



## Estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína

### Study of the dissolution profile of compounded capsules of diacerhein

Recebido em 05/05/2012

Aceito em 01/09/2012

Alex Figer & Eduardo Ricci-Júnior\*

Curso de Especialização em Manipulação Farmacêutica, Farmácia Universitária, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### RESUMO

A diacereína é um pró-fármaco que possui propriedades antiosteoartrósicas de ação lenta e, moderadamente, atividades analgésica, antiinflamatória e antipirética. No mercado brasileiro, encontra-se disponível na forma de cápsulas gelatinosas duras e cápsulas manipuladas. Neste trabalho foi realizado um estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína, denominadas formulações A, B e C, as quais foram adquiridas em diferentes farmácias no município do Rio de Janeiro (Brasil). Outros estudos realizados nas cápsulas de diacereína (Formulações A, B, C e Medicamento de Referência) foram: peso médio e tempo de desintegração. O teste de dissolução mostrou que um dos produtos manipulados (Formulação C) apresentou porcentagem de dissolução de diacereína inferior ao medicamento de referência. As Formulações A e B apresentaram perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência sendo aprovados neste teste. As Formulações (A, B e C) e o Medicamento de referência foram aprovados nos quesitos tempo de desintegração e peso médio. As Farmácias de Manipulação são capazes de produzir medicamentos seguros e eficazes, entretanto, necessitam de estabelecer um controle de qualidade mais rígido.

**Palavras chave:** Diacereína, manipulação farmacêutica, perfil de dissolução, cápsulas

#### ABSTRACT

The diacerhein is a prodrug and has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity. In the Brazilian market, is available in capsule form (manipulated or industrial). In this paper we present a study of the dissolution profile of diacerhein capsules manipulated (Formulations A, B and C) that were acquired at different pharmacies in the city of Rio de Janeiro (Brazil). Other studies performed in the capsules of diacerhein (Formulations A, B, C) were: mean weight and disintegration time. The dissolution test revealed that one of the products (Formulation C) showed a percentage dissolving diacerhein less than the reference product. Formulations A and B showed dissolution profile similar to the reference product. Thus, they were approved in this test. Formulations (A, B and C) and Reference product were approved in the disintegration time and uniformity of weight. The Pharmacies are able to produce safe and effective compounding medicines, however, need to establish a more rigid quality control.

**Keywords:** Diacerhein, pharmacy compounding, dissolution profile, capsule

#### INTRODUÇÃO

A farmácia com manipulação tem representado uma alternativa ao cumprimento de esquemas terapêuticos, pois, além de proporcionar à população o acesso a

fórmulas officinais e a fórmulas personalizadas, manipulam fármacos de praticamente todas as categorias terapêuticas, por preços muito mais acessíveis (Júnior 2004).

\* Contato: Eduardo Ricci-Júnior, LADEG, Farmácia Universitária, Bloco L, CCS, Av. Carlos Chagas Filho, CEP, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, E-mail: ricci@pharma.ufrj.br

Os medicamentos manipulados oferecem muitas vantagens em relação aos medicamentos industrializados, tais como facilidade posológica e menores custos. Entretanto, apenas uma parcela da população procura os serviços desse setor, enquanto a outra parcela não dá credibilidade aos produtos manipulados, em função da suposta ausência de um controle de qualidade rigoroso das matérias-primas e produtos acabados, e também da ausência de um controle do processo de produção e sua reprodutibilidade (Brandão 2000).

Uma das formas de avaliar a intercambialidade entre um medicamento manipulado com sua referência é a realização de estudos de dissolução, aliados a outros testes comparativos descritos nas farmacopéias para a forma farmacêutica em questão, além dos testes descritos na monografia de cada fármaco (Storpirtis et al. 2004).

As características inerentes ao próprio fármaco (tamanho da partícula e solubilidade no meio de dissolução), bem como a natureza dos excipientes que compõem a formulação e as técnicas de fabricação empregadas na produção das formas farmacêuticas afetam a dissolução do fármaco e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade e bioequivalência (Storpirtis et al. 2004; Aulton, 2005). Por isso, testes *in vitro* que permitem visualizar a capacidade de liberação do fármaco veiculado em função do tempo são de grande utilidade na comparação de medicamentos manipulados com sua referência (Ansel, Popovich & Allen, 2000; Aulton, 2005; Cruz et al., 2006).

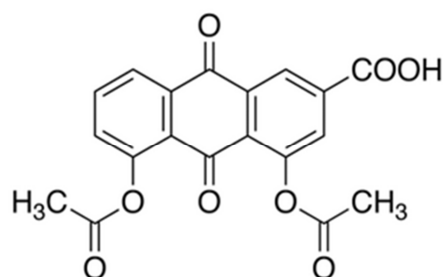


Figura 1. Fórmula molecular da diacereína

A diacereína (Figura 1) (ácido-4,5-bis(acetiloxi)-9,10-diidro-9,10-dioxo-2-antracencarboxílico), objeto deste estudo, é um fármaco de origem vegetal. Estudos experimentais provaram que possui propriedades antiosteoartrósicas e, moderadamente, atividades analgésica, antiinflamatória e antipirética. Mostrou inibir a síntese de citócinos pró-inflamatórios, tais como a interleucina 1 (IL-1), e a síntese de proteases e radicais livres de oxigênio, todos envolvidos no processo de degradação cartilaginosa. Além disso, estudos recentes indicaram que a diacereína estimula a produção de componentes da matriz cartilaginosa (colágeno e proteoglicanos). Ao contrário dos fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs), não inibe a síntese de prostaglandinas, tromboxanos ou leucotrienos, constituindo-se uma vantagem do ponto de vista de tolerância gástrica. É indicada no tratamento sintomático da osteoartrose (artrose e afecções articulares do tipo degenerativo) (Kay et al., 1980; Hwa et al., 2001).

Uma das vantagens da farmácia com manipulação é

oferecer à população medicamentos a um custo menor do que os industrializados. O Artrodar<sup>®</sup> é o medicamento de Referência da diacereína e, devido ao seu alto custo, muitos usuários recorrem a medicamentos manipulados. Contudo, a Farmácia com Manipulação é alvo de freqüentes críticas sobre a baixa qualidade e a falta de efetividade de seus medicamentos.

Tendo em vista a importância das farmácias com manipulação oferecerem medicamentos de qualidade, seguros e de menor custo, a avaliação da qualidade e perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína seria interessante à classe médica e farmacêutica, e também à sociedade.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Materiais

As cápsulas de diacereína 50 mg foram adquiridas em três diferentes farmácias de manipulação localizadas no município do Rio de Janeiro (RJ, Brasil) e foram denominadas como formulação A, B e C. Todas as formulações estudadas utilizaram lactose como excipiente e tamanho de cápsula n<sup>o</sup> 4. Além das cápsulas manipuladas foram avaliadas cápsulas de 50 mg do medicamento de referência (Artrodar<sup>®</sup>). Os reagentes utilizados lauril sulfato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monobásico, cloreto de sódio e hidróxido de sódio apresentavam grau analítico (Tédia Brazil).

### Peso médio e Desvio Padrão Relativo

Foram pesadas individualmente 20 cápsulas em balança analítica (Bel, modelo Mark 210A). Os valores foram lançados numa planilha eletrônica para cálculo do peso médio e dos limites de variação permitidos, sendo, entretanto, também computado o desvio padrão relativo (DPR) quanto à variação do peso que deve ser inferior a 4,0% (Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2<sup>o</sup> Edição de 2011).

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, pode-se tolerar variação dos pesos individuais em relação ao peso médio de cápsulas gelatinosas duras com peso acima de 300 mg permite-se uma variação de  $\pm 7,5\%$ .

### Quantificação

Para a construção da curva analítica na faixa de 5, 10, 15, 20 e 25  $\mu\text{g/mL}$  utilizou-se uma solução estoque de diacereína de 200  $\mu\text{g/mL}$ . Aliquotas foram transferidas para balões volumétricos de 50 mL e o volume foi completado com solução de NaOH 0,1 N para transformação da diacereína em reína. As soluções da curva analítica foram analisadas em um espectrofotômetro (Jasco, Mod. V-630) no comprimento de onda de 503 nm. A linearidade foi calculada e o coeficiente de determinação calculados no programa Excell<sup>®</sup> (Microsoft).

### Dissolução *in vitro*

O ensaio de dissolução para cápsulas de diacereína foi realizado por método adaptado da literatura (Borgmann, 2007). Utilizou-se um dissolutor (modelo SR6 - Chemetric) e o Aparato I (cesta), temperatura de  $37 \pm 0,5$

°C e velocidade de agitação de 100 rpm (Figura 2). O meio de dissolução utilizado foi uma solução tampão de fosfato de sódio pH 7.0 com 0,5% p/v de lauril sulfato de sódio e o volume utilizado por cuba foi de 900 mL. Alíquotas de 5 mL foram retiradas, em triplicata, nos intervalos de 0, 10, 20, 30 e 60 min para cada amostra em análise.

As alíquotas contendo diacereína foram degradadas à reína com NaOH 0,1N para avaliar a quantidade desta substância dissolvida no meio. A reína é um produto de degradação da diacereína sendo estável e podendo ser quantificada no visível. A leitura das absorbâncias foi feita em espectrofotômetro na região do visível em 503 nm utilizando um espectrofotômetro Jasco (V-630).

**Análise estatística**

Foram utilizados a média aritmética e o desvio padrão relativo na análise estatística dos resultados empregando o programa Excell® (Microsoft Corp).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O resultado da determinação do peso médio e desvio padrão relativo estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Peso médio, desvio padrão e desvio padrão relativo das cápsulas manipuladas e do medicamento de referência

| Cápsula                    | Referência | Formulação A | Formulação B | Formulação C |
|----------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| 1                          | 0,3742     | 0,3705       | 0,3778       | 0,3687       |
| 2                          | 0,3748     | 0,3778       | 0,3675       | 0,3548       |
| 3                          | 0,3725     | 0,3755       | 0,3704       | 0,3746       |
| 4                          | 0,3821     | 0,3789       | 0,3726       | 0,3917       |
| 5                          | 0,3815     | 0,3741       | 0,3741       | 0,3512       |
| 6                          | 0,3756     | 0,3723       | 0,3725       | 0,3654       |
| 7                          | 0,3832     | 0,3746       | 0,3762       | 0,3589       |
| 8                          | 0,3768     | 0,3743       | 0,3752       | 0,3612       |
| 9                          | 0,3827     | 0,3758       | 0,3714       | 0,3678       |
| 10                         | 0,3806     | 0,3798       | 0,3705       | 0,3641       |
| 11                         | 0,3768     | 0,3805       | 0,3765       | 0,3345       |
| 12                         | 0,3740     | 0,3856       | 0,3704       | 0,3574       |
| 13                         | 0,3782     | 0,3723       | 0,3651       | 0,3542       |
| 14                         | 0,3757     | 0,3851       | 0,3752       | 0,3478       |
| 15                         | 0,3735     | 0,3742       | 0,3712       | 0,3877       |
| 16                         | 0,3855     | 0,3725       | 0,3764       | 0,3635       |
| 17                         | 0,3766     | 0,3762       | 0,3734       | 0,3632       |
| 18                         | 0,3812     | 0,3882       | 0,3689       | 0,3687       |
| 19                         | 0,3749     | 0,3747       | 0,3627       | 0,3641       |
| 20                         | 0,3805     | 0,3703       | 0,3615       | 0,3576       |
| Peso Médio                 | 0,3781     | 0,3767       | 0,3715       | 0,3629       |
| Desvio padrão              | 0,0038     | 0,0049       | 0,0046       | 0,0127       |
| Desvio padrão relativo (%) | 1,00       | 1,40         | 1,2300       | 3,50         |

As Formulações A, B e Referência passaram no teste de determinação do peso médio com uma variação de peso permitido de 7,5% para cápsulas acima de 300 mg. Entretanto, a Formulação C foi reprovada no ensaio de determinação de peso médio por que

Todas as Formulações e o Medicamento de Referência passaram no ensaio de determinação do peso médio e desvio padrão relativo (DPR). Entretanto, a Formulação C apresentou o maior valor de DPR estando próximo ao valor limite de 4%.

A quantificação da diacereína foi feita indiretamente pela reína. A linearidade da curva analítica foi de 2-25 µg/mL com coeficiente de determinação de 0,9990.

Absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral depende de sua liberação, da dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas e de sua permeabilidade através das

membranas do trato gastrointestinal. Devido à natureza crítica dos dois primeiros, a dissolução *in vitro* pode ser relevante para prever o desempenho de um fármaco *in vivo*. A dissolução é um ensaio físico utilizado para prever a liberação de partículas sólidas para uma determinada área, numa determinada quantidade e num tempo correto, sendo esse processo controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico libera (Manadas et al., 2004; Ansel 2005). Com base nestas considerações gerais, os ensaios de dissolução *in vitro* para comprimidos e cápsulas são utilizados para garantir a qualidade lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações e assegurar a uniformidade da qualidade e do desempenho do medicamento depois de determinadas alterações (Ansel, 2005).

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo. Permite a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolva.

Os perfis de dissolução das formulações de diacereína estudadas estão demonstrados na Figura 2. O medicamento de referência (Artrodar®) e as formulações A e B apresentaram perfis de dissolução semelhantes entre si, tanto na velocidade de dissolução quanto na quantidade máxima liberada. A formulação C apresentou velocidade de dissolução semelhante às demais formulações, mas diferiu na quantidade máxima liberada.

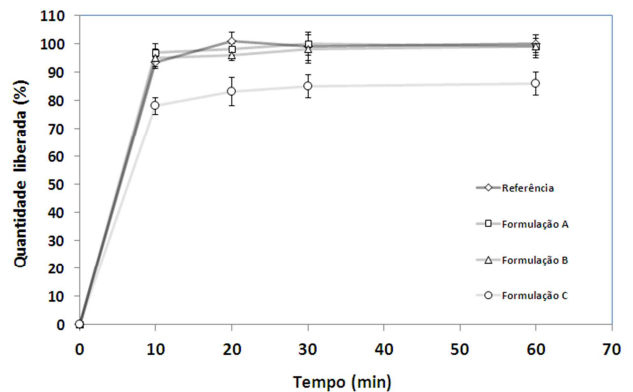


Figura 2. Gráfico do perfil de dissolução das formulações/farmácias A, B e C, e do medicamento de referência

O medicamento de referência (Artrodar®) e as formulações A e B liberaram acima de 90% do princípio ativo em 10 min e, em 20 min, já haviam liberado praticamente 100% do princípio ativo declarado. Porém, a formulação C, em 20 min, havia liberado uma quantidade inferior à 85% do princípio ativo. A análise da quantidade de ativo liberado em 30 e 60 min mostra que o medicamento de Referência e as Formulações A e B liberaram 100% do conteúdo do princípio ativo declarado (Figura 2). Em 60 minutos a Formulação C liberou um máximo de 85% sendo reprovada no ensaio de dissolução que determina uma liberação na faixa de 90 a 110%.

O processo de liberação do fármaco pode ser o fator que limita a velocidade de absorção quando os medicamentos são administrados por via oral na forma sólida, podendo ser incompleta se a velocidade de liberação do fármaco for baixa. As características da formulação e/ou da forma farmacêutica que influenciam na velocidade desses processos são entre outras: tamanho e forma das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, e tempo de mistura. Portanto, os excipientes de uma formulação podem alterar a dissolução dos fármacos. As formulações A, B e C continham apenas lactose como excipiente e na mesma quantidade, porém de diferentes fabricantes. O princípio ativo de cada formulação analisada também foi obtido de fabricantes diversos. Na composição do medicamento de referência consta como excipientes lactose e estearato de magnésio. A lactose é solúvel em água e muito pouco solúvel ou insolúvel na maioria dos compostos como etanol, acetona, isopropanol, entre outros. É muito utilizada para completar o volume das cápsulas a serem preenchidas. No caso do estearato de magnésio, este age como lubrificante e antiaderente nas formulações, apresentando natureza hidrofóbica e incompatível com substâncias ácidas, alcalinas e sais de ferro. Os lubrificantes são adicionados para assegurar a fluidez do pó ou granulados e facilitar, assim, o preenchimento das matrizes.

## CONCLUSÃO

Os resultados do perfil de dissolução *in vitro* apontou que as formulações A e B analisadas podem ser consideradas equivalentes ao medicamento de referência. Já a formulação C apresentou o perfil de dissolução insatisfatório, portanto não pode ser considerado equivalente ao medicamento de referência. Os cálculos da quantidade de cada componente da formulação (considerando-se o teor da substância), a pesagem correta, a mistura de pós (fármaco e excipientes), a escolha dos excipientes e de seus teores, a rotina do processo de manipulação e o treinamento de pessoal qualificado são de fundamental importância para garantir aos pacientes que o produto manipulado oferece desempenho terapêutico assim como o medicamento de referência. Sugere-se que seja realizada uma padronização em relação ao excipiente ou mistura de excipientes, bem como a concentração de cada componente, visando alcançar tempos de dissolução semelhantes ao medicamento de referência.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Farmácia Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro pelos equipamentos e infraestrutura para realização dos estudos feitos nesse trabalho de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- Júnior, S.M. & A.I.H. Adams (2004) *Rev. Infarma*. 16: 68-72.
- Brandão, M.F. (2000) “Controle de qualidade na farmácia magistral”, em “Guia prático da farmácia magistral” (A.O. Ferreira, ed.), Juiz de Fora, Cap. 3.

Storpirtis, S., R. Marcologno, F.S. Gasparotto & C.M. Vilanova (2004) “A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas” Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/index.htm>>

Ansel, H.C., Popovich, N.G. & Allen, L.V. (2000) “Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos” (6. ed.) Editora Premier, São Paulo.

Aulton, M. (2005) “Dissolução e solubilidade” em “Delineamento de Formas Farmacêuticas” (M.E. Aulton, 2. ed.) Editora Artmed, Porto Alegre, Cap. 2, págs. 31-47.

Cruz, A.P., Foppa, T., Rodrigues, P.O., Cardoso, T.M., Stulzer, H.K. & Silva, M.A.S. (2005) *Rev. Ciênc. Saúde* 24: 19-27.

Kay AG, Griffiths LG, Volans GN, Grahame R. Preliminary experience with diacetylrhein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 1980;6:548-51.

Hwa SY, Burkhardt D, Little C, Ghosh P. The effects of orally administered diacerhein on cartilage and subchondral bone in an ovine model of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:825-34.

Scheshowitsch, Karin, Pereira, Aline, CRUZ, Ariane, SILVA, Marcos Antônio Segatto, & STULZER, Hellen Karine (2007) “Avaliação da Qualidade e Perfil de Dissolução de Cápsulas Manipuladas de Piroxicam”.

Borgmann, Sílvia Helena Miollo (2007) “Diacereína: Desenvolvimento e Validação de Métodos de Quantificação e Dissolução”. Dissertação de mestrado defendida na Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil. [http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde\\_busca/arquivo.php?co\\_dArquivo=921](http://cascavel.cpd.ufsm.br/tede/tde_busca/arquivo.php?co_dArquivo=921). Acessado em 05 de maio de 2011.

Manadas, R.; Pina, M.E.; Veiga, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* 38: 375-95, 2002.

Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira, 2ª Edição: Brasília, Agência Nacional da Vigilância Sanitária, 2011.

<http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/arquivos/FNFB%202%20Vers%C3%A3o%20DICOL%2009%20Dez%202012.pdf> (Acessado em 05 maio de 2011)