

# FORMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Revisão Bibliográfica e Avaliação Comparativa da Qualidade de Comprimidos Retard de Nifedipina 20mg de Referência e Similar<sup>1</sup>

**Caroline Deckmann Nicolett<sup>2</sup>**  
**Ana Paula Zanini Frasson<sup>3</sup>**

## Resumo

Os sistemas de liberação controlada agem por mecanismos diversos, como o sistema monolítico matricial, o sistema reservatório, o sistema ativado por dissolventes e os sistemas controlados quimicamente. São muitos os fármacos que podem ser inseridos em formas farmacêuticas de liberação controlada, destacando-se no mercado a nifedipina, cujos comprimidos encontram-se sob denominação retard. Além disso, a matriz (hidroxipropilmetilcelulose) utilizada nas duas especialidades farmacêuticas testadas trata-se de um bom material gelificante, uma vez que proporciona a liberação sustentada. Analisou-se duas especialidades farmacêuticas de comprimidos de liberação controlada de nifedipina através de testes de controle da qualidade, como: caracteres organolépticos, tamanho, peso médio, dureza e friabilidade, desintegração, dissolução, identificação (Cromatografia em Camada Delgada) e doseamento do fármaco. Os resultados destes testes foram comparados com os preconizados em códigos oficiais e, desta forma, confirmou-se a qualidade dos comprimidos em questão, entretanto verificou-se a falta de bioequivalência entre as duas especialidades farmacêuticas.

**Palavras-chave:** Liberação controlada. Matriz. Comprimidos retard. Controle de qualidade.

CONTROLLED RELEASE FORMS: Review and Comparative Evaluation of the Quality of Retard Tablets of Nifedipin 20mg, Reference and Similar.

## Abstract

The controlled release systems act through diverse mechanisms, as matricial monolithic system, the reservoir system, the activated system by dissolvent and the chemically controlled systems. There are many drugs that can be inserted in controlled release pharmaceutical forms, being focused in the market the nifedipin, which the medicines tablets are called "retard". Besides, the matrix used in both evaluated pharmaceutical specialties is a good gelifying material, considering that it provides the supported release. Two pharmaceutical specialties of controlled release nifedipin tablets had been analyzed through quality control tests, such as: organoleptics characters, measure, average weight, hardness and friability, disintegration, dissolution, identification (Thin Layer Chromatography) and assay. The results of these tests had been compared with the praised in official codex and, by this way, it was confirmed the focused medicine tablets' quality. However, it was verified lack of bioequivalence between the two pharmaceutical specialties.

**Keywords:** Controlled Release. Matrix. Retard Tablets. Quality Control.

<sup>1</sup> Trabalho de Conclusão de Curso.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da Unijuí. e-mail: caroline\_nicoletti@yahoo.com.br.

<sup>3</sup> Mestre em Ciência e Tecnologia Farmacêutica, Docente do Departamento de Ciências da Saúde da Unijuí. e-mail: afrasson@unijui.tche.br.

Em qualquer terapia racional pretende-se adequar a administração de medicamentos conforme as necessidades, procurando utilizar quantidades ótimas e mínimas de fármaco para curar ou manter sob controle um estado patológico (Rabasco, 1997). Tenta-se conseguir concentrações sanguíneas efetivas nos locais de ação e pelo maior tempo possível dentro da janela terapêutica (Rabasco, 1997; Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982; Collett; Moretin, 2005; Chiao; Robinson, 1999).

Porém, não se pode fazer uso de uma dose única com elevada concentração de fármaco em um comprimido comum, pois isso resultaria em níveis acima dos terapêuticos, ou seja, níveis tóxicos. Para prolongar a duração da ação usa-se administrar repetidamente o medicamento, o que, muitas vezes, leva ao descumprimento do tratamento por parte do paciente, e conseqüentemente, a uma terapia falha (Rabasco, 1997; Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982).

Portanto, busca-se modificar a liberação de um fármaco para obter uma atividade mais rápida, mais prolongada, mais regular, mais localizada, proteger por mais tempo ou diminuir a toxicidade e efeitos secundários sem que se diminua a eficácia terapêutica (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982). A liberação prolongada pode ser um processo mais lento que os convencionais, ou modulado para manter constantes as concentrações dentro dos níveis plasmáticos eficazes, com liberação de concentração definida do fármaco de forma reprodutível (Rabasco, 1997).

Com os comprimidos de liberação controlada é possível obter-se a diminuição do número de doses diárias levando-se a um tratamento ininterrupto e, conseqüentemente, ao desaparecimento de picos plasmáticos com aumento das concentrações eficazes. Obtêm-se, também, menor acúmulo de fármaco no organismo e proteção do mesmo à degradação por fluidos biológicos. Porém, esta forma acarreta em impossibilidade de interrupção rápida da ação farmacológica, uma vez que a velocidade de eliminação é lenta e a biodisponibilidade baixa, e sua ação dependente de esvaziamento gástrico. Trata-se de uma forma farmacêutica de difícil adaptação posológica interindividual, sendo a cinética de liberação dependente da integridade e tamanho da preparação dessa. Além disso, também possui custo inicial elevado (Evangelista, 2000).

Portanto, nesse estudo são apresentadas as diversas formas farmacêuticas de liberação controlada, bem como as matrizes utilizadas na obtenção desses sistemas. Considerando as especificidades dessas formas farmacêuticas quanto à liberação controlada do fármaco, buscou-se avaliar a qualidade de comprimidos retard comparando duas especialidades farmacêuticas contendo nifedipina, consideradas de referência e similar.

Um sistema de liberação controlada ideal deve apresentar características mínimas, tais como: rápido alcance da concentração terapêutica e manutenção dentro desta (Collett; Moretin, 2005), não deve ser sensível ou com possibilidade de bloqueio por fatores ambientais, ou ainda funcionar por vários mecanismos. Deve ser previsível por princípios físico-químicos, devendo o fármaco ser altamente disperso e possibilitar a utilização de vários agentes ativos e várias dosagens. Também deve ter capacidade de aumentar ou manter a estabilidade física e química do fármaco, e acima de tudo ser um sistema otimizado, ou seja, garantir eficiência, segurança e confiabilidade máximas ao medicamento (Evangelista, 2000).

Os sistemas de liberação controlada são classificados a partir de seus mecanismos em sistema monolítico matricial, sistema reservatório, sistema ativado por dissolventes e sistemas controlados quimicamente (Rabasco, 1997).

Os sistemas de liberação controlada tratam de comprimidos revestidos por uma película semipermeável e um orifício calibrado, onde o solvente atravessa a membrana permeável à água, mas impermeável aos constituintes solúveis do núcleo (fármaco, eletrólitos). Desta forma a substância medicamentosa dissolve-se em um determinado volume formando uma solução saturada, a qual é liberada pelos orifícios do comprimido. A liberação será constante enquanto for mantida a saturação no interior do mesmo (Buri; Doelker, 1997). Sistemas matriciais são destinados a prolongar e a controlar a liberação. São dispersões de partículas uniformemente distribuídas de um fármaco em um polímero resistente à degradação (Rabasco, 1997; Evangelista, 2000).

As matrizes hidrófilas são obtidas pela mistura de uma ou mais substâncias ativas relativamente solúveis com um gelificante não digerível (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982; Evangelista, 2000). A liberação ocorre em várias etapas, sendo que uma pequena fração da substância ativa é dissolvida imediatamente. Com a penetração progressiva do solvente, ocorre a hidratação do sistema e gelificação das macromoléculas, as quais tornam-se mais espessas (Buri, Doelker, 1997). Portanto, esse processo depende mais da difusão em gel do que da dissolução do polímero e do poder de penetração da água (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982). A velocidade depende, desta maneira, das propriedades físicas, químicas e granulométricas do fármaco, bem como da natureza e quantidade dos adjuvantes (Buri; Doelker, 1997).

Géis e hidrogéis são fisicamente distintos. Os sistemas de géis são capazes de sofrer intumescimento, seguido da erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso, enquanto um hidrogel verdadeiro intumescer através de hidratação, formando uma rede ligada transversalmente de polímeros hidrofílicos em equilíbrio, porém não se dissolve, resultando somente na diluição da rede de polímeros (Collett; Moretin, 2005; Gupta; Vermani; Garg, 2000).

Polímeros hidrofílicos sintéticos em contato com a água hidratam-se e formam gel. Porém, as gomas naturais são frequentemente preferidas aos materiais sintéticos, devido a atoxicidade, menor custo e grande disponibilidade. Citam-se como desvantagens a falta de controle da taxa de hidratação, aumento ou queda da viscosidade e a possibilidade de contaminação microbiológica (Bhardwaj et al, 2000). Existem polímeros biodegradáveis que podem levar a uma liberação sustentada que pode atingir até meses (Kim; Burgess, 2002).

A seguir serão apresentadas algumas gomas naturais que têm sido utilizadas no preparo de comprimidos de liberação controlada.

O alginato de sódio é utilizado para substâncias macromoleculares ou de baixo peso molecular ligadas a macromoléculas, proteínas e polipeptídios (Bhardwaj et al, 2000; Kumar, 2000). Para substâncias com grande solubilidade como o maleato de

clorfeniramina, foi observada liberação mais rápida em simulações do fluido gástrico do que em simulações do fluido intestinal, enquanto que os efeitos contrários são observados a hidroclortiazida, que apresenta baixa solubilidade (Bhardwaj et al, 2000). Estudos têm sido realizados para avaliar a influência do pH e solubilidade do fármaco na cinética de liberação a partir de matrizes de alginato de sódio. Os grânulos de alginato formam precipitados ou hidrogéis, ocorrendo dependência da composição dos resíduos de açúcares e da distribuição seqüencial dentro das moléculas (Kikuchi; Okano, 2001).

Os carragenatos são usados como espessantes e gelificantes, porém, poucos são os estudos que mostram seu uso como matriz de liberação controlada (Bhardwaj et al, 2000).

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é o material hidrofílico mais comumente usado, desde 1960. Possui boa compressibilidade, inchamento adequado e capacidade de conter níveis elevados do fármaco, além de não ser considerado tóxico. A liberação do fármaco se dá através de mecanismo complexo onde, mais externamente, ocorre erosão, seguida de dissolução e inchamento. Por fim, resulta no rompimento do sistema de acoplamento do hidrogênio entre as correntes do polímero (Kiiil; Dam-Johansen, 2003), sendo independente das forças iônicas (Bhardwaj et al., 2000). Foi observada diminuição da quantidade liberada de fármaco pelo aumento da espessura da camada gelatinosa. Exemplos de fármacos que podem ser incorporados nessa matriz são o diclofenaco de sódio (Collett, Moretin, 2005) e a nifedipina.

A quitosana é um polímero catiônico que possui excelentes propriedades de liberação prolongada em meio ácido. Tem sido usada para incorporação de indometacina, cloridrato de papaverina, e outros fármacos hidrossolúveis como cloridrato de propranolol (Bhardwaj et al, 2000).

A goma guar tem seu uso limitado pela variável capacidade de hidratação, diminuição da viscosidade com o passar do tempo e pela possibilidade de contaminação microbiana. Formulações com 5% desta são capazes de produzir um padrão apropriado de liberação após um período de 12 horas. A

goma guar pode ser usada para o fármaco diltiazem. O perfil de liberação do maleato de clorfeniramina, em comprimidos com este excipiente, mostra uma alta porcentagem de liberação de fármaco ( $31.06\% \pm 2.56\%$ ) na primeira meia hora, seguida de diminuição da taxa de liberação em função do tempo (Bhardwaj et al, 2000).

A goma de acácia é usada para preparações de pastilhas e pílulas, bem como comprimidos revestidos. O sulfato ferroso, nesse excipiente, é liberado dentro de 7 horas sendo prolongada a liberação de 12 a 600 horas, de acordo com o revestimento do comprimido com acetato de polivinila e acetato de vinil etileno, respectivamente (Bhardwaj et al, 2000).

O amido modificado é utilizado para a produção de comprimidos de AAS de liberação prolongada. Ligações cruzadas entre amilase e epicloridrina são utilizadas para controlar a liberação de fármacos. Entretanto com o aumento do grau de ligações cruzadas, a liberação é reduzida para 1-2 horas, por não permitir boa coesão dos comprimidos, bem como o intumescimento individual dos grânulos poliméricos e a liberação rápida do fármaco (Bhardwaj et al, 2000).

As pectinas formam complexos solúveis em água com certos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). O uso de glóbulos de pectina tem muitas desvantagens devido a sua rápida liberação *in vitro*. Glóbulos gelificados de pectinato de cálcio e indometacina (fármacos pouco solúvel) seguem o modelo de difusão controlada por poros inertes da matriz. O pectinato de cálcio em gel pode ser útil como carreador à liberação prolongada de fármacos pouco solúveis. Pectinas altamente metoxiladas e hidroxipropilmetilcelulose em diferentes proporções foram usadas como componentes majoritários de formulações contendo prednisolona. Bhardwaj et al (2000) observaram que com o aumento da proporção de pectina em relação a hidroxipropilmetilcelulose houve aumento da taxa de liberação do fármaco, mas a cinética de ordem zero prevaleceu através do período de dissolução (Bhardwaj et al, 2000).

A goma xantana é compatível com a grande maioria dos sais e soluções, sendo que o pH e a temperatura têm poucos efeitos na viscosidade des-

tas. A goma xantana tem sido ligada de forma cruzada com epicloridrina. Suas combinações com hidroxipropilcelulose e etilcelulose também tem sido avaliadas para a preparação de comprimidos de liberação controlada, como no caso de maleato de clorfeniramina e teofilina. A liberação de fármacos solúveis ocorre principalmente por difusão, e dos pouco solúveis ou insolúveis ocorre principalmente por erosão. A taxa de liberação diminui proporcionalmente ao tamanho das partículas e pelo aumento da concentração da goma (Bhardwaj et al, 2000).

As matrizes também podem ser sistemas inertes ou insolúveis em fluidos gastrintestinais, estas permanecem intactas durante o trânsito gastrintestinal, gerando preocupações sob o impacto disso no intestino delgado (Collett; Moretin, 2005). Essas são influenciadas pelos mesmos parâmetros tecnológicos que as demais matrizes (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982; Collett; Moretin, 2005; Evangelista, 2000).

As matrizes lipídicas ou hidrófobas podem ser constituídas por glicerídeos, ceras, álcoois, ácidos graxos ou derivados lipídicos complexos (Kumar, 2000), sólidos a temperatura ambiente e que não se fundem a temperatura corporal (Collett; Moretin, 2005). Por isso, os comprimidos não se desintegram no decorrer do trato gastrintestinal, ocorrendo a liberação do fármaco por difusão do soluto. As matrizes lipídicas sofrem uma erosão enzimática devido a ação das lipases, sendo esta dependente da natureza do excipiente (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982; Evangelista, 2000). Os sistemas portadores de fármacos podem incluir emulsões A/O, lipossomas, micropartículas e nanopartículas baseadas em polímeros sintéticos ou macromoleculares naturais (Muller; Mäder; Gohla, 2000; Mantripragada, 2002).

As matrizes lipídicas podem ser preparadas segundo os métodos de fusão seguida de congelamento, nebulização a frio, dessecação por nebulização, granulação úmida ou compressão direta (Buri; Dölker, 1997). A adição de adjuvantes hidrófilos favorece a velocidade de liberação do fármaco. A técnica de granulação também influi sobre a estrutura da matriz, como, por exemplo, na obtenção de granulado por nebulização a frio no qual a matriz não irá

liberar dose inicial suficiente, sendo necessária uma camada de fármaco que se desintegre rapidamente. A força de compressão e a relação fármaco/matérias lipídicas também influenciam uma vez que quando a pressão for grande e a quantidade de fármaco pequena a porosidade da matriz será pequena e a liberação só será por erosão. Por outro lado, se a força de compressão for menor e a quantidade de fármaco maior, a difusão através dos canalículos ocorrerá. Esta forma é influenciada pelo pH e enzimas do sistema gastrointestinal e, portanto, suscetível a variações individuais (Aïache; Devissaguet; Guyot-Hermann, 1982).

O controle estrutural ao nível molecular e a diversidade das modificações na natureza dos polímeros biossintéticos, combinados aos novos produtos criados pela engenharia genética, buscam a liberação direcionada de fármacos em órgãos, tecidos, células e a níveis subcelulares. As propriedades físico-químicas destes polímeros são modificadas através de alterações precisas na seqüência e no comprimento de sua cadeia (Haider; Megeed; Ghandehari, 2004).

A liberação prolongada também pode ser obtida pelos sistemas de formas revestidas, possuindo núcleos de diversas dimensões, representados por um comprimido, microcápsula ou nanocápsula (Buri; Doelker, 1997), ou ainda por pellets (Ringqvist et al, 2003), microesferas (Kim; Burgess, 2002), ou lipossomas multivesiculares (Mantripragada, 2002). Os revestimentos enterossolúveis são destinados, principalmente, a retardar o início da liberação, sem que haja diminuição da velocidade, resistindo de uma a três horas no meio gástrico. Entre os revestimentos que se solubilizam em função do pH, merecem destaque os polieletrólitos com funções carboxílicas, tais como derivados ftálicos (acetofalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose) e derivados acrílicos (copolímeros do ácido metacrílico e de ésteres neutros do ácido metacrílico) (Buri; Doelker, 1997).

Os revestimentos insolúveis permeáveis formam uma barreira porosa que assegura a liberação progressiva por difusão. Os agentes filmogênicos utilizados são a etilcelulose, derivados acrílicos e o acetato de celulose. A água penetra e dissolve o fármaco, o qual se difunde através da membrana, por po-

ros formados por derivados hidrossolúveis ou dilatação do agente de revestimento no meio digestivo. A natureza da película, ausência ou presença, natureza e concentração de plastificantes, molhantes e substâncias de carga, bem como a espessura da membrana, a presença de agentes hidrófilos e geradores de poros são fatores que influenciam na permeabilidade do revestimento. Há também os fatores relacionados ao núcleo como granulometria dos constituintes, a molhabilidade e a solubilidade, entre outros (Buri; Doelker, 1997).

São muitos os fármacos que podem ser inseridos em formas farmacêuticas de liberação controlada, dentre estes se destacam a nifedipina que se encontra na forma de comprimidos retard. A nifedipina pertence ao grupo farmacológico dos bloqueadores seletivos do canal de cálcio, tratando-se de um potente vasodilatador periférico (Korolkovas, 2002). Sua utilização terapêutica, em formas de liberação prolongada, é essencial no tratamento da hipertensão, sendo também útil na angina vasoespasmódica e estável e síndrome de Raynaud (Franz, 1999; Parfitt, 1999).

Esse fármaco é altamente sensível à foto-oxidação, mudando da cor amarela para marrom quando exposto à luz (Miotto; Adams, 2004; USP 24, 1999), desta forma, sua manipulação e testes de controle de qualidade devem ser realizados ao abrigo da luz.

Aproximadamente 90% da dose são absorvidos via oral, sofrendo metabolismo hepático de primeira passagem. Sua biodisponibilidade é de 65 a 70% sendo que mais de 90% da nifedipina liga-se a proteínas plasmáticas. Como sua meia vida é de 2 a 6 horas, os comprimidos de liberação sustentada mantêm níveis plasmáticos mais prolongados (Franz, 1999).

Para a verificação da qualidade de produtos acabados, submete-se a forma farmacêutica aos testes preconizados pela F. Bras. IV (1996), para o controle da qualidade de produtos farmacêuticos, sendo que para comprimidos são recomendadas a realização de inspeção visual e análise do tamanho, peso médio, dureza e friabilidade, desintegração, dissolução, identificação (cromatografia em camada delgada) e teor do fármaco (doseamento) (Farmacopéia..., 1988).

Através do teste de peso médio determina-se a uniformidade de massa, a qual se reflete na uniformidade da dosagem (Katori; Aoyagi; Kojima, 2002; Farmacopéia..., 1988). Para comprimidos com peso acima de 80mg, tolera-se um limite de variação de 7,5%, e somente duas unidades fora destes limites, porém nenhum deverá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (Farmacopéia..., 1988).

Os testes de resistência mecânica (friabilidade e dureza) constituem elementos para a avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes têm o intuito de demonstrar a resistência do produto à ruptura causada por golpes ou fricção, tanto durante os processos de revestimento como de embalagem, transporte, armazenagem, entre outros. Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Enquanto que friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (Farmacopéia..., 1988).

O teste de desintegração determina o limite de tempo necessário para que os comprimidos desintegram-se. Para essa forma farmacêutica o tempo deve ser menor que 30 minutos e o líquido de imersão usual é a água mantida a 37 °C ( $\pm 1$  °C) (Farmacopéia..., 1988). O doseamento dos fármacos é amplamente utilizado para a verificação quantitativa de fármaco em determinada forma farmacêutica (Ferreira, 2002).

A CCD consiste na separação dos componentes de uma mistura através da migração diferencial sobre uma camada delgada de adsorvente retido sobre uma superfície plana. É importante que seja utilizado uma substância de referência para se fazer a comparação de seu Rf com os Rf's da amostra (Farmacopéia..., 1988; Lopes, 1997).

O teste de dissolução é de grande importância para a forma farmacêutica retard, uma vez que a partir deste se determina a porcentagem de substância ativa liberada no meio de dissolução dentro de um período de tempo (Farmacopéia..., 1988). O objetivo do percentual de dissolução é demonstrar se os comprimidos atendem as exigências preconizadas em monografia, segundo a F. Bras. IV e USP 24, ou outro código oficial.

## Materiais e Métodos

### Amostras

Foram utilizados comprimidos de 20mg de liberação controlada (forma retard) de Nifedipina, nos quais são utilizadas a HPMC como matriz gelificante, de duas marcas, sendo um considerado medicamento de referência e outro similar. Como substância de referência foi utilizada nifedipina (Importadora Química Delaware, lote 131100).

### Características Organolépticas

Sobre papel branco foram observados cinco comprimidos de cada amostra quanto a sua aparência, cor, textura e uniformidade superficial (Ferreira, 2002; Prista; Alves; Morgado, 1996).

### Tamanho

Foram medidos 10 comprimidos com auxílio de paquímetro, estabelecendo-se os valores em milímetros (Prista; Alves; Morgado, 1996).

### Dureza

Três comprimidos foram submetidos a pressão, em sentido diametral, através de durômetro (Nova Ética), até que estes viessem a quebrar, ou apresentar alguma fissura. Os resultados foram medidos em kgf (Farmacopéia..., 1988).

### Friabilidade

Vinte comprimidos, previamente pesados, foram submetidos a 100 rotações durante 5 minutos em friabilômetro (Nova Ética). Após este período os comprimidos foram pesados novamente e a massa perdida calculada com base na diferença das duas pesagens (Farmacopéia..., 1988).

### Peso médio

Foram pesados 20 comprimidos individualmente, em balança analítica (AG 200 – Gehaka). Com base nos valores obtidos foi calculado o peso médio, o coeficiente de variação percentual (CV%) e os limites superior e inferior (Farmacopéia..., 1988).

### Teste de Desintegração

Em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador (Nova Ética), foi colocado um comprimido e sobre esse depositado um disco. Como líquido de imersão foi utilizada água destilada mantida a 37 °C ( $\pm 1$  °C). O tempo de desintegração dos comprimidos foi registrado, cessando-se o movimento vertical ao final da desintegração de todos os comprimidos (Farmacopéia..., 1988).

### Doseamento

Foram pesados exatamente, cerca de 0,05g de nifedipina e dissolvidas em metanol, até se obter concentração igual a 0,05 mg/mL. Da mesma forma, foram utilizados 5 comprimidos, os quais foram dissolvidos em metanol até que se obtivesse a mesma concentração da solução padrão. As amostras foram analisadas em espectrofotômetro no comprimento de onda de 350 nm, utilizando-se metanol como branco. O procedimento foi realizado ao abrigo da luz (Farmacopéia..., 1988).

### Cromatografia em Camada Delgada

Foi utilizada placa de gel sílica 60 F<sub>254</sub> Merck® como fase estacionária. A fase móvel constituiu-se de uma mistura de acetato de etila:ciclohexano (1:1). Como solução visualizadora foi utilizada solução aquosa de subnitrito de bismuto, iodeto de potássio e ácido clorídrico, conforme o preconizado na F. Bras. IV (1996). A solução de referência foi preparada a partir de 0,06 g de nifedipina dissolvida em diclorometano, de modo a obter concentração de 1,2 mg/mL (Farmacopéia..., 1996).

Para o preparo das soluções das amostras foram utilizados três comprimidos, aos quais acrescentou-se 20 mL de hidróxido de sódio 0,1 M e 25 mL de diclorometano, sendo as soluções agitadas levemente por uma hora. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 2000 – 2500 rpm e o sobrenadante foi removido. Utilizou-se como amostra a camada transparente (Farmacopéia..., 1996).

Aplicou-se na placa cromatográfica a solução padrão, solução padrão misturada com cada uma das amostras e as amostras isoladas. Após o desen-

volvimento do cromatograma a placa foi observada sob luz ultravioleta (245 nm) e, em seguida, nebulizada com a solução visualizadora para nova observação sob luz UV. Este procedimento foi realizado ao abrigo da luz (Farmacopéia..., 1996).

### Teste de Dissolução

Para a verificação do percentual de dissolução dos comprimidos, foi empregado dissolutor (MOD299/6 – Nova Ética), sendo 500 mL de água destilada a 37 °C ( $\pm 0,5$  °C), utilizada como líquido de dissolução. As amostras foram colocadas dentro de cestas e submetidas a 50 rpm (23). O dissolutor foi protegido da luz, para não haver interferência por degradação da nifedipina. Foram retiradas alíquotas, da zona média em 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas, as quais foram filtradas e analisadas em espectrofotômetro (1700 – Metrolab) em comprimento de onda de 338 nm. Na 4ª hora também foi realizada leitura em 456 nm, para exclusão da interferência do excipiente (USP 24, 1999). A partir dos valores de absorbância foram calculadas as concentrações em comparação com os padrões e seus percentuais equivalentes.

Para o preparo dos padrões foram pesados exatamente, cerca de 50 mg de nifedipina, a qual foi solubilizada em 50 mL de mistura de acetonitrila:metanol (2:3), sendo o volume de 100 mL completado com água destilada (USP 24, 1999). Foram realizadas diluições a partir dessa de modo a obter a concentração de 0,04 mg/mL, equivalente a 100%. Como branco foi utilizada água.

## Resultados e Discussão

As duas amostras de comprimidos apresentaram uniformidade quanto à superfície, aparência, textura, cor e medida, uma vez que todos os comprimidos apresentaram superfície lisa e sem falhas (sem porosidade), de coloração rosa envelhecida, sendo o de referência um pouco mais alaranjado. Todos os comprimidos apresentaram o mesmo padrão de medidas, sendo o de referência igual a 6,1 mm por 2,7 mm, e os similares 7,2 mm por 2,9 mm.

Quanto à análise de resistência mecânica, os comprimidos apresentaram média de resistência ao esmagamento igual a 8,17 kgf e 4,00 kgf e perda por abrasão igual a 0,055% e 0,070%, referência e similar respectivamente. Para estas formas farmacêuticas, o valor mínimo aceitável para dureza é de 30 N, o equivalente a 3kgf, enquanto que para friabilidade aceita-se perda de 1,5%, no máximo (Farmacopéia..., 1988). Os comprimidos destas duas especialidades farmacêuticas possuem boa resistência ao esmagamento ou a pressão radial, ou seja, são pouco porosos, bem como apresentam grande resistência à abrasão de ação mecânica, sendo assim bastante resistentes à ruptura por golpes e fricção.

Os valores obtidos com o teste de peso médio dos comprimidos de referência e similar estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Valores obtidos a partir do Teste de Peso Médio.

	PM (g)	CV%	LS	LI
Comprimidos de Referência	0,0821	3,20%	0,0825	0,0759
Comprimidos Similares	0,1282	3,18%	0,1378	0,1186

Estes resultados determinam as mínimas divergências entre o peso do conteúdo e a grande homogeneidade, uma vez que o tolerado para variação percentual é de no máximo de 7,5% (Farmacopéia..., 1988). Nenhum comprimido atingiu os valores limites.

Com relação ao teste de desintegração, os comprimidos de nifedipina cumprem satisfatoriamente o teste (menos que 30 minutos) (Farmacopéia..., 1988), uma vez que a desintegração ocorreu em 10 minutos para comprimidos de referência e para os similares em 2 minutos.

Os comprimidos de nifedipina de liberação prolongada devem conter no mínimo 90% e no máximo 110%, (USP 24, 1999) da concentração do fármaco declarado pelo seu fabricante. As duas especialidades farmacêuticas foram submetidas ao teste de doseamento e através deste constatou-se que ambos estavam dentro destas determinações. Nos comprimidos de referência foi observado teor de 106,57% de nifedipina enquanto que no similar obteve-se 91,82%.

Comparando as manchas observadas e os Rf's obtidos através do desenvolvimento do cromatograma foi possível a identificação do fármaco nas duas especialidades farmacêuticas, bem como a sua pureza, uma vez que todas as amostras apresentaram apenas uma mancha de Rf 0,3 e de coloração azul escuro, que após aspersão da solução visualizadora, passou à alaranjada em fundo amarelo (Farmacopéia..., 1996).

Os comprimidos de nifedipina liberaram concentrações crescentes no período de 24 horas quando submetidos ao teste de dissolução (USP 24, 1999; Farmacopéia..., 1988). Os valores obtidos estão demonstrados na tabela 2 e figura 1.

Tabela 2 – Média das absorvâncias dos comprimidos de referência e similares e seus respectivos percentuais nominais em relação ao tempo.

Tempo	Abs R	% R	Abs S	% S
1 h	0,117	34,6154	0,069	20,4142
2 h	0,128	37,8698	0,081	23,9645
4 h	0,132	39,0533	0,074	21,8935
6 h	0,137	40,5325	0,072	21,3018
8 h	0,144	42,6036	0,081	23,9645
12 h	0,144	42,6036	0,083	24,5562
24 h	0,206	60,9467	0,155	45,8580

Legenda: Abs= absorvância R= referência S= similares

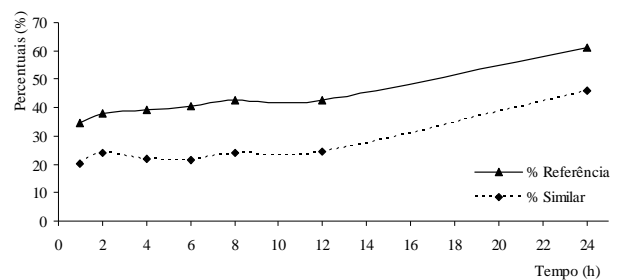


Figura 1 – Percentual de nifedipina liberada pelos comprimidos de referência e similares em função do tempo.

Não existe monografia específica para a análise de comprimidos de liberação controlada na F. Bras. IV, sendo desta forma necessária a adaptação da metodologia preconizada pela USP 24 à realidade de nossos laboratórios.

A avaliação dos resultados obtidos pelo teste de dissolução demonstrou a crescente concentração obtida em função do tempo. Porém, devido à adap-



tação da técnica, os percentuais diferiram um pouco do preconizado pela USP 24 (tabela 3). Mas através da realização do doseamento observou-se que as concentrações do fármaco de ambas as especialidades farmacêuticas encontram-se dentro das variações permitidas, com base no especificado pelo fabricante.

A partir dos valores obtidos no teste de dissolução calcularam-se os fatores de dissimilaridade ( $F_1$ ) e de similaridade ( $F_2$ ), os quais são parâmetros utilizados para verificação da equivalência entre dois produtos. Os resultados alcançados a partir destes foram iguais a 38,90 e 17,80, respectivamente. Desta forma demonstra-se que não se trata de formas farmacêuticas intercambiáveis uma vez que  $F_1$  deve apresentar-se entre 0 – 15 e o  $F_2$  entre 50 – 100.

Tabela 3 – Parâmetros seguidos para a realização do teste de dissolução preconizados pela USP 24.

<i>Tempo</i>	<i>Quantidade dissolvida</i>
4h	Entre 5% a 17%
12h	Entre 43% a 80%
24h	Não menos que 80%

## Conclusão

Gomas naturais são materiais poliméricos biodegradáveis, que podem ser quimicamente modificados e, podem ser úteis para sistema de liberação controlada de fármacos. As gomas naturais são atóxicas, livremente disponíveis e de menor custo. Além disso, a hidroxipropilmetilcelulose, matriz gelificante utilizada, demonstrou-se de grande utilidade para formulações de liberação controlada, uma vez que foi possível a observação desta liberação em forma crescente de percentual de concentração do fármaco em função do tempo. As especialidades farmacêuticas avaliadas satisfizeram os testes de controle de qualidade realizados. Porém, devido a falta de uma técnica apropriada e necessidade de adaptação da recomendada pela USP 24, os resultados obtidos no teste de dissolução dos medicamentos podem não se tratar de uma estimativa real, mas denota-se que há diferença entre os percentuais dis-

solvidos de nifedipina para as formulações de referência e similar, sendo que o primeiro libera maior percentual, e, a partir dos resultados obtidos pelo fator de dissimilaridade e similaridade pode-se dizer que não são medicamentos bioequivalentes, ou seja, não são intercambiáveis.

## Agradecimentos

Às indústrias químicas farmacêuticas Shering-Plough S.A., na pessoa de Adriana Yamaguchi, e à AstraZeneca, na pessoa de Maria Regina V. Santos pelo material de sufrágio fornecido para o enriquecimento da revisão bibliográfica deste.

## Referências

- AÏACHE, J. M.; DEVISSAGUET, J.; GUYOT-HERMANN, A. M. *Biofarmacia*. 2. ed. México: El Manual Moderno México, 1982. p. 276-319.
- BHARDWAJ, Tilak R. et al. Natural gums and modified natural as sustained-release carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. [s. l.] v. 26, n. 10, p. 1.025-1.038, 2000.
- BURI, Pierre; DOELKER, Eric. Disponibilidade dos princípios activos no organismo, a partir das formas farmacêuticas destinadas à administração por via oral. In: LEBLANC, Pierre-Paul et al. *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Lisboa: Piaget, 1997. p. 76-91.
- CHIAO, Charles S. L.; ROBINSON, Joseph R. Sistemas de liberación sostenida de drogas. In: GENARO, A. R. (Org.). *Remington: farmacia*. 19. ed. Buenos Aires: Panamericana, 1999. p. 2.535-2.559. 2 v.
- COLLETT, John; MORETIN, Chris. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, Michael E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 298-313.
- EVANGELISTA, R. C. Formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada (prolongada). *Fármacos e medicamentos*. São Paulo. 2000. p. 14-21. v. 2.

- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I.
- FERREIRA, Anderson de Oliveira. Controle de qualidade na farmácia magistral In: \_\_\_\_\_. *Guia prático da farmácia magistral*. Juiz de Fora, 2002. p. 16-86.
- FRANZ, Donald N. Drogas cardiovasculares. In: GENNARO, Alfonso R. (Org.). *Remington: farmacia*. 19. ed. Buenos Aires: Panamericana, 1999. p. 1.412-1.455. 2 v.
- GUPTA, Piyush; VERMANI, Kavita; GARG, Sanjay. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *DDT*, [s.l.], v. 7, n. 10, p. 569-579, maio 2000.
- HAIDER, Mohamed; MEGEED, Zaki; GHANDEHARI, Hamidreza. Genetically engineered polymers: status and prospects for controlled release. *Journal of Controlled Release*, [s.l.], v. 95, p. 1-26, 2004.
- KATORI, Noriko; AOYAGI, Nobuo; KOJIMA, Shigeo. Mass variation tests for coating tablets and hard capsule: rational application of mass variation tests. *Pharmaceutical Society of Japan*, [s.l.], v. 50, n. 9, p. 1.175-1.180, 2002.
- KIIL, Soren; DAM-JOHANSEN, Kim. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. *Journal of Controlled Release*, [s.l.], v. 90, p. 1-21, 2003.
- KIKUCHI, Akihiko; OKANO, Teruo. Pulsatile drug release control using hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, [s.l.], v. 54, p. 53-77, 2001.
- KIM, H.; BURGESS, D. J. Effect of drug stability on the analysis of release data from controlled release microspheres. *Journal of Microencapsulation*, [s.l.], v. 19, n. 5, p. 631-640, 2002.
- KOROLKOVAS, Andrejus. *Dicionário terapêutica guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 8.15-8.17.
- KUMAR, Majeti N. V. Ravi. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. *J Pharm Pharmaceut Sci*, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 234-258, 2000.
- LOPES, J. L.C. Cromatografia em camada delgada. In: COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P.; *Introdução à métodos cromatográficos*. 7. ed. Campinas: Ed. da Unicamp, 1997.
- MANTRIPRAGADA, Sankaram. A lipid based depot (DepoFoam® technology) for sustained release drug delivery. *Progress in Lipid Research*, [s.l.], v. 41, p. 392-406, 2002.
- MIOTTO Júnior, Sérgio; ADAMS, Andrés Inês Horn. Avaliação de cápsulas de Nifedipino manipuladas, em farmácias de Passo Fundo (RS). *Infarma*, [s.l.], v. 16, n. 1-2, p. 68-72, jan./fev. 2004.
- MÜLLER, Rainer H.; MÄDER, Karsten; GOHLA, Sven. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, [s.l.], v. 50, p. 161-177, 2000.
- PARFITT, Kathleen (Ed.). *Martindale. The Complete Drug Reference*. 32 ed. London: Pharmaceutical, 1999. p. 916-922.
- PRISTA, L. Nogueira; ALVES, A. Correia; MORGADO, Rui. *Tecnologia farmacêutica*. 4. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1996. p. 2.025-2.054. V. 3.
- RABASCO, Antonio M. Novas formas de administración de medicamentos. In: VILAJATO, Jose Luis (Ed.). *Tecnología farmacêutica: formas farmacêuticas*. Madri: Sintesis, 1997. p. 379-445. V. 2.
- RINGQVIST, Ann et al. Atomic force microscopy analysis and confocal Raman microimaging of coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, [s.l.], v. 267, p. 35-47, 2003.
- USP 24 – *United States Pharmacopoeia & National Formulary*. 24. ed. Philadelphia: National Publishing, 1999.