



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

Bruno Rodrigues Valente

**DESENVOLVIMENTO DE CÔMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
ENTÉRICA CONTENDO OMEPRAZOL**

Florianópolis

2010



Bruno Rodrigues Valente

**DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO
ENTÉRICA CONTENDO OMEPRAZOL**

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Farmácia como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio
Segatto Silva

Florianópolis

2010

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

V154d Valente, Bruno Rodrigues
Desenvolvimento de comprimidos de liberação entérica
contendo omeprazol [dissertação] / Bruno Rodrigues Valente
; orientador, Marcos Antonio Segatto Silva.
- Florianópolis, SC, 2010.
111 p.: il., grafs., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. Omeprazol. 3. Comprimidos. 4.
Revestimento entérico. I. Silva, Marcos Antônio Segatto.
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

CDU 615.12

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva, pela exceção que me foi concedida, oportunidade de trabalho, paciência e amizade criada nesse tempo de convívio. Valeu Zucão.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelas palavras de conforto e incentivo nas horas difíceis, por dividirem comigo as minhas alegrias e principalmente pela educação que me deram. Espero não os ter decepcionado em momento algum.

Ao meu irmão Daniel, pela amizade, parceria e conselhos.

À Suellen, pessoa que aprendi a admirar pela sua garra, sinceridade e companheirismo.

A todos do laboratório pela grande amizade, pelas festas, “churras”, brincadeiras, brigas, pela ajuda nos trabalhos, enfim, pelo convívio diário.

À professora Simone, que mesmo com todas as suas tarefas sempre está de prontidão para ajudar.

Aos colegas que já terminaram a pós-graduação e que fizeram parte do grupo. Valeu Animal (Japa).

Aos “vizinhos” de lab. Carlos e Didi: a jogatina não pode parar.

Ao amigo e professor Marco Aurélio e Universidade Positivo.

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes”.

“Que o teu trabalho seja perfeito para que, mesmo depois da tua morte, ele permaneça”.

Leonardo da Vinci

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xvii
RESUMO	xix
ABSTRACT	xxi
INTRODUÇÃO	1
1. INTROSUÇÃO	2
OBJETIVOS	5
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos	6
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
3.1 OMEPRAZOL	8
3.1.1 MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL	10
3.2 COMPRIMIDOS OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA	11
3.3 ADJUVANTES FARMACÊUTICOS	11
3.3.1 DILUENTES DIRETAMENTE COMPRESSÍVEIS	12
3.3.1.1 Celulose microcristalina	13
3.3.2 DESINTEGRANTES OU SUPERDESINTEGRANTES	13

3.3.2.1 Croscarmelose sódica	13
3.3.2.2 Amido pré-gelatinizado (Starch 1500 [®])	14
3.3.3 LUBRIFICANTES E DESLIZANTES	14
3.3.3.1 Estearato de magnésio	14
3.3.3.2 Dióxido de silício coloidal	15
3.3.4 REVESTIMENTOS DE COMPRIMIDOS	15
3.3.4.1 Revestimento gastro-resistente	15
3.3.4.1.1 <i>Polimetacrilatos</i>	16
4. ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO	17
4.1 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO	17
4.1.1 Microscopia	18
4.1.2 Tamanho e distribuição de partícula	18
4.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	19
4.1.4 Técnicas termoanalíticas	19
4.1.4.1 <i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i>	20
4.1.4.2 <i>Termogravimetria (TG)</i>	20
4.2 COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTE	20
4.3 PROPRIEDADE DE FLUXO DOS PÓS	21
4.3.1 Densidade aparente e de compactação	21
4.3.2 Índice de Carr e Fator de Hausner	23
4.3.3 Ângulo de repouso	23
4.3.4 Tempo de escoamento	24
5. DETERMINAÇÃO DO TEOR DO FÁRMACO	24

5.1 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA	
EFICIÊNCIA (CLAE)	24
MATERIAIS E MÉTODOS	25
6. MATERIAIS E MÉTODOS	26
6.1 MATERIAIS	26
6.2 MÉTODOS	26
6.2.1 Microscopia	26
6.2.2 Tamanho e distribuição de partícula	26
6.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de fourier (FTIR)	26
6.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	27
6.2.5 Termogravimetria (TG)	27
6.2.6 Compatibilidade	27
6.2.7 Preparo das formulações	28
6.2.8 Densidade aparente e de compactação	28
6.2.9 Índice de Carr e fator de Hausner	28
6.2.10 Ângulo de repouso	29
6.2.11 Tempo de escoamento	30
6.2.12 Produção dos núcleos	30
6.2.13 Revestimento dos núcleos	30
6.2.14 Avaliação das características físicas dos comprimidos	30
6.2.15 Determinação do teor de princípio ativo	31
6.2.16 Uniformidade de conteúdo	31
6.2.17 avaliação do comportamento gastro-resistente dos comprimidos	31

6.2.17.1 <i>Estudo de Captação de imagem</i>	31
6.2.18 Avaliação do perfil de dissolução	32
RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
7.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS	34
7.1.1 Análise morfológica por microscopia	34
7.1.1.1 <i>Celulose microcristalina</i>	35
7.1.1.2 <i>Croscarmelose sódica</i>	36
7.1.1.3 <i>Dióxido de silício coloidal</i>	37
7.1.1.4 <i>Estearato de magnésio</i>	38
7.1.1.5 <i>Starch 1500</i> [®]	39
7.1.1.6 <i>Acryl-eze</i> [®]	40
7.1.1.7 <i>Omeprazol sódico</i>	41
7.1.2 Tamanho e distribuição de partícula	42
7.1.2.1 <i>Celulose microcristalina</i>	43
7.1.2.2 <i>Croscarmelose sódica</i>	43
7.1.2.3 <i>Dióxido de silício coloidal</i>	44
7.1.2.4 <i>Estearato de magnésio</i>	44
7.1.2.5 <i>Starch 1500</i> [®]	45
7.1.2.6 <i>Acryl-eze</i> [®]	45
7.1.2.7 <i>Omeprazol sódico</i>	46
7.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho com	

transformada de fourier (FTIR)	47
7.1.4 Estudo termoanalítico	48
7.1.4.1 <i>Cinética de Degradação</i>	49
7.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE	51
7.3 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES	53
7.4 ANÁLISE DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS PÓS	54
7.4.1 Densidade aparente e de compactação	54
7.4.2 Índice de Carr e Fator de Hausner	55
7.4.3 Ângulo de repouso e tempo de escoamento	56
7.5 PRODUÇÃO DOS NÚCLEOS	57
7.6 REVESTIMENTO	59
7.7 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS COMPRIMIDOS	60
7.8 AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	61
7.9 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASTRO- RESISTENTE DOS COMPRIMIDOS	61
7.10 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO	63
CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
CONCLUSÕES	69
9. CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS	71
10. REFERÊNCIAS	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulação de referência (F0)	28
Tabela 2 – Formulações propostas para este estudo F1a F6	54
Tabela 3 - Densidade aparente e densidade de compactação das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6	55
Tabela 4 - Índice de Carr e Fator de Hausner das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6	55
Tabela 5 - Ângulo de repouso e tempo de escoamento das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6	56
Tabela 6 - Porcentagem aplicada de pré-revestimento e revestimento entérico das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6	59
Tabela 7 - Resultados obtidos nos ensaios físicos realizados .	60
Tabela 8 - Resultados obtidos no teste de uniformidade de conteúdo	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura molecular do omeprazol	9
Figura 2 - Aparato para determinação de ângulo de repouso estático e velocidade de escoamento	29
Figura 3 - Fotomicrografia da celulose microcristalina obtida em microscópio óptico com aumento de 100x	35
Figura 4 - Fotomicrografias da celulose microcristalina obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x	35
Figura 5 - Fotomicrografia da croscarmelose sódica obtida em microscópio óptico com aumento de 100x	36
Figura 6 - Fotomicrografias da croscarmelose sódica obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x	36
Figura 7 - Fotomicrografia do dióxido de silício coloidal obtida em microscópio óptico com aumento de 100x	37
Figura 8 - Fotomicrografias do dióxido de silício coloidal obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x	37
Figura 9 - Fotomicrografia do estearato de magnésio obtida em microscópio óptico com aumento de 400x	38
Figura 10 - Fotomicrografias do estearato de magnésio obtida em microscópio eletrônico com aumento de 400 e 1000x	38
Figura 11 - Fotomicrografia do Starch 1500 [®] obtida em microscópio óptico com aumento de 200x	39
Figura 12 - Fotomicrografias do Starch 1500 [®] obtida em microscópio eletrônico com aumento de 200 e 1000x	39

Figura 13- Fotomicrografia do Acryl-Eze [®] obtida em microscópio óptico com aumento de 100x	40
Figura 14 - Fotomicrografias do Acryl-Eze [®] obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x	40
Figura 15 - Fotomicrografia do omeprazol sódico obtida em microscópio óptico com aumento de 400x	41
Figura 16 - Fotomicrografias do omeprazol sódico obtida em microscópio eletrônico com aumento de 1000 e 4000x	41
Figura 17: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas de celulose microcristalina	43
Figura 18: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas de croscarmelose sódica	43
Figura 19: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do estearato de magnésio	44
Figura 20: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do Starch 1500 [®]	45
Figura 21: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do Acryl-eze [®]	45
Figura 22: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do omeprazol sódico	46
Figura 23: Espectro comparativo de FTIR para OM e OMS ..	47
Figura 24 - Curvas DSC e TG/DTG do omeprazol sódico obtidas sob atmosfera de ar sintético (50 mL.min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10 K.min ⁻¹	48

Figura 25 - Curvas TG do omeprazol sódico obtidas em diferentes razões de aquecimento sob atmosfera de ar sintético (50 mL.min ⁻¹)	50
Figura 26 - Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura	50
Figura 27 - Curvas DSC do OMS (A) e misturas binárias de OMS com dióxido de silício (B), estearato de magnésio (C), Acryl-eze [®] (D), celulose microcristalina (E), Starch 1500 [®] (F), croscarmelose de sódio (G) e carbonato de sódio (H)	52
Figura 28 - Curvas DSC do OMS, Acryl-eze [®] e mistura binária (1:1 m/m)	53
Figura 29 - Variação da distribuição de peso dos comprimidos	58
Figura 30 – Fotomicrografias da formulação F1 capturadas em solução de HCl 0,1 N (pH = 1,2)	62
Figura 31 - Fotomicrografias da formulação F1 capturadas em solução tampão fosfato (pH = 7,4)	62
Figura 32 - Perfil de dissolução das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6	64

LISTA DE ABREVIATURAS

ΔH	Variação da entalpia
Δm	Variação de massa
CLAE	Cromatografia Líquida De Alta Eficiência
d_a	Densidade aparente
d_c	Densidade de compactação
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria Exploratória Diferencial)
DTG	<i>Derivate Thermogravimetry</i> (Termogravimetria Derivada)
E_a	Energia de ativação
F0	Formulação de referência
F1	Formulação 1
F2	Formulação 2
F3	Formulação 3
F4	Formulação 4
F5	Formulação 5
F6	Formulação 6
F_{Hausner}	Fator de Housner
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier)
I_{Carr}	Índice de Carr
OM	Omeprazol base
OMS	Omeprazol sódico
TG	<i>Thermogravimetry</i> (Termogravimetria)
T_{onset}	Temperatura <i>Onset</i>

T_{peak}	Temperatura do pico
V_a	Volume aparente
V_c	Volume de compactação

RESUMO

Omeprazol é um inibidor seletivo da secreção de ácido gástrico, considerado um dos fármacos mais prescritos em nível mundial. Devido à sua instabilidade em meio ácido, sua absorção deve ocorrer obrigatoriamente no intestino delgado. Baseado em estudos anteriormente realizados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da UFSC, foram propostas formulações na forma de comprimidos gastro-resistentes como alternativas farmacotécnicas para o fármaco. A caracterização das matérias-primas foi realizada através de técnicas microscópicas, por métodos espectroscópicos e termoanalíticos, além da determinação do tamanho e da distribuição de partículas. Um estudo de pré-formulação foi desenvolvido a fim de elucidar as propriedades das formulações, considerando a determinação das densidades aparente e de compactação, Índice de Carr e Fator de Hausner, ângulo de repouso e tempo de escoamento. A possibilidade de incompatibilidade entre o fármaco e excipientes foi investigada através da análise térmica. De acordo com os resultados, foi possível evidenciar o deslocamento do evento exotérmico característico da degradação do omeprazol sódico e constatou-se interação com o polímero de revestimento Acryl-eze®, confirmando a necessidade de um pré-revestimento. Núcleos contendo 20 mg de omeprazol foram produzidos seguidos de aplicação de revestimento entérico com 10 % de ganho de peso teórico. Durante e após a fabricação dos comprimidos, parâmetros de controle de qualidade foram determinados. Para verificação do comportamento gastro-resistente do revestimento foi realizado estudo de resistência ácida com captação de imagens, onde foi observada a manutenção das características físicas dos núcleos em meio ácido com posterior solubilização do polímero entérico e desintegração dos comprimidos frente ao meio alcalino. O perfil de dissolução foi avaliado e a quantidade de fármaco liberada determinada por CLAE. Os resultados foram promissores uma vez que menos de 1 % da substância ativa foi liberada no primeiro estágio e, na maioria das formulações, mais de 75 % liberada em menos de 45 minutos no segundo estágio, conforme preconizado pela Farmacopéia Americana.

Palavras Chave: Omeprazol, Comprimidos, Revestimento entérico.

DEVELOPMENT OF ENTERIC COATING TABLETS CONTAINING OMEPRAZOLE

ABSTRACT

Omeprazole is a selective inhibitor of gastric acid secretion and one of the most drugs prescribed worldwide. Due to its instability in acid medium, the omeprazole must be absorbed in the small intestine. Based on previous studies carried out by Quality Control Laboratory at UFSC, formulations in gastro-resistant tablets form were proposed as an alternative. The characterization of raw materials was carried out using microscopic techniques, spectroscopic and thermoanalytical methods, as well as the determination of size and particle distribution. A pre-formulation study was developed to elucidate the properties of the formulations providing dates of the determination of apparent density and compaction, the Carr Index and Hausner Factor, angle of repose and flow through an orifice. The possibility of incompatibility between the drug and excipients was investigated by thermal analysis. According to the results, was possible to observe the displacement of exothermic event characteristic of the degradation related to omeprazole sodium and was found an interaction with the polymer coating Acryl-eze®, confirming the requirement for pre-coating. Tablets containing 20 mg of omeprazole were produced and submitted to film coating with 10% of theoretical weight gain. During and after the manufacture of tablets, parameters of quality control were determined. Investigation of the gastro-resistant behaviour of the coating was performed by studies of acid-resistance, whereby was possible to observe the maintenance of physical characteristics of the tablets in the acidic medium, with subsequent dissolution of the enteric polymer and the disintegration of the tablets in the alkaline medium. The dissolution profile was evaluated and the amount of drug released was determined by HPLC. The results were promising once less than 1% of the drug was released in the first stage and in the most formulations more than 75% released in less than 45 minutes in the second stage, as recommended by the United States Pharmacopeia.

Keywords: Omeprazole, tablets, enteric coating

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A resposta biológica a um fármaco é resultado de sua interação com receptores celulares ou sistemas enzimáticos importantes. A magnitude da resposta relaciona-se com a concentração que o fármaco atinge em seu local de ação. Essa concentração depende da dose administrada, da quantidade absorvida, da distribuição no local, além da velocidade e da quantidade eliminada do corpo. A constituição física e química da substância farmacêutica determina, em grande parte, sua atividade biológica. A área de estudo que abrange essa relação entre as ciências física, química e biológica segundo sua aplicação aos fármacos, à sua ação e às formas farmacêuticas recebe o nome descritivo de biofarmácia (ANSEL, 2007).

Qualquer princípio ativo que se pretenda comercializar para utilização clínica deve passar por uma série de etapas para a obtenção de um medicamento seguro e eficaz. São necessários vários estudos até que se encontre a formulação adequada para esse princípio ativo. O trabalho que envolve o conhecimento das características básicas que irão influenciar no desenvolvimento da forma farmacêutica final do medicamento é conhecido como estudo de pré-formulação (VILA JATO, 1997).

As formas farmacêuticas sólidas são as mais comumente utilizadas em se tratando de administração oral, sobretudo os comprimidos. O processo de fabricação de comprimidos em indústria de medicamentos dispõe de três técnicas de produção: granulação por via úmida (convencional), granulação por via seca e compressão direta (ANSEL, 2007; PRISTA, 1990).

O método de compressão direta tem como vantagem, quando comparado aos métodos que incluem granulação, a economia de tempo e de custos, permitindo uma produção em grande escala com menor consumo de energia, já que envolve, basicamente, três etapas: pesagem, mistura e compressão. É também considerado o mais favorável em termos de qualidade e de estabilidade dos comprimidos por não utilizar umidade nem aquecimento durante a produção. Outra vantagem da compressão direta é a otimização da desintegração, onde cada partícula do fármaco é liberada da massa do comprimido e fica disponível para dissolução (ANSEL, 2007; BANKER, 1986; BAUER-BRANDL; BECKER, 1996).

A escolha dos adjuvantes para a composição de uma formulação de compressão direta requer cuidados para que seja mantida a

estabilidade dos comprimidos resultantes, que deverão ser ainda maiores quando o fármaco estiver presente em doses elevadas (ANSEL 2007; PRISTA, 1990).

O revestimento de comprimidos é um dos processos farmacêuticos mais antigos. A sua utilização em formas farmacêuticas sólidas possui inúmeras finalidades, como a proteção do princípio ativo contra agentes externos, mascaramento do sabor e odor, facilitação da deglutição, melhoria na apresentação do produto final, proteção do fármaco contra fluidos digestivos (revestimento entérico) e para o controle da liberação do fármaco (ANSEL, 2007).

Dentre as razões mencionadas anteriormente, Fell et al., 1979 relatam que o revestimento de comprimidos contribui para o aumento da sua dureza e resistência ao atrito, diminuindo, desta maneira, os problemas durante as linhas automáticas de embalagem. O aumento da dureza de comprimidos revestidos é diretamente proporcional à espessura da camada de revestimento. Estudos demonstram que a maioria dos polímeros utilizados no revestimento de formas farmacêuticas corresponde a derivados de celulose ou dos ácidos metacrílico (copolímeros). A versatilidade dos metacrilatos em relação às propriedades físico-químicas permite sua utilização em muitas formulações de liberação controlada. O tipo e a frequência de substituintes na cadeia polimérica determinam sua permeabilidade à água e solubilidade em função do pH. O conhecimento da estrutura química da superfície do polímero auxilia na compreensão dos fenômenos da interface do filme de revestimento incluindo sua dissolução e técnica de aplicação (GENÇ; GÜLER; HEGAZY, 1997).

Os filmes de revestimento são constituídos basicamente de polímeros e podem ser classificadas em diferentes grupos de acordo com seu perfil de dissolução, permeabilidade e desintegração (ANSEL, 2007). Polímeros como derivados de celulose, vinílicos e acrílicos estão sendo amplamente utilizados para revestimento entérico, onde possuem a particularidade de resistirem a fluidos gástricos. São rapidamente solúveis e permeáveis frente a fluidos intestinais, fatos explicados pelo seu caráter químico devido aos grupamentos funcionais ácidos que se ionizam em pH elevado (básico), enquanto em pH baixo (ácido) permanecem na forma não ionizada insolúvel (FELTON; MCGINITY, 2003).

O revestimento gastro-resistente é utilizado por uma razão terapêutica, pois alguns fármacos, quando liberados no estômago, podem induzir a náuseas e/ou provocar irritação na mucosa gástrica,

enquanto que outros são destruídos pelo pH reduzido deste (PORTER, 2000).

O omeprazol (OM) é um fármaco extremamente lábil ao meio ácido. Uma alternativa a ser adotada no desenvolvimento farmacotécnico é o revestimento da forma farmacêutica, o que conferirá à formulação propriedades que permitam a passagem incólume do princípio ativo pelo estômago, a fim de promover a estabilidade química e garantir sua liberação e dissolução em meio alcalino, com conseqüente absorção através da mucosa intestinal.

Desta forma, este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar comprimidos de omeprazol revestidos com copolímero de ácido metacrílico do tipo C (Acryl-eze®) no que diz respeito à resistência ácida e perfil de dissolução, a fim de se obter características de liberação adequadas.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolvimento tecnológico e avaliação de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterização das matérias-primas;
- Desenvolvimento de diferentes formulações e avaliação das propriedades de fluxo;
 - Produção de núcleos contendo 20 mg de omeprazol;
 - Revestimento dos núcleos com copolímero de ácido metacrílico do tipo C (Acryl-eze®);
 - Avaliação dos parâmetros farmacêuticos de qualidade dos comprimidos de liberação entérica;
 - Avaliação do comportamento ácido-resistente do revestimento através de estudo de captação de imagem;
 - Determinação do perfil de dissolução dos comprimidos revestidos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 OMEPRAZOL

Omeprazol – o primeiro inibidor da bomba de prótons usado na prática clínica – foi lançado em 1988 como Losec® na Europa. O fármaco introduziu um novo conceito para a efetiva inibição da secreção ácida no tratamento de desordens ácido-pépticas e, de maneira rápida, mostrou-se clinicamente superior aos agentes anticolinérgicos. Nenhum outro inibidor da bomba de prótons lançado por outras companhias tem se mostrado significativamente superior ao omeprazol na prática clínica (OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

O sucesso do omeprazol pode ser descrito como um efetivo inibidor da secreção ácido-gástrica ativada através da inibição específica do sistema enzimático hidrogênio, potássio, adenosina trifosfatase (H⁺/K⁺ ATPase). Essa bomba de prótons está localizada na membrana secretora das células parietais que estão na mucosa gástrica e constituem o passo final da secreção ácida (WALLMARK; LARSSON; HUMBLE, 1985). Entretanto, o bloqueio dessa bomba resulta em uma inibição mais específica da secreção ácida comparado com o bloqueio mais amplamente distribuído dos agentes anticolinérgicos. Além disso, o fármaco interage com o último passo da produção ácida, ou seja, a inibição da secreção ácido-gástrica independe de como a secreção foi estimulada, uma importante vantagem frente a outros fármacos (BESANCON, 1993).

Este fármaco é utilizado no tratamento de desordens ácido-pépticas, aprovado para terapia de curto prazo da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico e para tratamento de longo prazo de condições hipersecretantes tais como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. É efetivo na prevenção de injúrias gastroduodenais induzidas pela quimioterapia e também nos casos de úlceras causadas por antiinflamatórios não esteroidais e suas complicações. É indicado também na terapia da erradicação de *Helicobacter pylori*, onde é associado com antimicrobianos claritromicina e amoxicilina (TOLMAN, 2000; HARVEY; CHAMPE; MYCEK, 1998).

O omeprazol, 5-Methoxi-2- [[(4 – methoxi – 3,5 – dimetil – 2 – piridinil) metil] sulfinil] - 1H – benzimidazol (Figura 1) é considerado como um pró-fármaco por ser uma base fraca concentrada, a qual é convertida à sua forma ativa no meio ácido dos canalículos

intracelulares da célula parietal, onde inibe a enzima ATPase H⁺/K⁺ dependente (CLARKE'S, 2004; FARINHA,1999). Com massa molar de 345,4 g/mol, apresenta-se como pó branco ou quase branco e decompõe-se à temperatura de 156 °C. É uma base fraca muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em álcool, acetona, isopropanol e álcool metílico, solúvel em diclorometano, éter e metanol. Dissolve-se em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos, e a sua estabilidade é em função do pH, sendo rapidamente degradado em meio ácido. Em condições alcalinas é mais estável, podendo ser encontrado na forma de base livre ou como sais de magnésio ou sódico (FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002; CLARKE'S, 2004; MARTINDALE, 2005).

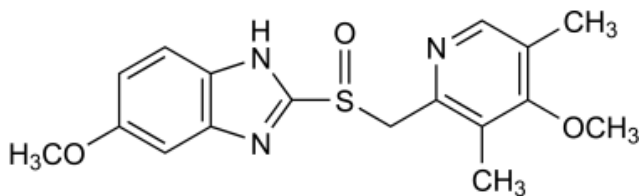


Figura 1: Estrutura molecular do omeprazol

Seu mecanismo de ação é específico e seletivo uma vez que atua exclusivamente sobre a H⁺/ K⁺ ATPase . Para que ocorra a inibição enzimática, a molécula de omeprazol deve estar em meio ácido (pH abaixo de 5) para ser protonada e transformada em sulfenamida e ácido sulfênico que, por sua vez, ligam-se à enzima de forma irreversível, originando um complexo covalente inativo (HOOPERWERF; PASRICHA, 1996). A forma protonada não consegue atravessar a membrana celular, o que permite alta concentração da forma ativa justamente no local onde se encontra a enzima. (RANG *et al*, 2008).

A inibição total ocorre com duas moléculas do inibidor (sulfenamida) ligadas por molécula da enzima. Este efeito é relacionado à dose e leva à inibição da secreção ácida tanto basal quanto reflexa a um estímulo. A secreção de ácido retorna apenas após a inserção de novas moléculas de H⁺, K⁺ ATPase na membrana luminal. O fármaco produz apenas alterações pequenas e inconsistentes no volume de suco gástrico, na secreção de pepsina e fator intrínseco, não afetando a motilidade gástrica (HOOVER, 2000; RANG *et al*, 2008).

A absorção do fármaco ocorre obrigatoriamente no intestino delgado. O pico de concentração plasmática de uma dose simples de

omeprazol é de 0,5 a 3,5 horas e liga-se a proteínas plasmáticas em cerca de 95%. A biodisponibilidade é dependente da dose e do pH gástrico, onde atinge cerca de 35% na primeira dose, aumentando para aproximadamente 70% após administração repetida. O tempo de meia-vida é de 0,5 a 1,5 horas e a velocidade da eliminação de 500 a 600 mL/min. Após a absorção, o fármaco é quase completamente metabolizado no fígado, principalmente pela CYP2C19 (isoenzima do complexo enzimático do citocromo P450) a hidróxi-omeprazol e, em menor extensão, pelas isoenzimas CYP3A e CYP2D6, a omeprazol sulfona e desmetilomeprazol, respectivamente. Estes metabólitos inativos são excretados principalmente na urina e, em menor proporção, pela bile. A duração da ação do fármaco é de 4 a 72 horas (BRUNTON, 1996; CLARKE'S 2004; TOLMAN, 2000).

As doses usuais diárias do fármaco variam de 20 a 80 mg dependendo da patologia. Em casos como a síndrome de Zollinger-Ellison as doses variam de 60 a 80mg/dia, enquanto que nas úlceras duodenais e gástricas variam de 10 a 40mg/dia. Os efeitos adversos ocorrem em não mais do que 1% dos pacientes e incluem dor de cabeça, diarreia, dores abdominais, náuseas, tonturas, vômitos, constipação e dores nas costas (KOROLKOVAS 2009; TOLMAN, 2000).

3.1.1 MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO MERCADO NACIONAL

Na revisão de 2008 apresentada pelo mercado mundial de medicamentos, o omeprazol foi um dos dez medicamentos de maior vendagem mundial em 2008 e os antiulcerosos conquistaram o 2º lugar em vendagem por classe terapêutica (IMS HEALTH, 2009).

No mercado brasileiro o omeprazol encontra-se comercialmente em 24 especialidades farmacêuticas, sendo a maioria (18) na forma de cápsulas contendo microgrânulos (pellets) gastro-resistentes. Também são encontradas 4 especialidades na forma de injetáveis, 1 na forma de comprimidos contendo microgrânulos esféricos revestidos e apenas 1 na forma de comprimidos revestidos contendo omeprazol magnésio (KOROLKOVAS, 2009).

A ocorrência de apenas uma formulação na forma de comprimidos revestidos gastro-resistentes contendo o fármaco não pelletizado pode ser explicada devido à disponibilidade de matéria-prima, onde a forma de microgrânulos é mais frequente. Existem no mercado dois tipos de microgrânulos (pellets) de omeprazol: o primeiro

o AntraMups®, representado por um conjunto de grânulos esféricos revestidos e, o segundo, patenteado pela empresa alemã Azupharma, que consiste na utilização de núcleos inertes que formam um suporte ao qual são aplicadas sucessivas camadas de fármaco, seguidas de uma camada de revestimento gastro-resistente (KRATZ, 2002).

3.2 COMPRIMIDOS OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA

A compressão direta é um processo que envolve três operações sequenciais: pesagem, mistura de pós e compressão. Quando comparada com o processo de granulação, a compressão direta oferece muitas vantagens, principalmente no que se refere às etapas de produção (ALDERBON, 2005). Não deve ser vista como uma simplificação do processo de granulação para a produção de comprimidos, pois o desenvolvimento de comprimidos por compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas, das propriedades de fluxo nas misturas de pós e dos efeitos das variáveis da formulação na compressibilidade (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000; ANSEL, 2007).

Uma das vantagens mais significantes da compressão direta é que com a eliminação da etapa de granulação, aumenta-se a estabilidade de fármacos que podem degradar em decorrência do umedecimento e/ou exposição ao calor. Dessa forma, a compressão direta é considerada a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo fármacos termolábeis e sensíveis à umidade (ALDERBON, 2005).

3.3 ADJUVANTES FARMACÊUTICOS

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente e, ao contrário, fazem parte de uma formulação combinada com um ou mais agentes não medicinais com funções variadas e específicas (ANSEL, 2007).

À primeira vista parece suficiente dispor de um produto e de uma máquina de compressão para se obter comprimidos. Isto, porém, sucede apenas em um número muito restrito de casos, pois são raros os pós que possuem a densidade suficiente para escoar livremente do distribuidor da máquina e encher regularmente a matriz. Para que se consiga fazer a compressão da maioria das substâncias é necessária a presença de adjuvantes, que tem por fim diluir o produto, aglutinar as suas partículas, facilitar a desagregação do comprimido, evitar a aderência do

pó aos punções e à matriz, além de facilitar o escoamento no distribuidor, entre outros. Os adjuvantes utilizados na preparação de comprimidos podem dividir-se em: diluentes, aglutinantes, desagregantes, lubrificantes, molhantes, corantes, tampões, aromatizantes e edulcorantes (PRISTA, 1990; VILA JATO, 1997).

O desenvolvimento e a formulação apropriados da forma farmacêutica requerem a consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todos os princípios ativos e de todas as matérias-primas usados na elaboração do produto. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. Devem ser compatíveis também com a via de administração (CROWLEY *et al*, 2004; AL-HALLAK *et al*, 2008).

O processo de fabricação de comprimidos em indústria de medicamentos dispõe de três técnicas de produção: granulação por via úmida (convencional), granulação por via seca e compressão direta (PRISTA, 1990; ANSEL, 2007).

Os excipientes de compressão direta devem ser materiais com propriedades de fluidez (escoamento) e compressibilidade. Fatores como tamanho, forma e densidade devem ser considerados na escolha dos componentes de uma formulação de compressão direta. As características de fluxo dos componentes têm importância não somente pelo efeito direto na uniformidade do enchimento da matriz, mas também pela manutenção da homogeneidade da mistura dos pós (CROWLEY *et al*, 2004; MATSUMOTO; KAWAKAMI; AOKI, 2007).

Outro aspecto fundamental, estreitamente relacionado com o fármaco, é o local que se deseja para sua absorção no trato gastrointestinal. Se o princípio ativo não é estável em meio ácido, deve-se recorrer a alguma forma de proteção e uma das alternativas para solucionar esse empecilho é o revestimento entérico (PRISTA, 1990).

3.3.1 Diluentes diretamente compressíveis

Para um grande número de fármacos utilizam-se doses relativamente baixas, inferiores a 50 mg. Nestes casos, para produzir comprimidos de um tamanho razoável (diâmetro > 5 mm), é necessária a adição de agentes diluentes. Entre as qualidades exigíveis a um bom diluente destacam-se apresentar boa capacidade de compressão, ser

facilmente digerível e ser inerte química e fisiologicamente (VILA JATO, 1997).

3.3.1.1 *Celulose microcristalina*

A celulose microcristalina é uma forma de celulose não fibrosa, em que a parede celular da fibra natural do vegetal é fragmentada em pequenas partículas. É produzida a partir da alfa-celulose depolimerizada purificada, através de um processo de hidrólise ácida (ENÉZIAN, 1972; DOELKER, 1993).

Embora a celulose microcristalina possa ser utilizada em todos os métodos de produção de comprimidos, é mais eficaz na compressão direta. Devido à elevada pureza química e ao baixo conteúdo de umidade, melhora a estabilidade química dos comprimidos resultantes (SHETH et al., 1980).

Segundo ENÉZIAN (1972), a celulose microcristalina é útil na produção de comprimidos devido às qualidades de não-aderência, boa compressibilidade, fácil desintegração e alto potencial de diluição, tornando-a compatível com outros adjuvantes.

Quando o fármaco estiver em altas doses e apresentar dificuldade de compactação, a celulose microcristalina será utilizada isoladamente devido a sua notável propriedade de diluente seco. Se o fármaco tiver compactibilidade satisfatória ou, como ocorre mais freqüentemente, se sua dose for baixa na formulação, a celulose microcristalina será usada numa concentração de 20 a 40% (DOELKER, 1993).

3.3.2 Desintegrantes ou superdesintegrantes

Os superdesintegrantes correspondem a uma variedade de agentes desintegrantes que estão disponíveis comercialmente, os quais melhoram acentuadamente a desintegração das formulações, porém, a sua eficiência depende do método de processamento (granulação ou compressão direta) e/ou das características físico-químicas dos componentes da formulação (FERRERO; MUÑOZ; VELASCO, 1997).

3.3.2.1 *Croscarmelose sódica*

A croscarmelose sódica é um exemplo de superdesintegrante. Trata-se de uma goma de celulose modificada, uma forma de carboximetilcelulose sódica com ligações cruzadas em sua molécula (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2007). Não apresenta limite máximo de emprego nas formulações, porém, normalmente é utilizada em níveis baixos, de 0,5 a 5% (GORDON; CHATTERJEE; CHOWHAN, 1990). Segundo Sheth *et al.* (1980), na compressão direta é importante que uma quantidade suficiente de desintegrante seja adicionada à formulação, separando cada partícula do fármaco e permitindo que ocorra a dissolução ideal. Devido a este fato, a formulação pode exigir altas concentrações de agentes desintegrantes. O tamanho da partícula do agente desintegrante deve ser o menor possível, preferencialmente menor que as partículas da substância ativa.

3.3.2.2 Amido pré-gelatinizado (Starch 1500®)

Segundo a Colorcon®, o Starch 1500® resulta de uma modificação física do amido de milho, sendo este totalmente pré-gelatinizado. Possui funções de compressibilidade, desintegração, agregação e lubrificação, melhorando o fluxo do pó e reduzindo problemas como: comprimidos de baixa densidade, difícil dissolução e baixa adesão do filme. Suas características principais são: inércia química e baixa viscosidade, oferecendo maior estabilidade frente à umidade, aumentando a qualidade dos filmes de revestimento, complementando a funcionalidade de outros excipientes, diminuindo a quantidade destes na formulação e assegurando dispersão uniforme dos princípios ativos em baixas doses (COLORCON, 2009).

3.3.3 Lubrificantes e deslizantes

Os lubrificantes são adicionados à formulação farmacêutica com a finalidade de reduzir a fricção do granulado ou da mistura de pós com as paredes da matriz e com as superfícies dos punções, permitindo uma fácil ejeção dos comprimidos.

Os deslizantes são adicionados à formulação farmacêutica para melhorar as propriedades de fluxo, pela redução da fricção interparticular, facilitando o enchimento da matriz da máquina de compressão (LERK; BOLHUIS; SMEDEMA, 1977; WILLIAMS III; MCGINITY, 1989; SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA, 1990).

3.3.3.1 *Estearato de magnésio*

O estearato de magnésio é considerado o lubrificante mais eficiente e é mais amplamente utilizado. Apresenta-se disponível com granulometria muito menor que a do ácido esteárico, por exemplo, o que resulta em melhores propriedades de revestimento das partículas da formulação com menores quantidades de lubrificante (SHETH; BANDELIN; SHANGRAW, 1980; PRISTA, 1990).

De acordo com a literatura, a concentração de estearato de magnésio utilizada em uma formulação farmacêutica deve estar entre 0,2 e 3,75% (BANKER & ANDERSON, 1986; SHANGRAW, 1989; PRISTA, 1990).

3.3.3.2 *Dióxido de silício coloidal*

De acordo com a especificação da USP 30, o dióxido de silício coloidal é uma sílica pirogênica submicroscópica obtida a partir de uma hidrólise em chama a 1.000C , contendo não menos que 99% e não mais que 100,5% de SiO₂. O tamanho destas partículas é em torno de 12 nm e o pH final 3,5-5,5 (USP, 2007).

Deslizantes utilizados na indústria farmacêutica incluem talco, dióxido de silício coloidal, fosfatos de cálcio e vários estearatos metálicos. Vários grupos têm investigado a adição de deslizantes a uma variedade de pós e observou-se que derivados de sílica são os mais eficientes devido ao seu pequeno tamanho de partícula (JONAT et al., 2004).

3.3.4 Revestimentos de comprimidos

Os polímeros formadores de filme ou *film coating* surgem atualmente como o material de escolha para o revestimento de comprimidos. Entre as diversas aplicações do revestimento de formas farmacêuticas sólidas está a proteção do princípio ativo contra agentes externos, principalmente ar, umidade e luz, a fim de aumentar a estabilidade das formulações (BAUER *et al.*, 1998; PORTER, 2000; SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001). O revestimento consiste na aplicação de um material sobre a superfície externa de um comprimido com a intenção de conferir benefícios e propriedades à forma farmacêutica em relação à não revestida (AULTON, 2005).

3.3.4.1 Revestimento gastro-resistente

O revestimento entérico ou gastro-resistente é projetado para resistir ao baixo pH dos fluidos gástricos e para dissolver-se quando o comprimido entra em contato com pH mais elevado (próximos a 5), assegurando a disponibilidade do fármaco que é primariamente absorvido na região proximal do intestino delgado. Este tipo de liberação modificada, neste caso a retardada, constitui uma forma de proteger o fármaco o qual, de outro modo, seria destruído ou degradado caso fosse liberado nos fluidos gástricos (AULTON, 2005).

Os principais componentes para qualquer formulação de revestimento por película constituem em polímeros, plastificantes, corantes e solventes. As propriedades ideais para o polímero incluem solubilidade em ampla gama de sistemas solventes, habilidade em produzir revestimentos que possuam propriedades mecânicas adequadas e solubilidade apropriada nos líquidos gastrointestinais, de modo que a biodisponibilidade não seja comprometida. Éteres de celulose são freqüentemente os polímeros preferidos no revestimento por película, sobretudo hidroxipropilmetilcelulose. Substitutos adequados são a hidroxipropilcelulose, que pode produzir revestimentos levemente mais aderidos. Alternativas aos éteres de celulose são certos acrílicos, como os co-polímeros metacrilato e metacrilato de metila (PORTER, 2000).

O acetoftalato de celulose (CAP) foi sintetizado em 1940 por Hiatt e foi um dos primeiros polímeros utilizados para revestimento entérico. O acetoftalato Polivinila (PVAP) e os derivados acrílicos também são largamente utilizados para estes fins. Em 1960 Lehmann e Dreher desenvolveram copolímeros derivados de metil metacrilato e etil acrilato como ésteres ácidos metacrílico, com a finalidade de obter polímeros entéricos. Estes polímeros são produzidos por um processo de polimerização por emulsão e estão comercialmente disponíveis em várias formas. Pelo fato de possuírem grupamentos ácido-carboxílicos livres na rede polimérica, apresentam um perfil de solubilidade diferenciado. As propriedades de dissolução são dependentes do conteúdo de grupos de carboxílicos livres presentes nestes polímeros (AULTON, 2005; FELTON; MCGINITY, 2003).

Em especial os derivados acrílicos estão comercialmente disponíveis pela empresa Evonik como Eudragit®. O Eudragit L 30 D-55 e o Eudragit L100-55 são copolímeros de ácidos metacrílicos (United States Pharmacopeia) do tipo C. O Acryl-Eze®, disponível pela

Colorcon do Brasil, foi completamente desenvolvido a partir de ácidos metacrílicos do tipo C, contendo plastificantes e pigmentos (FELTON; MCGINITY, 2003).

3.3.4.1.1 Polimetacrilatos

Polimetacrilatos são polímeros sintéticos catiônicos e aniônicos de dimetilaminoetilmetacrilatos, ácido metacrílico e ésteres de ácidos metacrílicos em diferentes proporções.

Os copolímeros de ácidos metacrílicos são obtidos da polimerização por emulsão de ácidos metacrílicos com um acrilato e/ou éster de metacrilatos. De acordo com a USP/NF podem ser caracterizados em três tipos. O tipo A, que corresponde ao copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de metila de massa molar relativa média de 135.000 g/mol, onde a relação entre as funções carboxílicas e as funções éster é de 1:1. O tipo B corresponde ao copolímero do ácido metacrílico e metacrilato de metila, de massa molar cerca de 135.000 g/mol, onde a relação é 1:2 e o tipo C, um copolímero do ácido metacrílico e do acrilato de etila, de massa molar cerca de 250.000 g/mol, com uma relação entre as funções carboxílicas e éster de 1:1 (BAUER *et al*, 1998; USP, 2007).

4. ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

Antes de transformar um fármaco em uma forma farmacêutica, é essencial que ele seja química e fisicamente caracterizado. Essa informação fornece a base de conhecimento necessária para a combinação do fármaco com outras matérias-primas para produzir uma forma farmacêutica (ANSEL, 2007).

4.1 CARACTERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO

As propriedades físico-químicas de fármacos e adjuvantes farmacêuticos no estado sólido são de grande interesse, pois podem afetar diretamente a estabilidade do produto acabado e o seu comportamento biológico (VILA JATO, 1997). Partículas primárias ou pequenos aglomerados podem ordenar-se de forma livre (pós) ou de forma compacta (comprimidos). O comportamento destes estados influencia as interações entre as moléculas e as partículas, propiciando

maior ou menor velocidade e/ou intensidade de acontecimentos de fenômenos físicos e/ou químicos.

Para o desenvolvimento racional de um novo medicamento, a caracterização no estado sólido é um pré-requisito para assegurar a eficácia e qualidade do produto final, e pode ser realizada através de técnicas instrumentais como difração de raios-X, microscopia, espectroscopia na região do infravermelho, ressonância nuclear magnética e técnicas termoanalíticas (GIRON et al., 2002).

4.1.1 Microscopia

A análise microscópica é uma etapa importante no trabalho de pré-formulação, pois proporciona informações sobre tamanho e forma das partículas, bem como a respeito da sua estrutura cristalina (ANSEL, 2007; VILA JATO, 1997).

A técnica de microscopia pode ser classificada em óptica e eletrônica. A microscopia óptica é mais limitada em sua faixa de magnificação (2000x), enquanto que a microscopia eletrônica pode ser empregada a níveis elevados de magnificação (10.000x) (BRITAIN, 1999).

4.1.2 Tamanho e distribuição de partícula

Certas propriedades químicas e físicas dos fármacos são afetadas pelo tamanho, forma e morfologia da superfície da partícula, assim como a homogeneidade da formulação, velocidade de dissolução e biodisponibilidade. Além disso, as propriedades de fluxo estão diretamente relacionadas ao tamanho de partícula.

A uniformidade satisfatória do conteúdo em formas farmacêuticas sólidas depende em grande parte do tamanho das partículas e da distribuição equivalente da substância ativa em toda a formulação.

O tamanho de uma partícula é a dimensão que melhor caracteriza seu estado de subdivisão. Para partículas esféricas, o diâmetro é uma medida adequada e suficiente, mas as partículas de formas irregulares necessitam da medição de várias dimensões para serem caracterizadas.

Para descrever uma partícula tridimensional irregular através de um único número adota-se o diâmetro equivalente, que é determinado

pela medição direta do diâmetro da partícula ou pela medição de algum parâmetro que esteja relacionado com o seu tamanho. Vários tipos de diâmetros equivalentes podem ser extraídos a partir de técnicas que medem diferentes propriedades físicas específicas da partícula, como volume, área, resistência à movimentação em um gás ou poder de espalhamento da luz (ACGIH, 1978; STOCKHAM; FOCHTMAN, 1979).

Um método que vem sendo amplamente utilizado para determinação do tamanho e distribuição de partículas é o de difração a laser (ADI; LARSON; STEWART, 2007), o qual foi utilizado na realização deste trabalho.

4.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Esta técnica baseia-se na exposição da amostra a uma radiação eletromagnética de comprimento de onda na região do infravermelho, mensurando a absorção desta radiação pela molécula em análise. Esta absorção resulta de modificações na energia vibracional da molécula em um determinado momento dipolar, o que permite identificar o tipo de ligação presente (SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

Embora o espectro no infravermelho seja característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, independentemente da molécula. É justamente a presença destas bandas características de grupos que permite a obtenção de informações estruturais úteis para a identificação e caracterização de moléculas (SILVERSTEIN; BILLINS; FIRST, 2006).

4.1.4 Técnicas termoanalíticas

As aplicações no campo farmacêutico têm caracterizado a análise térmica como uma importante ferramenta na solução de problemas envolvendo desenvolvimento, produção e controle de qualidade de medicamentos (BUCKTON; RUSSEL; BEEZER, 1991). As principais aplicações nessa área visam a determinação do grau de pureza (WINDMANN; SCHERRER, 1991); a realização de ensaios de estabilidade térmica e cinética de decomposição; o estudo de possíveis interações fármaco-fármaco e/ou fármaco-excipiente em fase de pré-formulação (IGLESIAS *et al.*, 1998); além da caracterização de

matérias-primas e produtos acabados (FORD & TIMMINS, 1989; CANOTILHO *et al*, 1992; CAMMENGA & EPPLÉ, 1995; GIRON, 1998; BROWN *et al*, 1999; THOMPSON, 2000).

A análise térmica é um conjunto de técnicas que permitem medir mudanças de uma propriedade física ou química de uma substância em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de variação de temperatura. Destas técnicas, a calorimetria exploratória diferencial (DSC), a análise térmica diferencial (DTA) e a termogravimetria (TG) são as mais difundidas e utilizadas (FORD & TIMMINS, 1989).

4.1.4.1 *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*

Este método consiste no aquecimento, em paralelo, de uma amostra e de um padrão de referência inerte, ambos submetidos a uma mesma razão de aquecimento, registrando a quantidade de calor necessária para manter o aquecimento. Quando ocorrer uma variação na quantidade de calor fornecida ao sistema em teste (ΔH), é indicada uma transformação térmica na amostra testada (FORD & TIMMINS, 1989; BROWN *et al*, 1999).

Utilizando-se essa técnica é possível acompanhar os efeitos de calor associado com alterações físicas ou químicas da amostra, como transição de fase (fusão, ebulição, sublimação) ou reações de desidratação, dissociação e decomposição, capazes de causar variação de calor. Qualquer fenômeno físico ou químico que, por ocasião de sua ocorrência, provoque variação de entalpia, pode ser detectado através dessa técnica (CARVALHO FILHO, 2000).

4.1.4.2 *Termogravimetria (TG)*

A análise termogravimétrica é uma técnica termoanalítica na qual a variação de perda ou ganho de massa da amostra é determinada em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a amostra é submetida a uma variação controlada de temperatura (FORD & TIMMINS, 1989).

O resultado da análise, em geral, é mostrado sob forma de uma curva termogravimétrica. As curvas TG são características de um dado composto, devido ao caráter específico da seqüência de reações físico-químicas ou mudança de estado que ocorrem ao longo de uma faixa

definida de temperatura. As variações de massa resultam da ruptura e/ou formação de diferentes ligações físicas, químicas e mudança de estado as quais conduzem à liberação de produtos voláteis ou à formação de produtos de maior massa (FORD & TIMMINS, 1989; SKOOG; HOLLER; NIEMAN, 2002).

4.2 COMPATIBILIDADE ENTRE FÁRMACO E EXCIPIENTE

Para a elaboração de uma forma farmacêutica com uma ou mais substâncias ativas, habitualmente utilizam-se outras substâncias auxiliares que, ao estar em contado direto com o fármaco, podem afetar sua natureza química, solubilidade, absorção e resposta terapêutica. Portanto, durante o desenvolvimento de novas formulações, o estudo de interação entre fármaco e excipientes é um estágio obrigatório (MURA *et al*, 1995; VILA JATO, 1997).

O objetivo principal deste estudo é a detecção, em um tempo relativamente curto, de possíveis interações físicas e/ou químicas entre a substância ativa e as substâncias auxiliares que irão compor a formulação (VILA JATO, 1997)

Deve-se considerar que as interações entre fármacos e adjuvantes podem ser desejadas ou não. Embora as interações sólido-sólido ocorram, elas não são necessariamente um indicativo de incompatibilidade, ao contrário, podem trazer uma vantagem, por exemplo, quando se deseja elevar a solubilidade do fármaco no sistema (MURA *et al*, 1995; FLORENCE & ATWOOD, 2003).

As metodologias utilizadas para detectar tais interações são variadas; entretanto, a técnica termoanalítica (DSC) anteriormente citada tem sido cada vez mais utilizada para a avaliação rápida de uma eventual incompatibilidade através da comparação entre as curvas da substância pura com aquelas obtidas a partir de misturas binárias 1:1 (m/m) (CARDOSO *et al*, 2005; RODRIGUES *et al*, 2005).

4.3 PROPRIEDADE DE FLUXO DOS PÓS

Os pós utilizados na indústria farmacêutica podem se dividir em dois grandes grupos segundo suas propriedades de fluxo: substâncias de fluxo livre e coesivas.

As propriedades de fluxo de uma substância pulverulenta são afetadas por mudanças no tamanho de partícula, densidade, forma,

cargas eletrostáticas e umidade, fatores que podem ser produzidos durante a etapa de formulação ou no processo de fabricação.

Os estudos de fluidez na etapa de pré-formulação permitem conhecer de forma quantitativa as modificações devidas à incorporação de cada novo componente com a finalidade de que o fluxo seja ótimo. Para medir a fluidez pode-se utilizar mecanismos mais ou menos complicados que permitam avaliar a velocidade e o escoamento da massa pulverulenta (VILA JATO, 1997; SANTOMASO; LAZZARO; CANU, 2003).

4.3.1 Densidade aparente e de compactação

A densidade aparente de um sólido depende fundamentalmente do método de cristalização empregado na sua purificação e do grau de pulverização. Quando a densidade aparente de uma substância não está adequada, pode-se modificar este parâmetro por pulverização ou mediante a incorporação de substâncias com densidade bastante diferentes (VILA JATO, 1997; SANTOMASO; LAZZARO; CANU, 2003).

O método para avaliar este parâmetro segue a metodologia descrita por ANSEL, 2007, obtendo-se uma massa conhecida da amostra e vertendo-a cuidadosamente em uma proveta com graduação de 0,1 mL. Anota-se o volume ocupado pelo pó, volume aparente (V_a). A seguir submete-se a amostra a 10 e 500 quedas e novamente anota-se o volume, denominado volume de compactação (V_c).

As densidades aparente e de compactação são obtidas através das equações 1 e 2 a seguir:

$$d_a = m/v_a \quad (1)$$

onde d_a é densidade aparente; m é massa da amostra e v_a é volume aparente.

$$d_c = m/v_c \quad (2)$$

onde d_c é densidade de compactação; m é massa da amostra e v_c é volume após a compactação.

4.3.2 Índice de Carr e Fator de Hausner

O Índice de Carr (I_{Carr}) exprime em forma percentual a capacidade de compactabilidade e compressibilidade de um pó ou granulado. É dado pela equação 3, onde valores entre 10 e 15% são considerados com excelente bom.

$$I_{Carr} (\%) = (dc-da)*100/dc \quad (3)$$

Um índice similar, de interpretação mais simples, foi proposto por Hausner (1967) (equação 4), onde valores menores que 1,18 indicam bom fluxo; valores maiores que 1,34 indicam fluxo coeso; valores entre 1,26 e 1,34 exigem a adição de lubrificantes para melhorar o escoamento.

$$F_{Hausner} = dc / da \quad (4)$$

Estes índices são determinações pontuais exprimindo apenas o potencial de compactação/compressão e não a facilidade ou velocidade com que estas ocorrem. Para este tipo de avaliação tem-se o ângulo de repouso e o tempo de escoamento (WELLS, 1988).

4.3.3 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso é um parâmetro que tem como finalidade avaliar a dificuldade que um pó tem para fluir livremente através de um orifício para uma superfície livre. Deixando um pó fluir livremente através de um orifício sobre uma superfície plana será formado um cone, onde o ângulo da base desse cone é chamado de ângulo de repouso, ou seja, é a relação entre a altura (h) e o raio (r) do cone formado. Considera-se que um pó tem boas propriedades de escoamento quando possui ângulo de repouso igual ou inferior a 30°. Ângulos superiores a 40° sugerem fluxo coeso (USP, 2007).

4.3.4 Tempo de escoamento

A razão de fluxo de um material depende de muitos fatores, dos quais alguns estão relacionados com a partícula e outros com o processo. O monitoramento da razão de fluxo de material através de um orifício tem sido proposto como uma melhor medida da fluidez de pó. Equações empíricas relativas ao fluxo para o diâmetro de abertura, tamanho de partícula e densidade de partículas tem sido descritas. No entanto, a determinação da razão de fluxo é útil apenas para materiais com o fluxo livre e não para materiais coesivos, geralmente medida como a massa por tempo. Entretanto, não há uma escala geral disponível o que dificulta a comparação entre os resultados publicados (USP 30–NF 25 <1174>, 2007).

5. DETERMINAÇÃO DO TEOR DO FÁRMACO

5.1 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)

O ensaio oficial de CLAE é descrito na United States Pharmacopeia para determinação do omeprazol e sua quantificação na matéria-prima, mas não inclui monografias individuais para formas farmacêuticas.

O método de CLAE é a técnica mais adequada para ser usada na quantificação do omeprazol em comprimidos, porque não há interferência entre o fármaco e seus produtos de degradação na análise. Para o controle de qualidade, o desenvolvimento de um método simples, rápido e seguro é altamente desejável.

Murakami *et all* desenvolveram e validaram um método para quantificação do omeprazol em comprimidos de liberação entérica, o qual foi utilizado como referência para o desenvolvimento deste trabalho (MURAKAMI *et all*, 2007).

MATERIAIS E MÉTODOS

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 MATERIAIS

Omeprazol Sódico (OMS) (Cristália, São Paulo-Brasil), carbonato de sódio (Vetec, Duque de Caxias-Brasil), celulose Microcristalina (Microcel 200®) (Blanver, São Paulo-Brasil), croscarmelose sódica (Blanver, São Paulo-Brasil), dióxido de silício coloidal (Aerosil®) (Evonik-Alemanha), estearato de magnésio (Valdequímica, São Paulo-Brasil), Starch 1500® (Colorcon do Brasil®, Cotia-Brasil), pré-revestimento Opadry® (Colorcon do Brasil®, Cotia-Brasil), revestimento gastro-resistente Acryl-eze® (Colorcon do Brasil®, Cotia-Brasil).

6.2 MÉTODOS

6.2.1 Microscopia

Para a análise de microscopia óptica utilizou-se equipamento da Olympus modelo BX – 41 acoplado à câmera, com aumentos de 100, 200 e 400 vezes. As imagens foram digitalizadas através do software IMAGE-PROPLUS.

No estudo de microscopia eletrônica utilizou-se microscópio eletrônico de varredura de bancada modelo TM – 1000, da Hitachi. As amostras foram previamente metalizadas e as imagens captadas com amplitude de 100, 400, 500, 800, 1000 e 2500 vezes.

6.2.2 Tamanho e distribuição de partícula

Os testes foram feitos com o equipamento da Sympatec modelo Helos/BF, com sistema de pó Rodos+Vibri e lente R3. Todas as amostras foram analisadas em triplicata para melhor avaliação dos resultados.

6.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

Os espectros de infravermelho foram obtidos com espectrofotômetro da Shimadzu, modelo FTIR Prestige, em uma faixa

de 400-4000 cm^{-1} . As amostras foram preparadas com uma mistura de 2% (m/m) em relação ao Brometo de Potássio (KBr).

6.2.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura de 300 – 774 K, utilizando célula DSC-60 da marca Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de 10 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$. Aproximadamente 2 mg de amostra foram pesados em cápsulas de alumínio parcialmente fechadas. A célula DSC foi previamente calibrada com padrão de índio.

6.2.5 Termogravimetria (TG)

As curvas TG/DTG foram obtidas com uma termobalança TGA-50 da marca Shimadzu, utilizando cadinho de platina. Aproximadamente 5 mg de amostra foram pesadas e analisadas entre 300 – 1074 K com razão de aquecimento de 10 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$, sob atmosfera de ar sintético com fluxo de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. A decomposição foi monitorada em função da temperatura e perda de massa. O equipamento foi previamente calibrado com padrão de referência de oxalato de cálcio, com grau de pureza de 99,99%.

Para o estudo de cinética não isotérmica foram utilizadas as mesmas condições de atmosfera, fluxo e massa de amostra, entretanto, com razões de aquecimento de 5, 10, 15, 20 e 25 $\text{K}\cdot\text{min}^{-1}$. Os parâmetros cinéticos foram determinados através do método de Ozawa utilizando o software Shimadzu TASY (OZAWA, 2000).

6.2.6 Compatibilidade

O estudo de compatibilidade entre o omeprazol sódico e excipientes da formulação foi realizado utilizando misturas binárias de mesma proporção (m/m). As misturas físicas foram preparadas com auxílio de um gral. Para a realização deste estudo foi utilizada a técnica descrita no item 6.2.4.

6.2.7 Preparo das formulações

A partir da formulação descrita pela Tabela 1, seis novas formulações foram propostas (Tabela 2), com o intuito de se obter melhores perfis de dissolução.

Cada formulação foi misturada por 20 minutos em misturador em “V” Tecnal – TE 200/10.

Tabela 1: Formulação de referência (F0).

F0	%	mg
Omeprazol Sódico	12,27	22,08
Estearato de Magnésio	1,5	2,7
Glicolato Amido de Sódio	3	5,4
Dióxido de Silício	1	1,8
Carbonato de Sódio	25	45
Celulose Microcristalina	57,23	103,02
TOTAL	100	180

6.2.8 Densidade aparente e de compactação

A determinação da densidade aparente e de compactação foi realizada seguindo metodologia descrita no item 4.3.1

6.2.9 Índice de Carr e Fator de Hausner

O Índice de Carr e o Fator de Housner fora calculados através das equações 3 e 4, respectivamente, descritas no item 4.3.2.

6.2.10 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado segundo metodologia descrita por ANSEL, 2007. Coloca-se o pó em um funil de aço deixando-o escoar e cair sobre uma superfície (Figura 2). A altura e o diâmetro do cone formado são medidos e através da equação 5, pode-se calcular o ângulo de repouso. Foi calculado o valor médio de 3 determinações.

$$\tan \theta = \frac{h}{r} \quad (5)$$

onde:

h = altura do cone

r = raio do cone

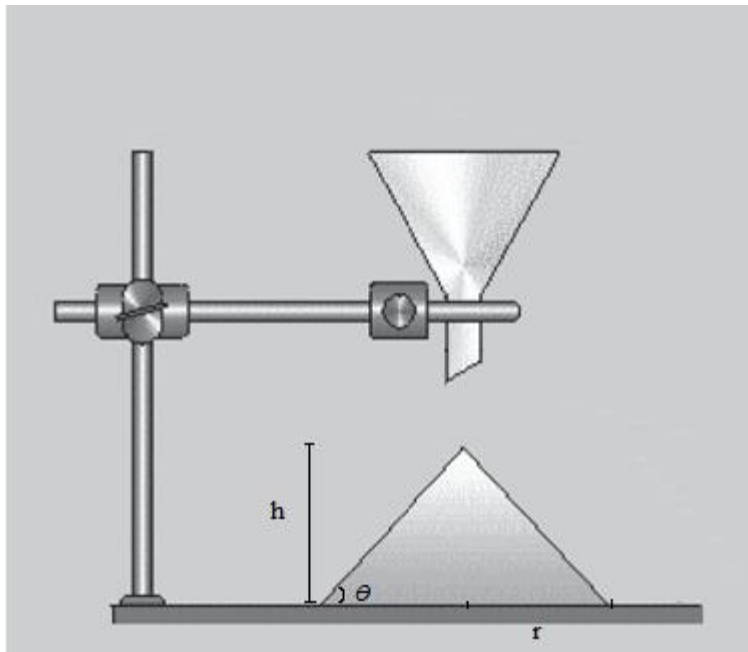


Figura 2 - Aparato para determinação de ângulo de repouso estático e velocidade de escoamento.

6.2.11 Tempo de escoamento

Para obtenção das velocidades de escoamento foi utilizado o aparato descrito na Figura 2 e, com o auxílio de um cronômetro, determinou-se o tempo necessário para o total escoamento do material através do funil (FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002).

6.2.12 Produção dos núcleos

Foram propostas e desenvolvidas seis formulações contendo 22,08 mg de omeprazol sódico para obtenção de núcleos com peso médio teórico de 180 mg. Estes foram produzidos em escala laboratorial, com auxílio da máquina compressora rotativa USIROM modelo URM – 10, utilizando punção bicôncavo de 8 mm. Durante a produção realizou-se testes de controle de lote, através de parâmetros como variação de peso e dureza.

6.2.13 Revestimento dos núcleos

O processo de revestimento dos núcleos ocorreu em duas etapas. Primeiramente foi aplicado um pré-revestimento (Opadry®) como polímero disperso em sistema aquoso, com ganho de peso teórico de 2 %, seguido da aplicação do revestimento gastro-resistente (Acryl-Eze®), com ganho de peso teórico de 10 %. O revestimento dos núcleos foi realizado nos laboratórios da Colorcon do Brasil (Cotia – SP), utilizando uma drageadeira convencional (capacidade de 1 kg) com bomba peristáltica e pistola Binks 460 para aspersão do líquido de revestimento com temperatura de secagem (35 ± 2 °C), rotação da drageadeira (20 rpm), distância da pistola de aspersão para o leito dos comprimidos (20 cm), pressão da bomba de pulverização (3 Bar). A eficiência do revestimento foi avaliada pelas características macroscópicas e pelo ganho de peso alcançado após o processo

6.2.14 Avaliação das características físicas dos comprimidos

Os ensaios de controle de qualidade foram realizados para todas as formulações. Os parâmetros avaliados foram: variação de peso, resistência ao esmagamento, desintegração e friabilidade. Todos os testes seguiram especificações da FARMACOPÉIA BRASILEIRA (1988).

6.2.15 Determinação do teor de princípio ativo

O teor de princípio ativo foi determinado através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de acordo com metodologia proposta por Murakami *et al.* (2007). A análise foi realizada em cromatógrafo da marca Shimadzu constituído de fracionador FRC-10A, bomba SPD-10SVP gerenciada pelo controlador SCL-10AVP. Utilizou-se coluna RPLuna 5 µm Phenomenex (150 x 4,6 mm e 5 µm) mantida a 40 °C e detecção UV em 280 nm. A fase móvel empregada foi constituída de tampão fosfato (pH = 7,4) e acetonitrila (70:30 v/v), eluída com fluxo de 1,5 mL/min e volume de injeção de amostra de 20 µL.

Para o doseamento das formulações foram triturados 10 comprimidos a pó fino. A massa equivalente ao peso médio dos comprimidos foi transferida quantitativamente para o balão volumétrico de 100 mL e adicionado 50 mL de solução tampão fosfato pH = 11, levando ao banho ultra-som por 10 minutos e, após, o volume foi completado com o mesmo tampão. Da solução obtida, foi retirada uma alíquota de 5 mL transferindo-a para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com fase móvel. O procedimento de preparo das amostras para o doseamento foi executado em triplicata, sendo a concentração final teórica de 20 µg/mL.

6.2.16 Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de doses unitárias foi realizada utilizando 10 comprimidos, examinados individualmente. Para tanto, a massa equivalente a um comprimido foi preparada e analisada de acordo com o procedimento para determinação de teor de substância ativa, descrito no item 6.2.15.

6.2.17 Avaliação do comportamento gastro-resistente dos comprimidos

6.2.17.1 Estudo de Captação de imagem

A eficiência do revestimento gastro-resistente foi avaliada através de resistência ácida. Realizou-se um estudo de captação de imagem demonstrando a resistência dos comprimidos frente à solução ácida e desintegração em solução alcalina. Seis comprimidos de cada

formulação foram colocados em placa de Petri e imersos em 50 mL de HCl 0,1N (pH = 1,2) por um período de 120 minutos. Em seguida, os comprimidos foram secos e imerso em 50 mL de tampão fosfato (pH = 7,4) por até 90 minutos. Ao decorrer dos intervalos 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60, 75 e 90 min, as imagens foram capturadas com auxílio de uma lupa modelo OLYMPUS – SZX9 acoplada à câmera e digitalizadas através do software IMAGE – ProPlus.

6.2.18 Avaliação do perfil de dissolução

O estudo do perfil de dissolução foi realizado de acordo com a metodologia adaptada da United States Pharmacopeia (2007) para capsulas de omeprazol de liberação retardada. Seis (n = 6) comprimidos de cada formulação foram submetidos ao primeiro estágio de resistência ácida e posteriormente doseados conforme metodologia descrita no item 6.2.15. Para o segundo estágio utilizou-se novos lotes onde os comprimidos permaneceram por 120 minutos em meio ácido (primeiro estágio) e seguidamente foram submetidos ao segundo estágio de dissolução em meio alcalino. Utilizou-se equipamento Varian modelo VK 7000, com as condições experimentais descritas a seguir:

Primeiro estágio: aparato 1 (cesto), velocidade de 100 rpm, meio de dissolução HCl 0,1N (900 mL) na temperatura de $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ com tempo de análise de 120 minutos. Após o término do teste, os comprimidos foram retirados da cuba de dissolução e submetidos ao doseamento a fim de obter a quantidade de substância ativa remanescente.

Segundo estágio: aparato 1 (cesto), velocidade de 100 rpm, meio de dissolução tampão fosfato pH = 7,4 (900 mL) na temperatura de $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Alíquotas de 10 mL foram coletadas nos intervalos de tempo em 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120 e 150 minutos, com auxílio de seringa acoplada a um filtro de 0,22 μm (Millipore, U.S.A). Após a retirada de cada alíquota efetuou-se a reposição do meio. A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada através de CLAE com a construção de uma curva de calibração garantindo a linearidade no intervalo de 5 $\mu\text{g/mL}$ – 30 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 = 0,9993$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

7.1.1 Análise morfológica por microscopia

Através do estudo foi possível verificar as características morfológicas das matérias-primas, tendo sido observado um caráter heterogêneo quanto ao formato das partículas em algumas amostras. A celulose microcristalina apresentou maior proporção da forma de bastonetes, com alguns aglomerados disformes de acordo com as Figuras 3 e 4. Do mesmo modo, a croscarmelose de sódio (Figuras 5 e 6), mostrou partículas esféricas e retangulares de diversos tamanhos. Para o dióxido de silício coloidal demonstrou-se um predomínio da forma oval (Figuras 7 e 8), enquanto que para o estearato de magnésio e Starch 1500® o formato cúbico foi predominante, conforme as Figuras 10 e 12. As fotomicrografias do OMS são mostradas nas Figuras 15 e 16. Foram observados cristais de formas tetragonal e ortorrômbica, visualizados nas ampliações de 1000 e 4000x (Figura 16).

Nas figuras a seguir, são apresentadas as fotomicrografias dos adjuvantes e do omeprazol sódico utilizados na elaboração das formulações.

7.1.1.1 Celulose microcristalina

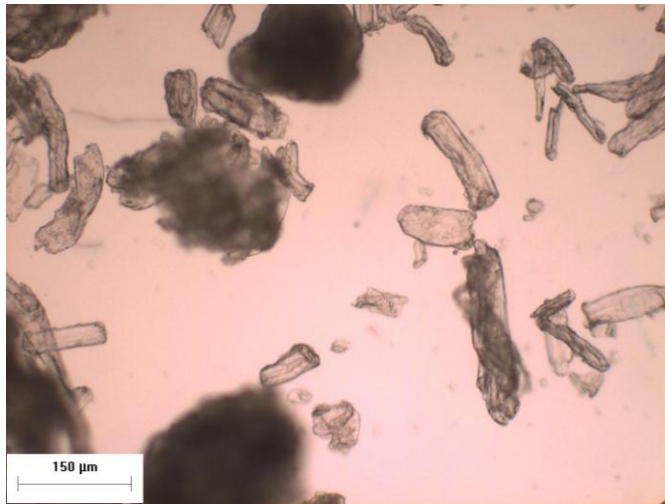


Figura 3: Fotomicrografia da celulose microcristalina obtida em microscópio óptico com aumento de 100x.

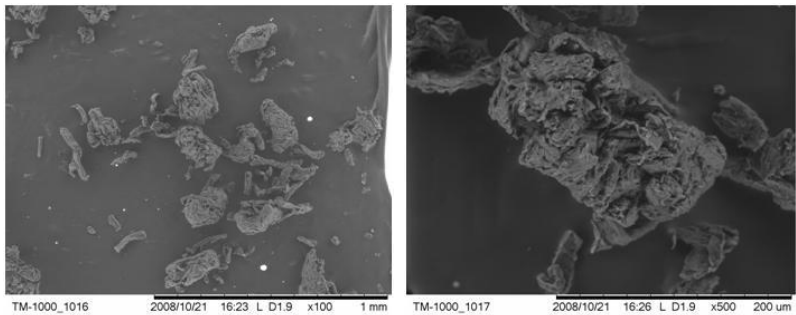


Figura 4: Fotomicrografias da celulose microcristalina obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x.

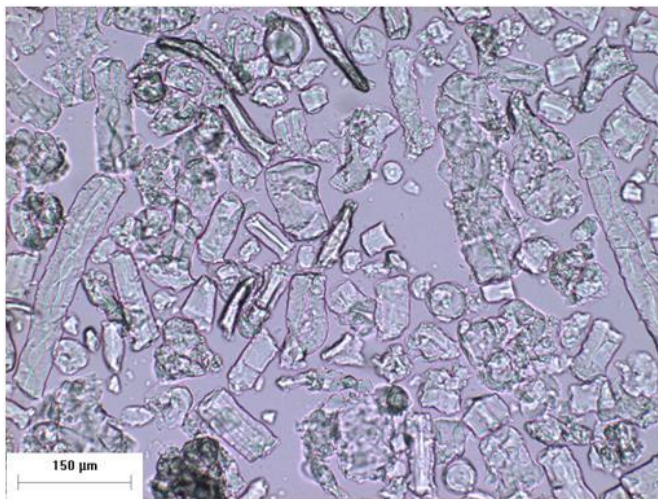
7.1.1.2 *Croscarmelose sódica*

Figura 5: Fotomicrografia da croscarmelose sódica obtida em microscópio óptico com aumento de 100x.

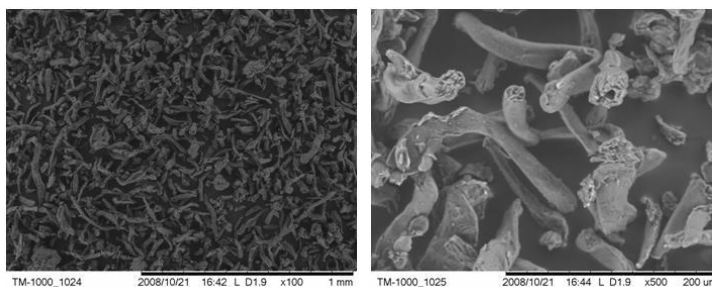


Figura 6: Fotomicrografias da croscarmelose sódica obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x.

7.1.1.3 Dióxido de silício coloidal

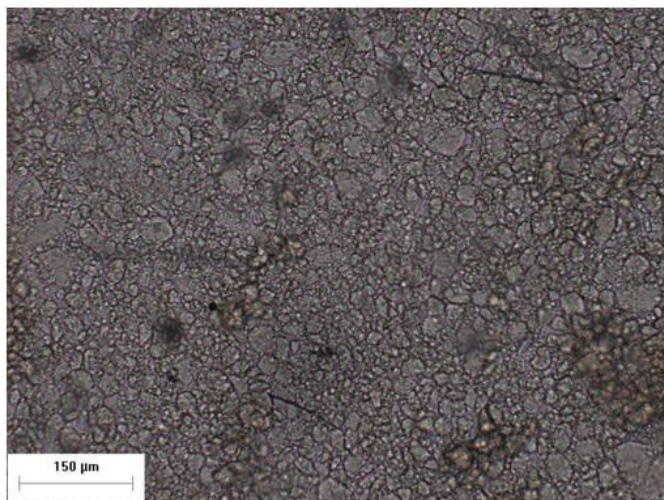


Figura 7: Fotomicrografia do dióxido de silício coloidal obtida em microscópio óptico com aumento de 100x.

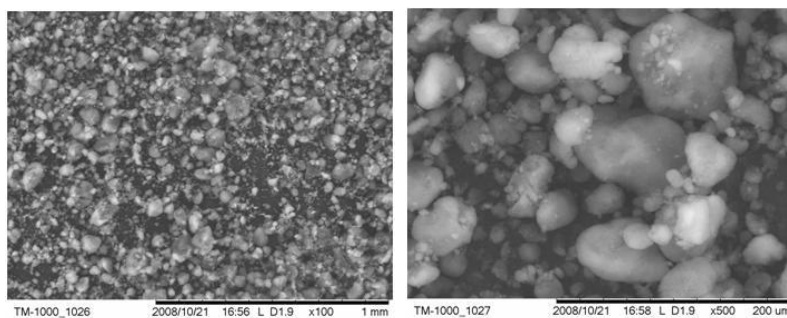


Figura 8: Fotomicrografias do dióxido de silício coloidal obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x.

7.1.1.4 *Estearato de magnésio*

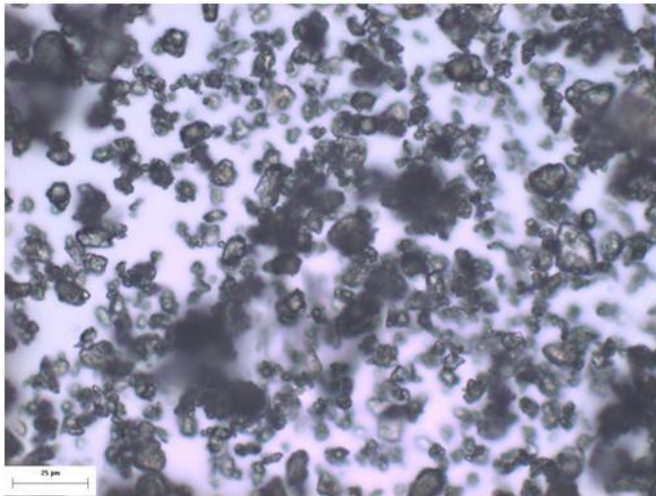


Figura 9: Fotomicrografia do estearato de magnésio obtida em microscópio óptico com aumento de 400x.

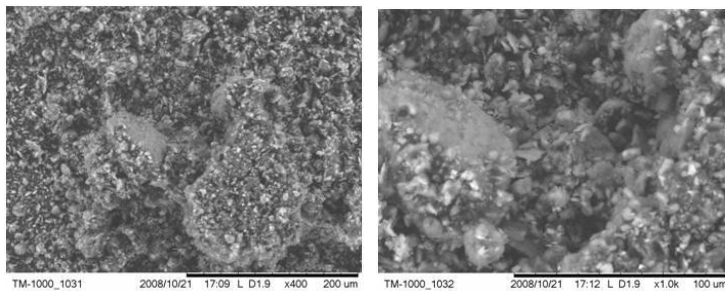


Figura 10: Fotomicrografias do estearato de magnésio obtida em microscópio eletrônico com aumento de 400 e 1000x.

7.1.1.5 Starch 1500®

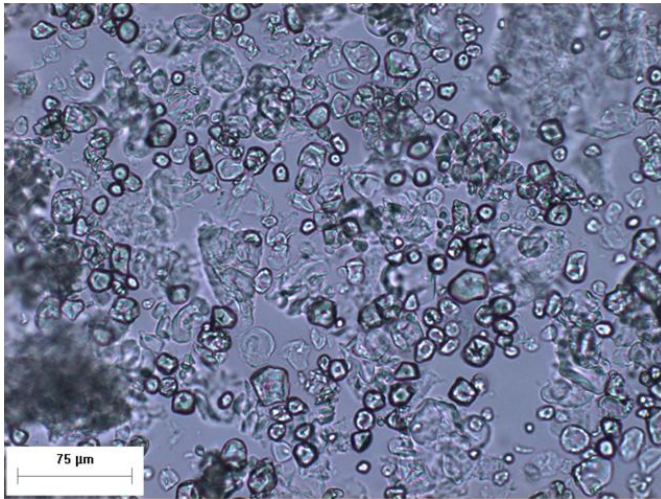


Figura 11: Fotomicrografia do Starch 1500® obtida em microscópio óptico com aumento de 200x.

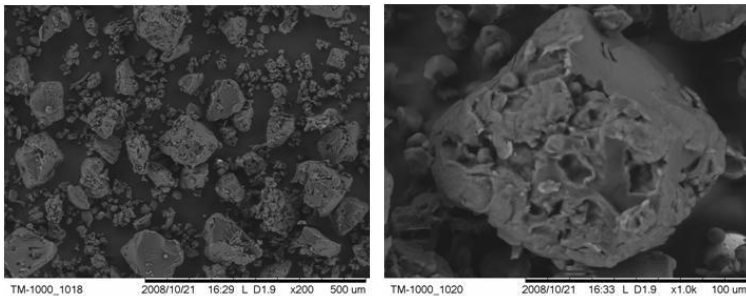


Figura 12: Fotomicrografias do Starch 1500® obtida em microscópio eletrônico com aumento de 200 e 1000x.

7.1.1.6 Acryl-eze®

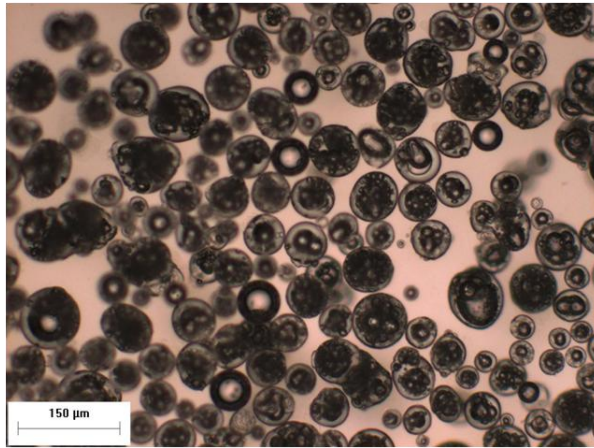


Figura 13: Fotomicrografia do Acryl-eze® obtida em microscópio óptico com aumento de 100x.

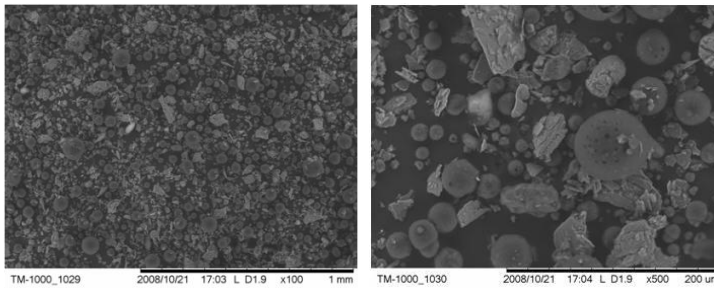


Figura 14: Fotomicrografias do Acryl-eze® obtida em microscópio eletrônico com aumento de 100 e 500x.

7.1.1.7 Omeprazol sódico

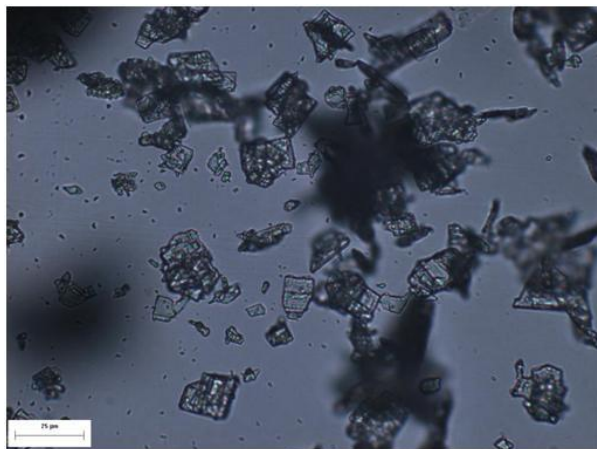


Figura 15: Fotomicrografia do omeprazol sódico obtida em microscópio óptico com aumento de 400x.

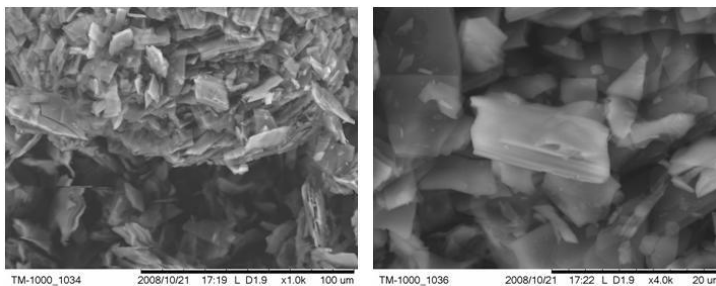


Figura 16: Fotomicrografias do omeprazol sódico obtida em microscópio eletrônico com aumento de 1000 e 4000x.

7.1.2 Tamanho e distribuição de partícula

Na manipulação e processamento de pós, uma compreensão detalhada das distribuições de tamanho de partícula é de fundamental importância para a interpretação dos dados na investigação, controle de qualidade e desenvolvimento de produtos. Na indústria farmacêutica, por exemplo, pós finos são difíceis de manipular devido às propriedades coesivas das partículas (ADI; LARSON; STEWART, 2007).

O diâmetro é a dimensão que melhor caracteriza o tamanho de uma partícula. Entretanto, quando é muito variado, como no caso dos adjuvantes farmacêuticos, este parâmetro isoladamente não é suficiente para descrever os tamanhos de todas as partículas presentes (SILVERMAN; BILLINS; FIRST, 1971; STOCKHAM; FOCHTMAN, 1979).

A descrição da quantidade de partículas com relação ao seu tamanho é chamada de função distribuição. Os dados de medição de tamanho de partícula podem ser apresentados na forma de distribuição de frequência ou de distribuição de frequência acumulada, usando uma combinação do parâmetro de medição com o de quantidade. Por exemplo, diâmetro *versus* porcentagem em número, volume ou massa. Os dados obtidos na medição do tamanho de partícula são classificados de acordo com faixas de tamanhos chamadas intervalos de classe.

Os resultados obtidos para este estudo estão demonstrados nas Figuras 17 a 22, onde se observam os gráficos com a distribuição normal e frequência acumulada encontrado para as matérias-primas utilizadas nas formulações.

7.1.2.1 Celulose microcristalina

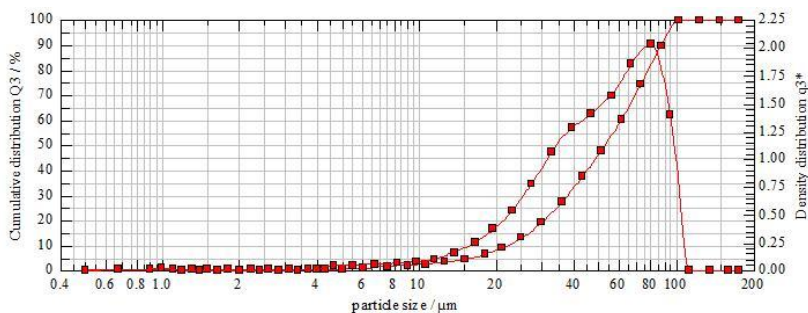


Figura 17: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas de celulose microcristalina.

Observou-se o tamanho médio em torno de 50 μm. Partículas de 75 μm apareceram com maior frequência.

7.1.2.2 Croscarmelose sódica

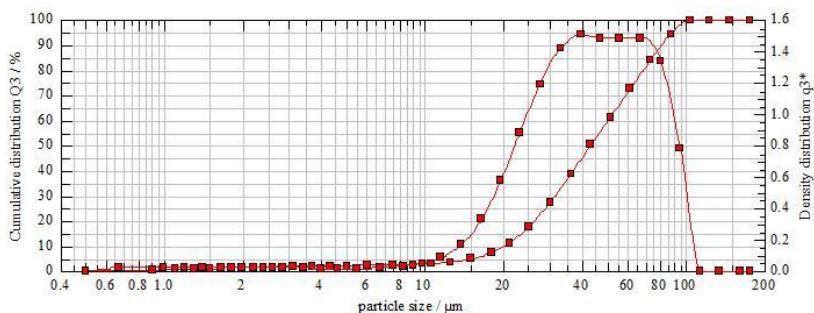


Figura 18: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas de croscarmelose sódica.

A croscarmelose de sódio apresentou tamanho médio de 45 μm e partículas entre 40 e 65 μm com maior frequência.

7.1.2.3 Dióxido de silício coloidal

Não foi possível a análise de tamanho e distribuição de partículas para esta matéria-prima, uma vez que a faixa de leitura do equipamento que é de 0,1 - 875 μm foi ultrapassada. Segundo o fabricante, o dióxido de silício coloidal apresenta um tamanho médio de partículas em torno de 12 nm.

7.1.2.4 Estearato de magnésio

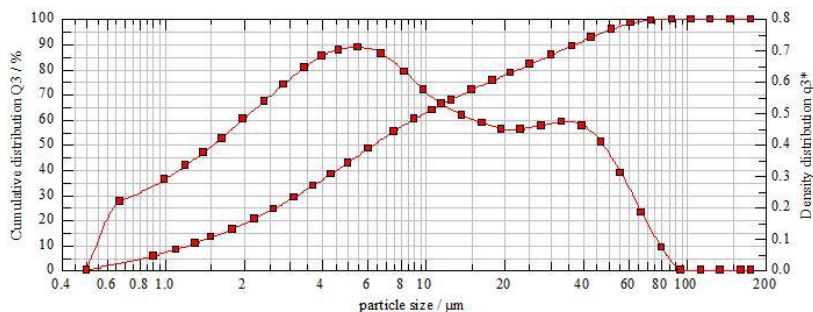


Figura 19: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do estearato de magnésio.

Uma grande dispersão do tamanho das partículas foi observada (0,5 a 80 μm), com uma curva de distribuição normal bem alargada. Contudo, a média foi de 6,5 μm segundo a frequência acumulada.

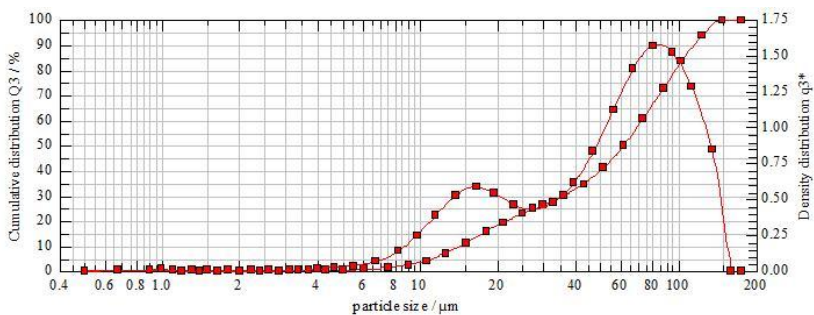
7.1.2.5 *Starch 1500®*

Figura 20: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do Starch 1500®.

Para o Starch 1500® o tamanho médio foi de 60 µm com a maior frequência em 85 µm.

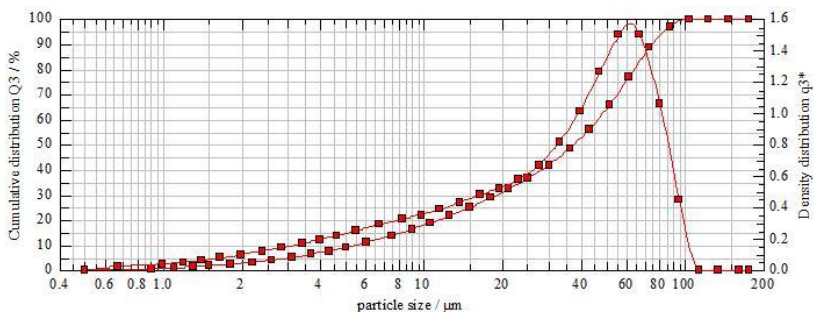
7.1.2.6 *Acryl-eze®*

Figura 21: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do Acryl-eze®.

O polímero de revestimento apresentou média de 35 µm com maior frequência de partículas em 60 µm.

7.1.2.7 Omeprazol sódico

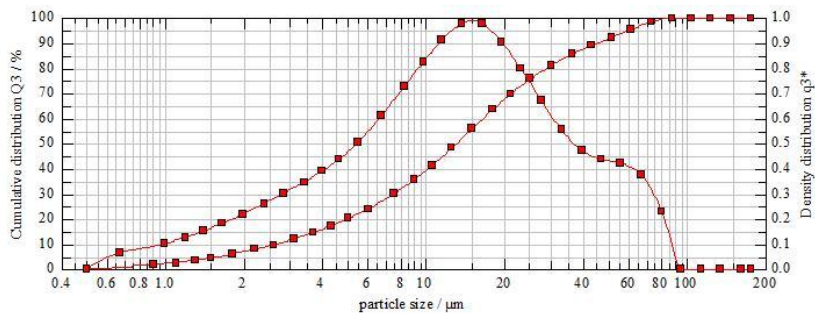


Figura 22: Gráfico demonstrativo da distribuição e tamanho das partículas do omeprazol sódico.

Observou-se no gráfico acima que a média e a maior frequência de tamanho das partículas coincidem, aproximadamente em 15 μm , demonstrando homogeneidade.

7.1.3 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de fourier (FTIR)

O omeprazol base e sódico foram investigados por FTIR e um espectro comparativo é mostrado na Figura 23, onde se pode observar que duas amostras apresentaram bandas características de anéis benzimidazol e piridina abaixo de 1700 cm^{-1} . Em $1643 - 1600\text{ cm}^{-1}$ vibrações de estiramento C=C-N e S-C=N, juntamente com benzimidazol foram detectadas. Estiramentos -O-CH₃ entre 1214 e 1.191 cm^{-1} acompanhados pela banda de ressonância em 1.076 cm^{-1} e vibração do grupo sulfóxido (S=O) em 1.155 cm^{-1} também foram observados.

As diferenças foram mais acentuadas na região acima de 3.000 cm^{-1} , onde o espectro do OM mostrou absorção em $3440 - 3310\text{ cm}^{-1}$ devido a vibrações de estiramentos amino (N-H) características da forma base do fármaco. O espectro do OMS mostrou uma banda bastante intensa em 3.441 cm^{-1} como uma consequência do estiramento O-H, caracterizando a água de cristalização da forma de sal.

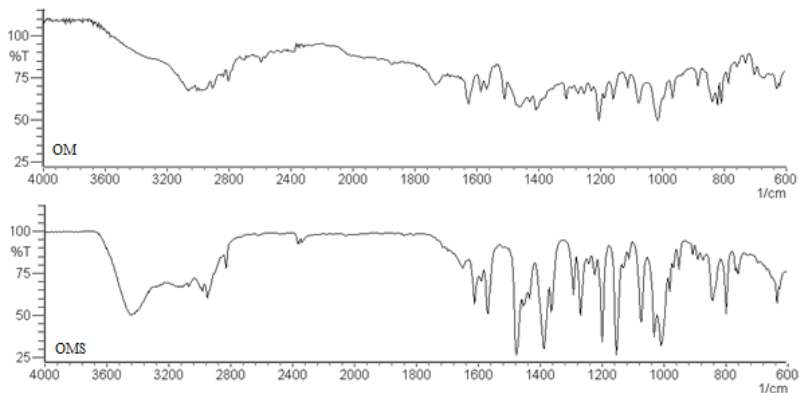


Figura 23: Espectro comparativo de FTIR para OM e OMS em KBr.

7.1.4 Estudo termoanalítico

O comportamento térmico do omeprazol sódico pode ser observado nas curvas TG/DTG e DSC mostradas na Figura 24. A curva DSC mostra três eventos térmicos bem definidos. O primeiro evento endotérmico corresponde à desidratação do omeprazol sódico ($T_{\text{peak}} = 402,63 \text{ K}$; $T_{\text{onset}} = 398,06 \text{ K}$; $\Delta H = -90,46 \text{ J/g}$). O segundo evento, exotérmico ($T_{\text{peak}} = 467,66 \text{ K}$) e o terceiro, endotérmico ($T_{\text{peak}} = 474,91 \text{ K}$) correspondem ao processo de decomposição do fármaco. A primeira perda de massa da curva TG/DTG refere-se à liberação da água de cristalização ($\Delta m \sim 4,3 \%$) de uma forma definida entre 395 e 440 K. O evento de perda de massa adicional corresponde ao processo de decomposição em 468 – 1074 K ($\Delta m = 72,5 \%$). Isto fica claro entre 780 e 880 K onde o processo tem início ($\text{DTG}_{\text{peak}} = 862,53 \text{ K}$).

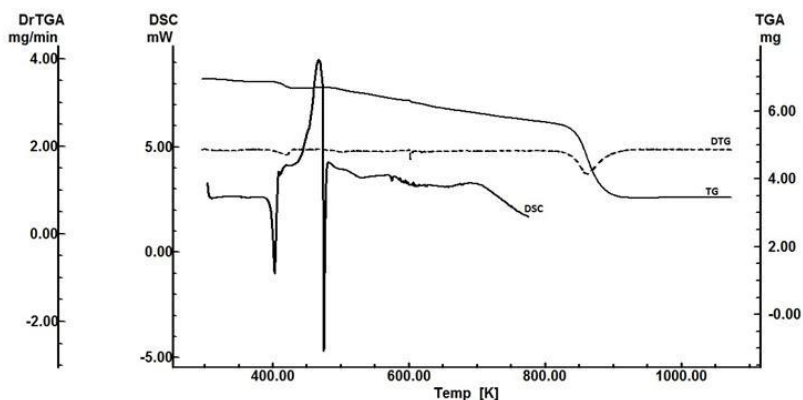


Figura 24: Curvas DSC e TG/DTG do omeprazol sódico obtidas sob atmosfera de ar sintético ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$.

7.1.4.1 Cinética de Degradação

Um dos principais objetivos da análise de cinética de decomposição em estado sólido é determinar os mecanismos de reação e energia de ativação (E_a), que são baseados na equação de Arrhenius.

O estudo de cinética não-isotérmica foi realizado aplicando o método de Ozawa, que é um método integral para a determinação da energia de ativação em experimentos de aquecimento dinâmico (OZAWA, 2000). Os dados cinéticos foram calculados plotando-se a perda de massa *versus* temperatura para cinco curvas TG obtidas em diferentes razões de aquecimento.

A Figura 25 mostra a sobreposição das curvas termogravimétricas onde se observa que quanto maior a razão de aquecimento utilizada, maior a temperatura em que se inicia e finaliza o processo de decomposição térmica do omeprazol. Na verdade, a temperatura da transição não é alterada, o que varia é a velocidade com que o equipamento consegue detectar a variação de massa.

A partir da relação entre os percentuais de perda de massa com aqueles de energia cinética envolvida na decomposição térmica é possível projetar um gráfico do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura, como mostra a Figura 26. Nesse processo, os valores de energia de ativação estão entre 95,41 a 96,11 KJ.mol^{-1} . A proposta para o fenômeno relacionado com o processo de decomposição térmica sugere uma reação de primeira ordem para o fármaco em questão. A energia de ativação média é da ordem de 95,69 KJ.mol^{-1} .

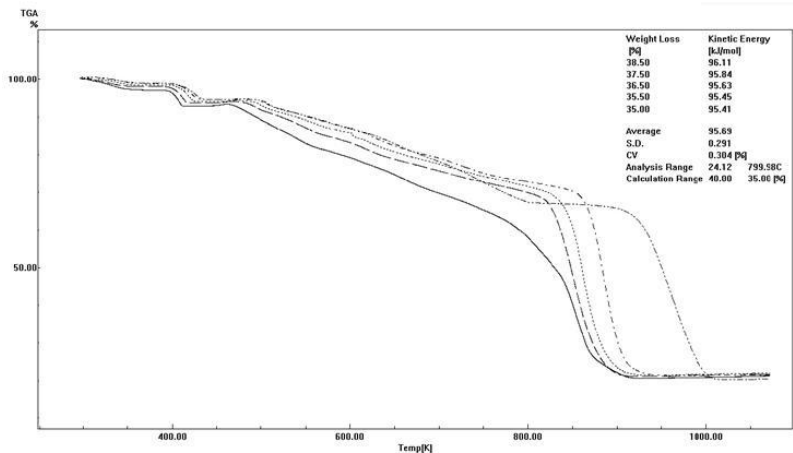


Figura 25: Curvas TG do omeprazol sódico obtidas em diferentes razões de aquecimento sob atmosfera de ar sintético (50 mL.mim-1).

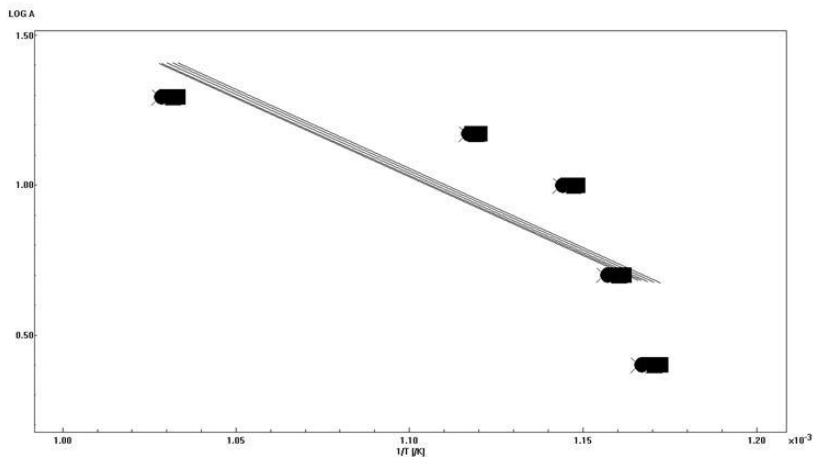


Figura 26: Curva do logaritmo da razão de aquecimento em função do inverso da temperatura.

7.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE

A calorimetria exploratória diferencial tem sido exaustivamente usada em aplicações farmacêuticas, particularmente em relação à avaliação de interações fármaco e excipiente através do surgimento, deslocamento ou o desaparecimento de efeitos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações relevantes nos valores de entalpia (TOMASSETTI *et al*, 2005; SILVA *et al*, 2007; LASZCZ *et al*, 2007; SANTOS *et al*, 2008).

Vários estudos têm relatado investigações de compatibilidade por DSC através de mudanças no evento de fusão da substância ativa (VERMA; GARG, 2005; ZARONI *et al*, 2008). Neste caso, como o omeprazol sódico não tem ponto de fusão (MURAKAMI *et al*, 2009), as possíveis interações sólido-sólido foram avaliadas usando-se as T_{onset} e T_{peak} do evento de degradação.

As curvas (B), (C), (E), (F), (G) e (H) da Figura 27 correspondem às misturas binárias de Omeprazol sódico com dióxido de silício, estearato de magnésio, celulose microcristalina, Starch 1500®, croscarmelose de sódio e carbonato de sódio, respectivamente. Nestas misturas, observou-se que o perfil térmico do fármaco não sofreu alterações significativas. Alguns alargamentos dos picos levando a mudanças na temperatura Tonset e Tpeak ocorreram simplesmente devido à mistura física dos componentes e não indica interações com estes excipientes.

Entretanto, a curva (D) que corresponde à mistura binária com Acryl-eze®, mostra diferenças no comportamento térmico do OMS, mais especificamente, na característica exotérmica do processo de decomposição. A temperatura de degradação do fármaco nesta mistura foi transferida para uma faixa inferior, de 474,91 K para 455,93 K, indicando uma provável interação. Na Figura 28 pode-se observar mais detalhadamente este evento, além da sobreposição dos picos endotérmicos característicos da fusão do Acryl-eze® e decomposição do OMS.

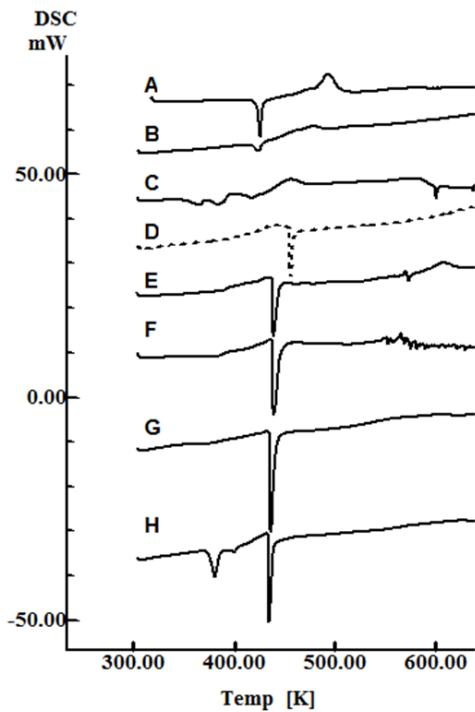


Figura 27: Curvas DSC do OMS (A) e misturas binárias de OMS com dióxido de silício (B), estearato de magnésio (C), Acryl-eze® (D), celulose microcristalina (E), Starch 1500® (F), croscarmelose de sódio (G) e carbonato de sódio (H).

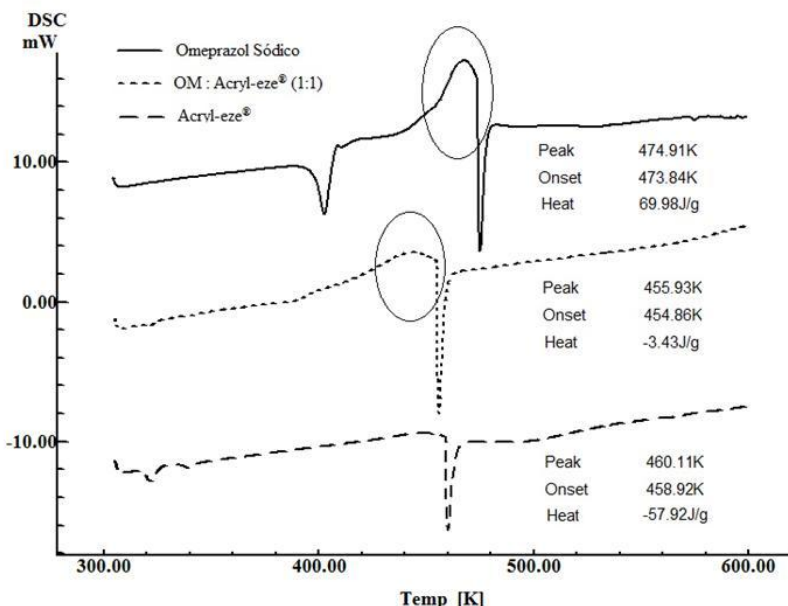


Figura 28: Curvas DSC do OMS, Acryl-eze® e mistura binária (1:1 m/m).

7.3 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES

A partir de uma formulação utilizada em estudo anteriormente realizado (Tabela 1) (MURAKAMI,2008), a qual apresentou perfil de dissolução inadequado, seis novas formulações foram propostas, onde se diferem pelo tipo e concentração do desintegrante utilizado, sendo eles: Starch 1500® em concentrações de 5, 10 e 15% (formulações F1, F2 e F3) e croscarmelose de sódio nas concentrações de 5, 10 e 15% (F4, F5 e F6).

As formulações completas estão sumarizadas na Tabela 2, a seguir.

Tabela 2: Formulações propostas para este estudo, F1 a F6.

	Starch 1500®	Croscarmellose Sódica	Celulose Microcristalina
F1	5%	-	56,23%
F2	10%	-	51,23%
F3	15%	-	46,23%
F4	-	5%	56,23%
F5	-	10%	51,23%
F6	-	15%	46,23%

Valores fixos para: Omeprazol sódico (12,27%); Estearato de Magnésio (0,5%); Dióxido de Silício (1%); Carbonato de Sódio (25%).

7.4 ANÁLISE DAS PROPRIEDADES DE FLUXO DOS PÓS

7.4.1 Densidade aparente e de compactação

A densidade de um pó está diretamente ligada à estrutura das partículas e, conseqüentemente, à capacidade de fluxo e compressão. Representa parâmetro importante na etapa de desenvolvimento de uma formulação, porém, não há uma escala para determinação dos limites. A análise foi realizada após mistura do fármaco e excipientes com o intuito de verificar diferenças na densidade.

Observou-se um padrão entre as formulações, com uma variação de 0,05 g/mL na densidade aparente e 0,07 g/mL na densidade de compactação, sendo que os valores foram obtidos através das equações 1 e 2 descritas no item 4.3.1. Os resultados estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3: Densidade aparente e densidade de compactação das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Formulação	Densidade aparente (g/mL)	Densidade de compactação (g/mL)
F1	0,52	0,67
F2	0,55	0,69
F3	0,55	0,74
F4	0,50	0,67
F5	0,52	0,67
F6	0,53	0,69

7.4.2 Índice de Carr e Fator de Hausner

De acordo com a tabela da USP 30 (2007) para estes parâmetros, todas as formulações apresentaram um fluxo aceitável, sendo que em F3 e F4 encontraram-se valores no limite superior dessa classificação, o que caracterizaria um fluxo coeso.

O índice de Carr e o Fator de Hausner foram obtidos através das equações 3 e 4 descritas no item 4.3.2, encontrando-se apresentados na tabela a seguir:

Tabela 4: Índice de Carr e Fator de Hausner das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Formulação	Índice de Carr (%)	Fator de Hausner
F1	22,39	1,29
F2	20,29	1,25
F3	25,68	1,35
F4	25,37	1,34
F5	22,39	1,29
F6	23,39	1,30

7.4.3 Ângulo de repouso e tempo de escoamento

Segundo classificação da United States Pharmacopeia (2007), apresenta fluxo aceitável o pó com ângulo de repouso entre 36° e 40,9°, de forma que todas as formulações enquadraram-se dentro deste intervalo.

Como já foi mencionado anteriormente, não existe uma escala para determinação da velocidade de escoamento, o que dificulta qualquer classificação. Todavia, os resultados foram comparados entre si. Uma vez que todas as formulações passaram livremente pelo funil sem apresentar qualquer aderência às paredes, estes resultados não demonstraram grande relevância.

O ângulo de repouso e o tempo de escoamento foram determinados simultaneamente, utilizando o aparato demonstrado na Figura 2. Para análise do tempo de escoamento foi utilizado um cronômetro digital e o cálculo do ângulo de repouso foi realizado através da Equação 5, descrita no item 6.2.10. Os resultados encontrados estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5: Ângulo de repouso e tempo de escoamento das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Formulação	Ângulo de repouso (°)	Tempo de escoamento (segundos)
F1	40,24	3:27
F2	40,74	3:27
F3	40,28	3:43
F4	40,30	4:07
F5	38,63	5:37
F6	38,00	5:17

7.5 PRODUÇÃO DOS NÚCLEOS

Os núcleos obtidos por compressão direta foram estabelecidos com uma quantidade fixa de omeprazol sódico de 22,08 mg que corresponde a 20 mg de omeprazol base. Realizou-se um estudo de pré-formulação para evidenciar possíveis incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes selecionados, cujos resultados foram apresentados e discutidos no item 7.2. Pela fácil compressibilidade, como diluente, foi selecionada a celulose microcristalina e como agente alcalinizante, foi necessária a utilização do carbonato de sódio, para assegurar a estabilidade do omeprazol. As formulações propostas estão apresentadas na Tabela 2, citadas anteriormente.

O controle durante o processo de produção foi realizado através do parâmetro de variação de peso, a fim de verificar a homogeneidade e a qualidade dos núcleos obtidos representativos do lote. Na Figura 29 pode ser observado um gráfico de dispersão, onde correlaciona-se a variação da distribuição de peso ($n = 20$) em relação ao tempo de produção. Foram obtidas 2 mil unidades de núcleos em 40 minutos.

Baseado na Farmacopéia Brasileira, núcleos para revestimento com peso entre 80 mg e 250 mg podem apresentar uma variação de $\pm 7,5\%$ em peso (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). Os resultados confirmam que durante o processo de obtenção dos núcleos, o lote respeitou o limite superior de confiança (193,5 mg) e inferior (166,5). Comprovando a homogeneidade e a uniformidade de peso.

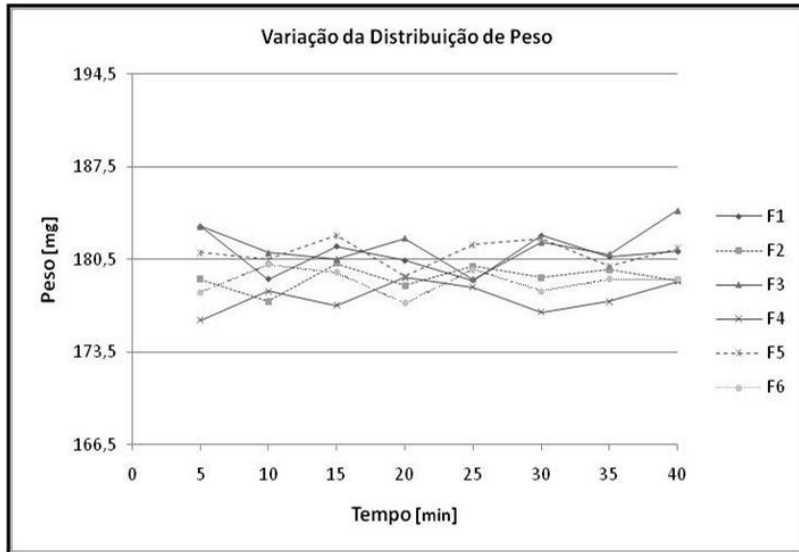


Figura 29: Variação da distribuição de peso dos comprimidos com limite superior de confiança de 193,5 mg e limite inferior de confiança de 166,5 mg.

7.6 REVESTIMENTO

Em particular para formulações contendo omeprazol, que é altamente instável em condições ácidas, é necessário o pré-revestimento para promover a integridade do fármaco, uma vez que os polímeros entéricos possuem grupamentos funcionais ácidos livres (FELTON, 2003). Assim, utilizou-se pré-revestimento com hidroxipropilmetilcelulose, derivado do éter de celulose que possui caráter neutro (KIBBE, 2000). Quando se trata de revestimento gastro-resistente é necessário que o material de revestimento resista ao suco gástrico assim promovendo uma liberação modificada. Portanto, foram propostas seis formulações para avaliar qual promoveria uma ideal liberação retardada assegurando as características físico-químicas do fármaco. Para o revestimento dos núcleos foi realizada uma dispersão de pré-revestimento com ganho de peso teórico de 2 % do polímero Opadry® e dispersão com ganho de peso teórico de 10 % do polímero entérico Acryl-eze®, ambos em solução aquosa.

As porcentagens teóricas confirmaram-se, havendo uma pequena variação na quantidade de revestimento aplicada entre as formulações. Os resultados estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Porcentagem aplicada de pré-revestimento e revestimento entérico das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

Formulação	Ganho de peso real p/ pré-revestimento (%)	Ganho de peso real p/ revestimento entérico (%)
F1	1,91	9,45
F2	2,08	9,27
F3	1,99	10,20
F4	1,87	9,86
F5	2,19	9,31
F6	2,01	10,56

7.7 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DOS COMPRIMIDOS

No teste de resistência ao esmagamento ($n = 20$) os comprimidos revestidos apresentaram dureza em torno de 12-13 kgf. Os resultados encontrados para o teste de doseamento estão em concordância, considerando uma faixa de 95 % - 105 %. Para o teste de desintegração todas as formulações estão de acordo com o preconizado pela Farmacopéia Brasileira, com desintegração total dos comprimidos em menos de 45 minutos. Os valores encontrados para todos os ensaios estão sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7: Resultados obtidos nos ensaios realizados. *Média \pm coeficiente de variância (CV).

Formulação	Doseamento (%)*	Varição de peso (mg)*	Dureza (kgf)*	Friabilidade (%)	Desintegração (min)
F1	98,97 \pm	212,00 \pm	12,8 \pm	0,32	38:45
	0,31	1,32	0,81		
F2	99,10 \pm	195,60 \pm	12,5 \pm	0,01	24:30
	0,93	1,95	0,47		
F3	98,92 \pm	221,00 \pm	13,7 \pm	0,01	30:45
	0,45	1,12	0,60		
F4	96,64 \pm	205,80 \pm	12,9 \pm	0,14	29:20
	0,72	2,10	0,23		
F5	99,24 \pm	198,95 \pm	12,1 \pm	0,15	26:40
	0,22	0,98	0,54		
F6	97,44 \pm	196,80 \pm	13,0 \pm	0,52	20:45
	0,54	1,79	0,15		

7.8 AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO

O teste de uniformidade de conteúdo de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Os resultados obtidos para o ensaio de uniformidade de conteúdo estão apresentados na tabela a seguir, de forma que todas as formulações garantiram a homogeneidade e uniformidade de distribuição nas doses individuais considerando valores entre 95 % – 105 %.

Tabela 8: Resultados obtidos no teste de uniformidade de conteúdo. *Média \pm coeficiente de variância (CV).

Formulação	Uniformidade de Conteúdo (%)*
F1	98,55 \pm 1,25
F2	97,33 \pm 1,03
F3	98,29 \pm 1,61
F4	96,91 \pm 1,10
F5	101,18 \pm 1,35
F6	97,65 \pm 1,70

7.9 AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASTRO-RESISTENTES DOS COMPRIMIDOS

A eficiência do revestimento gastro-resistente foi avaliada através do estudo do comportamento gastro-resistentes dos comprimidos. O estudo demonstrou a integridade dos comprimidos frente à solução ácida HCl 0,1 N (pH = 1,2) e subsequente desintegração em solução alcalina (tampão fosfato pH = 7,4). Observando-se a Figura 30 é evidenciada a resistência em meio ácido, onde os comprimidos mantiveram-se intactos e sem deformação. Na Figura 31, pode ser notado que nos cinco primeiros minutos ocorreu o processo de dissolução da camada de revestimento, com posterior desintegração da forma farmacêutica. Cabe ressaltar que este estudo apenas denota a resistência e a dissolução da camada do revestimento.

Embora o estudo tenha sido realizado para todas as formulações, as fotomicrografias são referentes somente à formulação F1.

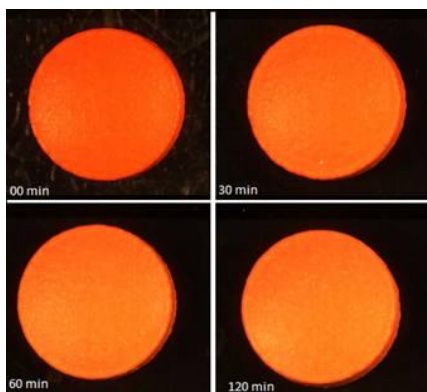


Figura 30: Fotomicrografias da formulação F1 capturadas em solução de HCl 0,1 N (pH = 1,2).

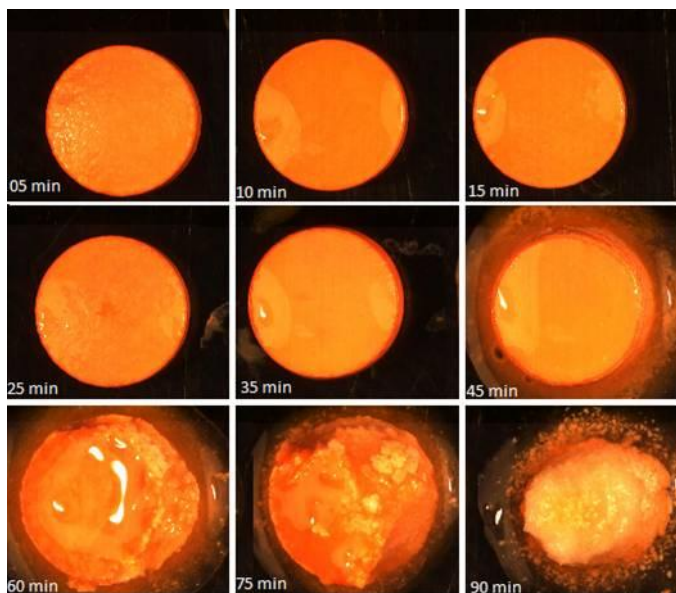


Figura 31: Fotomicrografias da formulação F1 capturadas em solução tampão fosfato (pH = 7,4).

7.10 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Embora, os adjuvantes farmacotécnicos sejam considerados inertes do ponto de vista farmacológico, podem exercer influência significativa na velocidade de liberação do fármaco e, em função disso, os estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se fundamentais para assegurar a qualidade das formulações na forma sólida de uso oral (ABUZARUR-ALOUL *et al.*, 1997; STORPIRTS; RODRIGUES, 1998; PINHO, 1999; VILLANOVA *et al.*, 1999; ADAMS *et al.*, 2001).

A Figura 32 demonstra o a dissolução das seis formulações desenvolvidas. De acordo com a United States Pharmacopeia (2007), onde os parâmetros para este ensaio aplicados a comprimidos entéricos são de menos do que 10 % da substância ativa liberada no primeiro estágio e não menos do que 75 % em 45 minutos na segunda etapa. Desta maneira, apenas F1 foi reprovada com um percentual de liberação em torno de 60 % dentro do tempo limite. Apesar de todas as outras formulações se enquadrarem dentro dos padrões, nota-se melhor desempenho das formulações preparadas com o desintegrante croscarmelose de sódio (F4, F5 e F6) em relação às elaboradas com Starch 1500®, tendo em vista que apresentaram aproximadamente 97 % do fármaco dissolvido em 30 minutos. As formulações F2 e F3 necessitaram de 15 minutos a mais para liberarem 99 % e 97 %, respectivamente.

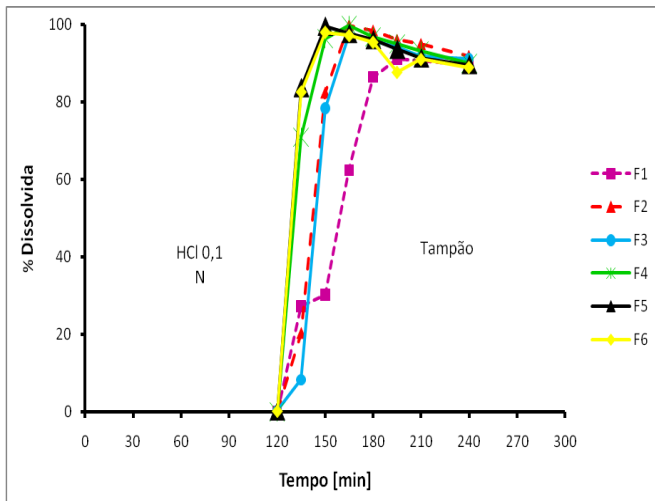


Figura 32: Perfil de dissolução das formulações F1, F2, F3, F4, F5 e F6.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O omeprazol é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de desordens ácido-pépticas. Estima-se que aproximadamente 10 % da população mundial desenvolve alguma patologia gástrica em algum momento de suas vidas. Na terapia à base de omeprazol, geralmente é disponibilizada cápsula contendo microgrânulos (pellets) gastro-resistentes e, em casos de crise aguda, a forma de pó extemporâneo para injetáveis. O fármaco é altamente instável em soluções ácidas, sendo que, para garantir sua eficácia terapêutica, o omeprazol necessariamente deverá ser liberado na região proximal do intestino delgado. Tendo em vista que não há no mercado este medicamento na forma de comprimido revestido, justifica-se o desenvolvimento desta alternativa farmacotécnica para o fármaco.

Inicialmente foi realizada uma breve caracterização das matérias-primas através de técnicas de difração a laser para determinação do tamanho e distribuição de partículas, além de microscopia, espectroscopia na região do infravermelho e análise térmica. Observaram-se partículas com tamanho semelhante entre o omeprazol e excipientes, indicando médias em torno de 60 μm . A exceção foi o estearato de magnésio que apresentou partículas aproximadamente dez vezes menores, em média, 6,5 μm . Essa avaliação tem relação direta com as características da forma farmacêutica, uma vez que os adjuvantes presentes em uma formulação podem afetar a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, a velocidade e quantidade pelas quais o mesmo estará disponível para ser absorvido. Pela espectroscopia na região do infravermelho pode-se estabelecer as diferenças entre o omeprazol na forma de base e omeprazol sódico. Através da análise térmica, o comportamento termoanalítico do fármaco foi elucidado, com ênfase aos aspectos de estabilidade térmica, cinética de degradação e de compatibilidade com excipientes. Incompatibilidade foi sugerida entre OMS e o polímero Acryl-Eze®.

As propriedades de fluxo, escoamento e lubrificação, que permitem a obtenção de comprimidos pelo método de compressão direta dependem quase que exclusivamente dos componentes da formulação. Desta maneira foram determinados parâmetros como Índice de Carr, Fator de Hausner, ângulo de repouso e tempo de escoamento, além das densidades aparente e de compactação para avaliação do comportamento tecnológico dos pós. De acordo com os parâmetros da USP 30, as formulações foram classificadas como de fluxo aceitável, o que significa

que foram aprovadas. Neste requisito, entretanto, tais propriedades podem ser melhoradas tendo em vista que o ideal seria a obtenção de um fluxo bom ou excelente.

Para que um medicamento seja racionalmente elaborado, como pré-requisito, estudos de pré-formulação deverão ser realizados, pois através da investigação da compatibilidade entre fármaco e excipiente é possível selecionar adjuvantes adequados para proceder com o desenvolvimento do produto final. Geralmente, quando se utiliza a técnica de DSC para este estudo, são monitorados o deslocamento ou desaparecimento do ponto de fusão da substância ativa. Os resultados indicaram que o omeprazol sódico não apresentou ponto de fusão. Com isso, a investigação das interações foi realizada através do evento exotérmico de decomposição do fármaco e detectou-se incompatibilidade com o polímero de revestimento Acryl-eze® (derivado do ácido metacrílico), confirmando a instabilidade ácida do OMS e a necessidade de um pré-revestimento com características neutras.

Para melhor compreensão da ausência do evento de fusão, foi realizada a avaliação do comportamento térmico do omeprazol sódico por termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial. Na curva DSC foi possível verificar três eventos térmicos, sendo o primeiro relativo à desidratação e os dois subsequentes correspondentes à decomposição do fármaco. Através das curvas TG foi possível determinar-se a cinética de degradação do OMS que segue reação de primeira ordem.

Após prévio estudo, foram produzidos comprimidos contendo 22,08 mg de omeprazol sódico (equivalente a 20 mg de omeprazol base) para um peso médio teórico de 180 mg. Uma vez demonstrada a incompatibilidade do fármaco com o Acryl-eze®, uma pré-capa com polímero inerte (Opadry®) isolou o contato direto do núcleo com o filme polimérico gastro-resistente. Seis formulações foram obtidas com variáveis relacionadas ao tipo e concentração de desintegrantes e, posteriormente, revestidas com o intuito de se verificar a atividade desses adjuvantes perante o ensaio de dissolução.

A avaliação da qualidade dos comprimidos gastro-resistentes foi determinada segundo critérios de variação de peso, dureza, friabilidade, desintegração, teor de substância ativa, uniformidade de conteúdo, resistência ácida por captação de imagem e avaliação do perfil de liberação. Os resultados demonstraram-se satisfatórios uma vez que foram aprovados pelos quesitos de controle de qualidade e cinco dentre

as seis formulações obtiveram êxito frente aos parâmetros preconizados pela USP 30 para perfil de dissolução aplicado a comprimidos de liberação retardada.

Levando-se em conta o trabalho desenvolvido e os resultados obtidos, naturalmente apontam-se como perspectivas para a próxima etapa o teste de equivalência farmacêutica, a avaliação da estabilidade dos comprimidos e posterior ensaio de bioequivalência.

CONCLUSÕES

9. CONCLUSÕES

- Através das técnicas de microscopia e difração a laser a caracterização das matérias-primas evidenciou semelhança no tamanho médio das partículas e grande variação na distribuição de frequência para a maioria dos excipientes;
- O omeprazol sódico foi caracterizado através de técnicas termoanalíticas onde se observou a ausência de transição física de fusão e determinou-se a cinética de degradação de primeira ordem;
- Estudos da compatibilidade entre fármaco e excipientes utilizando DSC demonstraram interação/incompatibilidade do omeprazol sódico com o polímero de revestimento Acryl-eze®;
- As propriedades de fluxo das formulações apresentaram comportamento aceitável e foram aprovadas quando aos parâmetros farmacopéicos;
- Parâmetros de controle de qualidade indicaram que os comprimidos desenvolvidos apresentaram uniformidade de doses unitárias e valores aceitáveis de variação de peso, dureza e friabilidade;
- Através do estudo de captação de imagem foi possível evidenciar a resistência ácida do revestimento com subsequente solubilização e desintegração em meio alcalino;
- O perfil de dissolução mostrou-se adequado para a maioria das formulações, cumprindo os quesitos farmacopéicos de liberação para comprimidos de liberação entérica.

REFERÊNCIAS

10. REFERÊNCIAS

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.

ACGIH. Air Sampling Instruments for Evaluation of Atmospheric Contaminants. **American Conference of Governmental Industrial Hygienists**, 5th edition, Cincinnati, Ohio, 1978.

ADI, H.; LARSON, I.; STEWART, P. Laser diffraction particle sizing of cohesive lactose powders. **Powder Technology**, v. 179, p. 90 – 94, 2007.

ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **J. Pharm., Amsterdam**, v.226, p.107-125, 2001.

ALDERBON, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. **Delineamento de Formar Farmacêuticas**. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2005, cap. 27, p. 402 – 443.

AL-HALLAK, M. H. D., XU, Z.; GHAFFARI, F.; LÖBENBERG, R. The effect of compression forces on the stability of dibasic calcium phosphate dihydrate tablets in the presence of glutamic acid hydrochloride monitored by isothermal calorimetry. **Thermochemica Acta**, v. 467, p. 86 – 90, 2008.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**, 8ª ed., Porto alegre: Ed. Artmed, 2007.

- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. **The theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3ª ed. New York: Lea & Febiger, 1986.
- BAUER, K. H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H. P.; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms**. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1998, p. 280.
- BAUER-BRANDL, A.; BECKER, D. Evaluation of a conical mill for screening of direct compression formulations. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 22, n 5, p. 417-430, 1996.
- BESANCON, M. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺K⁺adenosine triphosphatase. **Biochemistry**, v. 32, p. 2345-2355, 1993.
- BJORN, W. Mechanism of action of omeprazole. **Scandinavian Journal Gastroenterology**, v. 20, suppl. 108, p. 11-17, 1985.
- BRITTAIN, H. G. **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**, New York: Marcel Dekker, 1999.
- BUCKTON, G.; RUSSEL, S. J.; BEEZER, A. E. Pharmaceutical calorimetry: a selective review. **Thermochim. Acta**, v. 193, p. 195 – 214, 1991.
- BROWN, M. E.; ANTUNES, E. M.; GLASS B. D.; LEBETE, M.; WALKER, R. B. DSC screening of potential prochlorperazine-excipient interactions in the preformulation studies. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 56, p. 1317 – 1322, 1999.
- BRUNTON, L. L. Agent for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: GOODMAN & GILMANN'S **The Pharmacological**

Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996, p. 901 – 915.

CAMMENGA, H. K.; EPPLE, M. Basic principles of Thermoanalytical Techniques and Their Applications in Preparative Chemistry. **Angew. Chem.**, New York, v. 34, p. 1171 – 1187, 1995.

CANOTILHO, J.; SOUZA, A. T. B.; PINTO, J. A. M. C. Análise térmica: interesse em tecnologia farmacêutica. **Revista Portuguesa de Farmacia**, Lisboa, v. 42, n.4, p. 5 – 12, 1992.

CARDOSO, T. M.; RODRIGUES, P. O.; STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. Physical-Chemical Characterization and Polymorphism Determination of Two Nimodipine Samples Deriving from Distinct Laboratories. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 31, p. 631 – 637, 2005.

CARVALHO FILHO, M. A. da S. **Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (Escândio), no estado sólido**. Araraquara, 2000. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.

CLARKE'S **Analysis of Drug and Poisons**, Pharmaceutical Press: London. Cd-Rom version, 2004.

COLORCON DO BRASIL. Disponível em: <<http://www.colorcon.com>>. Acesso em: 07 de Dezembro de 2009.

CROWLEY, M. M. SCHROEDER, B.; FREDERSDORF, A.; OBARA, S.; TALARICO, M.; KUCERA, S.; MCGINITY, J. W. Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v.269, p. 509-522, 2004.

DOELKER, E. Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 19, n. 17/18, p. 2399 – 2471, 1993.

ENÉZIAN, G. M. La compression directe des comprimés à láide de la cellulose microcrystalline. **Pharm. Acta. Helv.**, v. 47, n. 6/7, p. 321 – 363, 1972.

FARINHA, A.; BICA, A.; PAIS, J. P.; TOSCANO, M. C.; TAVARES, P. Bioequivalence evaluation of two omeprazole enteric-coated formulations in humans. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 7 n. 4, p. 311–315, 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA, VII ed. Infarmed – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Lisboa, 2002.

FELL, J. T.; ROWE, R. C.; NEWTON, J. M. The mechanical strength of film-coated tablets. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 69-72, 1979.

FELTON, L. A.; MCGINITY, J. W. Enteric Film Coating of Soft Gelatin Capsules. **Drug Delivery Technology**, v. 3, n. 6, 2003.

FERRERO, C.; MUÑOZ, N.; VELASCO, M. V. Desintegration efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. **Int. J. Pharm.**, v. 147, p. 11 – 21, 1997.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3ª ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

FORD, J. L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical thermal analysis: technique and application**. New York: Willey-Interscience, 1989.

GENÇ, L.; GÜLER, E.; HEGAZY, N. Film coated enteric tablet formulation of ketorolac tromethamine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 23, n. 10, p. 1007-1011, 1997.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. **Pharmarmaceutical Science Technology**, v. 1 p. 191 – 199, 1998.

GIRON, D.; GOLDBRONN, C.; MUTZ, M.; PFEFFER, S.; PIECHO, P.; SCHWAB, P. Solid state characterization of pharmaceutical hydrates. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, p. 453 – 465, 2002.

GORDON, M. S.; CHATTERJEE, B.; CHOWHAN, Z. T. Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability. **J. Pharm. Sci.**, v. 79, n. 1, p. 43 – 47, 1990.

GREENOUGH, G. K. **Industrial Dust Control - The Problems and Some Suggestions for Improvement**. Ann. Occup. Hyg., v. 32, n. 1, p. 45 – 57, 1988.

HARVEY, R. A.; CHAMPE P. C.; MYCEK, M. J. **Farmacologia ilustrada**, 2ª ed., Porto Alegre: Artmed, 1998.

HOOGERWERF, W. A.; PASRICHA, P. J. Pharmacotherapy of Gastric Acidity, Peptic Ulcers and Gastroesophageal Reflux Disease. In GOODMAN & GILMANN'S **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996.

HOOVER, J. E. Gastrointestinal and liver Drugs. In: GENNARO, A. R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 20th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

IGLESIAS, R.; TABOADA, C.; SOUTO, S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J. L.; CONCHEIRO, A. Development of tablets

for controlled joint release of nifedipine and atenolol. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 24, n. 9, p. 835 – 840, 1998.

IMS Retail Drug Monitor from IMS Health. Disponível em: <<http://www.imshealth.com/toplinedata>>. Acesso em: 19 de Dezembro de 2009.

KHAN, K. A. & RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 27, p. 48 – 9, 1975.

KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 3rd ed., London: Pharmaceutical Press, 2000.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**, 16^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

JACOBSON M. Dust Measurement and Control., **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 200, 1972.

JONAT, S.; HASENZAHN, S.; DRECHSLER, M.; ALBERS, P.; WAGNER, K. G.; SCHMIDT, P. C. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients. **Powder Technology**., v. 141, p. 31– 43, 2004.

KRATZ, C. P. **Obtenção de comprimidos contendo grânulos deformantes e grânulos revestidos gastro - resistentes**. 2002. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

LASZCZ, M.; KOSMACINSKA, B.; KORCZAK, K.; SMIGIELSKA, B.; GLICE, M.; MARUSZAK, W.; GROMAN, A.; BECZKOWICZ, H.; ZELAZKO, L. **J. Therm. Anal. Cal.**, v. 88, p. 305 – 310, 2007.

LERK, C. F.; BOLHUIS, G. K.; SMEDEMA, S. S. Interaction of lubricants and colloidal sílica during mixing with excipients. Its effect on tableting. **Pharm. Acta. Helv.**, v. 25, n. 3, p. 33 – 39, 1977.

MARTINDALE, S. **The Complete Drug Reference**, 33 ed. London: Pharmaceutical Press; Thomson Micromedex, 2005.

MATSUMOTO, R.; KAWAKAMI, K.; AOKI, S. Impact of compression pressure on tablet appearance. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 341, p.44 – 49, 2007.

MOORE, J. W. & FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Tec.**, v. 20, p. 64 – 74, 1996.

MURA, P.; MADERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of Ketoprofen with excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 119, p. 71 – 79, 1995.

MURAKAMI, F. S.; CRUZ, A. P.; PEREIRA, R. N.; VALENTE, B. R.; SILVA, M. A. S. Development and Validation of a RP-HPLC Method to Quantify Omeprazole in Delayed Release Tablets. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 30, p. 113-121, 2007.

MURAKAMI, F. S.; MENDES, C.; BERNARDI, L.S.; PEREIRA, R. N.; VALENTE, B. R.; CRUZ, A. P.; FRANCHI, S.M.; SILVA, M. A. S. Desenvolvimento e Avaliação de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, p. 519-527, 2008.

MURAKAMI, F. S.; LANG, K. L.; MENDES, C.; CRUZ, A. P.; CARVALHO FILHO, M. A. S.; SILVA, M. A. S. Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal,

spectroscopic and crystallinity studies. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 49, p. 72 – 80, 2009.

OFOEFULE, S. I.; UDEOGARANYA, P. O; OKONTA, J. M. Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Boll. Chim. Farm.**, v. 140, n.3, p. 187-191, 2001.

OLBE, L.; CARLSSON, E; LINDBERG, P. A. Próton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and ezomeprazole. **Nature reviews drug discovery**, v. 2, p. 132 – 139, 2003.

OZAWA, T. Non-isothermal kinetics of consecutive reactions. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 60, p. 887 – 894, 2000.

PINHO, J. J. R. G. **Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada. Formulação e efeito dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica.** 1999, Tese (Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos: área de produção e controle de qualidade). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, São Paulo, SP.

PORTER, S. C. Coating of Pharmaceutical Dosage Forms, In: GENNARO, A.R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**, 20th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Tecnologia farmacêutica e Farmácia Galénica**, 3^a ed., vol. I, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

RANG, H. P.; DALE, M.M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6^a ed. São Paulo: Elsevier, 2008, p. 386-389.

RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; SILVA, M. A. S.; MATOS, J. R. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT). **Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, p. 383 – 387, 2005.

RUDNIC, E. M.; SCHWARTZ, J. D. Oral solid dosage forms, In: GENARO, A. R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 20th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

SANTOMASO, A.; LAZZARO, P.; CANU, P. Powder flowability and density ratios: the impact of granules packing. **Chemical Engineering Science**. v. 58, p. 2857 – 2874, 2003.

SANTOS, A. F. O.; BASÍLIO Jr, I. D.; SOUZA, F. S.; MEDEIROS, A. F. D.; PINTO, M. F.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O. Application of thermal analysis in study of binary mixtures with metformin. **J. Therm. Anal. Cal.**, v. 93, p. 361–364, 2008.

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2, p. 599 – 649.

SHANGRAW, R. F. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**, ed. New York: Marcel Dekker, Inc, v. 1, p. 195 – 246, 1989.

SHETH, B. B.; BANDELIN, F. J.; SHANGRAW, R. F. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**, New York: Marcel Dekker, Inc, 1980, v. 1, p. 109 – 185.

SILVA, M. A. S.; KELMANN, R.; FOPPA, T.; CRUZ, A.P.; BERTOL, C.; SARTORI, T.; GRANADA, A.; CARMIGNAN, F.; MURAKAMI, F. S. Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 87, p. 463 – 467, 2007.

SILVERMAN, L.; BILLINS, C. E.; FIRST, M. W. **Particle Size Analysis in Industrial Hygiene**. American Industrial Hygiene Association and U.S. Atomic Energy Commission (Division of Technical Information). Academic Press Inc., New York, 1971.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**, 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2006.

SKOOG, A. D.; HOLLER F. J.; NIEMAN, T. A. **Princípios de Análise Instrumental**, 5ª ed., Porto alegre: Bookman, 2002.

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 para uso oral. **Pharm. Technol.**, n. 1, p. 34-43, 1997.

STOCKHAM, J. D.; FOCHTMAN, E. G. **Particle Size Analysis**. Ann Arbor Science Publishers Inc., Michigan, 1979.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. - In vitro evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 24, n. 11, p. 123-129, 1998.

THOMPSON, K. C. Pharmaceutical applications of calorimetric measurements in the new millenium. **Thermocimica Acta**, v. 355, p. 83 – 87, 2000.

TOLMAN, K. G. Gastrointestinal and liver Drugs, In: GENNARO, A. R. (Ed.) **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 20th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; VECCHIO, S. J. **Pharm. Biomed. Anal.**, v. 37, 2005.

USP 30 – NF 25, United States Pharmacopeia & National Formulary, 30th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

USP 30 – NF 25, <1174> “Powder Flow” In: United States Pharmacopeia & National Formulary, 30th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

VERMA, R. K.; GARG, S. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 38, p. 633 – 644, 2005.

VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacêuticos y operaciones básicas**, vol. I, Madrid: Ed. Sintesis, 1997.

VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica: Formas farmacêuticas**, vol. II, Madrid: Ed. Sintesis, 1997.

VILLANOVA, J. C. O.; BRANDÃO, M. A. F., REIS, J. E. P., MACÊDO, J. A. B., PINHO, J. J. R. G. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. **Revista. Bras. Ciênc. Farm.**, v.35, n.1, p.87-93, 1999.

WALLMARK, B.; LARSSON, H.; HUMBLE, I. The relationship between gastric acid secretion and gastric H+K+ATPase activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 260, p. 3681 - 3684, 1985.

WELLS, J. I.; **Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances**, John Wiley & Sons: New York, 1988.

WIDMANN, G.; SCHERRER, O. A new program for DSC purity analysis. **J. Therm. Anal.**, v. 37, p. 1957 – 1964, 1991.

WILLIAMS III, R. O.; MCGINITY, J. W. Compaction properties of microcrystalline cellulose and sodium sulfathiazole in combination with

talc or magnesium stearate. **J. Pharm. Sci.**, v. 78, n. 12, p. 1025 – 1034, 1989.

ZARONI, M.; RAMOS, D. T.; MURAKAMI, F. S.; CARVALHO FILHO, M. A. S.; JANISSEK, P. R.; ANDREAZZA, I. F.; SATO, M. E. O. Thermal Behavior and Interaction Studies of Theophylline with Various Excipients. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 27 p. 191 – 196, 2008.