

Desenvolvimento tecnológico do comprimido anti-retroviral a base de nevirapina

Technological development of anti-retroviral nevirapine tablet

Severino Grangeiro Júnior^{1,2}, Miracy Muniz de Albuquerque¹, José Lamartine Soares Sobrinho⁴, Monica Felts de La Roca⁴, Adriano Antunes Souza Araújo³ & Pedro José Rolim Neto⁴

RESUMO – O desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida contendo o fármaco nevirapina por um laboratório oficial é de grande importância no cenário terapêutico para o tratamento de AIDS, objetivando a viabilização ao acesso da população a um medicamento com qualidade e segurança. De acordo com os resultados obtidos a partir de técnicas termoanalíticas empregadas com a finalidade de verificar a compatibilidade fármaco/excipientes, pode-se concluir que não há evidências de interações físico-químicas entre o fármaco e os excipientes estudados. Os comprimidos desenvolvidos apresentaram, quanto aos requisitos farmacopéuticos especificados, qualidade satisfatória. Os resultados do estudo de estabilidade (acelerado e de longa duração) para os comprimidos a base de nevirapina mostraram-se dentro das especificações, constituindo-se em uma alternativa no arsenal para o combate à AIDS.

PALAVRAS-CHAVE – Anti-retroviral; desenvolvimento tecnológico; estabilidade; análises térmicas.

SUMMARY – The solid pharmaceutical form development with nevirapine drug by an official laboratory is very important in the therapeutical scene to HIV/AIDS treatment, as well as to promote the population access to medicine with quality and security. In accordance with the results gotten from thermal analysis techniques used with the purpose to verify the compatibility drug/excipient, it could be concluded that it does not have evidence of physico-chemistries interactions between the studied drug and excipients. The developed tablets had presented satisfactory quality as specified pharmacopeial requirements. The study of stability results (accelerated and long term testing) for nevirapine tablets revealed inside in the specifications, to appointing an alternative to HIV/AIDS combat.

KEYWORDS – Nevirapine; anti-retroviral; technology development; stability; thermal analysis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida, em meados de 1981, nos Estados Unidos da América, a partir da identificação de um número elevado de pacientes portadores do sarcoma de Kaposi, pneumonia e comprometimento do sistema imune, que apresentavam em comum o fato de serem todos adultos, do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova Iorque. Em 1983, o agente etiológico foi identificado: tratava-se de um retrovírus humano, atualmente denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Lima *et al.*, 1996).

A nevirapina (NVP) é um inibidor da transcriptase reversa do HIV-1, não nucleosídeo e seletivo. Liga-se à transcriptase reversa e bloqueia as atividades da DNAPolimerase, RNA e DNA-dependente, causando a inativação do sítio catalítico da enzima. Apresenta tolerância e perfil lipídico adequados. Suas desvantagens são o perfil de resistência e a hepatotoxicidade apresentada durante o primeiro mês de tratamento (Pecanha, 2002; Souza, 2003).

Sua administração deve ser associada à análogos nucleosídeos no tratamento de pacientes em estágios avançados da infecção pelo HIV-1, com sintomatologia

grave de infestação virótica e dosagens de CD4/CD8 extremamente baixas que já não respondem convenientemente ao tratamento anti-retroviral em curso. A nevirapina também é eficaz na profilaxia da transmissão materno-fetal (Vezina *et al.*, 2006).

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida contendo a nevirapina é de grande importância no cenário terapêutico para o tratamento de AIDS. Ele visa colocar à disposição da população uma alternativa terapêutica mais tolerante e segura. A realização deste projeto, além da contribuição científica, tem um cunho social, possibilitando a aquisição de medicamentos anti-retrovirais de qualidade a baixo custo pela sociedade, promovido pelo trabalho em parceria da Universidade Federal de Pernambuco e do Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco.

METODOLOGIA

Parte 1

1.1 Aplicação de técnicas termoanalíticas para a avaliação de compatibilidade fármaco/excipientes

Avaliou-se o comportamento térmico do fármaco (nevirapina), de cada excipiente (lactose, estearato de mag-

Recebido em 04/12/2006

¹ Universidade Federal de Pernambuco/UFPE - Dept^o de Ciências Farmacêuticas/NCQMC; ² Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S/A-LAFEPE;

³ Universidade Federal de Sergipe/UFSE - Dept^o de Ciências Farmacêuticas; ⁴ Universidade Federal de Pernambuco/UFPE - Dept^o de Ciências Farmacêuticas/LTM

nésio, amido glicolato de sódio, polivinilpirrolidona K-30 (pvp), aerosil e cellactose), e das misturas binárias 1:1 (massa/massa) fármaco/excipiente.

O princípio ativo nevirapina foi fornecido pelo Laboratório Hetero Labs Limited (Lote: NV 0321001).

1.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 e 550°C em célula calorimétrica modelo DSC-50 da marca Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min e utilizando cápsula de alumínio parcialmente fechada contendo aproximadamente 2mg de amostra. A célula DSC foi calibrada e/ou verificada antes dos ensaios no eixo de temperatura utilizando padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6^{\circ}\text{C}$) e zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,5^{\circ}\text{C}$) metálicos com pureza de 99,99%. Para o fluxo de calor empregou-se o $DH_{\text{fusão}}$ do índio metálico (28,7 J/g).

1.3 Termogravimetria/Termogravimetria Derivada (TG/DTG)

As curvas TG/DTG foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 e 800°C, utilizando termobalança modelo TGA 50 da marca Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min, utilizando cadinho de platina contendo massa de amostra em torno de 3mg.

Parte 2

2.1 Desenvolvimento farmacotécnico do comprimido de nevirapina

Os excipientes foram selecionados com a finalidade de se conseguir obter a forma farmacêutica comprimido através de compressão por via direta. Para isso, aqueles apresentavam uma granulometria apropriada que, ao se misturar com o princípio ativo nevirapina, permitisse uma excelente compressibilidade. Em seguida, os excipientes foram submetidos a uma planificação qualitativa, sendo fixados o glicolato de amido sódico – Explosol® (desintegrante), o dióxido de silício coloidal – Aerosil® (anti-aderente), o estearato de magnésio (lubrificante) e a polivinilpirrolidona-PVP (agregante) e, alternando os diluentes, entre a Cellactose 80®, o Starlac® e a Lactose Spray-Dried Super Tab®. Já a planificação quantitativa (Tabela I) foi definida passo-a-passo, assim como as etapas do processo de compressão direta, tempo de mistura e seqüência de adição dos componentes da formulação.

Definidas as formulações, foram realizadas pequenas transposições de escala de forma a se manipular

TABELA I
Planificação quali-quantitativa de excipientes para comprimidos de nevirapina (200mg)

Componentes	Lote B1 (%)	Lote B2 (%)	Lote B3 (%)	Lote B4 (%)	Lote B5 (%)	Lote B6 (%)
Nevirapina	25	25	25	25	25	25
Glicolato de amido	12,5	9,5	9,5	9,5	9,5	9,5
Aerosil	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Polivinilpirrolidona K-30	–	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Estearato de Mg	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Cellactose 80	57,5	57,5	–	–	57,5	57,5
Starlac	–	–	57,5	–	–	–
Lactose spray-dried	–	–	–	57,5	–	–

1,5Kg por lote. Os comprimidos obtidos neste processo foram acondicionados em frasco de polietileno e submetidos ao teste de estabilidade acelerada na câmara climática Fanem®.

Após a seleção dos excipientes, foram realizados 6 lotes de bancadas (Tabela I). É importante ressaltar que todos as matérias-primas foram analisadas segundo metodologias farmacopéicas, sendo estas provenientes do mesmo lote. Os parâmetros para a avaliação dos comprimidos foram realizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira, 4.a ed. (1998).

Parte 3

3.1 Avaliação da estabilidade da forma farmacêutica desenvolvida

O estudo de estabilidade acelerada foi realizado segundo a resolução em vigor (RE 01, ANVISA), onde as amostras foram armazenadas em frascos plásticos opacos com tampa contendo 60 comprimidos e acondicionados em câmara climática à temperatura de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa (UR) $75 \pm 5\%$ durante 6 meses. O estudo de estabilidade a longo prazo (prateleira) foi iniciado simultaneamente à estabilidade acelerada. As amostras foram armazenadas em frascos plásticos opacos com tampas contendo 60 comprimidos e estocados em câmara climatizada com temperatura média de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa (UR) $70 \pm 5\%$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo de compatibilidade fármaco/excipientes e análise térmica

A curva DSC da NVP evidenciou um primeiro evento registrado por um pico endotérmico, na temperatura onset de $244,1^{\circ}\text{C}$, que representa o processo de fusão do fármaco. Logo após a fusão é observado um outro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 245 a 320°C , que está relacionado ao processo de decomposição térmica da NVP. Esses dados são corroborados pelas curvas TG e DTG, onde se observou uma estabilidade térmica do fármaco até temperatura próxima a 240°C , seguido da decomposição térmica em uma única etapa na mesma faixa de temperatura.

Nas curvas DSC e TG evidenciou-se que a lactose é termoestável até aproximadamente 100°C sofrendo desidratação entre $100-165^{\circ}\text{C}$, apresentando também uma transição cristalina identificada por um pico exotérmico próximo à temperatura de 170°C . Esse evento sugere a transformação da estrutura da forma a para a forma b. Funde entre $200-220^{\circ}\text{C}$ (pico endotérmico) e se decompõe termicamente logo em seguida à fusão. O perfil termoanalítico da mistura física NVP + lactose corresponde ao somatório de eventos térmicos tanto da NVP como da lactose; sendo assim, pode-se evidenciar a não existência de incompatibilidade ou interação entre as espécies.

As curvas DSC e TG da NVP, do Aerosil e da mistura física NVP/Aerosil. O Aerosil apresenta um evento endotérmico na faixa de temperatura entre 25 e 155°C , representativo da liberação de água superficial. Após esse evento, o material mostra-se termicamente estável. Esses dados são corroborados pela curva TG, na qual pode ser visto um evento de perda de massa na mesma faixa de temperatura com uma variação de massa de 2,6% (percentual de água da amostra) e, posteriormente a esse evento, o material mostra-se estável ter-

micamente. Observando as características individuais dos componentes na mistura pode-se afirmar que não houve alterações dos perfis térmicos das amostras, indicando que não há incompatibilidade entre as espécies.

De acordo com o perfil termoanalítico apresentado pelo amido glicolato de sódio, verificou-se na curva DSC, um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura entre 25 e 150°C (DH= 188,4 J/g) representativo da liberação de água superficial. Ainda com relação à curva DSC, observou-se um segundo evento exotérmico característico da decomposição térmica do excipiente com pico de temperatura em 296°C. A curva TG mostra 5 eventos de perda de massa nas seguintes faixas de temperatura e percentuais de perda: 25-150°C (Dm= 7,5%), 200-350°C (Dm= 49%), 350-530°C (Dm= 9,6%), 530-730°C (Dm= 21,3%) e 730-900°C (Dm= 5,55%). Esses eventos estão relacionados, respectivamente, a eliminação de água superficial e decomposição térmica do amido glicolato com eliminação de material carbonáceo. As curvas DSC e TG da mistura física NVP/amido glicolato de sódio mostram, o somatório dos eventos existentes, tanto para o fármaco puro quanto para o excipiente, indicando assim que não ocorre incompatibilidade entre eles.

A curva DSC do estearato de magnésio evidenciou um primeiro evento, característico da liberação de água, dividido em três etapas na faixa de temperatura entre 25 e 135°C. Esse evento é acompanhado pela curva TG na qual se observou uma perda de massa na mesma faixa de temperatura (Dm= 4,4%). Posteriormente, observa-se a decomposição térmica do estearato de magnésio em duas etapas, uma primeira, endotérmica (Tpico= 362°C) e a segunda, exotérmica (Tpico= 461°C). Esses eventos são confirmados a partir da curva TG onde se afirmam dois eventos de perda de massa (Dm= 75,8% e Dm= 11,4%). De acordo com as curvas DSC e TG verifica-se que não houve alteração dos eventos característicos da NVP e nem do estearato de magnésio, mostrando que não há interação entre as espécies.

A curva DSC registrada para o PVP evidenciou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura de 25 a 135°C referente à liberação de água de umidade. Posteriormente a esse evento, o material mostra-se estável termicamente até aproximadamente 300°C, onde se inicia a sua decomposição térmica mostrada em duas etapas, sendo a primeira, endotérmica e a segunda, exotérmica, com temperatura de pico em 470°C. Esses dados são corroborados pela curva TG onde se observou um primeiro evento de perda de massa na faixa de temperatura de 25 a 130°C (Dm= 7,4%), seguindo por um patamar onde o material se apresenta termicamente estável e, a partir da temperatura de 300°C, inicia-se a decomposição com perda de massa de 85,3%. O perfil termoanalítico apresentado pela curva DSC da mistura física do NVP com o PVP mostrou uma redução, alargamento e deslocamento do pico endotérmico referente à fusão da NVP para uma temperatura mais baixa. Esse mesmo tipo de comportamento foi relatado na literatura para misturas com outros fármacos, como por exemplo, o naproxeno (Bettinetti *et al.*, 1988) e cetoprofeno (Botha *et al.*, 1989; Mura *et al.*, 1995), indicando que uma forte interação sólido-sólido ocorre com o aquecimento. No entanto, essa característica não indica neces-

sariamente uma incompatibilidade farmacêutica, mas pode ser explicada pela formação de micro-agregados cristalinos do fármaco na matriz polimérica amorfa e pela dispersão do fármaco no meio (Bettinetti *et al.*, 1991; Bettinetti *et al.*, 1994).

A curva DSC da Cellactose 80 mostrou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura de 25 a 170°C (Tpico= 150°C) característico da liberação de água superficial que é proveniente tanto da lactose como da celulose microcristalina. Após esse evento, pode-se observar um pico exotérmico (Tpico= 178°C) característico de transição cristalina ou de fase, que está associada à lactose. Um outro evento endotérmico pode ser observado na temperatura de 213°C, quando se observa a curva DSC da lactose: verifica-se que a mesma funde entre 200 e 220°C; logo, pode-se concluir que este evento está associado à fusão do excipiente. Os eventos posteriores, endotérmicos e exotérmicos, estão relacionados à decomposição térmica da Cellactose 80. De acordo com a curva TG, há uma primeira perda de massa que está associada à liberação de água superficial. Posteriormente, são vistas três etapas de decomposição térmica nas faixas de temperatura e percentuais de perda: 200-300°C (Dm= 16,7%), 300-400°C (Dm= 51,0%) e 400-700°C (Dm= 23,6%). As curvas DSC e TG da mistura física NVP/Cellactose 80 não mostraram alterações que caracterizassem incompatibilidade entre as espécies.

Desenvolvimento farmacotécnico do comprimido de nevirapina

Foi observado, a partir do lote de bancada I que os comprimidos atenderam à maioria dos testes analíticos; porém, estes foram reprovados no parâmetro friabilidade, parâmetro esse que levou à adição de 3,0% do agregante PVP à formulação (Lote de bancada II).

Em seguida, após nova etapa analítica, na qual os comprimidos desenvolvidos no lote de bancada II responderam a todos os testes, optou-se por avaliar outros excipientes para compressão direta. Então, a Cellactose 80 foi substituída qualitativamente pelo Starlac® e pela Lactose Spray-Dried Super Tab®. Como resultado, obteve-se nos dois casos, misturas de pós com baixa compressibilidade e sem fluidez, sendo, portanto, selecionada a formulação do lote de bancada II para a continuidade dos estudos.

A formulação do lote de bancada II passou por transposição de escala, atendendo aos parâmetros especificados pelas Farmacopéias em todas as etapas. Os resultados dos parâmetros físico-químicos como: dureza, peso médio, desintegração, dissolução, teor, umidade, uniformidade de conteúdo e friabilidade, foram analisados de acordo com os compêndios oficiais e metodologia desenvolvida no laboratório. Os resultados estão descritos na **Tabela II**.

Avaliação da estabilidade da forma farmacêutica desenvolvida

Os aspectos dos comprimidos submetidos aos estudos de estabilidade acelerado e prolongado não apresentaram variações na sua superfície, apresentando-se em conformidade com o parâmetro avaliado. A dureza, tempo de desintegração, teor e dissolução mantiveram-se dentro da faixa aceitável para os referidos testes, não apresentado desta forma, nenhuma alteração no estudo de estabilidade.

TABELA II
Resultados analíticos dos lotes de bancadas desenvolvidos de comprimidos de nevirapina (200mg)

Parâmetros	Especificações	Lote B1	Lote B2	Lote B3	Lote B4	Lote B5	Lote B6
Peso médio (mg)	>800mg±5%	805,9	794,6	*	*	798,4	798,5
Dureza (Kgf/cm ²)	>3	9,5	9,1	*	*	21,3	12,0
Friabilidade (%)	<1,5	0,1	0,1	*	*	0,3	0,1
Desintegração (min)	<30	2,0	2,0	*	*	2,0	2,0
Dissolução (%)	Q>80 em 30'	97,1	92,5	*	*	92,8	97,5
Teor (%)	95 a 105	98,9	99,1	*	*	99,8	97,5
U. Conteúdo (%)	85 a 105	98,5	98,9	*	*	99,5	97,3
Umidade (%)	<5	4,9	4,9	*	*	5,0	4,9

* Não houve compressibilidade suficiente e, conseqüentemente, comprimibilidade para forma comprimido

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos no desenvolvimento da forma farmacêutica comprimido, conclui-se que os estudos de compatibilidade fármaco/excipientes não evidenciaram interações físico-químicas entre o fármaco nevirapina e os excipientes estudados. Os comprimidos obtidos apresentaram, quanto aos requisitos farmacopéuticos especificados, qualidade satisfatória. Por fim, verificou-se no estudo de estabilidade, um bom comportamento do comprimido quando submetido ao teste acelerado, indicando assim, um tempo provisório de validade de dois anos, tempo esse que foi ratificado pelas análises do estudo de longa duração. O medicamento nevirapina, hoje registrado e produzido na rede pública de laboratórios farmacêuticos, contribui com a política de sucesso do governo brasileiro na área de anti-retrovirais utilizados no combate à AIDS.

REFERÊNCIAS

- Bettinetti, G. P.; Melani, F.; Mura, P.; Monnanni, R.; Giordano, S. Carbon-13 NMR study of naproxen with cyclodextrins in solution (1991) *J. Pharm. Sci.* 80: 1162-70.
- Bettinetti, G. P.; Mura, P.; Liguori, A.; Bramanti, G.; Giordano, F. Solubilization and interaction of naproxen with polyvinylpyrrolidone in aqueous solution and in the solid state (1988) *Il Farmaco.* 43: 331-343.
- Bettinetti, G. P.; Mura, P.; Melani, F.; Giordano, F. Phase-solubility analysis and molecular modelling in the study of interaction of naproxen with hydroxyethyl-β-cyclodextrins (1994) *Minutes of VII International Cyclodextrin Symposium, Tokyo.* 25-28.
- Botha, S. A.; Lotter, A. P. Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry (1989) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15: 415-426.
- Brasil. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*, Poder Executivo, Brasília, DF, D.O.U. 16 jul. 2005.
- Farmacopéia Brasileira, 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1998.
- Lima, A. L. M.; Kiffer, C. R.; Uip, D.; Oliveira, M. S.; Itele, O. M. *HIV/AIDS: Perguntas e respostas.* São Paulo: Atheneu. 1996. p. 261.
- Mura, P.; Bettinetti, G. P.; Melani, F.; Manderioli, A. Interaction between naproxen and chemically modified β-cyclodextrins in the liquid and solid state (1995) *Eur. J. Pharm. Sci.* 3: 347-355.
- Peçanha, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Química Nova.* São Paulo, v. 25, n. 6b, 2002.
- Souza, M. V. N.; Almeida, M.V. Drogas anti-VIH; passado, presente e perspectivas futuras. *Química Nova,* São Paulo, v. 6, n. 3, 2003
- Vezina H. E.; Henry K.; Ravindran G. D.; Kurpad A. V.; Raj T. D.; Fox K.; Weller D.; Brundage R. C.; Cavert W.; Balfour H. H. A randomized crossover study to determine bioequivalence of generic and brand name nevirapine, zidovudine and lamivudine in HIV-negative women in India (2006) *J Acquir Immune Defic Syndr.*41(2):131-6.

Endereço para correspondência

Pedro José Rolim Neto
 Universidade Federal de Pernambuco
 Deptº de Ciências Farmacêuticas – LTM.
 Av. Prof. Artur de Sá, s/n
 Cidade Universitária. 50740521 – Recife
 E-mail: pedro.rolim@pesquisador.cnpq.br