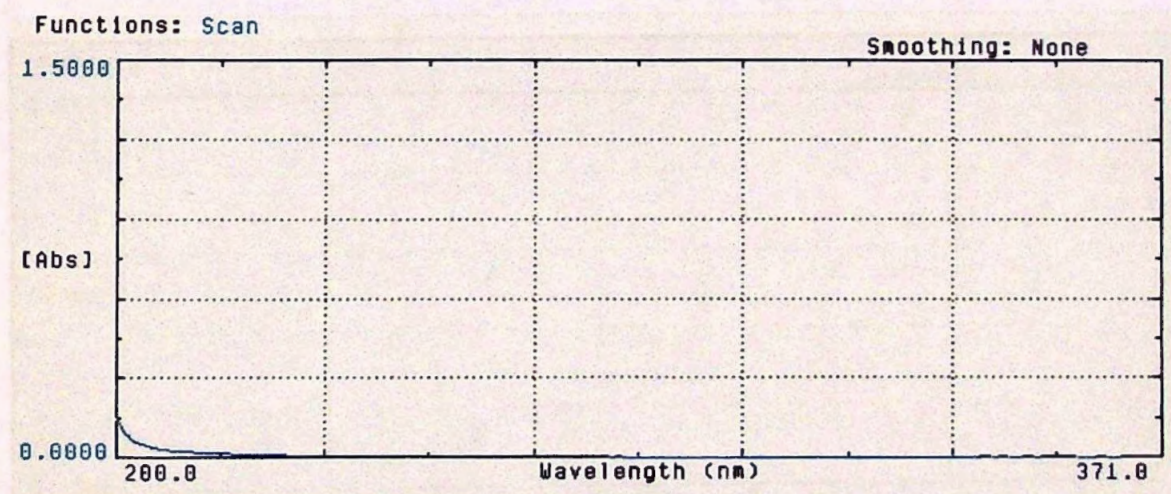


Figura 7 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU1 em HCl 0.1N

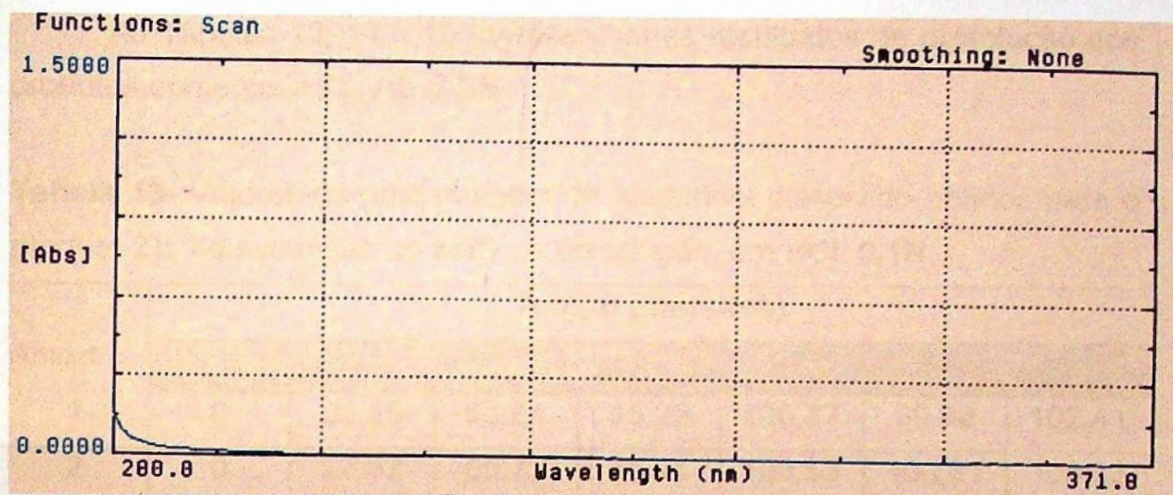


Figura 8 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU3 em HCl 0.1N

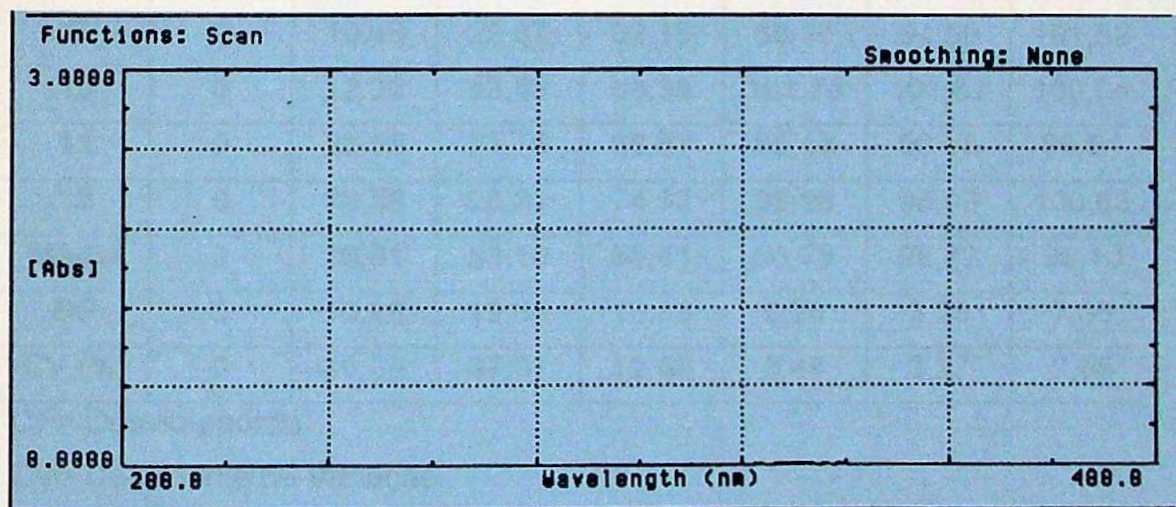


Figura 9– Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação GRU4 em HCl 0.1N

As Tabelas 13, 14 e 15 apresentam os resultados de dissolução dos produtos comerciais ZL, AL e GN .

Tabela 13- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para o produto ZL, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	26,25	65,64	95,29	100,37	99,98	102,41
2	0	27,07	60,72	98,91	103,53	103,31	103,73
3	0	44,87	85,18	96,06	102,16	100,53	84,68
4	0	30,73	51,52	83,21	98,10	98,98	82,43
5	0	42,65	61,90	80,70	89,90	91,06	93,32
6	0	39,12	75,81	97,77	99,32	100,24	100,59
7	0	21,90	61,82	85,50	95,64	98,23	101,27
8	0	19,25	43,60	78,23	91,76	98,53	91,19
9	0	10,68	22,67	62,15	86,38	94,50	101,62
10	0	12,22	53,63	83,38	101,78	101,67	100,64
11	0	23,59	27,76	88,87	95,43	99,55	90,51
12	0	23,38	26,91	74,92	96,98	98,09	100,83
Média	0	26,81	53,10	85,41	96,78	98,72	96,10
DP	0	10,96	19,68	10,83	5,26	3,23	7,38
CV (%)	0	40,89	37,07	12,68	5,44	3,27	7,68

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 14- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para o produto AL, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	92,40	95,08	96,66	96,45	96,79	85,45
2	0	89,25	93,96	97,08	96,84	97,50	91,35
3	0	86,37	89,87	95,32	99,22	96,98	99,02
4	0	75,34	94,77	97,82	100,45	100,28	99,37
5	0	91,73	99,59	99,17	99,76	98,21	99,39
6	0	89,37	95,21	99,34	99,55	99,17	99,48
7	0	79,83	52,85	98,10	100,19	99,96	97,95
8	0	94,75	97,32	98,75	93,96	96,63	96,98
9	0	84,28	92,27	97,36	92,59	92,84	98,91
10	0	94,50	94,12	97,06	99,36	97,25	100,26
11	0	84,34	95,64	96,60	97,57	97,75	98,56
12	0	92,70	97,02	98,35	96,11	95,77	100,42
Média	0	87,91	91,48	97,63	97,67	97,43	97,26
DP	0	6,06	12,41	1,18	2,55	1,99	4,43
CV (%)	0	6,89	13,57	1,21	2,61	2,04	4,55

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 15- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para o produto GN, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	13,85	34,49	90,89	103,38	107,33	107,94
2	0	22,42	50,08	95,82	105,84	108,30	106,11
3	0	11,38	26,00	82,71	95,93	102,25	106,02
4	0	20,15	49,20	89,64	97,89	105,08	107,67
5	0	32,55	64,78	90,33	99,14	97,66	104,59
6	0	21,18	49,87	89,89	101,03	101,32	101,74
7	0	16,63	37,71	80,61	96,41	98,59	106,06
8	0	26,24	54,09	97,93	103,10	101,69	104,06
9	0	42,30	66,89	94,46	98,98	101,31	99,62
10	0	11,77	31,58	80,29	94,69	101,15	104,39
11	0	31,90	66,00	97,70	101,16	101,79	104,31
12	0	19,64	40,62	78,46	92,11	97,92	102,26
Média	0	22,50	47,61	89,06	99,14	102,03	104,56
DP	0	9,34	13,83	6,98	3,99	3,39	2,45
CV (%)	0	41,50	29,04	7,83	4,02	3,32	2,34

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

As Tabelas 16, 17, 18 e 19 apresentam os resultados de dissolução das formulações desenvolvidas por compressão direta .

Tabela 16- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação FORM1, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	63,16	84,11	93,42	97,42	99,86	97,96
2	0	72,71	79,58	88,28	88,77	94,96	87,92
3	0	64,48	72,60	89,63	91,71	97,11	96,93
4	0	74,57	86,27	87,76	93,53	97,00	99,51
5	0	66,47	81,23	90,21	94,13	97,26	98,81
6	0	72,74	84,52	89,11	98,11	98,42	100,14
7	0	57,82	83,67	82,18	93,11	90,76	98,33
8	0	69,53	80,63	84,34	90,64	87,40	88,10
9	0	65,53	68,60	84,99	90,36	83,44	86,29
10	0	50,57	60,79	78,14	81,05	81,96	73,82
11	0	65,15	61,81	70,57	76,79	80,05	96,12
12	0	57,84	73,50	80,87	83,49	87,85	95,36
Média	0	65,05	77,81	83,59	89,93	91,34	93,27
DP	0	7,06	8,82	7,87	6,48	7,02	7,82
CV (%)	0	10,86	11,34	9,41	7,21	7,69	8,38

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 17-Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação FORM2, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	33,40	54,40	69,90	83,49	81,58	98,34
2	0	35,80	58,66	75,81	80,74	89,90	85,43
3	0	64,31	71,32	85,52	88,31	89,11	91,00
4	0	43,22	70,49	83,72	92,04	94,54	98,15
5	0	29,93	42,70	74,38	80,47	86,81	90,31
6	0	30,47	42,50	82,56	89,15	93,85	97,50
7	0	51,69	68,30	88,06	95,27	97,09	100,14
8	0	38,86	58,67	59,22	68,04	96,37	101,09
9	0	34,90	60,74	82,11	91,23	93,75	100,33
10	0	58,90	71,79	80,92	79,04	92,22	95,31
11	0	50,51	68,22	80,71	86,23	92,41	100,12
12	0	38,03	55,93	85,07	90,05	93,53	96,77
Média	0	42,50	60,31	79,00	85,34	91,77	96,21
DP	0	11,34	10,31	8,08	7,46	4,35	4,87
CV (%)	0	26,69	17,10	10,23	8,74	4,74	5,06

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 18- - Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação FORM3, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	68,45	77,97	84,93	87,62	88,13	93,59
2	0	67,27	76,34	86,14	90,14	92,50	97,35
3	0	70,32	79,46	87,00	90,85	90,48	93,67
4	0	59,74	69,30	78,39	75,56	87,24	84,86
5	0	62,56	65,31	70,55	78,21	85,88	92,86
6	0	65,53	68,04	75,71	81,10	85,80	90,00
7	0	67,12	60,64	86,69	84,74	80,72	81,44
8	0	58,39	72,27	88,45	72,56	82,42	88,46
9	0	55,39	63,27	68,46	73,60	88,17	86,03
10	0	87,46	92,87	89,69	95,30	96,16	98,54
11	0	79,69	86,22	88,52	69,04	68,27	7419
12	0	72,46	84,53	94,50	80,91	97,17	98,25
Média	0	67,87	74,68	83,34	81,64	86,91	89,94
DP	0	9,03	9,96	8,01	8,23	7,67	7,37
CV (%)	0	13,31	13,34	9,61	10,08	8,82	8,19

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 19-Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação FORM4, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	68,25	77,47	85,91	86,72	95,33	100,14
2	0	41,11	49,84	62,19	79,13	94,85	91,88
3	0	39,03	58,49	73,12	78,79	88,46	95,07
4	0	36,67	55,40	58,75	74,38	73,71	80,24
5	0	43,71	58,72	54,41	75,92	80,51	87,80
6	0	57,82	76,10	92,62	98,91	100,59	103,25
7	0	36,18	54,73	64,63	69,44	72,03	77,75
8	0	50,71	71,05	89,16	95,17	96,61	100,32
9	0	44,97	61,15	82,82	94,67	88,99	95,18
10	0	48,66	61,38	68,62	75,83	77,42	83,05
11	0	57,46	60,26	91,58	95,01	98,13	95,21
12	0	39,44	61,48	92,26	96,89	97,37	93,41
Média	0	47,00	62,23	78,01	85,07	88,67	91,94
DP	0	9,95	8,47	12,56	10,57	10,21	8,16
CV (%)	0	21,16	13,61	16,10	12,43	11,52	8,88

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

As Tabelas 20, 21, 22, 23, 24 e 25 apresentam os resultados de dissolução das formulações desenvolvidas por granulação via úmida .

Tabela 20- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação GRU1, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	61,1	74,42	83,14	89,47	89,71	93,54
2	0	61,00	73,49	83,58	91,19	82,31	95,23
3	0	61,97	76,95	86,56	94,15	93,78	97,51
4	0	60,16	75,04	87,60	89,03	91,16	94,89
5	0	56,45	71,14	84,97	88,75	91,12	95,73
6	0	46,52	59,03	71,08	78,64	81,20	86,76
7	0	59,17	76,01	88,93	96,02	97,10	99,36
8	0	61,17	77,27	85,03	91,67	93,45	97,15
9	0	70,32	79,76	89,65	95,25	96,08	100,29
10	0	53,82	64,07	85,73	92,00	93,05	96,85
11	0	64,26	85,04	94,11	99,78	104,00	106,26
12	0	68,86	79,17	86,75	94,78	95,11	99,41
Média	0	60,39	74,28	85,59	91,73	93,17	96,92
DP	0	6,07	6,69	5,23	5,03	5,08	4,42
CV (%)	0	10,05	9,00	6,11	5,49	5,45	4,56

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 21- Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação GRU2, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	53,83	68,82	79,29	84,00	89,79	94,50
2	0	52,83	82,87	80,80	83,51	86,92	88,57
3	0	62,22	72,64	82,34	87,44	88,42	94,51
4	0	54,58	64,61	75,94	83,55	84,53	92,78
5	0	50,87	60,70	74,12	83,20	86,53	89,75
6	0	39,89	59,71	81,09	87,70	91,87	93,66
7	0	48,44	67,59	75,88	80,69	88,66	94,37
8	0	56,65	69,97	84,02	91,36	96,18	96,40
9	0	53,19	71,74	86,58	90,67	93,32	99,29
10	0	50,07	80,00	81,97	92,02	91,43	95,45
11	0	66,06	75,87	86,71	91,54	93,98	101,36
12	0	59,96	68,94	81,63	86,58	91,56	96,24
Média	0	54,05	68,62	80,86	86,86	90,27	94,74
DP	0	6,83	6,05	4,02	3,89	3,41	3,54
CV (%)	0	12,64	8,81	4,98	4,48	3,78	3,74

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 22- - Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação GRU3, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	45,24	55,48	67,27	69,57	70,49	73,74
2	0	48,54	59,45	63,42	69,81	74,89	77,17
3	0	44,77	54,07	69,11	71,03	77,36	81,88
4	0	59,09	68,73	73,29	78,30	79,89	83,48
5	0	48,53	58,25	62,39	70,38	74,45	78,83
6	0	48,91	58,78	71,32	72,53	75,46	79,55
7	0	46,65	64,09	71,99	75,11	76,72	78,35
8	0	45,53	61,92	71,93	77,11	80,48	86,04
9	0	57,50	67,89	76,93	80,53	83,45	87,76
10	0	54,45	66,08	75,13	78,85	79,16	84,06
11	0	51,60	64,36	74,08	78,22	79,51	84,58
12	0	49,96	70,44	73,20	76,55	81,16	83,11
Média	0	50,07	62,46	70,84	74,83	77,75	81,55
DP	0	4,55	5,10	4,31	3,80	3,41	3,90
CV (%)	0	9,08	8,16	6,08	5,07	4,38	4,78

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 23- - Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para a formulação GRU4, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	41,62	51,66	63,76	68,88	72,82	76,41
2	0	47,28	59,01	69,49	74,33	76,52	80,51
3	0	51,01	58,89	69,60	74,47	76,61	80,55
4	0	43,89	47,83	59,54	67,67	68,45	72,15
5	0	43,52	52,26	66,01	68,44	74,13	77,46
6	0	40,82	45,71	52,68	59,40	64,79	75,70
7	0	44,31	58,49	67,47	74,51	75,38	81,85
8	0	40,46	62,77	69,17	74,48	75,32	82,02
9	0	44,72	56,56	70,10	75,86	80,77	83,58
10	0	45,57	58,23	64,70	69,49	76,33	82,83
11	0	39,91	50,84	64,67	71,92	77,72	82,59
12	0	44,01	57,97	67,58	73,86	76,57	82,65
Média	0	43,93	55,02	65,40	71,11	74,62	79,86
DP	0	3,13	5,21	5,04	4,66	4,27	3,59
CV (%)	0	7,14	9,47	7,71	6,55	5,73	4,50

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 24 - Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido obtidos para o produto LOTE 1000, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	56,64	66,06	74,35	78,38	83,20	97,48
2	0	54,82	75,27	89,15	95,82	99,46	97,84
3	0	67,38	79,80	85,37	91,80	95,65	96,77
4	0	54,18	72,28	86,05	89,21	91,41	96,90
5	0	51,94	56,68	66,03	73,11	84,72	92,86
6	0	54,52	77,36	85,82	90,19	92,82	96,82
7	0	52,54	65,57	75,00	84,88	85,83	90,83
8	0	50,51	63,82	81,04	84,80	85,89	90,38
9	0	53,38	71,24	83,92	88,20	91,30	93,92
10	0	54,13	67,40	78,80	85,22	88,75	91,39
11	0	54,36	68,04	74,25	81,77	89,63	93,30
12	0	51,60	62,19	70,53	77,69	82,60	97,36
Média	0	54,67	68,81	79,19	85,09	89,27	94,65
DP	0	4,33	6,67	7,18	6,52	5,15	2,84
CV (%)	0	7,92	9,70	9,07	7,66	5,77	3,00

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

Tabela 25 - Valores de porcentagem de alopurinol dissolvido para o produto LOTE R, na avaliação do perfil de dissolução, em HCl 0,1N

Amostra	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
1	0	39,62	65,38	77,84	81,72	83,50	87,41
2	0	59,35	70,04	78,49	80,53	85,47	86,67
3	0	59,19	70,50	79,23	80,63	85,03	88,10
4	0	61,65	70,41	79,01	82,33	86,93	92,47
5	0	39,87	65,45	74,67	79,57	82,81	88,19
6	0	35,99	52,83	69,09	78,41	81,21	86,17
7	0	50,71	68,24	74,82	82,88	84,16	89,13
8	0	24,48	55,67	73,60	77,70	82,48	86,73
9	0	30,57	64,15	75,94	84,92	86,08	92,55
10	0	30,04	63,68	78,22	85,43	89,66	93,76
11	0	22,93	58,97	77,36	83,85	88,69	92,02
12	0	58,68	68,15	80,65	86,17	87,71	92,92
Média	0	42,76	64,46	76,58	82,01	85,31	89,68
DP	0	14,52	5,85	3,16	2,75	2,61	2,84
CV (%)	0	33,97	9,07	4,13	3,36	3,06	3,17

DP= Desvio-padrão

CV= Coeficiente de Variação

A Tabela 26 apresenta a média das porcentagens de alopurinol dissolvido, obtido através dos ensaios de dissolução das especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas .

Tabela 26- Média das Porcentagens de alopurinol dissolvido obtido para as especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas

Produto	Tempo (minutos)						
	0	3	5	10	15	20	30
ZL	0	26,81	53,10	85,41	96,78	98,72	96,10
AL	0	87,91	91,48	97,63	97,67	97,43	97,26
GN	0	22,50	47,61	89,06	99,14	102,03	104,56
FORM1	0	65,05	77,81	83,59	89,93	91,34	93,27
FORM2	0	42,50	60,31	79,00	85,34	91,77	96,21
FORM3	0	67,87	74,68	83,34	81,64	86,91	89,94
FORM4	0	47,00	62,23	78,01	85,07	88,67	91,94
GRU1	0	60,39	74,28	85,59	91,73	93,17	96,92
GRU2	0	54,05	68,62	80,86	86,86	90,27	94,74
GRU3	0	50,07	62,46	70,84	74,83	77,75	81,55
GRU4	0	43,93	55,02	65,40	71,11	74,62	79,86
Lote1000	0	54,67	68,81	79,19	85,09	89,27	94,65
Lote R	0	42,76	64,46	76,58	82,01	85,31	89,68

n= 12

As Figuras 10, 11, 12 apresentam os perfis de dissolução dos produtos referência (ZL) e especialidades farmacêuticas; produto referência (ZL) e formulações obtidas por compressão direta; produto referência (ZL) e formulações obtidas por granulação úmida, respectivamente.

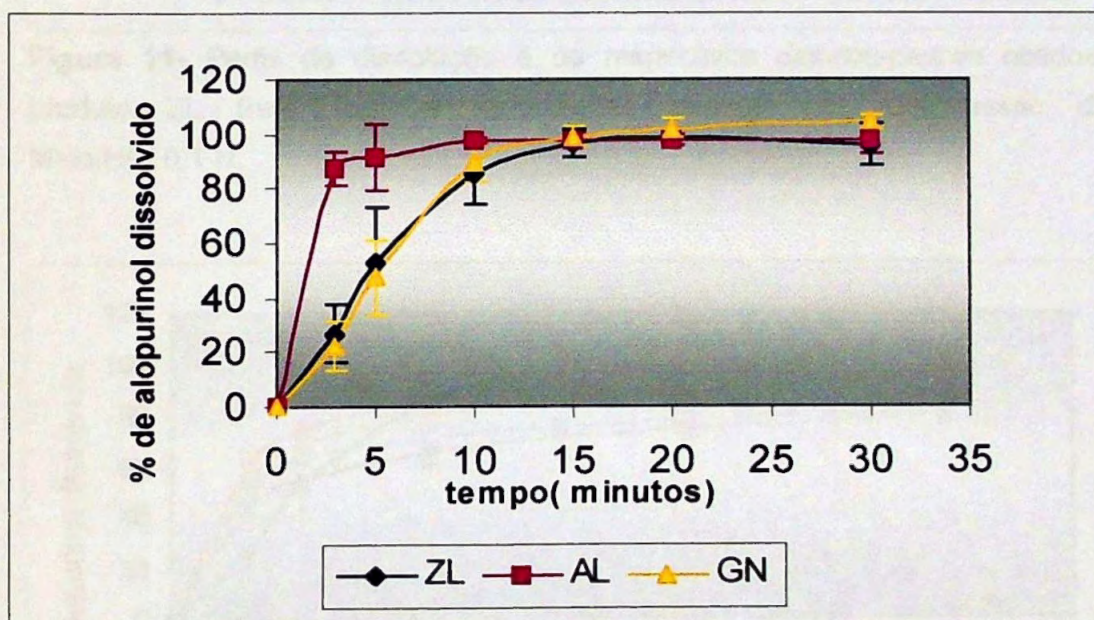


Figura 10- Perfis de dissolução e respectivos desvios-padrão, dos produtos ZL (referência), AL e GN. Meio : HCl 0,1 N.

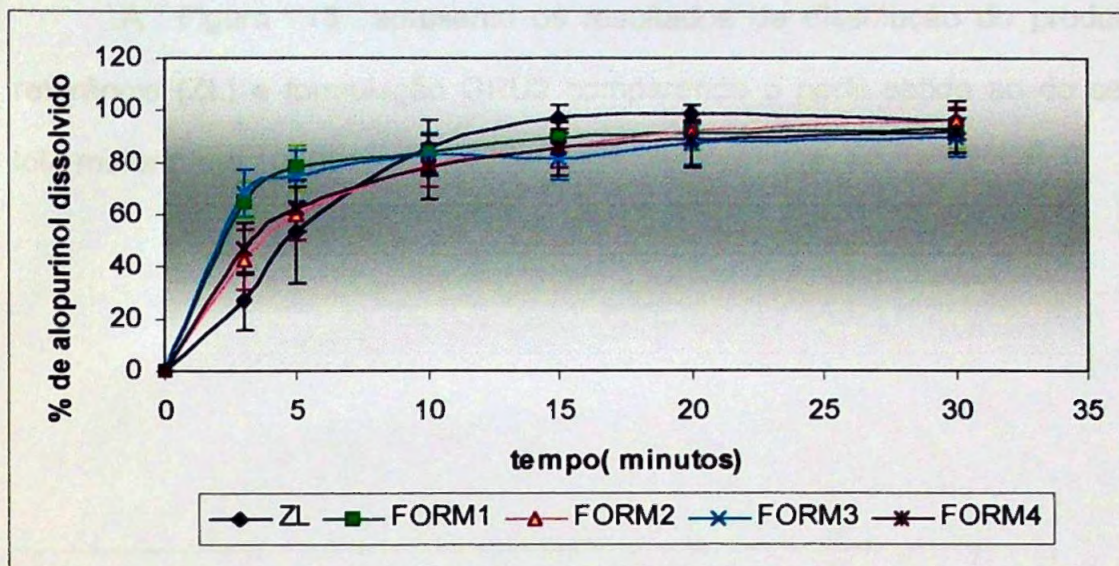


Figura 11- Perfis de dissolução e os respectivos desvios-padrão obtidos, do produto ZL (referência) e formulações obtidas por compressão direta. Meio: HCl 0,1 N.

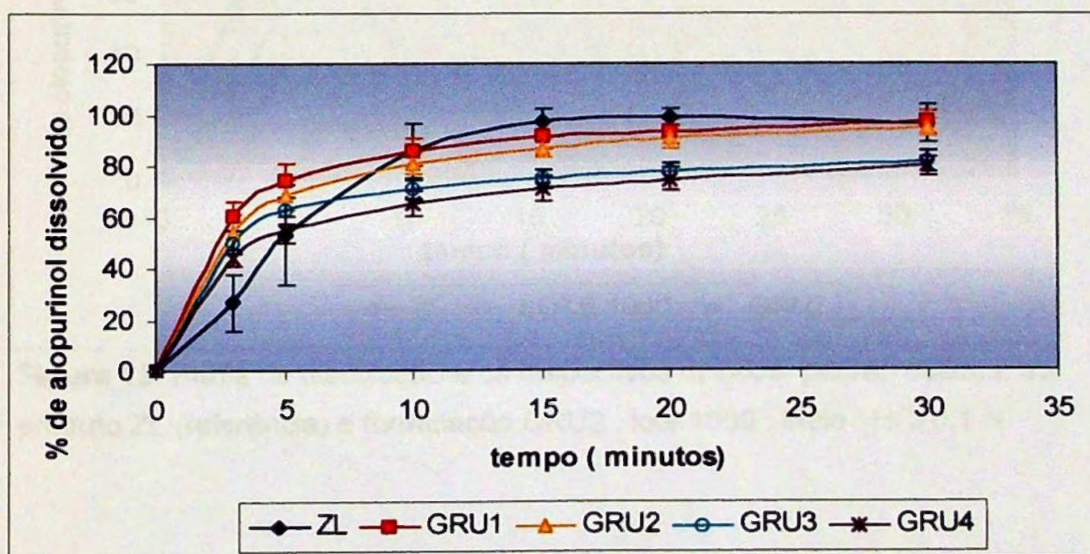


Figura 12- Perfis de dissolução e os respectivos desvios-padrão, do produto ZL (referência) e formulações obtidas por granulação úmida. Meio : HCl 0,1 N.

A Figura 13 apresenta os resultados de dissolução do produto referência (ZL) e formulação GRU2 comparando o perfil obtido ao do seu lote maior (lote 1000).

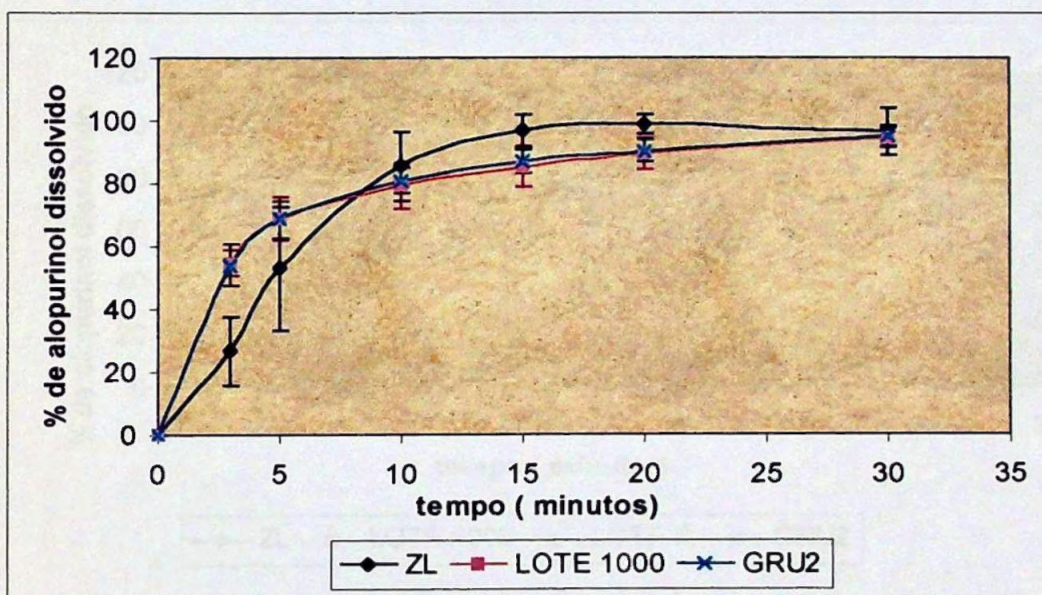


Figura 13- Perfis de dissolução e os respectivos desvios- padrão obtidos, do produto ZL (referência) e formulação GRU2 , lote 1000 . Meio : HCl 0,1 N.

A Figura 14 apresenta os resultados de dissolução do produto referência (ZL) e formulação GRU2 comparando o perfil obtido ao do seu lote maior (lote 1000) antes e após o revestimento (loteR).

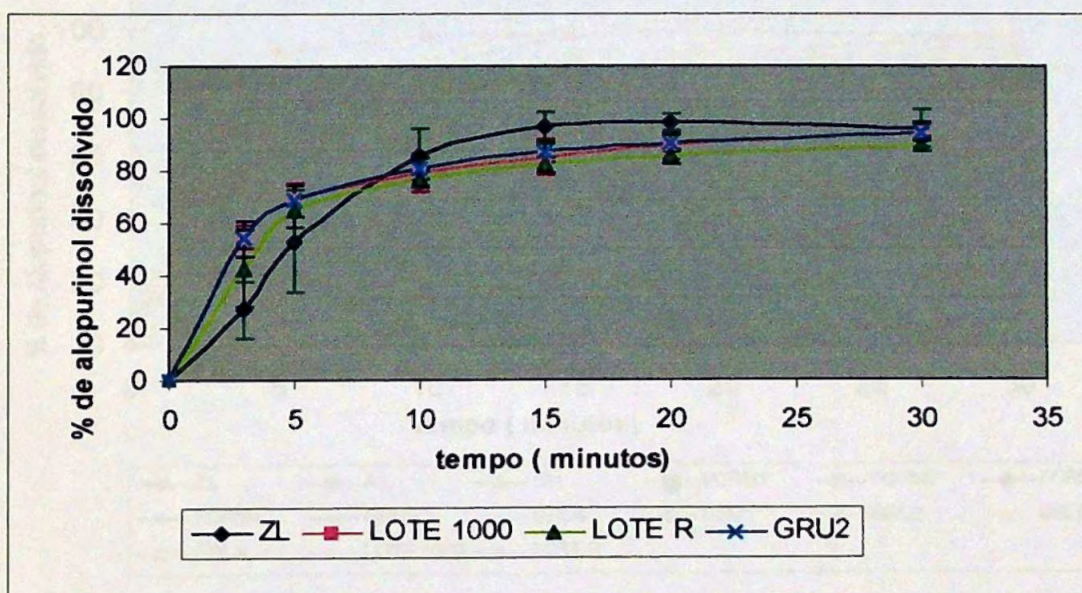


Figura 14 - Perfis de dissolução e os respectivos desvios- padrão obtidos, do produto ZL (referência) e formulação GRU2 , lote 1000 e lote R . Meio: HCl 0,1N.

A Figura 15 apresenta o perfil de dissolução das especialidades farmacêuticas e de todas as formulações desenvolvidas. A Tabela 27 apresenta os resultados referentes à eficiência de dissolução (ED) calculados para as especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas.

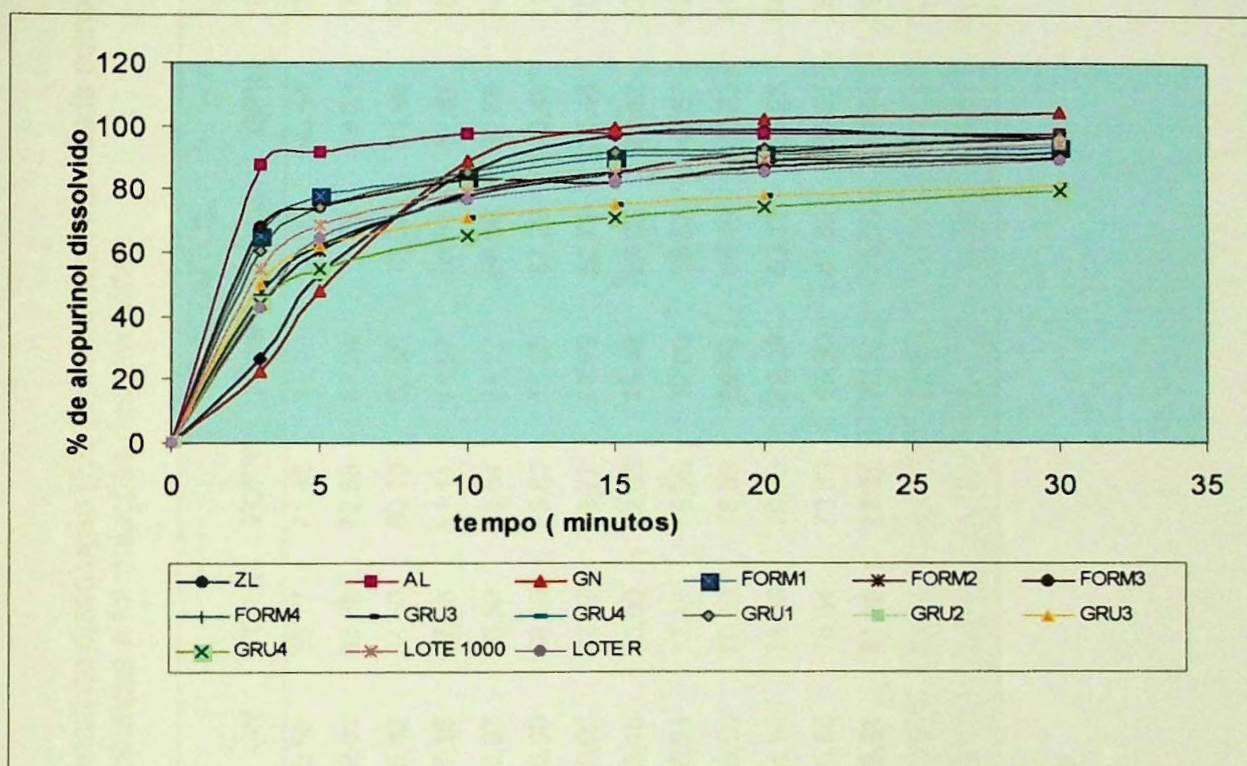


Figura 15- Perfis de dissolução traçados a partir da média das 12 cubas de dissolução testadas para as especialidades farmacêuticas: ZL (referência), AL e GN; para as formulações obtidas por compressão direta FORM1, FORM2, FORM3, FORM4 ; para as formulações obtidas por granulação úmida GRU1, GRU2, GRU3, GRU4, Lote1000 e Lote R.

Tabela 27- Valores de eficiência de dissolução (ED %) calculados para cada comprimido (n=12), média , DP e CV das especialidades farmacêuticas e formulações desenvolvidas.

PRODUTOS												
ZL	AL	GN	FORM1	FORM2	FORM3	FORM4	GRU1	GRU2	GRU3	GRU4	LOTER	
1	84,06	89,42	78,66	88,17	71,48	81,19	84,00	80,56	77,23	62,96	62,54	72,97
2	84,16	90,32	82,01	83,25	72,63	83,24	71,82	79,23	77,94	64,77	67,34	75,43
3	85,47	90,85	75,42	84,50	80,10	83,00	73,35	83,96	79,82	66,38	67,71	75,74
4	77,27	91,87	77,16	87,33	81,11	74,67	63,51	81,81	75,26	72,09	59,58	77,39
5	77,53	93,54	82,93	86,52	73,54	74,57	66,98	80,69	74,13	64,47	62,57	72,07
6	86,62	93,08	80,90	88,40	75,83	75,98	87,29	70,48	81,17	67,03	56,23	68,41
7	80,45	87,15	76,60	82,87	83,77	74,99	62,71	85,46	75,91	68,12	66,67	74,37
8	74,85	91,69	83,15	80,90	72,05	75,48	84,06	83,12	82,23	70,32	67,14	68,83
9	68,58	89,14	85,24	77,11	78,99	72,05	78,57	46,67	82,22	74,44	68,77	76,29
10	79,51	92,57	75,50	70,63	78,88	89,42	68,49	80,89	81,27	71,71	65,84	75,25
11	75,89	91,41	84,98	73,23	79,76	72,39	83,32	89,26	84,23	71,17	65,22	73,17
12	74,93	92,06	75,95	78,64	78,39	85,80	81,90	85,58	79,84	71,48	66,92	78,06
Média	79,11	91,09	79,88	81,80	77,21	78,57	75,50	78,98	79,27	68,75	64,79	74,00
DP	5,32	1,83	3,75	5,87	4,00	5,72	8,76	11,15	3,16	3,63	3,73	3,07
CV %	6,73	2,01	4,69	7,17	5,18	7,27	11,60	14,11	3,99	5,28	5,75	4,14

DP = desvio padrão

CV (%)= coeficiente de variação

As Tabelas 28 (ANOVA) e 29 (TUKEY) apresentam os tratamentos estatísticos realizados com os dados de eficiência de dissolução de cada produto estudado (dados complementares em Anexo).

Tabela 28- Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução de cada formulação e especialidade farmacêutica estudada.

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre tratamentos	11	5913,9	537,63	23,499*
Dentro dos tratamentos	132	3020,0	22,878	
Total	143	8933,8		

* Corresponde a $p < 0,0001$, considerado significativo

Tabela 29- Comparação dos valores de eficiência de dissolução de cada formulação e especialidade farmacêutica estudada, empregando-se o teste TUKEY

PRODUTO	GRUPOS HOMOGÊNIOS
ZL	GN, FORM1, FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2, LOTE R
AL	-----
GN	FORM1, FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2, LOTE R
FORM1	FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2
FORM2	FORM3, FORM4, GRU1, GRU2, LOTE R
FORM3	FORM4, GRU1, GRU2, LOTE R
FORM4	GRU2, LOTE R
GRU1	GRU2
GRU2	LOTE R
GRU3	GRU4, LOTE R
GRU4	GRU3
LOTER	ZL, GN, FORM2, FORM3, FORM4, GRU2, GRU3

6 DISCUSSÃO

O presente trabalho teve como objetivo principal a obtenção de uma formulação de comprimidos de pronta liberação contendo 300 mg de alopurinol, que apresentasse um perfil de dissolução compatível com o produto referência do mercado nacional (Zyloric®). Foram avaliados dois processos para a produção : compressão direta e granulação úmida.

Sabe-se que o primeiro é bastante adequado por oferecer vantagens consideráveis tais como: simplicidade, reduzido tempo de processo, eliminação do contato com umidade e calor (LE HIR,1995; VOIGT, 1982; WELLS, 1988).

No processo de fabricação de comprimidos por vezes é necessário incluir a granulação úmida como uma das etapas do processo. A granulação úmida possui uma série de vantagens: melhora o escoamento das partículas do pó e as características de compressão, melhora a uniformidade de conteúdo de ativos dos comprimidos e supre a necessidade da formulação de aglutinação (LIEBERMAN E LACHMAN, 1990; SANCHEZ E BUELGA, 2001).

Os comprimidos de acetazolamida por exemplo, na sua dosagem habitual de 250 mg são usualmente produzidos por granulação úmida, isto se deve a alta dosagem do fármaco, aliado ao fato do mesmo possuir fracas propriedades de compressão (MARTINO *et al.*, 2001).

No caso particular dos comprimidos de alopurinol deve-se considerar a grande quantidade de fármaco presente na formulação (300 mg) o que pode dificultar a obtenção de comprimidos pelo processo de compressão direta. Entretanto, dadas as suas vantagens sobre a granulação úmida, o seu emprego, se aplicável seria bastante interessante.

A compressão direta de pós depende em grande instância do seu sistema de cristalização, podendo dizer-se que os pós cristalizados no sistema cúbico tem largas probabilidades de serem diretamente compressíveis. Infelizmente, nenhuma relação geral que permitiria prever a compressibilidade de uma formulação baseada na natureza química e estrutura cristalina foi demonstrada (LIEBERMAN E LACHMAN, 1990).

Foram selecionados como excipientes para as formulações obtidas por compressão direta a celulose microcristalina 102 (Microcel[®] MC- 102), estearato de magnésio, croscarmelose sódica (Explocel[®]) e dióxido de silício coloidal (Aerosil[®]). As formulações foram planejadas estatisticamente através do Projeto Fatorial (FERRAZ, 1993), mantendo-se fixas as concentrações de celulose microcristalina e de Aerosil[®], variando-se apenas as concentrações de estearato de magnésio e Explocel[®]. Desta maneira quatro formulações diferentes foram geradas: FORM1, FORM2, FORM3 e FORM4 (Tabela 2).

Métodos estatísticos para delineamento experimental objetivando otimizar formulações tem sido utilizados por inúmeros autores como constatou WESTERHUIS *et al.* (1996) em seu trabalho sobre a aplicabilidade de misturas de manitol/celulose microcristalina e otimização da composição e produção de comprimidos. Também SABIR *et al.* (2001) fez uso de um projeto estatístico experimental (D- optimal), gerado por um software, para avaliar alguns parâmetros críticos no processo de compressão direta, permitindo estudar múltiplos fatores com um mínimo de experimentos.

De modo geral todas as formulações desenvolvidas originaram comprimidos de bom aspecto e com peso médio adequado. Analisando-se os resultados de variação de peso dos comprimidos de todas as formulações desenvolvidas e dos produtos comerciais ZI, AL e GN verificou-se que todos eles encontram-se dentro dos limites especificados pela F. Bras. IV onde

tolera-se não mais que duas unidades fora dos limites de aceitação para comprimidos, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens. O limite de aceitação para comprimidos acima de 250 mg é de $\pm 5\%$ em relação ao valor nominal declarado(FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).Os valores dos coeficientes de variação foram relativamente baixos, variando de 0,40 a 1,86%. O peso médio dos comprimidos revestidos (Lote R) foi acrescido de aproximadamente 1,9% do seu peso inicial, apresentando uma média de 562,80 mg, com coeficiente de variação de 1,49% (Tabela 8).

A dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Embora se tenha utilizado nas formulações desenvolvidas por compressão direta excipientes de boas características, tais como a celulose microcristalina, a qual forma comprimidos resistentes por sofrer deformação plástica durante a compressão, as formulações desenvolvidas (FORM1, FORM2, FORM3 e FORM4) em função da grande quantidade de fármaco presente não originaram comprimidos com dureza e friabilidade adequados (Tabelas 9 e 10).

Sobre os ensaios de dureza, os valores obtidos com os comprimidos das formulações FORM1 e FORM3 ficaram abaixo do especificado pela F.Bras.IV (1988) que é de no mínimo 4,5 Kgf, enquanto que para as formulações FORM2 e FORM4, os valores ficaram muito próximos do mínimo aceitável (Tabela 9). Observou-se que nas formulações FORM2 e FORM4, onde as concentrações de estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal eram de 1,0% e 0,5% respectivamente, os valores de dureza apresentaram-se maiores que os das outras duas formulações, onde estes dois excipientes foram empregados nas proporções de 0,5%(Tabela 2).

Segundo SABIR *et al.*(2001), o dióxido de silício coloidal deve ser utilizado em baixas concentrações visando aumentar o efeito lubrificante do estearato de magnésio em formulações contendo este lubrificante e celulose microcristalina. Dispôs também que a inclusão de dióxido de silício coloidal nestas formulações deve-se ao seu efeito no aumento da adesão interparticular e subseqüentemente da dureza dos comprimidos. Ainda neste artigo, constatou que nos comprimidos com maior dureza foram empregados 0,75% de estearato de magnésio e 0,3% de dióxido de silício coloidal e nos de menor dureza 1,25% de estearato de magnésio e 0,1% de dióxido de silício coloidal.

Os lubrificantes podem ter um efeito significativo sobre a dureza de um comprimido quando usados em elevadas concentrações ou quando misturados por muito tempo. Os lubrificantes irão revestir as partículas sólidas e interferir com a adesão entre elas (LIEBERMAN E LACHMAN, 1990).

Os valores de friabilidade medidos para os comprimidos de todas as formulações obtidas por compressão direta apresentaram-se acima do limite máximo de 1,5% preconizado pela F.Bras.IV (1988). Observou-se que os comprimidos das formulações, cujos ensaios de dureza mostraram valores mais baixos, foram também os que apresentaram valores mais elevados para o teste de friabilidade (Tabelas 9 e 10), o que parece indicar que em tais comprimidos a compactação e adesão das partículas de pó foram fracas e, por conseqüência baixos valores de dureza foram alcançados.

A Farmacopéia Americana (2000) recomenda para novas formulações, uma perda de pó máxima de 0,8% no teste de friabilidade. Este valor é aceitável até que sejam obtidos dados suficientes durante o acondicionamento para estender o limite a 1% .

A porosidade dos materiais a comprimir é outra questão importante a ser considerada, no que diz respeito a força de coesão entre partículas, pois quanto mais poroso for o material mais difícil se torna a coesão e menos resistente ficam os comprimidos com ele obtidos (PRISTA *et al*, 1995).

NDINDAYINO *et al.* (1999) constataram que a resistência dos comprimidos de paracetamol desenvolvidos por compressão direta reduzia-se, e a friabilidade aumentava, com o aumento da concentração do fármaco na formulação. Um valor de dureza aceitável foi alcançado com até 30% de paracetamol na formulação, mas a obtenção de comprimidos com valores de friabilidade aceitáveis só foi conseguido para as formulações com até 10% do fármaco.

Considerando-se que nenhuma das formulações propostas pelo processo de compressão direta mostrou-se viável, devido principalmente aos valores elevados de friabilidade obtidos, cinco novas formulações foram propostas a partir da FORM2 (Tabela 3). Destas, apenas a formulação M5 resultou em comprimidos com valor de friabilidade adequado (Tabela 10). No entanto, esta formulação não apresentou bom escoamento do distribuidor da máquina de compressão até a matriz, o que levou ao enchimento irregular da mesma, recorrendo-se neste caso à movimentação manual da máquina de comprimir para obtenção de comprimidos em quantidade suficiente para a execução do ensaio de friabilidade.

Nem mesmo a utilização do Plasdone S630[®] (formulação M1), Encompress[®](formulação M2), e do PEG 4000 (formulações M3 e M4) garantiu a obtenção de comprimidos menos friáveis. Tal fato levou a não execução dos demais ensaios físico-químicos para os comprimidos dessas formulações(M1, M2, M3, M4, M5) uma vez que a alta friabilidade representando baixa resistência mecânica, inviabiliza a utilização desses comprimidos, mesmo que apresentando os demais parâmetros físico-químicos adequados.

Segundo o fabricante do Plasdone S630[®], este excipiente é um excelente aglutinante para compressão direta, pois sofre deformação plástica durante a compressão, o que possibilita a obtenção de comprimidos com boa resistência mecânica (ISP, 2003). O Encompress[®] é utilizado como diluente e aglutinante em compressão direta. Produz comprimidos com friabilidade menor que 1%, desde que misturado com um segundo diluente-aglutinante como a celulose microcristalina (BOLHUIS *et al.*, 2001).

Os polietilenoglicóis também possuem propriedades aglutinantes, sendo mais empregados os PEG 4000 e 6000, que se utilizam a 20% em relação ao peso do comprimido (PRISTA *et al.*, 1995).

Para a produção dos comprimidos por granulação úmida, utilizou-se novamente o projeto fatorial (FERRAZ, 1993), incidindo, neste caso os fatores sobre a celulose microcristalina e a lactose, mantendo-se fixas as concentrações de estearato de magnésio, Aerosil[®] e Explocel[®]. Assim foram geradas quatro formulações diferentes: GRU1, GRU2, GRU3 e GRU4 (Tabelas 4 e 5).

Com relação aos ensaios de dureza e friabilidade, os comprimidos obtidos à partir destas formulações mostraram valores adequados e dentro dos limites estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira (1988). Os comprimidos da formulação GRU2, por sua vez, apresentaram a menor perda no teste de friabilidade (Tabela 10).

A composição da formulação GRU2 é praticamente idêntica à da formulação FORM2, porém naquela, a presença do PVP garantiu maior adesão entre as partículas do pó e foi empregado 1,0% de desintegrante ao invés de 0,5% utilizado em FORM2 (Tabelas 2 e 5).

O *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (1994), relata que o PVP é caracterizado pela sua viscosidade em solução aquosa, expresso em termos de um valor K que vai de 10 a 120, sendo o peso molecular aproximado do tipo K30 de 50.000. Ele é utilizado principalmente em comprimidos como aglutinante em processos de granulação via úmida.

COLLET E KESTEVEN (1978a), demonstraram que a solubilidade do alopurinol é maior em soluções de PVP do que em soluções aquosas puras.

O teor de alopurinol dos comprimidos dos lotes analisados dos produtos ZI, AL, GN e das formulações desenvolvidas encontra-se em conformidade com o preconizado pela Farmacopéia Britânica, cuja especificação é de 92,5 a 107,5% de alopurinol em relação ao valor rotulado. Os resultados da determinação de teor do fármaco basearam-se em análise espectrofotométrica (Tabela 12) e seguem a técnica descrita na Farmacopéia Britânica (BRITISH PHARMACOPEIA, 1999).

Através da análise do espectro de absorção das amostras simuladas sem o fármaco, demonstrou-se que não há interferência dos excipientes empregados na formulação com o alopurinol, no comprimento de onda utilizado no método (250 nm), quando diluídos em HCl 0,1N (Figuras 6, 7, 8 e 9).

A equação da reta, obtida a partir de leituras no comprimento de onda de 250 nm, apresentou coeficiente de correlação altamente significativo ($r^2=0,9999$), demonstrando linearidade em concentrações de 4 µg/ml a 24 µg/ml (Figura 5). Esta reta foi empregada nos cálculos do teste de dissolução e do perfil de dissolução.

Em relação ao teste de dissolução, os comprimidos analisados das especialidades farmacêuticas e das formulações desenvolvidas passaram no primeiro estágio (Tabela 11). A Farmacopéia Americana (UNITED STATES

PHARMACOPOEIA, 2000) estabelece que a aprovação no primeiro estágio do teste de dissolução, para os comprimidos de alopurinol em análise está condicionada a que cada uma das seis unidades testadas deve se dissolver no mínimo 80% ($Q + 5\%$) do valor rotulado de alopurinol por comprimido, em 45 minutos de ensaio.

De acordo com STORPITIS (1999), a utilização de perfis comparativos de dissolução, ou seja, a curva da porcentagem dissolvida do fármaco em função do tempo, justifica-se pelo fato da avaliação da dissolução do fármaco em teste de um único ponto ser considerada insuficiente no desenvolvimento farmacotécnico de um produto.

Embasado nestes dados, no presente estudo as formulações desenvolvidas tiveram seus perfis de dissolução traçados e estes comparados ao produto referência do mercado- Zyloric (ANVISA, 2003). Além disso, comparando-se os perfis de dissolução também foram avaliados um produto similar e um produto genérico ao Zyloric, disponíveis no mercado nacional.

O perfil de dissolução das formulações desenvolvidas e do produto referência (lote analisado 106806 ∇) apresentou algumas diferenças na velocidade de dissolução do fármaco. Em 10 minutos de teste, a média dissolvida de alopurinol a partir dos comprimidos do produto referência foi de 85,41% atingindo em 15 minutos 96,78%. Por sua vez para as formulações desenvolvidas, após 10 minutos de teste a média dissolvida situou-se entre 78% e 85,59%, com exceção das formulações GRU3 e GRU4, onde a média dissolvida foi de 70,84% e 65,02%, respectivamente. Em 15 minutos de teste todas as formulações desenvolvidas atingiram entre 81 e 91% de alopurinol dissolvido, com exceção das formulações GRU3 e GRU4, onde a porcentagem média obtida de fármaco dissolvido foi de 74,83% e 71,11%, respectivamente (Figuras 11 e 12).

As formulações GRU3 e GRU4, em todos os tempos de dissolução avaliados apresentaram uma porcentagem média do fármaco dissolvido inferior a das demais formulações e à do referência. Isto possivelmente se deve a presença da lactose como diluente em suas formulações (Tabela 5), pois de acordo com PRISTA *et al.* (1995), a lactose é um excelente diluente, tem poder aglutinante, origina comprimidos com bom aspecto, porém difíceis de desagregar.

O produto similar AL, apresentou perfil de dissolução relativamente diferenciado do referência, tendo exibido uma porcentagem média de alopurinol dissolvido de 87,91% já nos primeiros 3 minutos de ensaio, chegando a um máximo de 97,67% em 15 minutos. Enquanto o Zyloric[®] exibiu 26,81 % de alopurinol dissolvido em 3 minutos e atingiu o máximo de 98,72 % do fármaco dissolvido aos 20 minutos. O produto genérico mostrou perfil de dissolução semelhante ao do referência em quase todos os tempos, no entanto atingiu, aos 15 minutos de teste, 99,14% de fármaco dissolvido e ultrapassando os 100% de alopurinol dissolvido em 30 minutos de ensaio.

A formulação GRU2 foi escolhida para a produção de um lote maior de 1000 comprimidos (lote 1000). A escolha baseou-se no fato, dos comprimidos analisados desta formulação terem apresentado menor friabilidade quando comparados aos demais comprimidos, cujos perfis de dissolução se mostraram, aparentemente, mais semelhantes ao do produto referência (Figura 12).

O lote 1000 foi revestido com uma solução a 20% de Opadry II[®] HP white, polímero de revestimento com base aquosa, e o seu perfil de dissolução foi traçado, comparando-o ao dos comprimidos do mesmo lote sem revestimento, e ao produto referência. Houve uma redução das porcentagens médias de alopurinol dissolvido em todos os tempos de dissolução para o lote R, atingindo-se o máximo de 89,68% de alopurinol

dissolvido em 30 minutos, enquanto que para os comprimidos desse mesmo lote, sem o revestimento, o máximo de 94,65% foi atingido em 30 minutos (Figuras 13 e 14).

Uma ferramenta utilizada para comparar perfis de dissolução de formulações, consiste nos fatores de diferença (f_1) e similaridade (f_2), sendo estes inclusive, recomendados pela Resolução RE n.483 de 19 de março de 2002 (BRASIL, 2002b) como um dos métodos estatísticos para a comparação de perfis de dissolução obtidos em condições idênticas. Entretanto, a aplicabilidade desses fatores só é possível mediante o cumprimento de determinados critérios, dentre eles empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta e incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos (UNITED STATES, 1997).

Como o percentual de alopurinol dissolvido em 10 minutos, a partir de comprimidos de Zyloric (produto referência) foi de 85,41% (Figura 10) não foi possível calcular os parâmetros f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução.

À partir dos cálculos de ED, observou-se que o maior valor (91,09%) foi registrado para o produto AL, enquanto o produto referência ZL mostrou ED de 79,11%, e o genérico GN 79,88%. As formulações desenvolvidas apresentaram ED variando entre 64,79% (GRU4) a 81,80%(FORM1). A formulação GRU2 exibiu uma ED de 79,27% (Tabela 27).

A ED foi utilizada para um estudo comparativo entre as formulações, através da aplicação de tratamentos estatísticos (ANOVA e TUKEY) para avaliar a existência ou não de diferenças significativas.

Também FERRAZ *et al.*(1998), aplicaram o cálculo de ED na comparação entre quatro formulações diferentes de comprimidos de ampicilina, usando ANOVA para avaliar a existência ou não de diferenças

estatísticas significativas e os testes de Tukey e MSD (mínima diferença significativa) visando determinar, dentre os produtos analisados, quais eram semelhantes.

O emprego da análise de variância (ANOVA – Analysis of Variance) indicará a probabilidade de que a hipótese nula seja verdadeira, ou seja, a probabilidade de que nenhuma diferença existe entre quaisquer dos grupos avaliados. Essa análise de variância, informa somente se há ou não diferença estatisticamente significativa entre dois ou mais grupos, mas não informa os grupos envolvidos (DORIA, 2001; VIEIRA, 1981).

Os resultados obtidos através da aplicação da ANOVA demonstraram que existem diferenças estatísticas significativas entre os grupos, rejeitando a hipótese nula. O valor de p foi menor que 0,0001, mostrando que a diferença encontrada tem pouca chance de ser causada pelo acaso (Tabela 28).

O teste Tukey foi aplicado a fim de apontar, dentre as especialidades farmacêuticas e formulações, quais eram aquelas cujos valores de ED não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

O produto referência ZL foi considerado semelhante aos produtos GN, FORM1, FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2 e LOTE R. O produto genérico (GN) mostrou-se semelhante à FORM1, FORM2, FORM3, FORM4, GRU1, GRU2 e ao LOTE R (Tabela 29).

Notou-se que os perfis de dissolução para as formulações GRU2 antes e após revestimento, não alteraram-se de forma estatisticamente significativa, o que parece indicar que o revestimento não influencia de forma marcante a dissolução do produto. É interessante salientar que tanto a formulação GRU2 quanto sua versão revestida (LOTE R) foram semelhantes ao produto referência (ZL) e ao genérico analisado (GN).

Portanto, à partir dos resultados aqui obtidos, verifica-se que a formulação designada GRU2, elaborada pelo processo de granulação úmida tendo como excipientes : Microcel[®] MC- 102, Estearato de magnésio, Aerosil[®] , Explocel[®] , apresentou características físico-químicas bastante adequadas e semelhantes ao produto referência do mercado, sobretudo em relação ao perfil de dissolução. Tais características foram mantidas após o revestimento da mesma com o polímero de revestimento com base aquosa, o que faz desta formulação um possível candidato a tornar-se medicamento genérico.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos conclui-se que :

- ❖ As formulações desenvolvidas por compressão direta não possibilitaram a obtenção de comprimidos com características de dureza e friabilidade adequados segundo os critérios farmacopeicos;
- ❖ Em relação aos ensaios de aspecto, teor, peso médio, teste de dissolução dos produtos do mercado e das formulações experimentais, verificou-se que as mesmas apresentaram-se de acordo com as especificações farmacopéicas.
- ❖ O processo de granulação via úmida mostrou ser o mais adequado para a obtenção de comprimidos de alopurinol na dosagem de 300 mg.
- ❖ Dentre as formulações elaboradas por via úmida, o perfil de dissolução da formulação GRU2 foi o que se mostrou mais semelhante ao do produto referência do mercado (Zyloric[®]).
- ❖ A partir da comparação entre os perfis de dissolução das formulações desenvolvidas e do referência foi possível escolher a formulação GRU2 para ser revestida. Após seu revestimento com o polímero Opadry II[®]HP White a percentagem média de alopurinol dissolvido teve um ligeiro decréscimo, mas que não foi estatisticamente significativo como demonstrado pelo teste Tukey.

- ❖ O maior valor de ED foi alcançado pela especialidade farmacêutica AL , no entanto as formulações desenvolvidas por compressão direta e as formulações GRU1 e GRU2 apresentaram-se semelhantes, quando comparado os seus valores de ED .

- ❖ A formulação designada por GRU2, elaborada pelo processo de granulação úmida tendo como excipientes Microcel[®] MC- 102, Estearato de magnésio, Aerosil[®] e Explocel [®] apresentou características semelhantes ao produto referência do mercado, sobretudo em relação ao perfil de dissolução, o que a torna um candidato potencial visando a elaboração de medicamento genérico.

8 ANEXO

08/08/2003 13:22

Eficiência de dissolução - alopurinol

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	11	5913.9	537.63
Residuals (within columns)	132	3020.0	22.878
Total	143	8933.8	

F = 23.499

The P value is < 0.0001, considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Bartlett's test for homogeneity of variances.

ANOVA assumes that all columns come from populations with equal SDs. The following calculations test that assumption.

Bartlett statistic (corrected) = 35.757

The P value is 0.0002.

This test suggests that the difference among the SDs is extremely significant.

Since ANOVA assumes populations with equal SDs, you should consider transforming your data (reciprocal or log) or selecting a nonparametric test.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.711 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
ZL vs AL	-11.982	8.678	*** P<0.001
ZL vs GN	-0.7650	0.5540	ns P>0.05
ZL vs F1	-2.686	1.945	ns P>0.05
ZL vs F2	1.899	1.375	ns P>0.05
ZL vs F3	0.5450	0.3947	ns P>0.05
ZL vs F4	3.610	2.614	ns P>0.05
ZL vs GU1	-3.199	2.317	ns P>0.05
ZL vs GU2	-0.1608	0.1165	ns P>0.05
ZL vs GU3	10.365	7.507	*** P<0.001
ZL vs GU4	14.316	10.368	*** P<0.001
ZL vs LOTE R	5.112	3.702	ns P>0.05
AL vs GN	11.217	8.123	*** P<0.001

AL vs F1	9.296	6.732	***	P<0.001
AL vs F2	13.881	10.053	***	P<0.001
AL vs F3	12.527	9.072	***	P<0.001
AL vs F4	15.592	11.292	***	P<0.001
AL vs GU1	8.783	6.361	***	P<0.001
AL vs GU2	11.821	8.561	***	P<0.001
AL vs GU3	22.347	16.184	***	P<0.001
AL vs GU4	26.298	19.045	***	P<0.001
AL vs LOTE R	17.093	12.380	***	P<0.001
GN vs F1	-1.921	1.391	ns	P>0.05
GN vs F2	2.664	1.929	ns	P>0.05
GN vs F3	1.310	0.9487	ns	P>0.05
GN vs F4	4.375	3.169	ns	P>0.05
GN vs GU1	-2.434	1.763	ns	P>0.05
GN vs GU2	0.6042	0.4376	ns	P>0.05
GN vs GU3	11.130	8.061	***	P<0.001
GN vs GU4	15.081	10.922	***	P<0.001
GN vs LOTE R	5.877	4.256	ns	P>0.05
F1 vs F2	4.585	3.321	ns	P>0.05
F1 vs F3	3.231	2.340	ns	P>0.05
F1 vs F4	6.296	4.560	ns	P>0.05
F1 vs GU1	-0.5133	0.3718	ns	P>0.05
F1 vs GU2	2.525	1.829	ns	P>0.05
F1 vs GU3	13.051	9.452	***	P<0.001
F1 vs GU4	17.002	12.313	***	P<0.001
F1 vs LOTE R	7.797	5.647	**	P<0.01
F2 vs F3	-1.354	0.9807	ns	P>0.05
F2 vs F4	1.711	1.239	ns	P>0.05
F2 vs GU1	-5.098	3.692	ns	P>0.05
F2 vs GU2	-2.060	1.492	ns	P>0.05
F2 vs GU3	8.466	6.131	**	P<0.01
F2 vs GU4	12.417	8.993	***	P<0.001
F2 vs LOTE R	3.212	2.327	ns	P>0.05
F3 vs F4	3.065	2.220	ns	P>0.05
F3 vs GU1	-3.744	2.712	ns	P>0.05
F3 vs GU2	-0.7058	0.5112	ns	P>0.05
F3 vs GU3	9.820	7.112	***	P<0.001
F3 vs GU4	13.771	9.973	***	P<0.001
F3 vs LOTE R	4.567	3.307	ns	P>0.05
F4 vs GU1	-6.809	4.931	*	P<0.05
F4 vs GU2	-3.771	2.731	ns	P>0.05
F4 vs GU3	6.755	4.892	*	P<0.05
F4 vs GU4	10.706	7.754	***	P<0.001
F4 vs LOTE R	1.502	1.088	ns	P>0.05
GU1 vs GU2	3.038	2.200	ns	P>0.05
GU1 vs GU3	13.564	9.824	***	P<0.001
GU1 vs GU4	17.515	12.685	***	P<0.001
GU1 vs LOTE R	8.311	6.019	**	P<0.01
GU2 vs GU3	10.526	7.623	***	P<0.001
GU2 vs GU4	14.477	10.484	***	P<0.001
GU2 vs LOTE R	5.272	3.819	ns	P>0.05
GU3 vs GU4	3.951	2.861	ns	P>0.05
GU3 vs LOTE R	-5.253	3.805	ns	P>0.05
GU4 vs LOTE R	-9.204	6.666	***	P<0.001

9 REFERÊNCIAS¹

- 1 ABDU, H. M. Dissolution. In: GENNARO, A. (Ed.) **Remington's the pharmaceutical sciences**. 19 th ed. Easton: Mack, 1995. p. 593-604.
- 2 AMMAR, H. O. ; EL-NAHHAS, S. A. Improvement of some pharmaceutical properties of drugs by cyclodextrin complexation. **Pharmazie**, Eschborn, v.50, n.1, p. 49-51, 1995.
- 3 ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V., **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- 4 ANVISA. **Industria 2003**. Disponível em : [http:// www. anvisa.gov.br/ hotsite/ genéricos/ indústria/ farmacos. htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/indústria/farmacos.htm) . Acesso em : 20 jan.2003.
- 5 ARMSTRONG, N. A. Functionality related tests for excipients. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 155, p. 1-5, 1997.
- 6 BANKER, G.; ANDERSON, N. R. Tablets. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Ed.). **The theory and practice of industrial pharmacy**. 3 rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p. 293-345.
- 7 BANSAL, P. C.; PITMAN, I. H.; HIGUCHI, T. N-hydroxymethyl derivatives of nitrogen heterocycles as possible prodrugs: possible prodrugs of allopurinol, glutethimide, and phenobarbital. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 70, n. 8, p-855-857, 1981.
- 8 BENEZRA, S. A. ; BENNETT, R.T . Allopurinol . In : FLOREY, K. (Ed.) **Analytical Profiles of Drug Substances**, New York : Academic Press, 1978, p. 3-15.

¹De acordo com a NBR 6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI), 2002

- 9 BLANVER. **Pharmaceutical products 2003** . Disponível em: [http:// www.blanver.com.br/products.html](http://www.blanver.com.br/products.html). Acesso em : 20 jan. 2003.
- 10 BOLHUIS, G. K.; EISSENS, A. C.; ZOESTBERGEN, E. DC calcium lactate a new filler-binder for direct compaction of tablets. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 221, p. 77-86, 2001.
- 11 BRASIL. Lei nº 9.787 , de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei de nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária , estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências . **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 11 fev. 1999. Seção 1, p. 1-2.
- 12 BRASIL. Resolução nº 10, de 2 de janeiro de 2001. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 2 jan. 2001. Seção 1. p. 2-51.
- 13 BRASIL. Resolução nº 84, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 mar. 2002a. Seção 1. p. 75-77.
- 14 BRASIL. Resolução RE nº 483, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata(FFSLI). **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 mar. 2002b. Seção 1. p- 116-118 .
- 15 BRITISH Pharmacopoeia 1999 . London : Her Majesty's Stationery Office , 1999.
- 16 BUNDGAARD, H.; JOHANSEN, M. Pro-drugs as drug delivery systems. **Acta. Pharm. Suec.**, Stockolm, v. 18, n. 3, p. 129-135, 1981.

- 17 ÇELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v. 22, n. 1, p. 1-10, 1996.
- 18 CHOCAIR, P.; DULEY, J.; SIMMONDS, H. A.; CAMERON, J. S.; IANHEZ, L.; ARAP, S.; SABBAGA, E. Low dose allopurinol plus azathioprine/ cyclosporin/ prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. **Lancet**, London, v. 342, p. 83-4, 1993.
- 19 CID CÁRCAMO, E. **Cinética de disolución de medicamentos**. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 102p.
- 20 CLARK, P. I.; SIEVEN, M. L. Allopurinol mouthwash and 5-fluoracil induced oral toxicity. **Eur J Surg Oncol**, Amsterdam, v. 11, p. 267, 1985.
- 21 CLARKE'S isolation and identification of drugs. 2nd ed. London : Pharmaceutical Press, 1986. p. 327-328 .
- 22 COLLET , J. H.; KESTEVEN, G. The solubility of allopurinol in aqueous solutions of polyvinylpyrrolidone. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v. 4, n. 6, p. 555-568, 1978a.
- 23 _____. The influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution of allopurinol. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v. 4, n. 6, p. 569-584, 1978b.
- 24 CONSIGLIERE, V. O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H. G. Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. **Rev. Cienc. Farm.**, Araraquara, v. 21, n.1, p. 23-41, 2000.
- 25 COSTAS, M. E.; CHÁVEZ, R. A. Density functional study of anionic allopurinol tautomers. **Theochem.**, Amsterdam, v. 543, p. 243-258, 2001.
- 26 DEF 2002/2003: dicionário de especialidades farmacêuticas. 31.ed. Rio de Janeiro: Ed. Publicações Científicas, 2002.
-

- 27 **DICTIONARY of substances and their effects.** 2 nd ed. Cambridge :The Royal Society of Chemistry, 1999.
- 28 **DORIA, U.F., Introdução à bioestatística.** 3. ed. São Paulo: Ed. Negócio, 2001. 158p.
- 29 **DUNNE, A .; DEVANE, J. ; Ó´ HARA, T.** The relationship between in vitro drug dissolution and in vivo absorption. **The Statistician**, Amsterdam, v. 48, p. 125-133, 1999.
- 30 **EL-SAMALIGY, M. S.; EL-MAHROUK, G. M.; EL-KIRSH, T. A .** Adsorption-desorption effect of microcrystalline cellulose on ampicilin and amoxycillin **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 31, p. 137-144, 1986.
- 31 **FARMACOPÉIA Brasileira.** 3. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1977. p. 107-108
- 32 **FARMACOPÉIA Brasileira.** 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1.
- 33 **FERRAZ, H. G.** Comprimidos de Ibuprofeno: formulação e avaliação do perfil de dissolução. São Paulo, 1993. 115p. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP).
- 34 **FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S.** Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.
- 35 **GOTA E RIM, 2003 .** Disponível em : [http:// www.abcdasaude.com.br/artigo.php368.html](http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php368.html). Acesso em : 19 abr. 2003.
- 36 **HAMZA, Y. E.; KATA, M.** Improvement of dissolution characteristics and solubility of allopurinol via solid dispersion and hydrotrophy with gentisic acid ethanolamide. **Pharm. Ind.**, Madrid, v. 52, n. 3, 1990.
-

- 37 HANSON, G. R. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drugs. In: GENNARO, A.(Ed.) **Remington's the pharmaceutical sciences**. 19th ed. Easton: Mack, 1995. p. 1196-1221.
- 38 HUSSAIN, A.; RYTTING, H. Prodrug approach to enhancement of rate of dissolution of allopurinol. **J. Pharm. Sci.**, Washigton, v. 63, n. 5, p. 798-799, 1976.
- 39 INSEL, P. A. Fármacos analgésicos-antipiréticos e antiinflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; MOLINOFF, P. B.; RUDDON, R. W., GILMAN, A.G.(Ed.). **Goodman & Gilman's As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. New York: MacGraw-Hill, 1996, p. 450-479.
- 40 ISP .Pharmaceutical products 2003. Disponível em: [http:// www.ispcorp.com/products/ pharma/index.html](http://www.ispcorp.com/products/pharma/index.html) . Acesso em: 20 jan.2003.
- 41 JOELSSON, M.; ANDERSSON, M.; BARK, T.; GULLBERG, K.; HALLGREN, T.; JIBORN, H.; MAGNUSSON, I.; RAAB, Y.; SJODAHL, R.; OJERSKOG, B.; ORESLAND, T. Allopurinol as prophylaxis against pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. **Scand. J. Gastroenterol**, Basingstoke, v. 36, p. 1179-1184, 2001.
- 42 KALINKOVA, G. N. Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 187, p.1-15, 1999.
- 43 KATZUNG, B.G (Ed) . **Basic & Clinical Pharmacology**.6th ed. Philadelphia: Prentice Hall International, 1995. p. 552-555.
- 44 KAY, E. A . Gout and hyperuricaemia. In: WALKER, R.; EDWARDS, C. (Ed.) **Clinical pharmacy and therapeutics**. 2 nd ed. Philadelphia: Churchill Livinstone, 1999. p. 797-802.
- 45 KOROKOLVAS, A . Dicionário terapêutico Guanabara 2002/2003. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 21.19 - 21.20.
-

- 46 KOROKOLVAS, A .; BURCKHALTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1982. p. 183-208.
- 47 LIEBERMAN, H. A .; LACHMAN, L. **Pharmaceutical dosage forms : tablets**. New york : Marcel Dekker, 1990. v. 2, 616p.
- 48 LINDAHL, A.; UNGELL, A. L .; KNUTSON, L .; LENNERNAS, H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women . **Pharm . Res.**, Stuttgart, v. 14, p. 497-502 , 1997.
- 49 LE HIR , A . **A farmácia galênica** . Barcelona : Masson, 1995 . 383 p.
- 50 MAGGI, L.; TORRE, M. L.; CONTE, G. U. Supramicellar solutions of sodium dodecyl sulphate as dissolution media to study the in vitro release characteristics of sustained-release formulations containing na insoluble drug: nifedipine. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 135, p. 73-79, 1996.
- 51 MARTINDALE, W. H. The extra PHARMACOPEIA. 32nd.ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1999. p. 390-392.
- 52 MARTINO, P.; SCOPPA, M.; JOIRIS, E.; PALMIERI, G. F.; ANDRES, C.; POURCELOT, Y.; MARTELLI, S. The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 213, p. 209-221, 2001.
- 53 MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 12 nd ed. Whitehouse Station: Merck, 1996. p. 287.
- 54 MEREDITH, P. A . Generic drugs therapeutic equivalence . **Drug. Safety.**, Auckland, v. 15, n. 4, p. 233-242, 1996.
- 55 MURTHY, K. S.; SELASSIE, G. I. Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 82, n. 2, p. 113-125, 1993.

- 56 NDINDAYINO, F.; HENRIST, D.; KIEKENS, F.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 189, p. 113-124, 1999.
- 57 OCHOA, M. D. V.; ALEGRE, M. E. G.; DÚRAN, J. T. Preformulacion . In : JATO, J. L. V. (Ed.) *Tecnologia farmacéutica .v 1*.Madrid: Editorial Síntesis, 2001. p. 27-73.
- 58 OELSCHAGER, H. Die gicht, eine uberflussige wohlstandskrankheit und ihre medikamentose therapie. *Pharma. Ztg.*, Eschborn, v. 125, n. 43, p. 2039-2046, 1980.
- 59 PDR. Generics.3th ed. New Jersey: Medical Economics,1997. p. 99-102.
- 60 PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. *Farmaco.*, Amsterdam, v.54, p. 1-14,1999.
- 61 PRISTA,N. L .; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R . *Tecnologia farmacêutica*. 5th ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, v. 1, p. 325-477.
- 62 ROWE, R. C. Interactions in the ternary power system microcrystalline cellulose, magnesium stearate and colloidal silica- a solubility parameter approach. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 45, p. 259-261, 1988.
- 63 RIVERO, M. I.; LAUROBA, J.; PERAIRE, C.; OBACH, R.; MORENO, J. Contribution to the in vitro preformulation of allopurinol dissolution studies. *Cienc. Ind. Farm.* , Madrid, v. 1, p. 149-154, 1987.
- 64 SABIR, A .; EVANS, B.; JAIN, S. Formulation and process optimization to eliminate picking from market image tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 215, p. 123-135, 2001.
-

- 65 SAMY, E. M.; HASSAN, M. A.; TOUS, S. S.; RHODES, C. T. Improvement of availability of allopurinol from pharmaceutical dosage forms I – suppositories. *Eur. J. Pharm. Biopharm*, Amsterdam, v. 49, p. 119-127, 2000.
- 66 SANCHEZ, M. J. G.; BUELGA, D. S. Formas Sólidas Orales. In : JATO, J. L. V. (Ed.) *Tecnologia farmacéutica* .v 2. Madrid: Editorial Sínteses, 2001. p. 55-155.
- 67 STORPITIS, S. **Biofarmacotécnica** : fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos. São Paulo: s. n, 1999. 78p.
- 68 STURROCK, R. D. Gout . *BMJ [Br. Med.J.]* London, v. 320, p. 132-133, 2000.
- 69 TOLEDO- PEREYRA, L. H. The role of allopurinol and oxygen free radical scavengers in liver preservation . *Basic. Life. Sci.*, New York, v. 49, p. 1047-1052, 1988.
- 70 UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. *Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms*. Rockville: CMC, 1997. 14p. Disponível:<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Acesso em : 12 out . 2002
- 71 UNITED States Pharmacopeia: USP 24. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
- 72 VIEIRA, S. **Introdução à bioestatística**. São Paulo: Editora Campos, 1981, p. 40-44, 51-54.
- 73 VOIGT, R . *Tratado de tecnologia farmaceutica*. Zaragoza : Acribia, 1982. p. 662-701.
-

- 74 WADE, A.; WELLER, P. (Ed.) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 2nd ed. Washington: American Pharmaceutical Association; London: Pharmaceutical Press, 1994. p. 141-142; 280-281; 392-399.
- 75 WELLS, J. I. **Pharmaceutical preformulation**. Chichester: Ellis Horwood, 1988, p. 210-219.
- 76 WESTERHUIS, J. A.; HAAN, P.; ZWINKELS, J.; JANSEN, W. T.; COENEGRACHT, P. J. M.; LERK, C. F. **Optimisation of the composition and production of mannitol/microcrystalline cellulose tablets**. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 143, p. 151-162, 1996.
- 77 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation**. 34 report. Geneva: WHO, 1996. 44p.
- 78 ZANINI, A. C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 1994, p. 269-270.
- 79 ZUURMAN, K.; VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. K. **Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties**. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 179, p. 107-115, 1999.

LIV.	<u>Recepção / Autor</u>
N. E.	<u>~</u>
DATA	<u>10.11.2003</u>
PREÇO	<u>-</u>
TOMBAMENTO	<u>17111/2003</u>

1.12720

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacéuticas
Universidade de São Paulo

Data:	<u>10/11/03</u>
Lilacs:	<u></u>
Dedalus:	<u>1347516</u>
MFN:	<u>26221</u>
Terminal:	<u>OK</u>