

## INFLUÊNCIA DOS EXCIPIENTES NA DISSOLUÇÃO *IN VITRO* DOS FÁRMACOS A PARTIR DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS CONTENDO CETOPROFENO 50 MG

Joel Rocha da Silva<sup>1\*</sup>, Erick de Oliveira Lemes<sup>1</sup>, Daiana da Silva Vargem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Anhanguera de Anápolis

\*E-mail: jo.rochas@hotmail.com

Submetido em: 11/01/2015

Aceito em: 19/05/2016

Publicado em: 31/12/2016

### Resumo

O presente estudo reporta os resultados comparativos obtidos por meio da avaliação da cinética e da eficiência de dissolução do cetoprofeno a partir de três lotes com diferentes formulações sob a forma de cápsula, alternando as quantidades de excipientes que as compõem. A análise estatística dos valores de eficiência de dissolução apontou diferenças significativas entre os perfis de dissolução dos produtos 002/12 e 001/12, entretanto, não foi observada diferença significativa entre os valores de eficiência de dissolução para os produtos 003/12 e 001/12. Os parâmetros cinéticos apontaram para melhor desempenho do produto 003/12 em relação ao produto 002/12, podendo-se afirmar que os excipientes interferem na dissolução *in vitro* de cápsulas do medicamento cetoprofeno.

**Palavras-chave:** Cápsulas, cetoprofeno, dissolução, excipientes, influência.

### Influence of excipients on *in vitro* drug dissolution of hard gelatin capsules containing ketoprofen 50 mg

#### Abstract

This study reports the comparative results of the evaluation of the dissolution efficiency and dissolution kinetic of ketoprofen from three batches with different formulations in the form of capsule, alternating the quantities of excipients that compose it. The statistical analysis of the dissolution efficiency values obtained showed significant differences between the dissolution profiles of products 002/12 and 001/12, however, no significant difference was observed between the values of dissolution efficiency for products 003/12 and 001/12. The kinetic parameters obtained pointed to a better performance of the product 003/12 in relation to the product 002/12. Therefore, it can be said that the excipients interfere on *in vitro* dissolution of capsules of the drug ketoprofen.

**Keywords:** Capsules, Ketoprofen, Dissolution, Excipients, Influence.

### Influencia de los excipientes en la disolución *in vitro* de fármacos a partir de cápsulas gelatinosas duras que contienen 50 mg de ketoprofeno

#### Resumen

En este trabajo presentamos los resultados comparativos obtenidos a través de la evaluación de la cinética y de la eficacia de la disolución del ketoprofeno, a partir de tres lotes con diferentes formulaciones en forma de cápsulas, alternando las cantidades de excipientes que lo componen. El análisis estadístico de los valores de eficiencia de la disolución indicó diferencias significativas entre los perfiles de disolución de los productos de 002/12 y 001/12, sin embargo, no fue observada diferencia significativa entre los valores de eficiencia de disolución de los productos 003/12 y 001/12. Los parámetros cinéticos obtenidos señalaron mejor

rendimiento del producto 003/12 002/12, por eso, se puede decir que los excipientes interfieren en la disolución *in vitro* de las cápsulas de la droga ketoprofeno.

**Palabras clave:** Cápsulas, Ketoprofeno, Disolución, Excipientes, Influencia.

---

## INTRODUÇÃO

Na literatura, os primeiros estudos sobre absorção de compostos exógenos começaram a ser publicados no início do século XX, e, em 1945, foram descritos dados importantes sobre absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas. Tais estudos deram origem ao termo dissolução *in vitro*, referindo-se ao ensaio analítico com coletas em múltiplos pontos para a avaliação da dissolução de uma determinada substância ativa, comparando-se duas formulações<sup>(1)</sup>.

O tradicional conceito de excipientes vem sofrendo grande evolução. Sabe-se que hoje o comportamento da forma farmacêutica é dependente de variáveis do processo produtivo, da interação entre seus vários excipientes e do impacto dos mesmos sobre o ativo e a forma farmacêutica. Excipientes, anteriormente vistos como meras substâncias facilitadoras da administração e estabilizadoras da preparação, são considerados, atualmente, constituintes essenciais, que garantem o desenvolvimento, a segurança do medicamento e a obtenção do efeito terapêutico, devendo ser, portanto, objeto de importantes considerações durante a fase de pré-formulação<sup>(2)</sup>.

Os excipientes são responsáveis por inúmeras reações adversas ligadas a medicamentos, um problema que, segundo o autor, não é abordado de forma adequada no momento das avaliações de casos suspeitos de reações adversas a medicamentos<sup>(3)</sup>.

Dentre todas as considerações a serem feitas sobre os excipientes no contexto da farmacotécnica, cabe destacar a influência exercida por eles na biodisponibilidade dos fármacos incorporados em formas farmacêuticas sólidas. O tipo e a natureza dos excipientes utilizados na preparação de sólidos orais são dois dos fatores que determinam a velocidade e a extensão na qual o fármaco vai ser absorvido, uma vez que limitam a liberação e consequente dissolução do ativo<sup>(4)</sup>.

O ensaio de dissolução *in vitro* determina o percentual de fármaco liberado de sua forma farmacêutica no meio de dissolução, em período de tempo definido na monografia de cada produto, quando é submetido à ação de aparelhagem específica em determinadas condições experimentais. Constituem um dos instrumentos mais sensíveis para avaliação das propriedades biofarmacêuticas das preparações sólidas orais<sup>(5,6)</sup>.

O tipo e a quantidade de excipientes empregados na preparação de cápsulas exercem influência na biodisponibilidade dos fármacos, uma vez que poderão determinar as características de dissolução dos sistemas. Na liberação convencional devem ser empregados excipientes que não se oponham à liberação do ativo, contribuindo, portanto, para uma rápida dissolução<sup>(6,7)</sup>.

Nas cápsulas, é preciso ocorrer rompimento do invólucro, desagregação da massa e dissolução do fármaco. Os principais problemas relacionados à biodisponibilidade recaem sobre os medicamentos apresentados na forma sólida, uma vez que várias etapas precedem a dissolução<sup>(8)</sup>.

A cápsula gelatinosa dura é a forma oral de eleição na farmácia magistral. A facilidade no preparo da mistura de pós, que pode ser encapsulada sem envolver processos prévios de granulação ou compressão, aliada à possibilidade de preparações de um pequeno número de unidades posológicas, por lote, fazem com que a cápsula seja a fórmula farmacêutica de escolha para o preparo de medicamentos individualizados. Embora as cápsulas gelatinosas duras sejam consideradas simples, o desenvolvimento das formulações pode representar significantes desafios ao formulador, principalmente no que diz respeito à seleção dos excipientes<sup>(9,10)</sup>.

O objetivo do presente trabalho consiste em identificar possíveis discrepâncias entre perfis de dissolução de cápsulas contendo princípio ativo cetoprofeno 50 mg, um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), com efeitos analgésico, anti-inflamatório e antirreumático, produzido magistralmente alternando a quantidade de cada excipiente<sup>(11)</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os equipamentos e acessórios utilizados para análise de perfil de dissolução do fármaco foram o Dissolutor Hanson Research, modelo SR116; balança analítica da marca Ohaus, modelo Explorer; Espectrofotômetro Shimadzu, modelo UV-1203; Termômetro digital Fisher Scientific; Seringas de vidro de 10 mL; Membranas de acetato de celulose (Millipore®) 45 µm; Balões volumétricos de 50 mL, 100 mL e 250 mL; Pipetas volumétricas de: 2, 3, 5 e 10 mL. O reagente utilizado foi o ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Utilizou-se substância química de referência cetoprofeno, doado pelo laboratório Neoquímica S.A, uma indústria farmacêutica com sede no Distrito Agroindustrial de Anápolis, Goiás (DAIA). A substância química utilizada na análise foi certificada pela empresa Cadila Healthcare Limited, com potência de 99,97%.

Durante a pesquisa foram manipuladas, magistralmente no laboratório da Faculdade Anhanguera de Anápolis, cápsulas duras contendo cetoprofeno 50 mg e excipientes, a saber: lactose, amido de milho, glicolato amido de sódio, dióxido de silício, talco e estearato de magnésio. Foram desenvolvidos farmacologicamente três lotes, cada um contendo 200 cápsulas contendo cetoprofeno, alternando os seus excipientes. Todas as matérias primas citadas anteriormente foram compradas em farmácias de manipulação de Anápolis, Goiás.

Um processo de aperfeiçoamento requer a produção de uma série de formulações, as quais se varia a concentração ou o tipo de excipiente. Após a análise comparativa é possível eleger-se a formulação que apresenta as melhores características, ou o maior número de características desejáveis.

Existem três categorias de ensaio de dissolução para medicamentos de liberação imediata, os quais permitem avaliar e comparar a cinética e a eficiência de dissolução de um determinado produto: ensaio de dissolução de um único ponto; ensaio de dissolução de dois pontos e perfil de dissolução<sup>(12)</sup>.

O teste rotineiro deve ser conduzido por procedimento e aparelhagem consoante com as exigências da Farmacopeia Brasileira ou de outras fontes de consulta similares, em comprimidos ou cápsulas simultaneamente. Estas matrizes são adicionadas individualmente a seis recipientes (cubas de dissolução) contendo um volume medido de meio de dissolução, a 37°C, convenientemente degaseificado. No momento da adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, mediante cestas rotatórias ou pás, com velocidade pré-fixada e durante o intervalo de tempo especificado na monografia correspondente. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba de dissolução ao final do tempo especificado, ou em intervalos regulares menores, no caso de se desejar traçar o perfil de dissolução do produto. Após a filtração da alíquota, fazem-se diluições, se necessário, e a concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de detecção adequada. O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida em um determinado intervalo de tempo, especificado na monografia do produto<sup>(12,13)</sup>.

A velocidade de dissolução e a extensão da absorção são influenciadas por diferentes parâmetros encontrados na fisiologia do trato digestório, são eles: motilidade gastrointestinal, fluxo sanguíneo, PH, capacidade tamponante, presença de tensoativos e volume luminal. Esses fatores podem ser alterados de acordo com o estado alimentado ou em jejum do indivíduo<sup>(14)</sup>.

No presente trabalho, os autores utilizaram uma formulação base contendo como princípio ativo cetoprofeno 50 mg, um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não-esteróides (AINE), com efeitos analgésico, anti-inflamatório e antirreumático. Atua por inibição da produção de prostaglandinas e agregação plaquetária<sup>(11)</sup>.

Com relação ao critério de escolha dos excipientes, procurou-se utilizar aqueles que, do ponto de vista teórico, pudessem auxiliar de uma forma ou de outra na dissolução das cápsulas. A partir da formulação inicial, a quantidade de excipientes foi alterada, respeitando a concentração máxima e mínima e reorganizando-as, obtendo-se mais três formulações com seus excipientes e respectivas proporções, expressos em mg que se encontram descritas abaixo.

As cápsulas tiveram a seguinte formulação:

**Formulação 1.** (Referência) Lote 001/12

Cetoprofeno	50 mg
Amido de milho	7mg
Lactose	125 mg
Glicolato amido Sódico	4,4 mg
Talco uso farmacêutico	9,25 mg
Dióxido de silício coloidal	0,6 mg
Estearato de magnésio	3,75 mg

**Formulação 2.** Lote 002/12

Cetoprofeno	50 mg
Amido de milho	65 mg
Lactose	65 mg
Glicolato amido Sódico	15 mg
Talco uso farmacêutico	50 mg
Dióxido de silício coloidal	2,5 mg
Estearato de magnésio	2,5 mg

**Formulação 3.** Lote 003/12

Cetoprofeno	50 mg
Amido de milho	60 mg
Lactose	120 mg
Glicolato amido Sódico	5, 65 mg
Talco uso farmacêutico	10, 35 mg
Dióxido de silício coloidal	0,5 mg
Estearato de magnésio	3,5 mg

A curva analítica foi obtida a partir das soluções-padrão, preparadas com padrão de referência nas concentrações 0,005 mg.mL<sup>-1</sup>; 0,010 mg.mL<sup>-1</sup>; 0,015 mg.mL<sup>-1</sup> e 0,020 mg.mL<sup>-1</sup> em solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 227 nm. Os ensaios realizados nas amostras de cetoprofeno foram os descritos no sexto fascículo da Farmacopeia Brasileira (1988), utilizando-se a curva analítica para quantificação. Para a determinação

do teor de cetoprofeno em cada amostra foi removido o conteúdo de dez cápsulas, homogeneizado e pesado. Gerado um quantitativo suficiente para obter 15 mg de cetoprofeno. O quantitativo pesado foi transferido para balão volumétrico de 100 mL e o volume completado com solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Foram feitas diluições sucessivas até concentração de 0,0015% (p/V) em cetoprofeno. A leitura foi realizada por espectroscopia de absorção no ultravioleta em 227 nm.

Para o ensaio de dissolução foram seguidas as recomendações da Farmacopeia Brasileira (2010), onde o meio de dissolução contém 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, temperatura do meio de dissolução: 37° C ± 0,5° C, a velocidade de agitação aproximadamente 50 RPM e tipo de agitado, aparato com duas pás.

Tempo de ensaio e coleta de amostras foram 45 minutos. Como não existe recomendação específica para os intervalos de tempo de coleta para perfil de dissolução, foram estabelecidos os seguintes intervalos: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos. Para as análises das cápsulas de cetoprofeno, foram adicionadas seis cápsulas do mesmo produtor, sendo uma em cada cuba. Nos tempos 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos, coletaram-se alíquotas de 10 mL utilizando-se seringa com filtro Millipore® 0,45 µm, sendo através dele feita a reposição com igual volume de meio nos intervalos de tempo determinados para cada cuba (desta forma, evitou-se a retirada de partículas que ainda estivessem em processo de dissolução). As alíquotas amostradas foram diluídas adequadamente com solução de ácido clorídrico 0,1 mol. L<sup>-1</sup>. A quantificação de cada alíquota foi determinada por espectrofotometria no UV em comprimento de onda de 227 nm, utilizando-se o mesmo solvente para ajuste do zero. Os valores obtidos para cada intervalo de coleta foram corrigidos considerando-se as alíquotas retiradas e expressos por meio de porcentagem em função do tempo <sup>(10)</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, não existem nas farmacopeias procedimentos para realização e avaliação do perfil de dissolução. Entretanto, a Resolução número 310 da ANVISA de 1º de setembro de 2004, apresenta um guia para realização deste tipo de estudo. Segundo essa resolução, nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido, os fatores F1 (indica a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta que corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis) e F2 (indica a similaridade da porcentagem dissolvida entre dois perfis) perdem seu poder discriminativo, não sendo necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. Essa mesma resolução orienta que, para permitir o uso de médias, o coeficiente de variação para os primeiros pontos não deve exceder 20%. Para os demais pontos, considera-se o máximo de 10% <sup>(15)</sup>.

A Tabela 1 apresenta as informações e resultados da comparação medicamento referência 1/ Medicamento teste 2. A Tabela 2 apresenta os valores corrigidos do medicamento de referência 1.

**Tabela 1.** Informações medicamento referência 1/ Medicamento teste 2.

Informações Gerais	Medicamento Referência	Medicamento Teste
Nome Comercial:	Cetoprofeno 1	Cetoprofeno 2
Fabricante:	Anhanguera	Anhanguera
Forma Farmacêutica:	Cápsula	Cápsula

continua...

Informações Gerais	Medicamento Referência	Medicamento Teste
Dosagem:	50mg	50mg
Nº do lote:	001/12	002/12
Data de Fabricação:	10/2012	10/2012

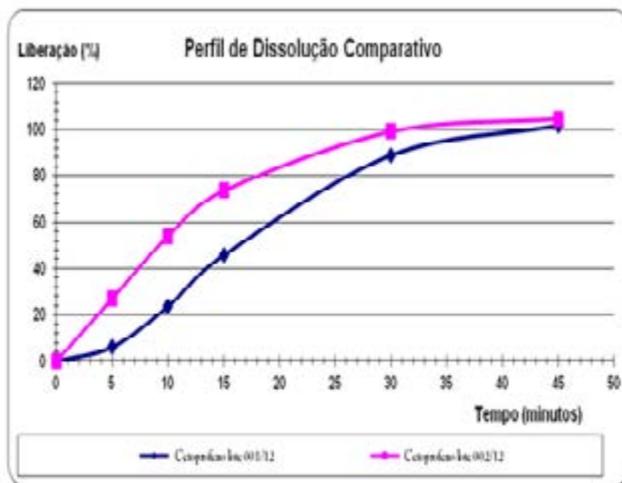
**Tabela 2.** Valores Corrigidos do Medicamento de Referência 1.

Temp/ Cuba	T1 5	T2 10	T3 15	T4 30	T5 45
01	4,6	22	43	85	106
02	5,8	16	39	79	102
03	7,6	23	48	94	103
04	6,8	34	63	91	99
05	7,4	22	37	84	90
06	4,3	21	41	98	106
X:	6,1	23	45	88	101
DPR (%):	23	24	20	7,9	5,9

Na Tabela 3 é possível observar os valores corrigidos do medicamento teste 2. O DPR nos dois primeiros tempos deverá ser  $\leq 20,0\%$ , exceto quando for o tempo de 15 minutos com liberação igual ou superior a  $85\%$ , deverá ser  $\leq 10,0\%$ , já nos três tempos posteriores, deverá ser  $\leq 10,0\%$ . A Tabela 4 mostra os padrões de liberação do Citoprofeno, testes 1 e 2.

**Tabela 3.** Valores Corrigidos do Medicamento Teste 2

Temp/ Cuba	T1 5	T2 10	T3 15	T4 30	T5 45
01	14	42	72	103	105
02	22	46	56	83	99
03	26	54	75	100	103
04	39	72	87	101	106
05	34	56	77	99	104
06	25	55	73	106	107
X:	27	54	73	99	104
DPR (%):	32	19	14	8,2	2,7

**Figura 1.** Perfil de Dissolução Comparativo.**Tabela 4.** Liberação do fármaco Cetoprofeno.

Tempo Minutos	Cetoprofeno 1	Cetoprofeno 2	Pontos para cálculo
0	0	0	-
10	23,57	54,04	sim
15	45,73	73,56	sim
30	88,87	99,17	sim
45	101,6	104,5	sim

**Tabela 5.** Comparação de perfis de dissolução.

Parâmetros	Critério de Aceitação	Resultados	Status
F2- fator semelhança	50 - 100	33,63	Em desacordo
F2- fator diferença – (Apenas para caráter informativo)	0 - 15	34,76	Não conforme
Liberação do fármaco: Med. Referência	Se o medicamento referência apresentar liberação $\geq 85\%$ em 15 minutos, isenção do cálculo f2.	45,73	Não se aplica
Liberação do fármaco: Med. Teste	Neste caso, o medicamento teste também deve apresentar o mesmo comportamento.	73,86	Não se aplica
$\geq 85\%$ em 30 min.	Dissolução Rápida	88,87- 99,17	De Acordo

**Tabela 6.** Tipos de Liberação.

Parâmetros	Critério de Aceitação	MR/ MC	MT	Resultados
≥ 85 % em 15 minutos	Dissolução muito rápida	45,7	73,6	Não se aplica
≥ 85 % em 30 minutos	Dissolução Rápida	88,9	99,2	De Acordo
Não se aplica a nenhum Dos critérios acima	Dissolução Normal	-	-	Não se aplica

O medicamento teste Cetoprofeno 50 mg cápsulas lote. 002/12, não apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência Cetoprofeno 50 mg cápsulas lote 001/12 (mesmo ativo), por não apresentar f2 dentro dos parâmetros especificados. Além disso, os medicamentos teste e referência apresentam DPR acima do especificado, sendo o medicamento teste para os tempos de 5 e 15 minutos e o medicamento de referência para os tempos de 5, 10, e 15 minutos, estando, portanto, em desacordo com a RDC Nº 31.

A Tabela 7 apresenta as informações e resultados da comparação medicamento referência 1/ Medicamento teste 3.

**Tabela 7.** Informações medicamento referência 1/ Medicamento teste 3.

Informações Gerais	Medicamento Referência	Medicamento Teste
Nome Comercial:	Cetoprofeno 1	Cetoprofeno 3
Fabricante:	Anhanguera	Anhanguera
Forma Farmacêutica:	Cápsula	Cápsula
Dosagem:	50 mg	50 mg
Nº do lote:	001/12	002/12
Data de Fabricação:	10/2012	10/2012

**Tabela 8.** Condições da Dissolução medicamento referência 1/ Medicamento teste 3.

Meio de Dissolução:	Tampão pH 7,5
Volume do Meio:	900 ml
Aparato:	2 - pás
Rotação:	50 rpm
Duração do Ensaio:	45 minutos
Temperatura:	37,0°C
Tempos de Coleta:	5; 10; 15; 30; 45
Tolerância:	Q <sub>≥</sub> 70,0 %

**Tabela 9.** Condições de Qualificação medicamento referência 1/ Medicamento teste 3.

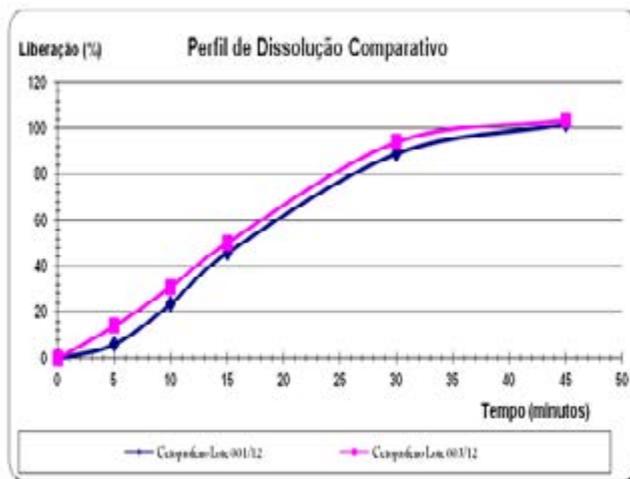
Método:	Espectrofotômetro
$\lambda$ :	260 nm
Fase Móvel:	-
Coluna:	-
Fluxo:	-
Temperatura da Coluna:	-
Temp. comp. Amostras:	-
Volume de Injeção:	-

**Tabela 10.** Valores Corrigidos do Medicamento de Referência (\*T=Tempo).

Temp/ Cuba	T1 5	T2 10	T3 15	T4 30	T5 45
01	4,60	22,4	43,8	85,6	106,7
02	5,78	16,9	39,5	79,2	102,4
03	7,62	23,9	48,6	94,1	103,7
04	6,76	34,1	63,0	91,9	99,6
05	7,38	22,4	37,8	84,5	90,6
06	4,3	21,5	41,7	98,0	106,5
X:	6,1	23,6	45,7	88,9	101,6
DPR (%):	23,1	24,2	20,3	7,91	5,90

**Tabela 11.** Valores Corrigidos do Medicamento Teste (\*T=Tempo).

Temp/ Cuba	T1 5	T2 10	T3 15	T4 30	T5 45
01	9,17	26,5	49,8	100	103
02	11,9	28,9	50,4	97,9	104
03	13,2	25,5	42,2	93,9	103
04	15,9	38,4	66,6	103	105
05	23,1	46,0	60,0	91,8	104
06	10,5	20,0	31,8	75,7	102
X:	14,0	30,9	50,1	93,9	104
DPR (%):	36,0	30,9	24,7	10,6	1,08

**Figura 2.** Perfil de Dissolução Comparativo.**Tabela 12.** Liberação do fármaco cetoprofeno.

Tempo Minutos	Cetoprofeno 13	Cetoprofeno	Pontos para cálculo
0	0	0	-
5	6,08	14,00	sim
10	23,57	30,91	sim
15	45,73	50,15	sim
30	88,87	93,95	sim
45	101,59	103,58	sim

**Tabela 13.** Comparação de perfis de dissolução.

Parâmetros	Critério de Aceitação	Resultados	STATUS
F2- fator semelhança	50 - 100	61,65	De acordo
F2- fator diferença – (Apenas para caráter informativo)	0 - 15	10,07	Conforme
Liberação do Fármaco – Medicam. referência	Se o medicamento referência apresentar liberação $\geq 85\%$ em 15 minutos, isenção do cálculo f2.	45,73	Não se aplica
Liberação do fármaco – Medicam. teste	Neste caso, o medicamento teste também deve apresentar o mesmo comportamento.	50,15	Não se aplica
$\geq 85\%$ em 30 minutos	Dissolução Rápida	88,87 93,95	De Acordo

**Tabela 14.** Tipos de Liberação.

Parâmetros	Critério de Aceitação	MR/MC	MT	Resultados
≥ 85 % em 15 minutos	Dissolução muito Rápida	45,73	50,1	Não se aplica
≥ 85 % em 30 minutos	Dissolução Rápida	88,87	93,9	De Acordo
Não se aplica a nenhum dos critérios acima	Dissolução Normal	-	-	Não se aplica

O medicamento teste Cetoprofeno 50 mg cápsulas lote 003/12 apresenta perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência Cetoprofeno 50 mg cápsulas lote 001/12 (mesmo ativo), por apresentar f2 dentro dos parâmetros especificados. Porém, o medicamento de referência apresenta DPR acima do especificado para os tempos de 5, 10 e 15 minutos e o medicamento teste apresenta DPR acima do especificado para os tempos de 5, 10, 15 e 30 minutos, estando, portanto, em desacordo com a RDC Nº 31.

Durante toda análise as cápsulas manipuladas do lote 002/12 não conseguiram acompanhar o perfil de dissolução das cápsulas do produto de referência 001/12, apresentando uma acentuada liberação do fármaco para o meio. No entanto, as cápsulas do lote 003/12 apresentaram um comportamento muito próximo ao das cápsulas de referência, pois foi possível observar que a liberação do conteúdo dos produtos manipulados ocorreu de forma lenta e gradual para praticamente os mesmos intervalos de tempo, enquanto que em relação ao produto de referência, percebe-se nitidamente uma liberação muito rápida de fármaco nos primeiros trinta minutos de análise cápsulas 002/12, para só a partir de então apresentar uma liberação mais lenta.

Como interferentes mais comuns neste processo de dissolução é possível apontar o uso de excipientes variados e as diferentes técnicas de manipulação. A partir dos resultados obtidos é possível considerar que o método analítico desenvolvido e validado para quantificar Cetoprofeno *in vitro*, mostrou-se apropriado para a determinação do fármaco em cápsulas, apresentando exatidão, precisão, especificidade, limite de detecção, limite de quantificação e linearidade adequadas.

As cápsulas estudadas atendem às especificações descritas em literaturas oficiais, salvo para o perfil de dissolução que não está descrito em nenhuma das farmacopeias, uma vez que não existe monografia a respeito do Cetoprofeno. A princípio, pode-se afirmar que a discrepância entre os perfis de dissolução dos produtos pode ser atribuída aos excipientes, pois foram empregados em concentrações diferentes. Para o produto 002/12 foram aumentadas as quantidades de excipientes: amido de milho, glicolato amido sódico, talco uso farmacêutico, dióxido de silício coloidal. Enquanto foram diminuídas as quantidades lactose e estearato. No entanto, as cápsulas lote 003/12, mesmo não sendo idênticas no seu conteúdo, porém apresentando quantidade excipientes semelhantes, acompanharam o perfil de dissolução da cápsula de referência, o que aprova a hipótese de serem os excipientes que interferiram no comportamento das cápsulas durante a análise.

O amido de milho é o diluente mais utilizado pelas indústrias farmacêuticas devido ao seu baixo custo e boa compatibilidade. O amido é um material hidrofílico que pode sofrer certo grau de gelatinização no meio fisiológico. As principais desvantagens do amido são elevadas umidade residual e escoamento pobre. Atualmente, existem derivados do amido obtidos por modificação física ou química que apresentam propriedades adequadas de compressão, fluxo e capacidade de desagregação. Um exemplo de amido modificado é o amido pré-gelatinizado, que apresenta bom fluxo, em proporções variadas, com lactose ou celulose microcristalina<sup>(16,17)</sup>.

A lactose é outro exemplo de excipiente farmacêutico bastante empregado em fórmulas sólidas. A grande vantagem da lactose é sua dissolução rápida em água. Porém, a lactose monoidratada amorfa possui baixa estabilidade frente à umidade e fluxo pobre, fatores que prejudicam a manipulação<sup>(18,19,20)</sup>.

O talco farmacêutico e o caulim farmacêutico são excipientes utilizados pelas farmácias magistrais como diluentes, pelos baixos custos. Apesar de não ser higroscópicos, possuem natureza hidrofóbica, sendo insolúveis em água, o que pode prejudicar a dissolução. Portanto, o uso dos mesmos como diluentes é desaconselhado. Outro problema, comum com excipientes de origem mineral é a possibilidade de ocorrer adsorção dos fármacos aos excipientes, com redução da biodisponibilidade<sup>(20)</sup>.

O dióxido de silício coloidal, conhecido comercialmente como Aerosil, apresenta partículas pequenas e grande área superficial o que lhe confere boa capacidade de escoamento. Como o fluxo apropriado dos pós é o fator que exerce maior impacto no preenchimento uniforme das cápsulas, a associação de diluentes de fluxo livre como a lactose e a celulose microcristalina, com o Aerosil 200, na proporção de 0,2 até 15 p/p, contribui para a manutenção da uniformidade de conteúdo nas unidades posológicas. Outra aplicação vantajosa do Aerosil é como agente absorvente, ou seja, estabilizante de conteúdos higroscópicos, capaz de absorver água sem liquefazer-se<sup>(21,22)</sup>.

Lubrificantes como o ácido esteárico e os estearatos de cálcio e magnésio possuem natureza hidrofóbica e, portanto, influenciam de modo negativo na velocidade de dissolução, retardando-a. Por apresentarem-se na forma de pó fino, de pequenas dimensões, recobrem as demais partículas da preparação e dificultam a penetração da água e a molhabilidade dos pós. Assim, a velocidade de dissolução pode ser diminuída, bem como a biodisponibilidade do fármaco. De acordo com alguns autores, a adição de estearato de magnésio não deve ultrapassar de 1% p/p da formulação<sup>(23,24)</sup>.

Os diluentes desempenham papel essencial na liberação do fármaco, sendo que tal efeito é pronunciado nos casos de fármacos muito potentes, isto é, aqueles administrados em pequenas doses. Os diluentes apresentam comportamento diferenciado na presença de água, podendo sofrer solubilização (hidrossolúveis) ou intumescimento (hidrofilicos). Diluentes hidrofóbicos não se solubilizam em meio aquoso e podem formar grumos no meio. Na maioria das vezes, os diluentes representam a maior proporção em massa de uma fórmula farmacêutica, uma vez que são empregados para dar volume e possibilitar a manipulação. Assim, a natureza (hidrossolúvel, hidrofílica ou hidrofóbica) e a quantidade empregada na preparação, podem determinar a velocidade de dissolução dos fármacos<sup>(25,26,27)</sup>.

Embora os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco<sup>(28)</sup>. A velocidade de dissolução do fármaco pode ser afetada de forma negativa caso a escolha dos adjuvantes de formulação seja inadequada, mesmo quando forem utilizados sólidos com tamanho de partícula apropriado<sup>(5)</sup>. Por isto, para o medicamento industrializado, quando ocorre qualquer alteração em sua formulação, registrada no Ministério da Saúde, deve ser avaliado o perfil de dissolução comparativo da nova formulação com a já registrada para os medicamentos manipulados. Não existe impedimento para a alteração de sua formulação, apesar de existirem parâmetros definidos para estabelecer os critérios de escolha dos excipientes e seus quantitativos. O tamanho das partículas que compõem a formulação também causa interferências na dissolução<sup>(29,30,31)</sup>.

A redução do tamanho de partícula conduz a um aumento de superfície específica do pó, ou seja, da relação da área de superfície por unidade de peso. Tanto as velocidades de dissolução e de absorção do fármaco como a uniformidade de conteúdo e estabilidade da forma farmacêutica são dependentes do grau de variação do tamanho da partícula, da distribuição de tamanho e das interações entre as superfícies sólidas. Em muitos casos, é necessário reduzir o tamanho das partículas, tanto do fármaco quanto de adjuvantes, procurando obter as características físico-químicas desejadas<sup>(2,32)</sup>.

Entre os excipientes que interferem na velocidade de dissolução dos fármacos, a partir de cápsulas de gelatinas duras, destacam-se: os diluentes, os lubrificantes, os desintegrantes. A presença de diluentes hidrossolúveis e hidrofilicos contribuem para aumentar a velocidade de dissolução dos fármacos<sup>(33,34,35)</sup>. Suas principais características são resumidas a seguir:

desintegrantes, facilitam a desintegração da forma, aumentando a superfície de contato com os fluidos e a velocidade de dissolução; tensoativos, podem melhorar a molhabilidade das partículas pouco solúveis, impedindo a formação de grumos e melhorando a dissolução; lubrificantes, apresentam natureza hidrofóbica; diminuem a molhabilidade das partículas e reduzem a velocidade de dissolução<sup>(8,20)</sup>.

## CONCLUSÃO

A partir da análise estatística da regressão linear pode-se concluir que a formulação 002/12 não liberou o fármaco segundo modelo da formulação referência 001/12. Porém, a segunda formulação proposta 003/12 liberou o fármaco segundo modelo da formulação referência 001/12. Além disso, a análise estatística dos valores de ED% apontou diferenças significativas entre os perfis de dissolução dos produtos 002/12 e 001/12, entretanto, não se observou diferença significativa entre os valores de ED% para os produtos 003/12 e 001/12. Os parâmetros cinéticos apontaram para melhor desempenho do produto 003/12 em relação ao produto 002/12, podendo-se afirmar que os excipientes interferem na dissolução *in vitro* de cápsulas do medicamento Cetoprofeno.

## REFERÊNCIAS

1. ABDU, H. M. Dissolution. In: REMINGTON'S pharmaceutical sciences. 19. ed. Easton: Mack, 1995.p. 593-604.
2. PIFERI, RESTANI, 2003; Formas farmacêuticas de liberação prolongada.
3. FDA Guidance for industry: dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: FDA, 1997.p. 1-11.
4. RAYMOND ROWE, ;PAUL J SHESKEY;MARIA E QUINN. Handbook of Pharmaceutical Excipients; 2009.
5. FARMACOPÉIA Brasileira. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
6. ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 226, p. 107-125, 2001.
7. ARONSON, H. Correction factor for dissolution profile calculations. J. Pharm. Sci., Washington, v. 82, n. 11, p. 1190, 1993.
8. AULTON, M. E. Pharmaceutics: the science of dosage form design. New York: Church Livingstone, 1996. 734 p.
9. PRISTA LVN, ALVES AC, MORGADO RMR, LOBO SS. Tecnologia farmacêutica. 7. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2008. v.1.
10. ALLEN, JR. LV; POPOVICH, NG; ANSEL, HC. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
11. GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. [tradução da 10. ed. original, Carla de Melo Vorsatz. et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
12. SERRA, C. H. R. cinética de dissolução e bioequivalência. São Paulo, 1998. 206 p.[Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo].
13. ABUZARUR-ALOUL, R.; GJELLAN, K.; SJOLUND,M.; LOFQVIST, M.; GRAFFNER, C. Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed experiments. Screening of critical fluids and in vitro/in vivo modelling of extended release coated spheres. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v. 23, n. 8, p. 749-760, 1997.

14. DRESSMAN, J. B.; AMIDON, G. L.; REPPAS, C., SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.
15. BRASIL. Resolução RE n.484, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSLI) Diário Oficial da União, Brasília, 20 mar. 2002. Seção 1, p.116-118.
16. LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. (Ed.). Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. cap.14, p.737-781.
17. DOKOUMETZIDIS, A.; PAPAPOULOU, V.; MACHERAS, P. Analysis of dissolution data using modified versions of Noyes-Whitney equation and the Weibull function. *Pharm. Res.*, v. 23, n. 2, p. 256-261, 2006.
18. SHARGEL, L., YU, A. B. C. Applied biopharmaceutical and pharmacokinetics. 3 ed. Connecticut : Prentice -Hall, 1993. 625p.
19. OFOEFULE, S.I.; UDEOGARANYA, P.O.; OKONTA, J.M. Prediction of in vivo bioavailability of six brands film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). *Boll. Chim. Farm.*, Milano, v. 140, n.3, p. 187-191, 2001.
20. Rowe, R.C.; Sheskey, P.J.; Quinn, M.E. Handbook of pharmaceutical excipients. Published by the Pharmaceutical Press, London, 6 ed, 2009. 888p.
21. MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; AMIDON, G.L. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. *Mol. Pharm.*, v. 1, n. 1, p. 85-96, 2004.
22. REMINGTON, J P. Farmacia Prática, Buenos Aires Pan americana. Prista. Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos 6ª ed., 2000
23. KHAN, K. A; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 27, p. 48-49, 1975.
24. LIMA, A. A. N., LIMA, J. R., SILVA, J. L., ALENCAR, J. R. B., SOARES-SOBRINHO, J. L., LIMA, L. G., ROLIM-NETO, P. J. Aplicação do controle estatístico de processo na indústria farmacêutica. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 27, n. 3, p.177-187, 2006.
25. SKOUG, J. W.; HALSTEAD, G. W.; THIES, D. L.; FREEMAN, J. E.; FAGAM, D. T.; ROHRS, B. R. Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas.
26. SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J-P. In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor f2. *Pharm. Res.*, v. 15, n. 6, p. 889-896, 1998.
27. LIPKA, E., AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J. Controlled Release*, Shannon, v. 62, p. 41-49, 1999.
28. POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. *Drug Inf. J.*, v.30, p. 1113-20, 1996.
29. O'HARA, T.; DUNNE, A; BUTLER, J.; DENAVE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Technol. Today*, Cambridge, v.1, n. 5, 214-223, 1998.
30. POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. *Drug Inf. J.*, v.30, p. 1113-20, 1996.
31. NIKOLIC, L., DJURIC, Z., JOVANOVIC, M. Influence of in vitro test conditions on release of aspirin from commercial tablets. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v. 81, n. 4, p. 386-391, 1992.

32. MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, v.20, n.6, p. 64-74, 1996.
33. MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos:fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. São Paulo, 2003, 114p. [Dissertação de Mestrado] Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
34. SHIN, S.M., CHO, S-J. Kinetics of cetroprofeno release from eudragit-hidroxypropyl cellulose membranes. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 22, n. 4, p. 299-305, 1996.
35. SWA Storpirtis S, Marcolongo R, Gasparotto FS, Vila-Nova CM. A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. 2004.