UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ESTUDOS DE CORRELAÇÃO DE PARÂMETROS TÉRMICOS E DE DISSOLUÇÃO DO FLUCONAZOL NA CARACTERIZAÇÃO TECNOLÓGICA DE DESINTEGRANTES

Elisana Afonso de Moura

Recife
2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Estudos de Correlação de Parâmetros Térmicos e de Dissolução do Fluconazol na Caracterização Tecnológica de Desintegrantes

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêutica na Área de Concentração: Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Rui Oliveira Macedo

Elisana Afonso de Moura

Recife
2008

Moura, Elisana Afonso de

Estudos de correlação de parâmetros térmicos e de dissolução do fluconazol na caracterização tecnológica de desintegrantes / Elisana Afonso de Mouro. – Recife: O Autor, 2008.

69 folhas: il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas, 2008.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Tecnologia de medicamentos. 2. Controle de qualidade de insumos farmacêuticos. I.Título.

615.011	CDU (2.ed.)	UFPE
615.18	CDD (22.ed.)	CCS2008-100

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Estudos de Correlação de Parâmetros Térmicos e de Dissolução do Fluconazol na Caracterização Tecnológica de Desintegrantes

BANCA EXAMINADORA:

Membro Externo Titular

Prof. Dr. Fábio Santos de Souza – UFPB

Membros Internos Titulares

Prof. Dr. Rui Oliveira Macêdo – UFPB

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana – UFPE

Membros Suplentes

Profª. Drª. Ana Cláudia Dantas de Medeiros – UEPB

Profª. Drª. Miracy Muniz de Albuquerque – UFPE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Márcio Antônio de Andrade Coelho Gueiros

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profª. Drª. Jane Sheila Higino

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Samuel Daniel de Souza Filho

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Profª. Drª. Beate Saegesser Santos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Recife, 15 de agosto de 2008.

Dissertação de Mestrado defendida e **APROVADA**, por decisão unânime, em 15 de agosto de 2008 e cuja Banca Examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Rui Oliveira Macedo (Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba-UFPB).

Assinatura: Rui Oliveira Macedo

EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Davi Pereira de Santana (Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE)

Assinatura:

EXAMINADOR EXTERNO: Prof. Dr. Fábio Santos de Souza (Unidade de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba - UFPB).

Assinatura: Fabio Santos de Souza

DEDICATÓRIA

À Deus por seu infinito amor.

Aos meus pais, Pedro e Eliane, meus grandes exemplos.

Aos meus irmãos.

Ao meu marido Hallisson.

Aos meus amigos.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

À **Deus,** que deu-me forças para continuar guardando a promessa em oração.

Aos meus pais **Pedro** e **Eliane,** por não medir esforços para que eu chegasse até aqui investindo na minha educação, no meu crescimento pessoal, me ensinando a ter discernimento em minhas escolhas, por fazer da vida deles a minha. O meu amor e a minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos **Elis** e **Erick,** por fazerem parte da minha vida, pela amizade e companheirismo.

Ao meu marido **Hallisson,** que tanto amo pelo apoio, incentivo nas horas difíceis, por abrir mão de noites e momentos de descontração para ficar ao meu lado, por agüentar meu estresse e a minha ausência. A ele a minha gratidão.

Ao meu orientador **Rui Macêdo,** pela orientação e oportunidade de crescimento profissional.

A Fábio Santos, por toda ajuda nos difíceis momentos deste trabalho.

Aos amigos dos Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos – **LUDEM** – presentes e os que seguiram: **Irinaldo Diniz**, **Fábio Santos, Júlia Beatriz**, **Francinalva Medeiros**, **Jailto**, **Antonilene Medeiros, Rodrigo Molina, João Paulo**, pelos momentos de aprendizado e descontração.

A **Agna Hélia**, pela amizade, apoio nos momentos difíceis, momentos de descontração, por seus ensinamentos, por sua ajuda incondicional, por sua serenidade e maturidade.

A **Ana Flávia**, pela amizade, pelas noites dormidas na universidade, pelas noites acordadas no IDEF, por seus ensinamentos, pela ajuda e apoio incondicional, pelos momentos de descontração, pelos ensinamentos de vida.

A **Márcia,** pela amizade, pela alma evoluída que tem, pelo apoio e ajuda incondicional, por seus ensinamentos e suas palavras de sabedoria.

A **Valdilânio,** pela amizade, apoio e ajuda incondicional, por seus ensinamentos, por sempre estar disposto a dividir conhecimento.

A **Lidiane,** pela amizade, por seu apoio e ensinamentos, por sua alegria sempre citada, pelas batidas nas costas, pelos almoços, lanches, doces na universidade, pelos momentos de descontração.

A **Aline**, pela amizade, por dividir momentos de preocupação, desânimo, alegrias, dividir conhecimento, por todo companheirismo, pela pessoa que é.

As minhas amigas da graduação **Dadá, Edinha, Jullí e Ni**, por tornar os meus momentos na universidade e em João Pessoa inesquecíveis, sem vocês com certeza não estaria aqui!

Aos meus amigos campinenses **Carol, Poli, Dani, Lí, Jan e Fê** por fazer parte da minha vida. Por serem meus amigos de infância, da vida e para sempre.

Aos funcionários do Instituto de Desenvolvimento e Estudos Farmacêuticos – IDEF: Flaviano, Sérgio e Samuel.

Ao Instituto de Desenvolvimento e Estudos Farmacêuticos – IDEF pela parceria e apoio no desenvolvimento do projeto.

A FAPESQ e a Fundação José Américo pelo apoio financeiro.

À **Universidade Federal de Pernambuco**, pela oportunidade de fazer parte desse programa. A todos que fazem o **Departamento de Ciências Farmacêuticas** da UFPE. A **Coordenação do mestrado** da UFPE.

As pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho ou estiveram presentes ao meu lado nesta jornada.

RESUMO

A necessidade real de desenvolver, produzir e comercializar medicamentos com alto nível de qualidade, aliada a diversidade de produtos farmacêuticos resultante de diferentes processos de síntese e purificação, faz da melhoria do controle de qualidade das matérias-primas um dos grandes desafios das Indústrias Farmacêuticas. O presente trabalho estuda a correlação de técnicas analíticas visando à obtenção de parâmetros da qualidade tecnológica da matéria-prima ativa fluconazol frente a excipientes de diferentes fabricantes. A matéria-prima ativa e misturas binárias foram analisadas pelas técnicas térmicas (TG, DTA DSC-50, e DSC fotovisual), pirólise/GC-MS e dissolução. O fluconazol foi recristalizado em metanol, acetona e clorofórmio formando três cristais diferentes que foram analisados pelas técnicas DSC-50, DSC-60, DSC fotovisual e Pir/GC-MS. Os resultados obtidos mostraram que esta matéria-prima apresenta formas polimórficas quando submetido a processos de recristalização por solvente ou quando submetido à temperatura. Os dados revelaram que a técnica DSC-fotovisual foi capaz de caracterizar além do processo de fusão o processo de volatilização do fármaco fluconazol, confirmando os dados termogravimétricos, onde se observou uma única etapa de perda de massa, correspondente a volatilização do fármaco. As curvas termogravimétricas das misturas evidenciaram que os excipientes não influenciam no processo de perda de massa do fármaco. Os dados de pirólise mostraram que o fluconazol na temperatura de 250 ºC sofre um processo de volatilização na sua forma molecular íntegra, e que nas temperaturas de pirólise 500ºC e 750ºC degrada na forma de gás. Os dados de pirólise evidenciaram ainda a presença do hexaclorobenzeno resultado de resíduo de solvente ou contaminação. Os estudos dos parâmetros de dissolução intrínseca do FLU definiram a melhor condição experimental para o ensaio. As pressões de vapor ponderada das misturas Ac-Di-Sol®, Solutab® e Dissocel® apresentaram valores maiores do que a do fármaco isolado, porem quando analisados pelos parâmetros f_1 e f_2 os resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas. A correlação dos parâmetros cinéticos de pressão de vapor e dissolução, apresentaram coeficiente de correlação (r^2) maior que 0,99, permitindo demonstrar a menor interação do fluconazol com a croscarmelose Solutab®, seguida da Ac-Di-Sol® e dissolcel® evidenciando se tratar de uma tecnologia analítica robusta para caracterização física da qualidade de excipientes farmacêuticos.

Palavras-chave: fluconazol, análise térmica, dissolução, pressão de vapor, correlação.

ABSTRACT

The real need to develop, to produce and to market drugs with high quality level, allied the diversity of products pharmaceutical resultant of different synthesis and purification processes, do one of the improvement of the control of quality of the raw materials of the great challenges of the pharmaceutical industries. The present work studies the correlation of analytical techniques aiming at the attainment of parameters of technological quality of the active raw material fluconazole in relation to the excipients of different manufacturers. The active raw material and binary mixtures have been analyzed through the thermal techniques (TG, DTA, DSC and photovisual DSC), pyrolysis/GC-MS and dissolution. The fluconazole was recrystallizated in methanol, acetone and chloroform obtained three different crystals that were analyzed by DSC-50, DSC-60, photovisual DSC and Pyr/GC-MS. The results obtained showed that raw material presents polymorphs forms when submitted the recrystallization processes for solvent or when submitted to the temperature. The data showed that technical photovisual DSC was capable to characterize besides the processes of melting, the process of volatilization of the fluconazole drug, confirming the thermogravimetrics, where only stage of mass loss was observed, corresponding the volatilization of the drug. The thermogravimetric curves of the mixtures evidenced that the excipients no influence in the process of loss of mass of the drug. The pyrolysis data showed that the fluconazole in the temperature of 250ºC suffers a volatilization process in its complete molecular form, and that in the temperatures of pyrolysis 500ºC and 750ºC degrades in the gas form. The pyrolysis data still evidenced the presence of the hexaclorobenzeno, result of solvent residue or contamination. The studies of the parameters of intrinsic dissolution of FLU defined the best experimental condition for the assay. The vapor pressures weighed of Ac-Di-Sol®, Solutab® and Dissocel® mixtures presented larger values than the one of the isolated drug, but when analyzed by the parameters f_1 and f_2 the results they presented no significant statistical differences. The correlation of the kinetic parameters, vapor pressure and dissolution allowed to demonstrate the smallest interaction of the fluconazole with the croscarmellose Solutab®, followed by Ac-Di-Sol® and Dissolcel® evidenced to agree of a robust analytic technology for physical characterization of the quality of pharmaceutical excipients.

Key words: fluconazole, thermal analysis, dissolution, vapor of pressure, correlation.

ABREVIATURAS E SIGLAS

A = Fator de freqüência
A*p* = Fator pré-exponencial
Ae = Freqüência de Arrhenius
A,B,C = Constante empírica de Antoine
AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
°C = Graus Celsius
CIVIV = Correlação *in vitro in vivo*
DSC = Calorimetria de Varredura Diferencial
DTA = Análise Térmica Diferencial
dm/dt = Velocidade de perda de massa por unidade de área
EA = Energia de ativação
E_{vap} = Energia de vaporização
F = Fração fundida
Fc = Fator de correção
FLU = Fluconazol
GC = Cromatografia Gasosa
K_{vap} = Constante de evaporação
k_i = Constante de dissolução intrínseca
kd = Constante de dissolução canvencional
M = Massa molar
MC = Celulose microcristalina
n = Ordem de reação
Pa = Pressão de vapor
PIR = Pirólise
R = Constante dos gases
T = Temperatura
T_0 = Ponto de fusão
T_i = Temperatura inicial
T_d = Tempo de dissolução
T_f = Temperatura final
T_p = Tempo de pressão de vapor
TG = Termogravimetria
UV = Ultravioleta
ΔH_f = Calor de fusão molar

LISTA DE FIGURAS

Capitulo I

Figura 1. Fórmula estrutural do fluconazol..... 25

Capítulo II

Artigo I - Correlação pressão de vapor e dissolução aplicada na determinação da qualidade tecnológica de desintegrantes.

Figura 1. Estrutura química fluconazol 47
Figura 2. Perfil de dissolução do fármaco fluconazol concentração *versus* tempo nos diferentes meios 53
Figura 3. Gráficos percentual de dissolução *versus* tempo (min.) das misturas binárias, nos três meios: (1) HCl pH 1,1; (2) tampão pH 4,5; e (3) tampão pH 7,0 54
Figura 4. Gráficos percentual de dissolução *versus* tempo (min.) das formulações A, B e C, nos três meios: (1) HCl pH 1,1; (2) tampão pH 4,5; e (3) tampão pH 7,0..... 56
Figura 5. Curvas termogravimétricas dinâmicas do fluconazol A e misturas binárias, nas razões de aquecimento 10ºC/min (1), 20ºC/min (2) e 40ºC/min (3) 58

LISTA DE TABELAS

Capítulo II

Artigo I - Correlação pressão de vapor e dissolução aplicada na determinação da qualidade tecnológica de desintegrantes.

Tabela 1. – Dados estatísticos fator de diferença (f_1) e fator de similaridade (f_2) da porcentagem de liberação na dissolução intrínseca do fluconazol em relação as misturas binárias (X - FLU / Ac-Di-Sol®,Y – FLU / Solutab® e Z - FLU / Dissolcel®).. 55

Tabela 2. – Dados estatísticos fator de diferença (f_1) e fator de similaridade (f_2) da porcentagem de liberação na dissolução do fluconazol a partir dos lotes (**A** - FLU / Ac-Di-Sol®,**B** – FLU / Solutab® e **C** - FLU / Dissolcel®)..... 57

Tabela 3 – Dados de pressão de vapor ponderada do fluconazol (FLU A) e misturas binárias, nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40ºC/min, em atmosfera de nitrogênio com ar sintético (n=3)..... 59

Tabela 4 – Dados estatísticos dos fatores f_1 e f_2 das pressões de vapor ponderada do FLU A em relação as misturas binárias e entre as misturas (**X** – FLU A:Ac-Di-Sol®; **Y** - FLU A:Solutab®; e **Z** - FLU A:Dissolcel®), nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40ºC/min, em atmosfera de nitrogênio com ar sintético (n=3)..... 60

Tabela 5 – Constantes acumuladas de dissolução intrínseca do fluconazol A (FLU A) e misturas binárias (X – FLU A:Ac-Di-Sol®; Y = FLU A:Solutab®; e Z = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução..... 61

Tabela 6 – Constantes de dissolução do fluconazol A (FLU A) e formulados (A – FLU A:Ac-Di-Sol®; B = FLU A:Solutab®; e C = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução 61

Tabela 7 – Equação da reta e coeficiente de correlação (R_2) dos gráficos obtidos entre a constante de dissolução intrínseca (k_i) *versus* pressão de vapor parcial do fluconazol (FLU) e misturas binárias (X – FLU A:Ac-Di-Sol®; Y = FLU A:Solutab®; e Z = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução 63

Tabela 8 – Equação da reta e coeficiente de correlação (R_2) dos gráficos obtidos entre a constante de dissolução (k_d) *versus* pressão de vapor parcial do fluconazol (FLU) e formulados (A, B e C), nos diferentes meios de dissolução 63

SUMÁRIO

1. Introdução 18
2. Objetivos 21
2.1. Geral 21
2.2. Específicos 21

Capítulo I – Revisão Bibliográfica

3. Revisão Bibliográfica 23
3.1. Fluconazol 23
3.1.1. Propriedades Fisíco-químicas 25
3.2. Estudos de Pré-formulação 26
3.3. Polimorfismo 27
3.4. Análise Térmica 29
3.4.1. Termogravimetria (TG) 30
3.4.2. Calorimatria Exploratória Diferencial (DSC) 31
3.4.3. DSC fotovisual 33
3.4.4. DSC-*Cooling* 33
3.4.5. Análise Térmica Diferencial (DTA) 34
3.5. Pressão de vapor 35
3.6. Pirólise acoplada ao GS/MS 38
3.7. Dissolução 39
3.7.1. Classificação Biofarmacêutica 41
3.8. Dissolução Intrínseca 42

Capítulo II

Artigo I – Correlação pressão de vapor e dissolução aplicada na determinação da qualidade tecnológica de desintegrantes 46
Resumo..... 46
1. Introdução 46
2. Materiais e métodos..... 48
2.1. Misturas Binárias..... 48
2.2. Preparação das formulações..... 48
2.3. Dissolução Intrínseca..... 48
2.4. Dissolução..... 50
2.5. Pressão de Vapor..... 50
2.6. Equação de Antoine e Lagmuir..... 51
2.7. Método de Ozawa..... 51
2.8. Equação f_1 e f_2..... 52
3. Resultados e Discussão..... 52
3.1. Avaliação da taxa de dissolução intrínseca do fluconazol e misturas binárias..... 52
3.2. Dissolução 55
3.3. Perfil termogravimétrico das misturas binárias 58
3.4. Determinação dos parâmetros cinéticos por Ozawa 58
3.5. Determinação da pressão de vapor 59
3.6. Correlação 60
4. Conclusão 64
5. Referências 65

4. Conclusão..... 67
5. Perspectivas..... 69
6. Referências Bibliográficas..... 71
Anexo..... 79

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, a incidência de infecções fúngicas invasivas tem aumentado dramaticamente e o espectro dos agentes etiológicos tem apresentado alterações [1]. Tornando-se a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes graves [2].

A produção de medicamentos com qualidade, segura e eficácia comprovadas que assegurem o restabelecimento da saúde dos indivíduos, seu bem estar e qualidade de vida, atendendo as exigências dos órgãos reguladores, é hoje um dos maiores desafios das Indústrias Farmacêuticas.

O setor farmacêutico dispõe de um dinamismo tecnológico que garante uma constante renovação tanto das metodologias para produção como de controle de qualidade, e conseqüente obtenção de novas fórmulas. Dessa maneira, a constante busca pela inovação tecnológica, e também pelo desenvolvimento de produtos, cada vez mais específicos, torna-se um tema de suma importância para estudo.

Antes de transformar um fármaco em uma forma farmacêutica é essencial que ele seja química e fisicamente caracterizado. Os estudos de pré-formulação fornecem as informações necessárias para definir sua natureza. Essa informação fornece a base do conhecimento necessário para a combinação do fármaco com outras matérias-primas para produzir uma forma farmacêutica [3].

Dentre as análises aplicadas no estudo de pré-formulação, as propriedades físicas são de fundamental importância na compreensão da descrição física do fármaco, antes de desenvolver a formulação final. Pois, a maioria das substâncias utilizadas ocorre como materiais sólidos, sendo compostos químicos puros de constituição cristalina ou amorfa. A pureza da substância química é essencial para sua identificação, assim como para a avaliação de suas propriedades químicas, física ou biológica [4,5].

A avaliação da dissolução intrínseca é um meio de demonstrar a pureza química e a equivalência de fármacos, por exemplo, provenientes de diferentes fabricantes. A necessidade de se demonstrar a similaridade entre ativos se baseia no fato que diferenças na cristalização, tamanho de partículas e área superficial podem gerar lotes, de um mesmo produto farmacêutico, com biodisponibilidade diferente acarretando prejuízos no tratamento e risco aos pacientes, principalmente quando considerados os fármacos com baixo índice terapêutico [6].

O ensaio de dissolução *in vitro* mede a velocidade e a extensão de liberação do ativo no meio avaliado, portanto é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo. Sendo possível avaliar ainda a influência do processo produtivo e dos componentes na formulação.

A implementação da análise térmica na indústria farmacêutica surge como um método analítico, quantitativo e comparativo, capaz de produzir resultados rápidos e reprodutíveis, podendo ser utilizada no controle de qualidade de medicamentos. As curvas de pressão de vapor por termogravimetria foi utilizada como método conveniente e rápido na caracterização de outros sólidos farmacêuticos [7].

Através de correlação de técnicas analíticas obtêm-se resultados promissores na análise global da qualidade do produto final e na determinação de parâmetros de qualidade tecnológica de matérias-primas.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Estudar a correlação entre parâmetros térmicos e de dissolução na avaliação da qualidade de excipientes e do fluconazol matéria-prima, misturas binárias e formulados.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o comportamento térmico do fluconazol e de diferentes cristais do fármaco fluconazol obtidos por processo de recristalização, através do sistema fotovisual.
- Determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica do fármaco fluconazol atrvés dos dados termogravimétricos dinâmicos e isotérmicos.
- Avaliar o comportamento do fluconazol através da pirólise acoplada à cromatografia gasosa capilar e espectrometria de massa (PIR/GC/MS).
- Avaliar o estudo de compatibilidade do fármaco-excipiente.
- Determinar e avaliar as características da pressão de vapor do fármaco fluconazol e misturas binárias com croscarmelose de diferentes fabricantes.
- Determinar as constantes cinéticas de dissolução intrínseca do fluconazol.
- Determinar as constantes cinéticas de dissolução dos formulados de fluconazol.

CAPÍTULO I

Revisão bibliográfica

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Fluconazol

Nas duas últimas décadas, a incidência de infecções fúngicas invasivas tem aumentado dramaticamente e o espectro dos agentes etiológicos tem apresentado alterações [1]. Isto se deve a vários fatores, entre ao quais se destacam o avanço da medicina com novas técnicas de transplante de célula-tronco, a melhoria das práticas de transplante de órgãos sólidos, o uso de novos medicamentos imunossupressores, os avanços da quimioterapia anti-tumor, a profilaxia com antimicrobianos e o aprimoramento nas medidas de suporte de pacientes críticos; terminais e com AIDS Diante deste novo quadro, as infecções fúngicas oportunistas tornaram-se a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes graves [2].

Por volta da década de 80, o principal agente da terapia antifúngica era a anfotericina B, utilizada de forma isolada ou associada à flucitosina. Entretanto, apesar da excelente atividade antimicótica, a utilização clínica deste fármaco é comprometida por uma série de fatores, incluindo alta incidência de efeitos colaterais, especialmente nefrológicos e hematológicos, baixa penetração no sistema nervoso central e restrições impostas pela administração intravascular. Vários problemas têm sido associados também ao uso da flucitosina, que se caracteriza por espectro de ação estreito, potencial para toxicidade à medula óssea e frequente desenvolvimento de resistência [8].

Em virtude da carência de agentes antifúngicos seguros e eficazes no tratamento de infecções graves, iniciou-se, em 1978, um programa de pesquisa dirigido ao desenvolvimento de um agente antifúngico de amplo espectro de ação, ativo pelas vias oral e intravenosa, possibilitando sua utilização profilática em pacientes de alto risco de infecções fúngicas sistêmicas e o tratamento de infecções de pouca gravidade, mas que causam desconforto, como candidíase vaginal e dermatomicose [9].

Os derivados imidazólicos foram escolhidos como materiais de partida por serem geralmente bem tolerados e porque oferecia à vantagem de um modo de ação seletivo a inibição a 14-α-desmetilase, uma enzima essencial na biossíntese do ergosterol da membrana de fungos. Quando administrados por via oral, entretanto, estes compostos sofriam extenso metabolismo de primeira-passagem no fígado, o que conseqüentemente resultava em baixa biodisponibilidade. Além disso, a alta lipofilicidade de muitos deles levava a um alto grau de ligação às proteínas plasmáticas (freqüentemente > 99%) e, assim, à presença de baixos níveis do fármaco não-ligado no sítio da infecção [10].

O cetoconazol foi o primeiro antifúngico imidazólico ativo por via oral e, embora ainda susceptível à degradação metabólica, foi menos vulnerável que os primeiros derivados da classe. A biodisponibilidade do cetoconazol é variável devida, pelo menos em parte, à sua baixa solubilidade em água.

A procura por antifúngicos com farmacocinética aceitável e metabolicamente estáveis levou à descoberta da série de compostos *bis*-triazólicos [11]. O Fluconazol (FLU) foi sintetizado em 1985, representa à primeira geração dos compostos azólicos, resultante da substituição do anel imidazólico por dois anéis triazólico, o que favoreceu amplo espectro de ação e seletividade para o citrocromo P-450 da célula fúngica. Exerce atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses profundas e mucocutâneas, como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* e várias espécies de cândida e tem sido utilizado com sucesso no combate a infecções fúngicas sistêmicas e das mucosas por *Candida albicans* [12]. Este antifúngico é atualmente um dos fármacos mais prescritos no tratamento de infecções sistêmicas causadas por fungos [13].

O FLU foi o mais polar da série de derivados triazóis e, devido à sua adequada solubilidade em água (8mg/mL a 37ºC), pode ser prontamente formulado para uso intravenoso. Embora o FLU apresente lipofilicidade suficiente para ser

consideravelmente reabsorvido (80%) no túbulo renal, sua depuração é predominantemente renal devido à sua alta estabilidade metabólica. A sua baixa taxa de depuração renal proporciona um tempo de meia-vida de 30 h, adequado para administração uma vez ao dia [13]. A estabilidade metabólica do fluconazol foi conseguida pela combinação de três elementos estruturais: a resistência dos anéis triazólicos ao ataque oxidativo; o bloqueio da hidroxilação aromática pela presença dos dois átomos de flúor e o impedimento estérico da hidroxila, um sítio de possível conjugação. Em suma, após anos de modificações moleculares sistematicamente planejadas, o fluconazol surgiu como um promissor antifúngico graças à ótima combinação de eficácia, características farmacocinéticas, solubilidade em água e perfil de segurança [9].

3.1.1. Propriedades Físico-químicas

O fluconazol é quimicamente denominado 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil) propano-2-ol. Apresenta-se como pó branco, cristalino e inodoro. O peso molecular para o fluconazol é 306,27. Solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, solúvel em acetona e dioxana, ligeiramente solúvel em acetato de etila, clorofórmio e éter etílico, pouco solúvel em n-hexano. Solúvel em ácido clorídrico 0,1 M e hidróxido de sódio 0,1 M. Comporta-se como uma base fraca de pKa 3,7. Sua faixa de fusão é 138-140ºC. Apresenta molécula polar e simétrica (Figura 1) o que favorece a hidrosolubilidade [13, 14].

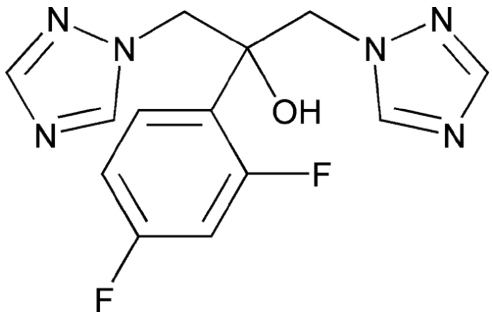

Figura 1 – Fórmula estrutural do fluconazol.

3.2. Estudos de pré-formulação

A pré-formulação é a primeira etapa do desenvolvimento racional de uma forma farmacêutica, e se ocupa da investigação do comportamento físico-químico de um princípio ativo isoladamente e combinado às outras substâncias presentes na formulação, e tem como objetivo gerar informações que auxiliem o pré-formulador a desenvolver uma forma farmacêutica estável e com características de biodisponibilidade adequadas [3, 15].

Um estudo de pré-formulação bem elaborado deve incluir avaliação das propriedades organolépticas (cor, odor e sabor), pureza, tamanho, forma e área superficial das partículas (principalmente na avaliação de fármacos poucos solúveis), solubilidade, dissociação, parâmetros de absorção (coeficiente de partição, grau de ionização e permeação através de membranas biológicas), propriedades cristalinas, polimorfismo, análise de estabilidade e interações entre fármaco e excipientes [3, 15].

Na maior parte das vezes, o processo de síntese é feito em paralelo com a pré-formulação. Nesta fase, as formas sólidas de um candidato a fármaco não foram completamente caracterizadas havendo uma grande probabilidade de aparecimento de novos polimorfos. Com a identificação de uma nova substância ativa ou polimorfos desta, estudos detalhados são necessários para assegurar que o composto passe à fase de desenvolvimento na sua forma molecular mais indicada [16].

Alguns excipientes podem ser usados para conferir características físicas, físico-químicas e químicas ao produto, ou para melhorar sua aparência, odor e sabor; outros podem ser usados para aumentar a estabilidade do fármaco, particularmente, no tocante aos processos hidrolítico e oxidativo. No entanto, em todos os casos, independente de sua função específica, os excipientes adicionados devem ser compatíveis entre si e com o(s) princípio(s) ativo(s) na formulação, de modo a não trazer prejuízo à forma farmacêutica final. A seleção de excipientes compatíveis com o

cumprimento dos objetivos propostos para a forma farmacêutica é de fundamental importância nos estudos de pré-formulação de um medicamento [17].

Zingone e Rubessa (2005), avaliaram através de estudos de pré-formulação o efeito de diferentes métodos de preparação de complexos de inclusão sobre as propriedade físicas da warfarina e misturas binárias, e a influência do pH na interação do fármaco com a ciclodextrina.

Rabel, Jona e Maurim (1999), avaliaram a importância da aplicação de técnica termoanalítica MDSC como uma ferramenta eficaz na caracterização térmica de princípios ativos na fase de pré-formulação, obtendo informações importantes da presença de formas polimórficas, solvatos, processos de degradação, cristalização.

Portanto, nos estudos de pré-formulação, é possível obter informações sobre a compatibilidade ou não entre um princípio ativo e os excipientes [20], assim como obter dados sobre a estabilidade química e física dos fármacos e da formulação [21].

3.3. Polimorfismo

O polimorfismo, cristalização de um mesmo composto em mais de uma estrutura cristalina distinta, é na atualidade um questionamento para a indústria farmacêutica, visto um número significativo de princípios ativos e excipientes apresentarem polimorfos, os quais se distinguem entre si [22].

Alguns princípios ativos que existem na forma cristalina são capazes de formar tipos diferentes de cristais, dependendo das condições (temperatura, solvente, tempo) sob as quais a cristalização é induzida. Os cristais são obtidos por meio da indução de alterações do estado líquido para o estado sólido, existindo praticamente dois métodos: resfriamento de uma substância fundida abaixo do seu ponto de fusão e a alteração no sistema de uma solução da substância de tal forma que leve à obtenção de um sólido [5, 23].

É possível que, durante o processo de cristalização de uma substância, moléculas de solvente fiquem retidas no retículo cristalino e, dependendo do solvente utilizado surgem nomenclaturas específicas. O solvente sendo a água chama-se hidrato e, outros solventes utilizados (metanol, etanol, clorofórmio, acetona, tolueno, benzeno) chama-se solvato, especificando o solvente. O termo pseudopolimorfismo ou falso polimorfo é usado indicando os solvatos ou hidratos. A distinção entre esta forma falsa e o polimorfismo verdadeiro pode ser obtida observando o comportamento de fusão, usando um microscópio de estágio quente [23, 24].

De modo geral, não é interessante a utilização de solvatos para fins farmacêuticos, pois a presença de vapores orgânicos pode ser vista como uma impureza desnecessária ao produto [5].

É de grande importância a investigação do comportamento de polimorfos e pseudopolimorfos tanto de fármacos, como de excipientes, no estudo de pré-formulação. Diversas propriedades são diferenciadas para cada polimorfo encontrado: solubilidade, ponto de fusão, velocidade de dissolução, densidade, forma cristalina, propriedades ópticas e elétricas, estabilidade e pressão de vapor. Justificando assim a caracterização prévia das substâncias sólidas utilizadas na preparação de formulações farmacêuticas [25].

Dessa maneira inúmeros são os estudos de polimorfismo no âmbito farmacêutico, implicando melhor caracterização das substâncias utilizadas na produção de novos medicamentos.

Formas anidras do fluconazol designadas formas polimórficas I e II foram primeiro relatadas por Gu & Jiang (1995). Subseqüentemente relatos da existência de formas monohidratadas, série de polimorfos e solvatos foram publicados [27].

Alkhamis, Obaidat e Nuseirat (2002), caracterizaram através de várias técnicas as formas polimórficas de fluconazol I e II, solvatos com acetona, benzeno, e a forma

monohidratada. Caira, Alkhamis e Obaidat (2003), caracterizaram três modificações do fármaco, obtidos a partir da recristalização em 2-propanol, acetato de etila e água.

3.4. Análise Térmica

Em análise térmica estão inclusos todos os métodos térmicos nos quais uma propriedade física ou química de uma substância é medida em função do tempo ou temperatura, na qual a temperatura da amostra, em atmosfera específica, é conhecida. Porém, a definição correta segundo a Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) é: "um grupo de técnicas em que uma propriedade de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura, submetida a um programa de temperatura controlada, numa atmosfera específica" [30].

A implementação da análise térmica na indústria farmacêutica surge como um método analítico, quantitativo e comparativo, capaz de produzir resultados rápidos e reprodutíveis, podendo ser utilizada no controle de qualidade de medicamentos, visando à análise global da qualidade do produto final e a determinação de parâmetros de qualidade tecnológica de medicamentos [7].

Entre as técnicas termoanalíticas empregadas na indústria farmacêutica, destacam-se: Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Termogravimetria (TG).

Alguns estudos térmicos foram desenvolvidos com os seguintes grupos de fármacos: anti-helmínticos (GOMES *et al*, 2007); antiinflamatórios (MEDEIROS, 2001); anti-hipertensivos (NASCIMENTO, 2000); hipoglicemiantes (SOUZA, 2001); preparações quimioterápicas (MACÊDO *et al*, 1999), analgésicos (MACÊDO, 1996).

Skoog, Holler & Nieman (1998), definiram algumas das vantagens que a análise térmica possui em relação a outros métodos analíticos: estudar determinada amostra sobre uma grande faixa de temperatura, usando vários programas de temperatura; quase todas as formas físicas da amostra (sólido, líquido ou gel) podem ser

utilizadas; utilizar uma pequena quantidade da amostra em torno de 2 a 5mg; a atmosfera na vizinhança pode ser padronizada; o tempo requerido para completar o período de experimento é de alguns minutos a algumas horas.

3.4.1 Termogravimetria (TG)

É uma técnica termoanalítica na qual se analisa continuamente a massa da amostra, em uma atmosfera controlada, em função da temperatura ou do tempo. O método termogravimétrico fornece informações sobre reações de decomposição e oxidação, e de processos físicos como vaporização, sublimação e desorção [31].

Uma curva típica que mostra a aplicação da termogravimetria em preparações farmacêuticas envolve: componentes voláteis, como misturas e solventes; perda de água de cristalização; decomposição; resíduos (como cinzas), resíduos carbonáceos enegrecidos, formados durante a decomposição numa atmosfera inerte [32].

Os métodos termogravimétricos são classificados em:

1. Termogravimetria Dinâmica ou Não-isotérmica – Faz-se uma avaliação da massa, de forma contínua, à medida que vai ocorrendo aumento da temperatura. Este método tem sido muito utilizado para o estudo de decomposição térmica de sólidos [4].
2. Termogravimetria Isotérmica – A medida da variação de massa da amostra é registrada em função do tempo, mantendo-se a temperatura constante. Permite o cálculo da energia de ativação desde que se utilize repetição em diferentes temperaturas [4].
3. Termogravimetria Quase-isotérmica – A partir do momento em que começa a perda de massa da amostra ($\Delta m \neq 0$), a temperatura é mantida constante até que a massa se estabilize novamente ($\Delta m = 0$), assim recomeça-se o aquecimento e este procedimento pode ser repetido em cada etapa de decomposição [4].

Segundo Medeiros (2001) as principais aplicações da termogravimetria são as seguintes: estudo da decomposição e da estabilidade térmica de substâncias orgânicas e inorgânicas, de fármacos, minerais, metais, polímeros, produtos alimentícios entre

outros; determinação de pureza e da estabilidade térmica de reagentes analíticos, inclusive padrões primários e secundários; desenvolvimento de processos analíticos gravimétricos; estudo sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos por diferentes gases e em faixas amplas de temperatura; estudos sobre a velocidade de destilação e evaporação de líquidos e de sublimação de sólidos; estudo cinético de reações no estado sólido; definição da estequiometria.

3.4.2. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é uma técnica térmica em que diferenças no fluxo de aquecimento de uma substância e referência são medidas em função da temperatura da amostra, enquanto as duas são sujeitas a um programa controlado de temperatura [33]. É uma técnica termoanalítica bem estabelecida nas ciências farmacêuticas. Podendo ser utilizada para caracterizar eventos físicos e químicos via mudanças na entalpia ou calor da amostra [34].

Existem dois tipos de instrumentação para obtenção de dados de DSC:

1. DSC de energia compensada – Possui dois fornos individuais. A diferença de temperatura entre a amostra e referência é compensada por variação do calor requerido para manter ambas as panelinhas a mesma temperatura. Esta diferença de energia é plotada como uma função da temperatura da amostra [33].
2. DSC de fluxo de calor – Utiliza um simples forno. As diferenças no fluxo de calor na amostra e referência são medidas em função da temperatura da amostra. Os dois métodos fornecem a mesma informação, porém os instrumentos são fundamentalmente diferentes [34].

Mothé e Azevedo (2002) mencionam em seu trabalho como principais vantagens da técnica DSC, as seguintes: rápido tempo de análise; fácil preparo da amostra; pode ser aplicado para sólidos e líquidos; larga faixa de temperatura; medidas quantitativas.

Em se tratando de desvantagens e limitações da calorimetria exploratória diferencial destacam-se: redução da sensibilidade quando a linha base está em inclinação ou curvatura; algumas transições observadas são complexas e apresentam dificuldade para interpretação (por exemplo, temperatura de transição vítrea, fusão e cristalização) [36].

As principais aplicações do DSC são: determinação do ponto de fusão; determinação do calor de fusão; determinação de pureza; caracterização de polimorfismo; caracterização de pseudopolimorfismo; estudo de diagramas de fase; evaporação, desorção e vaporização de substâncias; transição vítrea; estudo de compatibilidade droga-excipientes; estudo de estabilidade térmica; estudo de cinética de decomposição [31].

A determinação da pureza de um fármaco pode ser feita por DSC, pois impurezas numa substância considerada pura podem diminuir seu ponto de fusão. É descrita pela equação de Van`t Hoff a correlação entre a diminuição do ponto de fusão e o grau de impureza de uma substância. A vantagem do método de determinação de pureza por DSC é a velocidade da medida. Os tipos de impurezas não precisam ser conhecidos e uma quantidade mínima da amostra é necessária. A determinação de pureza pode ajudar a assegurar a qualidade de um lote de fármacos, como também ser utilizada para calcular o conteúdo de substâncias amorfas ou compostos orgânicos desordenados [32].

Para Clãs et al. (1999), a quantidade de energia liberada na cristalização é relacionada à energia do látice do composto cristalino, e assim o DSC pode ser usado para quantificar a cristalinidade de compostos farmacêuticos liofilizados.

Alkhamis, Obaidat & Nuseirat (2002), realizaram estudos de caracterização de duas formas polimórficas forma I e II e três solvatos do fármaco fluconazol preparados pela recristalização em água, acetona e benzeno através das técnicas termoanáliticas

DSC e TG. Posteriormente, Caira, Alkhamis & Obaidat (2003), também utilizaram o DCS e TG na caracterização de três modificações do fluconazol.

3.4.3. DSC acoplado a um sistema fotovisual

O sistema DSC – fotovisual é uma técnica termoanalítica, recentemente introduzida na análise de medicamentos que combina a microscopia por imagem com os dados DSC. Esta técnica permite visualizar os processos entálpicos em tempo real [34].

Os estudos realizados com DSC fotovisual demonstram a sua aplicabilidade em controle de qualidade, desde comparações do comportamento térmico entre o fármaco e seus excipientes até diferenças existentes entre uma matéria-prima e outra [34].

Muitos pesquisadores têm utilizado o DSC acoplado a um sistema fotovisual para confirmar transições de fases e ponto de fusão ocorrida nas curvas calorimétricas.

Segundo Costa et al. (2002), ao se estudar a caracterização térmica da quercetina e rutina por TG e DSC, observou que os dados de DSC revelaram a presença de várias transições de fase para os dois compostos. Também foi visto através do DSC acoplado ao sistema fotovisual a decomposição e processos polimórficos para a quercetina e rutina respectivamente, de acordo com dados da literatura.

3.4.4. DSC-*Cooling*

O DSC-*Cooling* é uma técnica analítica diferencial que vem sendo usada no controle de qualidade para medir a energia envolvida em processos ocorridos durante o aquecimento e resfriamento das amostras, a fim de detectar a energia envolvida nos processos de fusão, cristalização, polimorfismo e pseudo-polimorfismo [36].

SIMÕES (2003) utilizou DSC-*Cooling* como ferramenta rápida para avaliar o comportamento de fármacos em biofluidos submetidos a estudos de resfriamento-aquecimento. Os dados de DSC-*Cooling* demonstraram maior potencialidade para os estudos de resfriamento-aquecimento de fármacos em biofluidos.

Ho & Wang (2002) propuseram novo e mais eficiente instrumento para transferir energia sobre a fusão do gelo, com desempenho melhorado para produzir ar resfriado, por completa remoção de fusão em sistema que emite resfriamento térmico e que têm uma influência positiva na razão de transferência de energia. A aplicação desse conceito para designar o sistema de emissão de resfriamento térmico, é técnico e economicamente possível.

Desai, Shaikh & Dharwadkar (2003), comprovaram a presença de duas formas polimórficas quando o fluconazol era submetido a um programa de dois ciclos de aquecimento-resfriamento no DSC-*Cooling*.

3.4.5. Análise Térmica Diferencial (DTA)

A diferença na temperatura entre a amostra e uma substância de referência é medida em função da temperatura. Enquanto, a amostra e a referência são submetidas a um programa de temperatura controlada [37].

Giron & Goldbronn (1997), afirma que as técnicas termoanalíticas, principalmente DTA e DSC podem ser utilizadas no controle de qualidade de produtos farmacêuticos, além de ser usado na pré-formulação para o estudo de polimorfismo e para o estudo de interações fármaco-excipiente.

Os primeiros trabalhos da aplicação da análise térmica nos testes de compatibilidade farmacêutica usaram o DTA, por ser uma técnica que permite detectar em muitas situações, interações físicas e químicas [39].

Gomes (2002) realizou estudo de compatibilidade térmica entre ampicilina e vários excipientes (aerosil, aglusol, amido, avicel101, avicel102, estearato de mangésio, lactose, manitol, PVP e talco), aplicando o DTA. Os dados mostraram interações intensas entre as misturas binárias, ampicilina-manitol e ampicilina-lactose, e em menor proporção com a mistura binária ampicilina-PVP.

Burnham, Dollimore, & Alexander (2000) utilizaram o DTA para caracterizar termicamente a procainamida. A mesma apresentou ponto de fusão em 169ºC seguido de dois estágios de transição endotérmicos. Com as curvas de TG-DTG foi possível verificar claramente estes dois estágios, cuja análise cinética concorda com um mecanismo de primeira ordem.

3.5. Pressão de vapor

A evaporação é um processo de transição de fase através do qual uma substância sofre mudança na sua forma física, passando de forma líquida a vapor sem, no entanto, alterar sua composição química. A pressão de vapor é definida como a pressão exercida por um vapor quando este está em equilíbrio com o líquido que lhe deu origem, sendo uma propriedade física que depende do valor da temperatura. Fatores tais como a pressão de vapor de uma substância, peso molecular, quantidade de área de superfície exposta, etc. podem alterar o perfil de evaporação [42].

O fator primário que influencia, entretanto, são as condições de aumento da temperatura na qual a amostra é submetida. Os parâmetros de evaporação podem ser determinados pela razão de perda de massa como uma substância sofre uma transição de fase de líquido para vapor. Isto pode ser alcançado com o programa de aumento da temperatura na análise termogravimétrica [42].

Há alguns anos se procurou demonstrar e validar métodos para medir pressão de vapor. Estes métodos incluem medidas diretas como o manômetro, o uso de espectrometria de massa para monitorar a concentração de fase gasosa de espécies voláteis, medir a volatilização de amostras por difusão a vácuo numa célula de Knudsen e determinação do ponto de ebulição sob pressões reduzidas [43].

Estudos recentes usaram a TG isotérmica, o que promove a aquisição de dados mais rapidamente e também reduz a quantidade de amostra requerida [44]. Uma vez que tanto o processo de sublimação quanto o de evaporação obedecem à cinética de ordem

zero, a razão de perda de massa de uma amostra sob condições isotérmicas devido à vaporização deve ser constante, provendo que a área de superfície livre não se altere [45].

Chartejee *et al* (2001) desenvolveram um método para avaliar as características de evaporação de um ingrediente na formulação através do método termogravimétrico, usando a equação de Antonie como ferramenta analítica.

As curvas de pressão de vapor por termogravimetria foi utilizada como método conveniente e rápido na caracterização de sólidos farmacêuticos. Os compostos estudados por Chartejee *et al* (2002) foram o orto-, meta- e para-derivados dos ácidos hidróxi- e amino- benzóico.

As propriedades de evaporação do ácido adípico, trietanolamina e ácido glicólico foram estudados por análise térmica. O ácido benzóico foi usado para calcular a constante de calibração que pode ser inserida na equação de Langmuir modificada para determinar as curvas de pressão de vapor para ácido adípico, trietanolamina e ácido glicólico [48].

O método para construção das curvas de pressão de vapor usando TG é somente válida para processos de ordem zero. Assim, é possível determinar a ordem para a cinética de reação de evaporação para ordem zero utilizando a equação de Arrhenius [49] que segue:

$$k_{vap} = Ae^{-Evap/RT}$$

onde E_{vap} é a energia de vaporização, A é o fator pré-exponencial, R é a constante universal dos gases, T é o temperatura absoluta e k_{vap} é o coeficiente de evaporação.

A determinação dos valores da pressão de vapor para um sistema de componente simples é validada com o uso de duas equações, de Antoine e de Langmuir.

A equação de Antoine [49] é apresentada como se segue:

$$\log P = A - B(T+C)$$

onde P é a pressão de vapor, T é a temperatura absoluta e A, B e C são as constantes empíricas de Antoine, sob um dado intervalo de temperatura [50]. As constantes de Antoine são empíricas e nenhum significado físico pode ser atribuído aos dados dela, mas podem ser usadas para definir a pressão de vapor num intervalo de temperatura especificado.

Nem sempre se têm as constantes de Antonie para todos os compostos, desta forma é possível utilizar um composto cujas constantes já são bem definidas e utilizá-lo para calibração. Isto é feito construindo às curvas de pressão do composto utilizando as constantes de Antonie e determinando o valor de 'k' da equação de Langmuir que é apresentada a seguir: [49]

$$dm/dt = P\alpha\ (M/2\pi RT)$$

onde (dm/dt) é a velocidade de perda de massa por unidade de área, P é a pressão de vapor, α é a constante de vaporização e M é a massa molar do vapor de vaporização.

A equação de Langmuir pode ser modificada para obter os valores de pressão de vapor de vários componentes simples. A seguinte modificação pode ser feita: [49]

$$P = [\alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2}]\ .\ [(T/M)^{1/2}(dm/dt)] = k.\upsilon$$

$$\text{onde } k = \alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2} \text{ e } \upsilon = (T/M)^{1/2}(dm/dt)$$

O valor de k é considerado constante num determinado intervalo de temperatura pois π e R são constantes, bem como α que é uma constante e que define o comportamento de vaporização, independente do material utilizado. Já υ não é constante pois apresenta os valores de T que corresponde a um intervalo crescente de temperatura e M que corresponde a massa em mg a ser vaporizada no respectivo intervalo de temperatura, apesar de dm/dt definir a variação de perda de massa num intervalo específico que é considerado constante [49].

A partir desta conclusão é possível obter os dados para o padrão nas várias condições ambientais e utilizar os dados de perda de massa de num intervalo específico de temperatura, adicionar na equação modificada e construir os gráficos de P versus υ, cuja equação da reta dá o valor de k. O valor de k define um comportamento constante atribuído ao padrão num intervalo específico que apresenta uma característica de perda de massa relacionada ao processo de vaporização [51].

Logo, é possível utilizar os valores de k do padrão para construção das curvas de pressão de vapor de qualquer amostra nas mesmas condições e que apresentem perda de massa atribuída também ao processo de vaporização. Isto é confirmado quando se determina a ordem da reação que deve ser de ordem zero, parâmetro imprescindível para a vaporização [51].

3.6. Pirólise Acoplada à Cromatografia Gasosa Capilar e Espectrometria de Massa (Pir-CG/MS):

A pirólise é uma técnica de degradação de moléculas em fragmentos menores, utilizando exclusivamente energia térmica [52]. A pirólise analítica é uma técnica que é geralmente acoplada à cromatografia gasosa, onde o pirolisador serve como um método de introdução da amostra. A cromatografia gasosa se beneficia da pirólise, pois através desta torna-se capaz de analisar substâncias de alto peso molecular, e conseqüentemente com baixa pressão de vapor, como polímeros sintéticos e naturais, tais como resinas, madeira, carvão, borracha, e até mesmo bactérias e vírus [53].

Ao mesmo tempo, a cromatografia gasosa capilar ajuda a separar a mistura complexa de componentes resultantes da degradação térmica de polímeros e outras substâncias de alto peso molecular [54].

A técnica de pirólise acoplada à cromatografia gasosa e espectrometria de massas (Pir-CG/MS) é uma das mais eficientes técnicas para estudo de composição volumosa de complexos de moléculas orgânicas. Constitui uma combinação poderosa

na caracterização de diversos tipos de materiais, de origem natural ou sintética, incluindo a identificação e classificação de bactérias e vírus [55].

Na pirólise, o modo de fragmentação de uma molécula é dependente da força relativa de suas várias ligações químicas, e, portanto moléculas diferentes quimicamente terão padrões de pirólise característicos [65]. A espectrometria de massas como sistema de detecção alia informação estrutural importante aos componentes separados pelo cromatógrafo a gás. [56].

As aplicações da técnica de Pir-CG/MS são muito variadas. Geralmente, para a análise dos dados resultantes da pirólise de compostos de alto peso molecular, incluindo os dados de espectrometria de massas, técnicas de análise estatística multivariada (tais como análise de componentes principais e análise hierárquica de *clusters*) se fazem necessárias [57].

Através da correlação da Pir-GC/MS com a Termogravimetria é possível identificar os produtos voláteis intactos ou compostos de degradação, em uma determinada temperatura, correspondendo as etapas de decomposição observadas no perfil termogravimétrico de um fármaco.

3.7. Dissolução

A dissolução pode ser definida, num sentido restrito, como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. No entanto, no sentido amplo da palavra, é mais do que a simples medida da taxa de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico o libera [5].

Em sistemas biológicos, a dissolução de medicamentos pode ser definida como o fenômeno em que um fármaco no estado sólido se libera da forma farmacêutica de

administração e se solubiliza. Portanto, a dissolução é uma importante condição para absorção sistêmica do fármaco, podendo afetar a biodisponibilidade do mesmo. O ensaio de dissolução *in vitro* mede a velocidade e a extensão de liberação do ativo no meio avaliado [58].

Existe, portanto, necessidade real de desenvolver ensaios de dissolução que possam prever de forma mais eficaz o comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, devendo levar não só à redução dos custos e trabalho necessários ao desenvolvimento de uma forma farmacêutica, mas também ao número e tamanho dos estudos clínicos requeridos e a controle de qualidade mais confiável [59].

As formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, necessitam de atenção especial, cuja dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além dos processos de produção empregados. Dessa forma os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade, tornando imprescindível avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica, realizando teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo. Com base nestas considerações gerais os ensaios de dissolução *in vitro* para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata são utilizados para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações, indicar problemas potenciais de biodisponibilidade e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento depois de determinadas alterações [60].

O conhecimento e controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa bem como a padronização e conseqüente calibração e validação de equipamentos e procedimentos fortalecem a importância destes ensaios, tornando-os mais confiáveis, robustos e exeqüíveis. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na

capacidade de detecção de eventuais desvios aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos [61].

A preocupação em desenvolver métodos discriminatórios de dissolução que reflitam o processo de absorção *in vivo*, caracterizando-os a partir das correlações dos dados, tem sido alvo de pesquisadores há algumas décadas. O estabelecimento da CIVIV visa compreender o processo de absorção do fármaco e a dependência com o processo de liberação da forma farmacêutica estudado *in vitro*. A relação entre as propriedades, biológica e físico-química, é expressa quantitativamente. Se o fármaco é altamente permeável e a dissolução *in vitro* é o passo limitante, a CIVIV pode ser desenvolvida. Além disso, uma correlação *in vivo-in vitro* consistente pode tornar o ensaio de dissolução, um substituto do ensaio de bioequivalência, requerido para alterações pós-registro e assim reduzir o tempo e o custo no desenvolvimento de novas formulações [60].

Coelho et al (2004), estabeleceu parâmetros de controle de qualidade para a matéria-prima fluconazol e desenvolveu método analítico de dissolução para forma farmacêutica cápsula, já que o fluconazol não apresenta dissolução nos compêndios oficiais. Porta, Yamamichi e Storpirts (2002), avaliou a qualidade biofarmacêutica de cápsulas contendo fluconazol em amostras provenientes de diversos lotes e fabricantes do mercado nacional de produtos considerados similares, desenvolvendo método de análise da cinética de dissolução.

3.7.1. Classificação biofarmacêutica

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) é um esquema baseado na solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal do fármaco, fornecendo uma estimativa da probabilidade de uma correlação IVIV. Quando combinado com a dissolução do medicamento, o SCB considera três fatores que governam a velocidade e extensão de

absorção do fármaco: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal [61]. De acordo com o SCB, os fármacos podem ser divididos em quatro classes:

- CLASSE I: Alta solubilidade - Alta permeabilidade.

Lindenberg, Koop e Dressman (2004), investigaram vários fármacos administrados via oral e através dos dados obtidos de solubilidade e permeabilidade confirmaram o fluconazol de acordo com a classificação biofarmacêutica como pertencente a classe I.

- CLASSE II: Baixa solubilidade - Alta permeabilidade
- CLASSE III: Alta solubilidade - Baixa permeabilidade
- CLASSE IV: Baixa solubilidade - Baixa permeabilidade

3.8. Dissolução Intrínseca

A taxa de dissolução intrínseca é a velocidade da transferência de massa por área de superfície dissolvente, medindo as propriedades intrínsecas do fármaco puro apenas como uma função do meio de dissolução, ou seja, pH, força iônica e contra-íons [5].

A avaliação da dissolução intrínseca é um meio de demonstrar a pureza química e a equivalência de fármacos, por exemplo, provenientes de diferentes fabricantes. A necessidade de se demonstrar a similaridade entre ativos se baseia no fato que diferenças na cristalização, tamanho de partículas e área superficial podem gerar lotes, de um mesmo produto farmacêutico, com biodisponibilidade diferente acarretando prejuízos no tratamento e risco aos pacientes, principalmente quando considerados os fármacos com baixo índice terapêutico. Portanto, idealmente, para cada medicamento, um tipo de fármaco, com características físico-químicas definidas, se adapta melhor a formulação, fornecendo resultados *in vivo* e *in vitro* consistentes em relação ao produto inicialmente desenvolvido [6].

Através do conhecimento da velocidade de dissolução intrínseca de fármacos é possível prever se a dissolução é ou não uma etapa limitante. Tal informação é essencial para os primeiros estágios de desenvolvimento de formas sólidas, porque pode mostrar um futuro problema na biodisponibilidade. Se a velocidade de dissolução intrínseca é baixa, a área de desenvolvimento tem que empregar tecnologias que melhore a liberação do fármaco das formas farmacêuticas, principalmente nas formas sólidas. Também fornece informações úteis para aumentar a velocidade de dissolução nas formas existentes que possuem problemas de biodisponibilidade [63].

O conhecimento da velocidade de dissolução intrínseca é útil na predição de prováveis problemas de absorção relacionados à velocidade de dissolução. Tipicamente taxas de dissolução intrínseca maiores que 0,1mg/min/cm^2, indicam que possivelmente a absorção não está associada à velocidade de dissolução, ao passo que, taxas de dissolução intrínseca menores que 0,1mg/min/cm^2 sugerem que a dissolução será a etapa limitante para a absorção [62].

O método usualmente utilizado para se determinar essa característica é conhecido como dissolução intrínseca em disco. Esta é definida como a taxa de dissolução de uma substância pura obtida em condições específicas, onde parâmetros como área superficial, temperatura, velocidade de agitação, pH e força iônica do meio de dissolução são mantidos constantes. A massa dissolvida por unidade de tempo, considerando uma área superficial exposta fixa, é expressa em mg/min/cm^2 [63].

A dissolução de fármacos pode ainda ser determinada por um segundo o método, conhecido como *particulate dissolution* ou dissolução particulada, onde o fármaco pulverulento é adicionado a determinado volume de meio de dissolução, utilizando-se um sistema de agitação, não havendo controle da área superficial. Este método é utilizado para avaliar a influência do tamanho de partícula e do seu diâmetro, porém não

existe definição do dispositivo a ser utilizado nem metodologias descritas para realização do teste [63].

Estudos recentes propõem que a velocidade de dissolução intrínseca pode ser um método mais conveniente para se caracterizar fármacos do que a classificação biofarmacêutica, que é baseada na hidrossolubilidade da molécula e na sua dose de administração. Sendo assim, até mesmo do ponto de vista regulatório, há uma proposta em se utilizar os dados de dissolução intrínseca para subsidiar a possível dispensa de estudos de biodisponibilidade quando da mudança de fornecedor ou características do fármaco [61].

A dissolução intrínseca assume atualmente grande importância como item de verificação da qualidade de fármacos. Porém, apesar do equipamento e dos conceitos estarem disponíveis na USP, ainda não existem monografias oficiais com as condições a serem utilizadas no teste, considerando que para cada fármaco, pesquisas em torno do meio de dissolução e demais parâmetros devem ser realizadas previamente.

Agrawal et al (2004), realizou estudos de dissolução intrínseca das formas polimórficas de rifampicina, forma I, II e amorfa para avaliar a influência das características físicas dos diferentes cristais na solubilidade e velocidade de dissolução da rifampicina. Bartolomei et al (2006), realizou estudo comparativo das propriedades físico-químicas da forma anidra e tetrahidratada de diclofenaco de sódio através de ensaios de dissolução intrínseca. Alkhamis, Obaidat e Nuseirat (2002), determinaram a solubilidade das formas polimórficas do fluconazol forma I e II, de solvatos de fluconazol com acetona e benzeno e da forma monohidratada através de estudos de dissolução intrínseca.

CAPÍTULO II

ARTIGO I

Título: Correlação Pressão de Vapor e Dissolução Aplicada na Determinação da Qualidade Tecnológica de Desintegrantes.

Artigo submetido para publicação na revista: Drug Development and Industrial Pharmacy

Correlação Pressão de Vapor e Dissolução Aplicada na Determinação da Qualidade Tecnológica de Desintegrantes.

Elisana Afonso de Moura[1], Hallisson Meneses Pires[2], Márcia Ferraz Pinto[1], Fabio Santos de Souza[3] and Rui Oliveira Macêdo[3]

[1]Depto. de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife – PE.
[2]Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos – LUDEM – Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Campos 1, CEP 58059-900, João Pessoa – PB.
3Instituto de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos – IDEF, Rua José Felix da Silva, 103- Muçumagro, CEP: 58066133, João Pessoa- PB.
e-mail: elisanamoura@yahoo.com.br e ruiomacedo@yahoo.com.br

Resumo

As propriedades físicas e físico-químicas do fármaco fluconazol (FLU) e excipiente croscarmelose de três diferentes fabricantes foram determinadas através dos parâmetros cinéticos de pressão de vapor e dissolução. A velocidade de dissolução intrínseca (k_i) para o FLU puro, misturas binárias (FLU/croscarmelose) e a constante de dissolução (k_d) dos comprimidos de FLU foram determinados em meios de pH fisiológico. As pressões de vapor (Pa) foram obtidas através das curvas TG dinâmicas na atmosfera de ar sintético na razão de 10ºC/min até 900ºC. A correlação dos parâmetros de Pa, k_i/k_d forneceram informações capazes de caracterizar a interação fármaco/excipiente. Os dados mostraram diferenças na qualidade tecnológica das croscarmelose de diferentes fabricantes.

Palavras-chave: Pressão de vapor, Dissolução, Fluconazol, Croscarmelose, Matéria-prima, Misturas binárias, Formulados.

1. Introdução

O fluconazol [2-(2,4-difluorofenil)-1, 3-bis-(1H-1, 2,4-triazol-1-yl)-2-propranol (figura 1) combina alta eficácia oral com solubilidade em água [1].

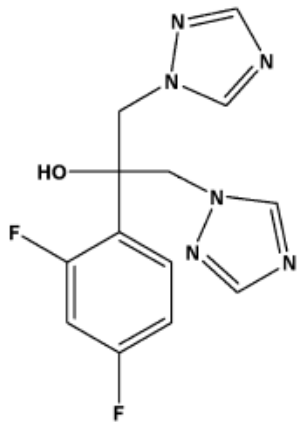

Figura 1. Estrutura química fluconazol

A dissolução tem um papel importante na caracterização da liberação da substância ativa a partir das formas farmacêuticas. Fornecendo informações na área de controle de qualidade e desenvolvimento de formulações sobre a influência das variáveis de produção, seleção de excipientes, efeito das misturas na liberação dos fármacos [2]. A taxa de dissolução intrínseca é baseada na idéia de que a área de liberação da substância é mantida constante durante todo o período da dissolução. Ela fornece informações valiosas sobre o comportamento físico da substância pura no meio de dissolução; a correlação entre a solubilidade e taxa de dissolução intrínseca de um composto também foi encontrada [3, 4].

As técnicas termoanalíticas são utilizadas para diversos fins, como por exemplo; caracterização térmica, estudo da estabilidade de fármacos, estudos de pré-formulação, cinética de decomposição [5, 6]. Recentemente, a Termogravimetria foi utilizada para medir a pressão de vapor. O comportamento cinético das substâncias obedece à ordem zero de reação, que é um requisito para determinar a cinética vaporização de fármacos [7, 8].

A correlação entre as técnicas é fundamental na avaliação da qualidade de matérias-primas farmacêuticas. O presente artigo tem como objetivo avaliar a qualidade tecnológica de desintegrantes no estado sólido através da correlação dos parâmetros

cinéticos de pressão de vapor e constante de dissolução do fluconazol matéria-prima, misturas binárias e comprimidos com croscarmelose (Ac-Di-Sol®, Solutab® e Dissolcel®) de diferentes fabricantes.

2. Materiais e Métodos

As amostras de Celulose Microcristalina 101 (Microcel 101®), Croscarmelose Sódica (Ac-Di-Sol®, Solutab® e Dissolcel®), fluconazol e estearato de magnésio foram adquiridos de diferentes empresas fabricantes e fornecedores de matérias-primas no Brasil. Os reagentes utilizados foram de grau analítico, tais como: ácido clorídrico 0,1M (Merck®), tampão fosfato de potássio monobásico 0,2M (Merck®), ácido ortofosfórico (Merck®), hidróxido de sódio 5,0M (Merck®).

2.1. Misturas Binárias

As misturas binárias fluconazol:croscarmelose foram preparadas na mesma proporção massa : massa (mg:mg) 96 : 4, onde X (FLU / Ac-di-Sol®), Y (FLU / Solutab®) e Z (FLU/Dissolcel®).

2.2. Preparação das formulações

As formulações foram preparadas de acordo com a seguinte composição: **A** - (fluconazol – 25,0%, croscarmelose Ac-Di-Sol® – 4,0%, estearato de magnésio – 1,0%, MC101® – 70,0%); **B** - (fluconazol – 25,0%, croscarmelose Solutab® – 4,0%, estearato de magnésio – 1,0%, MC101® – 70,0%); **C** - (fluconazol – 25,0%, croscarmelose Dissolcel® – 4,0%, estearato de magnésio – 1,0%, MC101® – 70,0%).

2.3. Dissolução Intrínseca

Para a determinação da velocidade de dissolução intrínseca foi utilizado um sistema de disco rotativo Wood da Vankel Industries, Inc. (Cary, NC), consistindo de

um punção de aço, uma matriz e uma base de apoio. A matéria prima e misturas foram colocadas, separadamente, na cavidade da matriz com diâmetro de 0,8 cm. Uma quantidade de 200mg da amostra era comprimida em uma prensa hidráulica utilizando a força de compressão de 2,5 toneladas, necessária para formar um disco compacto não desintegrável de área definida e igual para todas as amostras. Os meios de dissolução utilizados foram HCl 0,1N; tampão fosfato de potássio monobásico 0,2M, pH 4,5; e tampão fosfato de potássio monobásico 0,2M, pH 7,0, todos deaerados e na temperatura de 37,0 ºC ± 0,5ºC, a velocidade de rotação foi de 100rpm. O volume da cuba de dissolução foi definido para 500 mL e cada amostra retirada era de 5ml, nos tempos 5, 10, 15, 30 e 60 minutos e filtradas em filtros de 10µm. As concentrações analíticas do fluconazol eram recalculadas para cada alíquota tomada. A análise das amostras foi realizada num Espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu, UVmini 1240), com leituras em 261nm. As soluções do padrão de referência do FLU foram preparadas para cada meio de dissolução para gerar uma curva de absorbância versus concentração do padrão.

A velocidade ou taxa de dissolução intrínseca foi calculada pela equação [3]:

$$j = \frac{V.dc}{dt} \frac{1}{A}$$

onde;

j = velocidade ou taxa de dissolução intrínseca (mg/min/cm^2)

V = volume do meio de dissolução (mL)

A = área superficial da amostra (cm^2)

dc/dt = velocidade de dissolução através do tempo (mg/mL/min).

2.4. Dissolução

Os comprimidos de FLU foram submetidos ao estudo de dissolução in vitro usando o aparelho USP tipo II. Operando nas condições de 37ºC ±0,5ºC e velocidade de 100rpm utilizando Dissolutor Hanson Research, modelo SR II equipado com seis cubas e um volume de 500mL dos meios de dissolução: HCl 0,1M; tampão fosfato de potássio monobásico 0,2M, pH 4,5; e tampão fosfato de potássio monobásico 0,2M, pH 7,0. Foram tomadas alíquotas de 5,0 mL de cada cuba nos tempos 5, 10, 15, 30 e 60 minutos e filtradas em filtros de 10µm. Para o ensaio foram analisados 6 comprimidos de cada formulação obtida a partir das diferentes croscarmeloses. A análise das amostras foi realizada utilizando um Espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu, UVmini 1240), com leituras em 261nm e os resultados finais levou em consideração o volume final de cada cuba pós tomada da amostra.

2.5. Pressão de Vapor

As curvas termogravimétricas do fluconazol e das misturas binárias foram obtidas utilizando uma termobalança Shimadzu, modelo TGA 50H, sob fluxo de ar sintético de 20 $mL.min^{-1}$, usando uma atmosfera de nitrogênio na razão de 50 mL/min., com razão de aquecimento de 10°C/min, 20°C/min, 40°C/min até 900°C/min. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumina com uma massa de 5,0 ± 0,5 mg. O padrão usado para calibração foi o metilparabeno e apresentou cinética de reação de ordem zero, como previsto para compostos que apresentam processo de vaporização, conforme literatura [9]. Os valores de 'k' obtidos para o metilparabeno na razão de 10, 20, 40 ºC/min., com ar sintético foram de 125555 ± 0,10, 245191 ± 1,60, 414034 ± 1,50, respectivamente [10].

2.6. Equação de Antoine e Equação de Langmuir

Os dados obtidos dos experimentos termogravimétricos do metilparabeno foram utilizados para construir as curvas de pressão de vapor, utilizando a equação de Antoine, e posteriormente determinar o valor de 'k', o qual será utilizado para a construção das curvas de pressão do fármaco e misturas binárias de fluconazol, utilizando a equação de Langmuir, ambas apresentadas a seguir:

A equação de Antoine [11] é apresentada como se segue:

$$\log P = A - B(T + C)$$

onde P é a pressão de vapor, T é a temperatura absoluta e A, B e C são as constantes de Antoine de um dado intervalo de temperatura [12]. As constantes de Antoine registradas para o metilparabeno são: A = 5.23662, B = 1159.34 e C = -220.03, para um intervalo de temperatura de 446-517 K [12].

A equação de Langmuir [11] é apresentada como se segue:

$$dm/dt = P\alpha\ (M/2\pi RT)$$

onde (dm/dt) é a razão da perda de massa por unidade de área, P é a pressão de vapor, α é a constante de vaporização e M é a massa molecular do vapor evaporado.

A equação de Langmuir pode ser modificada para obter os valores de pressão de vapor de vários componentes simples. A seguinte modificação é descrita: [11]

$$P = [\alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2}] \,.\, [(T/M)^{1/2}(dm/dt)] = k \,.\, \upsilon$$

onde $k = \alpha^{-1}(2\pi R)^{1/2}$ e $\upsilon = (T/M)^{1/2}(dm/dt)$

Se k é considerado uma constante para um dado grupo de dados e é independente do material usado, então o gráfico de P versus υ dá o valor de k.

2.7. Método de Ozawa

A energia de ativação das curvas TG não-isotérmicas do fármaco e misturas binárias de fluconazol foi determinada pelo método de Ozawa. Foram realizadas a

analise das ordens de reações (*n*), fator de frequência (*A*) e energia de ativação (*Ea*) [12].

2.8. Equações de f_1 e f_2

As equações de f_1 e f_2 são recomendadas pelo FDA como um método aceitável para comparação dos perfis de dissolução, no qual f_1 irá definir a diferença entre os perfis e f_2 definirá a semelhança entre os mesmos. Os dados dos perfis de dissolução intrínseca do fármaco e misturas binárias de fluconazol e da dissolução dos comprimidos nos três diferentes meios foram aplicados nas equações de f_1 e f_2. Os limites de aceitação para que duas amostras sejam pertencentes à mesma população são: f_1 menores que 15% e f_2 maiores que 50% [13].

Os parâmetros de *f1* e *f2* serão também utilizados como método de comparação de retas paralelas para os dados dos perfis das curvas de pressão de vapor para o fármaco e misturas binárias.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n} R_t} \right\} \times 100\%$$

$$f_2 = 50 \log_{10} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

3. Resultados e discussão

3.1. Avaliação da taxa de dissolução intrínseca do FLU e misturas binárias.

A porcentagem de liberação intrínseca do FLU foi avaliada em três meios de pHs diferentes; pH 1,1; pH 4,5 e pH 7,0. A liberação do fluconazol se comportou de forma linear, com valores de coeficiente de correlação das retas (R) 0,99 e coeficientes

de variação (CV) menores que 10%, o que demonstra que o método utilizado é reprodutível. As variações observadas nos diferentes meios de dissolução (Figura 2), com a maior velocidade de liberação do fármaco em baixos valores de pH, são explicados pela alta solubilidade do FLU devido a fração ionizada em pH ácido em comparação com a fração não ionizada em pH 7,0 [3].

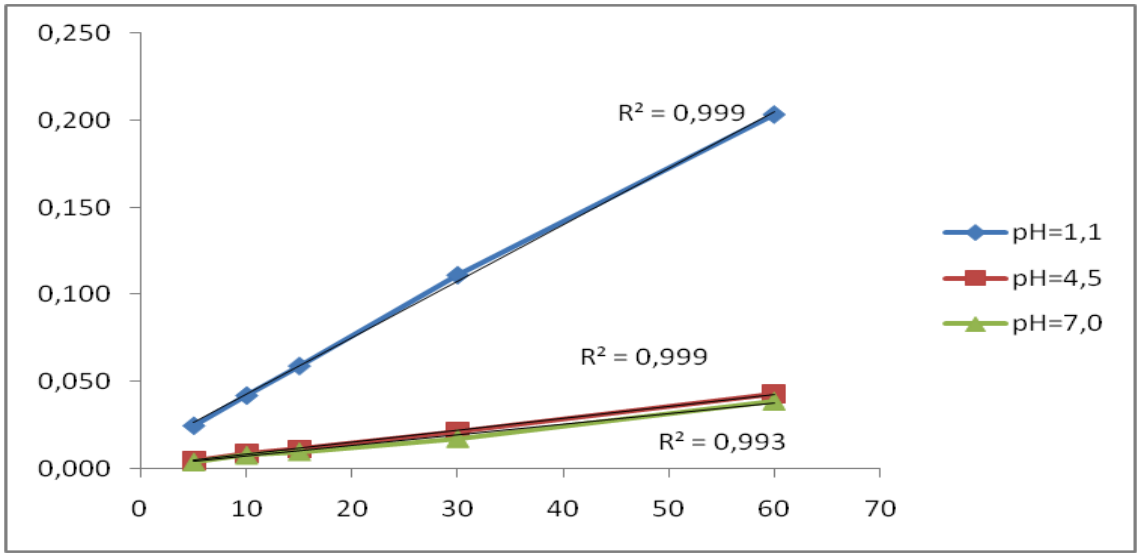

Figura 2. Perfil de dissolução do fármaco fluconazol concentração versus tempo nos diferentes meios.

As misturas binárias (X - FLU / Ac-Di-Sol®, Y – FLU / solutab® e Z - FLU/ dissolcel®), foram submetidas ao ensaio de dissolução intrínseca nos diferentes meios, a fim de avaliar a influência da croscarmelose na taxa de dissolução do fármaco. Os dados obtidos mostram que há um discreto aumento na porcentagem de liberação do FLU quando em mistura com as croscarmeloses, fato melhor evidenciado no último ponto de coleta, nos três meios estudados. No entanto esperava-se um aumento relevante na liberação do FLU nos meios de pH 4,5 e pH 7,0, fato não observado (Figura 3).

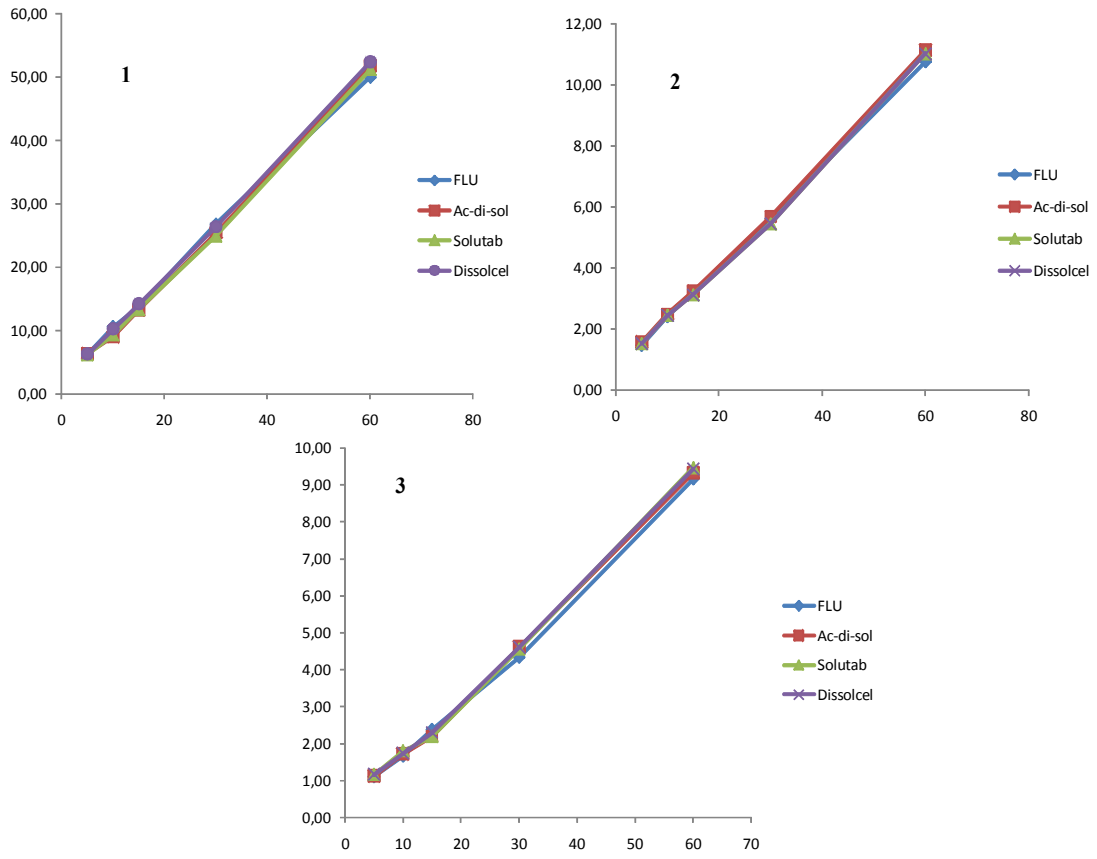

Figura 3 – Gráficos percentual de dissolução *versus* tempo (min.) das misturas binárias, nos três meios: (1) HCl pH 1,1; (2) tampão pH 4,5; e (3) tampão pH 7,0.

A tabela 1 mostra a avaliação estatística dos valores das porcentagens de dissolução das misturas em relação ao fármaco através dos parâmetros f_1 e f_2 em todos os meios de dissolução. As misturas X, Y e Z, apresentaram valores de f_2 maiores que 50% e f_1 menores que 15% em relação ao fármaco. Não havendo diferenças estatísticas significativas na liberação do fármaco isolado quando comparado com fármaco em misturas binárias com as croscarmeloses.

Tabela 1. – Dados estatísticos fator de diferença (f_1) e fator de similaridade (f_2) da porcentagem de liberação na dissolução intrínseca do fluconazol em relação as misturas binárias (X - FLU / Ac-Di-Sol®,Y – FLU / Solutab® e Z - FLU / Dissolcel®).

pH 1,1	**FLU x X**		**FLU x Y**		**FLU x Z**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	10.39	96.18	1.18	99.94	3.37	99.53
10	12.87	91.71	7.69	93.97	6.03	96.96
15	11.58	90.00	8.68	91.46	6.36	95.27
30	11.16	75.39	11.38	77.08	14.00	83.00
60	5.67	88.37	5.61	87.24	5.28	88.91
pH 4,5	**FLU x X**		**FLU x Y**		**FLU x Z**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	7.19	99.88	4.17	99.96	4.17	99.96
10	7.03	99.84	7.85	99.66	8.24	99.62
15	4.46	99.89	5.29	99.76	6.58	99.67
30	6.98	99.59	9.58	99.24	8.76	99.36
60	3.27	99.61	3.44	99.64	3.31	99.63
pH 7,0	**FLU x X**		**FLU x Y**		**FLU x Z**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	5.72	99.92	5.72	99.92	6.76	99.89
10	7.86	99.86	10.32	99.69	8.85	99.83
15	7.76	99.79	9.31	99.67	6.35	99.87
30	13.52	98.69	12.05	98.61	14.36	99.00
60	4.66	99.64	5.52	99.49	4.75	99.60

3.2. Dissolução

O efeito do pH do meio na dissolução do FLU foi evidenciado no ensaio de dissolução com o aumento do pH do meio de 1,1 para 7,0 (Figura 4). No meio pH 1,1 as formulações A, B e C liberaram em 60 minutos (100,43%, 99,95% e 99,55%), para o pH 4,5 as formulações liberaram (98,39%, 96,78% e 97,11%), e pH 7,0 as formulações liberaram (94,32%, 93,22% e 93,95%) respectivamente. Através dos dados obtidos observa-se que o lote com Ac-Di-Sol apresenta uma liberação mais rápida nos primeiros

15 minutos do ensaio. Há relatos de diversos fatores capazes de exercer influência sobre a velocidade de dissolução de fármacos em formas farmacêuticas sólidas, tais como: características físico-químicas do fármaco, excipientes utilizados, processo de fabricação; embalagem e armazenamento e parâmetros do ensaio de dissolução [14]. Neste estudo avaliaram-se comprimidos do mesmo fármaco, mesmos parâmetros de dissolução, mesmo processo de fabricação, variando apenas um único constituinte da formulação. Assim as diferenças observadas em cada meio de dissolução, podem ser explicadas pelas características do meio, e pelas diferentes croscarmeloses.

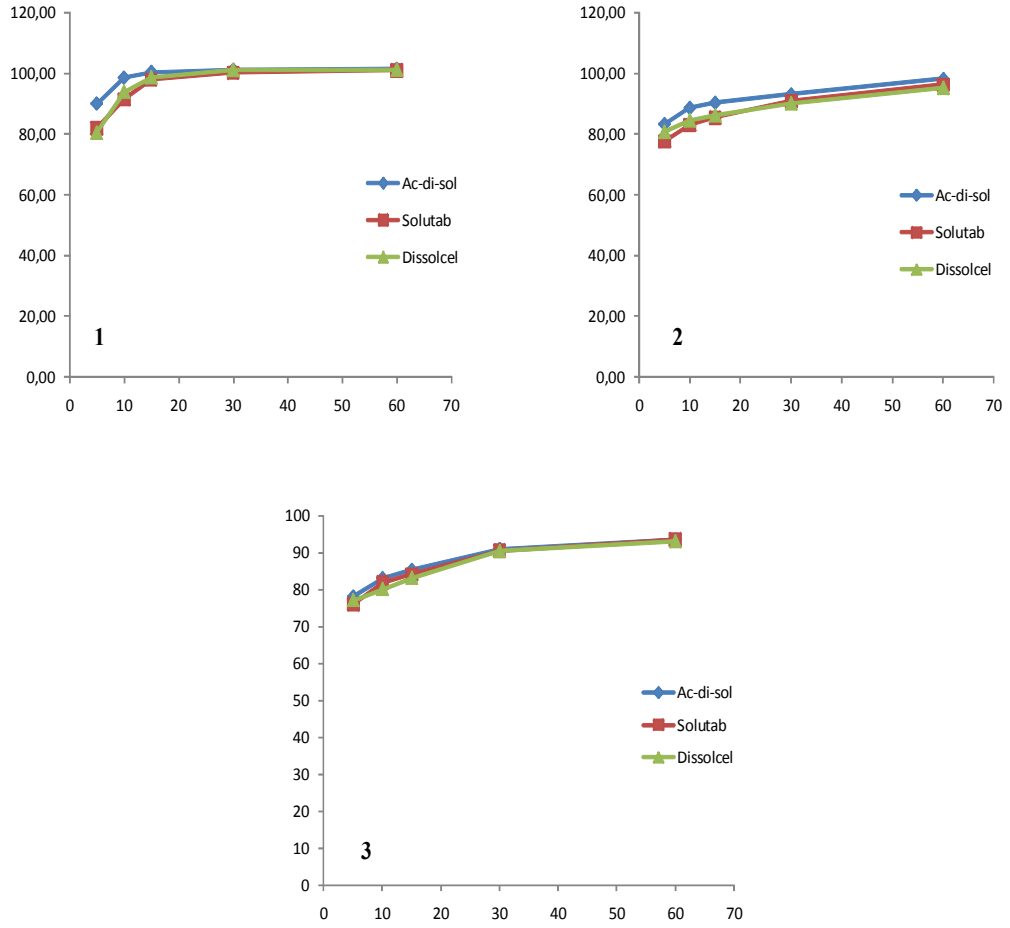

Figura 4. Gráficos percentual de dissolução *versus* tempo (min.) das formulações de comprimidos de fluconazol, liberação imediata, A, B e C, nos três meios: (1) HCl pH 1,1; (2) tampão pH 4,5; e (3) tampão pH 7,0.

A tabela 2 mostra a avaliação estatística dos valores das porcentagens de dissolução das formulações através dos parâmetros f_1 e f_2 em todos os meios de dissolução. As formulações A, B e C, apresentaram valores de f_2 maiores que 50% e f_1 menores que 15%. Não havendo diferenças estatísticas significativas na liberação do fármaco nas formulações com as diferentes croscarmeloses.

Tabela 2. – Dados estatísticos fator de diferença (f_1) e fator de similaridade (f_2) da porcentagem de liberação na dissolução do fluconazol a partir dos lotes (**A** - FLU / Ac-Di-Sol®,**B** – FLU / Solutab® e **C** - FLU / Dissolcel®).

pH 1,1	**A X B**		**A X C**		**B X C**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	1,32	92,15	2,29	82,69	2,57	82,44
10	2,47	81,73	1,78	89,32	2,95	84,64
15	2,49	81,57	2,55	82,45	2,76	82,95
30	7,34	72,88	4,17	83,54	2,40	88,83
60	1,66	85,56	1,96	83,21	3,17	84,79
pH 4,5	**A X B**		**A X C**		**B X C**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	6,97	61,47	3,02	78,34	4,07	73,18
10	6,74	68,80	3,85	75,62	3,00	80,52
15	6,33	67,19	4,13	72,54	2,29	81,70
30	9,35	61,05	8,87	67,75	7,15	73,61
60	4,62	70,88	3,72	73,40	1,71	82,50
pH 7,0	**A X B**		**A X C**		**B X C**	
Tempo	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
5	7,50	62,20	1,32	92,15	5,49	76,15
10	4,82	85,27	2,47	81,73	7,49	73,03
15	3,26	87,91	2,49	81,57	5,54	75,55
30	11,19	61,45	7,34	72,88	9,99	74,44
60	3,09	80,82	1,66	85,56	3,49	80,03

3.3. Perfil termogravimétrico das misturas binárias

As curvas termogravimétricas dinâmicas das misturas binárias X, Y e Z, submetidas à atmosfera de ar sintético mostraram um comportamento térmico semelhante em relação ao fluconazol (Figura 5). Foi observado semelhanças no comportamento térmico em relação ao número de etapas e valores de perda de massa nas diferentes razões de aquecimento.

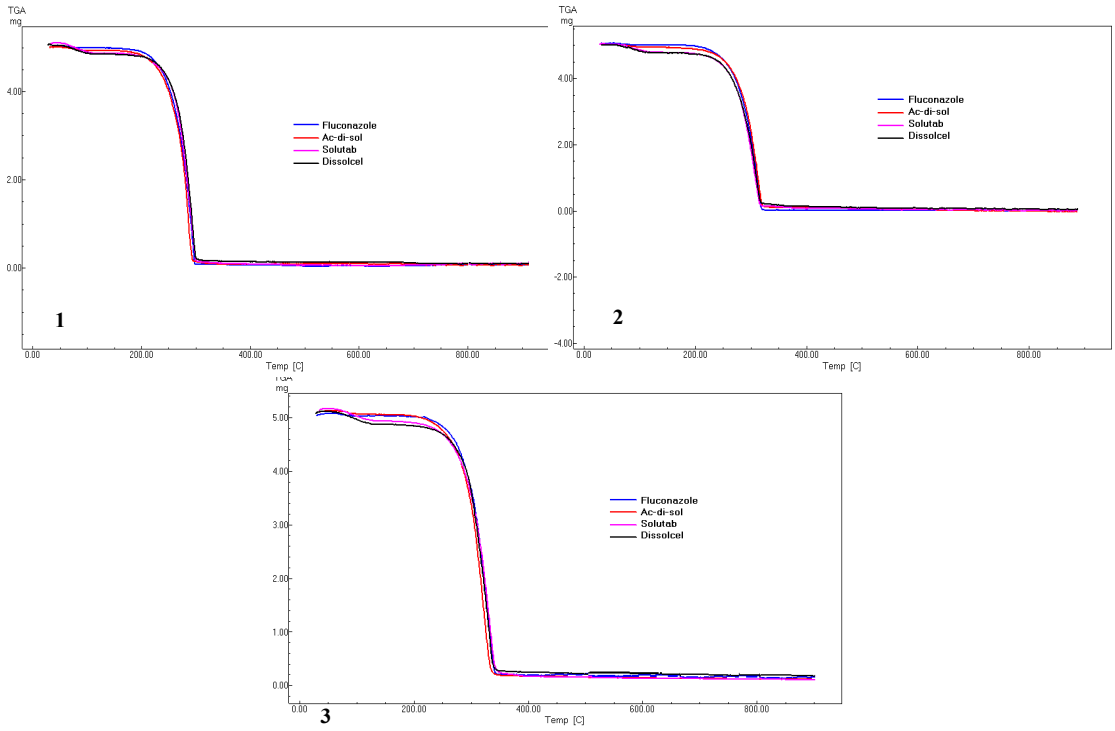

Figura 5 - Curvas termogravimétricas dinâmicas do fluconazol A e misturas binárias, nas razões de aquecimento 10ºC/min (1), 20ºC/min (2) e 40ºC/min (3).

3.4. Determinação de Parâmetros Cinéticos por Ozawa

A análise da ordem de reação *n*, fator de freqüência *A* e energia de ativação *Ea* dos dados termogravimétricos dinâmicos do fluconazol e as misturas (fluconazol / Acdisol®, fluconazol / solutab® e fluconazol / dissolcel®), mostraram pequenas variações de perda de massa nas diferentes razões de aquecimento analisadas. Em atmosfera de ar sintético o fluconazol e as misturas apresentaram uma cinética de reação de ordem zero com os seguintes valores de *A* e *Ea:* FLU - ($2{,}83 \times 10^{8}$ min^{-1} ± $0{,}57 \times 10^{8}$, 95,83 ± 2,76

Kj/mol); misturas (X - 2,64 x 10^8 min^{-1} ± 0,89x10^8, 145,79 ± 1,53Kj/mol; Y – 2,49x10^8 ± 1,01x$10^8$$min^{-1}$, 130,08 ±1,56 Kj/mol; Z - 3,73x10^8 ±0,78x10^8 min^{-1}, 114,84 ± 2,39Kj/mol) confirmando um processo de vaporização.

3.5. Determinação da Pressão de Vapor

A tabela 3 mostra os dados da pressão de vapor ponderada do FLU e das misturas binárias (X - fluconazol / Ac-Di-Sol®, Y - fluconazol / Solutab® e Z - fluconazol / Dissolcel®), nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40 ºC/min, É possível observar que ocorreu um aumento na pressão de vapor das misturas em comparação com o fármaco, na mesma razão de aquecimento.

Tabela 3 – Dados de pressão de vapor ponderada do fluconazol (FLU A) e misturas binárias, nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40ºC/min, em atmosfera de nitrogênio com ar sintético (n=3).

	Amostra			
Razão	**FLU A**	**FLU A / X**	**FLU A /Y**	**FLU A / Z**
10	155500.1	163225.4	158023.3	157464.1
20	330001.8	331315.6	330852.7	337557.6
40	526168.2	543247.9	591878.9	552957.5

A tabela 4 mostra a avaliação estatística dos valores de pressão através dos parâmetros f_1 e f_2 nas diferentes razões de aquecimento. As misturas X, Y e Z apresentaram valores de f_2 maiores que 50% e f_1 menores que 15% em relação ao fármaco. Apesar das equações de f_1 e f_2 serem utilizadas como modelo estatístico para comparar retas paralelas a fim de verificar o grau de diferença, f_1 e grau de semelhança, f_2 entre perfis, este modelo estatístico não foi discriminativo a fim de avaliar as diferenças nos parâmetros cinéticos das curvas de pressão de vapor dos fármacos e misturas em estudo.

Tabela 4 – Dados estatísticos dos fatores f_1 e f_2 entre o fluconazol A (FLU A) e entre as misturas binárias (**X** – FLU A:Ac-Di-Sol®; **Y** - FLU A:Solutab®; e **Z** - FLU A:Dissolcel®), nas razões de aquecimento de 10, 20 e 40ºC/min, em atmosfera de nitrogênio com ar sintético (n=3).

	Amostra											
Razão	**FLU x X**		**FLU x Y**		**FLU x Z**		**X x Y**		**X x Z**		**Y x Z**	
	f1	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***	***f1***	***f2***
10	1.62	99.33	1.26	99.59	4.97	94.92	0.35	99.97	3.29	97.40	3.66	96.89
20	1.76	98.12	2.32	96.00	2.72	98.37	0.79	99.43	1.16	99.99	1.96	99.26
40	7.30	70.23	3.75	85.83	2.99	92.05	3.96	80.39	5.02	76.28	1.85	96.65

3.6. Correlação

As constantes de dissolução obtidas através dos dados dos perfis de dissolução intríseca (k_i) do FLU e misturas binárias (X, Y e Z) nos diferentes meios pH 1,1; pH 4,5 e pH 7,0; apresentaram comportamento cinético semelhante quando comparadas com as constantes de dissolução dos comprimidos (k_d) obtidas a partir das três diferentes formulações estudadas (A, B e C), nos mesmos meios de dissolução.

Os dados obtidos entre as constantes de dissolução k_i e k_d e as pressões de vapor do fármaco e misturas binárias (Pa) mostram que, as constantes de dissolução nos 15 minutos iniciais do ensaio, estão linearmente correlacionadas as pressões de vapores parciais, obtidas através da fração vaporizada do fluconazol em cada produto, calculada a partir da curva TG dinâmica, na razão de 10ºC/min, que apresentou entre as razões estudadas o melhor perfil termogravimétrico.

As constantes de dissolução intrínseca do fármaco puro, misturas binárias e as constantes de dissolução dos comprimidos nos 15 primeiros minutos de ensaio, nos meios estudados podem ser visualizadas na tabela 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 – Constantes acumuladas de dissolução intrínseca do fluconazol A (FLU A) e misturas binárias (X – FLU A:Ac-Di-Sol®; Y = FLU A:Solutab®; e Z = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução.

pH 1,1	Constante de Dissolução Intrínseca (k_i)			
Tempo	X	Y	Z	FLU A
5	3,15	3,07	3,13	3,12
10	4,50	4,64	5,28	5,12
15	6,63	6,63	7,40	7,09
pH 4,5	Constante de Dissolução Intrínseca (k_i)			
Tempo	X	Y	Z	FLU A
5	0,79	0,76	0,77	0,7324
10	1,34	1,38	1,37	1,2539
15	1,62	1,56	1,59	1,5979
pH 7,0	Constante de Dissolução Intrínseca (k_i)			
Tempo	X	Y	Z	FLU A
5	0,79	0,79	0,82	0,9185
10	0,91	0,95	0,92	1,0305
15	1,10	1,09	1,15	1,2769

Tabela 6 – Constantes acumuladas de dissolução dos formulados (A – FLU A:Ac-Di-Sol®; B = FLU A:Solutab®; e C = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução.

pH 1,1	Constante de Dissolução (k_d)		
Tempo	A	B	C
5	0,0076	0,0046	0,0054
10	0,0158	0,0087	0,0101
15	0,0207	0,0131	0,0156
pH 4,5	Constante de Dissolução (k_d)		
Tempo	A	B	C
5	0,0088	0,0054	0,0061
10	0,0144	0,0109	0,0118
15	0,0178	0,0142	0,0164
pH 7,0	Constante de Dissolução (k_d)		
Tempo	A	B	C
5	0,0077	0,0050	0,0056
10	0,0129	0,0094	0,0100
15	0,0170	0,0132	0,0150

O tempo gasto para obter a fração vaporizada $\alpha_{10\%}$ e $\alpha_{90\%}$ de cada curva TG dinâmica das amostras estudadas, foram relacionados proporcionalmente com os tempos correspondentes da dissolução intrínseca e convencional para cada amostra.

$$T_p \times F_c = T_d$$

Onde; Fc é o fator de correção que equipara o tempo da pressão de vapor e o tempo de dissolução para coleta dos dados; T_p é o tempo da pressão de vapor numa determinada fração de vaporização e T_d é o tempo consumido para uma determinada fração de dissolução.

A partir desta relação é possível obter a temperatura em Kelvin (K) correspondente ao tempo gasto na curva TG dinâmica na razão de 10ºC/min. E a partir das temperaturas obtêm-se as pressões de vapor parciais necessárias para a amostra estudada sofrer uma transição de fase, da fase sólida para a fase vapor.

Os dados obtidos de k_i do fármaco isolado e misturas binárias (X, Y e Z) e k_d dos comprimidos (A, B e C) *versus* suas respectivas pressões de vapor (Pa), fornece as equações da reta e coeficientes de correlação apresentados na tabela 7 e 8. Através da correlação é possível calcular os valores de pressão de vapor do fluconazol (Pa_f), não dissolvido, por extrapolação da equação da reta obtida da função admitindo k_i=k_d=0.

Tabela 7 – Equação da reta e coeficiente de correlação (R_2) dos gráficos obtidos entre a constante de dissolução intrínseca (k_i) *versus* pressão de vapor parcial do fluconazol (FLU) e misturas binárias (X – FLU A:Ac-Di-Sol®; Y = FLU A:Solutab®; e Z = FLU A:Dissolcel®), nos diferentes meios de dissolução.

Meio	Amostra			
	X	Y	Z	FLU
pH 1.1	y = 2248.x + 75872 R^2 = 0.990	y = 2550.x + 72514 R^2 = 0.994	y = 2033.x + 77523 R^2 = 0.997	y = 1909.x + 73450 R^2 = 0.993
pH 4.5	y = 9118.x + 75191 R^2 = 0.951	y = 9824.x + 72568 R^2 = 0.915	y = 9098.x + 76609 R^2 = 0.907	y = 9214.x + 72503 R^2 = 0.962
pH 7.0	y = 25098x + 63149 R^2 = 0.993	y = 29959x + 56412 R^2 = 0.969	y = 23369x + 65428 R^2 = 0.971	y = 22111x + 59737 R^2 = 0.981

Tabela 8 – Equação da reta e coeficiente de correlação (R_2) dos gráficos obtidos entre a constante de dissolução (k_d) *versus* pressão de vapor parcial dos formulados (A, B e C), nos diferentes meios de dissolução.

Meio	Amostra		
	A	B	C
pH 1.1	y = 60382x + 77908 R^2 = 0.994	y = 1E+06x + 75294 R^2 = 0.984	y = 79430x + 79667 R^2 = 1
pH 4.5	y = 85141x + 74932 R^2 = 0.97	y = 98849x + 74624 R^2 = 0.918	y = 77646x + 79046 R^2 = 0.987
pH 7.0	y = 84523x + 75997 R^2 = 0.989	y = 1E+06x + 74695 R^2 = 0.968	y = 85996x + 79135 R^2 = 1

Os resultados mostram que o k_d dos produtos A, B e C, evidenciam uma ordem crescente dos valores de Pa; Solutab < Acdisol < Dissocel quando correlacionados os parâmetros de pressão de vapor com os dados de dissolução nas condições de pH 1,1; pH 4,5 e pH 7,0. No entanto, quando esta correlação é estabelecida com os parâmetros

Pa X k_i, os valores das Pa calculados mostram uma semelhança entre as pressões de vapores do fármaco e a mistura Y (fluconazol/solutab). Em contrapartida quando comparando as misturas binárias é estabelecida a seguinte ordem; Solutab < Acdisol < Dissocel.

Esta correlação foi melhor estabelecida utilizando como o meio de dissolução pH 1,1 que apresentou maiores valores de coeficiente de correlação linear (r^2). Isto pode ser explicado pelo fato da solubilidade do fármaco ser favorecida pela concentração molar da fração ionizada ser predominante, obtendo assim maiores valores de constantes de dissolução e dissolução intrínseca.

Desta forma a avaliação das interações fármaco/excipientes, particularmente, fluconazol/croscarmelose sódica, pode ser determinada através da correlação de dois parâmetros cinéticos, como por exemplo; pressão de vapor e constante de dissolução os quais nos permite estudar propriedades físicas e físico-químicas de matérias-primas e misturas.

Os parâmetros Pa, k_i e k_d interpretados de forma isolada não fornecem informações suficientes nos estudos de caracterização e compatibilidade fármaco/excipiente. Os resultados da correlação dos parâmetros Pa com k_i/k_d mostraram-se promissores no que tange a avaliação tecnológica empregada no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. A correlação entre as técnicas é fundamental na avaliação da qualidade de matérias-primas farmacêuticas.

4. Conclusão

A correlação dos parâmetros da pressão de vapor com a dissolução do fluconazol, misturas binárias e comprimidos, permitiram demonstrar a menor interação do fluconazol com a croscarmelose Solutab®, seguida da Ac-Di-Sol® e Dissolcel® evidenciando se tratar de uma tecnologia analítica robusta para caracterização física da qualidade de excipientes farmacêuticos.

5. Referências

[1] Goodman, L.S. & Gilman, A. (2003). As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro: McGraw-Hill.

[2] Porta, V., Yamamichi, E., Storpirts, S. (2002). Avaliação Biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. Brazil. J. Pharm. Sci., 38, (3), 332-343.

[3] Peltonen, L., Liljeroth, P., Heikkila, T,. Kontturi, K. & Hirvonen, J. (2003). Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method – correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. Eur. J. Pharm. Sci., 19, 395-401.

[4] Yu, L.X., Carlin, A.S., Amidon, G.L., & Hussain, A.S. (2004). Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. Int. J.Pharm., 270, 221-227.

[5] Finnin, B.A., O'Neill, M.A.A., Gaisford, S., Beezer, A.E., Hadgraft, J. & Sears, P. (2006). Performance validation of step-isothermal calorimeters. J. Therm. Anal. Cal., 83, 331.

[6] Medeiros, A.F.D., Santos, A.F.O., Souza, F.S., Júnior, I.D.B., Procópio, J.V.V., Santana, D.P.,Macedo, R.O. (2007). Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique. J. Therm. Anal. Cal., 89, (3), 775-81

[7] Chaterjee, K., Dollimore, D., & Alexander, K. (2001). A new application for the Antoine equation in formulation development. **Int. J. Pharm**., 213, 31.

[8] Gomes, A.P.B.; Correia, L.D.; Simões, M.O.S. & Macedo, R.O. (2008). Development of Thermogravimetric Method to Quantitative Determination of Ketoconazole. **J. Therm. Anal. Cal.,** 91, (1), 317–321.

[9] Ana Paula B. Gomes, Lidiane P. Correia, Mônica O. Silva Simões and R. O. Macedo; Development Of Thermogravimetric Method For Quantitative Determination Of Metronidazole; **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,** Vol. 88 (2007) 2, 383–387.

[10] Development Of Thermogravimetric Method To Quantitative Determination Of Mebendazole, Ana Paula B. Gomes, Lidiane P. Correia, Mônica O. S. Simões and Rui

Oliveira Macedo; **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 87 (2007) 3, 919–925.

[11] Hazra, A., Alexander, K., Dollimore, D., & Riga, A. (2004). Characterization of some essential oils and their key components: Thermoanalytical techniques. **J. Therm. Anal. Cal.,** 73, 317-330.

[12] T. Ozawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 38 (1965) 1881.

[13] SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, JEN-PIE, In Vitro Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2. Pharmacutical Research, v.15, n. 6, 1998.

[14] Amidon, G.L., Lennernans, H., Shah, V.P., Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm. Res., 12, 413-420.

CONCLUSÃO

4. CONCLUSÃO

Os estudos térmicos por DSC, DTA, DSC-fotovisual e TG aplicados na caracterização do fluconazol matéria-prima mostraram que o fluconazol sofre processo volatilização.

A técnica de Pir-GCMS mostra que o fluconazol sofre volatilização sem degradação na temperatura de 250ºC, e em temperaturas de pirólise 500ºC e 750ºC sofre degradação na forma de gás.

O fluconazol forma polimorfos nos processos de recristalização em solvente e temperatura.

A condição de dissolução intrínseca determinada mostrou-se robusto e discriminatório para os quatro lotes de matérias-primas do fluconazol.

O estudo de compatibilidade fármaco excipiente foi melhor determinado pela correlação dos parâmetros de dissolução e pressão de vapor.

A correlação dos parâmetros da pressão de vapor com a dissolução do fluconazol tratar-se de uma tecnologia analítica robusta e promissora para caracterização física da qualidade de excipientes farmacêuticos.

PERSPECTIVAS

5. PERSPECTIVAS

- Realizar estudos com diferentes lotes do fluconazol.

- Desenvolver e validar método de dissolução do fluconazol.

- Investigar as propriedades físico-químicas das formas polimórficas encontradas.

- Estudar outros excipientes frente a correlação térmica e de dissolução do fluconazol.

- Validar a correlação para uso do modelo na diferenciação da qualidade dos excipientes.

- Desenvolver e propor um modelo simplificado para caracterização dos excipientes com base nos dados obtidos dos parâmetros térmicos e de dissolução do fluconazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SINGH, N. Trends in the Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections: Predisposing Factors and the Impact of Antimicrobial Use Practices. **Clinical Infectious Diseases** 33: 1692-1696, 2001.

NEUFELD, P.M. Defining Invasive Fungal Infection: summary of an international consensus, 67-69. Revista Brasileira de Análises Clínicas 36, (2), 2004.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. & ALLEN, J. L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos.** 6ª ed. São Paulo: Premier, 2000.568p.

MEDEIROS, A. C. D. **Dissertação de mestrado**. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica. João Pessoa: UFPB, 2001.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

VIEGAS, T. X. et al. Intrinsic drug dissolution testing using the stationary disk system. **Dissolution Technologies**, v. 8, p. 11-15, 2001.

MACÊDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; Quality Control of the Thiabendazole Pré-Formulated and Tablets Across Thermogravimetric Data, **Thermochimica Acta,** (in press) 2002.

VILLANI, P., REGAZZI, M.B., MASERATI, R., VIALE, P., ALBERICI, F., GIACCHINO, R. Clinical and pharmacokinetic evaluation of new lipidbased delivery system of amphotericin B in AIDS patients. Arzneim. Forsch. /Drug Res., Aulendorf, v.46, n.4, p.445-449, 1996.

PEREIRA, D.G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. Quim. Nova, 30, 171-177, 2007.

RICHARDSON, K., COOPER, K., MARRIOTT, M.S., TARBIT, M.H., TROKE, P.F., WUHITTLE, P.J. Discovery of fluconazole, a novel antifungal agent. Rev. Infect. Dis., Chicago, v. 12, suppl.3, p.S267-S271, 1990.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.18.18-18.19.

YUZBASIOGLU, D., UNAL, F., YILMAZ, S., AKSOY, H., ÇELIK, M. Genotoxicity testing of fluconazole in vivo an in vitro. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 649, 155-160, 2008.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV. Parte II, fascículo 3. 4ª ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA, MD, XXX, 2007

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B., **Pharmaceutical dosage form tablets**, 2. ed [S. I.]: Marcel Dekker, cap. 2, 1989.

LAMBI JN, NSEHYUKS AT, EGBEWATT N, CAFFERATA LFR, ARVIA AJ. Synthesis, spectral properties and thermal behaviour of zinc(II) acetylsalicylate. **Thermochim Acta,** 398(1-2):145-51. 2003.

NAVARRO, Maria de Araújo Dantas. **Dissertação de Mestrado**, UFRN, Natal, 2001.

ZINGONE, G., RUBESSA, F. Preformulation study of the inclusion complex warfarin-β-cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics** 291, 3–10. 2005.

RABEL, S.R., JONA, J.A., MAURIN, M.B. Applications of modulated differential scanning calorimetry in preformulation studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 21, 339–345. 1999.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T. G.; VERAS, J. W. E. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for Tg and DSC photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** v. 67, p. 483-489, 2002.

SOUZA, F. S.; MACÊDO, R. O.; VERAS, J. W. E. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to tha Photovisual system, **Thermochimica Acta,** v.392, p. 99-106, 2002.

GIRON, D.; MUTZ, M.; GARNIER, S. Solid-state of Pharmaceutical Compounds. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** v. 77, p. 709-747, 2004.

CUI, Y. A material science perspective of pharmaceutical solids. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 339, p. 3-18, 2007.

GIRON, D. Investigations of Polymorphism and Pseudo-Polymorphism in Pharmaceuticals by Combined Thermoanalytical Techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** v. 64, p. 37-60, 2001.

GU, X.J., JIANG, W. Characterization of polymorphic forms of fluconazole using Fourier-trans form raman spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 84, 1438-1441. 1995.

ALKHAMIS, K.A., OBAIDAT, A.A., NUSEIRAT, A.F. Solid-state characterization of fluconazole. **Pharmaceutical Development and Technology**, 7 (4), 491-503. 2002.

CAIRA, M.R., ALKHAMIS, K.A., OBAIDAT, R.M. Preparation and crystal characterization of a polymorph, a monohydrate, and an ethyl acetate solvate of the antifungal fluconazole. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 93 (3), 2004.

HAINES, P. J. Thermal methods of analysis, principles, applications and problems.Blackie Academic and Professional. **Thermochimica Acta**, Londres, v. 307, n. 2, p. 205-206, 1997.

MOTHÉ, C. G. & AZEVEDO, A. D. **Análise térmica de materiais.** São Paulo: Ed. Ieditora, 2002.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J. & NIEMAN, T. A. **Principles of Instrumental Analysis.** 5 ed., Phliladelphia: Harcourt Brace & Company, p. 798-809, 1998.

GOMES, A. P. B.; CORREIA, L. P.; SIMÕES, M. O. da S. & MACÊDO, R. O.. Development of Thermogravimetric Method to Quantitative Determination of Mebendazole. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**. 87 (3), 919-925, 2007.

GIRON, D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 1. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, Suíça, v. 1, n. 5, p. 191 – 199, Aug. 1998.

CLAS, S.D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, C. B. Differential scanning calorimetry: Applications in drug development. **Pharmaceutical Science and Technology** v. 2, n.8, p. 311–320, 1999.

SOUZA, N. A. B. ; MEDEIROS, A. C. D.; SANTOS, A. F. O.; MACEDO, R. O. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for Tg and DSC photovisual. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.** v. 72, p. 535-538, 2003.

COSTA, E. M. et al. Thermal characterization of quercetin and rutin flavonoids, **Thermochimica Acta,** v. 392-393, p. 79-84, 2002.

SIMÔES, M. O. S. et al. Thermal behavior of anti-hypertensives drugs in solution and human plasma using DSC-Cooling, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,** v. 72, 2003.HO, C. D. & WANG, C. K. Producing Chilled air in cool thermal discharge systems with air flowing over on ice surface by complete removal of melt, **Renewable Energy,** v. 27, p. 223-236, 2002.

DESAI, S. R., SHAIKH, M. M., DHARWADKAR, S. R. Thermoanalytical study of polymorphic transformation in fluconazole drug. **Thermochimica Acta**, 399, 81-89. 2003.

GIRON, D. & GOLDBRONN, F. Study of the polymorphic behavior of some local anesthetic drugs. **Journal of Thermal Analysis**, v.49, p. 913-927, 1997.

GOMES, Ana Paula Barrêto. **Estudos térmicos e de dissolução da ampicilina**. 141 f. Dissertação de mestrado – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2002.

BURNHAM, L. DOLLIMORE D & ALEXANDER, K. A rising temperature kinetic model to describe complex reaction cinetics of a drug: procainamide hydrochloride. **Thermochimica Acta** 357-358, 15-22, 2000.

CHATTERJEE, K.; DOLLIMORE, D.; ALEXANDER, K. A new application for the Antoine equation in formulation development. **International Journal of Pharmaceutics,** Toledo**,** v. 213, p. 31 – 44, 2001.

RIBEIRO da Silva, M. A. V. & MONTE, M. J. S. The construction, testing and use of a new knudsen effusion apparatus. **Thermochimica Acta** 171, 169, 1990.

WRIGHT, S.F.; DOLLIMORE, D.; DUNN, J.G.; ALEXANDER, K. Determination of the vapor pressure curves of adipic acid and triethanolamine using thermogravimetric analysis. **Thermochimica Acta**, Toledo, v. 421 p. 25 – 30, 2004.

PRICE, D. M.; HAWKINS, M. Calorimetry of two disperse dyes using thermogravimetry. **Thermochimica Acta**, Reino Unido v. 315 p. 19 – 24, 1998.

CHATERJEE, K. *et al.* Estimating vapor pressure curves by termogravimetry: a rapid and convenient method for characterization of pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54, 171-180, 2002.

WRIGHT, S. F. *et al*. Determination of the vapor pressure curves of adipic acid and triethanolamine using thermogravimetric analysis. *Thermochimica Acta* 421, 25-30, 2004.

HAZRA, A. *et al.* Characterization of some essential oils and their key components. *Thermoanalytical techniques*. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 73, 317-330, 2004.

STEPHENSON, D. M. and MALAMOWSKI, S. Handbook of the Thermodynamics of Organic Compounds, Elsevier, New York, pp. 295-332, 1987.

GOMES, A.P.B. **Tese de doutorado**. 2005.

WAMPLER, T.P. Introduction to pyrolysis-capilary gas chromatography. ***Journal of Chromatography A*,** 842, 207-220. 1999.

BONFANTI, L., COMELLAS, L., LLIBERIA, J.L., VALLHONRAT-MATALONGA, R., PICH-SANTACANA, M. & LOPEZ- PINOL, D. Pyrolisis gas chromatography of some coals by nitrogen and phosphorus, flame ionisation and mass spectrometer detectors. **Journal of Analytical and Applied Pyrolysis,** 44, 101-119.1997.

SOBERA, M. & HETPER, J. Pyrolysis-gas chromatography-mass spectrometry of cured phenolic resins. **Journal of Chromatography A,** 993, 131-5. 2003.

WILLARD, H., MERRITT, L.L., DEAN, J.A. & SETTLE, F.A. (1992). Métodos Instrumentales de Análisis. Rio Ganges – México, D.F. 455-459.

ALVAREZ, E.D.A. **Dissertação.** João Pessoa. 2004.

STORPIRTIS, S. & CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v.31, n. 2, p. 63-70, 1995.

MANADAS, R., PINA, M.E., VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas de liberação modificada, 38, (4). 2002.

AMIDON, G. L., LENNERNAS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res*., 12, (3),413-420. 1995.

COELHO, H., MATINATTI, A.N.F., ARAUJO, M.B., BERGOLD, A.M., BUENO, F. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. Revista brasileira de ciências farmacêuticas, 40 (2), 235-246. 2004.

PORTA, V., YAMAMICHI, E., STORPIRTIS, S. Avaliação biofarmacêutica in vitro de cápsulas de fluconazol. Revista brasileira de ciências farmacêuticas, 38 (3), 333-343. 2002.

DRESSMAN, J.B., AMIDON, G.L., REPPAS, C., SHAY, V.P. Dissolution as a prognostic tool for oral drug absortion: Immediate Release Dosage forms. Pharm. Res. 15, 11-22. 1998.

LINDENBERGA, M., KOPPB, S., DRESSMANA, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 265–278. 2004.

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

SOUSA, F.S. Tese doutorado. 2006

PELTONEN, L., LILJEROTH, P., HEIKKILA, T., KONTTURI, K., HIRVONEN, J. Dissolution testing of acetylsalicylic acid by a channel flow method-correlation to USP basket and intrinsic dissolution methods. European Journal of Pharmaceutical Sciences 19, 395-401. 2003.

AGRAWAL, S., ASHOKRAJ, Y., BHARATAM, P.V., PILLAI, O., PANCHAGNULA, R. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. European Journal of Pharmaceutical Sciences 22, 127–144. 2004.

BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., ANTONIELLA, E., RODOMONTE, A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 40, 1105–1113. 2006.

ANEXOS

Anexo I - ARTIGO II

Título: **Caracterização do Estado Sólido da Matéria-Prima Fluconazol por Análise Térmica e Pirólise acoplada ao GC-MS.**

Trabalho a ser apresentado no XIV ICTAC

Artigo a ser submetido para publicação no Journal Thermal Analysis and Calorimetry

CARACTERIZAÇÃO DO ESTADO SÓLIDO DA MATÉRIA-PRIMA FLUCONAZOL POR ANÁLISE TÉRMICA E PIRÓLISE ACOPLADA AO GC-MS.

Elisana Afonso Moura (PG)[1], Lidiane Pinto Correia[2], José Valdilânio Virgulino Procópio (PG)[1], Márcia Ferraz Pinto (PG)[2], Fábio Santos de Souza (Dr.)[2], Rui Oliveira Macedo(Dr.)[2]

[1]Depto. de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife – PE.

[2]Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos – LUDEM – Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Campos 1, CEP 58059-900, João Pessoa – PB.

e-mail: elisanamoura@yahoo.com.br e ruiomacedo@yahoo.com.br

Resumo

O presente trabalho tem como objetivo a utilização das técnicas termoanalíticos na caracterização do fluconazol e seus cristais obtidos por recristalização com acetona, metanol e clorofórmio, para determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica e produtos de degradação. Os dados PIR-CG/MS confirmaram que o fármaco volatiliza a 250ºC sem processo de decomposição, decompondo-se nas temperaturas de 500ºC e 750ºC. Os cromatogramas mostraram na temperatura de 250ºC a presença de hexaclorobenzeno, sugerindo que o composto está presente como impureza ou por contaminação. O fluconazol apresenta polimorfos independentes do processo de cristalização por solvente ou temperatura. O fluconazol sofre processo de volatilização.

Keywords: pirólise, termoanálise, fluconazol.

1. Introdução

O fluconazol (FLU) é um fármaco antifúngico, derivado do triazol, de amplo espectro de ação [1, 2].

A análise térmica é amplamente utilizada na indústria farmacêutica capaz de produzir resultados rápidos e reprodutíveis, podendo ser utilizada no controle de qualidade de medicamentos, visando a análise global da qualidade do produto final e na determinação de parâmetros de qualidade tecnológica de medicamentos [3, 4]. A técnica de pirólise acoplada à cromatografia gasosa e espectrometria de massas (Pir-CG/EM) constitui uma combinação poderosa na caracterização de diversos tipos de materiais, de

origem natural ou sintética, incluindo a identificação e classificação de bactérias e vírus [5].

O presente estudo tem como objetivo a caracterização do fluconazol matéria-prima e seus cristais, obtidos pela recristalização em três solventes diferentes (acetona, metanol e clorofórmio), através de técnicas termoanalíticas (TG, DTA, DSC-50, DSC Fotovisual, DSC-60) e da Pirólise acoplada a Cromatografia Gasosa Interfaciada à Espectrometria de Massas (Pir-GC/MS), para determinar os parâmetros cinéticos de estabilidade térmica e produtos de degradação.

2. Materiais e Métodos

Fluconazol matéria-prima (A), obtida através de Henrifarma Importadora, (Lote nº 0430806, China) e cristais (B), (C) e (D), obtidos pela recristalização do fluconazol em diferentes solventes: metanol, acetona e clorofórmio, respectivamente.

2.1. Preparação dos Cristais

Os cristais foram obtidos através da recristalização de uma solução saturada de fluconazol em três solventes diferentes (metanol, acetona e clorofórmio). Os cristais foram solubilizados em quantidades mínima de solventes, após solubilização permaneceram em repouso por 24h, em seguida foram filtrados e secos a temperatura ambiente em dessecador.

2.2. Estudos Calorimétricos

2.2.1. DSC-50

As curvas DSC-50 do fluconazol matéria-prima (A) e cristais (B), (C) e (D), foram obtidas utilizando um calorímetro Shimadzu modelo DSC-50, utilizando uma atmosfera de nitrogênio, fluxo de 50mL.min^{-1}, com razões de aquecimento de 2ºC min^{-1}, 5°C.min^{-1}, 10ºC min^{-1}, 20ºC min^{-1}, 40ºC min^{-1} até a temperatura de 250°C. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumínio com uma massa em torno de 2,0mg. A

calibração do DSC foi realizada via ponto de fusão com padrão Índio (156,6ºC ± 0,3) e Zinco (419,6ºC ± 0,3). A entalpia de fusão foi calibrada na temperatura de transição de fase do Índio (28,59 ± 0,3J/g).

Foram obtidas imagens dos processos calorimétricos através do sistema fotovisual, constituído de um microscópio da marca Olympus e uma câmera fotográfica, modelo VCC-520, da marca Sanyo, acoplada ao calorímetro, utilizando atmosfera de nitrogênio, sob fluxo de 50mL.min^{-1}, com razão de aquecimento de 10 ºC.min^{-1}, até a temperatura de 250 ºC . As curvas calorimétricas foram analisadas usando um software TASYS, da Shimadzu.

2.2.2. DSC-60

As curvas DSC *cooling* do fluconazol e cristais foram obtidas após dois ciclos de aquecimento e resfriamento sucessivos [6], utilizando um calorímetro Shimadzu DSC-60, acoplado a um sistema de resfriamento Peltier, modelo EK90/SH sob atmosfera de nitrogênio de 30mL/min, nas razões de 5°C/min, 10°C/min, e 20°C/min. A amostra foi aquecida até 160ºC, permanecendo nesta temperatura por 3 minutos (1ºciclo de aquecimento), retornando a temperatura ambiente na mesma razão que aqueceu (1º ciclo de resfriamento). Em seguida a amostra é submetida ao 2º ciclo de resfriamento/aquecimento, nas mesmas condições experimentais.

2.3. Estudos térmicos diferenciais

As amostras de fluconazol (A) foram colocadas em cadinho de alumina e analisadas em diferentes razões de aquecimento (10, 20 e 40 ºC/min.), num analisador térmico diferencial da Shimadzu, modelo DTA-50, numa atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min., até a temperatura de 900 ºC. O fármaco foi caracterizado através das suas transições de fase características, utilizando o programa TASYS, da Shimadzu.

2.4. Estudos termogravimétricos

As curvas termogravimétricas do fluconazol, foram obtidas utilizando uma termobalança Shimadzu, modelo TGA 50H, sob fluxo de ar sintético de 20 mL.min^{-1}, e

atmosfera de nitrogênio de 50 $mL.min^{-1}$, com razões de aquecimento de 10 $ºC.min^{-1}$, 20 $ºC.min^{-1}$, 40 $ºC.min^{-1}$ até 900ºC. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumina com uma massa de 5,0 ± 0,5 mg. A ordem da reação (n), o fator de frequência (A), e a energia de ativação (Ea), foram determinadas usando o modelo de Ozawa para os dados da TG dinâmica na atmosfera de ar sintético [7].

As curvas TG isotérmicas do fluconazol matéria-prima foram obtidas utilizando uma termobalança Shimadzu, modelo TGA-50H, sob fluxo de ar sintético de 20 $mL.min^{-1}$, e atmosfera de nitrogênio de 50 $ml.min^{-1}$ usando temperaturas de 175 ºC, 170 ºC, 165 ºC, 160 ºC e 155 ºC com duração de 5horas. Os parâmetros cinéticos de perda de massa foram calculados utilizando a equação de Arrehnius a partir dos dados da TG isotérmica [8].

2.5. Pirólise Acoplada a GC-MS

Para os estudos de pirólise foi utilizado um pirolisador acoplado a um cromatógrafo de fase gasosa (Shimadzu, GCMS-QP5050A) diretamente interfaciado com um espectrômetro de massas. Coluna capilar com fase estacionária de 5% fenil e 95% dimetilpolisiloxano com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 μm de tamanho de partícula. O forno foi operado com a seguinte programação de temperatura: 70 ºC (inicial) e a uma razão 10 ºC/min até 290 ºC, o hélio foi utilizado como gás de arraste a um fluxo de 1 mL/min, com razão de split de 1:50. A ionização dos componentes foi realizada por impacto eletrônico, com energia de ionização de 70 eV. O espectrômetro foi operado no modo SCAN, varrendo uma faixa de massas de 50 a 600 u.m.a. A temperatura da fonte de íons foi de 300ºC. A identificação dos compostos foi realizada comparando seus espectros de massas com os espectros existentes no banco de dados da biblioteca Wiley/NBS. O volume de amostra corresponde a um pequeno cristal de fluconazol colocado em um cadinho de platina e introduzido no pirolisador nas temperaturas de 250ºC, 500ºC e 750ºC, separadamente para cada experimento.

3. Resultados e Discussão

3.1. Estudos calorimétricos

As curvas DSC-50 do fluconazol matéria-prima (A) e cristais (B, C e D) foram melhor caracterizados na razão de 2 ºC/min (Figura 1).

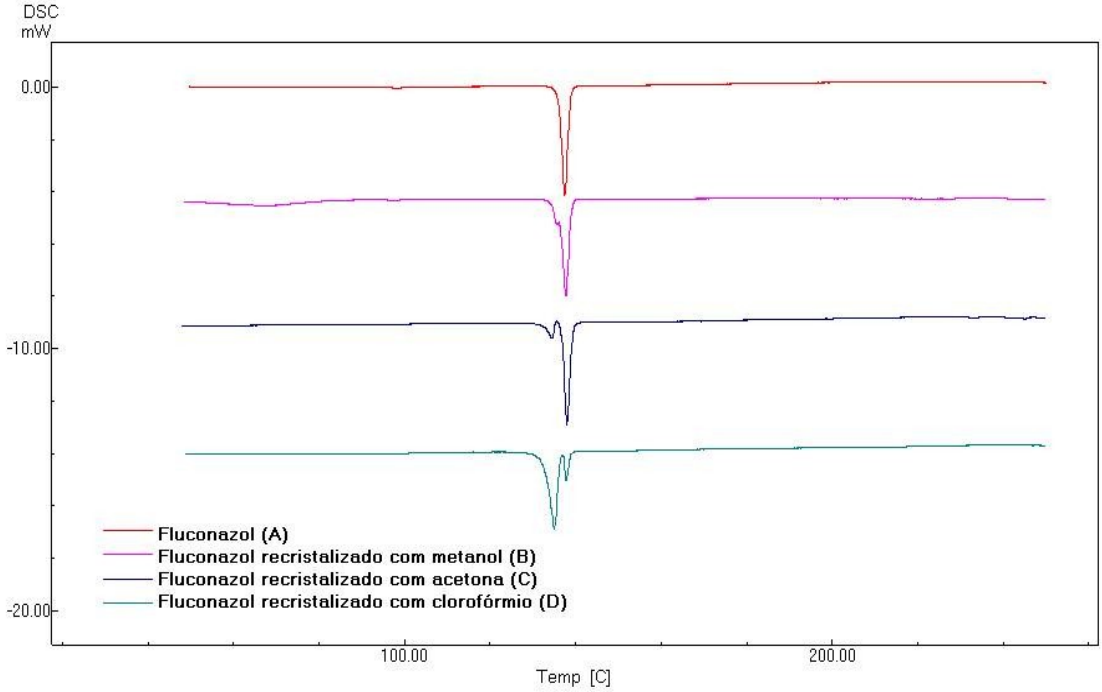

Figura 1. Curvas calorimétricas do fluconazol e seus cristais na razão de aquecimento de 2ºC/min^{-1}.

A curva calorimétrica da matéria-prima (A) exibiu um pico endotérmico correspondente a temperatura do ponto de fusão de 138,95 ºC com calor de reação de -100,80J/g. O intervalo de fusão para o fármaco fluconazol citado na literatura está entre 138-140º [9].

As curvas calorimétricas dos cristais B, C e D apresentaram comportamentos térmicos diferentes. Os cristais exibiram dois picos endotérmicos na faixa de fusão do fluconazol, para o cristal B nas temperaturas de 137,91 e 138,86 ºC com calor de reação -6,41J/g e -66,82J/g, respectivamente, o cristal C exibiu picos endotérmicos nas temperaturas de 137,78ºC e 138,95ºC com calor de reação -14,28J/g e -101,54J/g,

respectivamente e o cristal D exibiu picos endotérmicos nas temperaturas de 137,82ºC e 138,92ºC, com calor de reação de -90,77J/g e -10,77J/g, correspondentes a presença de duas formas polimórficas formadas no processo de recristalização em diferentes solventes.

Através das imagens capturadas no DSC fotovisual foi possível observar em tempo real as modificações que ocorrem na temperatura de fusão [10] da matéria-prima fluconazol (A) e cristais (B, C e D) (Figura 2).

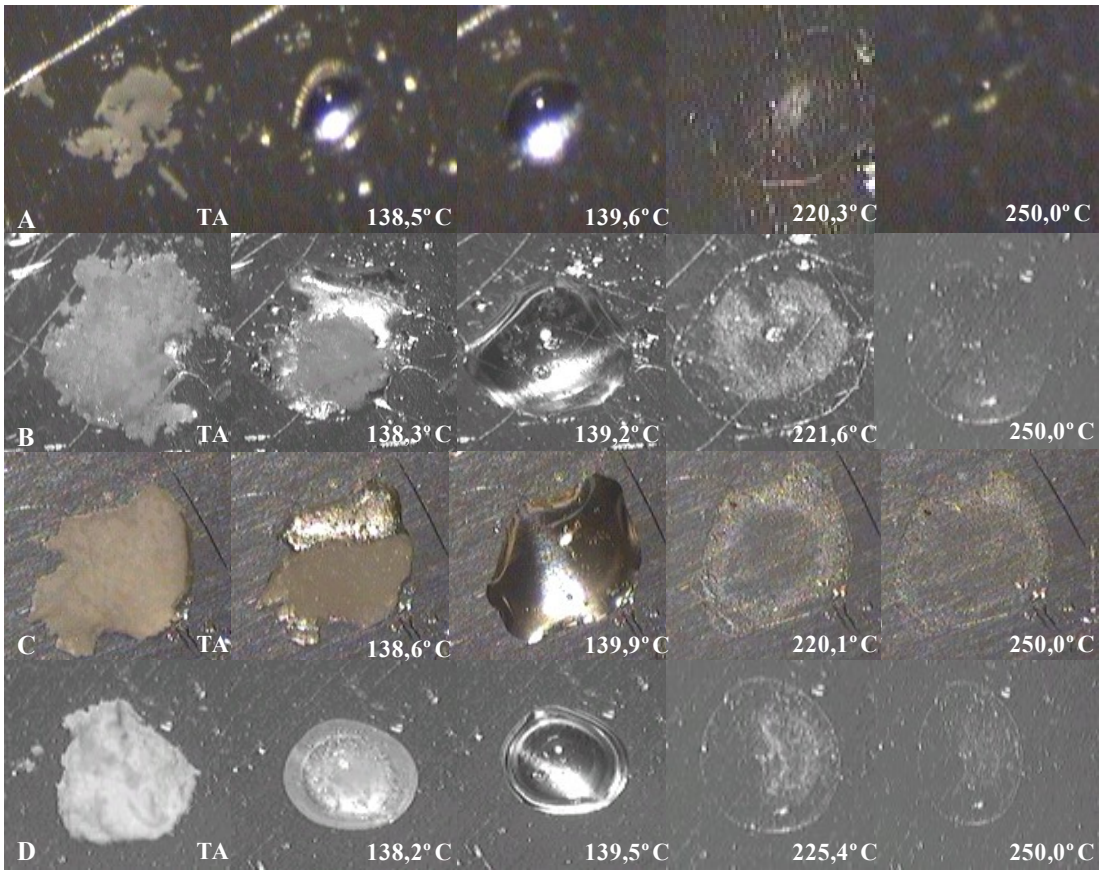

Figura 2 – Imagens do DSC-fotovisual do fluconazol A e seus cristais recristalizados em metanol, acetona e clorofórmio (B, C e D).

A primeira imagem (TA) mostra o fármaco e cristais na temperatura ambiente sem alterações visíveis. As imagens seguintes correspondem aos processos de transição de fase das amostras. Para a amostra A, é possível observar que a transição de fase, nas temperaturas 138,5ºC e 139,6ºC ocorre de maneira uniforme em toda a extensão da amostra. Para os cristais B, C e D, as imagens capturadas nas temperaturas 138,3ºC,

138,6ºC e 138,2ºC, respectivamente, é possível observar dois eventos; a fusão da primeira forma polimórfica, menos estável, e a forma polimórfica mais estável permanecendo inalterada. Nas figuras seguintes correspondentes as temperaturas 139,2ºC, 139,9ºC e 139,5ºC capturadas para os cristais B, C e D, respectivamente, observa-se a fusão da segunda forma. As imagens confirmam a presença de formas polimórficas visualizadas no DCS convencional. Nas temperaturas 220,3ºC, 221,64ºC, 220,15ºC e 225,44ºC para as amostra A, B, C e D respectivamente, observa-se uma mancha possivelmente de cristalização das amostras. Na temperatura de 250ºC observa-se a volatilização de todas as amostras estudas.

As curvas obtidas no DSC-60 para a matéria-prima fluconazol e seus cristais foram melhor caracterizadas na razão de 5ºC/min. Os dados obtidos para as amostras no primeiro ciclo de aquecimento assemelham-se aos dados obtidos no DSC-50.

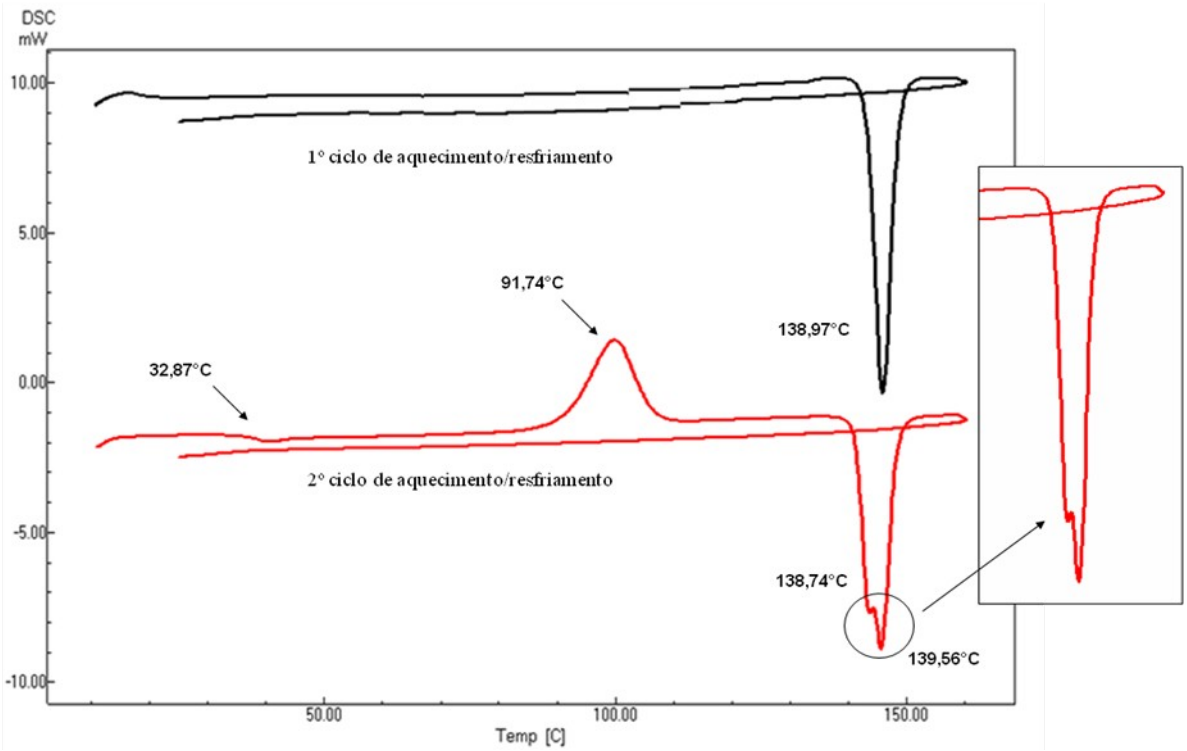

Figura 3 – Curvas DSC-*Cooling* do fluconazol A, nos ciclos de aquecimento /resfriamento, na razão de 5ºC/min.

A amostra (A) exibiu um pico endotérmico característico de fusão na temperatura de 138,97ºC. As amostras B, C e D exibiram dois picos endotérmicos

correspondentes a fusão de duas formas polimórficas nas temperaturas (138,38ºC e 139,45ºC), (138,89ºC e 139,96ºC) e (138,21ºC e 139,95ºC), respectivamente.

No 2º ciclo de aquecimento a amostra (A) exibiu um pico endotérmico em 32,87°C correspondente a transição vítrea, seguido de um pico exotérmico em 91,74°C possivelmente de cristalização e dois picos endotérmicos nas temperaturas 138,74°C e 139,56°C, (Figura 3) característico de fusão de duas formas cristalinas diferentes, obtidas após resfriamento do fluconazol fundido no 1° ciclo de aquecimento e resfriamento [6]. Para os cristais B, C e D no 2º ciclo de aquecimento são evidenciados os processos de transição vítrea nas temperaturas (31,71ºC; 36,24ºC e 34,17ºC), de cristalização nas temperaturas (91,37ºC, 94,74ºC e 95,77ºC), respectivamente, e picos endotérmicos característicos dos processos de fusão de duas formas cristalinas, semelhantes ao 1º ciclo de aquecimento, nas temperaturas (138,24ºC e 139,57ºC) para o cristal B e (138,09ºC e 138,97ºC) para o cristal D, para o cristal C a cristalização após o 1º ciclo de aquecimento/resfriamento observou-se apenas um pico endotérmico na temperatura de 138,96ºC. Nos dois ciclos de resfriamento não foram observados fenômenos térmicos em todas as amostras estudadas.

3.2. Estudos Térmicos Diferenciais (DTA)

Para melhor caracterizar os processos térmicos existentes na faixa de temperatura entre 250-900 ºC da matéria-prima fluconazol (A), não observados no DSC, procedeu-se a análise térmica diferencial, submetendo a amostra em diferentes razões de aquecimento, conforme figura 4. Nas razões de 10 ºC, 20 ºC e 40 ºC/min é possível observar nas temperaturas de 99,46 ºC ± 0,31; 99,33 ºC ± 0,07; 100,51 ºC ± 0,45, respectivamente um pico endotérmico característico de perda de água. Os picos endotérmicos de fusão do FLU são observados nas razões de 10 ºC, 20 ºC e 40 ºC. min^{-1} nas temperaturas de 138,53 ºC ± 0,28; 138,80ºC ± 0,19 e 139,84 ºC ± 0,82, respectivamente. Ainda foi possível observar nas diferentes razões, na faixa de

temperatura de 216,12 ºC a 319,84 ºC, um pico exotérmico seguido de dois picos endotérmicos, possivelmente de cristalização da amostra seguido de volatilização, confirmando a mancha na temperatura 220,3ºC e a ausência de traços da amostra no fotovisual na temperatura de 250 ºC.

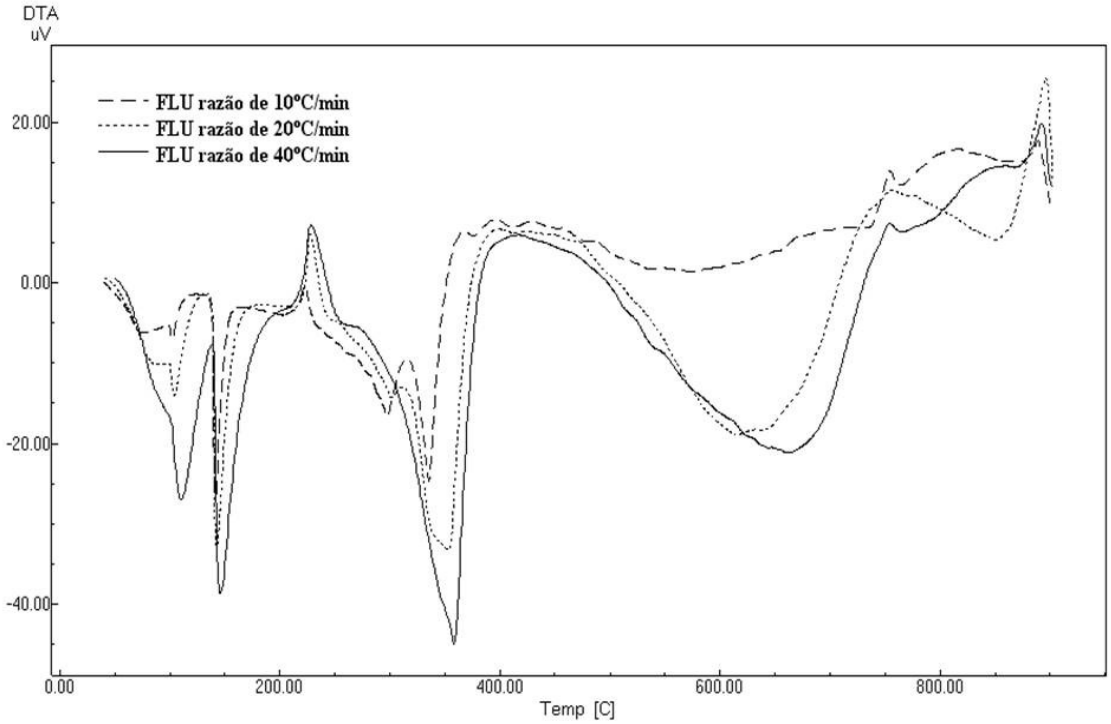

Figura 4 – Curvas térmicas diferenciais do fluconazol A, nas razões de aquecimento 10, 20 e 40ºC/min

3.3. Estudos Termogravimétricos

As curvas termogravimétricas dinâmicas obtidas na atmosfera de ar sintético, na razão de aquecimento de 10 ºC/min., mostraram que o fluconazol apresenta uma perda de massa de 4,16% a 4,57% antes da temperatura de fusão, na temperatura inicial (T_i) média em 75,81 (±0,53)ºC e temperatura final (T_f) média em 100,20 (±0,40) ºC, correspondendo à perda de água da amostra [11]. A etapa seguinte corresponde à perda de massa do FLU na T_i média em 240,41 (±2,2) ºC e T_f em 310,89 (±1,87) ºC, com perda de massa de 94,02 % a 94,32 %. O comportamento térmico do fluconazol nas curvas dinâmicas na razão de aquecimento de 20 ºC e 40 ºC apresentaram-se

semelhantes em termos de percentuais de perda de massa. A temperatura de perda de massa é deslocada para temperaturas maiores com o aumento da razão. (Figura 5).

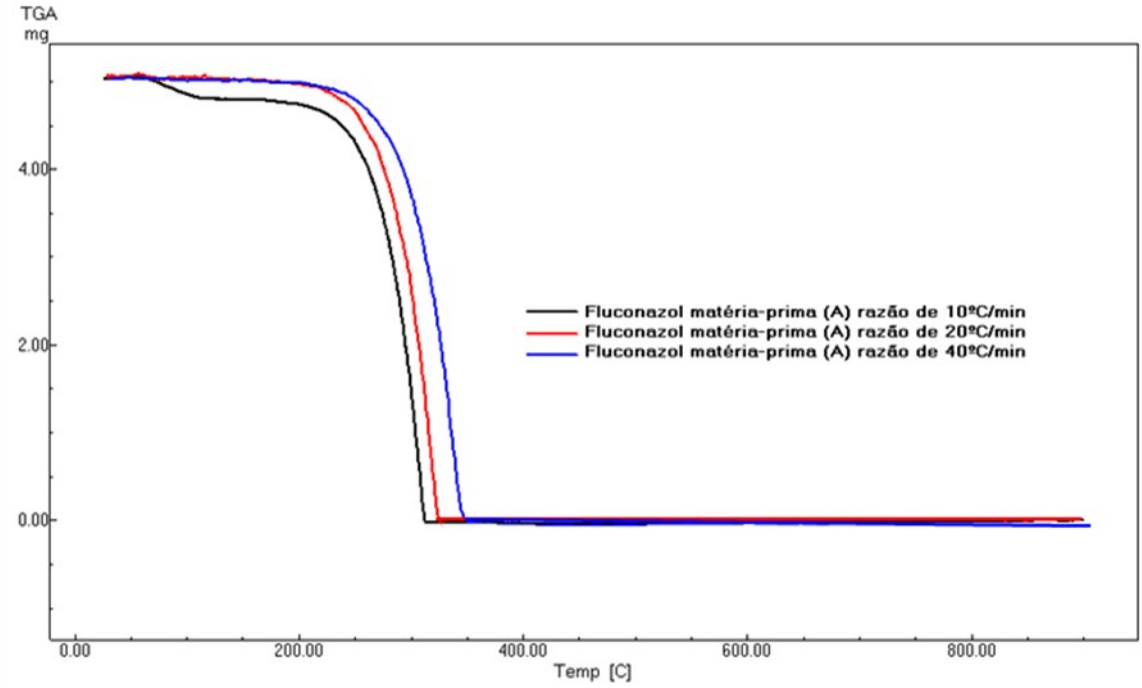

Figura 5 – Curvas termogravimétricas dinâmicas do fluconazol A, nas razões de aquecimento 10, 20 e 40ºC/min.

3.3.1. Estudos de Estabilidade Térmica

O modelo de Ozawa, para os dados TG dinâmicos, foi empregado com a finalidade de avaliar os parâmetros cinéticos, energia de ativação (Ea), fator de freqüência (A) e ordem de reação (n). Os dados evidenciam um comportamento cinético de ordem zero para o fluconazol, com valores de Ea (95,83 KJ/mol ± 2,76), fator de freqüência ($2{,}831 \times 10^{8}$ $min^{-1} \pm 0{,}57 \times 10^{8}$), na fração decomposta $\alpha 10$.

Com os dados das curvas TG isotérmicas foram calculadas as constantes de velocidade de perda de massa, nas temperaturas estudadas, seguindo a equação de Arrhenius considerando ordem zero de perda de massa determinado pelo método de Ozawa. De acordo com os coeficientes de correlação os dados isotérmicos confirmam ordem zero de perda de massa (Tabela 1).

Tabela 1 – Constantes de velocidade (*k*) da perda de massa isotérmica do fluconazol A, nas temperaturas 155, 160, 165, 170, 175ºC (n=3).

Amostra	Parâmetros cinéticos	Temperatura 175ºC	170ºC	165ºC	160ºC	155ºC
Fluconazol A	k_0 (r^2)	$1{,}063 \times 10^{-5}$ (0,9999)	$8{,}928 \times 10^{-5}$ (0,9998)	$7{,}438 \times 10^{-5}$ (0,9997)	$3{,}673 \times 10^{-5}$ (0,9997)	$2{,}506 \times 10^{-5}$ (0,9992)
	k_1 (r^2)	$7{,}905 \times 10^{-5}$ (0,9980)	$6{,}542 \times 10^{-5}$ (0,9973)	$5{,}181 \times 10^{-5}$ (0,9977)	$2{,}412 \times 10^{-5}$ (0,9991)	$1{,}614 \times 10^{-5}$ (0,9990)
	k_2 (r^2)	$1{,}345 \times 10^{-4}$ (0,9915)	$1{,}086 \times 10^{-4}$ (0,9918)	$8{,}725 \times 10^{-5}$ (0,9937)	$3{,}959 \times 10^{-5}$ (0,9981)	$2{,}637 \times 10^{-5}$ (0,9985)

3.4. Pirólise Acoplada a GC-MS

Os produtos de degradação correspondentes a etapa de perda de massa do fluconazol foram identificados através da pirólise acoplada a GC-MS. O pirograma obtido na temperatura de 250ºC é visualizado na figura 7, onde foram detectados dois picos, o primeiro correspondendo ao hexaclorobenzeno e o segundo identificado como fluconazol, confirmando que na temperatura em torno de 250 ºC, a etapa de perda de massa observada na curva termogravimétrica (Figura 5), não corresponde à degradação do fármaco, mas sim a volatilização do fluconazol na sua forma molecular íntegra. Os pirogramas foram também obtidos nas temperaturas de pirólise de 500 ºC e 750 ºC, (Figuras 8 e 9, respectivamente), onde foram detectados os produtos de degradação do fluconazol no estado de gás.

Os pirogramas dos cristais B, C e D na temperatura de 250 ºC também apresentaram o hexaclorobenzeno como impureza.

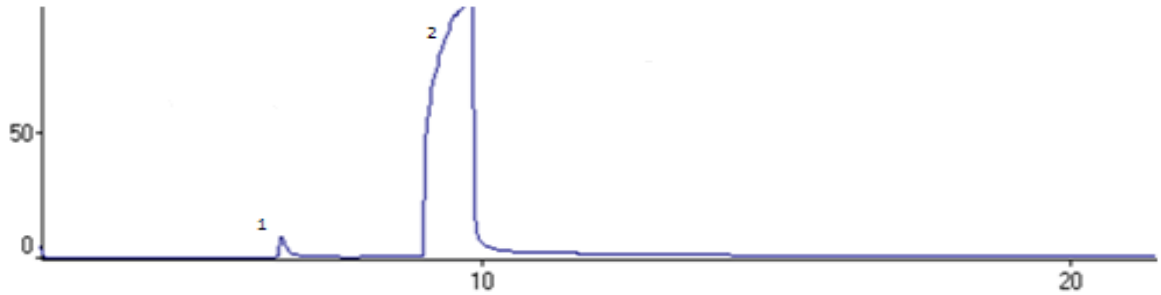

Figura 6 – Pirograma obtido para o FLU A, na temperatura de 250°C, mostrando a presença do (1) hexaclorobenzeno e (2) fluconazol.

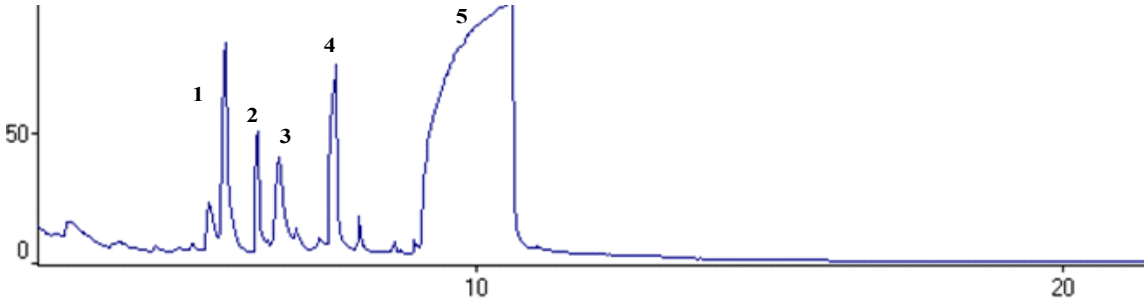

Figura 7. Pirograma obtido para o FLU, na temperatura de 500°C, mostrando os produtos de degradação do processo de termodecomposição do fármaco na forma de gás; (**1**) 1H -1,2,3- triazol,4-5-difenil**, (2)** 1-metil-trans-4-isopropilciclohexano**, (3)** 3,3-difluor-1,2-dipropilciclopropano**, (4)** 2-etil-6-fenilpiridina**, (5)** fluconazol.

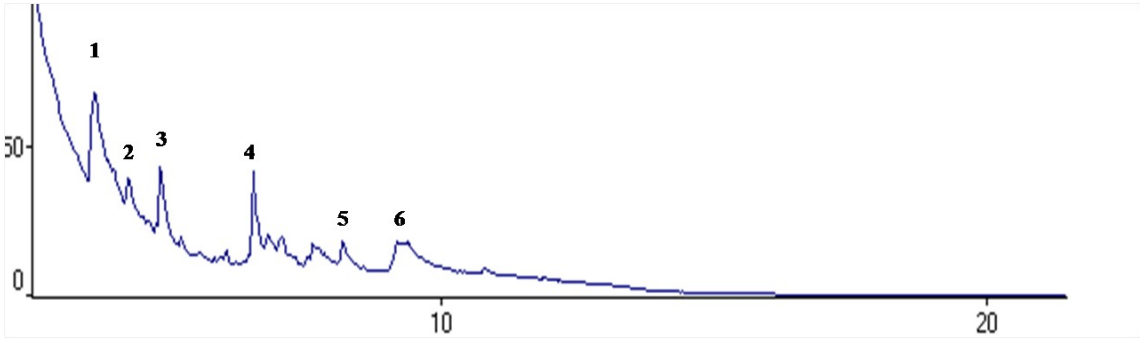

Figura 8. Pirograma obtido para o FLU, na temperatura de 750 °C, mostrando os produtos de degradação do processo de termodecomposição do fármaco na forma de gás; (**1**) 2-metil-5,6,7,8-tetrahidroquinixolona**, (2)** 2,5-dietilpirazona**, (3)** 9H-fluorano-2-carbonitrila **, (4)** 3,4,5,6– tetrahidro – 1 H-enzo[1,6]naftilpiridona 2-3H, **(5)** 1H purin-6-amina,N(3-metil-2-butano, **(6)** Fluconazol.

4. Conclusão

Os parâmetros cinéticos de perda de massa do fármaco evidenciam comportamento de reação de ordem 0. A etapa de perda de massa do fluconazol nas curvas TG dinâmicas correspondem à volatilização do fluconazol, processo confirmado pelas técnicas DSC, DSC-fotovisual, DTA e Pir-GCMS. O fluconazol pode formar modificações cristalinas através dos processos de recristalização em solventes e temperatura. O hexaclorobenzeno foi encontrado como impureza na matéria-prima e cristais estudados.

5. Referências

[1] KOROLKOVAS, A. ***Dicionário terapêutico guanabara***. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003, p.18.18-18.19.

[2] L. ALNAIM, N.A. ALSOUD, I. ZAGHLOUL, M.A. JASER, **International Journal of Antimicrobial Agents**, 29 (2007) 728-732.

[3] D. GIRON, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 56 (3) (1999) 1285-1304.

[4] R. O. MACÊDO, A. G. SOUZA, A. M. C. MACÊDO, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, 49 (2) (1997) 937-941.

[5] M. SOBERA, J. HETPER, **Journal of Chromatography A,** 993 (2003) 131-5.

[6] S.R. DESAI, M.M. SHAIKH, S.R. DHARWADKAR, **Thermochimica Acta**, 399, (2003) 81-89.

[7] A.P.B. GOMES, L. P. CORREIA, M. O. SILVA, R. O. MACEDO, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 87 (2007) 3, 919–925.

[8] R.O. MACEDO, T.G. NASCIMENTO, **Thermochimica Acta** 392–393 (2002) 85–92.

[9] Farmacopéia Brasileira, 4 th Ed. São Paulo, Atheneu 1988.

[10] R. O. MACEDO, T. G. NASCIMENTO, J. W. VERAS, **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry,** 64 (2001) 77-763.

[11] ALKHAMIS, K.A., OBAIDAT, A.A., NUSEIRAT, A.F. **Pharmaceutical Development and Technology**, 7 (4), 491-503. 2002.

Anexo II - ARTIGO III

Título: **Influência dos parâmetros de dissolução intrínseca na velocidade de liberação do fármaco fluconazol.**

Artigo a ser submetido para publicação na revista: Drug Development and Industrial Pharmacy

Influência dos parâmetros de dissolução intrínseca na velocidade de liberação do fármaco fluconazol.

Elisana Afonso Moura (PG)[1], Hallisson Meneses Pires[3], Agna Hélia Oliveira[3], José Valdilânio Virgulino Procópio[3,] Ana Flávia Oliveira Santos[2], Rui Oliveira Macedo(Dr.)[2]

[1]Depto. de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, - Cidade Universitária, CEP: 50670-901, Recife – PE.

[2]Laboratórios Unificados de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos – LUDEM – Universidade Federal da Paraíba - UFPB, Campos 1, CEP 58059-900, João Pessoa – PB.

3Instituto de Desenvolvimento e Ensaios Farmacêuticos – IDEF, Rua José Felix da Silva, 103- Muçumagro, CEP: 58066133, João Pessoa- PB.

e-mail: elisanamoura@yahoo.com.br e ruiomacedo@yahoo.com.br

Resumo

A finalidade do presente trabalho é investigar a influência da variação dos parâmetros da dissolução intrínseca na velocidade de liberação do fluconazol estabelecendo a melhor condição experimental para o ensaio. O sistema de disco rotativo usado foi o aparelho Wood da Vankel Industries, Inc. (Cary, NC), consistindo de um punção de aço, uma matriz e uma base de apoio. A robustez do teste, a força de compressão, a quantidade do fármaco, o volume do meio, a velocidade de rotação e o pH do meio (1,1; 4,5 e 7,0) foram estudados na determinação da velocidade de dissolução intrínseca do fluconazol. O impacto da força de compressão foi também avaliado através da técnica DSC. As curvas DSC do fluconazol foram obtidas utilizando um calorímetro Shimadzu modelo DSC50, utilizando uma atmosfera de nitrogênio, fluxo 50mL.min^{-1}, razão de aquecimento de 10ºC, 20ºC e 40 ºC. min^{-1} até 250ºC. A força de compressão, o volume do meio, a quantidade em mg do fármaco, a velocidade de rotação propostos foram; 2,5 ton, 500ml, 250mg e 100rpm, respectivamente. Os dados obtidos no DSC mostram que o impacto da força de compressão para obtenção da pastilha não exerce influência na estrutura do fármaco. O lote de fluconazol D apresentou diferenças estatísticas significativas em relação aos lotes A, B e C, em relação à cinética de dissolução intrínseca.

Palavras chave: Dissolução Intrínseca, DSC, Fluconazol.

1. Introdução

Fluconazol é relativamente solúvel em água e, portanto, pode ser administrada oralmente e por via endovenosa [1].

A avaliação da dissolução intrínseca é um meio de demonstrar a pureza química e a equivalência de fármacos, por exemplo, provenientes de diferentes fabricantes. A necessidade de se demonstrar a similaridade entre ativos se baseia no fato que diferenças na cristalização, tamanho de partículas e área superficial podem gerar lotes, de um mesmo produto farmacêutico, com biodisponibilidade diferente acarretando prejuízos no tratamento e risco aos pacientes, principalmente quando considerados os fármacos com baixo índice terapêutico. Portanto, idealmente, para cada medicamento, um tipo de fármaco, com características físico-químicas definidas, se adapta melhor a formulação, fornecendo resultados *in vivo* e *in vitro* consistentes em relação ao produto inicialmente desenvolvido [2].

Estudos recentes propõem que a velocidade de dissolução intrínseca pode ser um método mais conveniente para se caracterizar fármacos do que a classificação biofarmacêutica, que é baseada na hidrossolubilidade da molécula e na sua dose de administração. Sendo assim, até mesmo do ponto de vista regulatório, há uma proposta em se utilizar os dados de dissolução intrínseca para subsidiar a possível dispensa de estudos de biodisponibilidade quando da mudança de fornecedor ou características do fármaco [3].

O conhecimento e controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa bem como a padronização e conseqüente calibração e validação de equipamentos e procedimentos fortalecem a importância destes ensaios, tornando-os mais confiáveis, robustos e exeqüíveis. A seleção criteriosa das condições do ensaio deve ser orientada no sentido de se obter o máximo poder discriminatório e resultar na capacidade de detecção de eventuais desvios aos padrões de qualidade inicialmente pretendidos [4, 5].

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a influência da variação dos parâmetros de dissolução intrínseca na caracterização da solubilidade do fármaco fluconazol. Os parâmetros avaliados foram, a quantidade do fluconazol, a força de

compressão, o volume de dissolução, a velocidade de rotação do disco, e o pH do meio utilizado.

2. Materiais e Métodos

As amostras de fluconazol matéria-prima lotes 0430807 (A) e 0450807 (B) foram adquiridas da Hanrifarma, São Paulo – Brasil, os lotes FCZ/2006/004 (C) e FCZ/2006/005 (D) foram obtidos da Farmanostra, Rio de Janeiro – Brasil.

2.1. Dissolução Intrínseca

As condições de dissolução intrínseca estão descritas na Tabela 1. O sistema de disco rotativo usado foi o aparelho Wood da Vankel Industries, Inc. (Cary, NC), consistindo de um punção de aço, uma matriz e uma base de apoio. O material de teste foi colocado na cavidade da matriz com diâmetro de 0,8 cm. O pó é comprimido em uma prensa hidráulica utilizando a força de compressão mínima necessária para formar um disco compacto não desintegrante que terá apenas uma face, de área definida, exposta. A haste que fixa a matriz contendo o disco é conectada ao dissolutor e o disco é então imerso no meio de dissolução, quando a agitação se inicia. A área de exposição do disco foi ajustada para 2,7 cm do fundo da cuba de dissolução. Foram observados durante o estudo o alinhamento da haste, temperatura do meio de dissolução e a formação de bolhas de ar na superfície do disco.

Para cada condição realizou-se um perfil de dissolução, com 3 repetições, retirando-se alíquotas de 5ml, nos tempos 5, 10, 15, 30 e 60 minutos. As alíquotas foram coletadas e filtradas em filtros de 10µm. As concentrações analíticas do fluconazol eram recalculadas para cada alíquota tomada. A análise das amostras foi realizada utilizando um Espectrofotômetro UV-Visível (Shimadzu, UVmini 1240), com leituras em 261nm. As soluções do padrão de referência do FLU foram preparadas nos meios de dissolução de HCl pH 1,1 e nos tampões de fosfato de potássio monobásico

pHs 4,5 e 7,0 [3]. Foram obtidas curvas de absorbância versus concentração do padrão para todos os meios de dissolução. Todas as condições foram estudadas utilizando o FLU lote (A). Após definição de melhor condição os lotes (B, C e D) foram avaliados.

As velocidades de dissolução intrínseca foram calculadas pela equação [3]:

$$j = \frac{V.dc}{dt} \frac{1}{A}$$

Onde: *j* = velocidade ou taxa de dissolução intrínseca (mg/min/cm^2); V = volume do meio de dissolução (mL); A = área superficial da amostra (cm^2); e dc/dt = velocidade de dissolução através do tempo (mg/mL/min.

Tabela 1. Condições experimentais para os estudos de dissolução intrínseca do FLU.

Condição	Quantidade em mg do FLU	Força de compressão	Rotação (rpm)	Volume do meio (mL)	Diferentes pH
I	100	1,5	100	900	HCl
II	150	1,5	100	900	HCl
III	200	1,5	100	900	HCl
IV	250	1,5	100	900	HCl
V	200	1,0	100	900	HCl
VI	200	2,0	100	900	HCl
VII	200	2,5	100	900	HCl
VIII	200	2,5	75	900	HCl
IX	200	2,5	50	900	HCl
X	200	2,5	100	500	HCl
XI	200	2,5	100	500	pH = 4,5
XII	200	2,5	100	500	pH = 7,0

2.2. Estudos calorimétricos

Amostras de fluconazol (A) foram submetidas a força de compressão de 1,0; 1,5; 2,0 e 2,5 toneladas, e analisadas no DSC-50.

Os lotes das matérias-primas A, B, C e D do fármaco foram analisados no DSC-50.

As curvas DSC-50 das amostras, foram obtidas utilizando um calorímetro Shimadzu modelo DSC-50, na atmosfera de nitrogênio, fluxo de $50mL.min^{-1}$, com razão de aquecimento de 10ºC min^{-1} até a temperatura de 250ºC. As amostras foram acondicionadas em cadinho de alumínio com uma massa em torno de 2,0mg. A calibração do DSC foi realizada através do ponto de fusão e entalpia do Índio, respectivamente, (156,6ºC ± 0,3) e (28,59 ± 0,3J/g) e confirmada pelo ponto de fusão do Zinco (419,6ºC ± 0,3).

3. Resultados e Discussão

3.1. Dissolução Intrínseca

Os estudos de dissolução intrínseca para avaliar a influência da quantidade de fármaco para a obtenção da pastilha de dissolução ideal ao ensaio foram realizados com o meio de dissolução com volume de 900 mL recomendado pela USP XXX. A força de compressão utilizada no estudo foi de 1,5ton. A tabela 2 mostra os dados experimentais, onde 100mg de fluconazol não foi suficiente para obter pastilhas com propriedades mecânicas adequadas, a dissolução da amostra promove o rompimento da pastilha com a formação de bolhas na superfície da mesma. A alteração na área superficial do sólido compromete a cinética de dissolução intrínseca. Os dados do coeficiente de variação mostram para a pastilha de 150mg valor de 7,49%, acima do valor da dispersão aceitável pela RE 899 de 29 de maio de 2003, Guia de validação de métodos analíticos e

bioanalíticos. No entanto as quantidades de 200mg e 250mg apresentaram coeficiente de variação menor que 5%.

Tabela 2 – Velocidades de dissolução intrínseca do fluconazol A em diferentes quantidades do fármaco, nas seguintes condições; meio: HCl 0,1M à 37,0ºC (±0,5); velocidade de rotação: 100rpm; volume: 900mL e força de compressão: 1,5ton

		Velocidade de Dissolução Intrínseca		
Fármaco	**mg**	**Média**	**D.P***	**C.V %****
	100	1,01	0,162	16,06
	150	2,12	0,159	7,49
FLU	200	2,57	0,064	2,50
	250	2,77	0,050	1,80

* D.P = desvio padrão; ** C.V = coeficiente de variação.

Os estudos de dissolução intrínseca para avaliar a força de compressão foram realizados com a quantidade mínima de 200mg de fluconazol estudados anteriormente. Os dados do efeito da força de compressão na velocidade de dissolução intrínseca do FLU estão apresentados na tabela 3. Os resultados mostram que o fármaco fluconazol, sofre pouca influência na dissolução intrínseca em relação à variação da força de compactação, mostrando uma excelente compressibilidade. No entanto as forças de compressão de 2,0 e 2,5ton apresentaram coeficientes de variação menores que 5% em conformidade com a RE 899. Alkhamis 2002, não observou variações significativas associada com o aumento da força de compressão em estudos de dissolução intrínseca do fármaco fluconazol na forma anidra I ou solvatos, embora os efeitos da força de compressão sejam relatados sobre a forma anidra II metaestável, transformando-a na forma mais estável (forma anidra I).

Tabela 3 - Velocidades de dissolução intrínseca do fluconazol A submetido a forças de compressão de 1,0, 1,5, 2,0 e 2,5 ton, nas seguintes condições; meio: HCl 0,1M à 37,0ºC (±0,5); velocidade de rotação: 100rpm; volume: 900mL e 200mg do fármaco.

		Velocidade de Dissolução Intrínseca		
Fármaco	**Força**	**Média**	**D.P***	**C.V %****
	1,0	2,55	0,141	5,52
	1,5	2,48	0,140	5,64
FLU	2,0	2,48	0,106	4,27
	2,5	2,42	0,092	3,79

* D.P = desvio padrão; ** C.V = coeficiente de variação.

Nos estudos de dissolução intrínseca para a avaliação da velocidade de rotação os experimentos foram conduzidos utilizando 200mg do fármaco e força de compressão de 2,5ton, de acordo com os resultados anteriores. De acordo com os dados obtidos com a variação da rotação na dissolução foi possível observar que o aumento da rotação aumenta a porcentagem de FLU liberado em função do tempo, para valores de porcentagem de liberação superiores a 50% aumentando os valores de absorbância e diminuindo os erros experimentais. O aumento da velocidade da dissolução intrínseca é diretamente proporcional ao quadrado da velocidade rotacional [4]. De acordo com os dados obtidos (tabela 4) a rotação de 75 e 100rpm apresentaram coeficientes de variação menor que 5% de acordo com a RE 899.

Tabela 4 – Velocidades de dissolução intrínseca do fluconazol A nas rotações 50, 75 e 100 rpm, nas seguintes condições: meio: HCl 0,1M à 37,0ºC(±0,5); volume: 900mL; 200mg do fármaco e força de compressão: 2,5ton

		Velocidade de Dissolução Intrínseca		
Fármaco	**Rpm**	**Média**	**D.P***	**C.V %****
	50	1,49	0,267	17,91
FLU	75	2,00	0,082	4,05
	100	2,33	0,081	3,47

* D.P = desvio padrão; ** C.V = coeficiente de variação.

Os estudos de dissolução intrínseca para avaliar a influência do volume do meio de dissolução na velocidade de liberação do FLU foram conduzidos utilizando 200mg do fármaco, 2,5ton e velocidade de rotação 100rpm, de acordo com os resultados experimentais dos estudos anteriores. Os dados da tabela 5 mostram a influência do volume do meio nos ensaios de dissolução intrínseca. Nos dois volumes de meio utilizado, a taxa de liberação do fluconazol se comportou de forma linear, com valores de coeficiente de correlação das retas (R) com valores superiores a 0,99. As absorbâncias medidas nas dissoluções com volume 900ml apresentaram coeficiente de variação superior a 5% estando fora das especificações, principalmente nos tempos iniciais, por serem valores baixos, próximos ao zero do equipamento, sugerindo ser o volume de 500ml mais adequado para obter medidas de absorbâncias com menor coeficiente de variação.

Tabela 5 – Valores de absorbância do perfil de dissolução intrínsecado fluconazol A nos volumes de meio de dissolução 500 e 900ml, nas seguintes condições: meio: HCl 0,1M à 37,0ºC (±0,5); 200mg do fármaco; força de compressão: 2,5ton. e velocidade de rotação: 100rpm.

DI	500ml			900ml		
	Absorbância			Absorbância		
Tempo	**Média**	**DP**	**CV (%)**	**Média**	**DP***	**CV (%)****
5	0,05	0,001	2,55	0,028	0,003	11,04
10	0,08	0,003	3,93	0,043	0,005	11,79
15	0,11	0,005	4,59	0,063	0,004	6,34
30	0,21	0,006	2,87	0,118	0,014	11,47
60	0,39	0,003	0,82	0,265	0,004	1,70

* D.P = desvio padrão; ** C.V = coeficiente de variação.

Para a avaliação da influência do pH do meio de dissolução intrínseca na velocidade de liberação do FLU os estudos foram conduzidos utilizando 200mg do fármaco, rotação de 100rpm, 2,5ton e volume de 500ml, de acordo com os dados experimentais obtidos acima. A liberação do FLU nos três meios estudados comporta-se de forma linear, com coeficientes de correlação superiores a 0,99 demonstrando a reprodutibilidade do método. Na figura 1 é possível observar a variação da taxa de dissolução do FLU com a variação do pH do meio. As variações observadas nos diferentes meios de dissolução, com a maior velocidade de liberação do fármaco em pH ácido, estão de acordo com os valores estabelecidos pelo modelo de Henderson-Hasselbalch. O FLU comporta-se como uma base fraca (pka=3,7), e a diminuição do pH favorece a ionização da molécula do fármaco, que é mais solúvel que a parte não ionizada, que se encontra em pequena proporção. Os dados experimentais mostram para o coeficiente de variação da velocidade de dissolução nos meios de pHs 4,5 e 7,0 valores superiores a 5% nos tempos iniciais. Os maiores valores de dispersão dos dados devem-se aos baixos valores de liberação do fármaco nos primeiros 30 minutos.

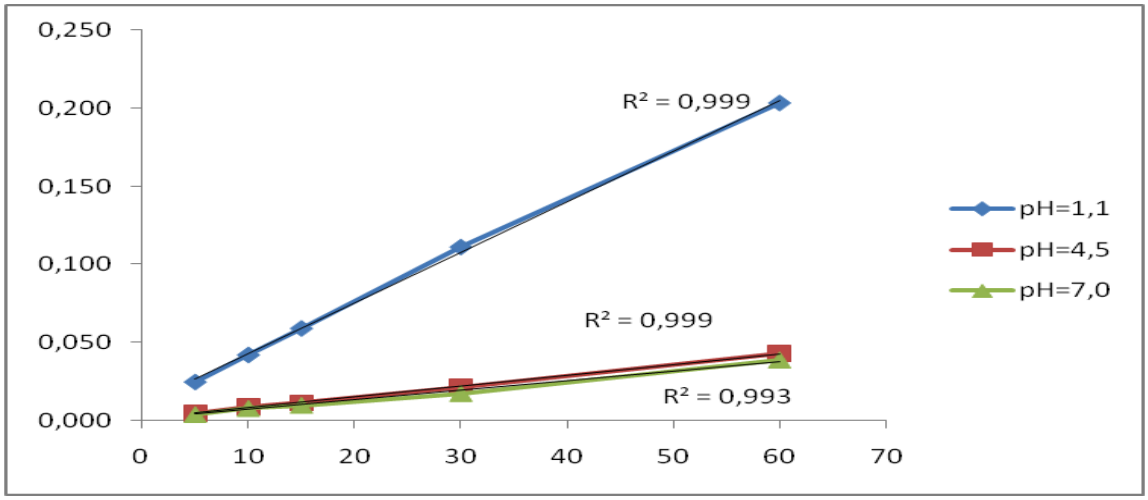

Figura 1 – Perfil de dissolução do fármaco fluconazol (Concentração (mg/mL) x tempo (min.), em pH 1,1, 4,5 e 7,0.

A figura 2 mostra o comportamento da velocidade de dissolução intrínseca para os diferentes lotes de fluconazol nos meios de pH 1,1 nas condições estabelecidas nos estudos anteriores. Os resultados obtidos dos diferentes lotes do fármaco evidenciaram diferenças significativas na avaliação dos parâmetros cinéticos de dissolução intrínseca do fármaco D em relação ao fármaco A, B e C ($p<0,05$). Os dados mostram mudanças físicas no fármaco D, possivelmente com alteração na sua morfologia cristalina com conseqüente redução na sua solubilidade. Na tabela 6 é possível observar os valores de velocidade de dissolução para os lotes A, B, C e D.

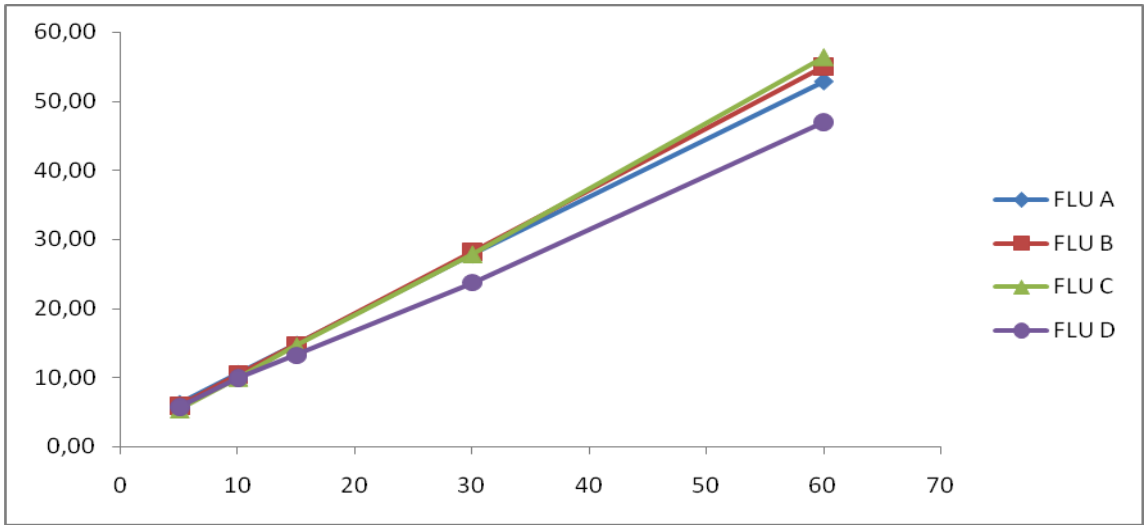

Figura 2 – Gráficos percentual de dissolução *versus* tempo (min.) dos diferentes lotes de fluconazol (A, B, C e D), nos meio HCl pH 1,1.

Tabela 6 – Dados calorimétricos e de dissolução intrínseca dos diferentes lotes do fluconazol (A, B, C e D), nas seguintes condições: meio: HCl a 37,0ºC (±0,5); 200mg do fármaco; força de compressão: 2,5ton. e velocidade de rotação: 100rpm, 500mL.

Amostras	Dados Calorimétricos			Dissolução
FLU	T. onset (ºC)	T. Pico (ºC)	Energia (J/g)	Velocidade (mg/ml/cm$^{2)}$
A	136,44	139,08	- 104,24	2,15
B	136,38	139,14	-98,93	2,22
C	136,11	139,53	-104,69	2,19
D	134,26	138,62	90,69	1,84

3.2. Estudos Calorimétricos

As curvas de DSC-50 do fluconazol matéria-prima (A) após a compressão nas toneladas 1,0; 1,5; 2,0; e 2,5 na razão de aquecimento de 10 ºC/min (figura 3). Os dados mostram que o impacto da compressão não exerceu influência na estrutura do cristal, não sendo observado o deslocamento do pico de fusão da amostra antes e depois da compressão nas diferentes toneladas, confirmando os dados experimentais de dissolução intrínseca.

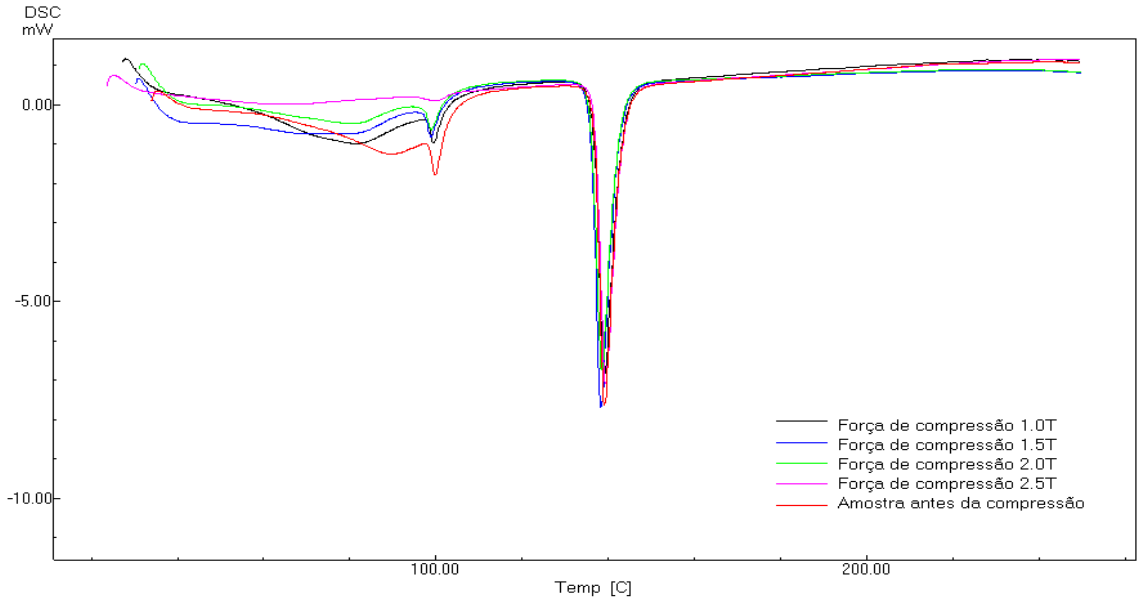

Figura 3 – Curvas calorimétricas do fluconazol A antes e após ser submetido a diferentes forças de compressão (1, 1,5, 2, 2,5 ton.), na razão de aquecimento de 10ºC/min.

Os dados DSC-50 para os diferentes lotes de FLU na razão de 10º C/min estão apresentados na tabela 6. Os dados calorimétricos dos lotes A, B, C e D do fluconazol confirmam a mudança física do lote D, antecipando o ponto de fusão em 2ºC, com redução da entalpia de fusão (figura 4).

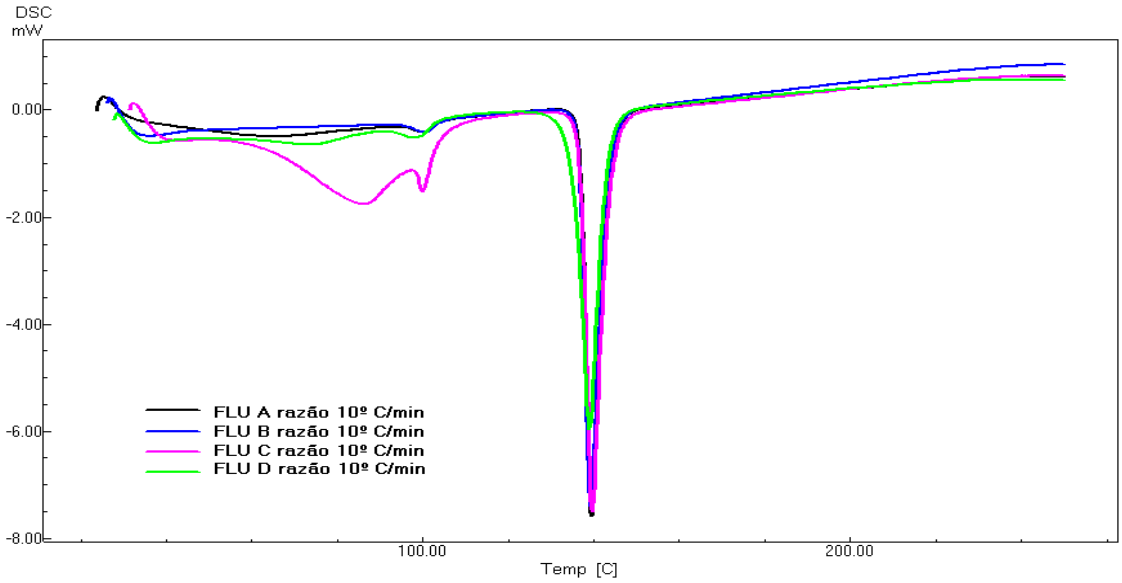

Figura 4 – Curvas calorimétricas dos diferentes lotes de fluconazol A, B, C e D na razão de 10ºC/min.

4. Conclusão

A condição experimental mais discriminatória para avaliar a dissolução intrínseca do fluconazol foi à seguinte: quantidade do fármaco: ≥ 200mg; velocidade de rotação: 100rpm; força de compressão: 2,5 ton.; volume do meio: 500mL. O fluconazol não sofre mudanças de transição de fase com a força de compressão. Os estudos de dissolução intrínseca utilizando diferentes lotes mostraram que o lote D apresentou diferenças em relação ao lote A, B e C. Os dados foram confirmados no DSC-50.

5. Referências

[1] SIMS, C. R., ZEICHNER, L. O., REX, J. H. Invasive Candidiasis in Immunocompromised Hospitalized Patients. **Archives of Medical Research** 36, 660–671. 2005.

[2] VIEGAS, T. X. et al. Intrinsic drug dissolution testing using the stationary disk system. **Dissolution Technologies**, v. 8, p. 11-15, 2001.

[3] YU, L. X., CARLIN, A. S., AMIDON, G. L., HUSSAIN, A. S. Feastibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **Internation Journal of Pharmaceutics**. Volume.270, 2004, p. 221-227.

[4] ROSSI, R.C., DIAS, C.L., DONATO, E.M., MARTINS, L.A., BERGOLD, A.M., FROEHLICH, P.E. Development and validation of dissolution test for ritonavir soft gelatin capsules based on in vivo data. International Journal of Pharmaceutics 338, 119–124. 2007.

[5] BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., ANTONIELLA, E., RODOMONTE, A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 40, 1105–1113. 2006.

[6] UNITED STATES PHARMACOPOEIA, MD, 2007

[7] BRASIL. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 02 de junho de 2003.

[8] ALKHAMIS, K.A., OBAIDAT, A.A., NUSEIRAT, A.F. Solid-state characterization of fluconazole. **Pharmaceutical Development and Technology**, 7 (4), 491-503. 2002.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo