

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VOLNEI JOSÉ TONDO FILHO

**DESENVOLVIMENTO DE MINICOMPRIMIDOS GASTRO-
RESISTENTES CONTENDO OMEPRAZOL**

Curitiba
2011

VOLNEI JOSÉ TONDO FILHO

**DESENVOLVIMENTO DE MINICOMPRIMIDOS GASTRO-
RESISTENTES CONTENDO OMEPRAZOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andrezza

**CURITIBA
2011**

Tondo Filho, Volnei José

Desenvolvimento de minicomprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol / Volnei José Tondo Filho - Curitiba, 2011.

116 f. : il.;30cm.

Orientador: Itamar Francisco Andreazza

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de insumos, Medicamentos e Correlatos

1.Omeprazol. 2. Minicomprimidos. 3. Compressão direta. 4. Liberação pH dependente

I. Andreazzal, Itamar Francisco. II. Título. III. Universidade Federal do Paraná.

CDD 615.1

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de realizar mais um sonho e por ter conhecido pessoas maravilhosas durante esta caminhada.

A Universidade Federal do Paraná e o Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Itamar Francisco Andreazza pela oportunidade, apoio, paciência e confiança depositada para a realização deste trabalho.

A Professora Dra. Mayumi E. O. Sato pelo convívio, conversas, amizade e todo apoio e incentivo na realização deste trabalho.

A Indústria Farmacêutica Prati & Donaduzzi e seus colaboradores por ter possibilitado o uso dos equipamentos que foi de fundamental importância para a realização deste trabalho.

Aos técnicos e funcionários de todos os laboratórios e departamentos, nos quais eu passei para a execução deste trabalho, quero expressar minha gratidão.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização deste trabalho.

EM ESPECIAL:

A minha mãe Maria, pelo carinho, amor, conselhos e palavras de motivação em todos os momentos vividos em mais esta etapa da minha vida.

A minha noiva Sheila, que sempre esteve ao meu lado, por todo amor, carinho e companheirismo recebidos.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar um sistema multiparticulado de liberação modificada, composto por minicomprimidos revestidos com polímero de liberação pH-dependente, tendo como fármaco modelo o omeprazol. O omeprazol é o fármaco mais utilizado no tratamento de distúrbios ácido-pépticos e quando administrado por via oral deve ser liberado rapidamente nas porções iniciais do intestino. Com esta finalidade tem se desenvolvido sistemas multiparticulados, na forma de cápsulas de gelatina dura ou comprimidos, onde o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais de liberação, sob a forma de grânulos, péletes ou minicomprimidos. Estes sistemas após administrados são rapidamente desintegrados distribuindo seu conteúdo uniformemente pelo trato gastrointestinal. As formulações desenvolvidas apresentaram boa capacidade de escoamento e compactação gerando minicomprimidos de boa qualidade. Os minicomprimidos desenvolvidos foram revestidos em leito fluidizado com hidroxipropilmetilcelulose/Eudragit[®] L30D-55 e acondicionados em cápsulas gelatinosas duras, cujo perfil de dissolução demonstrou um bom controle na liberação do fármaco por parte do polímero nas condições avaliadas. A formulação contendo lactose como diluente e revestidos ao nível de 12% de polímero demonstrou semelhança com o medicamento referência e comportamento cinético de ordem zero.

Palavras-chave: Omeprazol. Minicomprimidos. Compressão direta. Liberação pH dependente.

ABSTRACT

It was the aim of this work to develop and evaluate a multi-particulate modified release system of omeprazole minitables coated with a pH-dependent release polymer. The omeprazole is a drug more used to treat peptic-acid disorders when administered orally should be released quickly at the initial portions on the intestine. So, multi particulate systems in the form of hard gelatin capsules or tablets has been developed to assure this condition, where the drug is divided into several release functional subunits in the form of granules, pellets or minitables. After administered, these systems quickly disintegrated, distributing the drug content across the gastrointestinal tract. The developed formulations showed good flowing and compaction capacity, leading to mini tablets of good quality. The developed minitables were coated in a fluidized bed with hydroxypropylmethylcellulose /Eudragit® L30D55 and packed in hard gelatin capsules, whose dissolution profile showed a good drug release from the polymer under the conditions evaluated. The formulation containing lactose as diluent and coated with 12 % polymer showed similarity to the reference drug and a zero-order kinetic behavior.

Keywords: Omeprazole; Minitables. Direct compression. pH-dependent release.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	ANTAGONISTAS RECEPTORES H ₂	24
FIGURA 2 -	INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS.....	25
FIGURA 3 -	CONVERSÃO DO FÁRMACO OMEPRAZOL EM UMA SULFENAMIDA NOS CANALÍCULOS ÁCIDOS DA CÉLULA PARIETAL.....	27
FIGURA 4 -	MINICOMPRIADOS COMPACTADOS (A) E ENCAPSULADOS (B).....	32
FIGURA 5 -	ESTRUTURA GERAL DOS POLIMETACRILATOS.....	36
FIGURA 6 -	CURVA DSC DO OMP- SQR – OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 ° C.MIN ⁻¹).....	55
FIGURA 7 -	CURVA TG – SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 mL.min ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	56
FIGURA 8 -	CURVA DSC DO OMP, LS E MISTURA BINÁRIA LS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 ° C.MIN ⁻¹).....	57
FIGURA 9 -	CURVA TG DO OMP, LS E MISTURA BINÁRIA LS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 ° C.MIN ⁻¹).....	58
FIGURA 10 -	CURVA DSC DO OMP, CMC E MISTURA BINÁRIA CMC: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 ° C.MIN ⁻¹).....	59
FIGURA 11 -	CURVA TG – OMP; CMC E MISTURA BINÁRIA CMC:OMP OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 mL.min ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	60
FIGURA 12 -	CURVA DSC DO OMP, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 ° C.MIN ⁻¹).....	61

FIGURA 13 -	CURVA TG – OMP; GAS E MISTURA BINÁRIA OMP:GAS OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	62
FIGURA 14 -	CURVA DSC DO OMP, EST E MISTURA BINÁRIA OMP: EST OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	63
FIGURA 15 -	CURVA TG – OMP; EST E MISTURA BINÁRIA OMP:EST OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	64
FIGURA 16 -	CURVA DSC DO OMP, CM E MISTURA BINÁRIA OMP:CM EM OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	65
FIGURA 17 -	CURVA TG – OMP; CM E MISTURA BINÁRIA OMP:CM OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	66
FIGURA 18 -	CURVA DSC DO OMP, DS E MISTURA BINÁRIA OMP: DS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	67
FIGURA 19 -	CURVA TG – OMP; DS E MISTURA BINÁRIA OMP:DS OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	68
FIGURA 20 -	CURVA TG – OMP; DS E MISTURA BINÁRIA OMP:DS OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	69
FIGURA 21 -	CURVA TG – OMP; EUDRAGIT [®] E MISTURA BINÁRIA OMP: EUDRAGIT [®] OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	70
FIGURA 22 -	CURVA DSC DO HPMC, OMP E MISTURA BINÁRIA OMP: HPMC OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	71

FIGURA 23 -	CURVA TG – OMP; HPMC E MISTURA BINÁRIA OMP:HPMC OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN ⁻¹).....	72
FIGURA 24 -	CURVA DSC DO OMP, OVH E MISTURA BINÁRIA OMP: OVH OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	73
FIGURA 25 -	CURVA TG DO OMP, OVH E MISTURA BINÁRIA OMP: OVH OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	74
FIGURA 26 -	CURVA DSC DO OMP, LSS E MISTURA BINÁRIA OMP: LSS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	75
FIGURA 27 -	CURVA TG DO OMP, LSS E MISTURA BINÁRIA OMP: LSS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N ₂ (50 ML.MIN ⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN ⁻¹).....	76
FIGURA 28 -	CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO PADRÃO DE OMEPRAZOL.....	77
FIGURA 29 -	CROMATOGRAMAS DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO ÁCIDO.....	78
FIGURA 30 -	CROMATOGRAMAS DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO OXIDATIVO.....	79
FIGURA 31 -	CROMATOGRAMA DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO BÁSICO.....	80
FIGURA 32 -	CROMATOGRAMA DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM TEMPERATURA.....	81
FIGURA 33 -	CROMATOGRAMA DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM LUZ ULTRAVIOLETA.....	82
FIGURA 34 -	CROMATOGRAMA DA MISTURA BINÁRIA OMP:EUDRAGIT® EXPOSTA À 60 °C POR 3 MESES.....	83
FIGURA 35 -	CROMATOGRAMA DA MISTURA BINÁRIA OMP:EST EXPOSTA À 60 °C POR 3 MESES.....	83
FIGURA 36 -	CROMATOGRAMA DO OMP E DEMAIS MISTURAS BINÁRIAS EXPOSTAS À 60 °C POR 3 MESES.....	84

FIGURA 37 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DO OMP.....	85
FIGURA 38 -	MINICOMPRI­MIDOS NÃO REVESTIDOS.....	89
FIGURA 39 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA % DE OMEPRAZOL LIBERADO EM MEIO ÁCIDO NOS VÁRIOS NÍVEIS DE REVESTIMENTO.....	90
FIGURA 40 -	MINICOMPRI­MIDOS REVESTIDOS.....	92
FIGURA 41 -	MINICOMPRI­MIDOS ENCAPSULADOS.....	92
FIGURA 42 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA....	93
FIGURA 43 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES A, A1 E A2.....	95
FIGURA 44 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES B, B1 E B2.....	96
FIGURA 45 -	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES A1, A2, B1, B2 E MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.....	97

LISTA DE QUADROS E TABELAS

QUADRO 1 -	POLÍMEROS pH-DEPENDENTES E SEU pH DE LIBERAÇÃO.....	35
QUADRO 2 -	SISTEMA GRADIENTE DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO.....	43
TABELA 1 -	FORMULAÇÃO DOS NÚCLEOS DOS MINICOMPRI­MIDOS DE OMEPRAZOL.....	45
TABELA 2 -	REVESTIMENTO FUNCIONAL DOS MINICOMPRI­MIDOS DE OMEPRAZOL.....	50
TABELA 3 -	RESULTADO DA ANÁLISE DA MATÉRIA-PRIMA DE OMEPRAZOL.....	54
TABELA 4 -	RESULTADO OBTIDO NA DEGRADAÇÃO ÁCIDA DO OMEPRAZOL.....	78

TABELA 5 -	RESULTADO OBTIDO DURANTE A DEGRADAÇÃO OXIDATIVA DO OMEPRAZOL.....	79
TABELA 6 -	RESULTADO OBTIDO DURANTE A DEGRADAÇÃO EM MEIO BÁSICO DO OMEPRAZOL.....	80
TABELA 7 -	RESULTADO OBTIDO DURANTE DEGRADAÇÃO EM LUZ UV.....	82
TABELA 8 -	RESULTADOS DOS TESTES DE ANÁLISES TECNOLÓGICAS DAS FORMULAÇÕES A E B.....	86
TABELA 9 -	AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIADOS NÃO REVESTIDOS CONTENDO OMEPRAZOL OBTIDO POR COMPRESSÃO DIRETA.....	89
TABELA 10 -	RESULTADO DE TEOR E PESO MÉDIO DOS MINICOMPRIADOS DE OMEPRAZOL REVESTIDOS..	91
TABELA 11 -	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.....	93
TABELA 12 -	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES A, A1 E A2.....	95
TABELA 13 -	VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES B, B1 E B2.....	96
TABELA 14 -	RESULTADO DE DETERMINAÇÃO DE f_1 , f_2 E TIPO DE DISSOLUÇÃO PARA AS CÁPSULAS CONTENDO OS MINICOMPRIADOS EM COMPARAÇÃO COM O REFERÊNCIA.....	98
TABELA 15 -	VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%).....	98
TABELA 16 -	TABELA ANOVA PARA VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%) EM COMPARAÇÃO COM O REFERÊNCIA.....	99
TABELA 17 -	APLICAÇÃO DOS DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS NOS MINICOMPRIADOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO OMEPRAZOL, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R^2).....	100

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1 -	TANGENTE DO ÂNGULO DE REPOUSO.....	46
EQUAÇÃO 2 -	ÂNGULO DE REPOUSO.....	46
EQUAÇÃO 3 -	DENSIDADE APARENTE.....	46
EQUAÇÃO 4 -	DENSIDADE COMPACTADA.....	46
EQUAÇÃO 5 -	FATOR DE HAUSNER.....	47
EQUAÇÃO 6 -	ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE.....	47
EQUAÇÃO 7 -	OMEPRAZOL LIBERADO MEIO ÁCIDO.....	50
EQUAÇÃO 8 -	CINÉTICA DE ORDEM ZERO.....	53
EQUAÇÃO 9 -	CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM.....	53
EQUAÇÃO 10 -	CINÉTICA DE HIGUCHI.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	- Análise de variância
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	- Área sob a curva
CAP	- Celulose acetato ftalato
CAT	- Celulose acetato trimetilato
CD	- Compressão Direta
CLAE	- Cromatografia líquida de alta eficiência
CM	- Carbonato de magnésio
CMC	- Celulose microcristalina
DS	- Dióxido de silício
DSC	- Differential Scanning Calorimetry
DRGE	- Doença do refluxo gastroesofágico
ED	- Eficiência de dissolução
EST	- Estearato de magnésio
FDA	- Food and drug administration
FFSO	- Formas farmacêuticas sólidas orais

FH	- Fator hausner
GAS	- Glicolato de amido sódico
HP	- <i>Helicobacter pylori</i>
HPMC	- Hidropropilmetilcelulose
HPMCP	- Hdroxipropilmetilcelulose ftalato
IC	- Índice de compressibilidade
ICH	- International Conference on Harmonisation
LS	- Lacstose spray dried
EST	- Estearato de magnésio
LSS	- Lauril sulfato de sódio
MC	- Minicomprimidos
OMP	- Omeprazol
OVH	- Óleo vegetal hidrogenado
PVAP	- polivinil acetato ftalato
TG	- Termogravimetria
TGI	- Trato gastrintestinal
UV	- Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo Geral.....	20
2.2	Objetivos Específicos.....	20
3	REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1	Doenças ácido-pépticas.....	21
3.1.1	Doença do refluxo gastroesofágico.....	21
3.1.2	Úlceras pépticas.....	22
3.2	Fármacos utilizados no tratamento de doenças ácido-pépticas.....	22
3.2.1	Antagonistas dos receptores H ₂	23
3.2.2	Antiácidos.....	24
3.2.3	Inibidores da bomba prótons.....	24
3.2.3.1	Omeprazol.....	25
3.3	Formas farmacêuticas sólidas orais.....	28
3.3.1	Multiparticulados.....	29
3.4	Revestimento de FFSOL.....	33
3.4.1	Revestimento entérico.....	34
3.5	Estudos de pré-formulação.....	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	39
4.1	Materiais.....	39
4.1.1	Reagentes.....	39
4.1.2	Matérias-primas.....	40
4.2	Métodos.....	40
4.2.1	Avaliação da qualidade do Omeprazol.....	40
4.2.2	Estudo de pré-formulação.....	41
4.2.2.1	Determinação do tamanho de partícula do OMP.....	41
4.2.2.2	Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente.....	41
4.2.2.2.1	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	41
4.2.2.2.2	Análise termogravimétrica (TG).....	42
4.2.2.2.3	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).....	42
4.2.2.2.3.1	Avaliação da performance analítica do método de pureza cromatográfica.....	42
4.2.2.2.3.2	Avaliação da incompatibilidade por CLAE.....	44
4.2.3	Desenvolvimento de minicomprimidos.....	44
4.2.3.1	Preparo minicomprimidos de omeprazol.....	44
4.2.4	Ensaio tecnológicos.....	45
4.2.4.1	Determinação do ângulo de repouso.....	45
4.2.4.2	Determinação da densidade aparente (d ₀) e compactada (d _c).....	46

4.2.4.3	Determinação do Fator de Hausner e Índice de Compressibilidade.....	47
4.2.5	Avaliação da qualidade dos núcleos dos minicomprimidos desenvolvidos.....	47
4.2.5.1	Determinação da Dureza.....	47
4.2.5.2	Determinação da Friabilidade.....	48
4.2.5.3	Determinação das dimensões.....	48
4.2.5.4	Determinação da variação de peso.....	48
4.2.5.5	Determinação do teor de Omeprazol.....	49
4.2.6	Revestimento dos minicomprimidos em leite fluidizado.....	49
4.2.7	Determinação do teor de omeprazol nos minicomprimidos revestidos.....	50
4.2.8	Preparo da forma farmacêutica multiparticulada.....	51
4.2.9	Perfil Dissolução das formas farmacêuticas multiparticuladas.	51
4.2.9.1	Comparação do perfil dissolução dos medicamentos.....	52
4.2.10	Estudo de cinética de liberação do omeprazol.....	53
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
5.1	Análise da matéria-prima utilizada.....	54
5.2	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e excipientes farmacêuticos.....	54
5.2.1	Avaliação do comportamento térmico do Omeprazol.....	54
5.2.2	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e lactose <i>spray dried</i> (LS).....	56
5.2.3	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e celulose microcristalina.....	58
5.2.4	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e glicolato de amido sódico.....	60
5.2.5	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e estearato de magnésio.....	62
5.2.6	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e o carbonato de magnésio.....	64
5.2.7	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e dióxido de silício coloidal.....	66
5.2.8	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Eudragit® L 30 D55.....	68
5.2.9	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Hidroxipropilmetilcelulose.....	71
5.2.10	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e óleo vegetal hidrogenado.....	73
5.2.11	Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Lauril Sulfato de Sódio.....	74
5.3	Performance do método de Pureza Cromatográfica.....	76
5.3.1	Degradação Forçada em meio ácido.....	77
5.3.2	Degradação Forçada em meio oxidativo.....	78

5.3.3	Degradação Forçada em meio básico.....	79
5.3.4	Degradação Forçada sob aquecimento.....	81
5.3.5	Degradação Forçada em luz ultravioleta.....	81
5.4	Aplicação do método de pureza cromatográfica no estudo de incompatibilidades.....	83
5.5	Resultados dos ensaios tecnológicos.....	85
5.5.1	Determinação do tamanho de partícula do omeprazol.....	85
5.5.2	Determinação da densidade aparente e compactada.....	86
5.5.3	Determinação do fator de Hausner (FH).....	87
5.5.4	Determinação do Índice de Compressibilidade (IC).....	87
5.5.5	Ângulo de repouso (AR).....	88
5.6	Caracterização dos minicomprimidos sem revestimento.....	88
5.7	Nível mínimo eficaz de revestimento entérico.....	90
5.7.1	Caracterização dos minicomprimidos revestidos.....	91
5.8	Perfil de dissolução.....	92
5.8.1	Perfil de dissolução dos medicamentos de referência.....	92
5.8.2	Perfil de dissolução das formulações desenvolvidas.....	94
5.9	Comparação dos perfis de dissolução.....	97
5.10	Cinética para análise da liberação <i>in vitro</i> de omeprazol.....	100
6	CONCLUSÕES	102
7	REFERÊNCIAS	104

1 INTRODUÇÃO

O omeprazol, pertencente a classe dos antiulcerosos, foi o segundo medicamento de maior comercialização no Brasil no ano de 2010. Os medicamentos pertencentes a essa classe estão em 2º lugar em vendas no mundo por classe terapêutica (IMS HEALTH, 2010).

É indicado para o tratamento de desordens ácido-pépticas, aprovado para terapia de úlcera duodenal, refluxo gastroesofágico e condições hipersecretantes como síndrome de Zollinger-Ellison e em associações com antibióticos na erradicação de *Helicobacter pylori* (HOOVER, 2005; HOOGERWERF; PASRICHA, 2006). Trata-se de um pró-fármaco, pertencente a classe dos inibidores da bomba de prótons que após absorvido, difunde-se para as células parietais do estômago e acumula-se nos canálculos secretores ácidos. Ali, ele é ativado através da formação de uma sulfenamida tetracíclica aprisionando-o e impedindo seu retorno através da membrana canalicular. Esta forma ativada, então se liga covalentemente com os grupos sulfidríla de cisteínas na H⁺, K⁺ - ATPase, inativando irreversivelmente a enzima (BRUNTON, 2008).

É um fármaco demasiadamente complexo para o desenvolvimento de formas farmacêuticas por apresentar fotosensibilidade e instabilidade em soluções ácidas, básicas, além de ser sensível ao calor e umidade. Um estudo bem delineado de pré-formulação deve ser realizado a fim de evitar surgimento de produtos de degradação durante o prazo de validade estabelecido para a forma farmacêutica. (MATHEW; DAS GUPTA; BAILEY, 1995; KARLJIKOVIC-RAJIC; NOVOVIC; MARINKOVIC; AGBABA; 2003; RIEDEL; LEOPOLD, 2005).

No mercado nacional, o omeprazol encontra-se disponível comercialmente em 47 especialidades farmacêuticas, sendo que 39 são compostas de cápsulas contendo microgrânulos esféricos gastro-resistentes. Também são encontradas 7 especialidades na forma de injetáveis sendo que o fármaco encontra-se na forma de sal sódico e 1 na forma de comprimidos contendo microgrânulos esféricos revestidos (KOROLKOVAS, 2010; ANVISA).

No entanto, formas farmacêuticas sólidas orais monolíticas, aqueles cuja dose não está dividida e que apresentam uma única unidade funcional de liberação, como comprimidos revestidos, apresentam desvantagens biofarmacêuticas como

distribuição não uniforme ao longo do trato gastrointestinal, menor taxa de dissolução e biodisponibilidade e maior risco tóxico ou de ineficácia por um possível rompimento do filme polimérico (GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; CHARMAN, CHARMAN, 2002).

Devido a isso, outras formas farmacêuticas vêm sendo desenvolvidas para melhorar a distribuição, absorção e biodisponibilidade de fármacos, principalmente daqueles ácido-lábeis. Uma das formas mais estudadas e com grande número de técnicas de preparação descritas na literatura são as formas multiparticuladas (GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; AMORIM, FERREIRA; 2001).

Segundo Beckert e colaboradores (1996), formas multiparticuladas são aquelas que apresentam o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, permitindo uma rápida e uniforme distribuição por toda superfície do intestino, proporcionando menor variação na absorção e menor irritação local. O esvaziamento gástrico de unidades componentes do sistema é praticamente tão rápido quanto o esvaziamento gástrico de líquidos, ocorrendo em poucos minutos independentemente da alimentação, reduzindo consideravelmente a possibilidade de degradação ácida (SUGITO *et al*, 1992; CLARKE, NEWTON, SHORT, 1993).

Os representantes mais conhecidos desse sistema são os grânulos comuns, microgrânulos esféricos, os minicomprimidos e as micropartículas/nanopartículas. A obtenção de péletes se dá por meio do revestimento de núcleos inertes (compostos de açúcar e amido ou celulose) com uma solução ou suspensão do fármaco associado a um agente aglutinante, ou por extrusão/esferonização. Ambas as técnicas exigem várias etapas de processamento, utilização de solventes orgânicos, apresentam dificuldade na transposição de escala e submetem o fármaco a condições de umidade e aquecimento, sendo então o processo desaconselhado para fármacos sensíveis. Além disso, obtém-se uma grande variabilidade de formas e tamanhos no mesmo lote e entre lotes (HICKS; FREESE, 1989; VERVAET; BAERT; REMON; 1995; GANDHI; CHAMAN; PANCHAGNULA, 1999; GHEBRE-SELLASSIE; KNOCH, 2002).

Os minicomprimidos, comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm, apresentam fácil transposição de escala, elevado rendimento e como principal vantagem uma reduzida variabilidade lote a lote na forma e perfil de liberação do fármaco. A compressão direta é a técnica de escolha para fármacos termolábeis e sensíveis à umidade, pois há eliminação da etapa de granulação e secagem,

aumentando a estabilidade das formulações que contenham esses fármacos (LENNARTZ; MIELCK, 2000; JIVRAJ *et al.*, 2000; ALDERBON, 2002).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver e avaliar um sistema multiparticulado de liberação modificada, composto por minicomprimidos, utilizando a técnica de compressão direta, e revestidos com polímero de liberação pH-dependente, tendo como fármaco modelo o Omeprazol.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar as propriedades físico-químicas do fármaco utilizado;
- Realizar estudo de compatibilidade fármaco/excipiente, utilizando as técnicas termoanalíticas, para seleção dos excipiente empregados nas formulações;
- Avaliar a performance analítica do método de pureza cromatográfica ;
- Avaliar as características tecnológicas da mistura de pós empregadas no desenvolvimento dos minicomprimidos;
- Desenvolver minicomprimidos de omeprazol em escala laboratorial;
- Proceder o revestimento dos minicomprimidos com polímero pH-dependente, utilizando derivado do ácido metacrílico;
- Avaliar da qualidade dos minicomprimidos desenvolvidos;
- Realizar ensaios de dissolução das formulações desenvolvidas e do medicamento de referência ;
- Determinar a cinética de dissolução do fármaco nos sistemas multiparticulados desenvolvidos e no medicamento referência;

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Doenças ácido-pépticas

As doenças ácido-pépticas afetam milhões de pessoas em todo o mundo, e têm sido uma das causas importantes de mortalidade na população. Essas doenças são transtornos nos quais o ácido gástrico e a pepsina, necessárias para o organismo durante o processo digestivo, provocam lesão nas mucosas do trato gastrointestinal quando as barreiras de proteção estão prejudicadas. A doença do refluxo gastroesofágico e a úlcera péptica são os dois principais distúrbios que afetam o trato gastrointestinal (BRUNTON, 2008).

3.1.1 Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das afecções mais freqüentes na prática médica, sendo a afecção orgânica mais comum do tubo digestivo, aproximadamente 10 % da população são acometidas por seus sintomas. A DRGE é definida como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes a ele, acarretando um espectro variável de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais (MORAES *et. al.*, 2002).

Os sintomas habitualmente provocados pela DRGE localizam-se no trato gastrointestinal (TGI) e os comumente relatados são pirose e regurgitação (sintomas típicos). Porém, mais de 50% dos pacientes com esofagite sofrem de outros sintomas, tais como laringite, rouquidão, tosse crônica, asma ou dor no peito de origem não-cardíaca. Uma parcela de pacientes com DRGE tem esofagite comprovada, caracterizada por alterações histopatológicas da mucosa esofágica (LOCKE *et. al.*, 1997; CHINZON *et al.*, 2003).

O diagnóstico da DRGE é realizado através de cuidadosa anamnese seguida de exames subsidiários como endoscopia digestiva alta, exame radiológico

contrastado do esôfago, cintilografia, manometria e pHmetria de 24 horas (SPENCER, 1969; LOCKE *et. al.*, 1997; CHINZON *et. al.*, 2003).

3.1.2 Úlceras pépticas

A etiologia da úlcera péptica ainda é desconhecida, apresenta em geral evolução crônica, caracteriza-se pela perda circunscrita de tecido em regiões do trato digestivo capazes de entrar em contato com a secreção ácida do estômago. A fisiopatologia da úlcera péptica é melhor visualizado como um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, óxido nítrico e outros peptídeos e fatores de crescimento) e fatores prejudiciais (ácido e pepsina) (BRUNTON, 2008).

Por não atingirem a submucosa, diferentemente das erosões, não deixam cicatrizes após sua cura. A identificação e isolamento do *Helicobacter pylori* (HP) proporcionou um enorme desenvolvimento nos conhecimentos acerca da úlcera péptica. A infecção gástrica pelo HP é responsável por mais de 95% dos casos de úlcera duodenal e 80% dos portadores de úlcera gástrica (MARSHALL; WARREN, 1984; MÉGRAUD, 1993).

A infecção por HP induz uma hipersecreção estomacal por meio da inibição das células produtoras de somatostatina, provocando assim um aumento da liberação de gastrina pelas células G do antro gástrico e uma redução do bicarbonato duodenal. Como consequência desta maior oferta de ácido ao duodeno, haverá o favorecimento do desenvolvimento de úlceras duodenais (EL-OMAR, 1995; BRUNTON, 2008).

3.2 Fármacos utilizados no tratamento de doenças ácido-pépticas

Atualmente o tratamento e a prevenção destas doenças são realizadas diminuindo o nível de acidez gástrica ou por reforçar a protecção das mucosas. A

apreciação que um agente infeccioso, *Helicobacter pylori*, desempenha um papel essencial na patogênese da doenças, sendo que a maioria das úlceras são secundárias à sua infecção, logo sua erradicação é fundamental para a melhora da sintomatologia dolorosa, a cicatrização da cratera ulcerosa, a prevenção das recidivas e das complicações. A estratégia hoje utilizada consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba protônica, associado a dois antibacterianos (LABENZ, 2000; MALFERTHEINER *et al.*, 2002).

Os medicamentos utilizados atualmente no tratamento de úlceras gástricas são os antiácidos, os inibidores da bomba de prótons e os antagonistas de receptor H₂ (RANG; DALE; RITTER, 2004).

3.2.1 Antagonistas dos receptores H₂

Os antagonistas dos receptores H₂ foram os primeiros medicamentos realmente eficazes para o tratamento de doenças ácido-pépticas, tornando-se popular na década de 70 por meio de seu longo histórico de segurança e eficácia. Cada vez mais, os inibidores prótons estão substituindo os antagonistas dos receptores H₂ na prática clínica (RANG; DALE; RITTER, 2004).

Os antagonistas dos receptores H₂ inibem a produção de ácido por competir reversivelmente com a histamina pela ligação aos receptores H₂ na membrana basolateral das células parietais. São quatro agentes atualmente aprovados para uso: cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina (BRUNTON, 2008).

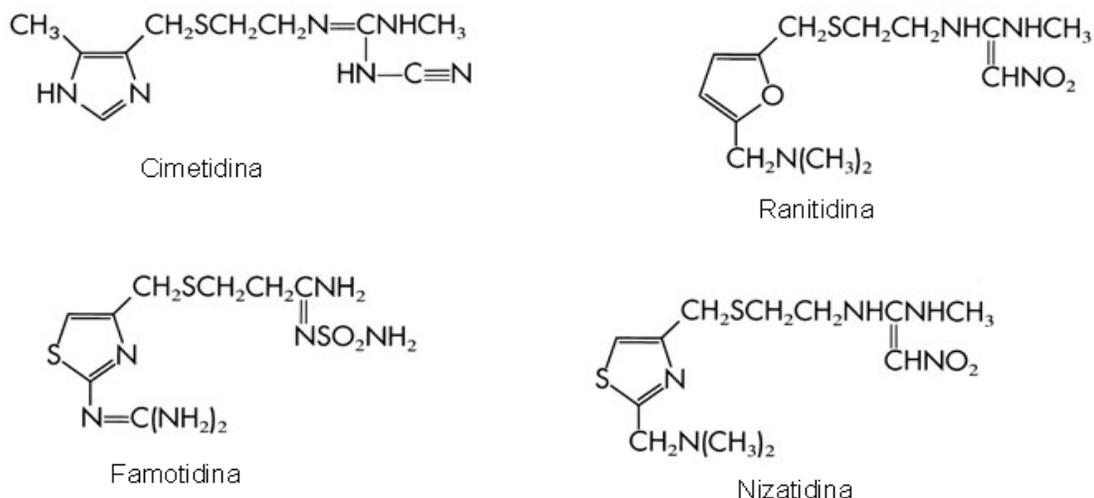


FIGURA 1 – ANTAGONISTAS RECEPTORES H₂ (FONTE: ADAPTADO BRUNTON, 2008).

3.2.2 Antiácidos

Os antiácidos continuam a ser utilizados pelos pacientes para uma variedade de indicações, consistem em bases fracas que reagem com o ácido gástrico formando sal e água, diminuindo a acidez do estômago, tornando menos disponível o íon hidrogênio para retrodifusão através da mucosa gastrintestinal (RANG; DALE; RITTER, 2004).

Os antiácidos de uso comum consistem em sais de magnésio e alumínio, administrados por via oral, sendo que algumas destas preparações contêm altas concentrações de sódio, não devendo ser administrados a pacientes com restrição de sódio na dieta (RANG; DALE; RITTER, 2004).

3.2.3 Inibidores da bomba prótons

Este grupo de fármacos usado no tratamento de úlceras gastrintestinais, substituiu com muitas vantagens os antagonistas dos receptores H₂, por serem potentes supressores da secreção gástrica (OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

O bloqueio da bomba resulta em uma inibição específica da secreção ácida quando comparado ao bloqueio promovido por agentes anticolinérgicos. A inibição é irreversível, sendo a secreção reprimida por 48 horas ou mais, até novos sistemas enzimáticos serem sintetizados e incorporados na membrana das células parietais. Além disso, o fármaco interage com o último passo da produção ácida, independente do estímulo ácido secretório (BESANCON *et al.*, 1993; HARVEY; CHAMPE; MYCEK, 1998; OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003; BRUNTON, 2008).

Cinco inibidores da bomba de prótons estão disponíveis para uso clínico: omeprazol e seu isômero-S o esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol e antoprazol. Estes fármacos diferem-se nos substituintes presentes no grupamento piridina e / ou benzimidazol, mas são muito semelhantes em suas propriedades farmacológicas (BRUNTON, 2008).

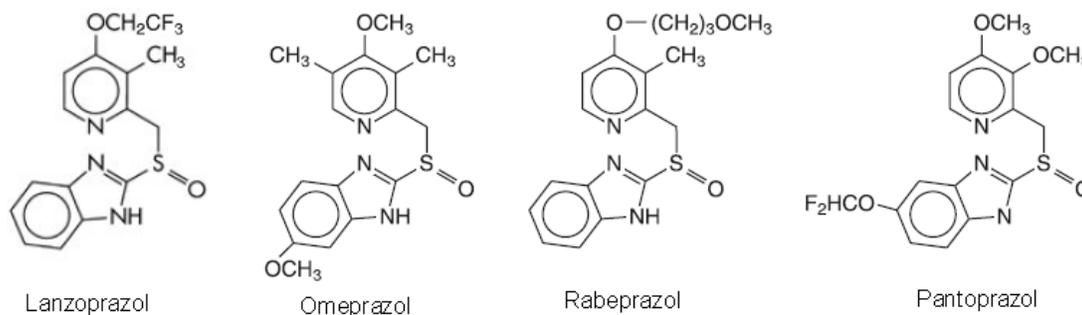


FIGURA 2 – INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS (FONTE: BRUNTON, 2008)

3.2.3.1 Omeprazol

Na classe dos antiulcerosos, foi o primeiro inibidor da bomba de prótons usado na prática clínica, lançado em 1988 com o nome comercial de Losec[®], Prilosec[®], Rapinex[®] e Zegerid[®]. O fármaco introduziu um novo conceito para a efetiva inibição da secreção ácida no tratamento de distúrbios ácido-pépticos, e de maneira rápida mostrou-se clinicamente superior aos agentes anticolinérgicos, por inibir irreversivelmente a secreção ácida (OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003).

O Omeprazol (Figura 1), quimicamente conhecido como 5-Metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil] -1H - benzoimidazol apresenta-se como um pó branco, moderadamente solúvel em álcool e muito pouco solúvel em água, apresenta ponto de fusão entre 150 e 160 °C com decomposição e a seguinte fórmula molecular $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, possui peso molecular de 345,42 g/mol, É uma substância de caráter lipofílico, e comporta-se como uma base fraca, com $pK_a 1 = 4,2$ e $pK_a 2 = 9,0$ (CASTRO, 1999 ; UNITED STATE PHARMACOPOEIA, 2010).

O OMP apresenta-se como uma mistura racêmica, possuindo um centro quiral no átomo de enxofre tricoordenado. Ambos os enantiômeros (S)-(R) apresentam atividade biológica. O isômero-S, esomeprazol (S-omeprazol), é eliminado menos rapidamente do que o R-omeprazol, fornecendo assim uma vantagem terapêutica devido ao aumento da meia vida plasmática (OLSSON, 2006; OLBE; CARLSSON; LINDBERG, 2003; BRUNTON, 2008).

O fármaco pode ser descrito como um efetivo inibidor da secreção ácido-gástrica, ativada através da inibição específica do sistema enzimático hidrogênio, potássio, adenosina trifosfatase ($H^+/K^+ATPase$), também conhecido como bomba de prótons. Este sistema enzimático está localizado na membrana secretora das células parietais que estão presentes na mucosa gástrica e constituem a etapa final da secreção ácida (BESANCON *et al.*, 1993; HARVEY; CHAMPE; MYCEK, 1998).

O omeprazol é utilizado no tratamento de desordens ácido-pépticas, aprovado na terapia de curto prazo da úlcera duodenal e refluxo gastroesofágico, incluindo esofagite erosiva, que não respondem ao tratamento com antagonistas dos receptores H_2 . No tratamento a longo prazo, é indicado em condições hipersecretantes tais como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. É efetivo na prevenção de injúrias gastroduodenais induzidas pela quimioterapia, úlceras causadas por anti-inflamatórios não esteroides e também indicado na terapia da erradicação de *Helicobacter pylori* (HOOVER, 2005; HOOGERWERF; PASRICHA, 2006; BRUNTON, 2008).

Em estudos recentes, foi mostrado que 90 % dos pacientes com úlcera duodenal e 70 % dos com úlcera gástrica são *H. pylori* positivos. Devido a isso, a erradicação desse microorganismo é essencial no tratamento desses pacientes. Para tal, uma terapia tripla é indicada, utilizando-se inibidores da bomba de próton associado a antimicrobianos como claritromicina, amoxicilina ou metronidazol (CHEER , 2003).

Seu mecanismo de ação é específico e seletivo, uma vez que atua exclusivamente sobre sistema enzimático $H^+/K^+ATPase$. Para que ocorra a inibição enzimática, a molécula de omeprazol deve ser protonada e transformada em sulfenamida ou ácido sulfênico, conforme a reação da figura 2, que por sua vez, liga-se de forma irreversível originando um complexo covalente inativo com o grupo sulfidril dos radicais da cisteína do domínio extracelular da enzima $H^+/K^+ATPase$ (HOOPERWERF; PASRICHA, 2006).

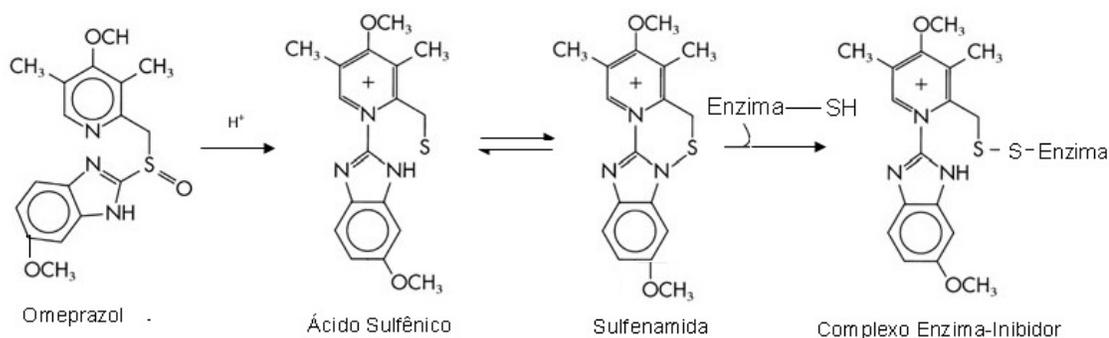


FIGURA 3 – CONVERSÃO DO FÁRMACO OMEPRAZOL EM UMA SULFENAMIDA NOS CANALÍCULOS ÁCIDOS DA CÉLULA PARIETAL. (FONTE: ADAPTADO DE BRUNTON *et al.*, 2008)

Quando administrado por via oral, o fármaco é absorvido no intestino delgado, sua biodisponibilidade é dependente da dose, do pH gástrico e da idade do paciente, onde atinge aproximadamente 35 % na primeira dose, aumentando para aproximadamente 65 % após atingir o estado de equilíbrio na administração repetida. O pico de concentração plasmática de uma dose simples de 20 mg é de 0,5 a 3,5 horas, ligando-se extensivamente a albumina sérica e à glicoproteína alfa-1-ácida em torno de 95 %. O tempo de meia-vida é de meia a uma hora e a velocidade da eliminação de 500 a 600 mL.min⁻¹. Após a absorção, o fármaco é quase completamente metabolizado no fígado, principalmente pela CYP2C19 (isoenzima do complexo enzimático do citocromo P450) a hidroxi-omeprazol, e em menor extensão pelas isoenzimas CYP3A e CYP2D6, à omeprazol sulfona e desmetilomeprazol, respectivamente. Estes metabólitos inativos são excretados principalmente na urina e em pequena extensão pela bile. A duração da ação do fármaco é de 4 a 72 horas (CLARKE'S, 2004; HOOVER, 2005; PASRICHA, 2006; RANG; DALE; RITTER, 2004).

Mathew, Gupta e Bailey (1995) estudaram a sua estabilidade em solução aquosa à 25 ° C na faixa de pH de 2,2 à 11. O fármaco apresentou degradação completa em menos de 4 horas com formação de um precipitado roxo na faixa de pH de 2,2 à 4. A medida que aumentava o pH da solução aquosa aumentava também a estabilidade do fármaco atingindo sua maior estabilidade em pH 11.

Para evitar a degradação dos inibidores da bomba de prótons pelo ácido na mucosa gástrica, por via oral, diferentes formulações encontram-se disponíveis no mercado mundial: (1) medicamentos com revestimento entérico contido dentro de cápsulas de gelatina, (2) grânulos com revestimento entérico fornecido como um pó para suspensão, (3) comprimidos com revestimento e (4) fármaco em pó combinada com bicarbonato de sódio (BRUNTON, 2008).

3.3 Formas farmacêuticas sólidas orais

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral (FFSOL) são as mais produzidas, utilizadas e comercializadas no mundo todo, podendo conter uma ou mais substâncias com efeito farmacológico. Após a sua administração, o fármaco deve ser liberado da formulação e dissolver-se nos fluidos gastrintestinais para que possa assim ser absorvido e exercer a ação farmacológica esperada. Elas podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 1999; ASHFORD, 2005).

As formas farmacêuticas com liberação convencional são aquelas em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração, sendo que o sistema farmacêutico serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação. Em ensaios *in vitro* essa forma farmacêutica apresenta, em geral, dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 minutos. Tal forma farmacêutica pode ainda apresentar tipos de dissoluções diferenciadas em rápida, quando 85 % da dose é liberada em até 30 minutos e muito rápida quando é liberada em até 15 minutos (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; BRASIL, 2010).

As formas farmacêuticas de liberação modificada de uso oral são desenvolvidas para alterar a biodisponibilidade do fármaco, seja prolongando sua liberação ou controlando o ponto do trato gastrointestinal onde ocorrerá o início do processo de dissolução do fármaco. Desta forma podemos ter FFSOL de liberação prolongada e retardada (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; COSTA, LOBO, 1999; LEE, ROBINSON, 2000; BRASIL, 2010).

A forma farmacêutica de liberação retardada é aquela que a substância ativa é liberada em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração, e após esse período de tempo sua liberação é praticamente imediata. As preparações gastro-resistentes são consideradas forma de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar a substância ativa no lúmen intestinal (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; LEE, ROBINSON, 2000; BRASIL, 2010).

A forma farmacêutica de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco mantendo sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, eliminando as oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos durante um período de tempo prolongado (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; COSTA, LOBO, 1999; BRASIL, 2010).

Várias técnicas farmacêuticas podem ser empregadas para modular a liberação do fármaco de uma FFSOL, em relação ao tipo de forma farmacêutica, há possibilidade de utilização das mesmas em sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido) e a dose não apresenta dividida, já as formas multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, podendo ser grânulos, péletes ou minicomprimidos (PILBRANT; CEDERBERG, 1985; GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; DE BRABANDER *et al.*, 2000; EFENTAKIS, KOUTLIS, VLACHOU, 2000; KRAMER; TURK; VRECER, 2003; COLLET, MORETON, 2005).

3.3.1 Multiparticulados

As formas multiparticuladas são aquelas que apresentam o fármaco uniformemente disperso dentro de pequenas unidades, farmacotecnicamente

planejadas para propiciar uma liberação controlada do fármaco. Os representantes mais conhecidos desse sistema são os grânulos comuns, microgrânulos esféricos, os minicomprimidos e as micropartículas/nanopartículas. Quando comparado com as formas farmacêuticas monolíticas orais, os sistemas multiparticulados de liberação controlada oferecem vantagens como a redução do risco de alta concentração local do fármaco e de seu potencial efeito de irritação local na mucosa gástrica. (GHEBRE-SELASSIE, 1989; GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999).

Outra vantagem é a sua distribuição mais equilibrada e previsível no trato gastrointestinal, maximizando a absorção do fármaco melhorando assim sua biodisponibilidade e reduzindo os picos de flutuações plasmáticas. No caso de formas multiparticuladas revestidas, cada unidade comporta-se como um reservatório do fármaco com seu próprio mecanismo de liberação, logo uma imperfeição no revestimento pode, portanto, somente afetar a liberação de uma pequena porção do fármaco, em contraste com a dose completa contida em uma forma monolítica, aumentando a segurança na administração ao paciente (BECHGAARD; HAGERMANN, 1978; KRAMER; BLUME, 1994; CHARMAN e CHARMAN, 2002).

O perfil farmacocinético de fármacos a partir de FFSOL de liberação prolongada é influenciado pelo tempo de trânsito no TGI, podendo sofrer modificações de acordo com tempo de esvaziamento gástrico. O trânsito dos multiparticulados do estômago para o intestino delgado é reduzido, uniforme e previsível, logo uma menor variabilidade na farmacocinética do fármaco intra e inter individual é esperada (FOLLONIER; DOELKER, 1992; KRAMER, BLUME, 1994; GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; COLLETT, MORETON, 2005).

Em contraste com unidades individuais, os multiparticulados revestidos podem ser usados para misturar fármacos incompatíveis através da produção de subunidades contendo cada um dos fármacos, que posteriormente são associadas na forma farmacêutica final, sem o contato entre os mesmos. Além disso, pode-se trabalhar com distintos revestimentos, podendo modular melhor a liberação do fármaco, através da mistura de multiparticulados com materiais de revestimento distintos dentro de uma mesma forma farmacêutica (GHEBRE-SELASSIE, 1989; EFENTAKIS, KOUTLIS, VLACHOU, 2000; SANTOS; VEIGA; PINA; SOUSA, 2004).

Os minicomprimidos (MC) são comprimidos que apresentam um diâmetro igual ou inferior a 3 mm, ficando geralmente entre 2-3 mm. A obtenção dessas

subunidades, utilizando técnicas de compressão, é uma alternativa muito atraente em relação à produção de microgrânulos esféricos, pois durante sua produção pode-se eliminar a utilização de solventes e a secagem, que podem ser críticas para alguns fármacos sensíveis ao calor e umidade, bem como o rendimento produtivo pode ser maior (ROUGE; COLE; DOELKER; BURI, 1997; LENNARTZ; MIELCK, 2000).

Os MC combinam as vantagens das formas farmacêuticas multiparticuladas com as técnicas de fabricação já bem conhecidas de comprimidos. Os benefícios adicionais deles incluem uma excelente uniformidade de tamanho, forma regular, superfície lisa, baixa porosidade e alta resistência, apresentando condições ideais para o revestimento com sistemas de liberação poliméricos modificados, garantindo assim uma menor variabilidade dentro e entre lotes produzidos e necessitam de menos material de revestimento comparado aos péletes (MUNDAY, 1994).

Os MC podem ser encapsulados ou compactados em comprimidos maiores, que desintegram-se em múltiplas subunidades de liberação. (Figura 4), compondo assim um sistema multiparticulado. É possível incorporar diversos minicomprimidos em uma cápsula, cada um formulado individualmente e programados para a liberação do fármaco em diferentes locais dentro do trato gastrointestinal. Essas combinações podem incluir a liberação imediata, liberação retardada e / ou liberação controlada ou até mesmo com diferentes fármacos (MARSHALL, RUDNICK, 1990; CELIK, 1996).

Em razão de suas características tecnológicas, os minicomprimidos podem manter a sua estrutura e integridade, tornando o processo mais reprodutível que quando realizado com grânulos comuns ou péletes, quando estes são compactados em comprimidos maiores (JOHANSSON, ALDERBORN, 2001; SANTOS; VEIGA; PINA; SOUSA, 2004).

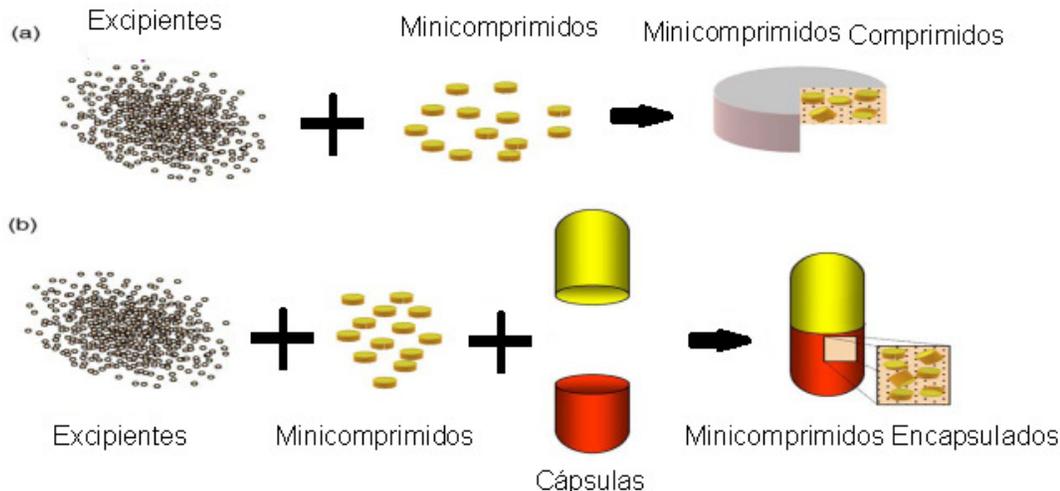


FIGURA 4 – MINICOMPRI­MIDOS COMPACTADOS (A) E ENCAPSULADOS (B) (FONTE: LOPEZ; LOBO; PINTO; COSTA, 2006)

Os minicomprimidos podem ser obtidos em compressoras convencionais, através da utilização de matrizes e punções com ponta única ou múltiplas, sendo a compressão direta (CD) o método de preparação mais adequado, desde que obtenha-se uma formulação que apresente propriedades de fluxo e compressão adequada. A granulação úmida também pode ser empregada na sua produção. (LENNARTZ, MIELCK, 2000).

A CD é visto como a técnica de escolha para a produção de comprimidos contendo fármacos sensíveis à umidade e/ou temperatura, embora ela proporcione muitas vantagens, ainda não é tão popular como a granulação úmida (KHAN RHODES, 1973; ARMSTRONG, 1997).

A CD é um processo que envolve duas operações seqüenciais: mistura de pós e compressão (RUDNIC; SCHWARTZ, 2000). Quando comparada com o processo de granulação úmida, a compressão direta oferece muitas vantagens, principalmente no que se refere à redução das etapas, do tempo produção e consequentemente a redução do custo. A principal vantagem da granulação úmida é que fármacos que exibem escassas propriedades de compressão e fluxo podem ter mascaradas essas características como resultado de sua incorporação em grânulos (ARMSTRONG, 1997; McCORMICK, 2005).

3.4 Revestimento de FFSOL

O processo de revestimento de FFSOL possui inúmeras finalidades, como a proteção do fármaco contra agentes externos, mascaramento do sabor e odor, melhorar a adesão ao tratamento pelo usuário, melhoria na aparência visual do produto final, proteção do fármaco contra fluidos digestivos (revestimento entérico) e para o controle da liberação do fármaco (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; AULTON, 2007; ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 1999).

A tecnologia do revestimento é um processo rápido, onde polímeros, previamente selecionados por suas características de aderência, produzem uma fina película podendo ser composta de polímero, plastificante, corante e agente de carga, que recobre toda a superfície do núcleo destinado ao revestimento. De forma geral, o *film coating* é a tecnologia mais indicada para obtenção de revestimento entérico. O filme formado deve ser homogêneo, apresentar resistência mecânica, permeabilidade e espessura que possibilitem o controle de liberação do fármaco. Os minicomprimidos podem ser revestidos em leito fluidizado, drageadoras de tacho perfurado ou convencional (SOUSA; SOUSA, 1987; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; HOOVER, 2005; AULTON, 2007).

No revestimento em leito fluidizado, os minicomprimidos são alimentados na câmara do equipamento e, posteriormente, suspensos em uma corrente de ar quente. Uma solução ou dispersão polimérica é aspergida sobre os núcleos, formando uma película, que modulará a liberação do fármaco (sistema de reservatório). O solvente da película de revestimento é eliminado pela corrente de ar quente, na qual o produto se encontra suspenso (JONES, 1989).

No leito fluidizado por sistema de Wurster, que recebeu o nome de seu autor, os materiais a serem revestidos encontram-se alocados em um cilindro vertical, sendo suspensos por uma coluna de ar que entra pelo fundo do cilindro. No interior da corrente de ar, os sólidos giram vertical e horizontalmente. Conforme a solução de revestimento penetra no sistema pelo fundo, rapidamente entra em contato com os sólidos suspensos que estão girando, formando coberturas arredondadas em menos de uma hora, com auxílio de jatos de ar quente liberados na câmara (TEUNOU; PONCELET, 2002; AULTON, 2007)

Em particular, tem sido atribuída a esse processo a vantagem de formação de camada altamente uniforme em curto tempo de processamento, devido, principalmente, às excelentes condições de transferência de calor e de massa no interior do equipamento (MARTINS; OLIVEIRA, 2003).

3.4.1 Revestimento entérico

Os revestimentos entéricos formam um subgrupo de revestimentos de liberação modificada, a finalidade do revestimento é manter-se intacto ao baixo pH dos fluidos gástricos e para dissolver-se rapidamente quando entra em contato com pH mais elevado (próximo a 5, neutro ou ligeiramente básico), assim assegurando a disponibilidade do fármaco que é primariamente absorvido na região proximal do intestino delgado. Os materiais para revestimento entérico podem ser aplicados aos comprimidos inteiros ou a partículas ou microgrânulos utilizados na fabricação subsequente de drágeas ou cápsulas (AULTON, 2007; HOGAN, 2007)

O pH do trato gastrintestinal aumenta gradualmente quando se vai do estômago (pH 1,5-3,0) para o íleo terminal (pH 7,0-8,0). O planejamento do revestimento entérico ou gastro-resistente baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até os intestinos. Isso pode ser obtido com revestimentos de espessura suficiente para resistir à dissolução no estômago (AKHGARI *et al.*, 2005).

Este tipo de liberação modificada, neste caso a retardada, constitui uma forma de proteger o fármaco de sofrer degradação pelas enzimas ou pelo acidez estomacal, caso fosse liberado nos fluidos gástricos. Esse revestimento também é usado para proteger a porção inicial do sistema digestivo, caso o fármaco for irritante para as mucosas, reduzindo assim os riscos de náuseas e vômitos melhorando a adesão ao tratamento (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os filmes entéricos consistem-se de uma longa cadeia de polímeros insolúveis em água, contendo grupos aniônicos ionizáveis. Em valores de pH mais baixos, esses grupos não se encontram ionizados e por isso são pouco solúveis no meio. Quando a forma farmacêutica atravessa o estômago e entra no intestino delgado, as mudanças dos valores de pH fazem com que esses grupos aniônicos

iniciem sua ionização, aumentando assim a sua solubilidade, favorecendo então a sua dissolução. Os polímeros acrílicos, principalmente os derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico e o aceto ftalato de celulose são os mais utilizados para esse fim (FELTON *et al.*, 1995; MCGINITY, 1997; BAUER *et al.*, 1998; HOGAN, 2007).

Segundo CHOURASIA e JAIN (2003) os sistemas de revestimento podem ser elaborados com base aquosa, em solventes orgânicos ou na mistura de ambos. Os polímeros pH-dependentes comumente usados e o seu pH de liberação estão descritos no Quadro 1.

Polímero	pH
PVAP	5,0
HPMCP	4,5-4,8
HPMCP 50	5,2
HPMCP 55	5,4
CAT	4,8
CAP	5,0
Eudragit [®] L100	6,0
Eudragit [®] S 100	7,0
Eudragit [®] L-30 D	5,6
Eudragit [®] FS 30 D	6,8
Eudragit [®] L 100-55	5,5

QUADRO 1 – POLÍMEROS pH-DEPENDENTES E SEU pH DE LIBERAÇÃO
 FONTE: CHOURASIA E JAIN (2003)

NOTA:

PVAP= polivinil acetato ftalato

HPMCP= hidroxipropilmetilcelulose ftalato

CAT= celulose acetato trimetilato

CAP= celulose acetato ftalato

Eudragit[®]= copolímeros derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico

A maioria dos fármacos que se degradam em meio ácido necessitam de proteção para valores de pH entre 1,0 e 5,0. Supõe-se que o pH do material que se aproxima dos piloros tenha um pH aproximado de 5,0. Assim, um polímero gastro-

resistente ideal deve dissolver-se ou tornar-se permeável próximo de pH 5,0, dentre eles o Eudragit® L é o mais utilizado (ROWE, 2009).

O Eudragit L, também conhecido como polímeros de ácido metacrílico, é obtidos da polimerização por emulsão de ácidos metacrílicos com éster de metacrilatos, a proporção de grupos carboxílicos livres para o éster é de aproximadamente 1:1. São polímeros sintéticos e estão disponíveis comercialmente na forma de pó, devendo ser dissolvido em solvente orgânico para aplicação, ou com mistura de tensoativos na forma de dispersão aquosa pronta ou pó para dispersão aquosa, sendo que esta deve ser agitada por duas horas no meio aquoso antes do uso. (ROWE, 2009).

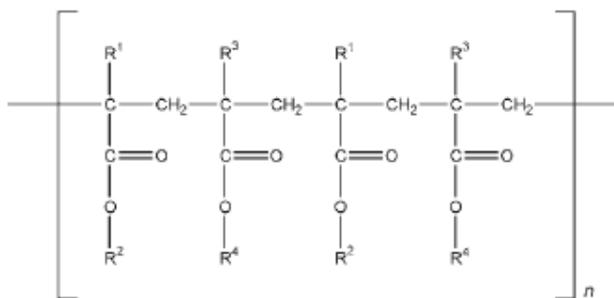


FIGURA 5 - ESTRUTURA GERAL DOS POLIMETACRILATOS
FONTE: ROWE (2009)

Onde Eudragit L :

$R^1, R^3 = CH_3$

$R^2 = H$

$R^4 = CH_3$

Nair e colaboradores (2010) estudaram a influência de quatro polímeros diferentes para revestimento entérico em formulações de comprimidos de esomeprazol magnésio, dos polímeros estudados os derivados do ácido metacrílico foram os mais adequados para o revestimento entérico, proporcionaram uma maior proteção para o núcleo em condições ácidas, ao mesmo tempo permitiram uma mais rápida liberação do fármaco nas condições intestinais.

3.5 Estudos de pré-formulação

O conhecimento das características físico-químicas do fármaco, como cristalinidade, solubilidade, permeabilidade e interações fármaco-excipiente é fundamental para assegurar a eficácia terapêutica do medicamento. Além disso, o seu perfil de liberação, as características da forma farmacêutica e os fatores fisiológicos do organismo, devem também ser considerados durante todo processo de desenvolvimento de um medicamento e exercem grande influência na extensão e na velocidade de absorção (WELLS, 1988; VELAGALETI; BURNS; GILL, 2003).

Estudos de pré-formulação têm mostrado que o calor, umidade, solventes e substâncias ácidas têm efeitos deletérios sobre a estabilidade do omeprazol. Observou-se também a degradação do omeprazol sob exposição à luz UV, vários sais, e alguns íons metálicos. A degradação dos inibidores da bomba de prótons se manifesta em uma perda de conteúdo da droga e quantidades crescentes de produtos de degradação, prejudicando a qualidade do produto final (SARISUTA; TOURTIP; CHUARCHAROERN, 1998; RIEDEL; LEOPOLD, 2005).

Dentre os estudos realizados na pré-formulação, o estudo de compatibilidade entre fármaco-excipiente vem ganhando muita importância no ramo farmacêutico mundial. A eficácia e segurança das formulações em desenvolvimento depende da seleção criteriosa dos excipientes empregados. Melhorias na taxa de dissolução, manutenção das características físico-químicas do fármaco e aumento na biodisponibilidade podem ser alcançadas diante da escolha certa (CUNHA-FILHO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2007).

As técnicas termoanalíticas são um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física ou química de uma substância é monitorada em função do variação controlada de temperatura, sob uma atmosfera específica. Essas técnicas têm sido muito utilizadas na indústria farmacêutica. O seu emprego em estudos de pré-formulação, tem possibilitado extrair informações sobre potenciais incompatibilidades físicas ou químicas entre componentes da formulação (MURA *et al.*, 1998; MACHADO; MATOS, 2004).

Dentre essas técnicas a calorimetria diferencial exploratória (DSC) associada às técnicas termogravimétricas (TG) tem-se mostrado eficaz na investigação de incompatibilidades físico-químicas entre os componentes da formulação. Essas

técnicas são simples, rápidas, sensíveis, necessitando de pequena quantidade de amostra para sua execução (GIRON,1990; WESOLOWSKI, 1992; CLAS *et al.*, 1999).

Os estudos de compatibilidade é realizada por meio da obtenção de curvas termoanalíticas por DSC do fármaco isolado, do excipiente e da mistura binária na proporção 1:1 (p.p⁻¹). A técnica permite uma rápida avaliação de possíveis interações, através da avaliação eventos térmicos observados. Nessa análise assume-se que as propriedades térmicas da mistura deve ser igual a soma das contribuições térmicas de cada componente isoladamente. O deslocamento, o desaparecimento ou o surgimento de eventos endotérmicos ou exotérmicos são indícios de incompatibilidade (MURA *et al.*, 1998; CLAS *et al.*, 1999).

A termogravimetria (TG) avalia a mudança de massa, por meio de uma termobalança, na amostra em função da variação de temperatura (aquecimento/resfriamento), quando esta é submetida a uma programação controlada temperatura. A curva termogravimétrica auxilia na confirmação da natureza física ou química de um evento térmico observado na análise de calorimetria exploratória diferencial. Quando não houver variação de massa na mesma faixa de temperatura, sob as mesmas condições experimentais onde houve variação de entalpia na curva é DSC, pode-se dizer que se trata de um evento físico como fusão ou cristalização (BROWN, 1988; GIRON, 1990).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais:

4.1.1 Reagentes

- Acetato de amônio ACS Merck®;
- Borato de Sódio Decahidratado PA Vetec®;
- Acetato de amônio ACS Merck®;DTA Dissódico p.a Vetec®;
- Hidróxido de Sódio p.a Vetec®;
- Etanol grau Cromatográfico p.a Vetec®;
- Glicina p.a Vetec®,
- Metanol grau Cromatográfico Carlo Erba®;
- Acetonitrila grau cromatográfico Carlo Erba®;
- Água ultra pura;
- Peróxido de Hidrogênio p.a Vetec®;
- Acetato de sódio p.a. Synth®;
- Brometo de potássio p.a. Merck®;
- Cloreto de potássio p.a. Synth®;
- Ácido acético glacial 100 % PA Merck®;
- Membrana de filtro hidrofílico Durapore PVDF 0,45 µm de tamanho de poro, diâmetro de 47 mm, Millipore®;
- Unidade filtrante HV Millex em polietileno com membrana Durapore 0,45 µm de tamanho de poro, diâmetro de 13 mm não estéril, Millipore®;
- Potes de plástico de polietileno;
- Frascos de vidro âmbar;
- Filtro de vidro;
- Papel de filtro quantitativo;
- Materiais de vidraria.

4.1.2. Matérias-primas

- Foram empregadas as seguintes matérias-primas, de grau farmacêutico de pureza;
- Aerosil 200[®] (dióxido de silício coloidal), Blanver[®];
- Carbonato de magnésio, Vetec[®];
- Estearato de magnésio, Facispa[®];
- Eudragit[®] L30 D -55 (copolímero do ácido metacrílico), Degussa[®];
- Explosol[®] (amido glicolato de sódio), Blanver[®];
- Flowlac[®] (lactose *spray-dried*), Meggle[®];
- Lauril sulfato de sódio, Vetec[®];
- Lubtitab[®] (óleo vegetal hidrogenado), JRS Pharma[®];
- Microcel[®] 102 (celulose microcristalina), Blanver[®];
- Omeprazol grau USP, 2010;
- Pharmacoat 603 (Hidroxipropilmetilcelulose), Shinetsu[®];
- Trietilcitrate, Vertelus[®];
- Substância Química de Referência de omeprazol da USP;
- Talco, Vetec[®];
- Dióxido de Titânio, Merck[®].

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação das propriedades físico-químicas do omeprazol

O Omeprazol foi analisado segundo a Farmacopéia Americana (USP, 2010), as seguintes análises foram realizadas: Identificação, ponto de fusão, metais pesados, perda por dessecação, pureza cromatográfica e doseamento.

4.2.2 Estudos de pré-formulação

4.2.2.1 Determinação do tamanho de partícula do OMP

A análise do tamanho de partículas foi realizado no equipamento de difração de raio laser da marca Malvern, modelo Mastersizer 2000, com o módulo para análises via seca Sciroco 2000 que permite análises na faixa granulométrica de 0,4 a 2000 μm . A análise foi realizada pela introdução de aproximadamente 30 gramas da amostra de omeprazol no equipamento sem tratamento prévio.

4.2.2.2 Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente

O Omeprazol foi caracterizado empregando calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG). A fim de se verificar a possível interação fármaco-excipiente foram realizados experimentos calorimétricos por TG e DSC e confirmados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) envolvendo o fármaco (Omeprazol), os excipientes lactose *spray dried*, celulose microcristalina, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio, carbonato de magnésio, dióxido de silício coloidal, polímero acrílico (Eudragit L 30D-55), hidroxipropilmetilcelulose, óleo vegetal hidrogenado, lauril sulfato de sódio e a mistura binária fármaco-excipientes 1:1 (p.p⁻¹).

As misturas binárias foram preparadas manualmente por malaxagem utilizando gral de vidro e pistilo por 10 minutos.

4.2.2.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de célula calorimétrica, modelo DSC1 com auto amostrador, da marca METTLER TOLEDO sob atmosfera

dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{MIN}^{-1}$, no intervalo de temperatura entre 25 e $300 \text{ }^\circ\text{C}$, em cadinhos de alumínio parcialmente fechado e massas de amostra em torno de 5 mg. Os resultados foram tratados com o software STAR[®] SW versão 9.20.

4.2.2.2.2 Análise termogravimétrica (TG)

As curvas TG, para o estudo do comportamento térmico do Omeprazol, excipientes e da mistura física fármaco-excipiente foram obtidas mediante termobalança TGA/DCS 1, da marca METTLER TOLEDO, na faixa de temperatura entre 30 e $300 \text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), numa razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, utilizando cadinho de Alumina e massas de amostra em torno de 10 mg. Os resultados foram tratados com o software STAR[®] SW versão 9.20.

4.2.2.2.3 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

4.2.2.2.3.1 Avaliação da performance analítica do método de pureza cromatográfica

A avaliação da performance do método de pureza cromatográfica da Farmacopeia Americana (2010), foi realizada pela análise de amostras submetidas à degradação forçada, preparadas sob as condições de hidrólise (ácida, alcalinos), oxidação, fotólise e degradação térmica, conforme definido pela ICH (2003) por esse método. Para o método ser adequado para análise de incompatibilidades ou degradações, a resolução entre os picos referentes às degradações e o omeprazol deve se superior a 1,5.

O método cromatográfico foi composto pelos seguintes parâmetros: fluxo de $1,2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; Detecção por ultravioleta com comprimento de onda de 305 nm ;

volume de injeção de 10 μL ; temperatura da coluna de 25 $^{\circ}\text{C}$; coluna cromatográfica Phenomenex Luna[®] C8 (150,0 x 4,6 mm, 5 μm); fase móvel composta pela mistura variável da Solução A e B segundo quadro 2.

Solução A	Solução de glicina 3 g.L^{-1} , pH ajustado para 9,0		
Solução B	Mistura de acetonitrila e metanol nas proporção de 85:15		
Tempo (minutos)	Solução A (%)	Solução B (%)	Eluição
0-20	88 ► 40	12 ► 60	Gradiente linear
20-21	40 ► 88	60 ► 12	Gradiente linear
21-25	88	12	Isocrático

QUADRO 2 - SISTEMA GRADIENTE DO MÉTODO CROMATOGRÁFICO (USP,2010)

Para a análise foi utilizado Omeprazol SQR. Inicialmente preparou-se uma solução estoque de OMP na concentração de 1,25 mg.ml^{-1} para as condições de degradação ácida, alcalina e oxidativa . As degradações ácidas e alcalinas foram realizadas pela transferência da solução estoque para balão volumétrico contendo soluções de ácido clorídrico 0,01 M e hidróxido de sódio 0,2 M, respectivamente. Estas soluções foram acondicionadas em frasco âmbar e protegidos da luz por um período de 30 minutos, em seguida foram neutralizadas, diluídas até concentração final de 0,2 mg.ml^{-1} e analisadas por CLAE segundo metodologia acima descrita.

O estudo oxidativo foi realizado submetendo o fármaco ao peróxido de hidrogênio 3 % (v.v⁻¹) por um período de 3 horas, em temperatura ambiente (25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$) e protegido da luz. Após o período a solução anterior foi diluída até concentração final de 0,2 mg.ml^{-1} e analisadas.

Os estudos fotolíticos foram realizados dispersando o fármaco em estado sólido em uma placa de Petri. Essa amostra foi exposta por 7 dias em câmaras de fotoestabilidade, com os parâmetros segundo recomendações da RE n^o1/2005 (BRASIL, 2005) e com a temperatura do interior da câmara controlada e mantida sempre em torno de 25 $^{\circ}\text{C}$. Após o período as amostras foram diluídas até concentração final de 0,2 mg.ml^{-1} e analisadas por CLAE.

Os estudos térmicos foram realizados dispersando o fármaco em estado sólido em uma placa de Petri ambar. Essa amostra foi deixada por 7 dias em estufa à 60 ° C. Após o período a amostra foi diluída até concentração final de 0,2 mg.ml⁻¹ e analisadas por CLAE segundo método descrito na Farmacopéia Americana (2010).

4.2.2.3.2 Avaliação da incompatibilidade por CLAE

A CLAE foi utilizada para confirmar a incompatibilidade entre o fármaco e o excipiente. As misturas binárias foram preparadas manualmente por malaxagem utilizando gral e pistilo de vidro por 10 minutos e posteriormente armazenadas em frascos de vidros lacrados com tampa de silicone e colocados em estufa à 60 °C por três meses. Após esse período, as amostras foram preparadas conforme método de pureza cromatográfica da Farmacopeia Americana (2010), método que previamente foi testado para avaliar sua adequação baseado na análise de amostras submetidas a degradação forçada.

4.2.3 Desenvolvimento de minicomprimidos

4.2.3.1 Preparo de minicomprimidos de omeprazol

Os excipientes que apresentaram algum indicativo de incompatibilidade, quando possível não foram utilizados. Os minicomprimidos foram preparados por compressão direta de acordo com a formulação da Tabela 1.

O Omeprazol, o dióxido de silício coloidal, a celulose microcristalina 102 ou a lactose *spray dried*, o laurilsulfato de sódio, o amido glicolato de sódio e o carbonato de magnésio foram tamisados em tamis malha 40 mesh. Posteriormente foram misturados por 15 minutos em misturador BIN à 15 rpm. A seguir foi adicionado o óleo vegetal hidrogenado, previamente tamisados em tamis malha 40, misturando

por mais cinco minutos à 15 rpm. Ao final do processo a massa foi compactada em compressora com punção cilíndrica de 2,5 mm e com peso médio individual de 12 mg.

TABELA 1- FORMULAÇÃO DOS NÚCLEOS DOS MINICOMPRIADOS DE OMEPRAZOL

Etapa	Componentes	Formulação A	Formulação B
Núcleo	omeprazol	10,0 %	10,0 %
	celulose microcristalina	61,5 %	0,0 %
	lactose <i>spray dried</i>	0,0 %	61,5 %
	carbonato de magnésio	1,0 %	1,0 %
	dióxido de silício coloidal	0,5 %	0,5 %
	oleo vegetal hidrogenado	3,5 %	3,5 %
	glicolato de amido sódico	5,0 %	5,0 %
	laurilsulfato de sódio	2,0 %	2,0 %

4.2.4 Ensaios tecnológicos

4.2.4.1 Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado em triplicata, para a mistura de pós provenientes da formulação A e B descritas na tabela 1, de acordo com o método de altura fixa do funil e cone de base variável. Deixou-se cair uma quantidade padronizada de pó (30 g), o mais regularmente possível, em um funil de 8,3 cm de diâmetro superior e 0,7 cm de diâmetro inferior, até formar um cone. O diâmetro (2R) do cone formado foi medido (PRESCOTT, BARNUM, 2000).

A tangente do ângulo ($\text{tg } \alpha$) e o ângulo de repouso (α) foram definidas pelas equações:

$$\mathbf{tg\alpha = \frac{H}{R}}$$

(Eq. 1)

$$\mathbf{\alpha = arctg\alpha}$$

(Eq. 2)

Onde $\text{tg } \alpha$ = tangente do ângulo; H = altura do cone; R = raio da base cone e α = ângulo de repouso e $\text{arctg} \alpha$ = tangente inversa.

4.2.4.2 Determinação da densidade aparente (d_0) e compactada (d_c)

O teste de densidade aparente e compactada da mistura de pós foi realizado manualmente em triplicata utilizando-se uma proveta de 50 mL, nela adicionou-se 10 gramas da amostra e mediu-se o volume ocupado (V_b). Posteriormente submetia-se a amostras a 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) quedas. Quando a diferença entre V_{500} e V_{1250} foi superior a 1 mL, realizou-se quedas seriadas de 1250 até diferença inferior a 1 mL, obtendo-se o volume de compactação (V_c). As densidades aparentes (d_0) e a densidade após compactação (d_c) foram calculados pelas equações 3 e 4 (GUYOT *et al.*, 1995).

$$\mathbf{d_0 = \frac{M}{V_b}} \quad (\text{Eq. 3})$$

$$\mathbf{d_c = \frac{M}{V_c}} \quad (\text{Eq. 4})$$

Onde d_0 = densidade aparente; d_c = densidade compactada; M = massa da amostra; V_b = volume ocupado do pó sem compactação e V_c = volume do pó após compactação.

4.2.4.3 Determinação do Fator de Hausner e Índice de Compressibilidade

O fator de Hausner (FH) foi determinado através da equação 5 a partir dos dados obtidos no ensaio 4.3.4.2 (HAUSNER, 1967).

$$\mathbf{FH} = \frac{dc}{db} \quad (\text{Eq. 5})$$

Onde FH = fator de Hausner; d_c = densidade compactada e d_b = densidade aparente.

O índice de compressibilidade (IC) ou índice de Carr foi calculado a partir da densidade aparente e da densidade compactada através da equação 6.

$$\mathbf{IC} = \frac{dc - db}{db} \times 100 \quad (\text{Eq. 6})$$

Onde IC = índice de compressibilidade; d_c = densidade compactada e d_o = densidade aparente.

4.2.5 Avaliação da qualidade dos núcleos dos minicomprimidos desenvolvidos

4.2.5.1 Determinação da Dureza

A determinação da dureza dos minicomprimidos, o qual mede o grau de força necessária para quebrá-los, para ambas formulações foi adaptada do método para

comprimidos e realizada em durômetro ERWEKA[®]. A dureza mínima, estabelecida nos compêndios oficiais para comprimidos, é de 3 Kgf. Utilizaram-se 10 minicomprimidos (núcleos) de cada formulação para avaliar a dureza (FARMACOPÉIA, 1988).

4.2.5.2 Determinação da Friabilidade

Uma amostra com cerca de 3,0 g dos núcleos dos minicomprimidos exatamente pesada e isenta de pó, foi colocada em friabilômetro (Erweka GmbH, Bizen, Germany) juntamente com 200 esferas de vidro (diâmetro $\pm 2,5$ mm) para aumentar a abrasividade. O equipamento foi ligado a velocidade de 20 rpm por 5 minutos. Os minicomprimidos foram separados das esferas de vidro por tamis (abertura nominal de malha de 1,4 mm), pesados em balança analítica Gehaka AG 200, para determinar a percentagem de friabilidade em relação ao peso inicial (THOMA; ZIEGLER, 1998).

4.2.5.3 Determinação das dimensões

A altura e o diâmetro dos MC foram determinados em vinte minicomprimidos, escolhidos aleatoriamente, através de medições feitas com um paquímetro digital (Mitutoyo, serie 243).

4.2.5.4 Determinação da variação de peso

Pesaram-se, individual e aleatoriamente, vinte minicomprimidos, em balança analítica e determinou-se a média dos mesmos e o coeficiente de variação.

4.2.5.5 Determinação do teor de omeprazol

O teor de OMP presente nos núcleos de minicomprimidos da formulação A e B foi determinado por CLAE conforme metodologia de doseamento presente na Farmacopéia Americana, 2010.

4.2.6 Revestimento dos minicomprimidos em leito fluidizado

Lotes de 100 gr de minicomprimidos, preparados segundo formulação A e B, foram revestidos em leito fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0/wuster. A camada isolante aquosa, necessária devido ao estudo de compatibilidade, foi composta de HPMC 4 % (p/v), preparada por dispersão mecânica a 90rpm/30min (Fisaton 713), e aplicada (temperatura de entrada de ar de 40 °C, com fluxo inicial de 2,5 mL.min⁻¹, depois de 10 minutos - fluxo de 4 mL.min⁻¹) sobre os núcleos até ganho de massa equivalente a 3 % e demoninadas de formulação *Ari* e *Bri*, respectivamente.

Após este tratamento, os lotes de minicomprimidos foram submetidos ao revestimento entérico (leito fluidizado LABMAC LM-FBD 5.0 /wuster). O revestimento entérico foi preparado pela dispersão de Eudragit® L-30 D55, em igual volume de água contendo na dispersão 10 % do peso seco do polímero de talco e trietilcitrate e 0,1 % de dióxido de titânio, previamente passado em ultraturrax. As condições de aplicação foram: temperatura de entrada de ar oscilante a fim de manter a temperatura do produto em 33 °C. A aplicação foi realizada com bomba peristáltica MS Tecnozon DMC-100 com fluxo de 2,5 mL.minuto⁻¹, depois de 5 minutos aumentou-se para um fluxo de 4 mL.min⁻¹ até conferir ganho de peso de 8, 9, 10, 11 e 12%, referente ao polímero, aos minicomprimidos a fim de avaliar qual o nível de revestimento proporcionaria a resistência gástrica desejada.

Essas amostras foram submetidas ao estágio de resistência ácida da Farmacopéia Americana (2010), no qual os minicomprimidos foram submetidos a dissolução em ácido clorídrico 0,1 M por 120 minutos. Posteriormente os minicomprimidos foram lavados em água e o teor de OMP não dissolvido foi determinado por CLAE.

A quantidade de omeprazol liberada (OL) no meio ácido foi calculada pela equação 7.

$$OL = Ti - Ta \quad (\text{Eq.7})$$

Onde OL = OMP liberado no estágio ácido; Ti= Teor da amostra sem passar pelo estágio ácido e Ta = Teor da amostra após passar pelo estágio ácido.

O nível mínimo eficaz de revestimento foi considerado a quantidade de polímero que proporcionasse uma liberação de OMP inferior a 10 % em meio ácido.

Diante dos resultados obtidos para esse ensaio, definiu-se os níveis de revestimento a ser aplicados nas formulações *Air* e *Bir* (tabela 2).

TABELA 2 - REVESTIMENTO FUNCIONAL DOS MINICOMPRIMIDOS DE OMEPRAZOL

Etapa	Componentes	A1	A2	B1	B2
Núcleos		<i>Air</i>	<i>Air</i>	<i>Bir</i>	<i>Bir</i>
Camada Funcional	Eudragit L 30D -55	10,0 %	12,0 %	10,0 %	12,0 %
	Talco	1,0 %	1,2%	1,0 %	1,2%
	Trietilcitrato	1,0 %	1,2 %	1,0 %	1,2 %
	Dióxido de titânio	0,1 %	0,12 %	0,1 %	0,12 %

4.2.7 Determinação do teor de omeprazol nos minicomprimidos revestidos

O teor de OMP presentes nos minicomprimidos foi determinados por CLAE conforme metodologia de doseamento descrita na Farmacopeia Americana (2010).

4.2.8 Preparo da forma farmacêutica multiparticulada

Os minicomprimidos de OMP produzidos, fórmulas A1, A2, B1 e B2, foram encapsulados individualmente, em dose de 20 mg de OMP (200 mg de minicomprimidos), em cápsulas de gelatina dura número 3.

4.2.9 Perfil Dissolução das formas farmacêuticas multiparticuladas

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (ABDOU, 1995) e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar o desempenho e definir a qualidade de formas farmacêuticas sólidas, servindo também como indicador para obtenção de parâmetros cinéticos de liberação, que são importantes para obter conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (STORPIRTIS, 1999).

O ensaio de dissolução foi realizado para o medicamento de referência (microgrânulos encapsulados e para cápsulas produzidas com os minicomprimidos A1, A2, B1 e B2 segundo metodologia recomendada pela Farmacopeia Americana para dissolução de cápsulas de liberação modificada de Omeprazol (USP, 2010).

O ensaio foi realizado em 150 minutos para as formulações, dividido em duas etapas. Na primeira etapa, com duas horas de duração, o meio foi constituído de 500 mL de ácido clorídrico 0,1 M e após esse tempo a quantidade de OMP dissolvida foi determinada. Na segunda etapa, (30 minutos) 400 mL de tampão fosfato de potássio bibásico 0,235 M foi adicionado ao meio de dissolução e o pH ajustado para 6,8.

As condições empregadas para avaliar a liberação do fármaco foram: aparelho dissolutor Varian, sistema de agitação – aparato 2 (pá), velocidade – 100 rpm, temperatura – $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, foram retiradas amostras de 10 mL nos tempos 125, 130, 135, 140 e 150 minutos. O teor de fármaco dissolvido *versus* tempo foi avaliado por CLAE.

Para os minicomprimidos sem revestimento, fórmula A e B, a dissolução foi avaliada pela segunda etapa, sem passagem pela etapa ácida a fim de evitar a decomposição do OMP.

4.2.9.1 Comparação do perfil dissolução do medicamento de referência e dos minicomprimidos encapsulados

A comparação entre os perfis de dissolução foi feita pela análise do fator de diferença/similaridade e pela eficiência de dissolução.

A eficiência da dissolução (ED) foi calculada, somente para a segunda etapa de dissolução, a partir das curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo de 8 cubas de dissolução, através do método dos trapezóides, obtendo-se a área sob a curva ($ASC_{120-150 \text{ minutos}}$) e a área total do gráfico ($ASC_{120-150 \text{ minutos}}$), definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 30 minutos) (KHAN, 1975). A comparação entre os valores de ED foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA - fator único) ao nível de significância de 5 %.

O fator de diferença ou f1 e o de similaridade ou f2 foram calculados conforme descrito BRASIL (2004; 2010). Esses fatores resultam em valores numéricos absolutos. Valores de f1 inferiores a 15, assim como valores de f2 superiores a 50 indicam similaridade entre os perfis.

As formas farmacêuticas foram avaliadas quanto ao tipo de dissolução apresentada, que pode ser dissolução rápida, quando há dissolução média de no mínimo 85% do fármaco em até 30 minutos, ou muito rápida quando há dissolução média de no mínimo 85% do fármaco em até 15 minutos. Para fins regulatórios, ambas formulações devem apresentar o mesmo tipo de dissolução e valores de f2 superior a 50. (BRASIL, 2010)

4.2.10 Estudo de Cinética de Liberação do Omeprazol

Para determinar o modelo cinético de liberação do fármaco a partir do sistema multiparticulado desenvolvido, foram utilizados três modelos na interpretação da cinética de dissolução de acordo com as equações cinéticas correspondentes: cinética de ordem zero (Eq. 8); cinética de primeira ordem (Eq. 9); raiz quadrada de Higuchi ou pseudo zero ordem (Eq. 10); (JUG; BECIREVIC-LACAN, 2004).

$$\%D = kt$$

(Eq. 8)

$$\%D = 100(1 - e^{-kt})$$

(Eq. 9)

$$\%D = k\sqrt{t}$$

(Eq. 10)

Onde, %D é a porcentagem da quantidade dissolvida, k é a constante de velocidade de dissolução, t é o tempo (min).

Para determinar o modelo cinético mais adequado para cada formulação, os resultados obtidos a partir do perfil de dissolução foram linearizados em gráfico da seguinte forma:

- Modelo de ordem zero – para cada formulação construiu-se um gráfico que relacionou tempo (minutos) versus quantidade, em %, do omeprazol não dissolvida.
- Modelo de primeira-ordem - para cada formulação construiu-se um gráfico que relacionou tempo (minutos) versus logaritmo neperiano da porcentagem de omeprazol não dissolvida em função do tempo (minutos).
- Modelo de Higuchi - para cada formulação construiu-se um gráfico que relacionou raiz quadrada do tempo (minutos) versus porcentagem de omeprazol dissolvida em função do tempo (minutos).

O modelo cinético mais adequado para cada formulação foi selecionado pela análise de regressão linear das curvas acima obtidas, onde o modelo que apresentar maior índice de correlação é o que melhor define a liberação do fármaco da forma farmacêutica (CID,1981; NIKOLIC; DJURIC; JOVANOVIC, 1992; SHIN; CHO, 1996).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise da matéria-prima utilizada

Os resultados mostraram que o omeprazol utilizado estava de acordo com as especificações da Farmacopeia Americana, 2010 (tabela 3).

TABELA 3 - RESULTADO DAS ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DA MATÉRIA-PRIMA DE OMEPRAZOL

Teste	Especificações	Resultado
Identificação	O valor do r_f da mancha principal observada no cromatograma da solução teste corresponde ao da mancha principal observada no cromatograma da solução padrão.	Aprovado
Ponto de fusão	150,0 – 160,0 °C, com decomposição	157,99
Perda por dessecação	≤ 0,50 %	0.34
Resíduo de incineração	≤ 0,10 %	0.05
Metais pesados	A turbidez produzida pela solução amostra é inferior à produzida pela solução padrão, correspondendo a não mais que 20 ppm.	Menor que 0,002
Pureza cromatográfica	Impureza individual ≤ 0,30 %	0.08
	Impurezas totais ≤ 1,00 %	0.22
Doseamento	98,00 – 102,00 %, em base seca.	99,64

5.2 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e excipientes farmacêuticos

Para esse estudo foram obtidas as curvas TG e DSC de cada excipiente individual e das misturas físicas omeprazol/excipiente na proporção 1:1. A seguir

estão apresentadas as sobreposições das curvas DSC e TG e a discussão do comportamento térmico de cada excipiente e das respectivas misturas binárias.

5.2.1 Avaliação do comportamento térmico do Omeprazol

A curva DSC do fármaco, figura 6, é típica de uma substância anidra e cristalina e apresentou um evento endotérmico na faixa de temperatura de 157,99 °C a 162,2 °C ($\Delta H = 116,34 \text{ J.g}^{-1}$) referente a fusão do material, seguido de um evento exotérmico com pico em 174,6 °C referente a decomposição térmica do material, em conformidade com a faixa de fusão com posterior decomposição descrita na literatura (RUIZ *et al.*, 1998; USP, 2010).

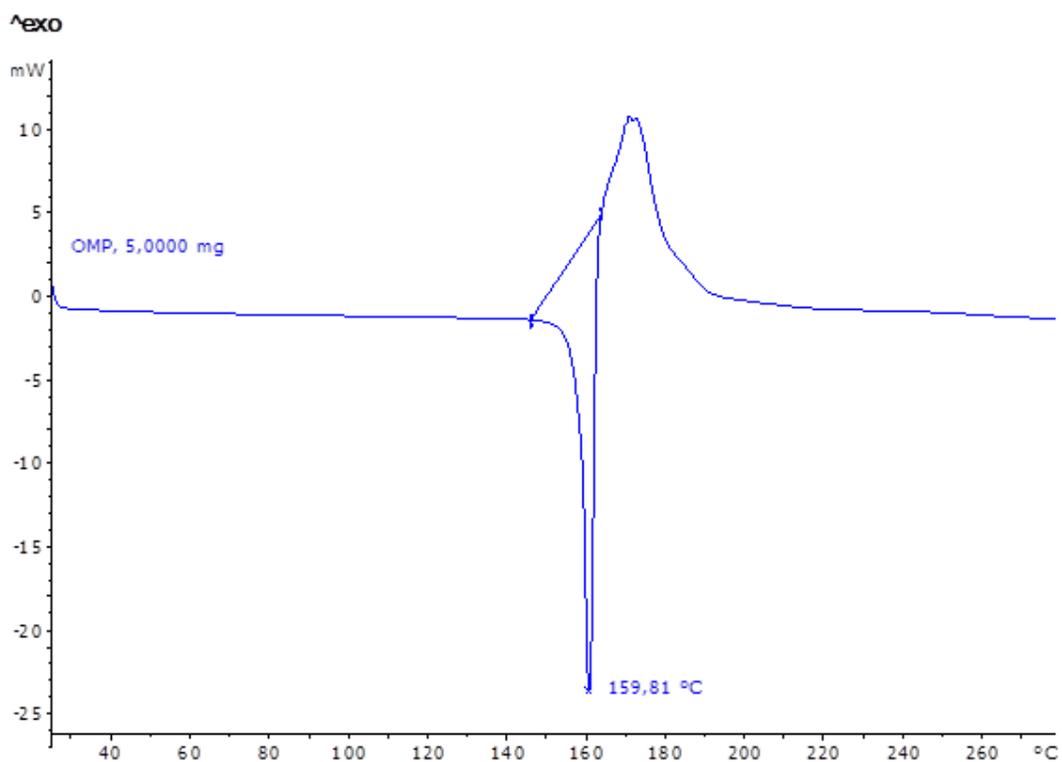


FIGURA 6 - CURVA DSC DO OMP- SQR – OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 (50 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10 \text{ }^\circ\text{C.MIN}^{-1}$

As curvas TG do OMP, figura 7, apresentou três perdas de massa consecutivas cineticamente diferentes. A primeira, menos acentuada, ocorreu na faixa de 160,51° e 186,78 °C ($\Delta m_1 = 7,22 \%$), confirmando assim o evento referente a fusão seguida por decomposição; a segunda que ocorreu na faixa de 186,78° e 322,28°C ($\Delta m_2 = 27,74\%$); e a terceira, mais acentuada que ocorreu na faixa de 322,28° e 754,68 ($\Delta m_3 = 63,98\%$) ao final do experimento não houve detecção de resíduos.

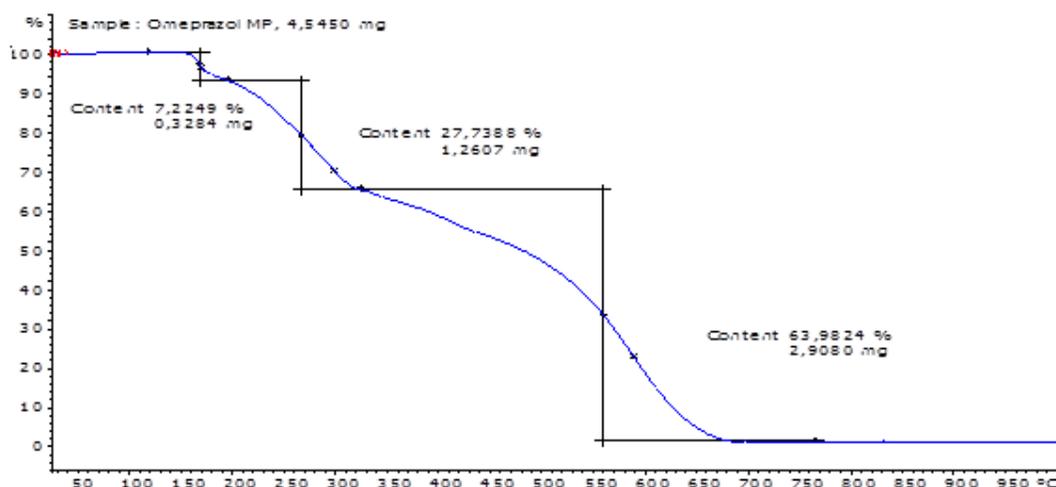


FIGURA 7 - CURVA TG DA SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$)

5.2.2 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e lactose *spray dried* (LS)

A lactose monohidratada *spray dried* (LS) é utilizada como excipiente ou diluente em formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas). O comportamento térmico do OMP, LS e mistura binária OMP:LS 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 8 e 9.

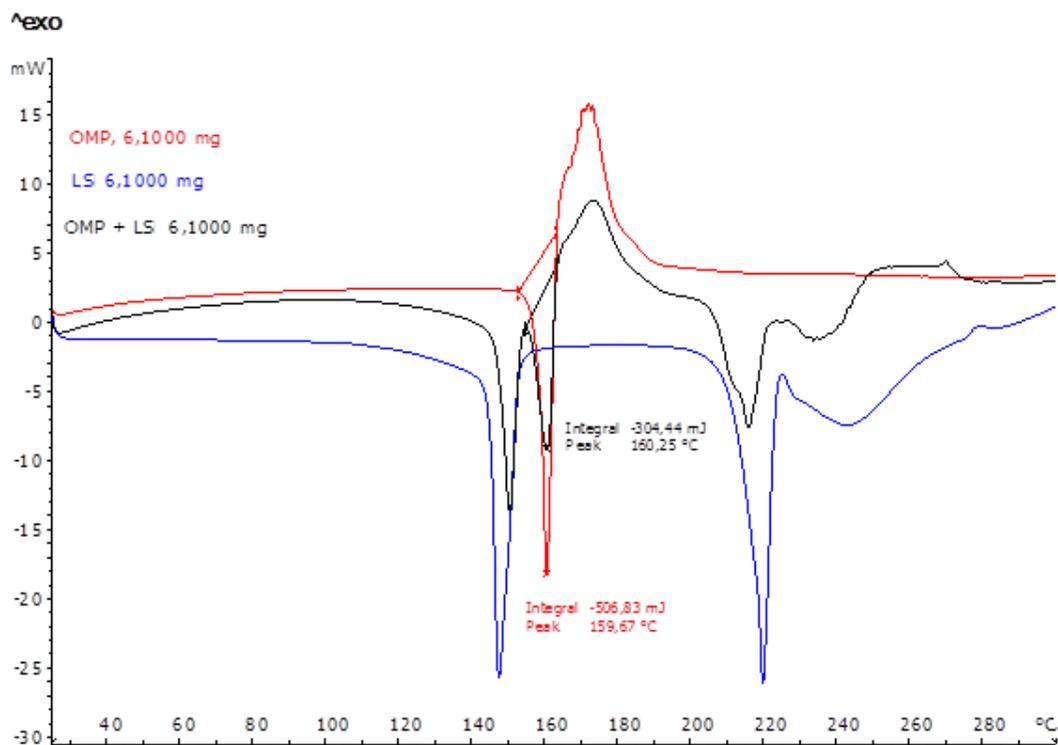


FIGURA 8 - CURVA DSC DO OMP, LS E MISTURA BINÁRIA LS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$).

A curva DSC da lactose *Spray Dried* mostrou um evento endotérmico na faixa de temperatura de 130 a 160 °C correspondente à desidratação do material, um evento endotérmico foi observado acima de 200 °C representado pela fusão da β -lactose ($T_{pico} = 218,2^\circ\text{C}$) e processo de decomposição térmica evidenciado por eventos endotérmicos ($T_{pico} = 239^\circ\text{C}$).

As curvas DSC da mistura física LS:OMP, mostraram que não houve alterações nos perfis termoanalíticos da mistura. Os eventos térmicos observados correspondem ao somatório daqueles que ocorrem para os compostos individualmente, não havendo suprimento e/ou deslocamento de eventos térmicos, o que leva a indicação que não ocorre interação entre o fármaco e o excipiente.

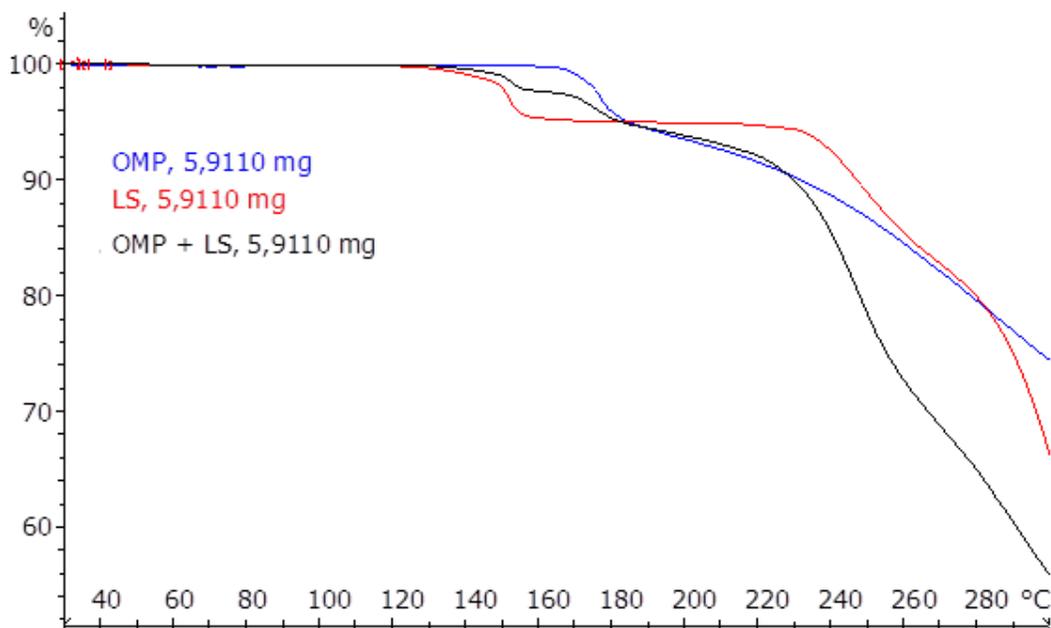


FIGURA 9 - CURVA TG DO OMP, LS E MISTURA BINÁRIA LS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$).

As curvas TG da LS confirma os resultados obtidos por DSC. Na faixa de 130 e 160°C observa-se uma perda de massa ($\Delta m_1 = 3,92\%$) referente a eliminação da água de cristalização. O início da decomposição térmica inicia-se em $240 \text{ }^\circ\text{C}$ observada pela acentuada perda de massa observada na curva TG.

As curvas TG/DTG da mistura binária 1:1 (p/p) LS:OMP mostraram os mesmos eventos quando avalia-se as curvas TG individuais. Na faixa de 130 e 160°C observa-se uma perda de massa referente a eliminação da água de cristalização da LS, em $160 \text{ }^\circ\text{C}$ observa-se uma queda de massa acentuada referente a decomposição do OMP, acentuando-se ainda mais essa perda em $240 \text{ }^\circ\text{C}$ devido ao início da degradação da LS.

5.2.3 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e celulose microcristalina

A celulose microcristalina (CMC) é utilizada como aglutinante e diluente na formulação de comprimidos e cápsulas em processos de granulação úmida ou

compressão direta. O comportamento térmico do OMP, CMC e mistura binária OMP:CMC 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 10 e 11.

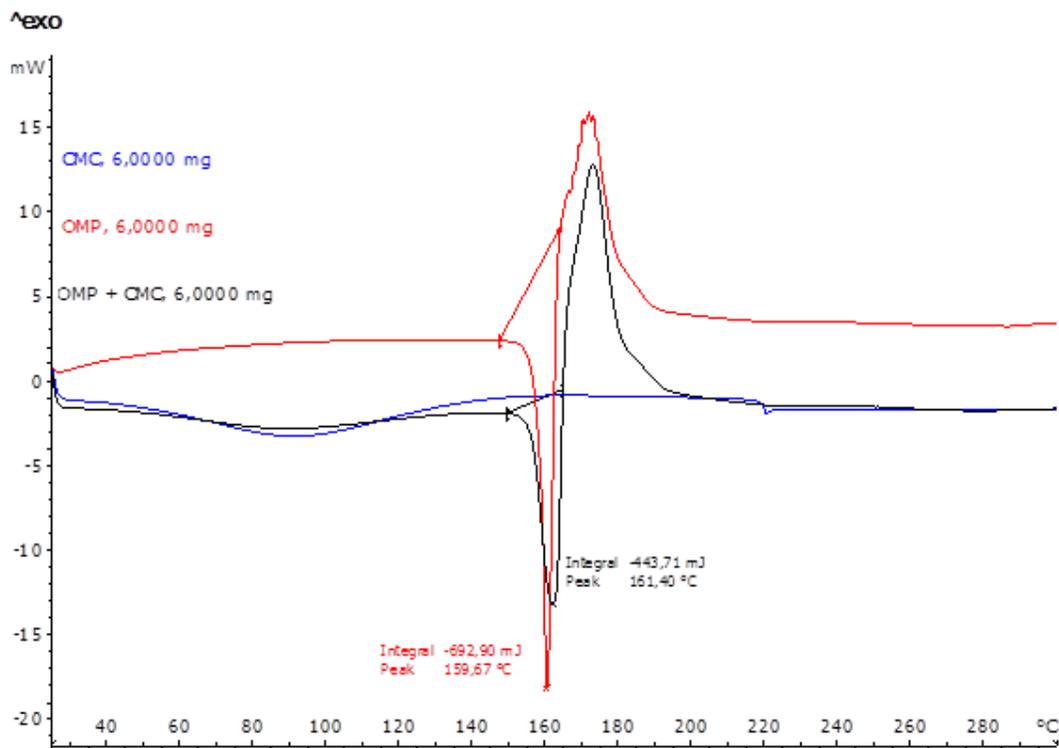


FIGURA 10 - CURVA DSC DO OMP, CMC E MISTURA BINÁRIA CMC: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$).

A curva DSC da celulose microcristalina apresenta um evento térmico entre 25 e 120 °C que é atribuído à eliminação de água superficial, após a desidratação a amostra apresenta-se estável termicamente até 300 °C (VERMAL; GARG, 2004).

Na curva DSC da mistura CMC:OMP, os eventos térmicos relativos ao OMP e a celulose são observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem para cada componente individualmente. O comportamento térmico da mistura corresponde ao somatório dos eventos que ocorrem para as substâncias individuais, indicando não haver interação entre os componentes.

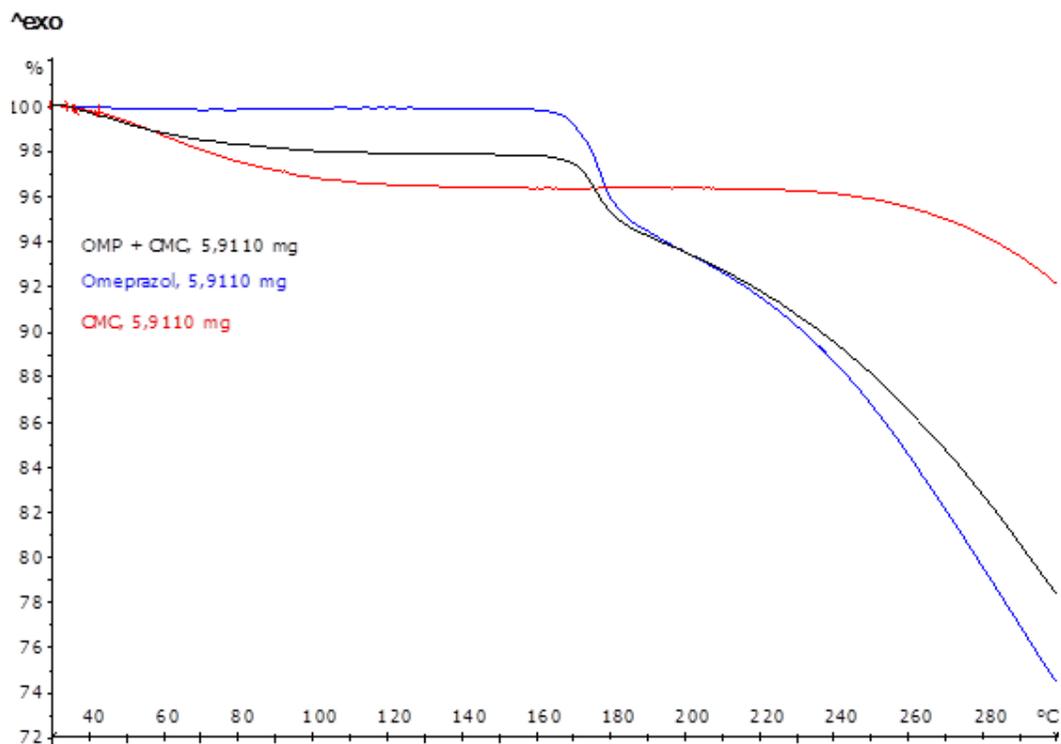


FIGURA 11 - CURVA TG DO OMP; CMC E MISTURA BINÁRIA CMC:OMP OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN⁻¹)

A curva TG da CMC apresentou perda de massa entre 33 e 118,26 °C ($\Delta m_1 = 5,76\%$) referente a desidratação, mantendo-se estável até 288,14 °C onde iniciou-se sua decomposição.

As curvas TG da mistura binária CMC:OMP 1:1 (p/p) apresentaram perda de massa em duas etapas consecutivas: a primeira etapa entre 33 e 118,26 °C referente a desidratação da CMC, a segunda entre 160,51^o e 186,8 °C referente a decomposição do OMP.

5.2.4 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e glicolato de amido sódico

O glicolato de amido sódico (GAS) é utilizado em comprimidos como desintegrante. O comportamento térmico do OMP, GAS e mistura binária OMP:GAS 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 12 e 13.

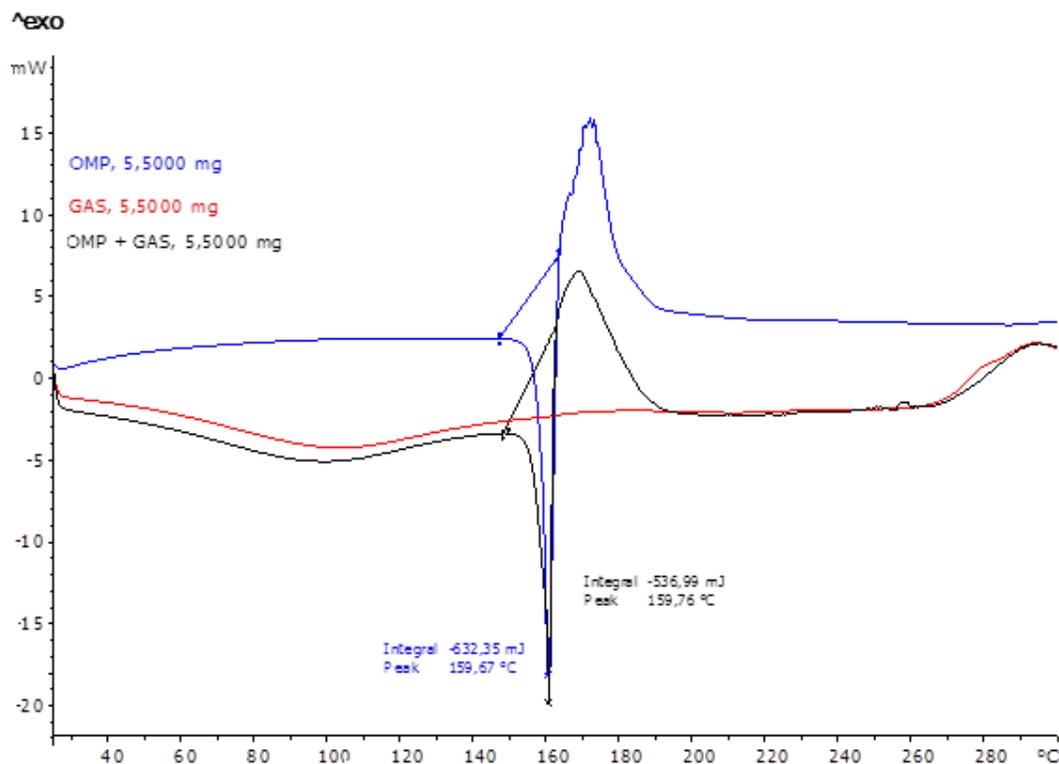


FIGURA 12 - CURVA DSC DO OMP, GAS E MISTURA BINÁRIA GAS: OMP OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$).

A curva DSC do GAS evidencia um evento endotérmico na faixa de temperatura de 25 a $160 \text{ }^\circ\text{C}$, relativo à eliminação de água superficial. Após este evento pode ser observado um patamar indicando que a amostra é estável termicamente até $260 \text{ }^\circ\text{C}$, após essa temperatura observa-se eventos exotérmicos referentes à decomposição térmica do excipiente.

Na curva DSC da mistura GAS:OMP, os eventos térmicos são observados nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem para cada componente individualmente. O comportamento térmico da mistura corresponde ao somatório dos eventos térmicos que ocorrem para as substâncias individuais, indicando que não há interação entre os componentes.

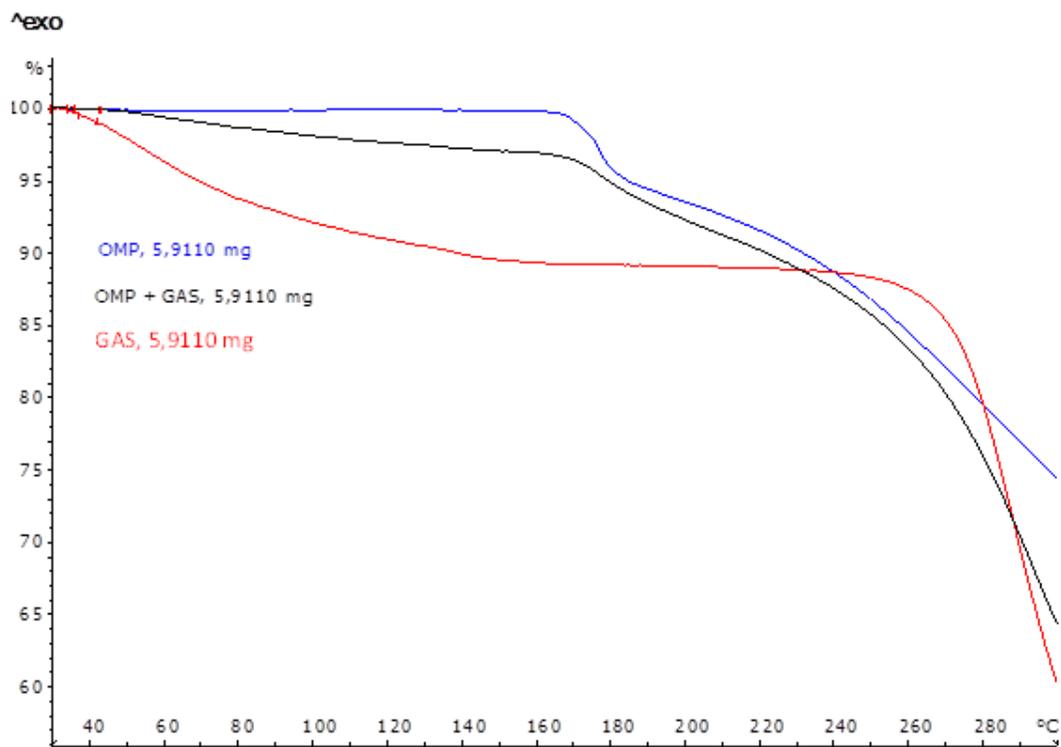


FIGURA 13 - CURVA TG DO OMP; GAS E MISTURA BINÁRIA OMP:GAS OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10^{\circ}\text{C.MIN}^{-1}$)

As curvas TG confirmam as informações obtidas por meio das curvas DSC. As curva TG do GAS mostraram 2 eventos principais. O primeiro entre 30 e $156,83$ ($\Delta m_1 = 9,89\%$) referente a perda de água; o segundo evento inicia-se com $260,25$ $^{\circ}\text{C}$ e corresponde a degradação térmica do GAS.

A curva TG da mistura binária GAS/OMP 1:1 (p/p) permitiram evidenciar uma perda de água entre 30 e $160,42^{\circ}\text{C}$ referente a desidratação GAS. Outros dois eventos observados com perda de massa são a degradação térmica do OMP iniciando em $160,42$ $^{\circ}\text{C}$ seguido da decomposição do GAS em 260 $^{\circ}\text{C}$.

5.2.5 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e estearato de magnésio

O estearato de magnésio (EST) é amplamente utilizada em comprimidos como lubrificante. A função primária do lubrificante é diminuir a fricção entre os

grânulos ou pó. Lubrificantes em comprimidos são conhecidos por aumentar o tempo de desintegração de comprimidos devido às suas propriedades hidrofóbicas. O comportamento térmico do OMP, EST e mistura binária OMP:EST 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 14 e 15.

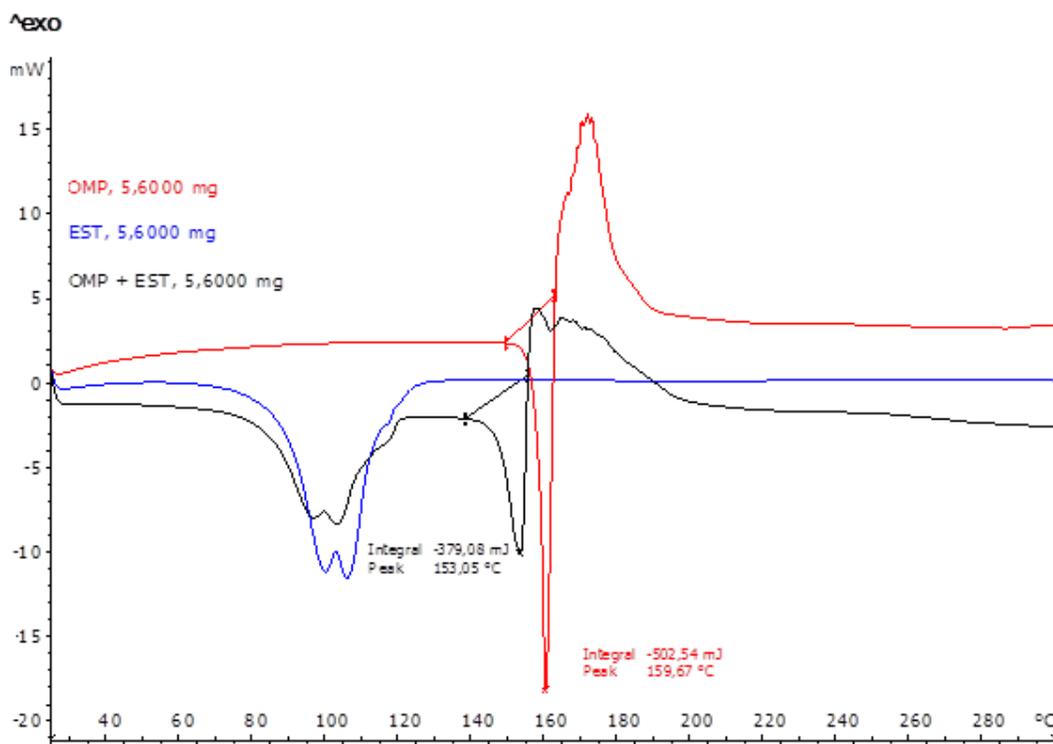


FIGURA 14 - CURVA DSC DO OMP, EST E MISTURA BINÁRIA OMP: EST OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N₂ (50 ML·MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C·MIN⁻¹)

A curva de DSC do estearato de magnésio mostrou a desidratação do material entre 80 e 111 °C. Após este evento pode ser observado um patamar indicando que a amostra é estável termicamente até 300 °C estando de acordo com os resultados obtido por Robusti, 2001.

Na curva DSC da mistura EM:OMP, os eventos térmicos referente a desidratação do EST é observado nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem com o componente individualmente, já a fusão do OMP foi deslocada para uma temperatura menor, 153,05 °C e a decomposição para 158 °C indicando algum

tipo de interação entre o fármaco e excipiente, que conduz nas diferenças dos perfis das curvas DSC da mistura binária.

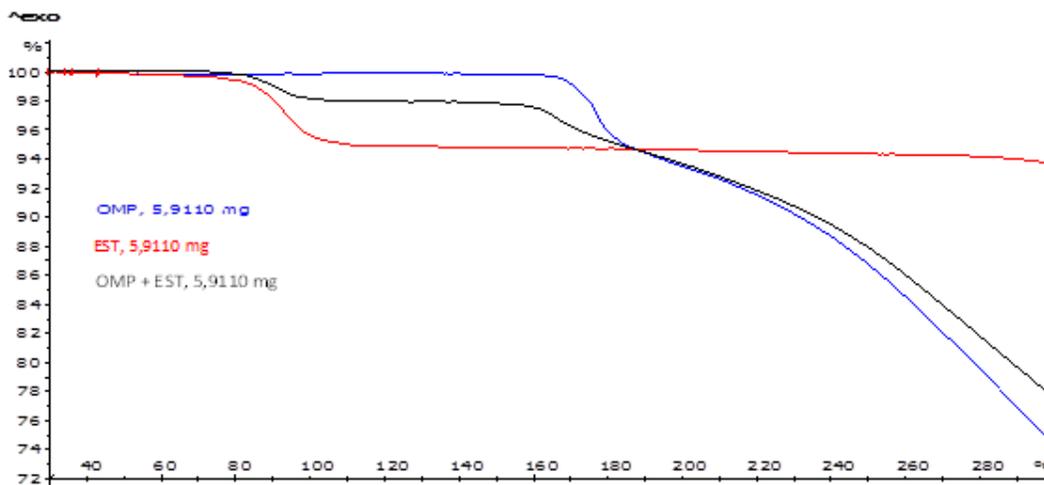


FIGURA 15 - CURVA TG DO OMP; EST E MISTURA BINÁRIA OMP:EST OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN⁻¹)

A curva de TG do EST comprovou a desidratação do material entre 80 e 111 °C ($\Delta m_1 = 4,92\%$) e sua estabilidade até 300 °C observada pelo patamar.

Na curva TG da mistura EST:OMP, os eventos térmicos referente a desidratação do EST é observado nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem o componente individualmente, já a decomposição do OMP foi deslocada para uma temperatura menor 158 °C indicando algum tipo de interação entre o fármaco e excipiente.

5.2.6 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e o carbonato de magnésio

O carbonato de magnésio (CM) apresenta propriedades antiácidas e adsorventes, é utilizada em comprimidos como adsorvente de umidade, com grande aplicação em formulações contendo fármacos sensíveis a umidade e tamponante. O

comportamento térmico do OMP, CM e mistura binária OMP:CM 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 16 e 17.

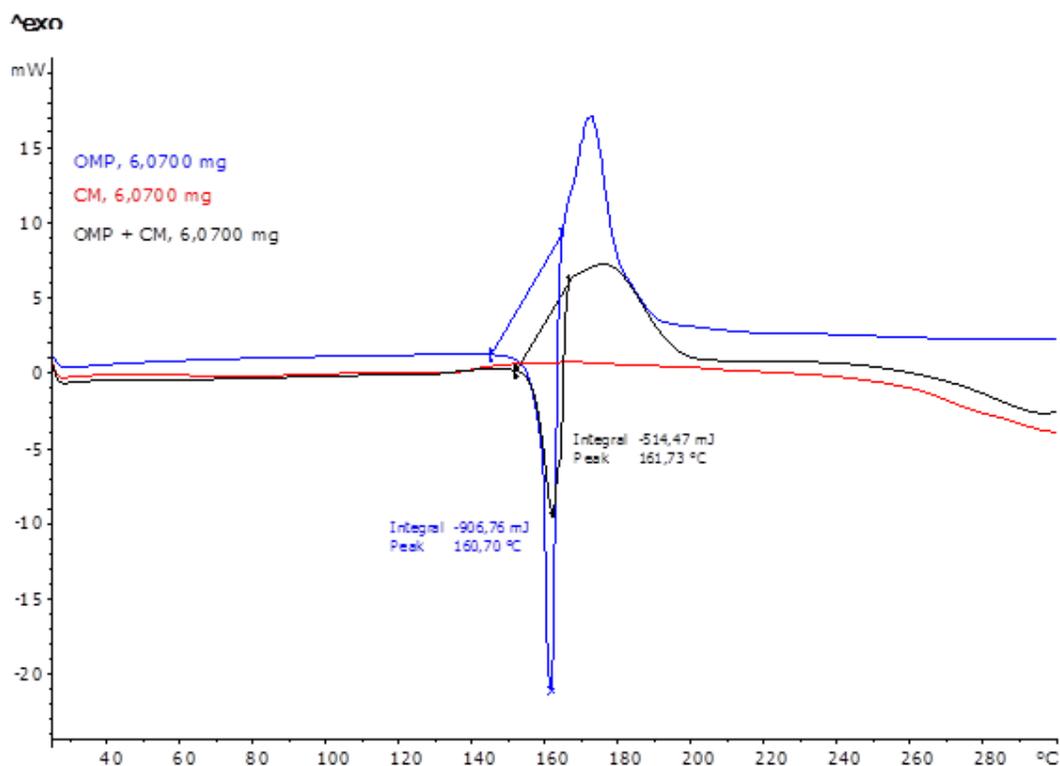


FIGURA 16 - CURVA DSC DO OMP, CM E MISTURA BINÁRIA OMP:CM EM OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$)

A curva de DSC do CM mostrou inclinação endotérmica em toda a faixa de temperatura estudada, esse evento deve-se à perda da água de hidratação fracamente ligada, nesses casos a perda de massa pode ser de até 34 % (MOROZOV, MALKOV, MALYGIN, 2003).

Na curva DSC da mistura CM:OMP, os eventos térmicos referente a desidratação da CM e fusão e decomposição do OMP é observado nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem com os componentes individuais, excluindo a possibilidade de algum tipo de interação entre eles.

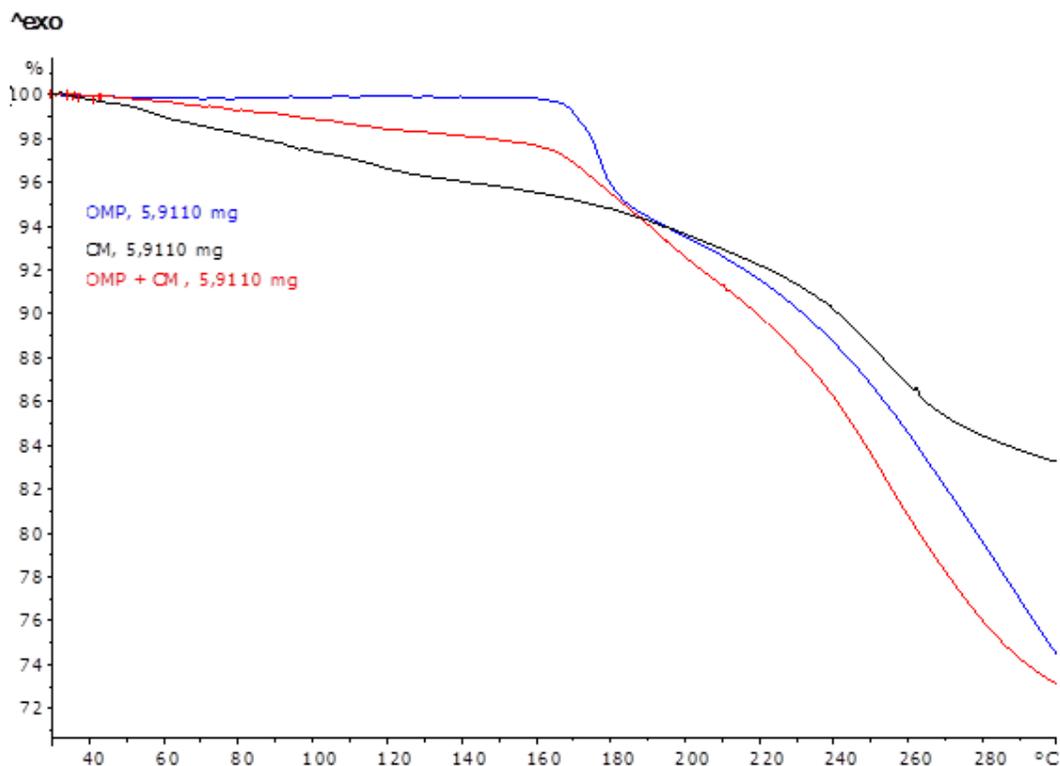


FIGURA 17 - CURVA TG DO OMP; CM E MISTURA BINÁRIA OMP:CM OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10^{\circ}\text{C.MIN}^{-1}$)

A curva TG do CM comprovou a desidratação do material entre 25 e 300 °C ($\Delta m_1 = 28,2\%$).

Na curva TG da mistura CM:OMP, os eventos térmicos referente a desidratação do CM e a decomposição do OMP é observado nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem o componente individualmente.

5.2.7 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e dióxido de silício coloidal

O dióxido de silício coloidal (DS) é amplamente utilizada em comprimidos como deslizante e lubrificante. A função primária do lubrificante é diminuir a fricção entre os grânulos ou pó. O comportamento térmico do OMP, DS e mistura binária OMP: DS 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 18 e 19.

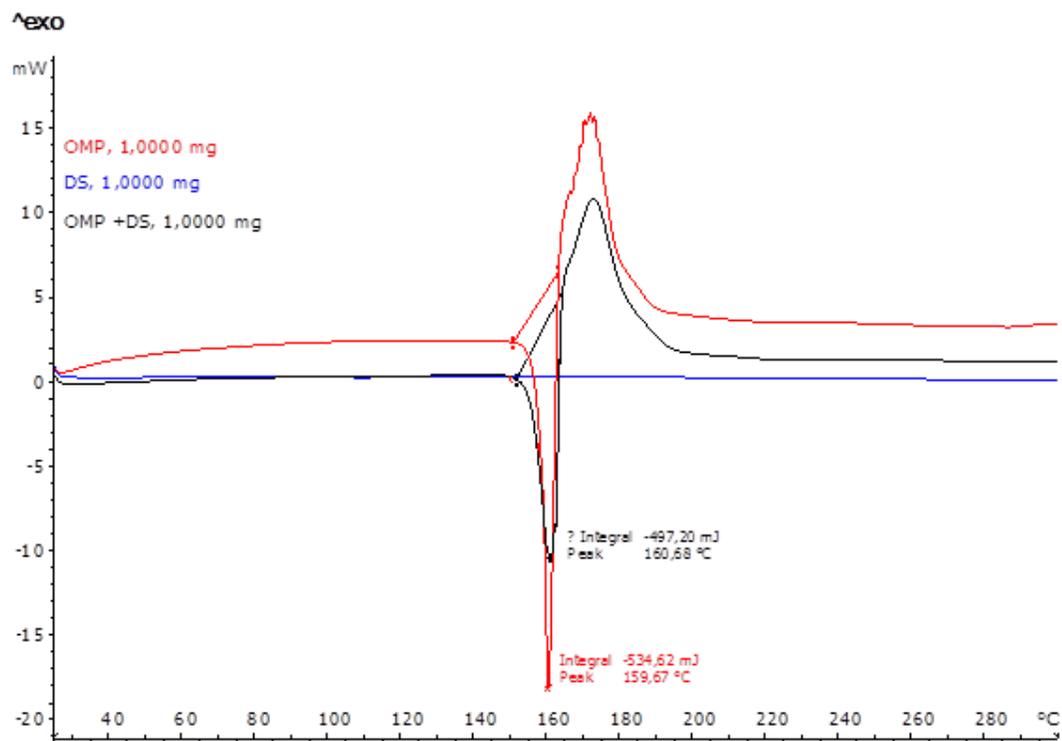


FIGURA 18 - CURVA DSC DO OMP, DS E MISTURA BINÁRIA OMP: DS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 (50 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C.MIN}^{-1}$).

A curva DSC do dióxido de silício apresentou-se térmicamente estável em toda a faixa de temperatura estudada não evidenciando nenhum evento endotérmico ou exotérmico, apenas uma atenuação na faixa de 30 a 70 °C referente a eliminação de água .

Na curva DSC da mistura DS:OMP a fusão do OMP ocorreu em temperatura próxima aquelas em que ocorrem para o mesmo individualmente, indicando que não há interação entre os componentes.

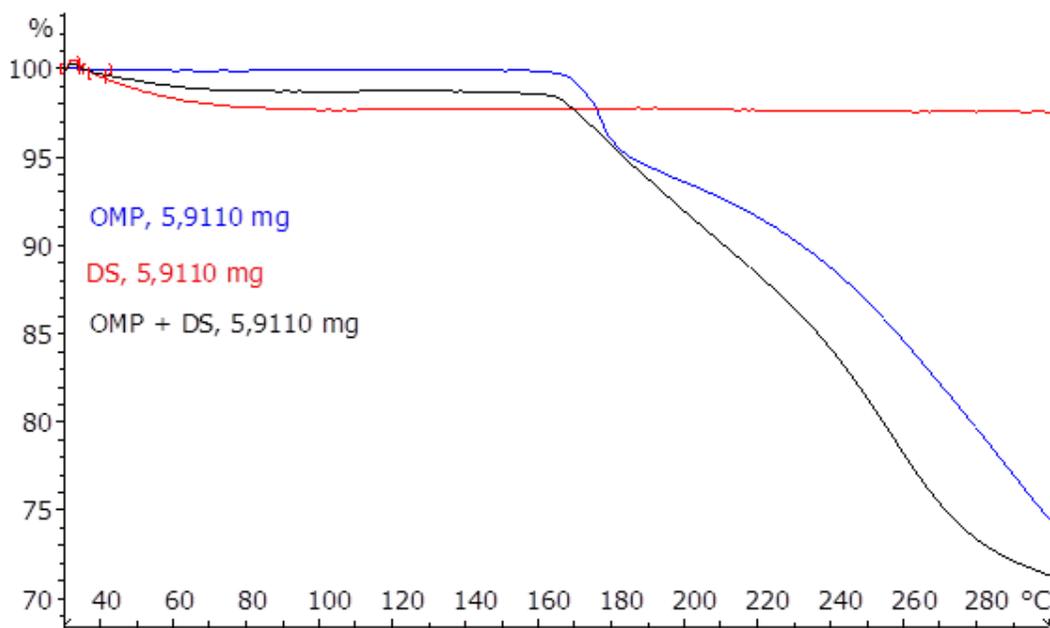


FIGURA 19 - CURVA TG DO OMP; DS E MISTURA BINÁRIA OMP:DS OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN⁻¹)

A curva de TG do DS comprovou a desidratação do material entre 30 e 80 °C ($\Delta m_1 = 2,19\%$) e sua estabilidade até 300 °C observada pelo patamar.

A curva TG da mistura binária DS/OMP 1:1 (p/p) permitiram evidenciar uma perda de água entre 30 e 80 °C referente a desidratação do DS. Outro evento com perda de massa evidenciado é a degradação térmica do OMP iniciando em 160,54 °C.

5.2.8 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Eudragit® L 30 D-55

Os polimetacrilatos são utilizados principalmente em formulações de comprimidos e grânulos como agentes formadores de revestimento. O Eudragit® L 30 D-55 é uma dispersão aquosa do copolímero constituído pelos monômeros metacrilato e metil-metacrilato na proporção 1:1. É resistente ao suco gástrico, mas se ioniza quando o pH é maior que 6, servindo como revestimento para liberação entérica. O comportamento térmico do OMP, Eudragit® e mistura binária OMP: Eudragit® 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 20 e 21.

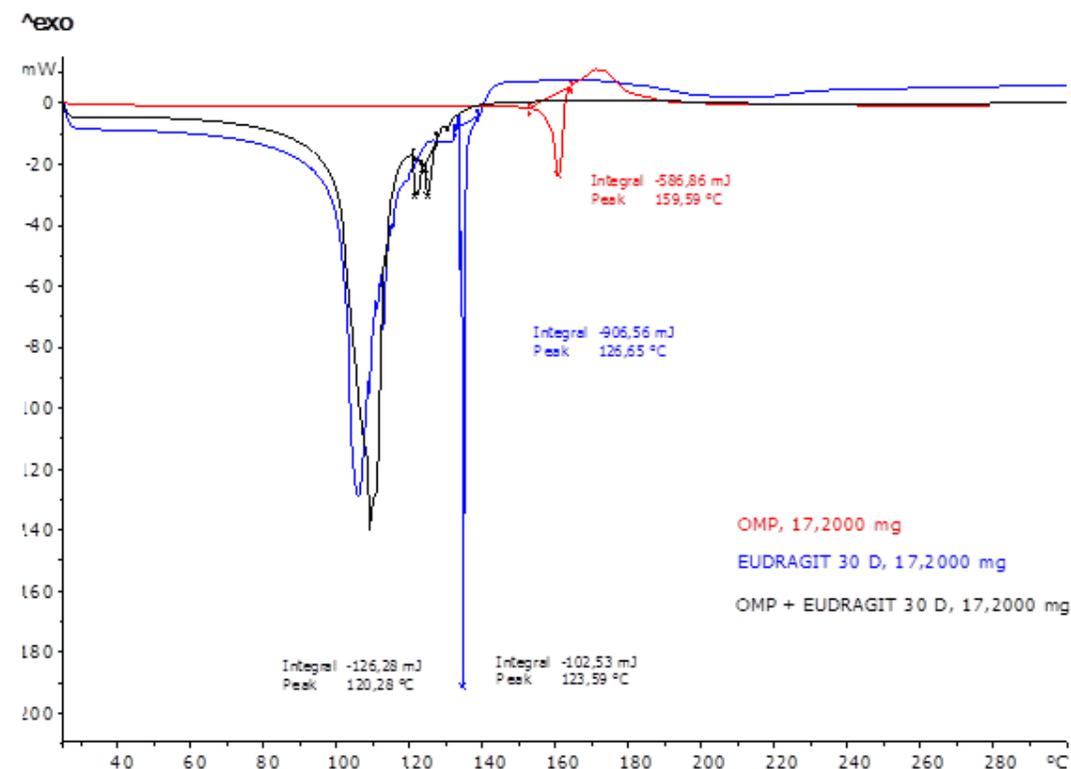


FIGURA 20 - CURVA DSC DO OMP, EUDRAGIT[®] L 30D-55 E MISTURA BINÁRIA OMP: EUDRAGIT[®] OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N₂ (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN⁻¹).

A curva DSC do Eudragit[®] mostrou um evento endotérmico que ocorreu entre 25 e 120°C que é atribuído à perda de água da dispersão aquosa. O outro evento endotérmico que ocorreu entre 130 e 142°C é atribuído à ruptura de ligações de hidrogênio intramoleculares, com eliminação de água para a formação do anidrido (LIN;YU, 1999).

Na curva DSC da mistura Eudragit[®]:OMP, os eventos térmicos referente a desidratação do Eudragit[®] é observado nas temperaturas próximas aquelas em que ocorrem o componente individualmente, já a fusão do OMP e a ruptura de ligações de hidrogênio intramoleculares do Eudragit[®] foram suprimidas com o surgimento de dois eventos endotérmicos em 120,28 e 123,59 °C indicando a ocorrência de algum tipo de interação entre o fármaco e excipiente.

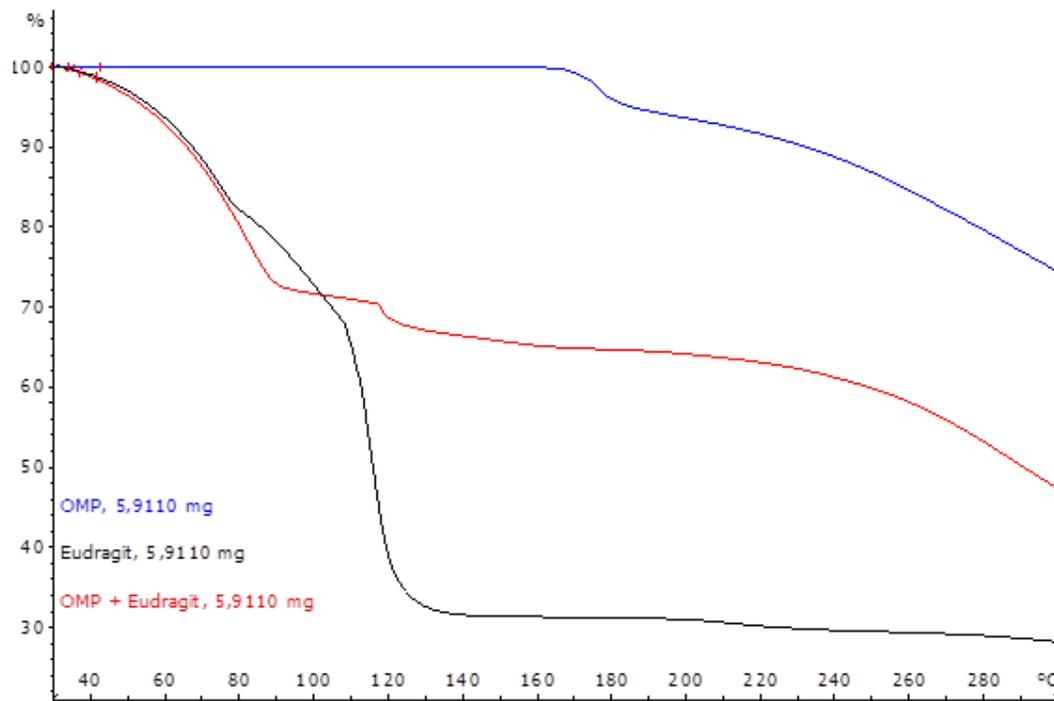


FIGURA 21 - CURVA TG DO OMP; EUDRAGIT[®] E MISTURA BINÁRIA OMP: EUDRAGIT[®] OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN⁻¹).

A curva de TG do Eudragit[®] comprovou a eliminação completa de água do material entre 30 e 120 °C ($\Delta m_1 = 69,1\%$), visto que o polímero encontra-se em uma dispersão aquosa contendo aproximadamente 70 % de água.

A curva TG da mistura binária Eudragit[®]/OMP 1:1 (p/p) permitiram evidenciar uma grande perda de água ($\Delta m_1 = 33,4\%$), entre 30 e 120 °C referente a eliminação de água do Eudragit[®]. Outro evento evidenciado a partir de 120 °C com perda de massa superior as observadas nas curvas TG's individuais, fortalece o indício de incompatibilidade entre os compostos observadas no DSC.

A utilização de um polímero gastro-resistente é essencial para impedir a degradação do OMP no meio ácido estomacal e promover o efeito terapêutico desejado. A utilização de uma camada que isole o núcleo do polímero entérico é necessário, diante da incompatibilidade observada, para para garantir a estabilidade da formulação e conseqüentemente a segurança e eficácia do medicamento.

5.2.9 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Hidroxipropilmetilcelulose

A Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero hidrofílico linear derivado da celulose sendo utilizada em formulações farmacêuticas como aglutinante, no processo de revestimento para formação de filme e na produção de comprimidos matriciais de liberação prolongada. O comportamento térmico do OMP, HPMC e mistura binária OMP: HPMC 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 22 e 23.

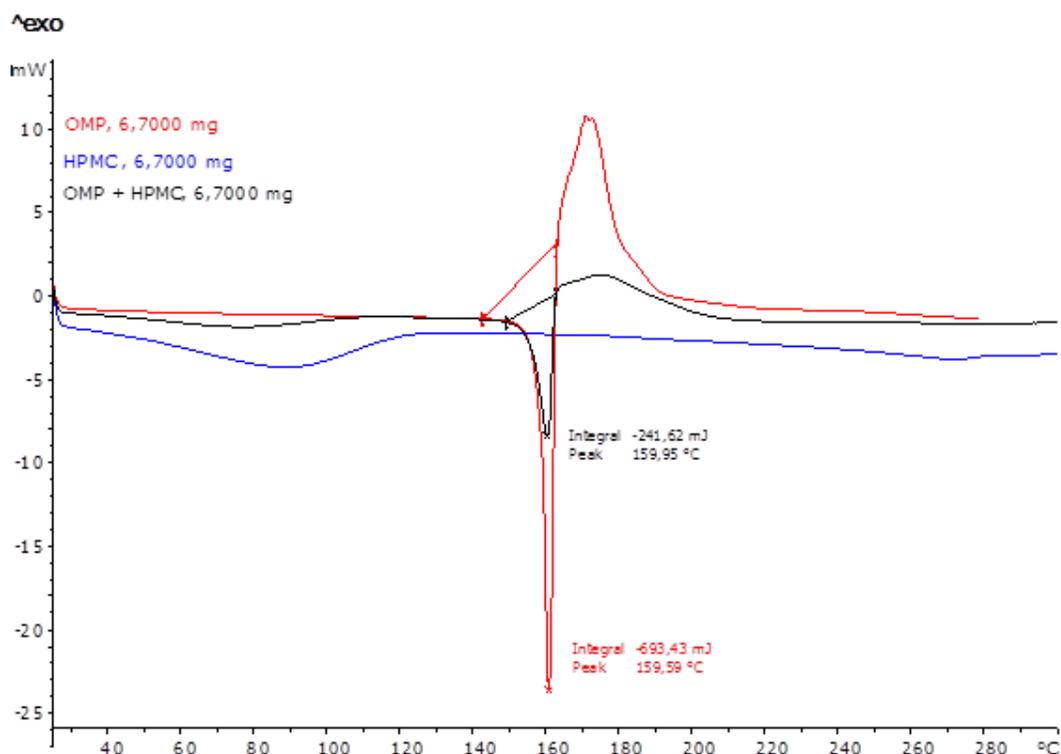


FIGURA 22 - CURVA DSC DO HPMC, OMP E MISTURA BINÁRIA OMP: HPMC OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N₂ (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN⁻¹).

A curva DSC da HPMC evidencia uma endoterma, entre 25 e 120°C devido a eliminação de água superficial e mantendo-se estável até a temperatura de 250°C onde inicia-se sua decomposição. O HPMC não é um polímero termoplástico, logo ele não sofre alterações nas suas características físicas antes de atingir sua

temperatura de combustão. A 250 ° C, 68 minutos são necessários para decompor 50% do polímero, a 275 ° C, 13 minutos são necessários, e em 300 ° C, 2,5 minutos são necesserários (FORD,1999).

O perfil das curvas DSC da mistura física HPMC:OMP não mostrou mudanças características em comparação aos perfis apresentados pelos componentes individualmente, indicando que não há interação entre as espécies, justificando o uso de HPMC como camada isolante entre o OMP e o Eudragit®.

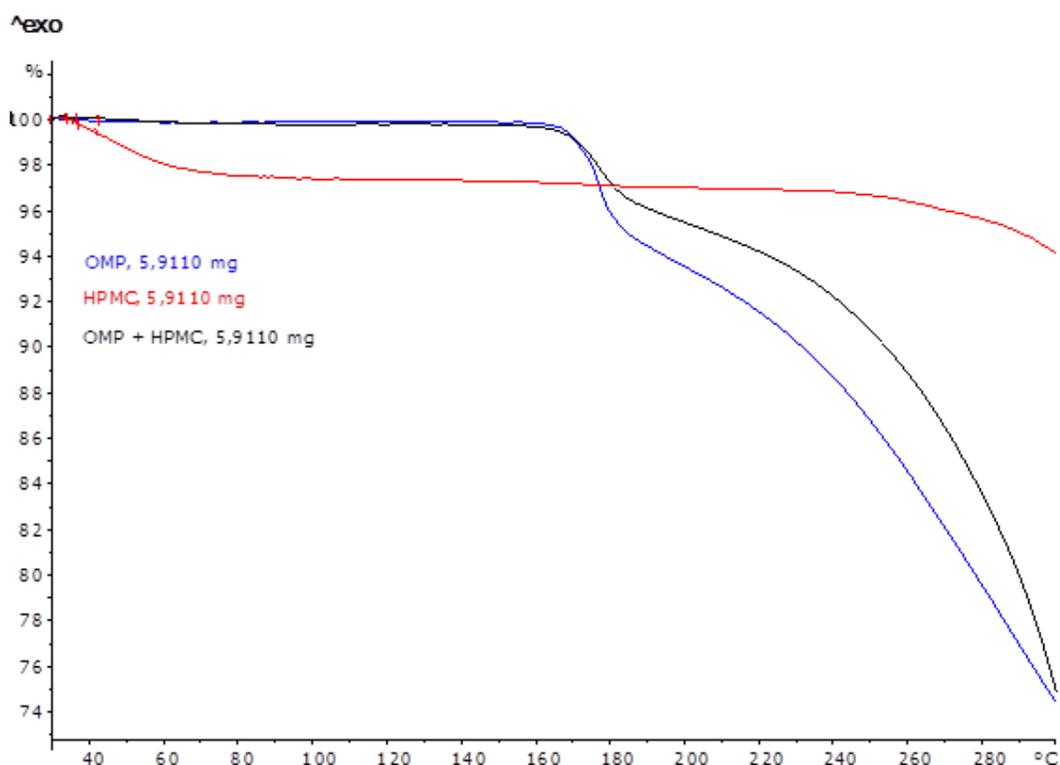


FIGURA 23 - CURVA TG DO OMP; HPMC E MISTURA BINÁRIA OMP:HPMC OBTIDAS SOB ATMOSFERA INERTE DE NITROGÊNIO (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10°C.MIN⁻¹).

A curva de TG do HPMC comprovou a desidratação do material entre 30 e 110 °C ($\Delta m_1 = 2,08\%$), mantendo-se estável até 240 °C, a partir dessa temperatura inicia-se sua decomposição.

A curva TG da mistura binária HPMC/OMP 1:1 (p/p) permitiram evidenciar uma pequena perda de água entre 30 e 110 °C referente a desidratação do HPMC.

Outros evento com perda de massa evidenciado é a degradação térmica do OMP iniciando em 160,21 °C.

5.2.10 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e óleo vegetal hidrogenado

O óleo vegetal hidrogenado (OVH) atua como lubrificante, impedindo que os comprimidos prendam-se nas máquinas ou entre si durante a sua manufatura. O comportamento térmico do OMP, OVH e mistura binária OMP: OVH 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 24 e 25.

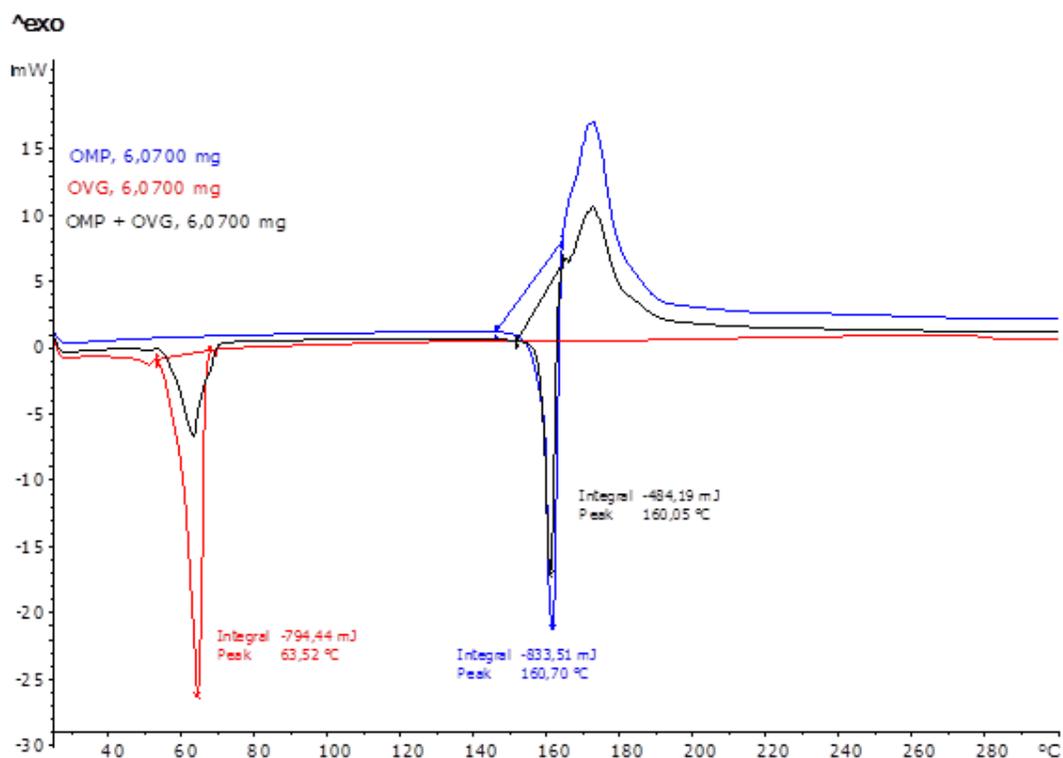


FIGURA 24 - CURVA DSC DO OMP, OVH E MISTURA BINÁRIA OMP: OVH OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N₂ (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN⁻¹).

A curva DSC do OVH apresentou um evento endotérmico em 63,52 °C referente a fusão do composto, atendendo as especificações de temperatura de

fusão preconizados na USP, 33. Nenhum outro evento endotérmico ou exotérmico foi observado mostrando-se estável na faixa de temperatura estudada.

Na curva DSC da mistura OVH:OMP observou-se a fusão do OVH e do OMP na temperatura próxima aquelas em que ocorrem para o mesmo individualmente, indicando que não há interação entre os componentes.

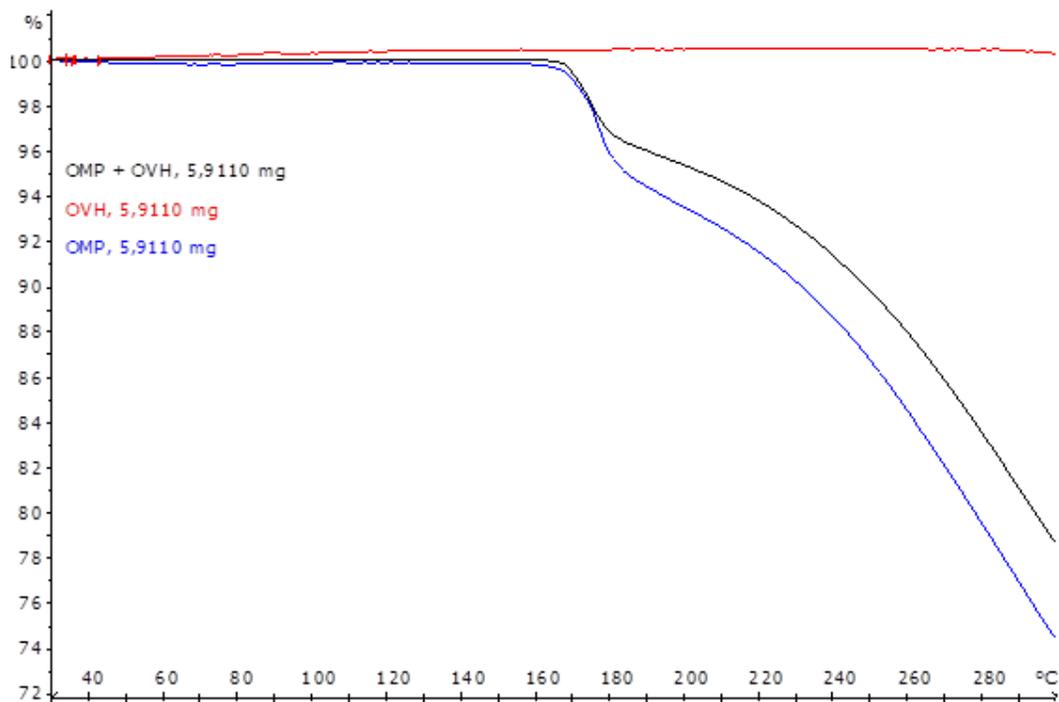


FIGURA 25 - CURVA TG DO OMP, OVH E MISTURA BINÁRIA OMP: OVH OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 ($50 \text{ ML} \cdot \text{MIN}^{-1}$) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{MIN}^{-1}$).

O OVH mostrou-se estável na faixa de temperatura estudada, visto que não se observou perda de massa na curva TG do composto, comprovando os resultados obtidos por DSC.

A curva TG da mistura binária OVH/OMP 1:1 (p/p) permitiram evidenciar a perda de massa referente a degradação térmica do OMP iniciando em $161,02 \text{ }^\circ\text{C}$.

5.2.11 Estudo de compatibilidade entre o omeprazol e Lauril Sulfato de Sódio

O lauril sulfato de sódio (LSS), em formas farmacêuticas sólidas, atua como lubrificante e como tensoativo. Na função de tensoativo, age reduzindo a tensão

superficial do meio, aumentando a molhabilidade de fármacos com baixa solubilidade, conseqüente incremento da taxa de dissolução. O comportamento térmico do OMP, LSS e mistura binária OMP: LSS 1:1 (p/p) é mostrada nas figuras 26 e 27.

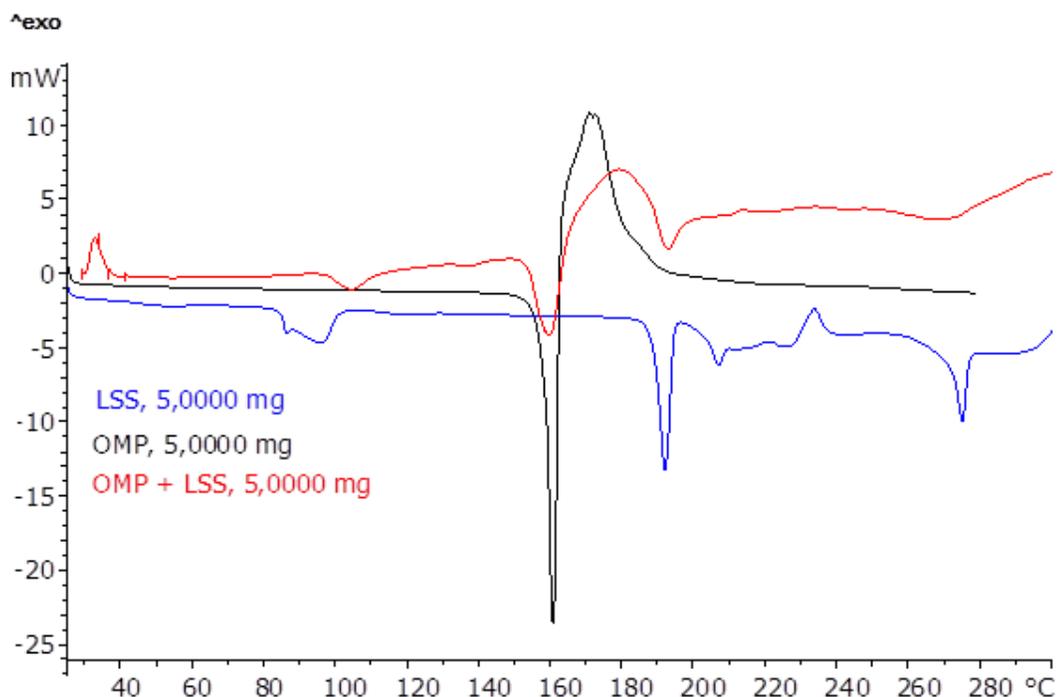


FIGURA 26 - CURVA DSC DO OMP, LSS E MISTURA BINÁRIA OMP: LSS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N₂ (50 ML.MIN⁻¹) E RAZÃO DE AQUECIMENTO (10 °C.MIN⁻¹).

A curva DSC do LSS apresentou um evento endotérmico entre 82 e 108 °C referente a desidratação do material, apresentou um evento endotérmico em 193,5 °C referente a fusão do material. Outros eventos endotérmico e exotérmico observados demonstram a decomposição térmica do material, sob aquecimento, o LSS é convertido em uma mistura de alcenos isoméricos, álcoois primários, e éteres de alquila (PATTERSON; KORTYLEWICZ; SMITH, 1984).

Na curva DSC da mistura LSS:OMP observou-se a fusão do OMP na temperatura próxima aquelas em que ocorrem para o mesmo individualmente, indicando que não há interação entre os componentes.

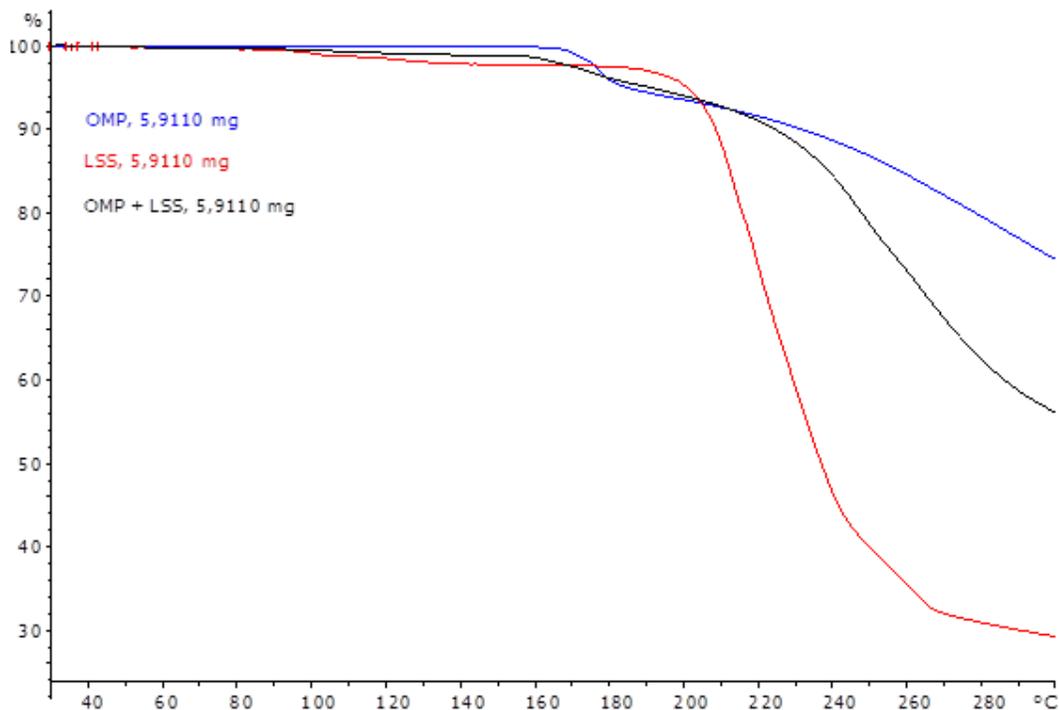


FIGURA 27 - CURVA TG DO OMP, LSS E MISTURA BINÁRIA OMP: LSS OBTIDA SOB ATMOSFERA DINÂMICA DE N_2 (50 ML.MIN^{-1}) E RAZÃO DE AQUECIMENTO ($10 \text{ }^\circ\text{C.MIN}^{-1}$).

A curva de TG do LSS comprovou a desidratação do material entre 80 e 108 $^\circ\text{C}$ ($\Delta m_1 = 2,12\%$), mantendo-se estável até 197,5 $^\circ\text{C}$, a partir dessa temperatura inicia-se sua decomposição.

A curva TG da mistura binária HPMC/LSS 1:1 (p/p) permitiram evidenciar uma pequena perda de água entre 80 e 110 $^\circ\text{C}$ referente a desidratação do LSS. Outros eventos com perda de massa evidenciado é a degradação térmica do OMP iniciando em 160,51 $^\circ\text{C}$ e a do LSS 199,67 $^\circ\text{C}$.

5.3 Performance do método de Pureza Cromatográfica

A qualidade dos dados analíticos representa um fator chave no sucesso do desenvolvimento de uma formulação. O método analítico empregado deve ser seletivo para analisar o composto em estudo independente da presença de impurezas e degradações. A presença de produtos de degradação em uma forma

farmacêutica pode estar relacionada com alterações químicas que possam ocorrer durante o armazenamento do medicamento, devido aos efeitos da luz, temperatura, pH, umidade, reação com excipiente ou devido ao contato com a embalagem primária (MORETTO, SHIB, 2000; BRASIL, 2005).

Os espectros UV dos picos dos possíveis produtos de degradação foram comparados ao espectro do OMP por similaridade (IS), obtidos em detectores de arranjo de diodos. Substâncias que apresentam alto índice de similaridade ($IS > 0,99$) entre os espectros de ultravioleta são consideradas idênticas em relação aos grupos cromóforos, sendo que em estudos de degradação pode-se afirmar que são provenientes da molécula de partida (MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2004).

Neste estudo, Inicialmente injetou-se no cromatógrafo o padrão de omeprazol, podendo-se observar a presença de apenas um pico com eluição de aproximadamente 13 minutos conforme observado na figura 28.

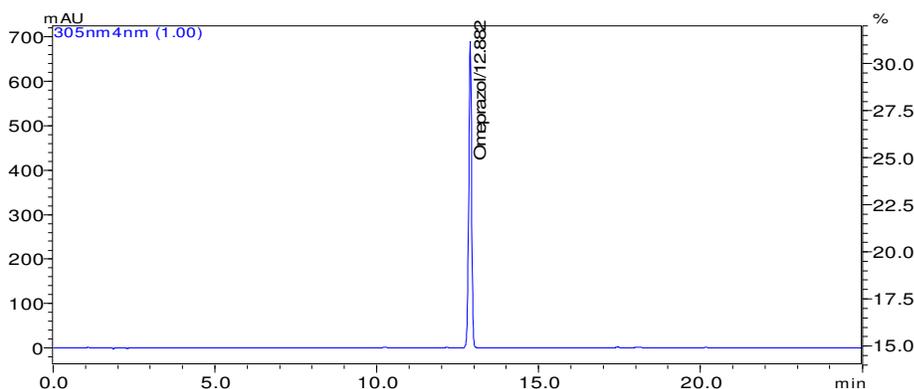


FIGURA 28 - CROMATOGRAMA DA SOLUÇÃO PADRÃO DE OMEPRAZOL

5.3.1 Degradação Forçada em meio ácido

Para a condição de degradação forçada em meio ácido, verificou-se a instabilidade do OMP, observando-se a degradação do omeprazol com o aparecimento de diversos picos secundários provenientes de sua degradação, todos com separação adequada frente ao pico principal, conforme observado na figura 29

e na tabela 4. A degradação do OMP é muito mais intensa e rápida em meio ácido e torna-se menos severa com a elevação do pH do meio (MATHEW; GUPTA; BAILEY, 1995).

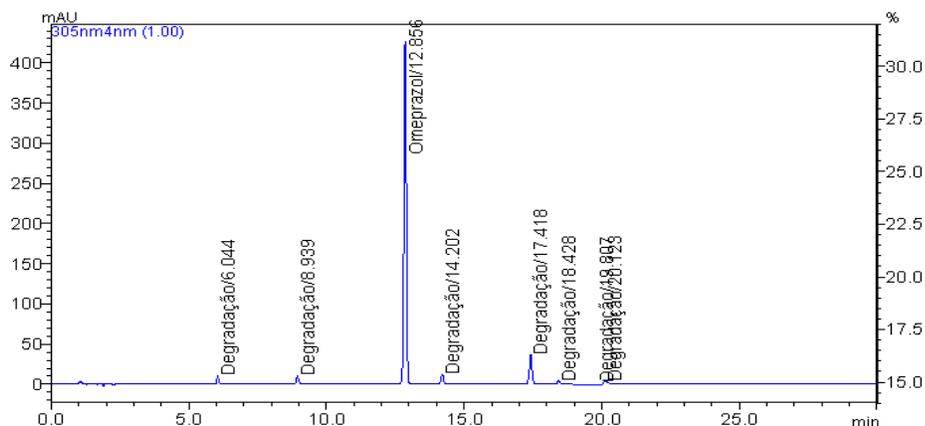


FIGURA 29 - CROMATOGRAMAS DO OMEPRAZOL SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO ÁCIDO

TABELA 4 - RESULTADOS OBTIDOS NA DEGRADAÇÃO ÁCIDA DO OMEPRAZOL

Composto	Tempo de Retenção (min)	IS
Degradação 1	6.04	0,9998
Degradação 2	8.94	0,9989
Omeprazol	12.85	-
Degradação 3	14.02	0,9993
Degradação 4	17.42	0,9979
Degradação 5	18.42	0,9991
Degradação 6	19.80	0,9992
Degradação 7	20.12	0,9994

5.3.2 Degradação Forçada em meio oxidativo

Quando analisou-se o fármaco submetido à degradação forçada em meio oxidativo, verificou-se a sua instabilidade frente a essa condição através do

aparecimento de diversos picos secundários provenientes de sua degradação, todos com separação adequadas frente ao pico principal, conforme observado na figura 30 e tabela 5.

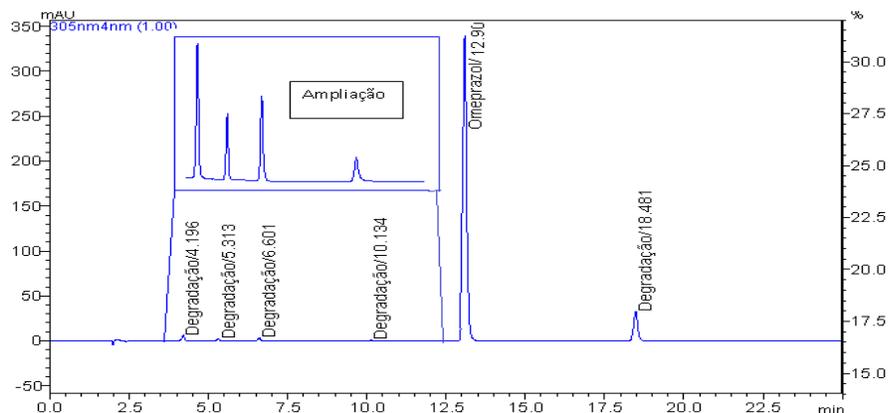


FIGURA 30 - CROMATOGRAMAS DO OMEPRAZOL SUBMETIDO À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO OXIDATIVO.

TABELA 5 - RESULTADOS OBTIDOS DURANTE A DEGRADAÇÃO OXIDATIVA DO OMEPRAZOL

Composto	Tempo de Retenção (min)	IS
Degradação 8	4.19	0,9989
Degradação 9	5.31	0,9997
Degradação 10	6.60	0,9979
Degradação 11	10.13	0,9967
Omeprazol	12.90	-
Degradação 12	18.48	0,9957

5.3.3 Degradação Forçada em meio básico

Para a condição de degradação forçada em meio básico, verificou-se a instabilidade do omeprazol, observando-se a degradação do omeprazol com o

aparecimento de dois picos secundários provenientes de sua degradação, todos com separação adequada frente ao pico principal, conforme observado na figura 31 e na tabela 6.

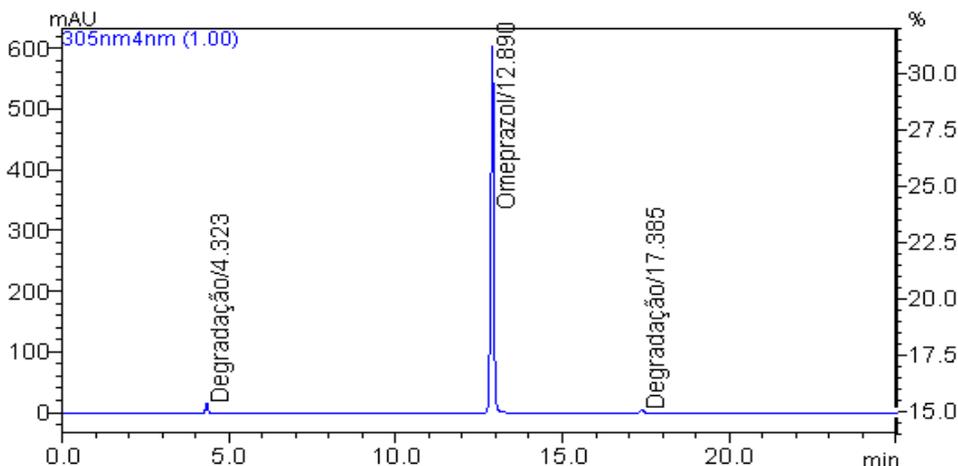


FIGURA 31 - CROMATOGRAMA DO OMEPRAZOL SUBMETIDO À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO BÁSICO

TABELA 6 - RESULTADO OBTIDO DURANTE A DEGRADAÇÃO FORÇADA EM MEIO BÁSICO DO OMEPRAZOL

Composto	Tempo de Retenção (min)	IS
Degradação 13	4.32	0,9987
Omeprazol	12.89	-
Degradação 14	17.38	0,9995

El-Badry e colaboradores (2009) estudaram a estabilidade do OMP em soluções aquosas com pH na faixa de 6,0 à 10,0. Os resultados obtidos por eles demonstraram que a medida que aumenta os valores de pH diminui a velocidade de decomposição do fármaco, porém a decomposição sempre ocorre. O fármaco apresentou 10 % de decomposição em 31 e 326 horas de exposição a uma solução aquosa com pH 6,0 e 10,0 respectivamente.

5.3.4 Degradação forçada sob aquecimento

Para a condição de degradação forçada submetendo a amostra ao aquecimento, verificou-se a estabilidade do omeprazol durante o período avaliado, visto que não se observou o aparecimento de picos secundários provenientes da degradação do omeprazol.

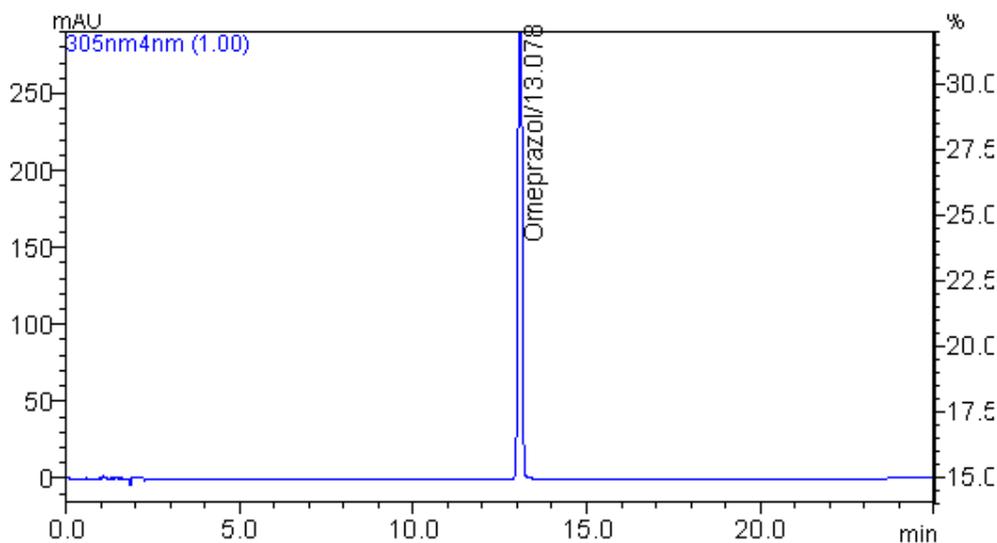


FIGURA 32 - CROMATOGRAMA DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM TEMPERATURA

5.3.5 Degradação Forçada em luz ultravioleta

Para a condição de degradação forçada submetendo a amostra a luz ultravioleta, verificou-se a instabilidade do OMP, observando-se a degradação do OMP com o aparecimento de picos secundários, todos com separação adequada frente ao pico principal, conforme observado na figura 33 e na tabela 7.

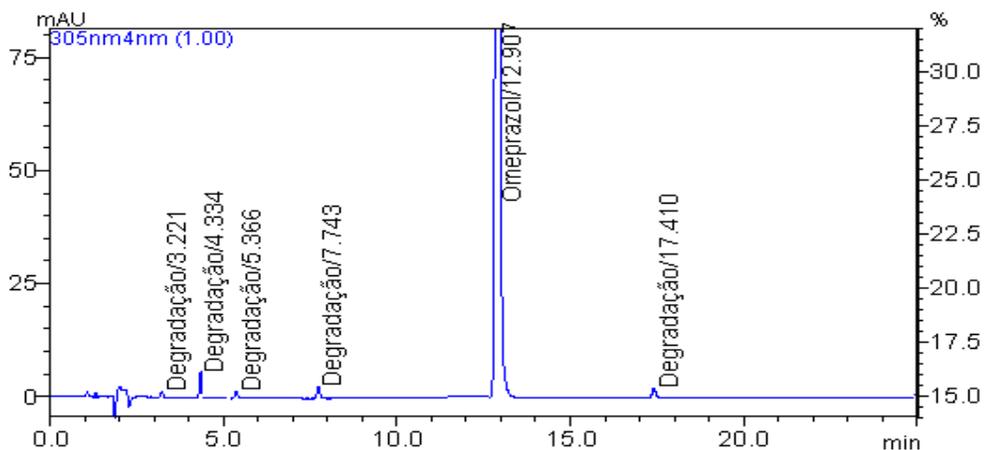


FIGURA 33 - CROMATOGRAMA DA AMOSTRA SUBMETIDA À DEGRADAÇÃO FORÇADA EM LUZ ULTRAVIOLETA.

TABELA 7 - RESULTADOS OBTIDOS DURANTE A DEGRADAÇÃO EM LUZ UV

Composto	Tempo de Retenção (min)	IS
Degradação 17	3.22	0,9989
Degradação 18	4.33	0,9976
Degradação 19	5.36	0,9990
Degradação 20	7.74	0,9994
Omeprazol	12.90	-
Degradação 20	17.41	0,9989

Após a análise dos resultados obtidos, observa-se a instabilidade do OMP na maioria das condições estudadas. O OMP mostrou-se estável apenas quando submetido ao aquecimento. Além disso, verifica-se que o método é específico para análise de investigação de produtos de degradação do OMP, apresentando boa separação e não ocorrendo coeluição de substâncias oriundas da degradação do fármaco, podendo assim ser utilizado para avaliar incompatibilidades entre fármaco e excipiente.

5.4 Aplicação do método de pureza cromatográfica no estudo de incompatibilidades

Os testes de estabilidade acelerada da mistura binária fármaco:excipiente seguida da determinação da degradação do fármaco, por CLAE, tem sido empregada, porém ao contrário das análises térmicas exige um maior tempo e operações mais sofisticadas, mas são capazes de oferecer qualitativa e quantitativa indicações sobre a degradação (MROSO; WANPO; IRWIN, 1982).

Os resultados obtidos para esta análise da mistura binária submetidas a condição forçada encontra-se apresentadas nas figuras a seguir.

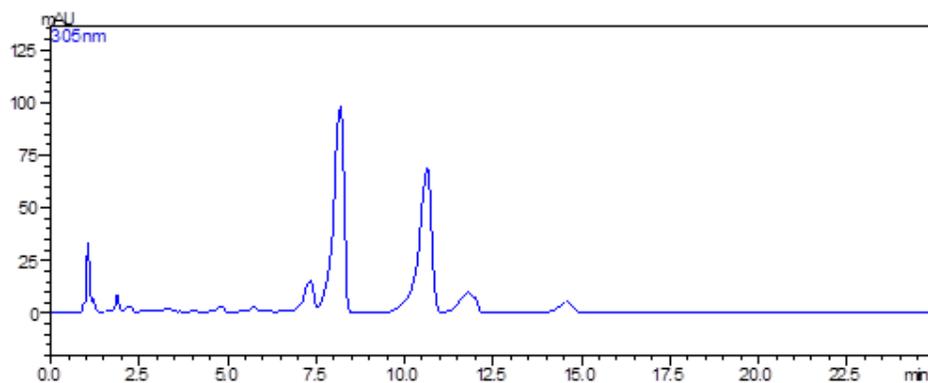


FIGURA 34 - CROMATOGRAMA DA MISTURA BINÁRIA OMP:EUDRAGIT® L30D EXPOSTA À 60 °C POR 3 MESES

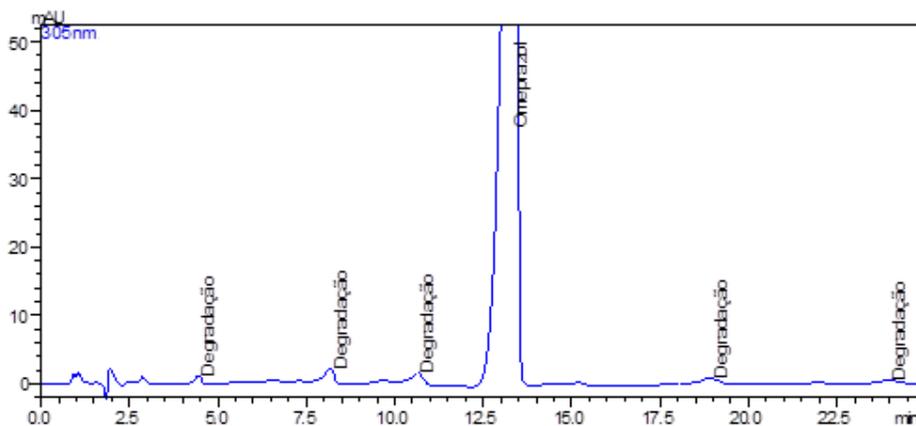


FIGURA 35 - CROMATOGRAMA DA MISTURA BINÁRIA OMP:EST EXPOSTA À 60 °C POR 3 MESES

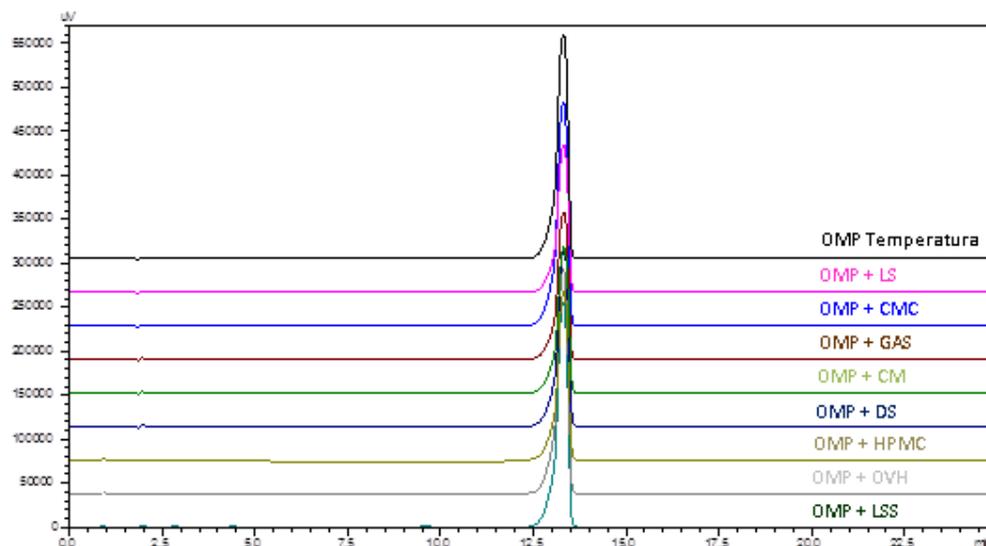


FIGURA 36 - CROMATOGRAMA DO OMP E DEMAIS MISTURAS BINÁRIAS EXPOSTAS À 60 °C POR 3 MESES

Diante dos resultados obtidos, observa-se que houve uma extensa decomposição do OMP na mistura binária com Eudragit® L30D-55, uma leve decomposição na mistura com estearato de magnésio e nenhuma decomposição nas demais misturas binárias, indo assim de encontro com os resultados de compatibilidade obtidos por DSC/TG.

No entanto, como o estearato de magnésio é usado em baixa concentração (0,5-1,0%) nas formas farmacêuticas e sua decomposição foi pequena após esse período de tempo, outro conjunto de ensaios de estabilidade devem ser realizados para confirmar o real impacto dessa interação na formulação.

Ceschel e colaboradores (2003) compararam pelo método térmico e por CLAE os resultados obtidos durante o estudo de incompatibilidade de ácido acetil salicílico e de alguns excipientes farmacêuticos. Os resultados obtidos, os levaram a concluir que as duas técnicas estudadas apresentaram concordância entre si frente a incompatibilidade do fármaco com o estearato de magnésio, porém o método que utiliza a CLAE requer muito tempo, mas é capaz oferecer indicações qualitativas e quantitativas sobre a via de degradação.

5.4 Resultados dos ensaios tecnológicos

5.5.1 Determinação do tamanho de partícula do Omeprazol

A taxa de dissolução de um fármaco é uma função da sua solubilidade intrínseca e de sua granulometria. Estudos anteriores com um número de fármacos pouco solúveis, caso do omeprazol, têm demonstrado que a redução de tamanho de partícula pode levar a um aumento da taxa de dissolução e maior biodisponibilidade oral, devido ao aumento da área superficial de contato com o solvente (WATARI *et al.*, 1983; HARGROVE; MAXSON; WENTZ, 1989).

A análise do resultado do tamanho de partículas por difração de laser pode ser observado na figura abaixo. Por meio da análise dos dados pode-se constatar que o fármaco encontra-se micronizada, sendo que 90 % das partículas apresentam tamanho inferior a 7,115 μm , tamanho esse ideal para utilização em medicamentos de ação tardia que devem apresentar uma elevada taxa de dissolução nos fluidos intestinais.

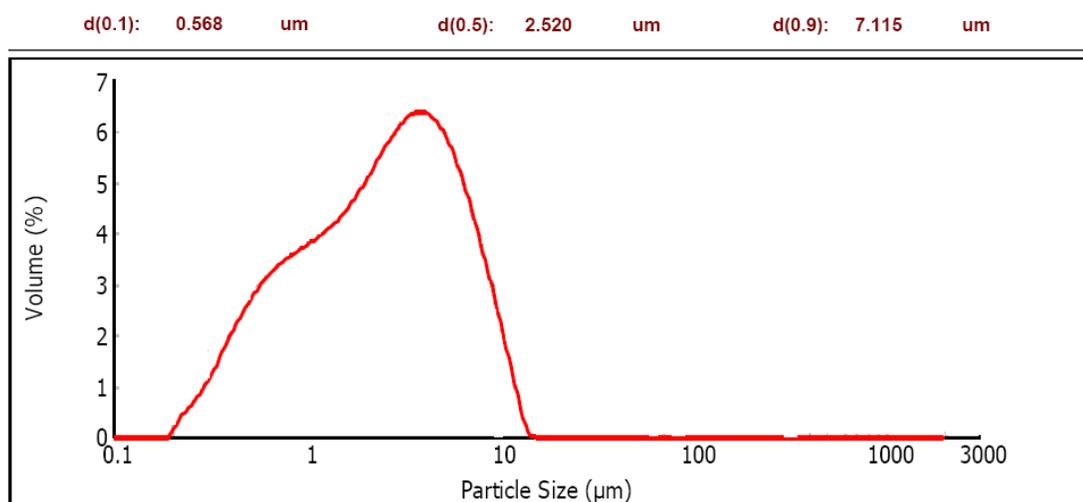


FIGURA 37 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA DO OMP

Rasenack e Muller (2002) comprovaram o aumento na taxa de dissolução de fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa quando estes são submetidos

a micronização. Os fármacos estudados foram cetoconazol, itraconazol e ibuprofeno e a taxa de dissolução aumentou em no mínimo três vezes.

5.5.2 Determinação da densidade aparente e compactada

O volume aparente de um pó é igual à soma do volume ocupado pelas suas partículas com o volume de ar intersticial. Este volume é influenciado pela forma e dimensão das partículas constituintes do pó (PRESCOTT, BARNUM, 2000).

A tabela 8 mostra os resultados obtidos a partir da avaliação dos ensaios tecnológicos da mistura de pós utilizadas na compressão dos núcleos, preparados conforme formulação demonstrada na tabela 1.

TABELA 8 - RESULTADOS DAS ANÁLISES TECNOLÓGICAS DAS FORMULAÇÕES A E B

Ensaio	Formulação A	Formulação B
Densidade Aparente (g.mL ⁻¹)	0,49 ± 0,02	0,65 ± 0,01
Densidade Compactada (g.mL ⁻¹)	0,58 ± 0,01	0,76 ± 0,01
Fator de Hausner	1,20 ± 0,04	1,17 ± 0,03
Índice de Compressibilidade	20,17 ± 1,02	17,07 ± 1,78
Ângulo de repouso (°)	28,45 ± 0,96	26,59 ± 1,10

A densidade aparente é uma característica do pó como um todo e não das partículas individuais que o compõem, essa característica depende de como as partículas em si estão arranjadas e da porosidade proveniente do leito de pó. A densidade compactada é obtida quando as partículas atingem um estado de equilíbrio, não havendo variabilidade no arranjo de empacotamento (AULTON, 2005).

A formulação B apresentou valores de densidades aparentes e compactada, maiores que a formulação A. Este resultado está em consonância com os dados obtidos em literatura e é influenciado pelo diluente presente nas formulações. A

lactose forma ligações interparticulares fortes levando à formação de comprimidos bastante coesos e de alta densidade (CAL *et al.*, 1996)

Patel e colaboradores (1994) avaliaram os efeitos da celulose microcristalina em combinação com lactose nas propriedades tecnológicas para obtenção de comprimidos de hidroclorotiazida por compressão direta. Nas suas observações concluíram que o aumento da percentagem de celulose microcristalina na mistura diminui o fluxo e a densidade da mistura de pós.

5.5.3 Determinação do fator de Hausner (FH)

O fator de Hausner tem sido utilizado para prever as propriedades de fluxo de misturas de pós, visto que sua aferição está relacionado intimamente ao atrito existente entre as partículas da mistura. Pós cujo atrito entre as partículas é pequeno e demonstra boas propriedades de fluxo, apresentam valores de FH de até 1,2; enquanto pós que apresentam fluxo restrito, maior coesão entre as partículas, apresentam valores de FH superiores a 1,6 (HAUSNER, 1967; AULTON, 2005).

Desta forma, ambas as formulações apresentam boas propriedades de fluxo, representados pelos seus FH de 1,20 e 1,17, respectivamente para a formulação A e B, demonstrado na tabela 9. Quando comparadas entre si o atrito maior foi observado na formulação A, logo a formulação B apresenta vantagens em relação a fluidez.

A lactose, empregada como carga de enchimento na formulação B, foi responsável pelas melhores características de fluxo desta formulação. Essa melhora deve-se provavelmente, ao formato esférico de suas partículas, que auxiliam numa maior estabilidade de empacotamento, reduzindo assim o atrito entre as partículas.

5.5.4 Determinação do Índice de Compressibilidade (IC)

O IC expressa a capacidade de densificação do pó, é uma avaliação indireta da estabilidade espacial do material. Valores de IC superiores a 25, apresentam

baixa fluidez e má compressibilidade, já valores próximos ou inferiores a 15 apresentam excelentes características de fluidez e compressão (GUO; BEDDOW; VETTER, 1985; WELLS, 2005).

Desta forma, a formulação B com IC de 17,07 apresenta boas propriedades de compactação e fluxo, já a formulação A com IC de 20,17 apresenta propriedades aceitáveis para o desenvolvimento de comprimidos, conforme resultados observados na tabela 8.

5.5.5 Ângulo de repouso (AR)

A determinação do ângulo de repouso é uma medida dinâmica da fluidez do pó e busca maior fidelidade entre os resultados obtidos e as características tecnológicas do pó. A medida de fluidez é realizada através da avaliação da dificuldade apresentada pelo pó em fluir livremente através de um orifício para uma superfície plana (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Em linhas gerais, pode-se inferir que pós que apresente valores de AR superiores a 50 possuem propriedades insatisfatórias de fluxo, enquanto pós com ângulos inferiores a 30 ° caracterizam-se por possuírem propriedades de fluxo muito boas (GOHEL, PRANAV, 2000; AULTON, 2005).

Diante dos resultados observados na tabela 8, conclui-se que ambas as formulações apresentaram boas propriedades de fluxo, podendo então ser utilizadas para produção de comprimidos.

5.6 Caracterização dos minicomprimidos sem revestimento

Os minicomprimidos obtidos apresentaram superfície e bordas lisas, não sendo detectada alguma alteração visual. Durante o ensaio de friabilidade, não se verificou a ocorrência do fenômeno de *capping*, que vem a ser o desprendimento da extremidade superior ou inferior do comprimido provocado pela formação de bandas de cisalhamento durante a descompressão do material devido ao excesso de ar

retido no pó, tão pouco o surgimento de rachaduras e laminação, fenômenos frequentes na obtenção de comprimidos por compressão direta (STANIFORD, 2005; YU *et al.*, 2008).

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados obtidos para as análises dos minicomprimidos (núcleos). As amostras avaliadas apresentaram teor de omeprazol de acordo com a composição da fórmula apresentada na Tabela 1.

TABELA 9 – AVALIAÇÃO DOS MINICOMPRIIMIDOS NÃO REVESTIDOS CONTENDO OMEPRAZOL OBTIDOS POR COMPRESSÃO DIRETA

Análise	Fórmula A	Fórmula B	Especificação
Friabilidade (%)	0,34	0,45	1,5
Dureza (Kgf)	6,2 ± 0,4	6,3 ± 0,3	≥ 3
Desintegração (s)	24	35	≤ 1800
Espessura (mm)	1,68 ± 0,12	1,59 ± 0,15	-
Diâmetro (mm)	2,52 ± 0,02	2,52 ± 0,02	-
Peso Médio (mg)	12,35 ± 0,34	12,40 ± 0,36	-
Teor (% p/p)	11,89 ± 0,19	11,95 ± 0,17	11,37 ≤ R ≤ 12,57



FIGURA 38 – MINICOMPRIIMIDOS NÃO REVESTIDOS

5.7 Nível mínimo eficaz de revestimento entérico

Os resultados da liberação ácida dos minicomprimidos com diferentes ganhos de peso na camada de revestimento funcional encontra-se disposto na figura a seguir.

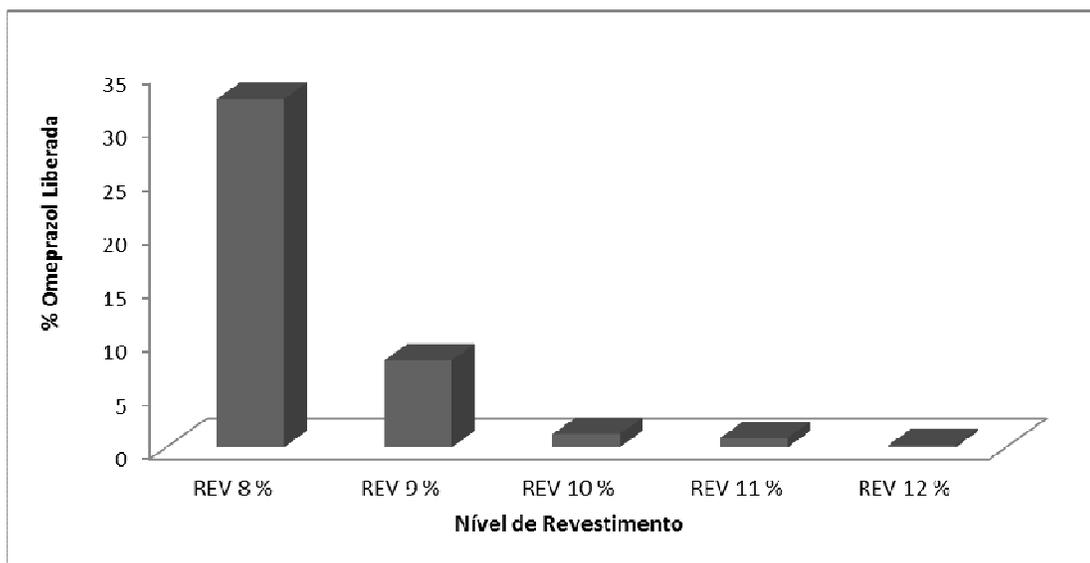


FIGURA 39 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA % DE OMEPRAZOL LIBERADO EM MEIO ÁCIDO NOS VÁRIOS NÍVEIS DE REVESTIMENTO

Analisando os resultados, pode-se concluir que um revestimento de 10 % de ganho de peso de Eudragit[®] L30D-55 foi suficiente para promover a resistência gástrica, para os minicomprimidos desenvolvidos, dentro dos limites especificados. A quantidade de polímero usada é de extrema importância para verificar se o filme de revestimento apresenta a eficácia desejada e não tem efeito indesejável sobre a dissolução da forma farmacêutica, influenciando assim negativamente a biodisponibilidade do fármaco contido na formulação revestida (HOGAN, 2007).

Nair e colaboradores (2010) constataram em seu estudo que um revestimento com ganho de peso de 5 % do polímero Eudragil L 30D foi suficiente para

proporcionarem proteção ácida para comprimidos circulares de esomeprazol magnésio que apresentava peso médio de 180 mg e 7 mm de diâmetro.

5.7.1 Caracterização dos minicomprimidos revestidos

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados obtidos para as análises dos minicomprimidos revestidos.

TABELA 10 - RESULTADO DE TEOR E PESO MÉDIO DOS MINICOMPRIMIDOS DE OMEPRAZOL REVESTIDOS

Análise	A1	A2	B1	B2
Peso Médio (mg)	14,18 ± 0,42	14,52 ± 0,29	14,17 ± 0,54	14,58 ± 0,44
Teor (% p/p)	10,24 ± 0,15	10,05 ± 0,20	10,29 ± 0,14	10,07 ± 0,18

Todas as amostras avaliadas apresentaram teor de omeprazol de acordo com a composição da fórmula e o mesmo serve como referência para a determinação do nível de revestimento. Para os lotes revestidos houve redução no teor de omeprazol, relacionado ao nível de revestimento aplicado. Assim o maior teor de fármaco indica o menor nível de revestimento utilizado (AMIGHI, MOES, 1996).

As figuras a seguir, 40 e 41, mostram os minicomprimidos obtidos após revestimento entérico e encapsulados na forma farmacêutica multiparticulada, respectivamente.



FIGURA 40 – MINICOMPRIMIDOS REVESTIDOS



FIGURA 41 – FORMA FARMACÊUTICA MULTIPARTICULADA NA FORMA DE CÁPSULA GELATINOSA DURA

5.8 Perfil de dissolução

5.8.1 Perfil de dissolução do medicamento de referência

O medicamento de referência demonstrou perfil de dissolução pH dependente, compatível com medicamentos de liberação retardada. (Tabela 11 e Figura 42).

TABELA 11 - VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Valor de pH	Tempo (min)	Referência (%)
pH 1,0	0	0,0
pH 1,0	120	0,0
pH 6,8	125	15,26 ± 1,23
pH 6,8	130	40,22 ± 2,66
pH 6,8	135	69,7 ± 6,26
pH 6,8	140	87,52 ± 8,32
pH 6,8	150	95,95 ± 3,23

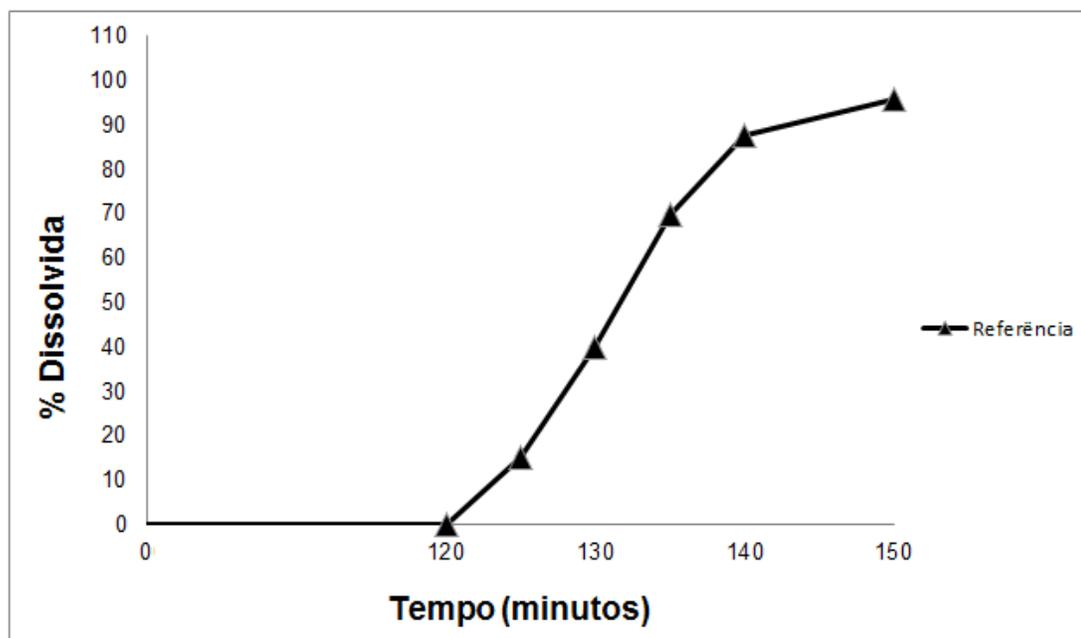


FIGURA 42 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO REFERÊNCIA

A liberação do OMP a partir das cápsulas contendo microgrânulos é regulada por um sistema reservatório. Após a dissolução do revestimento, a forma farmacêutica apresenta dissolução rápida. A típica forma sigmóide da curva indica que a desintegração e dissolução são de níveis comparáveis. O comportamento nos

diferentes valores de pH corresponde com as expectativas: rápida liberação em pH 6,8 e nenhuma liberação em pH 1,0 (MAGANTI; ELIK, 1994).

5.8.2 Perfil de dissolução das formulações desenvolvidas

Os minicomprimidos não revestidos, tanto para a formulação A quanto para a B (tabela 1), apresentaram completa dissolução em tampão fosfato pH 6,8, alcançando liberação superior a 90% em 10 minutos de ensaio, comportando-se como uma forma farmacêutica de liberação imediata, esse comportamento era esperado, uma vez que na composição não há excipiente que modifique a liberação do fármaco.

Os minicomprimidos revestidos, formulação A1 e B1 (10 %) e A2 e B2 (12%), apresentaram perfil de dissolução pH dependente. Observou-se que a dissolução do fármaco iniciou somente após 120 minutos de ensaio, quando houve a mudança do pH para 6,8 alcançando liberação superior a 90% ao final de 150 minutos de ensaio. Esse comportamento que já era esperado pois trata-se de um revestimento com polímero derivado do ácido metacrílico (Eudragit® L30 D-55), gastrorresistente, que se dissolve apenas em valores de pH > 5,5 (CHUONG; CHRISTENSEN; AYRES, 2008).

A pequena dissolução em pH ácido (inferior a 1%), demonstra que o polímero utilizado no revestimento possibilitou um bom controle na liberação do fármaco nos dois níveis de revestimento avaliados (10 e 12%), com uma pequena diferença entre eles no meio ácido, acentuada no tampão, visto que os minicomprimidos revestidos a 12% demonstraram um controle um pouco maior da liberação do fármaco nos dois meios analisados, justamente pela maior quantidade de polímero utilizada que acarreta maior tempo na dissolução do filme.

TABELA 12 - VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMLAÇÕES A, A1 E A2

Valor de pH	Tempo (min)	Fórmula A	Fórmula A1	Fórmula A2
pH 1,0	0	-	0,0	0,0
pH 1,0	120	-	0,78 ± 0,23	0,31 ± 0,13
pH 6,8	125	80,23 ± 1,33	13,33 ± 2,33	7,11 ± 1,18
pH 6,8	130	97,5 ± 1,01	45,79 ± 3,41	31,00 ± 2,27
pH 6,8	135	98,99 ± 0,55	71,08 ± 3,67	63,17 ± 2,72
pH 6,8	140	99,09 ± 0,67	86,80 ± 2,61	79,89 ± 1,55
pH 6,8	150	99,3 ± 0,46	97,56 ± 1,60	95,84 ± 1,54

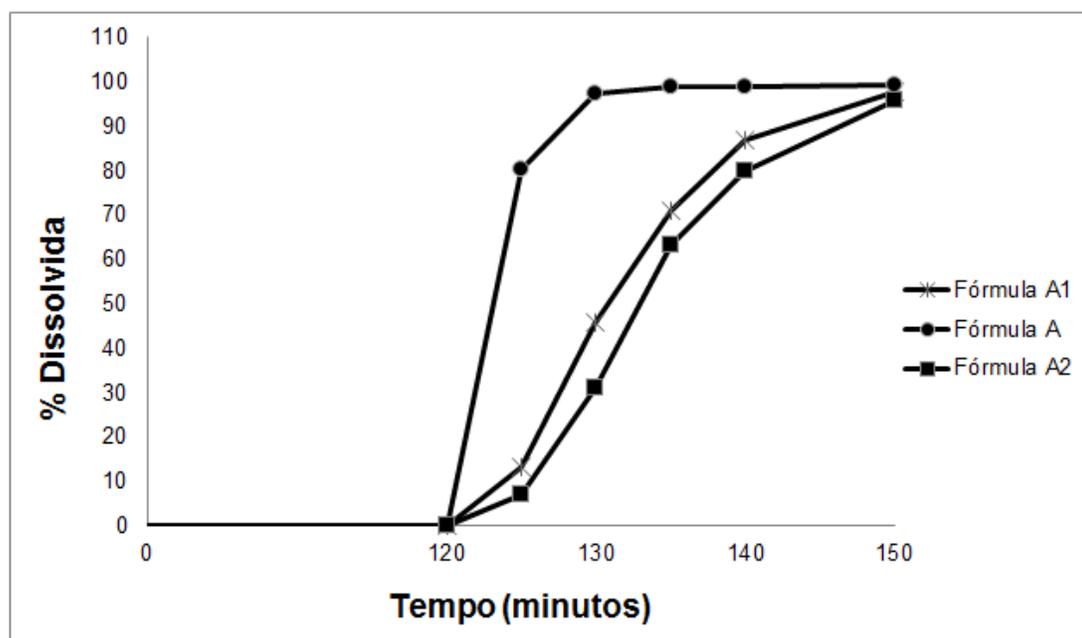


FIGURA 43 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFILS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS A, A1 E A2,

TABELA 13 - VALORES DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES B, B1 E B2

Valor de pH	Tempo (min)	Fórmula B	Fórmula B1	Fórmula B2
pH 1,0	0	-	0,0	0,0
pH 1,0	120	-	0,0	0,0
pH 6,8	125	89,98 ± 0,95	21,25 ± 3,55	14,72 ± 3,34
pH 6,8	130	99,1 ± 0,76	53,30 ± 3,95	39,76 ± 2,39
pH 6,8	135	99,98 ± 0,89	74,50 ± 2,62	65,66 ± 2,50
pH 6,8	140	99,34 ± 0,90	92,58 ± 1,99	84,52 ± 1,89
pH 6,8	150	99,12 ± 0,34	98,56 ± 1,07	97,06 ± 1,49

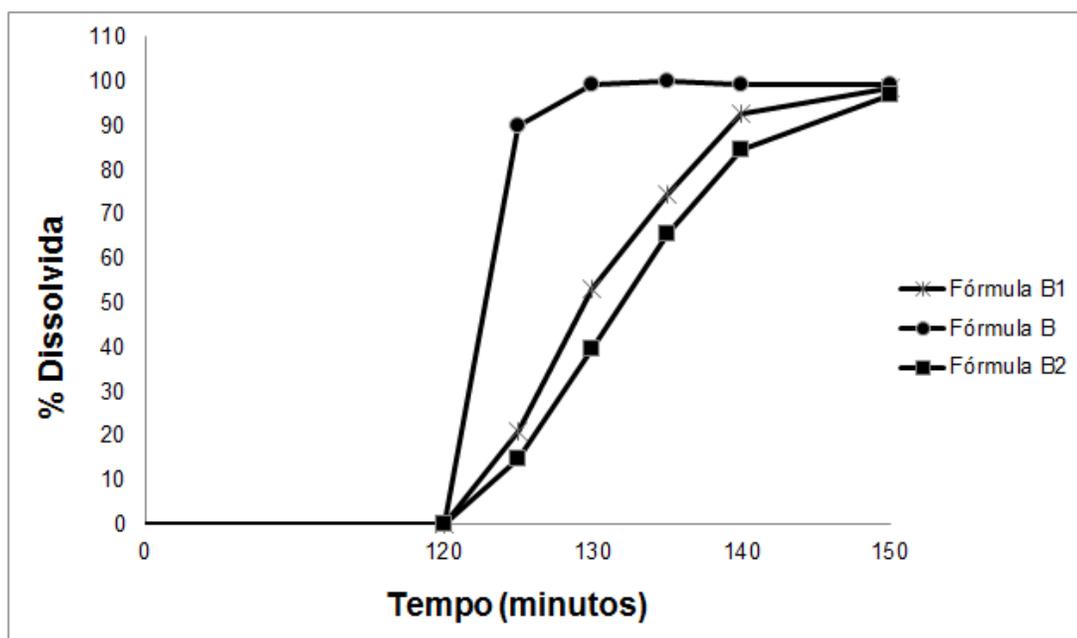


FIGURA 44 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS B, B1 E B2

A presença de excipientes hidrossolúveis, na formulação, auxiliam na exposição do fármaco ao meio de dissolução e assim aumentam a taxa e a extensão da dissolução. A celulose microcristalina, presente na formulação A, é insolúvel em água independente do pH, por isso essa formulação apresentou uma taxa inferior de dissolução, já a lactose, presente na formulação B, apresenta uma boa solubilidade

em água, aumentando assim a taxa de dissolução do fármaco (AULTON, 2005; USP, 2010).

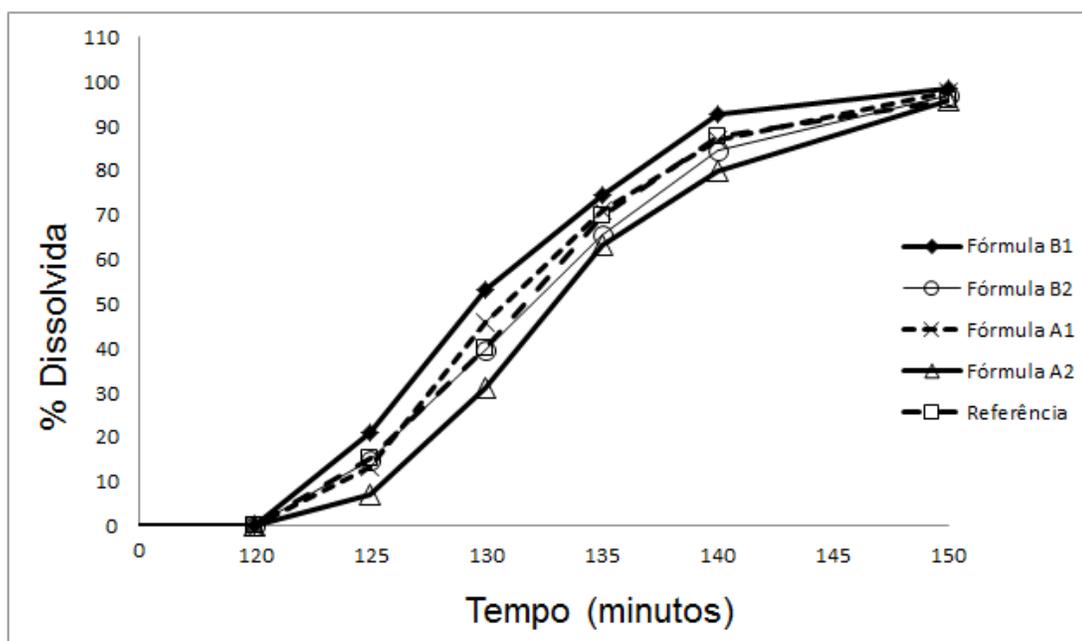


FIGURA 45 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES A1, A2, B1, B2 E DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

5.9 Comparação dos perfis de dissolução

A avaliação comparativa de perfis de dissolução é útil para selecionar formulações durante o processo de desenvolvimento farmacotécnico e também, para estabelecer a semelhança entre uma nova formulação genérica e seu produto de referência (MOORE; FLANNER, 1996; ADAMS *et al*, 2001).

O fator de diferença ou f_1 calcula a diferença, em %, entre as duas curvas a cada ponto de tempo e é a medida do erro relativo entre as duas curvas. O fator de similaridade ou f_2 é a transformação logarítmica da soma quadrática dos erros da diferença entre as formulações a ser comparadas em todos os tempos. Esses fatores resultam em valores numéricos absolutos. Valores de f_1 inferiores a 15,

assim como valores de f2 superiores a 50 indicam similaridade entre os perfis (ANVISA, 2010).

A comparação entre os perfis de dissolução das cápsulas contendo os minicomprimidos desenvolvidos através dos valores de f1 e f2 (tabela 14) mostra que todas as formulações apresentam perfil de dissolução e tipo de dissolução semelhante ao medicamento de referência.

TABELA 14 – RESULTADO DE DETERMINAÇÃO DE f1, f2 E TIPO DE DISSOLUÇÃO PARA AS CÁPSULAS CONTENDO OS MINICOMPRIMIDOS EM COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Experimento	f1	f2	Tipo de dissolução	Conclusão
A1	3,63	76,20	Rápida	Semelhante
A2	10,25	57,21	Rápida	Semelhante
B1	10,22	56,29	Rápida	Semelhante
B2	2,96	79,83	Rápida	Semelhante

A eficiência de dissolução é um parâmetro importante na cinética de liberação e permite a comparação entre duas formulações (COSTA; LOBO, 1999). Os resultados do percentual de eficiência de dissolução (ED%) encontrados para o medicamento referência e para as formulações desenvolvidas, estão descritos na Tabela 15.

TABELA 15 – VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%)

Produto	ED (%)
Referência	56,73 ± 3,44
Formulação A1	59,66 ± 0,74
Formulação A2	52,83 ± 0,67
Formulação B1	64,41 ± 1,15
Formulação B2	57,3 ± 1,00

Para uma avaliação mais criteriosa, o estudo de ED % foi acompanhado de tratamento estatístico para inferir acerca da semelhança entre os perfis de dissolução estudados.

A análise através da ANOVA (tabela 16) permite verificar que apenas a cápsula contendo os minicomprimidos oriundos da formulação B2 apresentaram ED% semelhante ao apresentado pelo medicamento de referência. Esses resultados, de certa forma, diferente dos apresentados na tabela 15 onde todas as formulações apresentavam-se semelhantes. Entretanto, a avaliação de formulação pela determinação da ED não é contemplada pelas agências reguladoras de medicamento (ANVISA). Comparar formulações através do cálculo de ED serve para verificar o tempo necessário para que determinadas quantidades de fármaco estejam liberadas na solução (AULTON, 2005).

Os métodos modelo independente (f_1 e f_2) são menos discriminatórios que os métodos modelo dependente e do que aqueles baseados na análise de variância (ANOVA) (YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000).

Os resultados obtidos revelam que distintos métodos de comparação de perfis de dissolução podem originar diferentes resultados. A aplicação de diferentes métodos na comparação dos perfis de dissolução pode fornecer informações mais exatas sobre o comportamento de dissolução dos produtos em análise e facilitar o desenvolvimento ou otimização de formulações.

TABELA 16 – TABELA ANOVA PARA VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO (%) EM COMPARAÇÃO COM O MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

Experimentos	F_{calculado}	F_{Tabelado}	Conclusão
A1	5,5421	4,6001	Diferentes
A2	9,8165		Diferentes
B1	35,81		Diferentes
B2	0,2229		Semelhantes

5.10 Cinética para análise da liberação *in vitro* de omeprazol

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios dos perfis de dissolução obtidos, que relacionam porcentagem dissolvida *versus* tempo, é facilitada pela utilização de modelos matemáticos que têm como objetivo descrever a liberação do fármaco e possibilitar uma análise comparativa com relação ao comportamento de liberação *in vitro* desses produtos a partir da forma farmacêutica que o contém (ABDOU, 1995; MARCOLONGO, 2003).

Neste estudo, foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução: zero ordem; primeira ordem e modelo de Higuchi. Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberado. Para a escolha do modelo mais adequado foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r^2), que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução estão apresentados na tabela 17.

TABELA 17 - APLICAÇÃO DOS DIFERENTES MODELOS MATEMÁTICOS NOS MINICOMPRIADOS PARA A ANÁLISE DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DO OMEPRAZOL, APLICANDO O COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (R^2)

Fórmulação	Cinética Ordem Zero	Cinética Primeira Ordem	Higuchi
A1	0,9218	0,9584	0,9154
A2	0,9465	0,9391	0,8711
B1	0,9005	0,9611	0,9409
B2	0,9465	0,9458	0,9170
Referência	0,9246	0,9657	0,9109

O ajuste dos valores indicou que as formulações possuem modelos de liberação distintos. As formulações A2 e B2 apresentaram perfil cinético de liberação de zero ordem, indicando que a liberação é independente da quantidade de fármaco remanescente, isso deve-se ao excesso de revestimento gástrico empregado que retardou a liberação nos primeiros pontos.

Nas formulação A1 e B1 evidenciou-se uma liberação de primeira ordem, onde a quantidade liberada em função do tempo é dependente da quantidade de fármaco remanescente na formulação, sendo este o modelo que melhor se aplica a formulações de liberação imediata, estando de acordo com aqueles descritos na literatura (CID, 1981).

6 CONCLUSÕES

- O Omeprazol utilizado como matéria-prima no presente trabalho apresentou características físico-químicas, teor e limite de impurezas em conformidade com os compêndios oficiais e sua distribuição granulométrica ideal para incremento da taxa de dissolução.
- O método para análise de pureza cromatográfica presente na USP (2010) mostrou-se adequado no auxílio do estudo de incompatibilidade fármaco-excipiente.
- Nos estudos de compatibilidade para misturas binárias excipiente/OMP 1:1 (p/p) empregando técnicas termoanalíticas – DSC e TG - entre os excipientes analisados, - celulose microcristalina, lactose spray dried, carbonato de magnésio, glicolato de amido sódico, óleo vegetal hidrogenado, lauril sulfato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose não mostraram interação com o fármaco. Contudo, o polímero do ácido metacrílico (Eudragit® L 30D-55) e o estearato de magnésio indicaram a ocorrência de algum tipo de interação química entre as substâncias comprovadas por CLAE.
- A avaliação das características tecnológicas dos complexos farmacêuticos produzidos não apontou para a existência de potenciais dificuldades para a obtenção de minicomprimidos pela compressão direta.
- A produção de minicomprimidos de Omeprazol por compressão direta originou comprimidos com bordas e superfícies lisas, coloração uniforme, não observando a ocorrência dos fenômenos de *capping* e laminação.
- Para os minicomprimidos desenvolvidos constatou-se que um revestimento com ganho de peso de 10 %, referente ao polímero metacrílico, foi suficiente para obtenção da gastro resistência desejada.
- O perfil de dissolução das cápsulas produzidas apresenta um bom controle na liberação do fármaco por parte do polímero nos dois níveis de revestimento avaliados (10 e 12%), indicando que o derivado metacrílico utilizado é adequado para obtenção de sistemas de liberação retardada.
- Pela análise comparativa dos perfis de dissolução por meio do f1 e f2, todas as cápsulas desenvolvidas apresentaram semelhança com o medicamento de referência.

- Somente as cápsulas contendo os minicomprimidos B2 apresentaram perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, de acordo com a análise estatística ANOVA - fator único.
- Quanto à cinética de liberação, o modelo de 1ª ordem foi o mais adequado para representar os perfis de liberação do omeprazol dos sistemas multiparticulados A1 e B1 desenvolvidos e do medicamento referência. O modelo de ordem zero foi o mais adequado para os sistemas A2 e B2 desenvolvidos.

7 REFERÊNCIAS

ABDOU, H. M. Dissolution. In: **REMINGTON'S pharmaceutical sciences**. 19. ed. Easton: Mack, p. 593-604, 1995.

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

AKHGARI, A.; GAREKANI, H. A.; SADEGHI, F.; AZIMAIE, M.; Statistical optimization of indomethacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. **Int. J. Pharm.**, Mashhad, v. 305, p. 22–30, 2005.

AMIGHI, K.; MÖES, A. Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from eudragit® RS30D film-coated sustained-release theophylline pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Stuttgart, v. 42 n. 1, p. 29-35, 1996.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr., L. V. **Farmacotécnica – formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. [S. l.]: Editorial Premier. p.201-227, 1999.

ARMSTRONG, N.A. Armstrong, Direct compression characteristics of granulated lactitol, **Pharmaceutical Technology Europe**.; v.9, p. 24–30, 1997.

ASHFORD, M. **Biodisponibilidade - fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica**. In: **AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. Cap.17, p.245-263, 2005.

AULTON, M. E. **Pharmaceutics. The Science of Dosage form**. 2nd ed. Edinburgh:Churchill – Livingstone, 2005.

AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare, p. 6-51, 2007.

BAUER, K.H.; LEHMANN, K.; OSTERWALD, H.P.; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms**. Florida: CRC Press. p. 123-156, 1998.

BECHGAARD, H.; HAGERMANN, G. N. Controlled-release multi-units and single unit doses. A literature review, **Drug Dev. Ind. Pharm.**v.4 , p. 53–67, 1978.

BECKERT, T. E.; LEHMAN, K.; SCHMIDT, P. C. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets. *Int J Pharm*; v.143, p.13-23, 1996.

BESANCON, M.; SHIN, J. M.; MERCIER, F.; MUNSON, K.; MILLER, M.; HERSEY, S.; SACHS, G. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric hydrogen ion-potassium-adenosinetriphosphatase. **Biochemistry**, v. 32 (9), p. 2345–2355, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ResoluçãoEspecífica nº 310, de 1º de setembro de 2004. Determina a publicação do “Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução”. **Diário Oficial da União**, 03 de setembro de 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ResoluçãoEspecífica nº 1, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do “Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade”. **Diário Oficial da União**, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 899 de 29 de maio de 2003 Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos". **Diário Oficial da União**, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ResoluçãoDa Diretoria Colegiada nº 31, de 11 de agosto de 2010. Determina a publicação do “Guia para realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo”. **Diário Oficial da União**, 2010.

BROWN, M.E. **Introduction to thermal analysis**. London: Chapman and Hall, p. 211, 1988.

BRUNTON, L.; PARKER, K.; BLUMENTHAL, D.; BUXTON, I. . **Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 1. ed. New York: Mc Graw Hill, p.623, 2008.

CAL, S.; RODRÍGUEZ-PUENTE, B.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; GÓMEZ-AMOZA, J. L.; MARTÍNEZ-PACHECO, R. Comparison of a spray-dried α -lactose monohydrate with a fully hydrated roller-dried β -lactose. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.136, p. 13-21, 1996.

CASTRO, D.; MORENO, M. A.; TORRADO, S. LASTRES, J.L. Comparison of derivative spectrophotometric and liquid chromatographic methods for the determination of omeprazole in aqueous solutions during stability studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.21, n.2, p. 291-298, nov 1999.

CELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.22, n. 1, p.1-10, 1996.

CESCHEL, G.C.; BADIELLO, R.; RONCHI, C.; MAFFEI, P. Degradation of components in drug formulations: a comparison between HPLC and DSC methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 32, p. 1067-1072, 2003.

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. Oral modified release delivery systems. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. **Modif. Rel. Drug Del. Technol.** Nova York: Marcel Dekker. cap.1, p.1-10, 2002.

CHEER, S.; PRAKASH, A.; FAULDS, D.; LAMB, H. Pantoprazole- An Update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. **Drugs**, v. 63, p.101-32, 2003.

CHINZON, D.; ROSSINI, A. R. A.; KIBURD, B.; NAVARRO-RODRIGUES, T.; BARBUTI, R. C., HASHIMOTO, C. L.; EISIG, J. N., MORAES-FILHO, J. P. P. **Refluxo Gastroesofágico: diagnóstico e tratamento**. Projeto Diretrizes - Associação Médica Brasileira, 2003.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Índia, v. 6, p. 33-66, 2003.

CHUONG, M. C.; CHRISTENSEN, J. M.; AYRES, J. W. New dissolution method for mesalamine tablets and capsules. **Dissol. Technol.**, Boston, v.15, n.3, p.7-14, 2008.

CID, E.C. **Cinética de dissolução de medicamentos**. Washington: Organización de los Estados Americanos, p.102, 1981.

CLARKE, G. M.; NEWTON, J. M.; SHORT, M. B. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 100, p. 81-95, 1993.

CLAS, S. D.; DALTON, C. R.; HANCOCK, B. C. Differential scanning calorimetry: applications in drug development. **PSTT**, v.2, n.8, p. 311-320, 1999.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: **AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed. cap.20, p.299-313, 2005.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v. 59, n.4, p. 181-190, 1999.

CUNHA-FILHO, M. S.S.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDIN, M. Compatibility of the antitumoral - lapachone with different solid dosage forms excipients. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v.45, p.590-598, 2007.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch: microcrystalline wax mixtures. **Int. J. Pharm.**, v.199, n.2, p.195-203, 2000.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, v.1, n.4, 2000.

El-Badry, M.; Taha, E. I.; Alanazi, F.K.; Alsarra, I. A. Study of omeprazole stability in aqueous solution: influence of cyclodextrins. **J. Drug del. Sci. Tech.**, v.19, p.347-351, 2009.

EL-OMAR, E. M.; PENMAN, I. D.; ARDILL, J.E.; CHITTAJALLU, R. S.; HOWIE, C.; MCCOLI, K.E. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. **Gastroenterology**. v.109,p.681-691, 1995.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. London: EDQM, 1997.p.194-198.

FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FELTON, L.A.; HAASE, M.M.; SHAH, N.H.; ZHANG, G.; INFELD, M.H.; MALICK, A.W.; MCGINITY, J.W. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit L-30-D-55. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.113, n.1, p.17-24, 1995.

FOLLONIER, N.; DOELKER, E. Biopharmaceutical comparison of an oral multiple unit and single-unit sustained-release dosage forms, **STP Pharm. Sci.**, v.2, p.141-158, 1992.

FORD, L. J. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.179, p. 209–228, 1999.

GANDHI, R.; KAUL, C. L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharm. Sci. Technol. Tod.**, v. 2, n. 4, p. 160-170, 1999.

GHEBRE-SELLASSIE, Pellets: A general overview, in: I. Ghebre-Sellassie (Ed.), **Pharm. Pel. Technol.**, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, p. 1–13, 1989.

GHEBRE-SELLASSIE, I., KNOCH, A. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. second ed. Marcel Dekker Inc., New-York, vol. 3, 2002.

GIRON, D. Thermal analysis in pharmaceutical analysis. **Acta Pharmaceutica Jugoslava.**, Zagreb, v.40, p.95-157, 1990.

GOHEL, M. C.; PRANAV, D. J. Uma investigação sobre as características de compressão direta da lactose coprocessada: celulose microcristalina por meio de um modelo estatístico. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.4, n.1, p.12-18, 2000.

GOODMAN, J.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p.1821, 2006.

GUO, A.; BEDDOW, J. K.; VETTER, A. F. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio. **Powder Technology**, Lousanne, v. 43, p. 279-284, 1985.

GUYOT, J. C.; ARNAUD, P.; BECOURT, P.; CASSIERE, J. P.; CHULIA, D.; DUCHÊNE, D.; FERRAND, D.; GOUAIHARDOU, J.; LANGLOIS, C.; LEQUIEN, C.; MALFROID, F.; POURCELOT, Y.; RENOUX, R.; SERGOT, S.; TORE, P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. **STP Pharma Pratiques**, v. 5, n.6, p.482-494, 1995.

HARGROVE, J.T.; MAXSON, W.S.; WENTZ, A.C. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.161, p.948-951, 1989.

HAUSNER, H.H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International journal of Powder Metallurgy**, v.3, p. 7 – 13, 1967.

HICKS, D.C.; FREESE, H.L. Extrusion and spheronizing equipment. **Pharmaceutical Pelletization Technology**, New York, Basel: Marcel Dekker Inc.,. p.71-100, 1989.

HOGAN, J. E. Modified release coatings. In: COLE, G.; HOGAN, J.; AULTON, M. **Pharmaceutical coating technology**. 3 ed. New York: Informa Healthcare. p. 427-437, 2007.

HOOGERWERF, W.A.; PASRICHA, P.J. Farmacoterapia da acidez gástrica, úlceras pépticas e doença do refluxo gastroesofágico. In: BRUNTON, L.L. GOODMAN & GILMAN: **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, Cap.36, p.869-881, 2006.

HOOVER, J.E. **Remington the Science and Practice of Pharmacy** (21st ed.), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 1294–1317, 2005.

International Conferences on Harmonization of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) *Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. 2003*

IMS. IMS Retail Drug Monitor from IMS Health, 2010.

JIVRAJ,M.; LUIGI, M.; THOMSON, C. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, n.2, v.3,p. 58-63, 2000.

JOHANSSON, B.; ALDERBORN, G. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.52, p.347-357, 2001.

JONES, D. M. Solution and suspension layering. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharm. Pel. technol.** 2 ed. New York: Marcel Dekker. cap.7, p.145-164, 1989.

JUG, M.; BECIREVIC-LACAN, M. Influence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.21, n.2-3 p.251-260, fev. 2004.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.27, p.48-49, 1975.

KHAN, K. A; RHODES, C. T. Effect of disintegrant concentration on disintegration and compression characteristics of two insoluble direct compression systems. **Can. J. Pharm. Sci.**; v. 8, p. 77–80, 1973.

KARLJIKOVIC-RAJIC, K., NOVOVIC, D., MARINKOVIC, V., AGBABA, D., 2003. First-order UV-derivative spectrophotometry in the analysis of omeprazole and pantoprazole sodium salt and corresponding impurities. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 32, 1019–1027.

KOROLKOVAS. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 2010/2011. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara-Koogan; Omeprazol, 2010.

KRAMER, J.; BLUME, H. **Biopharmaceutical aspects of multiparticulates**. In: **Ghebre-Selassie, I. (Ed.), Multiparticulate Oral Drug Delivery**. Marcel Dekker, New York, pp. 307–332, 1994.

KRAMER, A.; TURK, S.; VRECER, F. Statistical optimization of diclofenac sodium sustained release pellets coated with polymethacrylic films. **Int J Pharm.**; v.256, p.43-52, 2003.

LABENZ, J. Consequences of Helicobacter pylori cure in ulcer patients. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 14, p. 133- 145, 2000.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.K. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2 (Ed). Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 295- 340, 2001.

LEE, T. W.; ROBINSON, J. R. Controlled-release drugdelivery systems. In: GENARO, A. R. ed. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. cap.47, p.903-929, 2000.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J. B. Minitabletting: improving the compactibility of paracetamol powder mixtures. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 173, n. 1-2, p. 75-85, 2000.

LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.S.; SCHWARTZ, J.B. (Ed) **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2nd. ed., New York: Marcel Dekker. v.1, 1989.

LIN, S.Y., YU, H.L. Thermal Stability of Methacrylic Acid Copolymers of Eudragits L, S, and L30D and the Acrylic Acid Polymer of Carbopol, **Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry**, 37, 2061–2067, 1999.

LOCKE, R.; G.; TALLEY, N., J.; FETT, S., L.; ZINSMEISTER, R.; MELTON, L.,J. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Omsted Couty. **Gastroenterology**, v. 112, p.1448-1456, 1997.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; PINTO, J. F.; COSTA, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 323 p.93–100, 2006.

MCGINITY, J.W. **Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms**, second ed. Marcel Dekker, New York, 1997.

MACHADO, L.D.B.; MATOS, J.R.; **Análise térmica diferencial e calorimetria exploratória diferencial**. In: **CANEVAROLO Junior., S.V.**, (Ed.). Técnicas de caracterização de polímeros. São Paulo: Artliber. p.229-261, 2004.

MAGANTI, L.; ELIK, M. C. Compaction studies on pellets: II. Coated pellets, **Int. J. Pharm.** V. 103, p.55–67, 1994.

MALFERTHEINER, P; MEGRAUD, F.; O'MORAIN, C.; HUNGIN, A. P.; JONES, R.; AXON, A., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 16, p.167-180, 2002.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. [Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo], p.114, 2003.

MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**. v. 1, p.1311-1315, 1984.

MARSHALL, K., RUDNICK, E.M. **Tablet dosage form**. In: **Banler, G.S., Rhodes, C.T. (Eds.), Drugs and the Pharmaceutical Sciences - Modern Pharmaceutics**, vol. 40. Marcel Dekker, New York, pp. 355– 426, 1990.

MARTINS, G. Z.; OLIVEIRA, W.P. Utilização do leito de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.39 (3), p. 299-307, 2003.

MATHEW, M.; GUPTA, V. D.; BAILEY, R. E. Stability of omeprazole solutions at various ph values as determined by high-performance liquid chromatography. **Drug development and industrial pharmacy**, v.21, p. 965-971,1995.

MCCORMICK, D. Evoluções na compressão direta. **Pharm Technol**, Edição Brasileira, v. 9, p. 2-12, 2005.

MÉGRAUD, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterol Clin North Am.** v 22, p. 73-88, 1993.

MOFFAT, A. C.; OSSELTON, M. D.; WIDDOP B.; **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material**, vol. 2, 3rd ed., Pharmaceutical Press: London, 2004.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharm. Technol.**, New York, v. 20, n.6, p. 64-74, 1996.

MORAES, F. J.; CECCONELLO, I.; RODRIGUES, G. J.; CASTRO, L.; HENRY, M., A.; MENEGHELLI, U., G.; et al. Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. **American Journal of Gastroenterol.** V.97. p. 241- 248, 2002.

MORETTO, L. D.; SHIB, M. A era da validação. **Rev. Pharmaceut. Technol.**, v. 4, n. 4, p. 44-48, 2000.

MOROZOV, S. A; MALKOV, A. A.; MALYGIN, A.A.Synthesis of Porous magnesium Oxide by Thermal Decomposition of Basic Magnesium Carbonate. **Russian Journal of General Chemistry.** V.73,p.37-42, 2003.

MROSO, P. V.; WANPO, L. A; IRWIN, W. J. Solid-state stability of aspirin in the presence of excipients: Kinetic interpretation, modeling, and prediction.**Journal of Pharmacheutical science.** V.71, p. 1090-1101, 1982.

MUNDAY, D. L.. A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** V. 20, p. 2369–2379, 1994.

MURA, P.; FAUCCI, M. T.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. **Drug Development and Industry Pharmacy**, New York, v.24, n.8, p.747-756, 1998.

NAIR, B. A.; GUPTA, R.; KUMRIA, R.; JACOB, S.; ATTIMARAD, M. Formulation and evaluation of enteric coated tablets of proton pump inhibitor. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v.1, p. 215-221, 2010.

NIKOLIC, L.; DJURIC, Z.; JOVANOVIC, M. Influence of in vitro test conditions on release of aspirin from commercial tablets. **J. Pharm. Sci.**, Washington, v. 81, n. 4, p. 386-391, 1992.

OLBE, C.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nat. Rev. Drug Disc.**,v. 2, p.132-139, 2003.

OLSSON, J. ; STEGANDER, F. ; MARLIN, N.; WAN, H.; BLOMBERG, L.G. Enantiomeric separation of omeprazole and its metabolite 5-hydroxyomeprazole using non-aqueous capillary electrophoresis. **J. Chromatogr. A**. v. 1129, p.291-295, 2006.

PATEL, N. K.; UPADHYAY, A. H.; BERGUM, J. S.; REIER, G. E. An evaluation of microcrystalline cellulose and lactose excipients using an instrumented single station tablet press. **International Journal of Pharmaceutics**.v.110, p. 203-210, 1994.

PATTERSON, J. M; KORTYLEWICZ, Z.; SMITH, W. T. J. Thermal Degradation of Sodium Dodecyl Sulfate. **J. Agric. Food Chem.**, Vol. 32, No. 4,p. 782-784, 1984.

PILBRANT, A. ; CEDERBERG, C. Development of an oral formulation of omeprazole. **Scand J Gastroenterol.**, v.20, p. 113-120, 1985.

PRESCOTT, J. K.; BARNUM, R.A. Sobre a fluidez de pós. **Pharm. Technol.**, v. 4, n. 6, p 16-30, 2000.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 5. ed. Lisboa**: Fundação Calouste Gulbenkian. v.1, p.325-478, 1995.

RANG, H. P; DALE, M. M; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 5ªed. Rio de Janeiro:

Guanabara Koogan, 2004.italares

RASENACK, N. e MULLER, B. W. Dissolution Rate Enhancement by in Situ Micronization of Poorly Water-Soluble Drugs. **Pharmaceutical research**, v.19, p.1894-1900, 2002.

RIEDEL, A.; LEOPOLD, C. S. Degradation of omeprazole induced by enteric polymer solutions and aqueous dispersions: HPLC investigations. **Drug Dev. Ind. Pharm.**,v.31, p 149-158, 2005.

ROBUSTI, L. M. G. **Verificação de interação excipiente-excipiente em formulações de comprimidos, através de análise térmica: DSC**. Araraquara, 2001. 135f. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista.

ROUGE, N., COLE, E.T., DOELKER, E., BURI, P. Screening of potentially floating excipients for minitablets. **J. Pharm. Science**. 7, 386–392, 1997.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.;QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, United Kingdom, p. 525-533, 2009.

RUDINIC, E.; SCHWARTZ, J. Oral Solid Fosage Forms In GENNARO, A. (Ed) Remington: **The science and practice of pharmacy**. 20th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

RUIZ, M.A. ; REYES, I. ; PARERA, A.; GALLARDO, V. Determination of the stability of omeprazole by means of differential scanning calorimetry. **J. Therm. Anal. Cal.** v. 51, p.29–35, 1998.

SANTOS, H., VEIGA, F., PINA, M.E., SOUSA, J. J. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. **European Journal of Pharmaceutical Science** 21, 271–281, 2004.

SARISUTA, N.; TOURTIP, T.; CHUARCHAROERN, S. Chemical stability and mechanism of degradation of omeprazole in solution. **Thai. J. Pharm. Sci.**, v. 22, p.81-88, 1998.

SHIN, S.M., CHO, S. J. Kinetics of cephalixin release from eudragit-hidroxypropylcellulose membranes. **Drug Dev.Ind. Pharm.**, New York, v. 22, n. 4, p. 299-305, 1996.

SOUSA, J.J.; SOUSA, A. T. Revestimento por fluid-bed na preparação de formas farmacêuticas de liberação controlada. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, Coimbra. v.11, n.1, p. 21-30, 1987.

SPENCER, J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. **British Journal of Surgery**. V.56, p. 912-914, 1969.

STANIFORD, J. Fluxo de pós. In: AULTON, M.E. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed. cap. 14, p. 208-21, 2005.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos**. São Paulo: s.n., p.78, 1999.

SUGITO, K.; OGATA, H.; GOTO, H.; KANIWA, N.; TAKAHATA, H.; SAMEJIMA, M. Gastric emptying rate of drug preparations. III. Effects of size of enteric micro-capsules with mean diameters ranging from 0.1 to 1.1 mm in man. **Chem. Pharm. Bull.**, London, v. 40, p. 3343-3345, 1992.

TEUNOU, E.; PONCELET D. *“Batch and continuous fluid bed coating – review and state of the art”*. **Journal of Food Engineering**, v. 53, p.325–340, 2002.

THE UNITED STATES PHARMACOPÉIA (USP 33), 33. ed. , 2010.

THOMA, K.; ZIEGLER, I. Investigations on the influence of the type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. II. Sphere characteristics. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, Philadelphia, v.24, n.5, p.413-422, 1998.

VELAGALETI, R.; BURNS, P.; GILL, M. Analytical support for drug manufacturing in the United States – ingredients synthesis to drug product shelf life. **Drug Information Journal.**, v.37, p. 407-438, 2003.

VERMAL, R. K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide nitrate and selected excipients used in the development of extend release formulations. **Journal of Pharmaceutics and Biomedical Analysis**, v.35, p.449-458, 2004.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J. P. Extrusion-spheronisation: a literature review. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.116, n.2, p.131-146, 1995.

WATARI, N.; FUNAKI, T.; AIZAWA, K.; KANENIWA, N. Nonlinear assessment of nitrofurantoin bioavailability in rabbits. **J. Pharmacokinet. Biopharm.**, v. 11, p.529-545, 1983.

WELLS, J., I. **Pharmaceutical preformulation the physicochemical properties of drug substances**. New York:Ellis Horwood. P.227, 1988.

WELLS, J.,I. **Pre-formulação farmacêutica**. In: AULTON, M. (Ed.). *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p.125-148, 2005.

WESOLOWSKI, M. Analysis of drug formulations by thermal decomposition. **Thermochim. Acta.**, v. 209, p. 223-51, 1992.

WU, C. Y.; HANCOCK, B.C; MILLS, A.; BENTHAM, A.C.; BEST, S.M.; ELLIOTT, J.A. Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. **Powder Technology**, v.181, p.121–129, 2008.

YUKSEL, N.; KANIK, A E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, modeldependent and –independent methods. **Int. J. Pharm.**, v.209, p. 57-67, 2000.