

Larissa dos Santos da Silveira

**Alteração do processo de fabricação de comprimidos de  
diclofenaco sódico – Foco na granulação úmida**

Rio de Janeiro

2014

Larissa dos Santos da Silveira

**Alteração do processo de fabricação de comprimidos de  
diclofenaco sódico – Foco na granulação úmida**

Dissertação de Mestrado apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Tereza Cristina dos Santos

Rio de Janeiro

2014

Larissa dos Santos da Silveira

**Ficha catalográfica elaborada pela**

Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S586a Silveira, Larissa dos Santos da

Alteração do processo de fabricação de comprimidos de diclofenaco sódico – Foco na granulação úmida. / Larissa dos Santos da Silveira. – Rio de Janeiro, 2014.

xix, 126f. : il; 30 cm.

Orientadora: Tereza Cristina dos Santos

Dissertação (mestrado) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, 2014.

Bibliografia: f. 146-156

1. Escalonamento. 2. Granulação úmida. 3 Diclofenaco de sódio
4. Granulometria. I. Título.

CDD 615.19

Larissa dos Santos da Silveira

**Alteração do processo de fabricação de comprimidos de  
diclofenaco sódico – Foco na granulação úmida**

Dissertação de Mestrado apresentada como um dos requisitos para obtenção do título de Mestre ao Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, do Instituto de Tecnologia em Fármacos - FIOCRUZ.

Aprovada em

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva (FIOCRUZ)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elisabete Pereira dos Santos (UFRJ)

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alessandra Lifitch Viçosa (FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>: Dr.<sup>a</sup>. Tereza Cristina dos Santos – Orientador (FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2014

Dedico este trabalho à razão da minha vida,  
meus amores Edvar, Lucas e Davi.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu grande amor, Edvar, de quem recebi os maiores estímulos e por quem procurei e procuro me superar a cada dia.

Ao Lucas e ao Davi, inspirações de vida.

À minha mãe, pelo apoio e presença nos momentos mais difíceis, nas viagens e até mesmo na sala de aula.

À toda minha família, pela torcida.

Aos amigos, em especial à Fernanda, pelo apoio fundamental para a conclusão deste trabalho.

À Tereza, pelas orientações e, principalmente, pela compreensão e apoio.

À Mequímica, por participar desta iniciativa, incentivando o desenvolvimento de seu corpo técnico.

Ao Jadir, pela confiança e compreensão.

À minha equipe de trabalho, pelo suporte em minhas ausências.

À Josyane, pelo trabalho em conjunto e por todos os esclarecimentos e conselhos.

Aos colegas do Desenvolvimento Farmacotécnico, Laboratório de Controle de Qualidade Físico-químico, Departamento de Assuntos Regulatórios e Laboratório Desenvolvimento e Validação Analítica da Medquímica, pelo trabalho desenvolvido.

Ao Helvécio e a sua equipe pelo suporte e disponibilidade para realização das análises.

Aos colegas de turma, por terem tornado este desafio ainda mais interessante.

## RESUMO

O escalonamento no processo de fabricação de comprimidos é um processo complexo e ainda bastante empírico, feito por método de tentativas e erros, cujos desafios são ainda maiores quando trata-se de formulação obtida por granulação úmida. Este trabalho realizou a transposição de escala de uma formulação de comprimidos revestidos contendo diclofenaco de sódio, fármaco de ação anti-inflamatória, não esteroide e inibidor não seletivo das COX 1 e 2, avaliando os fatores relevantes para a obtenção tanto de uma formulação robusta, no que diz respeito ao processo de escalonamento em si, quanto de um medicamento que atendesse às exigências legais necessárias ao registro junto ao órgão regulador. Como resultado, o medicamento originário da formulação proposta apresentou-se aprovado em todos os ensaios exigidos, inclusive mostrando-se bioequivalente ao de referência. Este resultado ratificou a importância dos trabalhos preliminares, como a caracterização do ativo e os estudos referentes aos parâmetros a serem observados na transposição de escala. Na caracterização, as análises mostraram que a forma polimórfica do diclofenaco de sódio utilizado na formulação era a anidra, forma mais solúvel do fármaco; nas etapas de transposição de escala, identificou-se problemas com a alteração dos tempos de mistura do lote experimental para o lote piloto, pois não obteve-se uma boa compressibilidade para o lote piloto. Foi verificada, nas análises do granulado, uma diferença de granulometria que poderia justificar a diferença de desempenho entre os dois lotes. Um novo piloto foi manipulado, com a manutenção dos tempos de mistura do lote experimental, sendo que, dessa forma, os resultados satisfatórios do referido lote experimental foram reproduzidos para o segundo piloto, tanto em processabilidade quanto na avaliação granulométrica e demais ensaios.

**Palavras-chave:** escalonamento, granulação úmida, diclofenaco de sódio, granulometria.

## ABSTRACT

Scaling up in the tableting process is still a rather complex and empirical process carried out by trial and error methods, whose challenges are even greater when the formulation is obtained through wet granulation. Through this work, the development of large-scale production of a formulation of coated tablets containing diclofenac sodium, an anti-inflammatory drug, non-steroidal and non-selective inhibitor of COX 1 and 2, was conducted, evaluating the relevant factors for obtaining both a robust formulation with regard to the scale-up process itself and a drug which meets the legal requirements necessary for registration with the regulatory body. As a result, the product originating from the proposed formulation passed all of the required tests, and it was also proven to be bioequivalent to the reference drug. This result confirmed the importance of preliminary work, such as the characterization of active and studies concerning the parameters to be observed in the development of large-scale production. In the characterization, the analysis showed that the polymorphic form of diclofenac sodium used in formulating was the anhydrous one, the more soluble form of the drug. In the steps of the development of large-scale production, there were problems with the alteration of the mixing times from the experimental batch to the pilot batch, as there was no good compressibility for the pilot batch. In the analyzes of the granulate, a difference of particle size was identified. It could explain the difference in performance between the two batches. Therefore, a new pilot batch was manipulated, with the maintenance of the mixing times of the experimental batch, and thus satisfactory results of the experimental batch were reproduced for the second pilot batch, regarding processability, particle assessment and other tests.

Keywords: scale-up, wet granulation, diclofenac sodium, particle size.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Fórmula estrutural do diclofenaco sódico	24
Figura 2:	Atuação dos AINEs na inibição da conversão do ácido araquidônico (adaptado de <a href="http://www.hipertrofia.org">www.hipertrofia.org</a> )	26
Figura 3:	Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando seus derivados e suas funções fisiológicas (adaptado de <a href="http://www.hipertrofia.org">www.hipertrofia.org</a> )	26
Figura 4:	Fluxograma do processo de produção de comprimidos (adaptado de HARBIR et al., 2012)	39
Figura 5:	Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo <i>top-driven</i> , onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005)	45
Figura 6:	Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo <i>botton-driven</i> , onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005)	46
Figura 7:	Descrição da evolução do processo de formação do grânulo, a partir da adição do líquido granulante. Fases Pendular, Funicular, Capilar e Densificada	47
Figura 8:	Microscopia eletrônica de varredura de grânulos de fenilefrina, efeito da variação na velocidade do impulsor (600 rpm/800 rpm). Ampliação de 100 x.	50
Figura 9:	Ciclo de funcionamento de uma compressora excêntrica (SOARES; PETROVICK, 1999)	57
Figura 10:	Ciclo de funcionamento de uma compressora rotativa (SOARES; PETROVICK, 1999)	58
Figura 11:	Etapas da compressão (MARSHALL, 2001)	59
Figura 12:	Impregnação e consolidação do filme de revestimento sobre o comprimido (adaptado de <a href="http://www.glatt.com">www.glatt.com</a> )	61

Figura 13:	Revestidora de comprimidos modelo tambor não perfurado ( <a href="http://www.made-in-china.com/">http://www.made-in-china.com/</a> )	62
Figura 14:	Visão esquemática do processo de revestimento utilizando tambor perfurado ( <a href="http://www.cjtech.co.kr/">www.cjtech.co.kr/</a> )	63
Figura 15:	Diagrama esquemático da técnica de revestimento em leito fluidizado (MARTINS; OLIVEIRA, 2003)	64
Figura 16:	Granulador por alto cisalhamento Granuliti 5 e Granulit 400 + CroMill UD 8"	74
Figura 17:	Microscopia eletrônica de amostras de diclofenaco de sódio, nos aumentos de 100 (a), 250 (b), 500 (c), 1000 (d) e 3000 (e) x	99
Figura 18:	Imagem de MEV no aumento de 300 vezes do DS hidratado (a) e anidro (b) (FINI et al., 1999)	100
Figura 19	DSC obtido para a amostra do ativo estudada neste trabalho	101
Figura 20:	DSC publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro e tetraidratado. A designação matéria-prima corresponde ao objeto do estudo dos autores (AGUIAR, 2009)	102
Figura 21:	TGA obtido para a amostra de diclofenaco de sódio estudada neste trabalho	103
Figura 22:	TGA publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro e tetraidratado. A designação matéria-prima corresponde ao objeto do estudo dos autores (AGUIAR, 2009)	104
Figura 23:	Espectro de infravermelho obtido para o ativo diclofenaco sódico estudado neste trabalho	105
Figura 24:	Espectro de infravermelho publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro (DSH), diclofenaco de sódio triidratado (DSH3) e diclofenaco de sódio tetraidratado (DSH) (BARTOLOMEI, 2007)	106
Figura 25:	Difratograma de raio X obtido para o ativo diclofenaco de sodio estudado neste trabalho	107
Figura 26:	Difratograma de raio X da literatura para diclofenaco de sódio anidro e pentaidratado (AGUIAR, 2009)	108

Figura 27:	Difratograma de raio X publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro (DS),diclofenaco de sódio triidratado (DSH3) e diclofenaco de sódio tetraidratado (DSH) (BARTOLOMEI, 2007)	108
Figura 28:	Gráfico do percentual dissolvido versus o tempo	109
Figura 29:	Gráfico do percentual dissolvido versus o tempo para o núcleo do piloto 9015 3S mais pré-capa de revestimento	111
Figura 30:	Microscopia ótica do lote 10/A1 aumento de 10 (a) e 40 x (b), 9007 3S aumento de 10 (c) e 40 x (d) e 9015 3S aumento de 10 (e) e 40 x (f)	116
Figura 31:	Gráfico de valores obtidos no ensaio de granulometria, em percentual retido, para os lotes 9007 3S (duplicata), 10/A1 e 9015 3S (duplicata)	121
Figura 32:	Cromatogramas obtidos nos ensaios de doseamento e impurezas orgânicas para os lotes 10/A1 (a) e 9015 3S (b), em duplicata	129
Figura 33:	Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante BASF	132
Figura 34:	Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante Colorcon	133
Figura 35:	Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante ISP.	134
Figura 36:	Gráfico do perfil de dissolução comparativo: medicamento de referência e medicamento teste.	139

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Fases do processamento normalmente realizadas nas várias técnicas de granulação de comprimidos (BANKER; ANDERSON, 2001)	41
Tabela 2:	Dados dos lotes 10/A1, 9007 3S 3 9015 3S	75
Tabela 3:	Parâmetros do processo de granulação, mistura inicial	76
Tabela 4:	Parâmetros do processo de granulação, umectação	76
Tabela 5:	Parâmetros do processo de granulação, mistura seca	77
Tabela 6:	Parâmetros do processo de granulação, mistura final	77
Tabela 7:	Condições para teste de dissolução – fase ácida	89
Tabela 8:	Condições para teste de dissolução – fase básica	91
Tabela 9:	Características e condições utilizadas para realização da verificação da bioequivalência entre os medicamentos de referência e teste	95
Tabela 10:	Tempos de coleta, média dos percentuais do DS dissolvidos, desvio padrão e desvio padrão relativo	110
Tabela 11:	Tempos de coleta, média dos percentuais dissolvidos e desvio padrão relativo	111
Tabela 12:	Densidade aparente e compactada, lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S	117
Tabela 13:	Interpretação do índice de compressibilidade e razão de Hausner para a fluidez dos pós (adaptado de AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009)	118
Tabela 14:	Resultados obtidos para índice de compressibilidade e razão de Hausner	119
Tabela 15:	Resultados dos ensaios de ângulo de repouso para os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S	122
Tabela 16:	Valores de umidade de granulado obtidos para os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S	122

Tabela 17: Média de valores de peso médio aferidos durante a compressão dos lotes 10/A1 e 9015 3S, com as velocidades empregadas no momento da coleta das amostras	124
Tabela 18: Médias de dureza obtidas para os lotes 10/A1 e 9015 3S	125
Tabela 19: Resultados de friabilidade obtidos para os lotes 10/A1 e 9015 3S	127
Tabela 20: Resultados obtidos para o ensaio de impurezas orgânicas relativo aos lotes 10/A1 e 9015 3S e especificação compendial	128
Tabela 21: Resultados do ensaio de uniformidade de conteúdo para os lotes 10/A1 e 9015 3S	130
Tabela 22: Percentual de DS dissolvido no meio, obtido durante as análises de dissolução, para os lotes 10/A1 e 9015 3S	131
Tabela 23: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante BASF	132
Tabela 24: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante Colorcon	133
Tabela 25: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante ISP	134
Tabela 26: Resultados obtidos de F1 e F2 para o piloto 10/A1 com as formulações de revestimento dos fabricantes BASF, Colorcon e ISP, comparados com os lotes de Voltarem Z0145 e Z0146	135
Tabela 27: Ensaio, resultados e especificações utilizados para a determinação da equivalência farmacêutica entre os medicamentos teste e de referência	137
Tabela 28: Dados do perfil de dissolução do medicamento teste	140
Tabela 29: Dados do perfil de dissolução do medicamento de referência	140
Tabela 30: Médias geométricas, intervalos de confiança (90%), coeficientes de variação e poder do teste para a razão das médias de $C_{max}$ , $ASC_{0-t}$ e $ASC_{0-\infty}$ , transformados em logaritmos naturais	141
Tabela 31: Resultados das análises de estabilidade para ensaios de tempo 0 e de tempo 3 meses do estudo de longa duração.	143

## LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1:	Cálculo da densidade	80
Equação 2:	Cálculo da densidade compactada	80
Equação 3:	Índice de compressibilidade	81
Equação 4:	Razão de Hausner	81
Equação 5:	Cálculo da distribuição granulométrica	82
Equação 6:	Cálculo de F1	93
Equação 7:	Cálculo de F2	93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
ANOVA	Método de análise de variância que difere para uma variável
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	Área sob a curva
ASC <sub>0-t</sub>	Área sobre a curva desde o tempo zero até a última coleta
ASC <sub>0-∞</sub>	Área sob a curva calculada do tempo zero ao tempo infinito
C <sub>max</sub>	Concentração plasmática máxima
C.V.	Coeficiente de variação
COX	Ciclo-oxigenase
DRX	Difração de raios X
DS	Diclofenaco de sódio
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
FFLM	Formas farmacêuticas de liberação modificada
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
InPM	Instituto Nacional de Pesos e Medidas
IV	Infravermelho
MANOVA	Método de análise de variância que diferem por variáveis
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MRM	Monitoramento de reações múltiplas
PVP	Polivinilpirrolidona
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SR	Solução reagente

SV	Solução volumétrica
TGA	Análise Termogravimétrica
$T_{\max}$	Tempo em que ocorre $C_{\max}$ , ou seja, o pico de concentração plasmática
UV	Ultravioleta



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>1. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>1.1 A Inflamação .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2 Diclofenaco de Sódio .....</b>	<b>24</b>
1.2.1 Histórico.....	24
1.2.2 Propriedades farmacológicas.....	25
1.2.3 Farmacocinética .....	27
<b>1.3 Aspectos de interesse no desenvolvimento de uma formulação de comprimidos revestidos de DS.....</b>	<b>28</b>
1.3.1 Formas farmacêuticas de liberação retardada.....	28
1.3.2 Biodisponibilidade e bioequivalência.....	28
1.3.3 Dissolução .....	30
1.3.4 Perfil de dissolução.....	31
1.3.5 Relação das propriedades físico-químicas com a estabilidade, a biodisponibilidade e a processabilidade.....	32
1.3.5.1 Hábito Cristalino.....	33
1.3.5.2 Polimorfismo .....	34
1.3.5.3 Solvatos e hidratos.....	35
1.3.5.4 Amorfismo .....	35
1.3.5.5 Tamanho de partícula .....	36
1.3.5.6 Solubilidade .....	37
1.3.5.7 Fluidez.....	37
1.3.5.8 Densidade .....	38
<b>1.4 Processo de fabricação de comprimidos.....</b>	<b>38</b>
1.4.1 Manipulação .....	39
1.4.2 A Granulação úmida.....	41
1.4.2.1 Tecnologias utilizadas na granulação úmida.....	43
1.4.2.2 Estudo da Granulação úmida de alto cisalhamento .....	44
1.4.2.3 Escalonamento no processo de granulação úmida de alto cisalhamento .....	52
1.4.3 Compressão .....	56
1.4.4 Revestimento.....	60

<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>65</b>
2.1	Objetivo geral.....	65
2.2	Objetivos específicos.....	65
<b>3.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>66</b>
3.1	Material .....	66
3.2	Caracterização do insumo farmacêutico ativo – diclofenaco de sódio 69	
3.2.1	Avaliação morfológica dos cristais por microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	69
3.2.2	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	69
3.2.3	Análise termogravimétrica (TGA).....	70
3.2.4	Difratometria de raios X de pó (DRX).....	70
3.2.5	Espectroscopia no infravermelho .....	70
3.2.6	Ensaio de dissolução por dispersão.....	71
3.3	Avaliação do insumo farmacêutico ativo de acordo com os critérios farmacopeicos .....	71
3.3.1	Aspecto.....	72
3.3.2	Solubilidade.....	72
3.3.3	Identificação .....	72
3.3.4	Aspecto da solução.....	73
3.3.5	pH .....	73
3.3.6	Absorção da luz.....	73
3.3.7	Perda por dessecação .....	73
3.3.8	Doseamento.....	74
3.4	Preparo das formulações.....	74
3.4.1	Manipulação dos lotes .....	75
3.4.2	Compressão .....	77
3.4.3	Revestimento.....	78
3.5	Avaliação do granulado .....	79
3.5.1	Avaliação morfológica do granulado .....	79
3.5.2	Determinação de densidade aparente e compactada .....	80
3.5.3	Índice de compressibilidade e razão de Hausner .....	81
3.5.4	Distribuição granulométrica .....	81
3.5.5	Determinação do ângulo de repouso.....	82

3.5.6	Umidade do granulado.....	83
3.6	Avaliação dos comprimidos .....	83
3.6.1	Avaliação da produtividade .....	83
3.6.2	Determinação do peso médio.....	84
3.6.3	Determinação da dureza .....	84
3.6.4	Determinação da friabilidade.....	84
3.6.5	Desintegração.....	85
3.6.6	Doseamento.....	85
3.6.7	Impurezas Orgânicas .....	88
3.6.8	Uniformidade de doses unitárias .....	89
3.6.9	Dissolução .....	89
3.6.10	Perfil de dissolução e Equivalência Farmacêutica .....	92
3.6.11	Análises de Bioequivalência farmacêutica.....	94
3.6.12	Estudo de estabilidade .....	97
4.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>99</b>
4.1	<b>Caracterização do insumo farmacêutico ativo diclofenaco de sódio..</b> .....	<b>99</b>
4.1.1	Avaliação morfológica dos cristais.....	99
4.1.2	Resultados das análises de calorimetria exploratória diferencial .....	101
4.1.3	Resultados da análise de termogravimetria (TGA) .....	102
4.1.4	Resultados das análises Infravermelho (IV).....	104
4.1.5	Resultados das análises de difratometria de raios X de pó (DRXP) .....	106
4.1.6	Ensaio de dissolução por dispersão.....	109
4.2	<b>Avaliação do insumo ativo quanto aos parâmetros farmacopeicos.....</b> .....	<b>112</b>
4.2.1	Aspecto.....	112
4.2.2	Solubilidade.....	112
4.2.3	Identificação .....	113
4.2.4	Aspecto da solução.....	113
4.2.5	pH .....	113
4.2.6	Absorção da luz.....	113
4.2.7	Perda por dessecação .....	114
4.2.8	Doseamento.....	114
4.3	<b>Avaliação do escalonamento da etapa de granulação úmida .....</b>	<b>114</b>

<b>4.4</b>	<b>Análise dos granulados .....</b>	<b>116</b>
4.4.1	Avaliação morfológica do granulado .....	116
4.4.2	Determinação de densidade aparente e compactada .....	117
4.4.3	Índice de compressibilidade e razão de Hausner .....	118
4.4.4	Distribuição granulométrica .....	119
4.4.5	Determinação do ângulo de repouso.....	121
4.4.6	Umidade do granulado.....	122
<b>4.5</b>	<b>Avaliação dos comprimidos .....</b>	<b>123</b>
4.5.1	Avaliação da produtividade .....	123
4.5.2	Peso médio .....	123
4.5.3	Determinação da dureza .....	125
4.5.4	Determinação da friabilidade.....	126
4.5.5	Desintegração.....	127
4.5.6	Doseamento de diclofenaco de sódio e impurezas orgânicas.....	128
4.5.7	Uniformidade de conteúdo .....	130
4.5.8	Dissolução .....	131
4.5.9	Perfil de dissolução e Equivalência Farmacêutica .....	131
4.5.10	Análises de Bioequivalência farmacêutica.....	141
4.5.11	Estudo de estabilidade .....	142
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>144</b>
<b>6.</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>146</b>

## INTRODUÇÃO

A fabricação de um medicamento, inserida no contexto de uma indústria farmacêutica, não é uma atividade estanque e imutável. O processo de fabricação identificado quando da submissão de um registro junto ao órgão regulador do país deve ser rigorosamente seguido como foi descrito, evitando-se variações não previstas e que possam acarretar um impacto significativo ao produto final.

Mudanças na estrutura da empresa, alterações no foco industrial, nas exigências regulatórias e outras diversas situações podem levar à necessidade de alteração na formulação ou no processo produtivo ao longo do tempo.

Tais alterações, entretanto, não podem ser feitas de forma livre e sem os devidos critérios técnico-científicos estabelecidos pela legislação vigente.

Um dos casos mais comuns nesse tipo de ambiente é a alteração de equipamento na linha de produção. Muitas empresas, buscando maior eficiência de seus processos, adquirem novos equipamentos, com princípios de funcionamento diferentes e precisam, assim, adequar-se aos princípios estabelecidos na RDC nº48/2009, a qual versa sobre alterações pós-registro.

O tema do presente trabalho gira em torno de uma situação de alteração pós-registro em que uma indústria farmacêutica de médio porte adquiriu um granulador de alto cisalhamento (*high shear*) em substituição a um sistema complementar de amassadeira sigma e granulador cônico. Trata-se de equipamentos de princípios de funcionamento diferentes, conforme estabelecido na própria RDC 48/2009.

Com isso, os produtos que incluem granulação úmida em seus processos de fabricação deverão realizar os ensaios preconizados na legislação para atender às exigências regulatórias e manter a qualidade dos medicamentos ofertados à população.

Essa ação insere-se, do ponto de vista científico, no que pode ser denominado redesenvolvimento. Quando um produto já está em linha de produção, mas precisa ser alterado de alguma forma, pode-se dizer que o mesmo será redesenvolvido, uma vez que as alterações realizadas devem ser avaliadas, assim como ocorre durante o desenvolvimento de um produto novo.

Assim, testes devem ser realizados em escala de bancada, avaliando-se formulações e parâmetros de processo, gerando uma formulação base, a qual deverá ser experimentada também quanto à sua viabilidade de escalonamento. Uma formulação de bancada precisa ser aplicável em equipamentos de escala industrial para que seja viável sua comercialização.

Por decisão da empresa em questão, o primeiro produto a ser utilizado para fazer as alterações necessárias foi o diclofenaco de sódio na forma de comprimidos revestidos. Trata-se de um produto na linha de produção da empresa desde 1999 e passou agora por uma reformulação completa, uma vez que foi utilizada a necessidade de alteração do processo para incrementar também a composição de excipientes da formulação.

Assim, esse projeto abordou a alteração da formulação e do processo de fabricação de comprimidos de diclofenaco de sódio, com atenção mais direcionada para a etapa de escalonamento da granulação úmida em granulador *high shear*.

Quanto à granulação úmida, este é um processo complexo, bastante utilizado pelas indústrias farmacêuticas e muito estudado pelos especialistas em tecnologia farmacêutica. Dentre as técnicas mais comuns e remotas, está a granulação úmida por *low shear*, ou granulação de baixo cisalhamento, que consiste na densificação do pó e/ou aglomeração pela incorporação de um líquido de granulação, através de rotação de hélices de baixo cisalhamento. Utiliza, entre diversos tipos de equipamentos, amassadeira sigma, equipamento citado nos parágrafos anteriores. Esta técnica apresenta diversas variáveis que comprometem o processo, dentre as quais se destacam a maior possibilidade de falhas humanas e o tempo demasiadamente longo de processo.

A granulação por *high shear*, ou granulação úmida de alto cisalhamento, consiste, de forma resumida, na densificação do pó e/ou aglomeração pela incorporação de um líquido de granulação, através de rotação de hélices de alto cisalhamento.

Visto as desvantagens da técnica de *low shear*, é compreensível que a migração para tecnologias mais modernas de granulação seja inevitável e o objetivo de quase a totalidade das empresas, que se utilizam dessa técnica para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas.

Entretanto, o escalonamento (*scale-up*) destas formulações pode ser um desafio, não só pelas características dos insumos a serem trabalhados, mas também pela demanda de esforços das equipes de pesquisa e pelo tempo provisionado para a conclusão desta tarefa.

## **1. REVISÃO DA LITERATURA**

A revisão da literatura aqui apresentada tem por objetivo situar o leitor do trabalho em relação aos principais tópicos relacionados ao seu desenvolvimento. Não foi dada relevância maior aos aspectos do princípio ativo em questão por não ser esse o foco do projeto, considerando-se que ele foi elencado apenas por conta de uma decisão da empresa que patrocinou o estudo. Apenas considerações sobre sua utilização, suas propriedades físico-químicas efetivamente relacionadas à formulação e ao processo de fabricação foram contempladas.

### **1.1 A Inflamação**

Todos os organismos vivos, desde os procariontes até o homem, possuem mecanismos adaptativos para responder a estímulos agressivos no sentido de manter o equilíbrio homeostático. Nos vertebrados, esta resposta inclui uma série de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas coletivamente denominadas inflamação. A inflamação é uma reação complexa a vários agentes nocivos, como os microrganismos e células danificadas, geralmente necróticas, que consiste de respostas vasculares, migração e ativação de leucócitos e respostas sistêmicas. Na maioria das vezes, os mediadores inflamatórios (produtos de leucócitos e plaquetas ativados, do metabolismo do ácido araquidônico, prostaglandinas e leucotrienos, e das cascatas da coagulação e do complemento) agem localmente no sentido de restringir as consequências e a extensão do dano tecidual (VOLTARELLI, 1994; ROBBINS; COTRAN, 2005). Neste caso, o processo inflamatório tem apenas repercussões locais (em uma tendinite ou uma foliculite, por exemplo) ou passa completamente despercebido (como em microtraumatismos de pele ou mucosas). Em condições em que esta capacidade homeostática local é superada, ou pela magnitude do estímulo agressor ou pela insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória extravasa os limites do seu microambiente e pode se manifestar de modo sistêmico em todo o organismo ou ainda, dependendo da



quantidade de citocinas liberadas, pode ter consequências danosas ao organismo (VOLTARELLI, 1994).

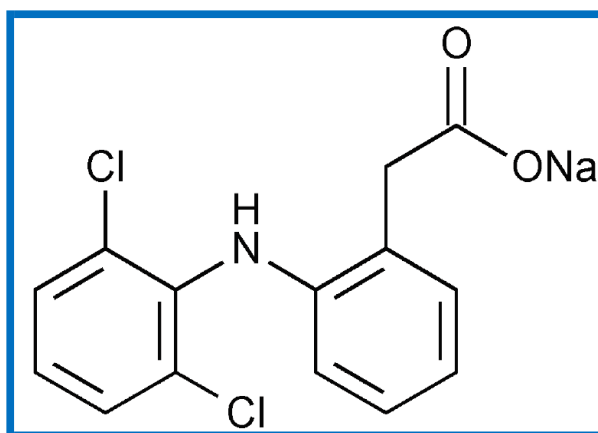
A principal característica do processo inflamatório é a reação dos vasos sanguíneos, que leva ao acúmulo de fluido e leucócitos nos tecidos extracelulares. A resposta inflamatória está intimamente ligada ao processo de reparo. A inflamação destrói, dilui ou isola o agente nocivo e desencadeia uma série de eventos que tentam curar e reconstruir o tecido danificado. Sinais e sintomas clássicos da inflamação são vermelhidão, calor, inchaço, dor e diminuição ou perda de função. Estes são causados pelas alterações vasculares e celulares e acionados por citocinas e outros mediadores inflamatórios produzidos por células inflamatórias e de tecidos ou formado a partir dos seus precursores extracelulares (MOILANEN, 2014; ROBBINS; COTRAN, 2005).

O reparo começa nas fases iniciais da inflamação, mas geralmente só é finalizado depois que a influência nociva foi neutralizada. Durante a fase de reparação, o tecido danificado é substituído por meio da regeneração de células parenquimatosas nativas, pelo preenchimento com tecido fibroso (cicatrização) ou, o que é mais comum, por uma combinação desses dois processos. A inflamação é, fundamentalmente, um mecanismo de defesa cujo objetivo final é a eliminação da causa inicial da lesão celular, como microrganismos e toxinas, e das consequências de tal lesão. Sem a inflamação, as infecções se desenvolveriam descontroladamente, as feridas nunca cicatrizariam e o processo destrutivo nos órgãos atacados seria permanente. Entretanto, a inflamação e o reparo podem ser potencialmente prejudiciais. As reações inflamatórias são o pilar de doenças crônicas, como a artrite reumatoide, a aterosclerose e a fibrose pulmonar, assim como de reações de hipersensibilidade potencialmente fatais a picadas de insetos, drogas e toxinas. Por essa razão, os medicamentos anti-inflamatórios são largamente prescritos e utilizados pela população, pois visam controlar as sequelas danosas da inflamação sem interferir em seus efeitos benéficos (ROBBINS; COTRAN, 2005).

## 1.2 Diclofenaco de Sódio

O diclofenaco sódico é um fármaco anti-inflamatório cuja nomenclatura química é [o-(2,6-Dicloroanilina)fenil] acetato de sódio e cuja fórmula estrutural está demonstrada na figura 1.

Figura 1: Fórmula estrutural do diclofenaco sódico.



Possui pKa em torno de 4, ou seja, apresenta propriedades moderadamente ácidas. A solubilidade depende do pH do meio, sendo solúvel em tampão fosfato pH 6,8 e praticamente insolúvel em ácido clorídrico pH 1,2 (USP 34, 2011). Apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado, pouco higroscópico, com peso molecular 318,12 e faixa de fusão entre 283 e 285°C. (BARTOLOMEI *et al.*, 2006).

### 1.2.1 Histórico

O objetivo no desenvolvimento de diclofenaco de sódio foi sintetizar um medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) com atividade elevada e

excelente tolerabilidade. Fatores considerados foram o transporte de drogas através de membranas biológicas, a estrutura atômica e espacial da molécula e a estrutura eletrônica (SALLMANN, 1986).

Sua descoberta se deu após o lançamento de fenilbutazona, do ácido mefenâmico, do ibuprofeno e da indometacina, durante a década de 1960 (HASAN; AHMED; TALIB; HASAN, 2005), e se tornaria, anos depois, o medicamento mais prescrito em todo o mundo por um longo período (PATRONO; ROCCA, 2009). Porém, atualmente, seu uso é limitado pelos efeitos colaterais causados, relacionados ao trato gastrointestinal, como irritação da parede gástrica e ulcerações (MULLER *et al.*, 2004).

### 1.2.2 Propriedades farmacológicas

O diclofenaco de sódio possui ação anti-inflamatória, analgésica e antipirética (VAN HECKEN; SCHWARTZ; DEPRÉ, 2000).

Os AINEs são divididos em dois grupos, baseados na sua ação na cascata do ácido araquidônico: inibidores seletivos e não seletivos das ciclo-oxigenases 1 e 2. O diclofenaco faz parte do segundo grupo, inibindo tanto a COX 1 quanto a COX 2. (ANDRADE, 2006). Atualmente é sabida a existência de uma terceira enzima do grupo, a COX 3 ou COX 1b (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002), mas as funções fisiológicas desta ainda não estão bem entendidas (SMITH *et al.*, 2012).

O diclofenaco de sódio (DS) compete com o ácido araquidônico no sítio ativo da ciclo-oxigenase nas células inflamatórias (macrófagos, monócitos e sinoviócitos) inibindo sua ação, mas não interfere na conversão do ácido araquidônico em leucotrienos, através da via da 5-lipo-oxigenase e, com isso, não afeta a síntese de outros mediadores da inflamação, inibindo apenas a enzima ciclo-oxigenase e, deste modo, a síntese de prostaglandinas (ROBERTS e MORROW, 2003). Também possui atividade antinociceptiva, tanto central quanto periférica (BURIAN; TEGEDER; SEEGEL; GEISSLINGER, 2003). As figuras 2 e 3 demonstram, de forma simplificada, a atuação dos AINEs sobre a conversão do ácido araquidônico.

Figura 2: Atuação dos AINEs na inibição da conversão do ácido araquidônico (adaptado de [www.hipertrofia.org](http://www.hipertrofia.org)).

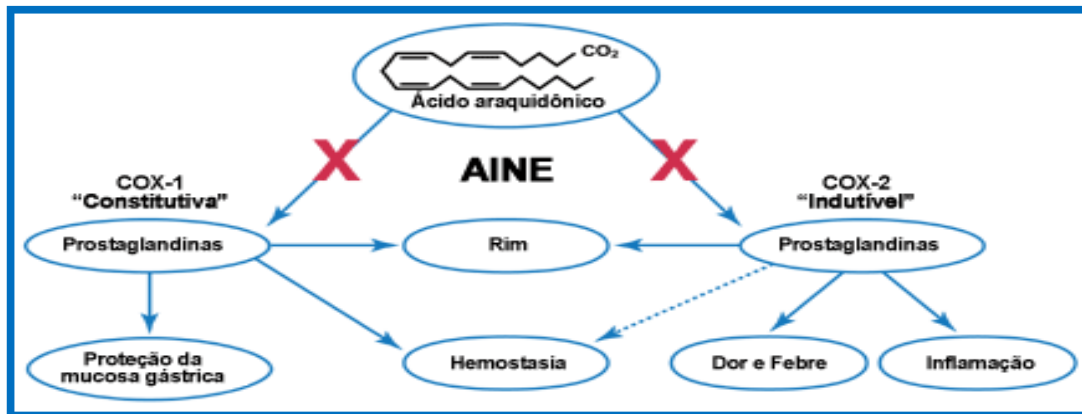
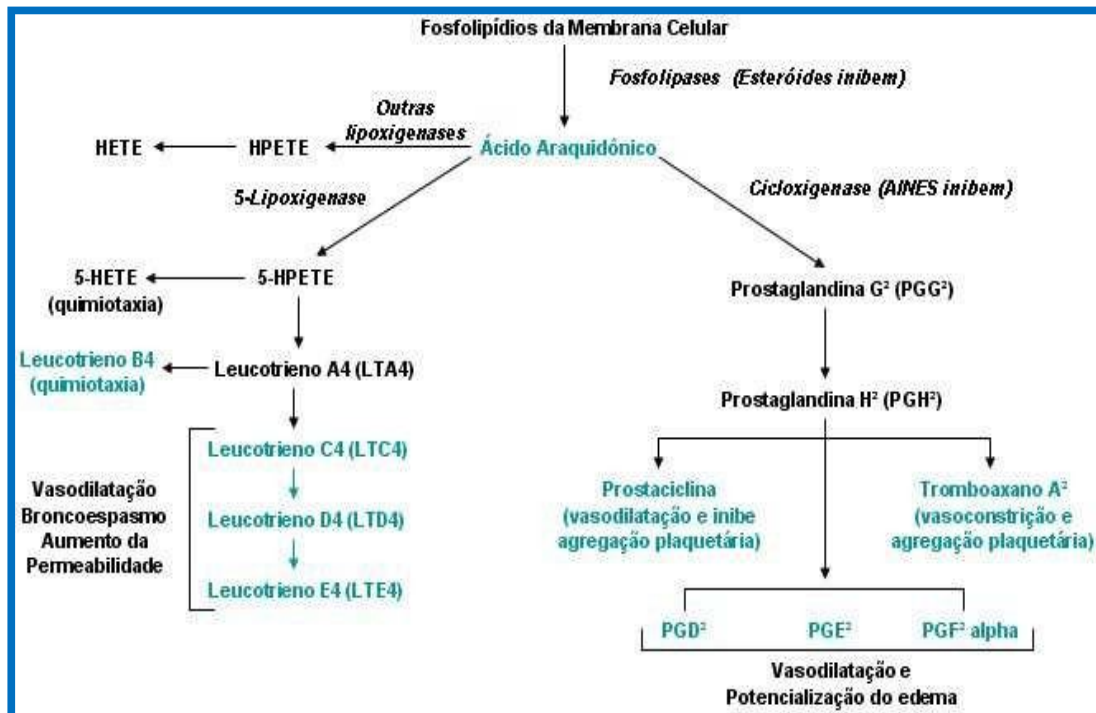


Figura 3: Cascata simplificada do ácido araquidônico mostrando seus derivados e suas funções fisiológicas (adaptado de [www.hipertrofia.org](http://www.hipertrofia.org)).



### 1.2.3 Farmacocinética

Possui rápida absorção após administração oral, sendo o início de sua ação retardado devido ao revestimento gastrorresistente do comprimido. O pico médio das concentrações plasmáticas de 1,5 mcg/mL (5 mcmol/l) é atingido, em média, 2 horas após o uso de um comprimido de 50 mg. O DS sofre o efeito de primeira passagem pelo fígado e, aproximadamente, 60% da concentração inicial alcança a circulação sistêmica sem sofrer metabolização, por isso a área sob a curva de concentração, após administração oral, é cerca de metade daquela observada com uma dose parenteral equivalente (CHUASUWAN *et al.*, 2009).

Apresenta grande afinidade às proteínas plasmáticas, como a albumina (99,4%) (CHUASUWAN *et al.*, 2009). O volume de distribuição aparente calculado é de 0,12-0,17 l/kg. O diclofenaco penetra no fluido sinovial, onde as concentrações máximas são medidas de 2 a 4 horas após serem atingidos os valores de pico plasmático. A meia-vida aparente de eliminação do fluido sinovial é de 3 a 6 horas. Duas horas após atingidos os valores de pico plasmático, as concentrações da substância ativa já são mais altas no fluido sinovial do que no plasma, permanecendo mais altas por até 12 horas (BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2010).

O *clearance* (depuração) sistêmico total do diclofenaco do plasma é de  $263 \pm 56$  mL/min. A meia-vida terminal no plasma é de 1 a 2 horas. Cerca de 60% da dose administrada é excretada na urina como conjugado glicurônico da molécula intacta e como metabólitos, a maioria dos quais são também convertidos a conjugados glicurônicos. Menos de 1% é excretado como substância inalterada. O restante da dose é eliminado como metabólitos através da bile, nas fezes (FERRAZ *et al.*, 2000; DAVIES; ANDERSON, 1997).

### **1.3 Aspectos de interesse no desenvolvimento de uma formulação de comprimidos revestidos de DS.**

#### **1.3.1 Formas farmacêuticas de liberação retardada**

Por apresentar uma meia-vida curta e por causar irritações à mucosa gástrica, o comprimido revestido de diclofenaco de sódio comercializado é de ação retardada, gastrorresistente (TORRES *et al.*, 1995; PRASANTHI; MURTHY, 2010), conceituado como comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a modificar a velocidade ou extensão da liberação dos princípios ativos, apresentando uma liberação retardada do princípio ativo (FB, 2011).

De acordo com a RDC 31/2010, forma farmacêutica de liberação retardada é aquela que apresenta liberação modificada em que a substância ativa é liberada em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração (BRASIL, 2010). As preparações gastrorresistentes são consideradas forma de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar a substância ativa no fluido intestinal. Outra conceituação para formas farmacêuticas de liberação retardada é como uma subdivisão das formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM), nas quais a liberação da substância ativa é retardada por período de tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata. A liberação retardada provoca um  $T_{max}$  mais longo, mas sem modificação da concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) ou da meia-vida de eliminação, sendo  $T_{max}$  o tempo no qual ocorre a  $C_{max}$  (AIACHE *et al.*, 1997).

#### **1.3.2 Biodisponibilidade e bioequivalência**

De acordo com a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para a obtenção de registros de medicamentos genéricos e similares, os medicamentos

avaliados precisam ser equivalentes terapêuticos. À equivalência terapêutica, precede a necessidade de se comprovar a equivalência farmacêutica que, por conceito, ocorre quando dois medicamentos possuem o mesmo fármaco, na mesma quantidade e forma farmacêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos, além de cumprir com as mesmas especificações atualizadas da Farmacopeia Brasileira e, na ausência destas, com as de outros códigos autorizados pela legislação vigente, ou ainda com outros padrões aplicáveis de qualidade, relacionados à identidade, dosagem, pureza, potência, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e velocidade de dissolução, quando for o caso. Somado a isto, estes equivalentes farmacêuticos necessitam, após administração na mesma dose molar, ter os mesmos efeitos em relação à eficácia e segurança, o que se avalia por meio de estudos específicos, de acordo com características do medicamento. Como exemplo deste tipo de avaliação de características específicas, temos que, para o DS comprimidos revestidos, a equivalência terapêutica é comprovada com a realização dos estudos de bioequivalência, por se tratar de medicamento sólido e de venda limitada à prescrição médica (BRASIL, 2010).

O maior rigor com formulações sólidas é fundamentado pelas alterações no comportamento do medicamento no que tange os testes de dissolução relacionados às características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela possibilidade da presença de diferentes excipientes, sendo que para estes últimos as alterações podem se dar pelas interações entre os mesmos ou com o ativo (GIBALDI, 1991; PANAKANTI; NARANG, 2012). Esta possibilidade é aceita pela agência reguladora visto a improbabilidade da utilização dos mesmos equipamentos relacionados no processo do medicamento referência (DIGHE, 1999; BRASIL, 2007 a e b).

Os testes relativos ao parâmetro biodisponibilidade verificarão a velocidade e extensão pela qual o fármaco é absorvido da forma farmacêutica e liberado para a circulação sistêmica, tornando-se disponível no seu local de ação (LOBENBERG; AMIDON, 2000). Normalmente estes valores são expressos em termos da concentração plasmática máxima e área sob a curva (ASC), sendo também avaliado o tempo no qual ocorre a concentração plasmática máxima, que reflete a velocidade de absorção do fármaco. No gráfico obtido após coleta e análise das amostras sanguíneas em intervalos determinados de tempo, o eixo vertical representa as concentrações sanguíneas (séricas ou plasmáticas) do fármaco e o eixo horizontal o

tempo em que as amostras foram obtidas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000; SHARGEL; WU-PONG; YU, 2005; BRASIL, 2006).

### 1.3.3 Dissolução

A dissolução é um parâmetro que determina a velocidade com que um soluto se dissolve em um líquido solvente, em determinadas condições de agitação e temperatura, dentre outros fatores. Está intimamente relacionada com a solubilidade, embora significando um conceito diferente: a solubilidade é um conceito estático, que se refere a um estado de equilíbrio termodinâmico; já a velocidade de dissolução corresponde a um conceito dinâmico, representando a quantidade ou concentração de fármaco que se dissolve por unidade de tempo (MARTÍNEZ; NAVARRO, 2001).

Para Manadas, Pina e Veiga (2002), a dissolução pode ser definida como o processo pelo qual uma substância sólida entra no solvente para formar uma solução. De forma mais abrangente, seria a simples medida da velocidade de solubilidade, podendo ser mais corretamente descrita como um ensaio físico para prever a liberação da substância para uma determinada área, numa determinada quantidade e no tempo correto.

Para as FFLM, tem-se como dedução dos limites de especificação que estas devem ser encaradas como de liberação imediata, na proposta de definição das especificações para o segundo período de dissolução, que ocorre após uma fase inicial acídica do mesmo lote (AIACHE *et al.*, 1997).

A legislação brasileira, RDC 31/2010 (BRASIL, 2010), preconiza que, para formas farmacêuticas de liberação retardada, deve ser realizada dissolução em meio HCl 0,1N (etapa ácida), seguida de dissolução em meio tampão. Após o momento em que se coloca a forma farmacêutica no meio tampão, a coleta de amostra deve ser representativa do processo de dissolução em, por exemplo, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos até que ambos os medicamentos apresentem dissolução de 80% da substância ativa ou o platô seja alcançado.



O diclofenaco de sódio é classificado como um fármaco de classe II, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, o que significa dizer que possui boa permeabilidade, mas baixa solubilidade em meio aquoso, o que torna a dissolução uma etapa limitante na disponibilização do mesmo (BERTOCCHI *et al.*, 2005) e, por isso, o foco na dissolução é fundamental no desenvolvimento da formulação e escolhas de excipientes.

### 1.3.4 Perfil de dissolução

Como relatado anteriormente, os medicamentos sólidos são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade, fato este que justifica a necessidade de se avaliar a formulação sólida oral através de uma ferramenta conhecida como perfil de dissolução, derivado do teste de dissolução de um único ponto. Esta análise, realizada quando do desenvolvimento de novas formulações, evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada (ARANCÍBIA; GAI; MELLA, 1992; DEL COMUNE; STORPIRTIS; KEDOR, 1996; YUGUE *et al.*, 1996).

Os resultados obtidos no referido teste, quando comparados, fornecem as seguintes possibilidades:

- Avaliação de diferentes lotes de um mesmo produto para determinar qual possui correlação adequada com o medicamento referência, antes dos estudos biológicos (ABUZARAR-ALOUL *et al.*, 1997; GINSKI; POLLI, 1999);
- Direcionamento no desenvolvimento de formulações;
- Isenção de ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para casos específicos.

Os métodos de avaliação de perfil de dissolução podem ser classificados como:

- Método de análise de variância que diferem para uma variável (ANOVA) ou mais variáveis (MANOVA). Neste método, avalia-se a semelhança entre os valores médios de dissolução nos tempos observados e a aceitação ou

rejeição do teste baseia-se na diferença entre os valores médios encontrados para os produtos que se deseja comparar. Quando a análise é feita em um único ponto (tempo), o intervalo de confiança da diferença entre os dois lotes é comparado com os limites de semelhança pré-especificados. Quando os valores de dissolução são medidos em diferentes períodos, um procedimento estatístico multivariado para avaliação da diferença deverá ser utilizado, como teste t-student (TSONG; HAMMERSTROM, 1996);

- Método modelo dependente;
- Método modelo independente.

No Brasil, de acordo com a RDC 31/2010 (BRASIL, 2010) os perfis de dissolução deverão ser comparados utilizando-se o método “modelo independente simples”, que corresponde à determinação do fator de diferença (F1) e do fator de semelhança (F2). Ainda de acordo com a resolução 31/2010, os perfis de dissolução devem ser avaliados utilizando-se apenas o cálculo de F2. Ocorre que diversos trabalhos têm sido relatados com o uso de ambos, uma vez que aumenta o poder de discriminação do teste. Costa e Lobo (2001) chegam a afirmar que o uso exclusivo de F2 é um critério de conveniência e não um critério baseado em fatos científicos, principalmente por não levar em conta a forma da curva e o espaçamento desigual entre os pontos de amostragem dos tempos (LIU; MA; CHOW, 1997).

### **1.3.5** Relação das propriedades físico-químicas com a estabilidade, a biodisponibilidade e a processabilidade.

O ponto de partida para formulação de um novo medicamento é denominado pré-formulação. Objetiva determinar a correta forma farmacêutica para o fármaco, avaliar suas propriedades físicas e químicas isolado ou associado a excipientes e proporcionar uma profunda compreensão da estabilidade do material sob as condições pelas quais o mesmo será submetido nos processos de obtenção do medicamento alvo (NIAZI, 2007).

Como este trabalho está focado na etapa de granulação úmida, é importante ressaltar que o próprio processo de granulação interfere nas características das matérias-primas, visto que esta existe para melhorar as características de processabilidade do fármaco, como fluxo e densidade (AUGSBURGER; VUPPALA, 1997), de forma que a caracterização do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) divide importância com a avaliação do granulado obtido, no desenvolvimento da formulação.

Dessa forma, a avaliação do IFA e de seu respectivo granulado foi realizada de forma a buscar verificar propriedades dos mesmos que impactem diretamente na qualidade do produto final e na robustez da formulação e do processo de fabricação.

Diversos são os fatores que merecem avaliação durante o estudo de pré-formulação, dentre os quais alguns serão destacados abaixo, conforme necessidade e oportunidade de realização nessa dissertação.

#### 1.3.5.1 Hábito Cristalino

O processo de cristalização está presente na síntese das matérias-primas sólidas e, dependendo de como for conduzido, poderá ocorrer alterações no formato do cristal (hábito) ou mesmo a obtenção de diferentes formas cristalinas. A cristalinidade define o arranjo das moléculas no interior da estrutura cristalina (NIAZI, 2007).

Alterações no hábito cristalino podem impactar diretamente no desempenho do processo bem como na estabilidade do produto final. Diferentes hábitos cristalinos podem impactar na fluidez, na compactação, na estabilidade de suspensões e inclusive na dissolução (mesmo na ausência de alterações de formas polimórficas) (NIAZI, 2007).

Quando trata-se de granulação úmida, a forma das partículas do granulado afeta seu escoamento e a cinética de secagem, interferindo nas características finais do comprimido, como variação de peso, dureza, friabilidade e tempo de desintegração. Tais efeitos dependem das matérias-primas utilizadas na formulação,

da sua concentração, bem como do tipo do equipamento de granulação e das condições de processamento usadas (BANKER; ANDERSON, 2001).

#### 1.3.5.2 Polimorfismo

Materiais podem ocorrer como substâncias amorfas, sem qualquer estrutura interna definida, ou como partículas cristalinas com uma estrutura de distribuição espacial das moléculas definida. Alguns materiais podem existir em mais de uma forma cristalina e são descritos como apresentando polimorfismo. Polimorfos possuem a mesma composição química, mas diferem na estrutura interna e, conseqüentemente, em muitas características físicas, tais como solubilidade, ponto de fusão, propriedades ópticas e elétricas, densidade, dureza, estabilidade etc (HENG, CHAN, 2005; VIPPAGUNTA; BRITAIN; GRANT, 2001).

O efeito do polimorfismo na biodisponibilidade do fármaco é uma das conseqüências mais importantes, particularmente quando o mesmo é pouco solúvel em água e/ou nos fluidos biológicos e possui a dissolução como etapa crítica. Geralmente, a velocidade de absorção de um fármaco depende da sua velocidade de dissolução e, usualmente, quanto mais estável é uma forma polimórfica menos solúvel ela será (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; GIRON, 1995).

O diclofenaco de sódio possui pseudo-polimorfismo, apresentando-se na forma anidra ou em formas hidratadas (trihidratada, tetraidratada e pentaidratada).

Estudos sobre a dissolução intrínseca do ativo mostraram que a forma anidra apresenta a maior solubilidade, a qual tende a diminuir com o aumento das unidades de água presentes no ativo (BARTOLOMEI *et al.*, 2006; BARTOLOMEI *et al.*, 2007).

Os métodos mais comumente utilizados para detecção de polimorfos são microscopia eletrônica de varredura, difração de raios X de policristais (DRX), Ressonância Magnética Nuclear (RMN), a espectroscopia no infravermelho (IV), a termogravimetria e a calorimetria diferencial exploratória (GIRON, 1995).

Estas técnicas também podem ser utilizadas para verificar a estrutura cristalina dos fármacos quando inseridos em suas formulações, como o granulado e o comprimido final, além de alguns trabalhos já fazerem uso das mesmas também

como mecanismos de controle e monitoramento de processos de fabricação em tempo real.

#### 1.3.5.3 Solvatos e hidratos

A classificação hidratos e solvatos vem da etapa de cristalização durante a síntese dos fármacos. Durante esta etapa, pode ocorrer simultaneamente a cristalização do fármaco e de moléculas dos solventes empregados, sendo que os solvatos apresentam a estrutura do solvente retida no retículo cristalino (BYRN *et al.*, 1995), ou seja, são cristais que contêm solventes oriundos da cristalização, e hidratos aqueles cujo solvente é a água, sendo os hidratos não mais que uma classificação especial para solvatos que possuam água como solvente em seu retículo cristalino (FLORENCE, ATTWOOD, 2003).

Cristais que não possuem solventes ligados à sua estrutura cristalina são chamados de anidros. Devido às diferenças nas propriedades físico-químicas, como solubilidade, diferenças consideráveis de biodisponibilidade entre a forma anidra e hidratada podem ser encontradas (FLORENCE, ATTWOOD, 2003), além de outros parâmetros, como estabilidade, fluxo de pó, compressibilidade, entre outros (HEINZ *et al.*, 2009). O diclofenaco de sódio é largamente encontrado na forma anidra, mas estudos recentes investigaram, de forma mais profunda, suas formas hidratadas: tri-hidrato (BARTOLOMEI *et al.*, 2007), tetra-hidrato (PALOMO; BALLESTEROS; FRUTOS, 1999; BETTINI *et al.*, 2000), penta-hidrato (MUANGSIN *et al.*, 2002).

No trabalho de Aguiar (2009) é possível verificar que a forma anidra apresenta maior solubilidade em meio aquoso se comparada às formas hidratadas, resultado que vai ao encontro do que descrevem Bartolomei e colaboradores (2007).

#### 1.3.5.4 Amorfismo

Sólidos em que não há nenhuma ordem particular de moléculas são tecnicamente não cristalinos e chamados amorfos. Estes são mais parecidos com os líquidos, nos quais a interação molecular é fraca (NIAZI, 2007). Na maioria das vezes opta-se por fabricar medicamentos utilizando-se a forma cristalina estável do fármaco, porque o risco de alterações do estado sólido durante o armazenamento é minimizado. No entanto, o estado amorfo tem atraído considerável interesse nos últimos anos visto ter a forma amorfa maior mobilidade molecular do que a sua contraparte cristalina; esta característica pode melhorar a taxa de solubilidade e dissolução de fármacos que apresentam baixa solubilidade e, assim, melhorar a biodisponibilidade (HEINZ *et al.*, 2009).

Vale ressaltar, como fator a ser levado em conta, que estados amorfos possuem maior tendência para a degradação química, em comparação com materiais cristalinos. Essa instabilidade pode ser reforçada pela ação da água, que pode estar presente até mesmo em sistemas ditos como secos (OHTAKE; SHALAEV, 2013).

#### 1.3.5.5 Tamanho de partícula

O tamanho da partícula é extremamente importante no que se refere à área superficial disponível para dissolução. A literatura relata exemplos clássicos nos quais o tamanho de partícula do fármaco é condição imprescindível para que se atinjam determinados perfis de dissolução (GRANERO; RAMACHANDRAN; AMIDON, 2003).

Diversos estudos procuram melhorar os resultados de dissolução das formulações, direcionando esforços para a alteração do tamanho das partículas; entre outros, tem-se as técnicas de micronização e co-micronização, sendo que esta última pode apresentar bons resultados não só para o comportamento do medicamento quanto à dissolução do ativo, mas também na sua processabilidade (DA COSTA *et al.*, 2013).

O conhecimento do tamanho de partícula e sua distribuição é um dos pré-requisitos para o desenvolvimento de produtos, pois influencia processos e parâmetros, como mistura e compressão, fluidez dos pós, peso, tempo de desintegração, dureza, friabilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade das formas farmacêuticas finais. Além disso, a distribuição do tamanho de partícula pode direcionar o processo que será utilizado para a obtenção do produto final (MIYAMOTO *et al.*, 1998; VEESLER *et al.*, 1992; AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

#### 1.3.5.6 Solubilidade

Para que ocorra a absorção do fármaco através das membranas biológicas é necessário que o fármaco esteja previamente dissolvido nos fluidos gastrointestinais e que possuam lipossolubilidade suficiente para atravessar as membranas (SHARGEL; WU-PONG; YU, 1999).

A solubilidade do diclofenaco de sódio em soluções aquosas é maior nas formas anidras do que nas hidratadas (BARTOLOMEI *et al.*, 2007), como descrito anteriormente.

#### 1.3.5.7 Fluidez

As propriedades de fluxo do material influenciam as operações industriais relacionadas ao processamento de formas farmacêuticas sólidas, como mistura, granulação e compressão (BANKER; ANDERSON, 2001).

Existem vários métodos para determinar as características de fluidez de um pó, entre eles a velocidade de escoamento, o ângulo de repouso, a razão de Hausner e o índice de compressibilidade; entretanto, nenhum método isolado pode avaliar todos os parâmetros que afetam o fluxo (WADKE; SERAJUDDIN; JACOBSON, 1989). Isto porque existem algumas variáveis que precisam ser

avaliadas, pois podem influenciar a precisão da análise do fluxo de pó, como propriedades físicas da partícula (morfologia, tamanho, compressibilidade), propriedades do granel (distribuição de tamanho, compactação) e as características do ambiente de processamento (armazenamento, umidade) (RIOS, 2006).

#### 1.3.5.8 Densidade

A influência da densidade de pós e grânulos dá-se na compressibilidade dos materiais, na porosidade do comprimido ou na dissolução do fármaco. Os grânulos densos e duros são menos friáveis e podem necessitar de pressões superiores para que os comprimidos produzidos tenham uma baixa porosidade. Porém, quanto maior a força de compressão utilizada, maiores podem ser os tempos de desintegração e dissolução (BANKER; ANDERSON, 2001). Merece destaque também quando se considera o tamanho de cápsulas em formulações de alta dosagem ou a homogeneidade de uma formulação de dosagem reduzida, em que existem relevantes diferenças entre as densidades dos excipientes e do ativo (FIESE; HAGEN, 2001).

A densidade do granel, medida que define o arranjo das partículas ou dos grânulos, depende muito do processo de obtenção do granel, da formulação e da cristalinização, com consequência na forma e no tamanho das partículas. Partículas esféricas elevam a densidade do granel enquanto o aumento no tamanho dos grânulos possui efeito contrário (BANKER; ANDERSON, 2001; FIESE; HAGEN, 2001).

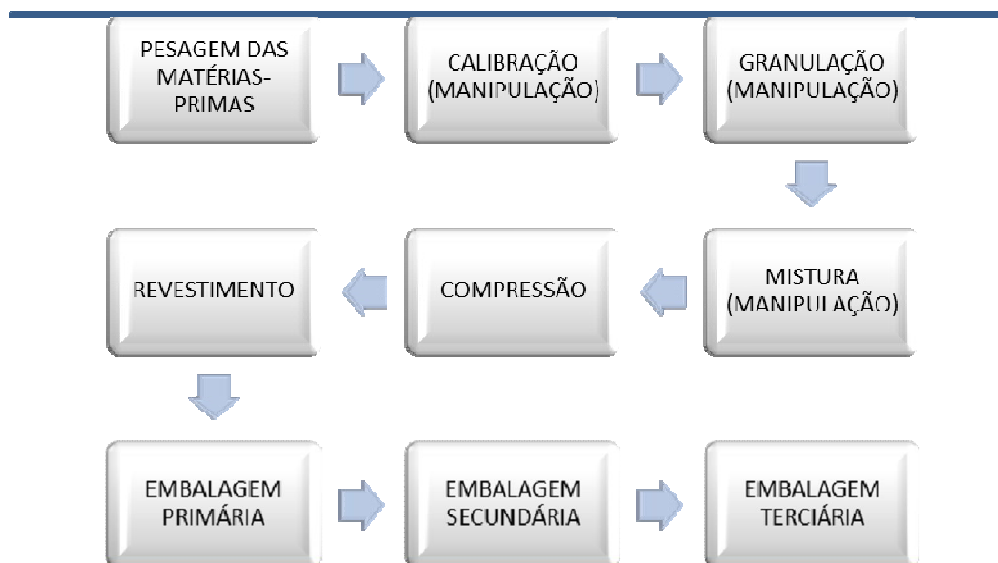
## 1.4 Processo de fabricação de comprimidos



O processo de fabricação de comprimidos é influenciado pelas características das matérias-primas, pelas variáveis de processo, pelos equipamentos empregados, pelo tempo de mistura, pela força de compressão e pela ordem de adição dos elementos (NÄRVÄNEN *et al.*, 2008).

Ainda assim, os comprimidos são a forma farmacêutica mais utilizada em todo o mundo, alcançando 70% do total de medicamentos dispensados. Isto ocorre, pois oferecem vantagens tanto para pacientes quanto para fabricantes; para os últimos, no que pese o processo de produção em si, mesmo sendo necessário a sua fabricação, na maioria das vezes, um número considerável de operações unitárias, tais como pesagem, manipulação (calibração, granulação, secagem de mistura), compressão e revestimento (HARBIR *et al.*, 2012). A figura 4 traz um fluxograma com as etapas geralmente utilizadas para a obtenção de comprimidos.

Figura 4: Fluxograma do processo de produção de comprimidos (adaptado de HARBIR *et al.*, 2012).



#### 1.4.1 Manipulação

O processo mais comumente utilizado para a preparação das partículas a serem submetidas à compressão é a incorporação às mesmas de um líquido, que é subsequentemente removido por secagem. Neste contexto, a granulação úmida, como é conhecida o referido método, propicia que as partículas finas (geralmente fármaco e excipiente) sejam agregadas por adição de um líquido de aglomeração. Pontes líquidas são criadas e mantêm as partículas finas em conjunto e, quando o líquido é removido por secagem, as partículas permanecem agregadas (BERGGREN, 2003). Este processo será mais bem detalhado no decorrer deste trabalho.

Na granulação por via seca, a mistura do componente ativo e dos adjuvantes é submetida a uma compactação prévia, originando grandes aglomerados, denominados compactos, briquetes ou lingotes, que devem possuir elevada resistência mecânica, distribuída homogênea, a fim de evitar quantidade excessiva de partículas finas durante a operação de cominuição (COUTO, ORTEGA, PETROVICK, 2000). Esta fragmentação, também denominada calibração, transformará os briquetes em grânulos de tamanho e forma desejáveis.

Apesar dos inconvenientes deste procedimento, como a demanda de tempo, desgaste das máquinas e maior liberação de pó para o ambiente, elevando os custos frente a outros procedimentos, a produção de granulados por via seca consome menos tempo e energia se comparada a por via úmida, sendo, portanto, mais econômica que esta última (LE HIR, 1997).

O método considerado mais interessante, sob vários aspectos, é a compressão direta, visto o baixo custo com equipamentos, tempo rápido de processo e operação eficiente, envolvendo apenas duas etapas, mistura e compressão, mas apresenta limitantes, como para os fármacos de baixa compressibilidade e altas dosagens (PARIKH, 1997).

A tabela 1 descreve as fases do processo geralmente realizadas durante a etapa de granulação.

Tabela 1: Fases do processamento normalmente realizadas nas várias técnicas de granulação de comprimidos (BANKER; ANDERSON, 2001).

<b>Fases do processo</b>	<b>Granulação por via úmida</b>	<b>Granulação por via seca</b>	<b>Compressão Direta</b>
<b>Pesagem</b>	X	X	X
<b>Pré-mistura</b>	X	X	X
<b>Pré-compressão/ compactação</b>		X	
<b>Granulação / aglomeração</b>	X		
<b>Trituração / tamização</b>	X		
<b>Secagem</b>	X		
<b>Tamização / calibração</b>	X	X	
<b>Mistura final</b>	X	X	
<b>Compressão</b>	X	X	X

#### 1.4.2 A Granulação úmida

Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, obtidos pela compressão de substâncias medicamentosas e excipientes, tais como, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, corantes e edulcorantes (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

Ocorre que, para diversos sais, a compressão direta destas substâncias para a obtenção do comprimido nem sempre é possível. Para determinados fármacos faz-se necessária a granulação úmida, que tem a finalidade de modificar as características do complexo farmacêutico, transformando partículas de pós cristalinos ou amorfos em agregados sólidos mais ou menos resistentes e porosos denominados granulados (SOARES; PETROVICK, 1999).

Este processo pode ser visto como uma combinação das seguintes etapas: molhante e de nucleação (o ligante é distribuído na massa de pó formando núcleos iniciais), consolidação (crescimento por colisões entre grânulos e entre o pó e grânulos iniciais) e desgaste (quebra e deformação dos grânulos sob a ação de

cisalhamento e forças de impacto) (IVELSON *et al.*, 2001). A adição do agente molhante ocasiona um alargamento no tamanho das partículas e esta aglomeração melhora as propriedades de comprimidos, entre outras coisas, por diminuir o percentual de partículas livres (na forma de pó), o que consiste em fator prejudicial à compressibilidade (KRISTENSEN, 1988).

Essas etapas controlam as propriedades finais do grânulo e dependem da formulação escolhida bem como das condições impostas de preparo. Propriedades físico-químicas das partículas primárias de sólidos e ligante determinam o molhamento da superfície, o espalhamento da solução, a adsorção e a força de ligação entre os sólidos (TARDOS; KHAN; MORT, 1997).

De forma geral, descrevem-se as principais operações integrantes dos processos convencionais de granulação, como se segue (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000; BANKER; ANDERSON, 2001):

- **Mistura:** substâncias que formarão os grânulos são misturadas por processos físicos de modo a promover a homogeneidade do granulado obtido nas próximas etapas;
- **Malaxagem:** adição de um líquido simples, água ou solvente orgânico ou soluções, mistura água-solvente orgânico ou dispersões solvente-agente aglutinante, que podem ser adicionadas a quente ou a frio, estando a mistura em constante movimento. Esta é uma operação crítica, pois objetiva homogeneizar todos os líquidos à mistura e obter uma massa final úmida e coesa;
- **Formação dos grânulos:** consiste na passagem da massa obtida na etapa anterior através de placa perfurada (malha) com formato e tamanho específicos ao tipo de grânulo que se deseja obter;
- **Secagem:** normalmente se utiliza para secagem dos granulados ar aquecido ou radiações (infravermelho ou micro-ondas), a temperatura e o tempo de secagem dependem do tipo de equipamento utilizado, das substâncias a secar e das características do produto final. Esta operação é realizada de modo a se obter um granulado com teor de umidade adequado à estabilidade do processo posterior;
- **Calibração final:** tem como objetivo a uniformização do granulado quanto ao tamanho. Nem toda a massa se transforma em grânulos, sendo comum e

desejável que parte se encontre, após essa operação, como pó, mas este percentual deve ser controlado, pois seu excesso pode interferir negativamente nas características do granulado final.

#### 1.4.2.1 Tecnologias utilizadas na granulação úmida

A realização da granulação úmida pode se dar por diversos métodos, com distintos graus de tecnologia. Granuladores podem ser classificados em duas categorias principais: de baixo cisalhamento e de alto cisalhamento, dependendo do stress e das condições de tensão (RAHMANIAN; NAJI; GHADIRI, 2011).

Granuladores de baixo cisalhamento são versáteis e podem apresentar-se em diversas conformações. Por possuírem menor vigor na promoção da incorporação do líquido na mistura de pós, necessitam, geralmente, de quantidade maior de agente aglutinante se comparados aos granuladores de alto cisalhamento. Dentre as desvantagens do método está a dificuldade de visualização do ponto final da granulação e o escalonamento (CHIRKOT; PROPST, 2005).

Granuladores que utilizam forças de alto cisalhamento são amplamente utilizados na indústria farmacêutica para a granulação úmida. Vários estudos têm investigado os parâmetros empregados neste processo (BADAWY *et al.*, 2000). A vasta utilização destes equipamentos dá-se porque estes fornecem grânulos com uma densidade elevada e uma intensa força de coesão entre as partículas, obtidos em um curto tempo de granulação (STAHL, 2004). Por ser objeto deste estudo, esta técnica será mais bem descrita no próximo tópico.

A granulação pode ocorrer também através da pulverização do ligante sobre a mistura de pós enquanto este está suspenso no ambiente interno do equipamento, denominado leiteo fluidizado. Esta é uma técnica largamente aplicada na indústria farmacêutica e consiste, como dito anteriormente, na pulverização de um líquido aglutinante para fluidificar as partículas de pó em suspensão que, molhadas, colidem umas com as outras e formam agregados maiores. Após a pulverização de quantidade adequada de líquido de granulação, os grânulos úmidos são

rapidamente secos no próprio granulador de leito fluidizado (FAURE; YORK; ROWE, 2001; BURGGRAEVE *et al.*, 2013).

É bastante comum a associação das duas últimas técnicas citadas, onde a granulação é feita em um equipamento granulador de alto cisalhamento e a secagem do granulado em um leito fluidizado, técnica rápida e eficiente quanto aos parâmetros de processo, mas que conta com a desvantagem da necessidade de se proceder a descarga do granulador e alimentação do leito, processo que ocasiona um risco de contaminação do granel (GIRY *et al.*, 2009). Como uma opção para o referido problema foi desenvolvido o equipamento granulador único-pote, que engloba os processos de granulação, mistura e secagem, utilizando para a secagem resistência elétrica ou micro-ondas, na maioria das vezes. Possui vantagens para a escala piloto, para a segurança do operador e pela utilização de menor quantidade de água no processo, mas alguns estudos indicam que o sucesso do escalonamento desta tecnologia requer uma avaliação criteriosa da mesma frente à formulação a ser trabalhada (STAHL; VAERENBERGH, 2005; GIRY *et al.*, 2009).

#### 1.4.2.2 Estudo da Granulação úmida de alto cisalhamento

No processo de granulação úmida de alto cisalhamento, um impulsor mantém o pó em agitação em um recipiente fechado, onde uma solução ligante é aspergida, a partir do topo do equipamento. À medida que as gotículas de líquido dispersam no pó, estas formam os núcleos dos futuros grânulos. As forças de agitação previnem a formação de aglomerados, pois estes seriam demasiadamente frágeis. Enquanto o processo prossegue, os grânulos já existentes são submetidos à densificação, segundo a qual o ligante internalizado é expulso para a superfície dos aglomerados molhados, o que leva a duas consequências: torna os grânulos mais duros e sua superfície mais adesiva e, conseqüentemente, o crescimento do grânulo entra em uma nova fase. O processo é interrompido em algum momento, nesta fase, antes de um excesso de densificação ou de impregnação do líquido, o que provocaria uma inversão de fase, isto é, uma suspensão ou um incontrolável crescimento dos grânulos (fenômeno de *balling*) (FAURE; YORK; ROWE, 2001).

Estruturalmente os granuladores de alto cisalhamento podem ser descritos e diferenciados como se segue:

Em sua maioria consistem de um recipiente de mistura, um impulsor de três pás e uma hélice auxiliar. A forma do recipiente de mistura pode ser cilíndrica ou cônica, podendo ser encamisado para aquecimento ou resfriamento do conteúdo, pela circulação de líquido quente ou frio ou vapor através do camisamento. Um rotor é empregado para misturar o pó seco e espalhar o líquido de granulação. O impulsor do granulador de alto cisalhamento normalmente gira a uma velocidade que varia de 100 a 500 rpm. A função do triturador é quebrar a massa úmida para produzir grânulos. A velocidade de rotação do triturador varia de 1000 a 3000 rpm. O granulador pode ser classificado como vertical ou horizontal, com base na orientação e na posição do rotor. Os granuladores verticais podem ser dos tipos *top-driven* ou *bottom-driven*. No primeiro, o triturador encontra-se no topo e, no segundo, ao longo o corpo do equipamento (EMMIS, 2005).

As Figuras 5 e 6 representam esquematicamente granuladores de alto cisalhamento tipo *top-driven* e *bottom-driven*, respectivamente.

Figura 5: Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo *top-driven*, onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

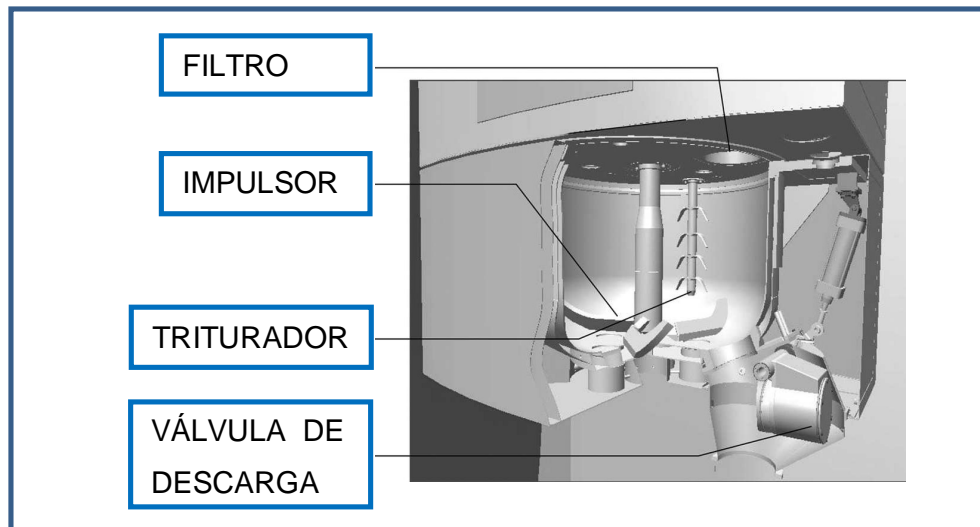
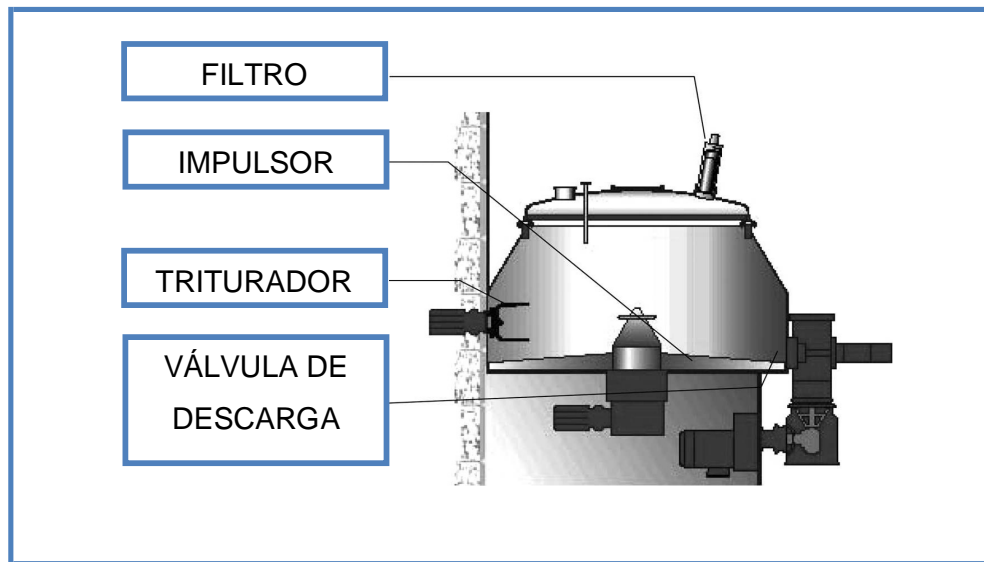


Figura 6: Visão esquemática de um granulador por alto cisalhamento vertical tipo *botton-driven*, onde se descreve, de cima para baixo, o filtro, impulsor, triturador e válvula de descarga (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

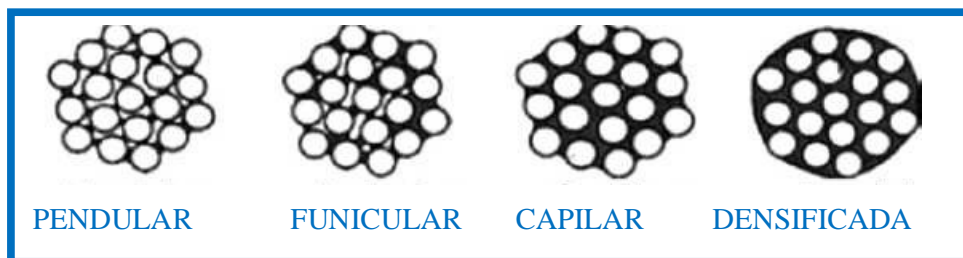


✓ Fases de formação do grânulo

Quando um líquido é adicionado à superfície de um sólido particulado o sistema formado pelos três estados da matéria (sólido, líquido e gás) trabalha para reduzir sua energia livre pela formação de pontes de líquido entre as partículas. Estas pontes são responsáveis pela aglomeração e consolidação dos aglomerados, na medida em que eles podem resistir às forças de ruptura provocadas pela agitação mecânica da massa umedecida (KRISTENSEN *et al.*, 1995). A figura 7 ilustra a evolução deste processo e a nomenclatura de cada fase.



Figura 7: Descrição da evolução do processo de formação do grânulo, a partir da adição do líquido granulante. Fases Pendular, Funicular, Capilar e Densificada ou Final.



Estas fases foram descritas há muitas décadas, mas continuam acreditadas e utilizadas como base para os mais modernos estudos referentes ao processo de granulação. Na fase pendular as partículas são mantidas juntas pela tensão superficial na interface do sistema sólido-líquido-gás e pela pressão da sucção hidrostática das pontes líquidas formadas (NEWITT; CONWAY-JONES, 1958 apud CAVINATO *et al.* 2011). A fase funicular caracteriza-se pelo contínuo emaranhado de pontes líquidas intercaladas por moléculas de ar, enquanto na fase capilar os poros no grânulo são completamente preenchidos por gotículas de líquido (NEWITT; CONWAY-JONES, 1958 apud CAVINATO *et al.* 2011). Por fim, na fase densificada, os líquidos envolvem completamente o grânulo (BARLOW, 1968 apud CAVINATO *et al.* 2011).

- ✓ Impacto dos parâmetros de processo na granulação úmida de alto cisalhamento

Alguns parâmetros do processo da granulação úmida de alto cisalhamento merecem ser estudados, visto seu impacto direto no sucesso do escalonamento da formulação. De outra feita, mesmo considerando o grande número de estudos sobre o referido processo, o efeito dos parâmetros da granulação sobre a compressibilidade dos grânulos não está bem definido, sendo esta relação dependente, de forma primordial, da formulação e dos mecanismos de consolidação do grânulo durante a compressão (BADAWY *et al.*, 2000). A consolidação do grânulo durante a compressão é responsável por produzir comprimidos com maior dureza e está relacionada diretamente com a propensão do granulado à

fragmentação e esta, por sua vez, é dependente de fatores relacionados à porosidade do grânulo formado durante a granulação (WIKBERG; ALDERBORN; 1992).

a) Quantidade de agente aglutinante

A quantidade de agente granulante necessária para se alcançar o nível desejado de saturação e para que a aglomeração ocorra de forma satisfatória está diretamente ligada à área de superfície da mistura de pós (PARKER; YORK; ROWE, 1992).

De acordo com os diversos estudos realizados, na grande maioria dos testes, a força de coesão entre os grânulos cresce com o acréscimo de agente granulante, sendo que após um patamar de densidade ótimo, o excesso deste agente não propiciará incremento no tamanho ou densidade dos grânulos (LIU; LEVIN; SHESKEY, 2009). É comumente aceito e defendido que este patamar é alcançado na transição das etapas pendular para funicular do processo de crescimento de grânulos (LEUENBERGER, 1982).

Esta transição dá-se, segundo estudos, de forma muito dependente ao grau de saturação do líquido, que representa a fração do espaço intraparticular ocupada pelo líquido granulante (SALEH; VIALATTE; GUIGON, 2005).

b) Viscosidade

Os efeitos da viscosidade do agente aglutinante estão diretamente ligados à velocidade do impulsor. Em velocidades mais elevadas o efeito do aumento da viscosidade não indica alterações significantes na força de coesão dos grânulos, sendo que, para velocidades mais baixas, este aumento proporciona uma queda sensível na força de coesão (RAHMANIAN; NAJI; GHADIRI, 2011).

A viscosidade mais elevada irá aumentar a força das ligações entre grânulos e, conseqüentemente, o crescimento do aglomerado por coalescência. No entanto, uma viscosidade maior diminui a deformabilidade dos aglomerados e isso irá reduzir

o potencial de crescimento. O efeito da viscosidade sobre o crescimento de aglomerado irá depender do balanço entre estes efeitos contrários (SCHAEFER; MATHIESEN, 1996).

Também sobre a viscosidade, é importante considerar que seu aumento implica em um menor volume de líquido necessário à granulação, pois promove o crescimento do grânulo pelo aumento da coalescência, como dito anteriormente, o que é visto como algo vantajoso, mas leva a uma diminuição da força dos grânulos, após estarem secos (CHITU; OULAHNA; HEMATI, 2011 a).

Vários fatores precisam ser verificados quando da escolha do agente aglutinante, no que tange sua viscosidade; outro exemplo é a baixa taxa de crescimento no início do processo, visto ser difícil a distribuição de um agente de ligação altamente viscoso (SCHAEFER; MATHIESEN, 1996) e a velocidade do impulsor precisa ser suficientemente elevada para transpor esta fase inicial (RAHMANIAN; NAJI; GHADIRI, 2011).

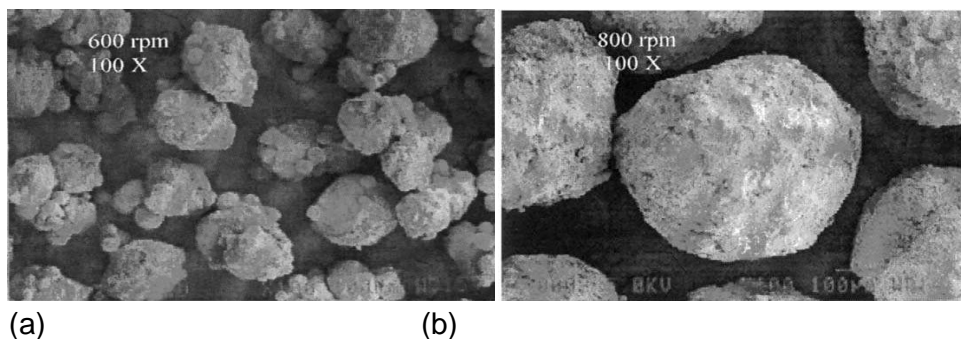
Outro importante ponto é a plasticidade. A plasticidade da superfície dos aglomerados torna-se menor a uma viscosidade mais elevada, e isto resulta em aglomerados de forma irregular. Se a viscosidade do ligante for muito baixa, contudo, a deformabilidade dos aglomerados torna-se tão alta que os grânulos tornam-se alongados, devido às forças de cisalhamento (SCHAEFER; MATHIESEN, 1996).

Isto posto, fica claro que é necessário avaliar vários fatores conjuntamente para a escolha do aglutinante e de sua concentração, que resultará na viscosidade desejada, mas destes fatores destacam-se a força desejada do aglomerado e a velocidade do impulsor, como os mais relevantes (SCHAEFER; MATHIESEN, 1996). Tem-se também a associação de valores de viscosidade dependentes do tamanho das partículas a serem granuladas (KNIGHT *et al.*, 1998; JOHANSEN; SCHAEFER; 2001).

### c) Velocidade do Impulsor

Estudos mostram que, em geral, a utilização de baixas velocidades do impulsor geram partículas demasiadamente finas e com uma distribuição pouco homogênea; velocidades acima de 800 rpm levam a grânulos maiores, com distribuição de partículas mais homogênea, como demonstra a figura 8 a e b (HAMDANI; MOES; AMIGHI, 2002). Também o aumento da porosidade é atribuído a velocidades reduzidas do impulsor, próximas a 500 rpm (ZHOU; VERAET; REMON, 1997).

Figura 8: Microscopia eletrônica de varredura de grânulos de fenilefrina, efeito da variação na velocidade do impulsor (600 rpm e 800 rpm). Ampliação de 100 x.



(a)

(b)

Segundo Wang e colaboradores (2008), este aumento no tamanho das partículas pode ser explicado pelo aumento da possibilidade de colisão, quando se trabalha com uma maior velocidade e, conseqüentemente, uma maior rotação do impulsor. Ocorre que, de acordo com os mesmos autores, este princípio pode ser alterado conforme a natureza dos insumos a serem granulados (WANG; YE; HENG; MA, 2008), sendo necessária avaliação do impacto deste parâmetro para cada formulação.

A velocidade do triturador não possui pronunciado efeito sobre o tamanho das partículas e conseqüente sobre a distribuição granulométrica, provavelmente pela dimensão reduzida de suas hélices (BOCK; KRASS, 2001).

#### d) Efeito do tempo de granulação

Embora os estudos não tragam dados efetivamente conclusivos, os resultados destes sugerem que o aumento no tempo de granulação conduza a uma maior homogeneidade da mistura (MACKAPLOW; ROSEN; MICHAELS, 2000). Esta maior homogeneidade ocorre aliada ao aumento do tamanho médio do grânulo, atribuídos a uma melhor molhabilidade da mistura com o avançar do tempo (BOCK; KRASS, 2001).

#### e) Efeito do método de adição do agente aglutinante

Estudos comparando três métodos de adição foram realizados por Knight *et al.* (1998) e indicaram que o método de adição possui pronunciado efeito sobre a cinética de crescimento dos grânulos. Os métodos utilizados foram spray, fusão e o agente aglutinante vertido diretamente sobre o pó. Como resultados obteve-se para os dois primeiros métodos taxas menores de grânulos grosseiros e para o método de fusão uma menor taxa de crescimento dos grânulos. (KNIGHT *et al.*, 1998).

A adição gradual comparada à adição de todo o montante de solução aglutinante de uma única vez não apresentou consideráveis variações, com discreta vantagem, no que tange a um menor coeficiente de variação de tamanho de partículas, para a adição gradual (RAHMANIAN; NAJI, GHADIRI, 2011).

Quando compara-se diferentes equipamentos, também é preciso avaliar o método de adição, visto que diferentes modelos podem possuir diferentes métodos de adição do ligante. Equipamentos que possuem sistema direcionador do fluxo do ligante para o triturador apresentam resultados melhores quanto à distribuição granulométrica (CHITU; OULAHNA; HEMATI, 2011 b).

#### 1.4.2.3 Escalonamento no processo de granulação úmida de alto cisalhamento

Por definição, o processo de aumento de escala é a transferência de um processo controlado a partir de uma escala para o outro. Implica em se ter o processo em pequena escala entendido e controlado e, idealmente, que certas regras básicas possam ser seguidas para se obter rapidamente otimização e controle do processo em maior escala (FAURE; YORK; ROWE, 2001).

Este processo deve iniciar-se ainda antes do desenvolvimento da formulação, e não durante a transposição propriamente dita de escala, como é comumente pensado (STRONG, 2009).

O escalonamento na granulação úmida de alto cisalhamento tem sido um relevante complicador no domínio da tecnologia de granulação. O objetivo final do escalonamento é manter as propriedades granulares, tais como distribuição de tamanho de grânulo e a força do grânulo, quando o tamanho do granulador é aumentado, mas esta técnica de transposição de escala tem sido, muitas vezes, efetuada por uma abordagem de tentativa e erro devido à complexa dinâmica do processo. No entanto, esta abordagem requer grande custo e tempo. Assim, existe uma grande necessidade de desenvolver uma metodologia prática para fornecer orientações para este escalonamento (NAKAMURA, FUJII, WATANO, 2012).

Somado a isto, há a premissa de que um processo de compressão robusto requer um granulado com um elevado grau de compressibilidade e boas características de fluxo e, apesar do grande número de estudos sobre o processo de granulação de alto cisalhamento, o efeito de seus parâmetros na compressibilidade dos grânulos resultantes não é bem definida, mas é sabido que a relação entre parâmetros de granulação e compressibilidade do grânulo é dependente, em grande medida, da formulação e dos mecanismos de consolidação da granulação. (BADAWY *et al.* 2000).

Alterações comuns durante o processo de escalonamento, como a distribuição do tamanho das partículas, teor de umidade, friabilidade, compressibilidade e compactabilidade dos grânulos irão influenciar drasticamente propriedades do comprimido, como a taxa de dissolução do ativo, dureza e friabilidade do comprimido (LEUENBERGER, 2002).

#### 1.4.2.3.1 Princípio da similaridade

Um conceito importante para os trabalhos envolvidos com o processo de escalonamento é o princípio da similaridade. Este baseia-se na seguinte premissa, de acordo com a Teoria dos Modelos: dois processos podem ser considerados semelhantes se seu ambiente geométrico for semelhante (espaço onde os processos ocorrem) e se todos os parâmetros adimensionais que os descrevem possuírem valores numéricos iguais (ZLOKARNIC, 1998).

Quando trata-se de escalonamento de granulação úmida de alto cisalhamento, os três tipos de semelhanças devem ser considerados: a semelhança geométrica, a semelhança cinemática e a semelhança dinâmica (LEUENBERGER, 2002). Isto significa que a relação das dimensões do equipamento, o fluxo interno de partículas e a energia que atua sobre as partículas devem ser proporcionais, mesmo em diferentes tamanhos (NAKAMURA; FUJII; WATANO, 2012).

Dois sistemas são chamados geometricamente semelhantes se eles têm a mesma relação das dimensões lineares, por exemplo, dois tachos cilíndricos de mistura são geometricamente semelhantes se possuem a mesma relação entre altura e diâmetro (LEVIN, 2006). Dois sistemas geometricamente semelhantes são chamados cinematicamente semelhantes se eles têm a mesma relação de velocidades entre os componentes do sistema. Dois sistemas cinematicamente similares são dinamicamente semelhantes quando possuem a mesma relação de forças entre os pontos correspondentes (LEUENBERGER, 2002); similitude dinâmica, na granulação úmida, significa que os padrões de fluxo da massa úmida no tacho são semelhantes (LEVIN, 2006).

Quando estas similaridades são avaliadas e, por motivos diversos, não obtidas, especialmente no complexo escalonamento da granulação por alto cisalhamento, faz-se necessário considerar alterações em equipamentos ou processos, a fim de se obter esta similitude e minimizar as possíveis falhas futuras (STRONG, 2009).

#### 1.4.2.3.2 Determinação do ponto final do processo de granulação por alto cisalhamento.

A determinação de um ponto final mensurável para a granulação úmida de alto cisalhamento não é, na verdade, algo concreto e bem definido. No entanto, durante a adição contínua de um líquido viscoso ocorre um aumento repentino no consumo de energia, que pode ser medido. Tal medida depende da formulação e leva a um indicativo para o possível ponto final. Este sinal pode ser utilizado para um controle mais rigoroso do processo de granulação e conduz a uma menor variabilidade nos lotes quanto à granulometria final (LEUENBERG *et al.*, 2009).

O processo de escalonamento na granulação úmida é analisado tendo em conta considerações matemáticas da teoria do escalonamento e busca por diminuir as variações durante as transições de escala e o estabelecimento de métodos de controles, para maximizar as possibilidades de sucesso (HOLM; SCHAEFER; KRISTENSEN, 1985; LEUENBERGER, 1983 apud LEUENBERGER *et al.*, 2009). Dentro desta concepção, a determinação do ponto final da granulação, ou *endpoint*, pode se basear em duas categorias principais: métodos indiretos e medidas diretas (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

Nas medições diretas, as propriedades físico-químicas da mistura são monitoradas durante todo o processo. Estas propriedades podem ser condutividade de massa e tamanho de grânulo. Propriedades físicas (tamanho de partícula, densidade, consistência) do pó sofrerão mudanças com o tempo e estas mudanças poderão indicar a proximidade do ponto final do processo. Uma abordagem direta para determinar o ponto final de granulação é controlar a consistência da massa úmida, através de uma sonda, no entanto, o sinal obtido a partir da sonda está diretamente ligado ao granulador e à formulação. O monitoramento por emissão acústica detecta e analisa o som produzido por um processo ou sistema, visto que a mudança nas propriedades físicas da mistura pode afetar o sinal de emissão acústica. A análise de imagem é um dos métodos diretos mais bem sucedidos, monitora o crescimento de grânulos e é composto por um sistema de processamento de imagem e uma sonda de imagem de partículas que compreende



uma câmera, uma unidade de iluminação e um sistema de purga de ar (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

Nas medições indiretas, parâmetros elétricos e mecânicos do motor do granulador são monitorados, uma vez que as alterações destes parâmetros estão relacionadas com as mudanças na consistência da mistura no processo de granulação. As características elétricas do motor são a corrente do motor e o consumo de energia. As características mecânicas do motor são o torque e a velocidade de rotação (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005).

O consumo de energia de um motor de um granulador está relacionado com a resistência da massa ao impacto das lâminas do granulador, que varia com a consistência da mistura. A variação deste consumo pode ser acompanhada durante todo o processo, pois a maioria dos equipamentos disponíveis possui tais recursos. O perfil encontrado terá cinco fases. Na fase I a mistura de pós é umidificada adicionando o líquido de granulação; uma vez que a formação de pontes de líquidos não é observada entre as partículas primárias, o consumo de energia não aumenta durante esta fase. Na fase II as pontes líquidas começam a formar entre as partículas, resultando na formação de grânulos; o consumo de energia aumenta consideravelmente nesta fase. Na fase III, com a continuação da adição do líquido granulante, os vazios interparticulares são preenchidos e grânulos mais grosseiros são formados; o consumo de energia se mantém relativamente constante nesta fase. Na fase IV a saturação de líquido é atingida e os grânulos mais grosseiros continuam se formando; o consumo de energia ainda aumenta nesta fase. Na fase V o excesso de líquido aglutinante inicia a formação de uma suspensão, o que provoca o início do declínio do consumo de energia.

Assim, o perfil de consumo de energia pode ser importante para monitorar o processo de granulação e para determinar o ponto final da granulação (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005). No entanto, o sinal de potência do motor pode não ser sensível o suficiente para produtos específicos ou condições de processamento. O desgaste do impulsor, por exemplo, pode causar alterações que descaracterizem o objetivo da técnica, bem como outros fatores, tais como a formulação ou variáveis do processo, como a velocidade do impulsor (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005; LEVIN, 2006).

Uma alternativa para o consumo de energia é a medição do torque. Este método pode aferir o torque direto do impulsor (eixo do impulsor) ou, de forma reativa, aferir o sinal a partir do motor. O método mais utilizado e recomendado é a aferição do torque de forma direta (GOKHALE; SUN; SHUKLA, 2005; LEVIN, 2006).

Para equipamentos de pequena escala a utilização da medição indireta do torque como um controle em processo é, muitas vezes, mais sensível do que a medição do consumo de energia (LEUENBERG *et al.*, 2008).

### 1.4.3 Compressão

O processo de compressão consiste na aplicação de uma força a um material (pó ou granulado), a qual desencadeia uma série de acontecimentos que o transformam em um compacto coerente e poroso (comprimido), com uma forma bem definida (LEUENBERGER; BONNY; KOLB, 1995). De forma mais detalhada, a compressão ocorre através de um equipamento que aplica uma força compressional à formulação, o que ocorre em uma matriz pela ação dos punções superior e inferior. Essa força ocasiona um aumento na proximidade das superfícies das partículas, formando, assim, pontes entre as mesmas, as quais concedem coesão ao material, isto é, forma-se um compacto, ou comprimido (LEUENBERGER, BONNY, KOLB, 1995; BANKER; ANDERSON, 2001; AULTON, 2001).

Os equipamentos de compressão são constituídos pelos seguintes componentes básicos (BANKER; ANDERSON, 2001):

- funil alimentador: preenche a máquina com granulado(s) ou pó(s) para compressão;
- matrizes: definem o tamanho e a forma do comprimido;
- punções: comprimem o granulado dentro da matriz;
- calhas: orientam o movimento dos punções;
- mecanismo de alimentação: conduz o granulado do alimentador para dentro das matrizes.

Classificam-se de acordo com o número de estações que possuem e a forma de deslocamento das mesmas. As excêntricas possuem única estação e as

rotativas, estações múltiplas. As máquinas rotativas possuem maior capacidade produtiva do que as excêntricas e são equipadas com múltiplos punções e matrizes que operam por meio de movimentos giratórios contínuos dos punções e pela compressão contínua. As máquinas de punções simples, excêntricas, são utilizadas, primariamente, para setores de desenvolvimento e pesquisa, visto sua baixa capacidade produtiva (ANSEL, 2000; BANKER; ANDERSON, 2001; MARSHALL, 2001). As figuras 9 e 10 trazem a representação dos ciclos de compressão das máquinas excêntricas e rotativas, respectivamente:

Figura 9: Ciclo de funcionamento de uma compressora excêntrica (SOARES; PETROVICK, 1999).

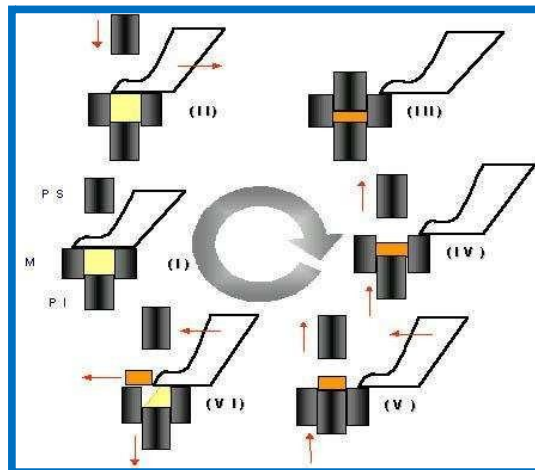
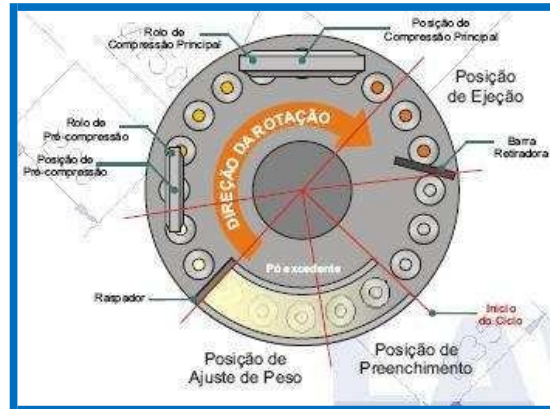


Figura 10: Ciclo de funcionamento de uma compressora rotativa (SOARES; PETROVICK, 1999).

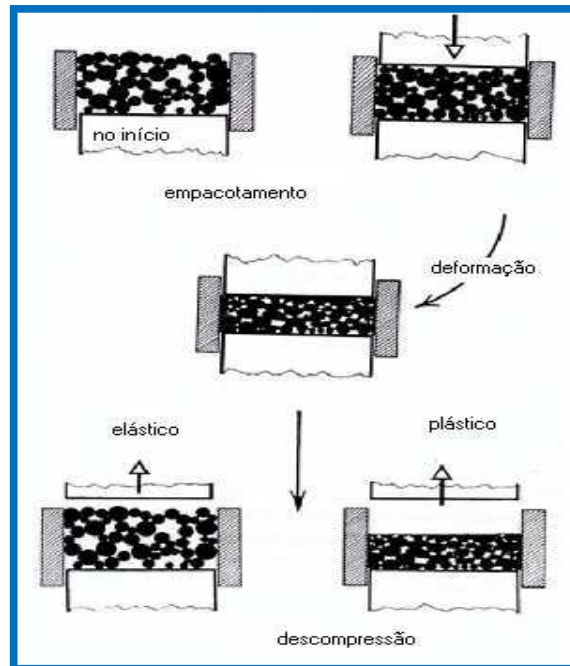


A compressão propriamente dita, quando o pó já encontra-se dentro da matriz, ocorre primeiramente com o rearranjo, onde partículas se movem dentro da cavidade do molde para ocupar espaços vazios existentes; deformação, quando as partículas não podem mais reorganizar-se e o material começa a deformar-se elasticamente; compactação, deformação plástica ou destrutiva que ocorre quando o limite elástico do material é excedido; relaxamento, quando a força de compressão é retirada da massa compactada (durante a ejeção da matriz) (RUBINSTEIN, 1988).

Esta diferenciação no tipo de deformação ocorre de acordo com as propriedades físico-químicas e mecânicas do material, da intensidade e da duração da força aplicada. A figura 11 demonstra a ocorrência de deformação elástica e plástica, respectivamente. A deformação elástica ocorre durante o processo, como uma fase anterior a deformação plástica, mas pode ocorrer de forma definitiva; neste caso, quando finalizada a aplicação da força, o material recupera seu volume inicial, ou seja, não há formação de ligações químicas e os comprimidos gerados não terão resistência mecânica adequada. O comportamento plástico ocorre pela utilização de forças superiores ao limiar elástico do material, ocorrendo assim uma deformação definitiva, mantendo, o compactado, o volume da máxima compressão. Quando a força aplicada excede tanto o componente elástico, presente em todos os sólidos, bem como o componente plástico, ocorre a ruptura das partículas, ou seja, deformação destrutiva ou fragmentação; esta fragmentação pode ser benéfica, pois os fragmentos formados ajudam a preencher os espaços vazios existentes (poros),

auxiliando na consolidação da formulação (MAARCHALK; VANDER; BOLHUIS, 1999; RUDNIK; SCHUARTZ, 2004; MARSHALL, 2001).

Figura 11: Etapas da compressão (MARSHALL, 2001).



A produção de comprimidos bem sucedida dependerá de se alcançar o equilíbrio entre a fragmentação e o comportamento plástico da mistura a ser comprimida, que, por sua vez, é dependente das características de compressibilidade do fármaco e dos excipientes. Inicialmente, no desenvolvimento de uma formulação, pode-se trabalhar com as conceituações teóricas de características de compressibilidade, por exemplo, sabe-se que, em ordem decrescente de deformação plástica, tem-se a celulose microcristalina > lactose *spraydried* >  $\beta$ - lactose >  $\alpha$ - lactose >  $\alpha$ - lactose monohidratada > di-hidrato de fosfato dicálcico. Ocorre que, na prática, os excipientes e o fármaco vão compactar como uma combinação de mecanismos (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000).

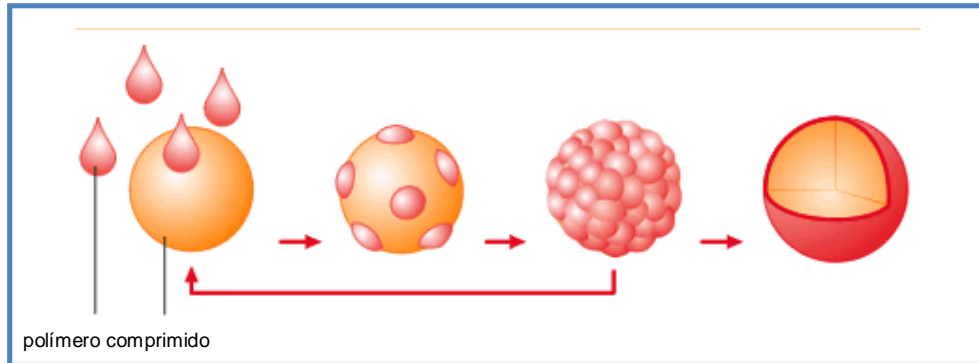
De forma bastante generalizada, é possível prever o comportamento de determinados materiais avaliando suas características físico-químicas. A

predisposição de um material para se deformar de uma maneira determinada depende da organização dos seus átomos ou moléculas e da presença de planos de fratura fracos nessa estrutura (KRUMME; SCHWABE; FRÖMMING, 2000; MARSHALL, 2001). Materiais amorfos e cristalinos possuem, em sua maioria, comportamento plástico e elástico, respectivamente (KRUMME; SCHWABE; FRÖMMING, 2000).

#### 1.4.4 Revestimento

O Revestimento de comprimidos ou partículas é uma das operações mais antigas e mais utilizadas na indústria farmacêutica. De um modo geral, o revestimento é uma exposição repetida de partículas (comprimidos, grânulos, etc.) a um pulverizador contendo soluto (em geral, materiais inertes como o açúcar ou polímeros filmógenos) e solvente. As partículas se movem através da zona de pulverização, onde recebem a suspensão de revestimento e esta se espalha até certo ponto sobre as partículas e, em alguns casos, as penetra. Depois de ter sido pulverizada, a partícula permanece em movimento e o revestimento é solidificado, na maioria das vezes, por meio de evaporação do solvente, facilitada pelo ar de secagem aquecido. Este ciclo de pulverização e secagem é repetido várias vezes até que a massa desejada de revestimento, bem como a uniformidade desta, são atingidas (CALLIGARIS, 1991; TURTON, 2008; TOSCHKOFF; KHINAST, 2013). A figura 12 demonstra a formação do filme sobre o comprimido.

Figura 12: Impregnação e consolidação do filme de revestimento sobre o comprimido (adaptado de [www.glatt.com](http://www.glatt.com)).



Os motivos para o uso desta tecnologia vão desde a estética até o controle da biodisponibilidade da droga e compreendem, entre outros: (CALLIGARIS, 1991; ANSEL, 2000):

- proteger a droga do ambiente (ar, umidade, luz);
- mascarar sabor ou odor desagradável;
- facilitar a ingestão do produto pelo paciente;
- melhorar o aspecto do produto;
- identificar o medicamento;
- tornar possível o uso de substâncias que atacam as mucosas;
- melhorar a integridade mecânica do produto;
- modificar a liberação da droga.

Os métodos e equipamentos mais utilizados para o revestimento de comprimidos e grânulos são o Sistema de Tambor (perfurado e não perfurado) e o Leito Fluidizado.

✓ Sistema de Tambor (perfurado e não perfurado)

Revestidores tambor estão disponíveis em diversos modelos, que se distinguem, principalmente, pelo fluxo de ar de secagem através do tambor e pelo arranjo do defletor; este último promove a homogeneização do conteúdo do tambor em conjunto com o seu movimento de rotação (MULIADI; SOJKA, 2010). No entanto, todos eles funcionam de modo semelhante, com partículas em cascata passando através da zona de pulverização. A zona de pulverização é formada por

um ou mais injetores de pulverização, montados sobre o leito de comprimidos (TOSCHKOFF; KHINAST, 2013).

Os tambores não perfurados são constituídos por turbinas ou bacias de metal (geralmente de aço inoxidável) montadas a um ângulo determinado sobre uma base fixa, como demonstrado na figura 13. Esta bacia gira em torno de seu próprio eixo horizontal através de um motor. O insuflamento de ar é realizado através de tubos direcionados para o interior da bacia (sobre o leito dos comprimidos) e a exaustão é realizada também através de tubos à frente da bacia. Pode-se aplicar a solução de revestimento manualmente ou através de aspensão por pistolas, sendo esta última a melhor opção, uma vez que promove maior homogeneidade e rapidez ao processo (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

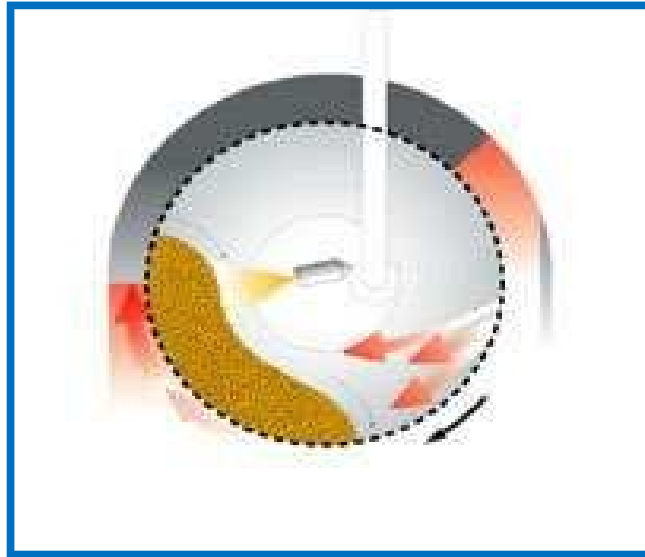
Figura 13: Revestidora de comprimidos modelo tambor não perfurado (<http://www.made-in-china.com/>).



Os tambores dotados de perfurações objetivam que estas permitam a otimização da secagem dos comprimidos, visto a maior eficácia na exaustão do ar e evaporação do solvente, além da diminuição de resíduos de pó dos comprimidos (ZHU, 2002). A figura 14 traz uma imagem representativa deste equipamento, mostrando o fluxo do ar que percorre o tambor e é exaurido pelas perfurações deste.



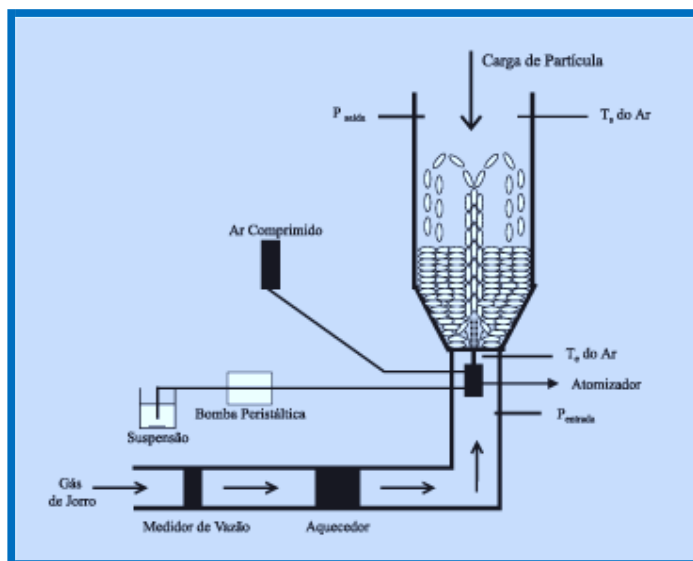
Figura 14: Visão esquemática do processo de revestimento utilizando tambor perfurado ( [www.cjtech.co.kr/](http://www.cjtech.co.kr/)).



✓ O revestimento em Leito Fluidizado

Outro método bastante utilizado para a operação unitária revestimento é o revestimento por leito fluidizado. No entanto, para o revestimento de partículas maiores (como comprimidos), este método é muito menos comum do que o revestimento de tambor (TEUNOU; PONCELET, 2002). Consiste, basicamente, em uma câmara em forma de coluna, onde ocorre um fluxo ascendente de ar, onde os comprimidos ficam suspensos. A solução de revestimento é aplicada através de pistolas (ZHU, 2002). A figura 15 traz um diagrama esquemático desta técnica.

Figura 15: Diagrama esquemático da técnica de revestimento em leito fluidizado (MARTINS; OLIVEIRA, 2003).



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Realizar o redesenvolvimento de uma formulação de comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio com foco na alteração da etapa de granulação por via úmida de baixo para alto cisalhamento.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Caracterizar o ativo quanto à sua cristalinidade e o polimorfo utilizado.
- Desenvolver uma formulação de comprimidos revestidos gastrorresistentes, utilizando a granulação úmida de alto cisalhamento, em escala laboratorial.
- Escalonar esta formulação para a planta industrial, mantendo as características analíticas e de processo.
- Obter um medicamento bioequivalente ao medicamento de referência.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Material

Padrão, vidraria e reagentes:

- Acetona P.A.
- Ácido acético glacial.
- Ácido clorídrico 0,1N.
- Ácido fosfórico P.A.
- Ácido nítrico P.A.
- Ácido perclórico P.A.
- Água destilada.
- Água purificada.
- Álcool etílico P.A.
- Clorofórmio P.A.
- Ftalato de dietila.
- Éter etílico P.A.
- Fosfato de sódio monobásico monoidratado.
- Hidróxido de sódio 0,1M.
- Hidróxido de sódio 5,0M.
- Metanol P.A.
- Padrão primário de diclofenaco de sódio.
- Padrão de composto relacionado A de diclofenaco de sódio.
- Tampão fosfato pH 6,8.
- Tolueno P.A.
- Balão volumétrico de 10, 20, 25, 100, 200, 900 e 1000 mL.
- Pipeta volumétrica de 2, 3, 9 e 10 mL.
- Termômetro 105 °C TER DVATM 002.

## Equipamentos:

- Granulador de alta velocidade (*high shear*) Cronimo com capacidade para 8,7 litros, modelo Granulit 5.
- Bomba peristáltica Verdeflex Scientific.
- Estufa de secagem de granulados Alwis 5 bandejas (faixa de trabalho de 0 a 100°C).
- Misturador em V com capacidade para 20 litros Alwis (faixa de trabalho de 20 a 60 rpm).
- Granulador cônico vertical Felc- 3002- ST.
- Compressora rotativa Lawes com 10 punções.
- Granulador de alta velocidade (*high shear*) Cronimo com capacidade para 400 litros, modelo Granulit 400.
- Compressora rotativa Legacy 61 punções.
- Misturador em V com capacidade para 500 litros Felc.
- Equipamento para determinação de densidade *Tap Density Tester* Erweka.
- Estufa de secagem de granulados Baumer 30 bandejas.
- Dissolutor Disolutek Evolution 6100 (Distek).
- Balança semi-analítica Ohaus Adventure AR 3130.
- Balança Sartorius B13.
- Balança Gehaka BG 8000.
- Cromatógrafo a líquido de alta eficiência Waters 2696
- Cromatógrafo a líquido de alta eficiência Shimadzu 2010HT.
- Durômetro Nova Ética 298-AT.
- Espectrofotômetro UV/VIS Shimadzu UV 3100.
- Friabilômetro Nova Ética 300.
- Desintegrador Nova Ética 301 AC.
- Karl Fischer Analyser KF 1000.
- Dissolutor Eletrolab TDT 08L.
- Balança Shimadzu AUW220D.
- Balança Shimadzu AX 200.
- Banho de Ultra-Som :USC-3300.
- Centrífuga Quimis 6222 M 208.
- Potenciômetro Oakton

- pHmetro de bancada Q400MT.
- Aparelho para ponto de fusão 431D.
- Estufa Q307M.
- Contador Quimis.
- Microscópio Quanta 400.
- Agitador Phoenix.
- Capela Vecoflow.
- Calorímetro TA Instruments modelo DSC Q2000.
- Analisador termogravimétrico TA Instruments modelo TGA Q50.
- Difratorômetro de raio-X Bruker D8 Advanced.
- Espectrofotômetro de infravermelho Perkin Elmer Spectrum 100.
- Dissolutor Distek Evolution 6100.
- Microscópio óptico Olympus CBA-213

Matérias-primas:

- Diclofenaco de sódio, fabricado por Henan Dongtai Pharm CO. LTDA.
- Lactose malha 200, fabricada por DMV-Fonterra.
- Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30), fabricado por ISP Technologies.
- Celulose microcristalina 102, fabricado por Blanver.
- Glicolato de amido sódico, fabricado por Blanver.
- Dióxido de silício coloidal, fabricado por Cabot GMBH.
- Amido de milho, fabricado por Magnesita S/A.
- Estearato de magnésio de origem vegetal, fabricado por Peter Greven.
- Álcool etílico 96° INPM, fabricado por Caba Brava.
- Kollicoat® IR, fabricado por Basf – Selectchemie.
- Kollicoat® MAE 30DP, fabricado por Basf – Selectchemie.
- Advantia® Preferred 200005CRO1, fabricado por ISP.
- Advantia® Performance 199972HA49, fabricado por ISP.
- Opadry® II 85F19193 translúcido, fabricado por Colorcon.
- Acryl-Eze® vermelho 93<sup>a</sup>150001, fabricado por Colorcon.

Foram avaliados a matéria-prima (ativo), os granulados e os comprimidos e comprimidos revestidos resultantes de granulação dos lotes experimental e pilotos, quanto aos parâmetros de caracterização do ativo, do granulado, critérios farmacopeicos e ensaio de biodisponibilidade.

## **3.2 Caracterização do insumo farmacêutico ativo – diclofenaco de sódio**

### **3.2.1 Avaliação morfológica dos cristais por microscopia eletrônica de varredura (MEV).**

A avaliação utilizou microscópio Quanta 400 (FEI), disponibilizado pelo Setor de Caracterização Tecnológica da Coordenação de Análise Mineral (SCT/COAM).

Para o experimento, a uma fita adesiva dupla face de carbono apoiada sobre um suporte, foram aderidas pequenas quantidades de amostra. As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro para serem avaliadas.

### **3.2.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)**

As análises de DSC foram realizadas em um equipamento da TA Instruments modelo DSC Q2000, utilizando-se porta amostra de alumínio fechado hermeticamente, na faixa de temperatura de 25 a 400°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min e sob fluxo de nitrogênio de 50 mL/min.

### 3.2.3 Análise termogravimétrica (TGA)

As análises termogravimétricas foram realizadas em um equipamento analisador termogravimétrico TA Instruments modelo TGA Q50, utilizando-se porta amostra de platina, na faixa de temperatura ambiente a 400°C, com taxa de aquecimento de 10°C/min e sob fluxo de nitrogênio de 60 mL/min na amostra e de 40 mL/min na balança.

### 3.2.4 Difratometria de raios X de pó (DRX)

Para o ensaio, foi utilizado um difratômetro de raio-X Bruker D8 Advanced. O difratograma de raio X foi coletado com as seguintes configurações:

- Faixa de ângulo ( $2\theta$ ): 3-40° com anti-scattering;
- Voltagem: 40 kV;
- Corrente do tubo de raio X: 40 mA;
- Incremento: 0,03°;
- Tempo de leitura: 3,6 segundos por ponto;
- Largura da fenda de raio X e detector: 0,2 e 3,0 mm, respectivamente.

### 3.2.5 Espectroscopia no infravermelho

As análises foram realizadas em um espectrofotômetro de infravermelho Perkin Elmer Spectrum 100 utilizando acessório de ATR. A faixa de número de onda avaliada foi de 4000 a 650  $\text{cm}^{-1}$ .



### 3.2.6 Ensaio de dissolução por dispersão

Foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM) de Farmanguinhos, FIOCRUZ.

Neste ensaio, foi utilizado o dissolutor Distek Evolution 6100. A dissolução por dispersão das amostras foi realizada após a introdução das mesmas diretamente na cuba de dissolução. Foram pesados, quantitativamente, cerca de 50,0 mg de cada amostra e, então, estas foram adicionadas às cubas contendo 900 mL de meio dissolução tampão fosfato pH 6,8, à temperatura de 37 °C. O ensaio foi realizado em triplicata para cada amostra testada. Foram retiradas alíquotas de 10 mL após 5, 10, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos. A quantidade de fármaco liberada foi obtida pela diluição e leitura das alíquotas em um espectrofotômetro no ultravioleta Shimadzu UV-1800 no comprimento de onda 290nm.

Não serão avaliadas, granulometria, densidade e características de fluidez para o ativo. Estas serão avaliadas apenas para o granulado, visto que estas características são alteradas durante o processo de granulação, como citado na revisão da literatura (AUGSBURGER; VUPPALA, 1997).

### 3.3 Avaliação do insumo farmacêutico ativo de acordo com os critérios farmacopeicos

O ativo foi avaliado de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (FB, 1988), pois não foi publicada monografia para este sal na edição mais recente deste compêndio.

### 3.3.1 Aspecto

O diclofenaco de sódio é um pó cristalino, branco a levemente amarelado, pouco higroscópico.

### 3.3.2 Solubilidade

O diclofenaco de sódio é levemente solúvel em água purificada, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona e praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno.

### 3.3.3 Identificação

O ensaio de identificação foi dividido em teste A e teste B.

Teste A: foram dissolvidos 0,2 g da amostra em 50 mL de metanol e adicionado a esses 1 mL de ácido nítrico.

A solução da amostra deveria apresentar coloração vermelha.

Teste B: foram dissolvidos 60 mg da amostra em 0,5 mL de metanol e adicionados a esse 0,5 mL de água purificada. A solução deveria responder à reação do íon sódio seguinte: quando acidulada, com ácido clorídrico SR, e colocada na zona redutora da chama, esta deveria adquirir cor amarela intensa.

### 3.3.4 Aspecto da solução

Foram dissolvidos 60 mg da amostra em 0,5 mL de metanol e adicionados a esse 0,5 mL de água purificada.

A solução da amostra não deveria ser, significativamente, menos límpida do que igual volume de metanol.

### 3.3.5 pH

Foi determinado em uma solução aquosa a 1% (p/V) (1,0 g da amostra em 100 mL de água purificada).

O resultado deveria estar entre 6,5 e 8.5.

### 3.3.6 Absorção da luz

Foi preparada uma solução a 5% (p/V) da amostra em metanol.

Esta deveria ser límpida a levemente amarelada com absorvância máxima de 0,05 em 440nm.

### 3.3.7 Perda por dessecação

Foi determinada em 1,0 g da amostra, em estufa entre 105 e 110 °C, durante 3 horas.

O valor máximo deveria ser de 0,5 %.

### 3.3.8 Doseamento

#### ✓ Preparo da amostra

Foram pesados 0,25 g da amostra, transferidos para um erlenmeyer e dissolvidos em 30 mL de ácido acético glacial. Após isso, a solução foi titulada com ácido perclórico 0,1M SV, determinando o ponto final por potenciometria. Cada mL do ácido perclórico equivale a 31,813 mg de diclofenaco de sódio.

Os valores encontrados deveriam estar entre 99,0% e 101,0 % de diclofenaco de sódio em relação à substância seca.

### 3.4 Preparo das formulações

Para estas etapas, de escala piloto e industrial, foram utilizados, respectivamente, os equipamentos de granulação por alto cisalhamento Granuliti 5 (figura 16, a), com capacidade para 8,7 litros e Granulit 400 + CroMill UD 8" (figura 16, b), com capacidade para 400 litros. Ambos possuem o mesmo posicionamento para o impulsor e para o triturador, sendo esta similaridade uma importante contribuição para o sucesso do escalonamento (HE; LIU; LISTER, 2005).

Figura 16: Granulador por alto cisalhamento Granuliti 5 e Granulit 400 + CroMill UD 8".



(a)



(b)

### 3.4.1 Manipulação dos lotes

Foram manipulados um lote experimental (lote: 10/A1) e dois lotes-piloto industriais (9007 3S e 9015 3S). Todos apresentam a mesma formulação, diferindo os lotes-piloto industriais apenas em questões processuais, como será descrito posteriormente. Os fabricantes das matérias-primas para a formulação de bancada e industrial também são os mesmos, bem como os lotes de fabricação.

Por questões de segredo industrial, a formulação do núcleo está descrita apenas qualitativamente, sem que sejam expostos os percentuais de cada componente. Este fato, entretanto, em nada prejudica a avaliação das informações, uma vez que o foco da dissertação está na avaliação do processo de escalonamento destas formulações. Os dados do referido lote piloto encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2: Dados dos lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S.

<b>Matérias-primas</b>	<b>Diclofenaco de sódio – 50mg</b>
	Lactose malha 200
	Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30)
	Celulose microcristalina 102
	Glicolato de amido sódico
	Dióxido de silício coloidal
	Amido de milho
	Estearato de magnésio
	Água purificada
<b>Peso médio</b>	189mg
<b>Forma farmacêutica</b>	Núcleos de comprimidos revestidos

A manipulação do lote experimental e dos lotes-piloto deu-se conforme técnica descrita abaixo, tendo como quantitativo final, para o lote experimental, 4 Kg e, para os lotes pilotos, 150 Kg. As tabelas 3, 4, 5, 6 e 7 trazem parâmetros utilizados durante o processo de granulação, para cada um dos lotes.

### Técnica de granulação

- i. As seguintes matérias-primas foram vertidas no granulador:

lactose malha 200

50% do glicolato de amido sódico

diclofenaco de sódio

amido de milho

51% do dióxido de silício coloidal

PVP K30

Tabela 3: Parâmetros do processo de granulação, mistura inicial.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>PILOTO 10/A1</b>	<b>PILOTO 9007 3S</b>	<b>PILOTO 9015 3S</b>
<b>TEMPO DE MISTURA</b>	5 MINUTOS	10 MINUTOS	10 MINUTOS
<b>VELOCIDADE MISTURADOR</b>	100 RPM	100RPM	100RPM
<b>VELOCIDADE TRITURADOR</b>	0	0	0
<b>AMPERAGEM</b>	2,36 A	15 A	14,2 A

- ii. Uma alíquota do pó para avaliação do conteúdo de umidade foi retirada e esta aferida pelo método de Karl Fischer.
- iii. A mistura foi reiniciada e em seguida e iniciou-se o processo de umectação com água purificada
- iv. Nova alíquota foi retirada e a umidade novamente aferida por Karl Fischer.
- v. O processo de mistura e granulação foi continuado por duas horas.

Tabela 4: Parâmetros do processo de granulação, umectação.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>PILOTO 10/A1</b>	<b>PILOTO 9007 3S</b>	<b>PILOTO 9015 3S</b>
<b>TEMPO DE MISTURA</b>	120 MINUTOS	120 MINUTOS	120 MINUTOS
<b>VELOCIDADE MISTURADOR</b>	100 RPM	100RPM	100RPM
<b>VELOCIDADE TRITURADOR</b>	2500RPM	2500RPM	2500RPM
<b>AMPERAGEM</b>	2,28 A	23,1 A	23,8 A

- vi. O granulado foi transferido para o granulador cônico, onde ocorreu a granulação em malha 6,0 mm.
- vii. O granulado foi transferido para a estufa de secagem, onde permaneceu por 4 horas e 40 minutos, à 50°C.
- viii. A umidade do granulado foi medida por Karl Fischer.
- ix. O granulado seco foi vertido no granulador cônico, onde ocorreu a calibração, utilizando malha 1,0 mm.
- x. Posteriormente o calibrado foi transferido para o misturador em “V” e a este foi acrescentado o restante do dióxido de silício coloidal, a celulose microcristalina 102 e o restante do glicolato de amido sódico.

Tabela 5: Parâmetros do processo de granulação, mistura seca.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>PILOTO 10/A1</b>	<b>PILOTO 9007 3S</b>	<b>PILOTO 9015 3S</b>
<b>TEMPO DE MISTURA</b>	07 MINUTOS	14 MINUTOS	07 MINUTOS
<b>VELOCIDADE MISTURADOR</b>	14 HERTZ	14 HERTZ	14 HERTZ

- xi. Por fim, foi adicionado ao misturador em “V” o estearato de magnésio, previamente tamisado em malha 1,0 mm e a mistura foi homogeneizada por 3 minutos.

Tabela 6: Parâmetros do processo de granulação, mistura final.

<b>PARÂMETROS</b>	<b>PILOTO 10/A1</b>	<b>PILOTO 9007 3S</b>	<b>PILOTO 9015 3S</b>
<b>TEMPO DE MISTURA</b>	03 MINUTOS	06 MINUTOS	03 MINUTOS
<b>VELOCIDADE MISTURADOR</b>	14 HERTZ	14 HERTZ	14 HERTZ

### 3.4.2 Compressão

A compressão ocorreu utilizando-se compressora rotativa de bancada de 10 punções, com jogo de punções de 8 mm liso duplo raio côncavo, para o lote 10/A1 e

compressora Legacy 61 punções com mesma especificação de punções para os lotes 9007 3S e 9015 3S.

A compressão foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S. Não foi possível realizar a compressão do lote 9007 3S, pois não foram atingidos os parâmetros necessários de dureza.

### 3.4.3 Revestimento

A alteração da etapa de revestimento visou a otimização do processo. A formulação já registrada possui, como polímero, o ácido metacrílico e o etilacrilato, além de diversos outros excipientes, como dióxido de titânio e corantes. Todos os componentes são acrescentados à formulação no momento do início do processo de revestimento, através de várias etapas, fato este que torna esta preparação um complicador, do ponto de vista da produtividade. Dessa forma, o intuito de otimizar esta etapa levou à escolha de três formulações de fornecedores conceituados no mercado, cuja utilização consiste de etapas de preparo mais simples e de tempo reduzido. A característica de resistência gástrica foi mantida e é comum às três propostas de formulação.

O piloto 10/A1 foi, então, encaminhado para revestimento nessas empresas, Basf – Selectchemie, ISP e Colorcon, onde foram utilizados os seguintes polímeros, respectivamente:

- Kollicoat® IR para pré-capa, (álcool polivinílico, polietilenoglicol e dióxido de silício) e Kollicoat® MAE 30DP para capa (copolímeros derivados do ácido metacrílico / acrilato de etila).
- Advantia® Preferred 200005CRO1 para pré-capa (hidroxipropilmetilcelulose; copovidona; polidextrose; polietilenoglicol; triglicerídeos de cadeia média) e Advantia® Performance 199972HA49 para capa (copolímero de ácido metacrílico / acrilato de etila, talco, trietilcitrato, dióxido de silício).
- Opadry® II 85F19193 translúcido para pré-capa (álcool polivinílico, polietilenoglicol, talco) e Acryl-Eze® vermelho 93<sup>a</sup>150001 para capa (copolímero do ácido metacrílico, talco, corante amarelo, corante vermelho,



dióxido de titânio, dióxido de silício, bicarbonato de sódio, lauril sulfato de sódio, corante azul).

O piloto 9007 3S não obteve sucesso na compressão e, por isso, teve seu processo de fabricação interrompido, não passando para as etapas posteriores.

O piloto 9015 3S foi revestido nas dependências da empresa, utilizando os polímeros Kollicoat® IR e Kollicoat® MAE 30DP, escolhidos após avaliação dos resultados dos três perfis de dissolução do lote experimental 10/A1.

Foram utilizados os seguintes parâmetros para o revestimento do lote 9015 3S, realizado no equipamento PAM-GLATT, nas dependências da Medquímica:

- Velocidade do tambor: 4 rpm para pré-capa e 10 rpm para capa.
- Temperatura do produto: 36 a 40 °C para capa e pré-capa.
- Tempo: 2 horas para pré-capa e 5 horas para capa.
- Velocidade da bomba peristáltica: 40 rpm para pré-capa e 50 rpm para capa.
- Pressão da agulha: 4 Kg/cm<sup>2</sup> para capa e pré-capa.
- Pressão do leque: 2 Kg/cm<sup>2</sup> para capa e pré-capa.

### 3.5 Avaliação do granulado

#### 3.5.1 Avaliação morfológica do granulado

O granulado foi avaliado por microscopia ótica em aumento de 10 e 40 x. Neste teste foi feita a comparação morfológica dos grânulos obtidos em escala piloto e industrial.

Foi preparada lâmina contendo pequena quantidade de material, retirado do granulador após término da etapa de granulação.

### 3.5.2 Determinação de densidade aparente e compactada

As densidades aparentes dos granulados obtidos em escala piloto e industrial foram determinadas através da introdução de uma massa conhecida (suficiente para ocupar 50% do volume da proveta) em uma proveta graduada; o volume ocupado pelo pó foi então registrado e a densidade calculada através da seguinte equação:

Equação 1: Cálculo da densidade

$$D = \frac{m}{v}$$

onde:

D= densidade em g/mL

m= massa da amostra (em g)

v= volume ocupado pela amostra (em mL)

As densidades compactadas dos granulados foram calculadas segundo a Farmacopeia Americana (USP, 2011), utilizando equipamento *Tap Density Tester* Erweka, submetendo as amostras a 500 batidas e registrando o volume após esta compactação; em seguida foram realizadas mais 750 batidas e verificados os volumes ocupados pelo pó.

O resultado foi calculado pela equação:

Equação 2: Cálculo da densidade compactada

$$D_c = \frac{m}{V_f}$$

onde:

D<sub>c</sub> = densidade compactada.

m = massa em gramas de pó ou granulado submetido ao teste.

V<sub>f</sub> = volume em mL, ocupado pela amostra, nas provetas, após o teste.

### 3.5.3 Índice de compressibilidade e razão de Hausner

O índice de compressibilidade representa a tendência que um determinado pó apresenta para se compactar. Para o cálculo fazem-se necessários os valores de densidade aparente e compactada, de acordo com a equação a seguir:

Equação 3: Índice de compressibilidade

$$IC(\%) = \frac{100 \times (V_0 - V_f)}{V_0}$$

onde:

IC: índice de compressibilidade

$V_0$ : volume aparente antes da compactação

$V_f$ : volume aparente após a compactação

A razão de Hausner foi calculada de acordo com a seguinte equação:

Equação 4: Razão de Hausner

$$RH = \frac{V_0}{V_f}$$

onde:

RH: razão de Hausner

$V_0$ : volume aparente antes da compactação

$V_f$ : volume aparente após a compactação

### 3.5.4 Distribuição granulométrica

A distribuição granulométrica foi realizada utilizando um agitador de tamises. O ensaio foi realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011). Foram pesados cerca de 25 g de amostra e esta transferidas para o tamis superior, distribuindo uniformemente o pó. O conjunto foi tampado e a vibração do

aparelho acionada, por cerca de 15 minutos. Após o término deste tempo, utilizando um pincel adequado, foi removida toda a amostra retida na superfície superior de cada malha para um papel impermeável, e este pesado. Também foi pesado o pó retido no coletor.

Foi calculado o percentual retido em cada tamis, utilizando o seguinte cálculo:

Equação 5: Cálculo da distribuição granulométrica

$$\% \text{ retida pelo tamis} = \frac{P1}{P2} \times 100$$

onde:

P1 = Peso da amostra retida em cada tamis (em gramas);

P2 = Soma dos pesos retidos em cada tamis e no coletor  
(em gramas);

100 = Fator de porcentagem.

### 3.5.5 Determinação do ângulo de repouso.

O ângulo de repouso indica uma relação da fricção entre as partículas ou a resistência ao movimento que as partículas apresentam (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

Os granulados foram avaliados utilizando-se o equipamento para determinação do ângulo de repouso e fluxo através de orifícios *Granulate Flow tester*, da Erweka. O equipamento possibilita discriminar os perfis de fluidez das amostras.

### 3.5.6 Umidade do granulado

Foi avaliado o teor de água do granulado durante e após o término da etapa de granulação, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que preconiza técnica baseada na reação quantitativa da água com solução reagente de Karl Fischer, utilizando equipamento específico para tal (FB, 2011).

## 3.6 Avaliação dos comprimidos

Todos os ensaios descritos nos Capítulos Gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011) foram realizados de acordo com este compêndio. Os ensaios específicos para o produto acabado diclofenaco de sódio comprimido revestido foram realizados de acordo com a Farmacopeia Americana 36ª edição (USP, 2013).

### 3.6.1 Avaliação da produtividade

Foram avaliadas as velocidades máximas passíveis de serem empregadas nas compressoras utilizadas, para os lotes 10/A1 e 9015 3S; para o piloto 9007 3S esse parâmetro não chegou a ser avaliado, pois a compressão foi interrompida. Também foi avaliada a produtividade do lote (número de comprimidos/hora).

A velocidade máxima considerada foi a maior velocidade possível de ser empregada, na qual os parâmetros a serem seguidos (peso-médio, dureza e friabilidade) estivessem dentro das faixas exigidas.

### **3.6.2** Determinação do peso médio

Esta análise foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

A determinação de peso é utilizada para verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso. Esta análise foi realizada segundo procedimento da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011).

Após os ajustes das compressoras para que os comprimidos atingissem o peso especificado, foi realizado o ensaio, onde foram pesados, individualmente, 20 comprimidos, calculada a média e verificada a variação individual em relação ao valor médio encontrado. No decorrer dos processos de compressão, como controle em processo e em intervalos de 30 em 30 minutos, o ensaio foi realizado sendo analisada a variação entre o peso encontrado para as amostras e o peso médio teórico desejado.

### **3.6.3** Determinação da dureza

Esta análise foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

O teste de determinação de dureza foi realizado conforme Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011). A dureza, resistência do comprimido à ruptura, foi determinada em 10 comprimidos e medida em kgf, sendo este ensaio utilizado como critério de liberação do processo de compressão. Após o início do referido processo, o ensaio foi realizado, de 30 em 30 minutos, nas mesmas condições, como forma de controle da etapa de compressão.

### **3.6.4** Determinação da friabilidade

Esta análise foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

O ensaio foi executado em friabilômetro modelo Nova Ética, conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011). A friabilidade foi avaliada em 20 comprimidos submetidos a 100 rotações, previamente pesados. Após este procedimento os mesmos foram pesados novamente, calculando-se o percentual de perda através da diferença entre as massas. Este ensaio foi realizado como critério para liberação da etapa de compressão e, durante todo o processo, como controle, de 60 em 60 minutos.

### **3.6.5 Desintegração**

Esta análise foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

O ensaio foi realizado segundo Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011), para comprimidos com revestimento entérico. A primeira parte do ensaio se deu colocando-se no aparelho seis unidades farmacopeicas, uma por cuba, utilizando ácido clorídrico 0,1M, mantido a  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ , como líquido de imersão, por 60 minutos. Ao final do teste, nenhuma unidade poderia ter sinais de desintegração. Na segunda etapa, às cubas com os comprimidos, foi adicionado o disco e novamente acionado o aparelho, utilizando-se solução tampão fosfato pH 6,8, mantido a  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ , como líquido de imersão. Após 45 minutos, o equipamento foi desligado e para que a análise estivesse aprovada, todos os comprimidos deveriam estar desintegrados.

### **3.6.6 Doseamento**

O ensaio foi realizado segundo Farmacopeia Americana trigésima sexta edição (USP, 2013), utilizando cromatografia a líquido de alta eficiência, para os lotes 10/A1 e 9015 3S. Não foi utilizada como referência a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011) por não haver neste compêndio metodologia para este medicamento.

✓ Preparo da solução padrão

Foram pesados, exatamente, 75 mg do padrão secundário de diclofenaco de sódio e transferidos para uma balão volumétrico de 100 mL e, logo em seguida, a este balão foi adicionado 70 mL de solução diluente. O balão foi levado ao banho de ultrassom por 5 minutos e em seguida esfriou em temperatura ambiente. O volume foi completado com solução diluente e a solução final homogeneizada manualmente. Foi realizada injeção utilizando unidade filtrante com membrana de porosidade de 0,45  $\mu\text{m}$ . A concentração final foi de 750,0  $\mu\text{g/mL}$  de diclofenaco sódico.

✓ Solução amostra

Foram pesados 20 comprimidos revestidos de diclofenaco de sódio e transferidos para um gral de porcelana onde, com o auxílio de um pistilo, foram triturados até a obtenção de um pó fino. Este foi pesado de forma a equivaler a 75,0 mg de diclofenaco sódico e transferido para um balão volumétrico de 100 mL; foram adicionados cerca de 70 mL de solução diluente, em mesa agitadora até a desintegração dos comprimidos e o balão resfriado à temperatura ambiente. O volume foi completado e a solução homogeneizada manualmente. Foi realizada injeção utilizando unidade filtrante com membrana de porosidade de 0,45  $\mu\text{m}$ . A concentração final deveria ser de 750,0  $\mu\text{g/mL}$  de diclofenaco sódico.

✓ Solução de ftalato de dietila

Foram pesados exatamente 0,9 mL de ftalato de dietila (equivalente a 1008,0 mg) e transferido para balão volumétrico de 100 mL, onde foram adicionados cerca de 70 mL de solução diluente e, posteriormente, homogeneizados manualmente. O volume foi completado com a solução diluente e homogeneizado manualmente. Foram transferidos, volumetricamente, 2,0 mL da solução acima para balão volumétrico de 100 mL, e o volume completado com solução diluente e, logo após, homogeneizado manualmente. A concentração final foi de 201,6  $\mu\text{g/mL}$  de ftalato de dietila.



✓ Solução de adequabilidade do sistema

Foram pesados, exatamente, cerca de 75 mg de padrão secundário de diclofenaco de sódio para balão volumétrico de 100 mL. Foram adicionados cerca de 70 mL de solução diluente e o balão deixado em banho de ultrassom por 5 minutos. Foram transferidos, volumetricamente, 10,0 mL da solução de ftalato de dietila e 10,0 mL da solução de composto relacionado A de diclofenaco e o volume completado com a solução diluente e, a seguir, foi realizada a homogeneização manual. As concentrações finais foram de 20,2 µg/mL de ftalato de dietila, 7,5 µg/mL do composto relacionado A de diclofenaco e 750,0 µg/mL de diclofenaco sódico.

✓ Solução diluente

Mistura de metanol UV/ HPLC e água purificada (7:3).

✓ Solução A

Foi preparada uma mistura na proporção de (1:1) de ácido fosfórico 0,01M e fosfato de sódio monobásico monoidratado 0,01M.

✓ Ácido fosfórico 0,01M

Foi transferido 0,57 mL de ácido fosfórico PA para balão volumétrico de 1000 mL e diluído para 1000 mL com água purificada.

✓ Fosfato de sódio monobásico monoidratado 0,01M:

Foi pesado, exatamente, cerca de 1,38 g de fosfato de sódio monobásico monoidratado PA e transferido para balão volumétrico de 1000 mL e diluído para 1000 mL com água purificada.

✓ Fase móvel

Foi preparada uma mistura de metanol UV/HPLC e solução A (7:3).

O teste foi realizado nas seguintes condições:

#### Condições cromatográficas para realização do teste

- Coluna: C8, 250 mm x 4,6 mm, 5  $\mu$ m.
- Temperatura: use forno de coluna com temperatura de  $(28 \pm 2)^\circ\text{C}$ .
- Detector: 254 nm.
- Fluxo: 1,0 mL/min.
- Volume de injeção: 10  $\mu$ L.

### 3.6.7 Impurezas Orgânicas

A análise foi realizada em paralelo com o ensaio de doseamento, visto a metodologia compendial (USP, 2013) utilizar as mesmas condições cromatográficas, bem como a mesma solução diluente, solução de adequabilidade do sistema, fase móvel e solução amostra.

#### ✓ Preparo da solução padrão

Foram pesados, exatamente, cerca de 16 mg do padrão primário de [n-(2,6-diclorofenil)indolin-2-ona] (composto relacionado A de diclofenaco de sódio) para balão volumétrico de 20 mL, adicionados 14 mL de metanol UV/HPLC e a mistura homogeneizada manualmente até a completa dissolução. O volume foi completado com o mesmo solvente e foi feita uma nova homogeneização

Foram pipetados e transferidos, volumetricamente, 1,0 mL da solução anterior para um balão volumétrico de 10 mL, completado o volume com solução diluente e homogeneizado manualmente. Dessa solução, foi tomado 1,0 mL e transferido para balão volumétrico de 20 mL, completado com solução diluente e homogeneizado.

Foi realizada injeção utilizando unidade filtrante PVDF com membrana de porosidade de 0,45  $\mu$ m.

A concentração final do composto relacionado A de diclofenaco é 4  $\mu$ g/mL.

As especificações a serem cumpridas são:

- No máximo 0,5% de composto relacionado A de diclofenaco;
- No máximo 1,0 % de qualquer outra impureza individual;
- No máximo de 1,5% da soma de todas as impurezas presentes, incluindo composto relacionado A de diclofenaco.

### 3.6.8 Uniformidade de doses unitárias

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011), a metodologia uniformidade de conteúdo se aplica a comprimidos simples, comprimidos revestidos, cápsulas duras, com qualquer concentração de ativo, sendo utilizada a metodologia de variação de peso para todas as formas farmacêuticas citadas, desde que estas possuam mais de 25 mg de ativo ou que este corresponda a mais de 25% da formulação. Na formulação estudada, tem-se 50 mg de ativo.

Na análise de variação de peso a quantidade de fármaco por unidade é determinada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais. Foram avaliadas 30 unidades de cada lote e estas pesadas individualmente. O peso individual foi relacionado com o valor obtido na análise de doseamento e o resultado calculado a partir desta correlação.

### 3.6.9 Dissolução

Esta análise foi realizada para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

As tabelas 7 e 8 descrevem as condições para realização do teste de dissolução fase ácida e básica, respectivamente.

Tabela 7: Condições para teste de dissolução – fase ácida

<b>DISSOLUÇÃO FASE ÁCIDA</b>	
MEIO	Ácido clorídrico 0,1 N
VOLUME UTILIZADO	900 mL
APARATO	2 (pá) (revestida de teflon)
TEMPO	2 h (120 minutos)
VELOCIDADE DE AGITAÇÃO	50 rpm
TEMPERATURA	(37,0 ± 0,5)°C
LEITURA	276 nm
ESPECIFICAÇÕES	Máximo de 10% do valor rotulado
DISTÂNCIA DO APARATO	(25 ± 2)mm

✓ Preparo da solução padrão

Foram pesados, exatamente, cerca de 68,0 mg do padrão secundário de diclofenaco sódico e transferidos para um balão volumétrico de 100 mL, onde foram adicionados 10,0 mL de hidróxido de sódio 0,1N. A solução foi agitada manualmente até completa solubilização. O volume foi completado com água purificada e, novamente, a solução homogeneizada manualmente. Foi realizada a filtração em papel de filtro quantitativo, desprezando-se os primeiros 10 mL. Foram transferidos, volumetricamente, 2,0 mL desta para um balão volumétrico de 100 mL. Foi completado o volume com solução diluente e realizada a homogeneização manual. A concentração final foi de 13,6 µg/mL de diclofenaco sódico.

✓ Preparo da solução amostra

Após o término do tempo de dissolução das amostras referentes aos lotes 10/A1 e 90153S, foram retirados os comprimidos do interior da cuba e estes transferidos, imediatamente, para outro dissolutor e submetidos ao ensaio da etapa básica.

Foram adicionados, em cada cuba da fase ácida, 20 mL de hidróxido de sódio 5M, abaixados os aparatos e a solução homogeneizada durante 5 minutos. Foram pipetados 20 mL do meio de dissolução e filtrados em papel de filtro quantitativo desprezando os primeiros 10 mL.

As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de UV – VIS, em 276 nm, utilizando como “branco” a solução diluente.

✓ Preparo da solução diluente

Foi misturado ácido clorídrico 0,1M e hidróxido de sódio 5M na proporção 900:20 (V/V).

Tabela 8: Condições para teste de dissolução – fase básica

FASE BÁSICA	
MEIO	Tampão fosfato pH 6,8
VOL. UTILIZADO	900 mL
APARATO	2 (pá)
TEMPO	45 minutos
VELOCIDADE DE AGITAÇÃO	50 rpm
TEMPERATURA	(37,0 ± 0,5)°C
LEITURA	276 nm
ESPECIFICAÇÕES	Mínimo de 80% do valor rotulado (Q = 75%)
DISTÂNCIA DO APARATO	(25 ± 2) mm

✓ Preparo da solução padrão

Foram pesados, exatamente, cerca de 68,0 mg do padrão secundário de diclofenaco sódico e transferidos para um balão volumétrico de 100 mL, onde foram adicionados 10,0 mL de hidróxido de sódio 0,1N. A solução foi agitada manualmente até a completa solubilização. O volume foi completado com água purificada e, novamente, a solução homogeneizada manualmente. Foi realizada a filtração em papel de filtro quantitativo, desprezando-se os primeiros 10 mL. Foram transferidos, volumetricamente, 3,0 mL do filtrado para um balão volumétrico de 100 mL. Foi completado o volume com meio de dissolução (tampão fosfato pH 6,8) e realizada a homogeneização manual. A concentração final foi de 20,4 µg/mL de diclofenaco sódico.

✓ Preparo da solução amostra

Após o término do tempo de dissolução, foram pipetados 30 mL do meio de dissolução e filtrados em papel de filtro quantitativo desprezando os primeiros 10 mL. Foram transferidos, volumetricamente, 9,0 mL do filtrado para balão volumétrico de 25 mL. O volume foi completado com meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8 e o balão homogeneizado manualmente.

As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de UV – VIS, em 276 nm, utilizando como “branco” tampão fosfato pH 6,8.

✓ Preparo da solução A

Foram pesados, exatamente, cerca de 76g de fosfato de sódio tribásico dodeca-hidratado para balão volumétrico de 1000 mL, adicionados 800 mL de água purificada, levado ao ultrassom até completa dissolução e, posteriormente, o volume completado com o mesmo solvente e o balão homogeneizado manualmente.

✓ Preparo da solução tampão fosfato pH 6,8

Solução A e ácido clorídrico 0,1 N (1:3).

### **3.6.10 Perfil de dissolução e Equivalência Farmacêutica**

Foram comparados os perfis de dissolução dos três lotes experimentais gerados a partir do revestimento, em três polímeros diferentes, do lote 10/A1 com dois lotes do medicamento de referência, nas dependências da Medquímica, a fim de se comparar as três formulações com o referido medicamento referência, e assim determinar qual delas se assemelhava mais ao mesmo.

Os testes foram realizados utilizando-se os critérios da RDC 31/2010, que preconiza que, para formas farmacêuticas de liberação retardada, caso estudado neste trabalho, deve ser realizada dissolução em meio HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguida de dissolução em meio tampão. Após o momento em que se coloca o medicamento no meio tampão, a coleta de amostra deve ser representativa do processo de dissolução até que ambos os medicamentos apresentem dissolução de 80% da substância ativa ou o platô seja alcançado (BRASIL, 2010). No caso do estudo realizado, as coletas se deram nos intervalos de 5, 11, 15, 30 e 45 minutos.

O método empregado é o método “modelo independente simples”, que emprega um fator de diferença (F1) e um fator de semelhança (F2), sendo que para uma análise satisfatória e que indique equivalência, F1 deve ser menor que 15 e F2 maior que 50. De acordo com a RDC 31/2010, os perfis de dissolução comparativos podem ser avaliados apenas utilizando-se o de F2, que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (BRASIL, 2010).

Para F1, o erro é zero quando os perfis entre os medicamentos são idênticos e aumentam, proporcionalmente, com a diferença entre eles. Para F2, o resultado é 100, quando as curvas são idênticas, e diminui, podendo chegar a zero, conforme aumenta a diferença entre os perfis (MOORE; FLANNER, 1996).

Equação 6: Cálculo de F1

$$F1 = \left( \frac{\sum_{t=1}^n [RT - Tt]}{\sum_{t=1}^n RT} \right) \times 100$$

Equação 7: Cálculo de F2

$$F2 = 50 \times \log \left( \frac{100}{1 + \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2}{n}} \right)$$

onde:

n = número de tempos de coleta

Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o Medicamento de Referência

Tt = valor de porcentagem dissolvida do Medicamento Teste, no tempo t.

A partir dos resultados obtidos com o estudo dos perfis encontrados para as três formulações de revestimento distintos do lote experimental 10/A1, pôde-se determinar qual destas conferia comportamento mais próximo ao medicamento referência e, deste ponto, definiu-se a formulação de revestimento a ser utilizada no lote piloto 9015 3S.

Foi realizado estudo de equivalência farmacêutica em centro credenciado à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde, para o lote 9015 3S, de acordo com o preconizado pela legislação (BRASIL, 2010).

No centro credenciado contratado foram comparados o lote do medicamento teste 9015 3S e o lote do medicamento de referência SA Z0156.

Os ensaios seguiram a Farmacopeia Americana (USP, 2013), a Farmacopeia Brasileira quinta edição (FB, 2011) e a RDC 31/ 2010 (BRASIL, 2010). Esses foram:

- Identificação
- Identificação sódio
- Variação de peso médio
- Desintegração
- Doseamento
- Uniformidade de conteúdo
- Dissolução
- Perfil de dissolução
- Substâncias relacionadas
- Ensaio microbiológicos.

Por serem ensaios farmacopeicos e, em sua maioria, já constarem citados neste trabalho, as técnicas não serão descritas novamente.

### **3.6.11 Análises de Bioequivalência farmacêutica**

Foi realizado, pela empresa CAEP, Centro Avançado de Estudos e Pesquisas LTDA, o estudo de Biodisponibilidade relativa/ Bioequivalência entre os medicamento teste, comprimido revestido 50 mg de diclofenaco de sódio, produzido por Medquímica Indústria Farmacêutica S.A. *versus* o medicamento de referência, comprimido revestido 50 mg de diclofenaco de sódio, em voluntários sadios de ambos os sexos.

Este estudo teve por objetivo avaliar comparativamente a biodisponibilidade de dois produtos contendo diclofenaco de sódio 50 mg a fim de determinar se são equivalentes. A biodisponibilidade comparada de cada princípio ativo das formulações após a administração oral foi avaliada com base em comparações estatísticas dos parâmetros farmacocinéticos relevantes, através de dados da concentração do fármaco na corrente sanguínea. A Tabela 9 traz as características e condições em que o estudo foi conduzido.



Tabela 9: Características e condições utilizadas para realização da verificação da bioequivalência entre os medicamentos teste e de referência.

<b>Desenho do estudo</b>	Estudo aberto, aleatorizado, cruzado, com duas administrações, dois períodos (duas sequências), balanceado, dose única por via oral.	
<b>População do estudo</b>	População inicial: 60 voluntários sadios	30 do sexo feminino 30 do sexo masculino
	População final: 58* voluntários sadios	30 do sexo feminino 28 do sexo masculino
<b>Medicamentos</b>	Teste: diclofenaco de sódio 50 mg Lote: 9015 3S Fabricação: 10/2013 Validade: 10/2015  Referência: diclofenaco de sódio 50 mg Lote: Z0146 Fabricação: 04/2013 Validade: 12/2013	
<b>Tratamento do estudo</b>	Os voluntários foram aleatoriamente designados a uma sequência de tratamento (T/R ou R/T, T=Teste e R=Referência)	
<b>Período de internação</b>	Aproximadamente 26:00h	
<b>Período de <i>Wash-out</i></b>	7 dias	
<b>Volume de sangue por amostra</b>	22,5 mL para pool e 7,5 mL para coletas individuais	
<b>Tempos de coleta</b>	-01:00h, 00:20h, 00:40h; 01:20h; 01:14; 02:00h; 02:20h; 02:40h; 03:00; 03:20; 03:40; 04:00; 04:30; 05:00; 05:30; 06:00; 08:00; 10:00; 12:00.	
<b>Volume total de sangue coletado por voluntário</b>	395 mL (Incluso volume necessário para realização dos exames laboratoriais)	

\*dois voluntários masculinos foram término prematuro (*drop out*), mas o fato não prejudicou o estudo pois a legislação aceita tais eventos, desde que estes não superem a 5% do número de voluntários (BRASIL, 2006).

✓ Delineamento resumido da etapa clínica:

Confinados em unidade de internação, os voluntários receberam em cada período de internação 1 (um) comprimido de diclofenaco de sódio 50 mg de uma das formulações discriminadas, por via oral e em dose única, com um copo de água mineral sem gás (200 mL). O estudo completou dois períodos de internação de, aproximadamente, 26h, sendo que estes períodos obedeceram a intervalo mínimo de 7 vezes a meia-vida do fármaco (período de *wash-out*) que correspondeu a 7 dias.

✓ Resumo da etapa analítica

Para análise do DS em plasma (com o anticoagulante EDTA) foram utilizadas extração por precipitação e análise por cromatografia líquida de alta performance em fase reversa, com detecção por espectrometria de massas.

O parâmetro de detecção empregado foi a razão  $m/z$  entre os íons precursor e produto e o parâmetro de quantificação foi a área sob o pico do cromatograma identificado no tempo de retenção, operando em modo de Monitoramento de Reações Múltiplas (MRM).

As concentrações do fármaco nas amostras dos participantes da pesquisa foram obtidas através da interpolação na curva de calibração. A faixa de linearidade utilizada foi de 5,000 a 2000,000 mg/mL.

✓ Resumo da etapa estatística

As análises estatísticas foram conduzidas baseadas nos seguintes parâmetros farmacocinéticos: concentração máxima observada ( $C_{máx}$ ), área sob a curva do primeiro momento até o tempo  $t$  ( $ASC_{0-t}$ ), área sob a curva de 0 a infinito ( $ASC_{0-\infty}$ ). Foi utilizado na análise o planejamento de blocos aleatorizados modificados (*crossover 2X*), no qual cada bloco recebeu mais de uma formulação de um mesmo fármaco em períodos diferentes.

Foi empregada análise de variância (ANOVA) apropriada para o modelo de dois períodos cruzados, sob os dados de ASC e  $C_{máx}$  transformados logaritmicamente, a qual levou em conta em seu modelo os efeitos de sequencia, voluntário dentro da sequencia, tratamento e período.

Foram calculados os pontos paramétricos e estimativas dos intervalos da razão T/R (formulação Teste / formulação Referência) para valores ASC e  $C_{máx}$ . A biodisponibilidade relativa da formulação Teste *versus* Referência foi avaliada pelas razões das médias geométricas.

Foi construído um intervalo de confiança (IC) de 90% para a diferença das médias dos dados transformados dos medicamentos Teste e Referência, para os parâmetros ASC e  $C_{máx}$ . O antilogaritmo do IC obtido constitui o IC de 90% para razão das médias geométricas dos parâmetros:  $ASC_{0-t}$  Teste /  $ASC_{0-t}$  Referência,  $ASC_{0-\infty}$  Teste /  $ASC_{0-\infty}$  Referência e  $C_{máx}$  Teste /  $C_{máx}$  Referência

A construção deste IC foi baseada no quadrado médio residual da ANOVA. Dois medicamentos serão considerados bioequivalentes se os valores extremos do intervalo de confiança de 90% da razão das médias geométricas forem maiores que 80% e menores que 125%.

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* WinNonlin™ versão 5.3, Microsoft Excel versão 2007 e Microsoft World versão 2007.

### 3.6.12 Estudo de estabilidade

Foram iniciados os estudos de estabilidade acelerada e de longa duração para o lote 9015 3S. Estes tem por objetivo acelerar a degradação química ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento e verificar as características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para avaliar efeitos químicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte, além de estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento (BRASIL, 2005).

#### ➤ Estudo de estabilidade de longa duração

Este estudo será conduzido por 24 meses, com frequência de análises de 0, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses. Para o lote 9015 3S, foram concluídas as análises tempo 0 e 3 meses.

Foram realizados os ensaios de doseamento, quantificação de produtos de degradação, dureza e dissolução.

Os estudos estão sendo conduzidos em temperatura de  $30 \pm 2$  °C e umidade de  $75 \pm 5$  % UR.

➤ Estudo de estabilidade acelerada

Este estudo será conduzido por seis meses com frequência de análises de 0, 3 e 6 meses. Para o lote 9015 3S foram realizadas as análises tempo 0. Os ensaios de 3 meses ainda estão em andamento.

Os estudos estão sendo conduzidos em temperatura de  $40 \pm 2$  °C e umidade  $75 \pm 5\%$  UR.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

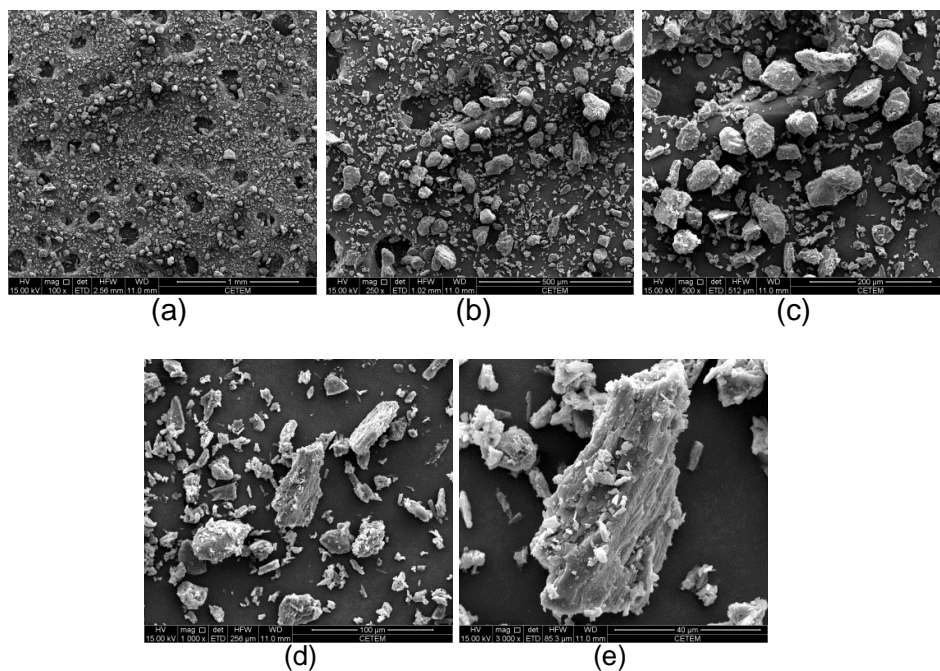
### 4.1 Caracterização do insumo farmacêutico ativo diclofenaco de sódio

#### 4.1.1 Avaliação morfológica dos cristais

De acordo com a literatura, o DS cristaliza-se na forma anidra a partir de solventes orgânicos e forma hidratos quando sintetizado a partir de água. As duas formas têm diferentes estruturas cristalinas e estas diferenças podem ser visualizadas utilizando-se a microscopia eletrônica de varredura (MEV) (LEDWIDGE et al., 1996). As partículas obtidas a partir do solvente orgânico apresentam formas cúbicas com faces lisas e as obtidas à partir da água, formas mais irregulares. Estas descrições não são facilmente visualizadas, na maioria das vezes (FINI et al., 1999)

Foram obtidas imagens com aumentos de 100, 250, 500, 1000 e 3000 vezes, como mostra a Figura 17.

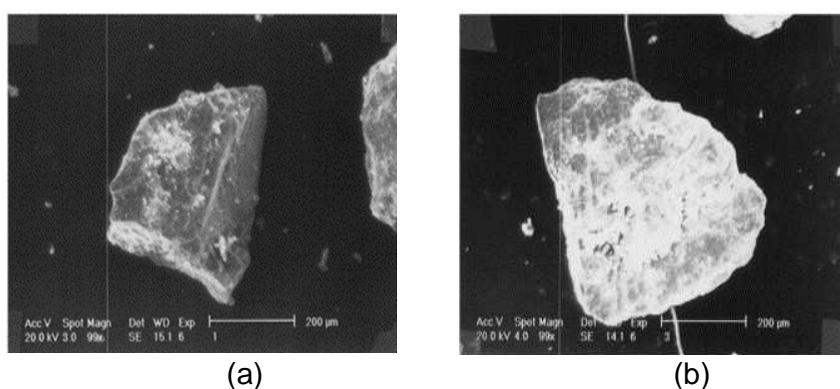
Figura 17: Microscopia eletrônica de amostras de diclofenaco de sódio, nos aumentos de 100 (a), 250 (b), 500 (c), 1000 (d) e 3000 (e) vezes:



É possível verificar uma certa homogeneidade na granulometria, principalmente nas figura b e c. As figuras d e e focam o cristal em si, onde podemos perceber variações e descamações aparentes na superfície destes.

A literatura relata que a forma anidra do DS apresenta superfície mais lisa do que a forma hidratada. A figura 18 traz imagens de MEV da forma hidratada (a) e anidra (b), retirada da literatura (FINI *et al.*, 1999), para fins de comparação.

Figura 18: Imagem de MEV no aumento de 300x do DS hidratado (a) e anidro (b) (FINI *et al.*, 1999).



Apenas pela verificação morfológica não seria possível concluir que se tratava da forma anidra ou hidratada; sabe-se, como dito anteriormente, que a primeira apresenta superfície mais lisa do que a segunda (FINI *et al.*, 1999, 2001, 2005), mas, analisando a figura 18, referente a uma amostra sabidamente originária de DS hidratado e anidro, pode-se perceber que, por vezes, esta comparação e avaliação se tornam bastante complicadas e de difícil percepção, existindo ainda as variáveis analíticas e as condições de estresse que a amostra pode ter sido submetida, como abrasão, como fatores potenciais de alteração da morfologia capturada.

Como um resultado, esta primeira análise de caracterização mostrou a necessidade do uso de técnicas complementares para que se obtenha respostas conclusivas na caracterização dos insumos farmacêuticos.

#### 4.1.2 Resultados das análises de calorimetria exploratória diferencial

Na análise de calorimetria exploratória diferencial a energia necessária para aquecer uma amostra e a substância referência é monitorada, ao longo de todo o teste, sendo que a capacidade térmica das amostras permanece relativamente constante, a menos que o material sofra uma alteração de fase, como recristalização ou fusão, o que fica evidenciado na avaliação do ensaio (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

As figuras 19 e 20 demonstram, respectivamente, o resultado obtido para a amostra de DS avaliada neste trabalho (amostra 1) e uma referência da literatura.

Figura 19: DSC obtido para o diclofenaco de sódio amostra 1.

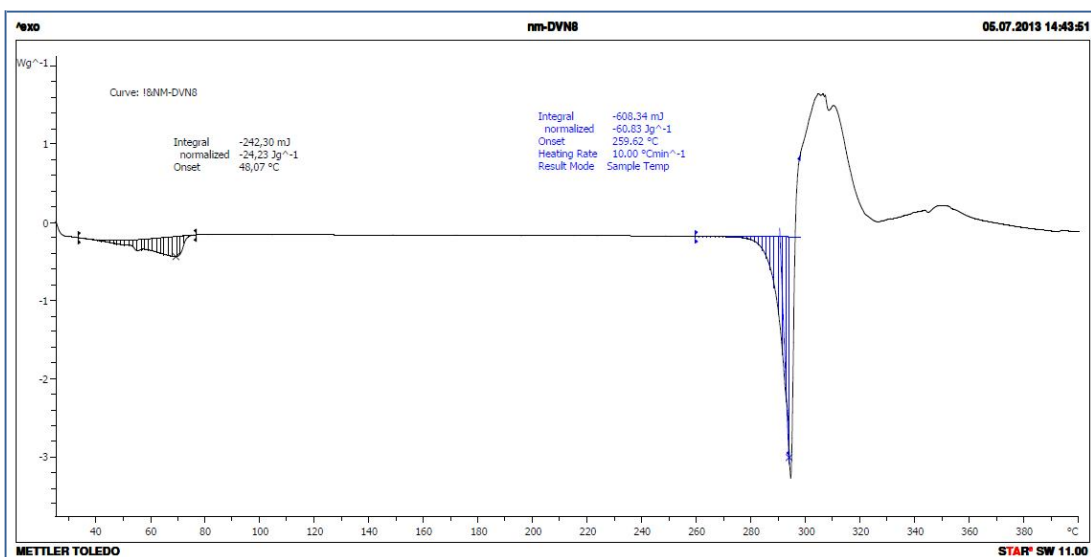
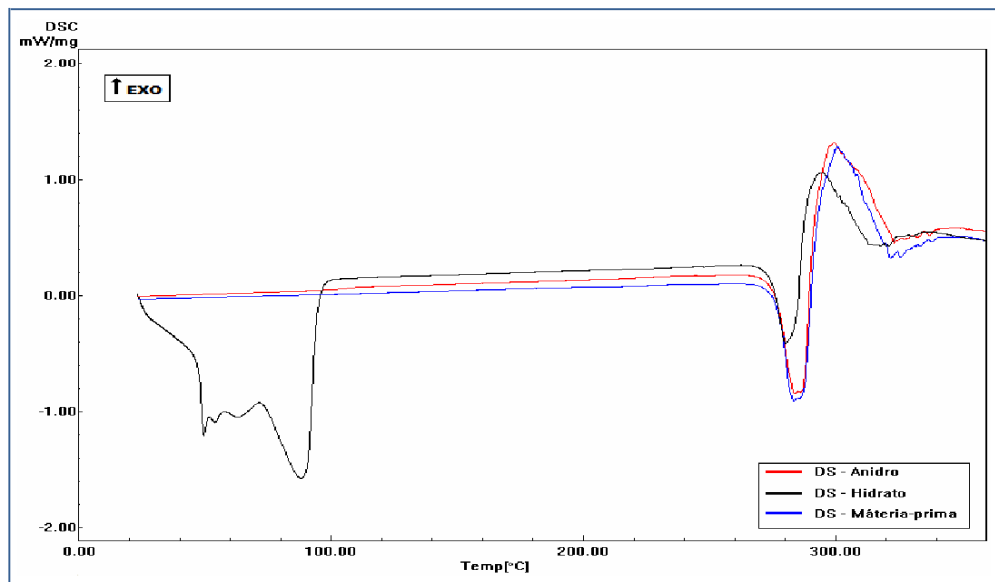


Figura 20: DSC publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro e tetraidratado. A designação matéria-prima corresponde ao objeto do estudo dos autores (AGUIAR, 2009).



A partir da comparação dos resultados com a literatura, é possível assegurar que a matéria-prima utilizada neste trabalho compreendia ao DS anidro, visto a semelhança com o comportamento gráfico do referido polimorfo descrito na figura 20, bem como pelas diferenças com a forma hidratada. É importante ressaltar que pode ser observado, na figura 19, um pequeno sinal indicando perda de água, entretanto, trata-se de água superficial e não de água de hidratação, pois caso fosse água de hidratação o sinal seria consideravelmente mais intenso, como ocorre para a forma hidratada descrita na literatura.

#### 4.1.3 Resultados da análise de termogravimetria (TGA).

As análises por termogravimetria são comumente utilizadas para auxiliar na interpretação dos resultados de outras técnicas de análise térmica, para a observação e elucidação de eventos térmicos sofridos por uma determinada amostra



(AGUIAR, 2009). As figuras 21 e 22 trazem os resultados analíticos da amostra do ativo DS avaliada neste trabalho (amostra 1) e um exemplo da literatura, respectivamente.

Figura 21: TGA obtido para a amostra do diclofenaco de sódio amostra 1.

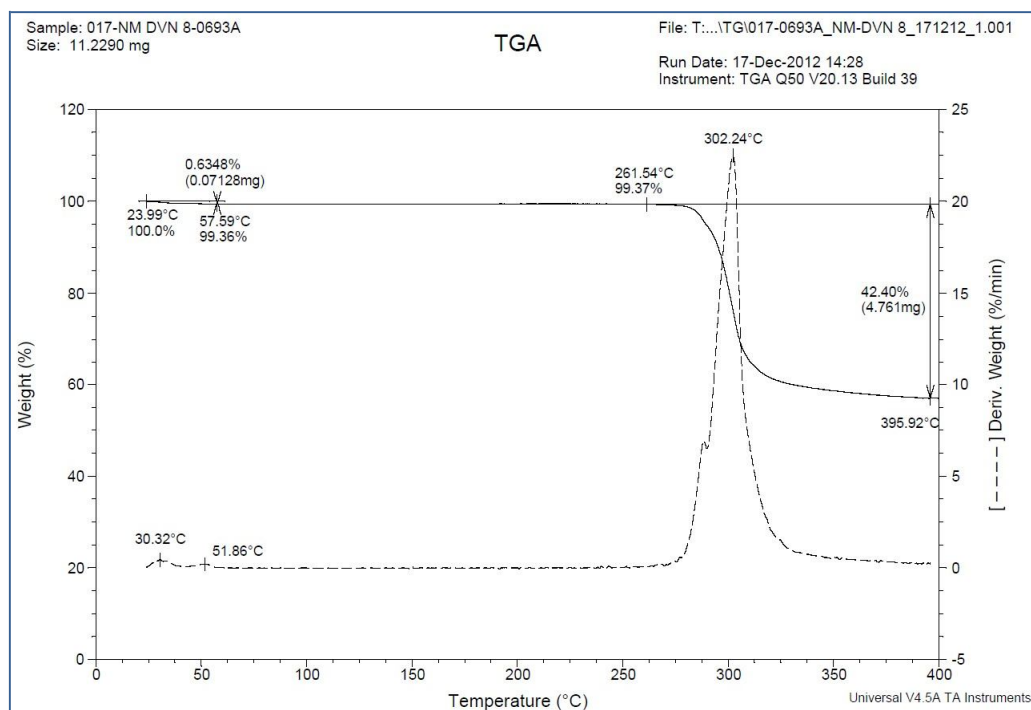
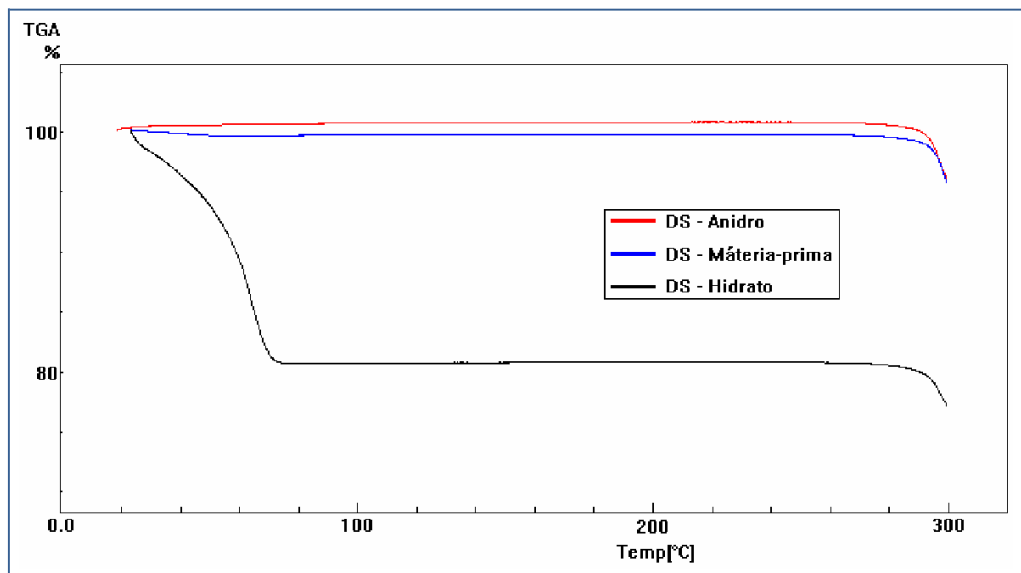


Figura 22: TGA publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro e tetraidratado. A designação matéria-prima corresponde ao objeto do estudo dos autores (AGUIAR, 2009).



Mais uma vez e ratificando o resultado de DSC, é possível verificar a semelhança entre a amostra avaliada e o comportamento do diclofenaco de sódio anidro descrito na literatura. Existe uma diferença na escala dos gráficos, mas esta não interfere na avaliação de ambos.

Também, na termogravimetria, pode-se perceber perda de água em temperatura inferior a 60°C, representando 0,63%, mas o quantitativo dessa perda, em massa, também sugere não se tratar de água de hidratação, e sim, superficial, pois caso essa água fosse água de hidratação, a porcentagem de perda de massa seria consideravelmente maior.

#### 4.1.4 Resultados das análises Infravermelho (IV)

A espectroscopia de infravermelho baseia-se nas características de cada material, quanto à absorção da luz irradiada, para caracterização de polimorfos e solvatos e é comumente utilizada para informação da ligação da água através das

informações sobre as ligações de hidrogênio no sistema (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

As figuras 23 e 24 trazem o espectro de infravermelho obtido para a amostra do ativo DS estudada (amostra 1) e os espectros de diclofenaco de sódio anidro, hidratado e triidratado descritos na literatura.

Figura 23: Espectro de infravermelho obtido para a amostra do ativo diclofenaco (amostra 1).

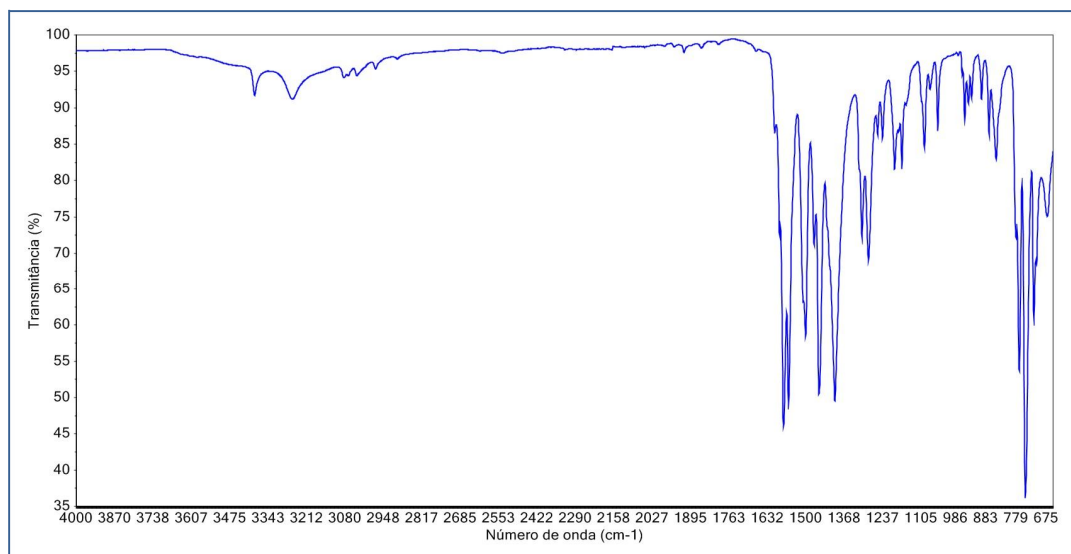
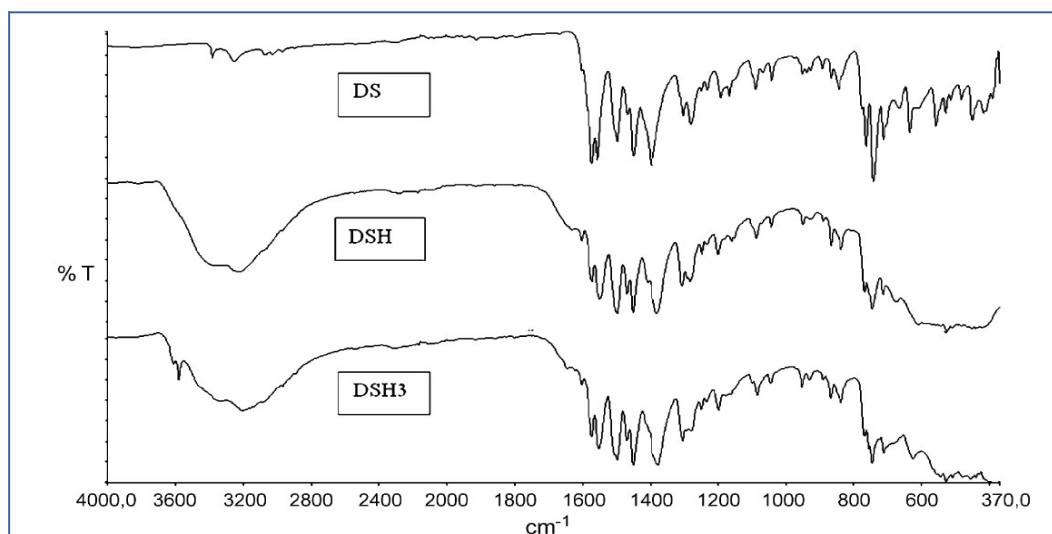


Figura 24: Espectro de infravermelho publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro (DS), diclofenaco de sódio triidratado (DSH3) e diclofenaco de sódio tetraidratado (DSH) (BARTOLOMEI, 2007).



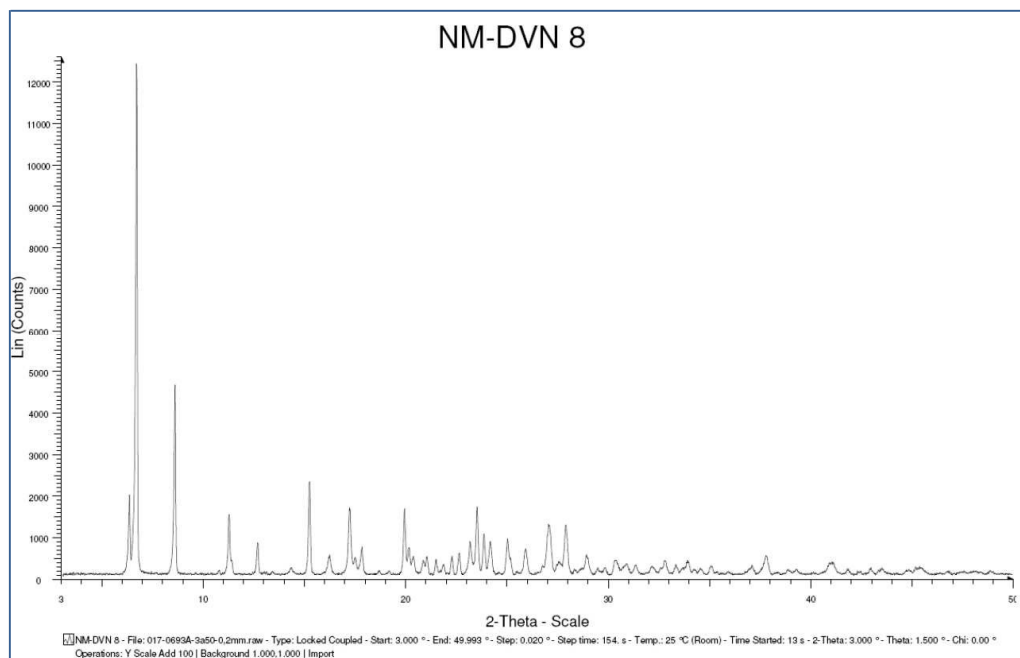
As figuras 23 e 24 demonstram grande semelhança entre os espectros da amostra avaliada e o diclofenaco de sódio anidro descrito na literatura, principalmente se avaliarmos a região entre 3600 e 2600  $\text{cm}^{-1}$ , onde a quantidade de energia transmitida oscila de forma semelhante para os exemplares hidratados e permanece pouco alterada para a forma anidra, bem como para a amostra testada. É bastante seguro, já nesse momento, afirmar que a amostra estudada é o DS anidro.

#### 4.1.5 Resultados das análises de difratometria de raios X de pó (DRXP)

No ensaio por difração de raios X, esses incidem sob uma estrutura cristalina, onde ocorre sua dispersão em todas as direções. A dispersão ocorre na mesma intensidade das distâncias interatômicas da estrutura cristalina, que pode, dessa forma, ser mensurada por (GIBSON, 2009; NIAZI, 2007).

As figuras 25, 26 e 27 trazem os difratogramas da amostra de DS avaliada neste trabalho (amostra 1) e de exemplares literários de DS anidro, pentahidratado.

Figura 25: Difratograma de raio-X obtido para o ativo diclofenaco de sódio amostra 1.



A difratometria corroborou com as análises anteriores, estando o difratômetro obtido para a amostra estudada bastante semelhante aos difratômetros para diclofenaco anidro descritos na literatura, como pode ser visto nas figuras 26 e 27, onde pode ser visto também as semelhança entre as amostras hidratadas, mesmo com diferentes graus de hidratação.

Figura 26: Difratoograma de raio-X da literatura para diclofenaco de sódio anidro e pentaidratado (AGUIAR, 2009).

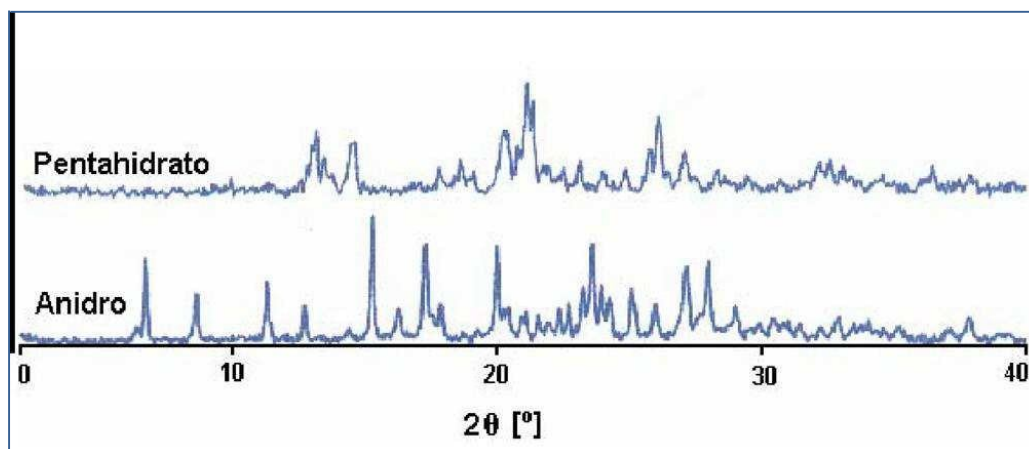
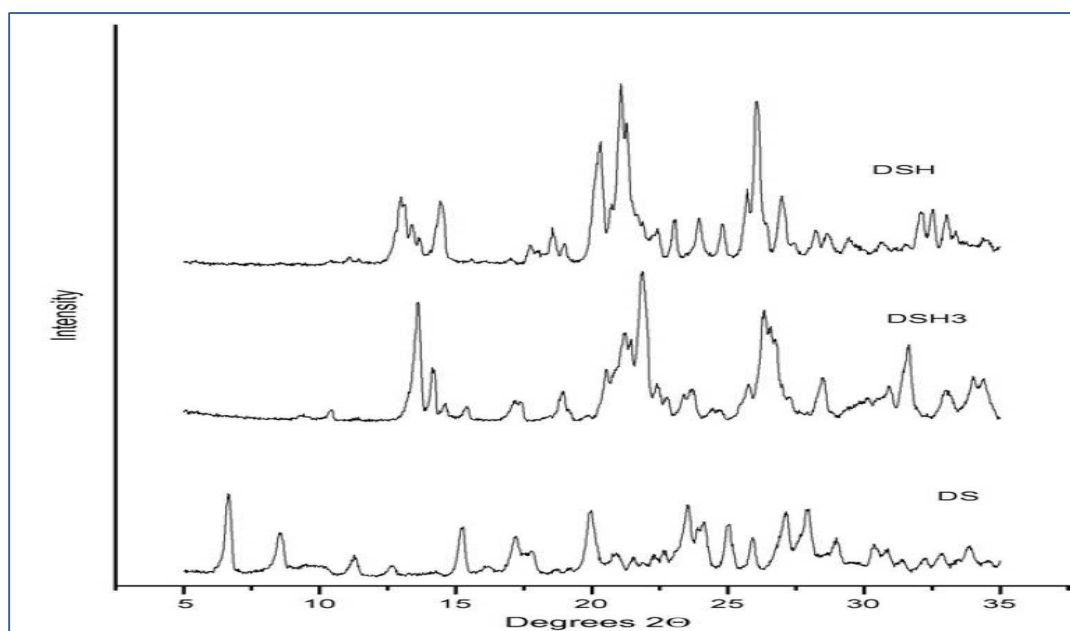


Figura 27: Difratoograma de raio-X publicado na literatura para diclofenaco de sódio anidro (DS), diclofenaco de sódio triidratado (DSH3) e diclofenaco de sódio tetraidratado (DSH) (BARTOLOME *et al.*, 2007).



Os resultados obtidos nas análises de difração de raios X, por infravermelho e térmicas (DSC e TGA) para a amostra da matéria prima diclofenaco de sódio utilizada na fabricação dos lotes experimental e pilotos deste trabalho, comparados

aos resultados descritos na literatura para os diferentes pseudo-polimorfos do diclofenaco de sódio, mostraram claramente que o material avaliado é uma estrutura cristalina, correspondente ao diclofenaco de sódio anidro, ou seja, à forma do ativo que apresenta a maior solubilidade e, por isso, a que se desejava trabalhar.

#### 4.1.6 Ensaio de dissolução por dispersão

Os ensaios de dissolução por dispersão foram realizados no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM) de Farmanguinhos, FIOCRUZ. A figura 28 traz o gráfico obtido ao final do ensaio e a tabela 10, os tempos de coleta, percentual dissolvido, desvio padrão e desvio padrão relativo.

Figura 28: Gráfico do ensaio de dissolução por dispersão para a amostra de diclofenaco de sódio matéria-prima.

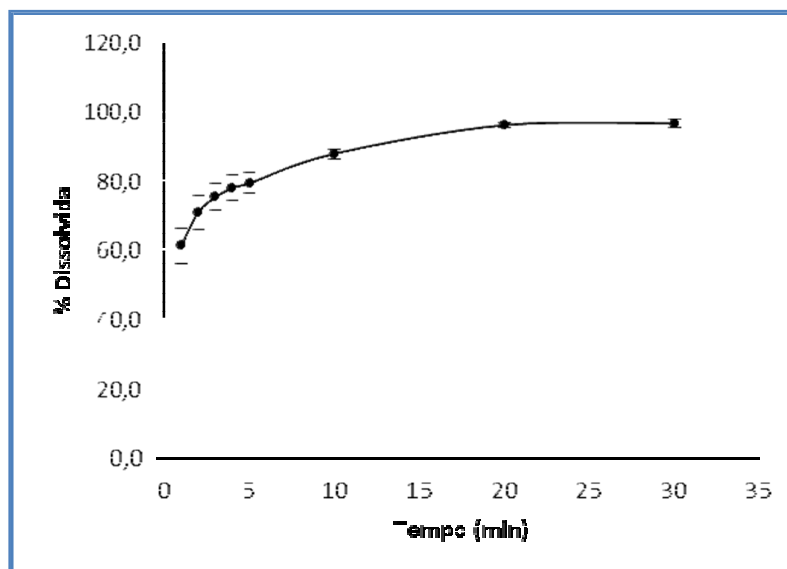


Tabela 10: Tempos de coleta, média dos percentuais dissolvidos, desvio padrão e desvio padrão relativo para o ensaio de dissolução por dispersão da matéria-prima diclofenaco de sódio.

<b>Tempo (min)</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>DPR</b>
1	61,195	5,075	8,294%
2	70,850	4,870	6,873%
3	75,156	3,828	5,093%
4	77,879	3,562	4,574%
5	79,193	3,006	3,796%
10	87,650	1,392	1,588%
20	95,854	0,722	0,753%
30	96,315	1,174	1,219%

Por tratar-se de um fármaco de baixa solubilidade e no intuito de enriquecer a discussão da dissolução por dispersão, optou-se por fazer dissolução do piloto 9015 3S, apenas com o revestimento preliminar, pré capa, a fim de compararmos o comportamento da matéria prima frente ao comportamento do comprimido após primeira etapa do revestimento. A figura 29 e a tabela 11 trazem, respectivamente, o gráfico obtido na referida análise e os valores medianos percentual dissolvido e desvio padrão relativo em função do tempo.



Figura 29: Gráfico do percentual dissolvido versus o tempo para o núcleo do piloto 9015 3S mais pré capa de revestimento.

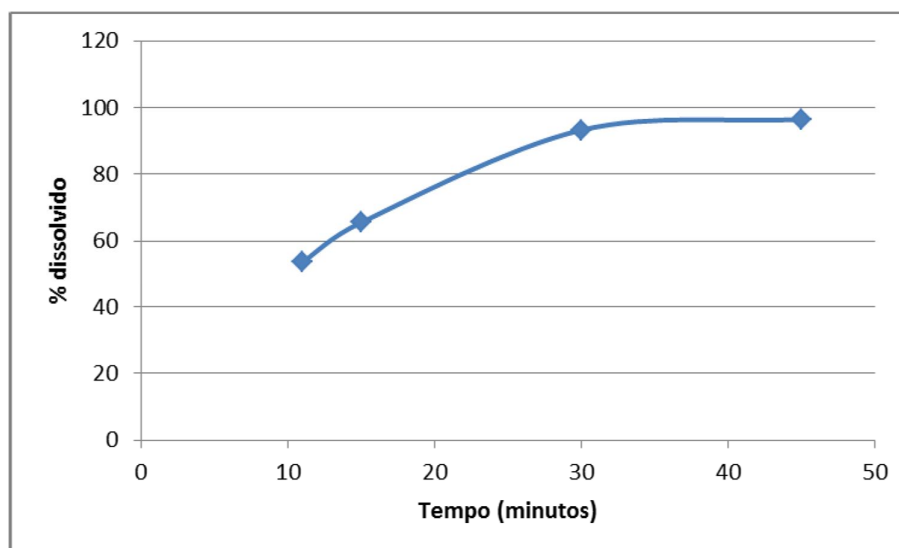


Tabela 11: Tempos de coleta, média dos percentuais dissolvidos e desvio padrão relativo, para o lote 9015 3S.

Tempo (min)	Média (%)	DPR
5	26,569	29,7
11	53,689	18,0
15	65,581	24,9
30	93,225	14,3
45	96,458	7,3

Nesta comparação é importante que se leve em consideração o tempo de desintegração do comprimido. Como resultado do estudo de equivalência, tem-se o valor de 17 minutos para desintegração desse lote. Se considerarmos o próximo tempo coincidente da tabela, 30 minutos, teremos 96,315% para a matéria prima e 93,225 de percentual dissolvido de DS para o comprimido. Esse resultado mostra uma semelhança bastante considerável entre o comportamento de ambos, o que reflete que a formulação ou os parâmetros de utilizados durante o processo de fabricação não ocasionaram prejuízos quanto a performance do ativo para a análise de dissolução.

Também a avaliação do perfil de dissolução da matéria prima corroborou com as análises anteriores na conclusão de estar-se trabalhando com a forma anidra do

DS, pois o perfil mostrou uma dissolução bastante satisfatória, sendo que, segundo a literatura, o desempenho para esta análise é melhor para a forma anidra do que para a hidratada, por questões de molhabilidade do pó (BARTOLOMEI; BERTOCCHI; ANTONIELLA; RODOMONTE, 2006).

## **4.2 Avaliação do insumo ativo quanto aos parâmetros farmacopeicos**

O ativo foi avaliado de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988), pois não foi publicada monografia para este sal na edição mais recente deste compêndio, como mencionado anteriormente.

### **4.2.1 Aspecto**

A amostra mostrou-se como um pó branco a levemente amarelado, pouco higroscópico, estando, portanto, de acordo com a especificação farmacopeica (BRASIL, 1988).

### **4.2.2 Solubilidade**

A amostra solubilizou-se levemente em água purificada, ácido acético e acetona, facilmente em metanol e etanol, e ficou praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno. Estes resultados vão ao encontro das especificações farmacopeicas (BRASIL, 1988).

### 4.2.3 Identificação

O ensaio de identificação foi dividido em teste A e teste B.

Como resultado do teste A, obteve-se uma solução de coloração vermelha; como resultado do teste B, obteve-se uma coloração amarela para a solução, quando aquecida na zona redutora da chama.

Estes resultados aprovam os testes, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988).

### 4.2.4 Aspecto da solução

A solução da amostra não foi, significativamente, menos límpida do que igual volume de metanol, estando aprovada neste ensaio, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988).

### 4.2.5 pH

O valor encontrado foi de 7,4, estando aprovado, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988).

### 4.2.6 Absorção da luz

Observou-se uma solução límpida, levemente amarelada, cujo resultado de absorvância em 440nm foi 0,003, estando de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988).

#### **4.2.7 Perda por dessecação**

O valor encontrado para o ensaio de perda de dessecação foi 0%, estando a amostra aprovada, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quarta edição (BRASIL, 1988).

#### **4.2.8 Doseamento**

O valor encontrado foi de 99,4%, sendo a especificação compendial de 99,0% a 101,0 %, estando a amostra, portanto, aprovada (BRASIL, 1998).

### **4.3 Avaliação do escalonamento da etapa de granulação úmida**

Durante a pesquisa bibliográfica referente ao escalonamento das etapas de granulação, fica bastante evidente que ainda faltam dados que orientem em algumas escolhas realizadas durante desenvolvimento de formulações farmacêuticas.

Na primeira tentativa de escalonamento do lote experimental 10/A1, optou-se por dobrar todos os tempos de mistura do processo de manipulação, pois o escalonamento implicaria um aumento superior a 10 vezes o tamanho do lote experimental.

Esta estratégia mostrou-se satisfatória para a homogeneização do ativo, não apresentando, nenhum dos lotes, problemas de uniformidade.

Ocorre que, durante a compressão do lote piloto 9007 3S, referente à primeira tentativa de escalonamento do lote experimental 10/A1, os parâmetros de dureza não foram atingidos, impossibilitando a continuidade do processo de compressão.

Dificuldades com a obtenção do parâmetro dureza podem estar relacionados ao excesso ou problemas na distribuição dos lubrificantes (JIVRAJ; MARTINI; THOMSON, 2000). Especialmente o estearato de magnésio, por apresentar grande

variabilidade de comportamento entre fabricantes e entre lotes do mesmo fabricante, além de interferência considerada quando em associação a excipientes de características plásticas, merece atenção durante a avaliação de problemas de compressibilidade (OTSUKA; YAMANE.; MATSUDA, 2004).

Como a concentração de lubrificante utilizada no lote piloto 9007 3S foi a mesma do lote experimental, cujo processo de compressão foi satisfatório, bem como os fabricante e lote do estearato de magnésio, a maior probabilidade do insucesso no escalonamento estava no aumento dos tempos de mistura desses lubrificantes. Este tempo excessivo pode ter levado a uma penetração das moléculas de lubrificantes intra-grânulos, o que pode ter causado uma alteração no comportamento destes durante a aplicação da força compressional.

Optou-se, então, por manipular um novo lote piloto, cuja diferença para o primeiro seria a retomada dos tempos de adição dos lubrificantes do lote experimental.

Este segundo lote piloto, 9015 3S, apresentou comportamento satisfatório e semelhante ao experimental, tanto processual quanto analiticamente, como será descrito no decorrer do trabalho.

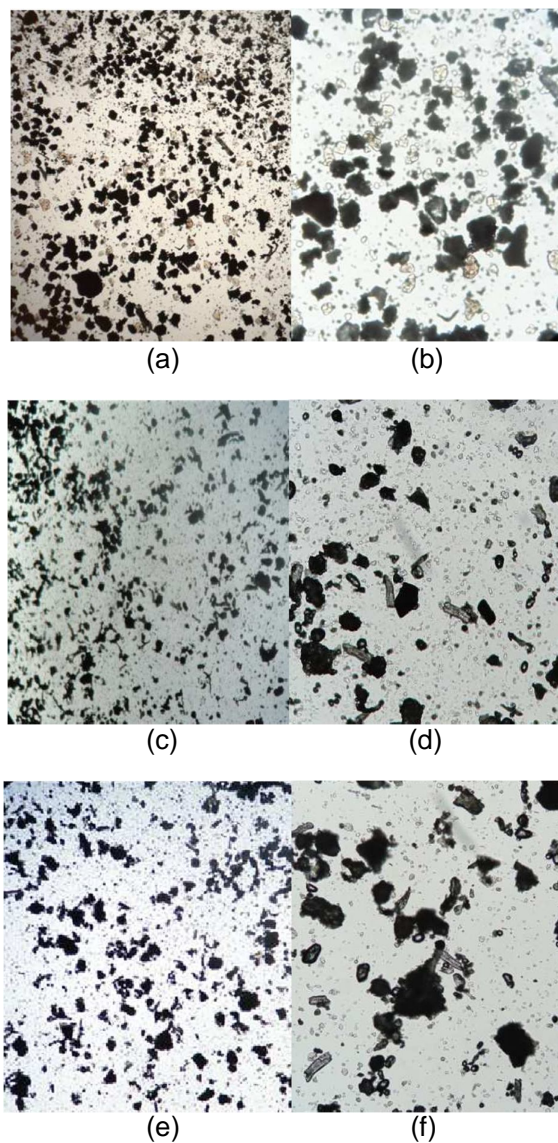
Como relatado na revisão da literatura, a utilização de processos e equipamentos similares propiciam um comportamento bastante semelhante das formulações a serem escalonadas (ZLOKARNIC, 1998). Pelos resultados encontrados, foi verificado que, mesmo com alterações bastante representativas de tamanho de lote, a semelhança processual, principalmente a similaridade dos equipamentos, pode permitir que se mantenham as características do processo de bancada, não sendo necessária a alteração de parâmetros.

## 4.4 Análise dos granulados

### 4.4.1 Avaliação morfológica do granulado

O granulado foi avaliado por microscopia ótica em aumento de 10 x e 40 x. Neste teste foi feita a comparação morfológica dos grânulos obtidos para o lote 10/A1, 9007 3S e 9015 3S, como mostra a figura 30.

Figura 30: Microscopia ótica do lote 10/A1 aumento de 10 x (a) e 40 x (b), 9007 3S aumento de 10 x (c) e 40 x (d) e 9015 3S aumento de 10 x (e) e 40 x (f).



Pela avaliação exclusiva da microscopia ótica não foi possível verificar variações significativas nos granulados, apenas indícios de que o lote 9007 3S apresentou uma menor uniformidade, em relação aos demais.

O ensaio de granulometria foi capaz de oferecer maiores detalhes sobre as diferenças encontradas entre os granulados dos três lotes.

#### 4.4.2 Determinação de densidade aparente e compactada

O ensaio de densidade reproduz, até certo grau, o fenômeno de pressão de ar contrário que existe em uma matriz durante o processo de enchimento para compressão (WU *et al.*, 2007), o que pode ajudar na previsão do comportamento da formulação quando da referida etapa. A tabela 12 traz os resultados de densidade aparente e compactada para os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S, onde pode-se perceber um comportamento bastante semelhante para as três formulações.

Tabela 12: Densidade aparente e compactada, lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S.

	Densidade aparente (g/mL)	Densidade compactada (g/mL)
<b>Lote: 10/A1</b>	0,584 ± 0,010	0,716 ± 0,02
<b>Lote: 9007 3S</b>	0,655 ± 0,014	0,717 ± 0,02
<b>Lote: 9015 3S</b>	0,659 ± 0,002	0,717 ± 0,02

Ayorinde e colaboradores (2011) avaliaram a densidade aparente para três formulações de diclofenaco de sódio, manipuladas por via úmida, onde diferiu-se apenas as concentrações do agente aglutinante. Como resultado, obtiveram uma variação que se estendeu de 0,297 g/mL a 0,505 g/mL. Este dado indica que a densidade de uma formulação por via úmida está bastante relacionada ao processo de manipulação e aos excipientes, em especial à quantidade de aglutinante

utilizada. Como as três formulações estudadas neste trabalho possuem as mesmas concentrações de excipientes e processos idênticos ou muito semelhantes, a variação mínima nos resultados encontrados era prevista e compreensível.

#### 4.4.3 Índice de compressibilidade e razão de Hausner

O índice de compressibilidade expressa a capacidade de escoamento e compressão de um sólido. De forma mais específica, avalia a consolidação desse e reflete o comportamento esperado para o fluxo (WELLS, 1988; AULTON, 2001).

A razão de Hausner, dada pela relação entre a densidade compactada e a aparente, avalia a coesividade do material. Resultados próximos a 1,25 indicam baixa coesividade e maiores que 1,5 indicam boa coesividade. Também, pela utilização da razão de Hausner, pode-se verificar as características de fluxo do material avaliado. Valores abaixo de 1,25 podem ser correlacionados a um bom fluxo e acima de 1,25, a um fluxo ruim, sendo a coesividade e o fluxo inversamente proporcionais (VILLANOVA *et al.*, 2012; AULTON, 2001; WELLS, 1998). Os valores dos dois índices citados são interpretados como demonstrado na tabela 13 (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

Tabela 13: Interpretação do índice de compressibilidade e razão de Hausner para a fluidez dos pós (adaptado de AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009)

<b>Característica do Fluxo</b>	<b>razão de Hausner</b>	<b>Índice de Compressibilidade</b>
<b>Excelente</b>	1,00-1,11	≤ 10
<b>Bom</b>	1,12-1,18	11-15
<b>Razoável</b>	1,19-1,25	16-20
<b>Aceitável</b>	1,26-1,34	21-25
<b>Ruim</b>	1,35-1,45	26-31
<b>Muito ruim</b>	1,46-1,59	32-37
<b>Muito, muito ruim</b>	>1,60	> 38

Os testes foram realizados para o lote experimental 10/A1 e pilotos 9007 3S e 9015 3S estando os resultados dispostos na tabela 14. Como pode ser observado, os valores para os lotes piloto encontram-se, para os dois índices, classificados



como de excelente fluidez. Entretanto, o lote 9007 3S apresentou problemas durante a etapa de compressão, não sendo possível a manutenção dos parâmetros de dureza estipulados. Avaliando os resultados desse trabalho como um todo, fica bastante evidente que a razão do insucesso desse lote está relacionada à alteração nos tempos de mistura de alguns excipientes da formulação, cujo reflexo pode ser percebido na diferença de valores de granulometria, em relação aos dois outros lotes. Estes resultados serão descritos no item 4.4.4.

Tabela 14: Resultados obtidos para índice de compressibilidade e razão de Hausner.

AMOSTRA	RAZÃO DE HAUSNER	ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE
LOTE: 10/A1	1,23 ± 0,02	22,6 ± 2,1
LOTE: 9007 3S	1,10 ± 0,02	9,5 ± 2,1
LOTE: 9015 3S	1,07 ± 0,01	7,0 ± 0,3

O lote experimental apresentou índice de compressibilidade e valores de razão de Hausner compatíveis a um fluxo aceitável/razoável, segundo classificação da literatura, como descrito na tabela 13 (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009). Apesar desse resultado, a compressão se deu de forma satisfatória e semelhante, em velocidade e resultados de controle em processo, ao lote piloto 9015 3S. Este fato pode ser explicado pela utilização de equipamento de compressão de pequena escala e enchimento por gravidade, para o lote experimental, cujas características não exigem da formulação a fluidez necessária para a obtenção do mesmo desempenho em um equipamento industrial, de larga escala.

#### 4.4.4 Distribuição granulométrica

A distribuição granulométrica representa a frequência da ocorrência das partículas que constituem os pós em vários intervalos de dimensões

(FARMACOPEIA PORTUGUESA, 2006).

O ensaio foi realizado utilizando um agitador de tamises, de acordo com a Farmacopeia Brasileira quinta edição (FB, 2011). Foram avaliados os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S, cujos resultados constam da figura 31.

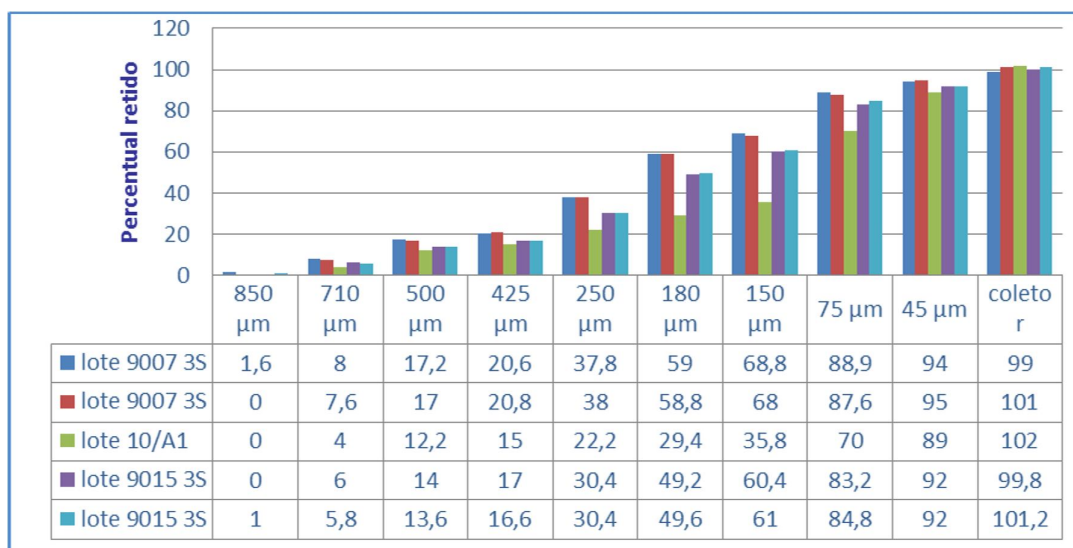
Distribuições granulométricas com menores variações são mais adequadas para a produção de cápsulas e comprimidos, devido ao fato das partículas apresentarem capacidade de fluxo e empacotamento semelhantes, tornando o volume de pó encapsulado ou comprimido mais uniforme (STANIFORTH, 2005). Nos resultados encontrados, podemos perceber que os valores inter e intra lotes são bastante semelhantes, com uma variação pouco maior do lote 9007 3S. Esta uniformidade pode ser atribuída à técnica de granulação úmida, pois esta tem, entre outras finalidades, a melhoria da uniformidade do insumo farmacêutico ativo (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

Os três lotes avaliados apresentam a mesma formulação, diferindo, apenas, nos tempos de mistura dos componentes da fórmula. O lote experimental 10/A1 foi o lote precursor, que originou o lote piloto 9007 3S. Este se difere do primeiro, pois seus tempos de adição de lubrificantes foram alterados, dobrados, visto o entendimento inicial de que o aumento do tamanho do lote necessitaria dessa alteração. Com o insucesso da etapa de compressão do lote piloto 9007 3S, um novo lote foi manipulado e para este, 9015 3S, os tempos de adição de lubrificantes foram mantidos como no lote experimental, 10/A1.

Mesmo estando os resultados relativamente uniformes, foi possível verificar uma discreta variação granulométrica entre os lotes. O lote 9007 3S apresentou-se menos homogêneo do que o lote experimental 10/A1. Com a retomada dos tempos de mistura iniciais, o lote 9015 3S apresentou-se mais semelhante ao 10/A1 e mais homogêneo do que o 9007 3S.

Como descrito anteriormente, o lote 9007 3S foi manipulado com o dobro dos tempos de mistura para a etapa de adição dos excipientes. Este aumento no tempo levou à alterações na processabilidade e granulometria. Estas alterações foram minimizadas quando da retomada dos tempos de mistura iniciais, pela avaliação do segundo lote piloto, 9015 3S. Todas estas evidências nos levaram a acreditar que há uma relação entre o comportamento granulométrico e de processabilidade dos três lotes.

Figura 31: Gráfico de valores obtidos no ensaio de granulometria, em percentual retido, para os lotes 9007 3S (duplicata), 10/A1 e 9015 3S (duplicata).



Essa diferença pode ser percebida na distribuição granulométrica, mas não foi refletida nos dados de densidade e, conseqüentemente, índice de compressibilidade e razão de Hausner. Mesmo assim, fica claro na avaliação dos resultados que a granulometria foi o parâmetro analítico capaz de demonstrar, em resultados, a diferença que propiciou o insucesso na compressibilidade do lote 9007 3S.

#### 4.4.5 Determinação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso é uma determinação indireta aproximada das propriedades de escoamento dos materiais. Valores para ângulos de repouso menores que 30° indicam, normalmente, um material com escoamento fácil e valores acima de 40° indicam materiais de difícil escoamento (BANKER; ANDERSON, 2001).

A tabela 15 reporta os resultados obtidos para os lotes estudados nesse trabalho. É possível verificar que, para todas as amostras, o resultado foi satisfatório,

indicando bom escoamento. Mais uma vez, a diferença nos valores de granulometria do lote 9007 3S não forma refletidos no escoamento do granulado.

Tabela 15: Resultados dos ensaios de ângulo de repouso para os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S.

AMOSTRA	ÂNGULO DE REPOUSO (% CILINDRO)
LOTE: 10/A1	19 ± 1
LOTE: 9007 3S	19 ± 1
LOTE: 9015 3S	17 ± 1

#### 4.4.6 Umidade do granulado

Foi avaliado o teor de água do granulado após o término da etapa de granulação e secagem, para o lote 10/A1 e após a etapa de secagem para os lotes 9007 3S e 9015 3S, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5<sup>a</sup> edição, que preconiza técnica baseada na reação quantitativa da água com solução reagente de Karl Fischer, utilizando equipamento específico para tal (FB, 2011).

Os resultados encontram-se na tabela 16.

Tabela 16: Valores de umidade de granulado obtidos para os lotes 10/A1, 9007 3S e 9015 3S.

LOTE	10/A1	9007 3S	9015 3S
umidade (%) após granulação	14,23	–	–
umidade (%) após secagem	6,60	6,84	5,51

A umidade não possui especificação compendial, sendo que os valores encontrados servirão para que se estipule uma faixa de aceitação para este

parâmetro, a ser utilizada na manipulação dos lotes industriais, a partir da publicação dos registros solicitados.

## **4.5 Avaliação dos comprimidos**

### **4.5.1 Avaliação da produtividade**

Foram avaliadas as velocidades máximas passíveis de serem empregadas nas compressoras utilizadas, para os lotes 10/A1 e 9015 3S; para o piloto 9007 3S esse parâmetro não chegou a ser avaliado pois a compressão foi interrompida. Também foi avaliada a produtividade do lote (número de comprimidos/hora).

A velocidade máxima considerada foi a empregada no lote industrial, para a qual não ocorreu problemas na manutenção dos parâmetros farmacopeicos e especificações internas. Esta foi de 60 rpm, e quando empregada em uma compressora de 61 punções, corresponde a uma produtividade de 219.600 comprimidos/hora.

A projeção para o quantitativo do lote industrial a ser incluído na rotina produtiva, após aprovação da alteração de formulação, é de, aproximadamente, 1.500.000 comprimidos.

Considerando a velocidade encontrada, a duração do processo de compressão do referido produto estaria estimada em pouco mais de seis horas, tempo este bastante aceitável tanto na visão produtiva, quando para as Boas Práticas de Fabricação.

### **4.5.2 Peso médio**

Os resultados para o parâmetro peso médio encontram-se dentro dos limites estipulados pela Farmacopeia Brasileira 5ª edição, que determina uma variação

máxima de 7,5% nos valores unitários para núcleos de comprimidos revestidos; sendo o peso médio estipulado 189 mg, seriam admitidas amostras pesando entre 175 mg e 203 mg.

A tabela 17 traz dados estatísticos referentes aos resultados obtidos no ensaio para os lotes 10/A1 e 9015 3S. Como o processo de compressão não foi realizado para o piloto 9007 3S, visto não terem sido atingidos os parâmetros especificados para o ensaio dureza, esse lote não é citado na referida tabela.

Tabela 17: Média de valores de peso médio aferidos durante a compressão dos lotes 10/A1 e 9015 3S, com as velocidades empregadas no momento da coleta das amostras.

LOTE	10/A1	9015 3S
peso médio (mg)	186	189
velocidade (rpm)	20	50
peso médio (mg)	189	190
velocidade (rpm)	22	60
peso médio (mg)	186	187
velocidade (rpm)	22	60
peso médio (mg)	181	189
velocidade (rpm)	22	60
peso médio (mg)	184	191
velocidade (rpm)	22	60
peso médio (mg)	196	191
velocidade (rpm)	22	60
peso médio (mg)	191	189
velocidade (rpm)	20	60
peso médio (mg)	189	193
velocidade (rpm)	19	60
peso médio (mg)	-	192
velocidade (rpm)	-	60

A variação de peso médio para os dois lotes foi bastante discreta, não excedendo, em relação ao valor especificado, a 5%. Como visto anteriormente, a velocidade empregada durante a compressão é adequada às necessidades produtivas e, como visto na tabela, forneceu resultados uniformes de peso médio, o que indica que as formulações obtiveram resultado bastante satisfatório para este parâmetro.

### 4.5.3 Determinação da dureza

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição (FB, 2011) o resultado deste ensaio é informativo, não havendo, portanto, limites farmacopeicos a serem seguidos. Como especificação interna da empresa, utilizou-se um valor mínimo de 5,0 kgf e máximo de 10,0 kgf. Esta faixa de trabalho garantiria um mínimo de dureza para que não houvesse problemas de resistência dos comprimidos durante a etapa de revestimento ou sob qualquer outro processo ou força externa que pudesse provocar a quebra destes, além de minimizar problemas com a dissolução dos comprimidos, por evitar valores elevados deste parâmetro. A eficiência da faixa estipulada seria verificada avaliando-se os testes de friabilidade e dissolução.

A Tabela 18 traz as médias de dureza encontradas para os lotes 10/A1 e 9015 3S. A compressão do lote 9007 3S não foi realizada pois não foram atingidos os parâmetros de dureza estipulados.

Tabela 18: Médias de dureza obtidas para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

LOTE	10/A1	9015 3S
dureza (Kgf)	7,2	6,7
dureza (Kgf)	6,6	6,9
dureza (Kgf)	6,4	7,0
dureza (Kgf)	7,1	7,5
dureza (Kgf)	7,1	7,5
dureza (Kgf)	8,4	7,7
dureza (Kgf)	7,6	8,0
dureza (Kgf)	8,1	8,1
dureza (Kgf)	-	7,8

Conclui-se ser a faixa de dureza estipulada adequada para esta formulação, pois não houve reprovações nos ensaios de friabilidade e dissolução. A friabilidade e a dureza são complementares, uma vez que ambos avaliam a resistência mecânica (FB, 2011), e a dissolução pode ser prejudicada por forças elevadas de compressão, pois estas podem impedir a desagregação do compacto, impedindo a liberação do fármaco para o meio (HENG; CHAN, 2005).

A manipulação e a compressão do lote 9007 3S se deu após o término dos estudos de perfil de dissolução do lote de bancada 10/A1. A formulação deste

segundo foi reproduzida, em escala industrial, sendo os tempos de mistura dobrados, visto um primeiro entendimento, que indicava essa necessidade, levando em consideração o aumento no tamanho do lote.

Quando do insucesso da etapa de compressão do lote 9007 3S, cujos valores de dureza atingidos não mantinham-se acima do mínimo estipulado, foi necessário um novo estudo deste escalonamento.

Como medida corretiva, optou-se por manter os tempos de mistura utilizados para a adição dos excipientes do lote experimental, pois identificou-se que o problema com os valores baixos de dureza poderiam estar relacionados às concentrações não uniformes de lubrificantes nos comprimidos.

A partir desta conclusão, foi realizada a manipulação do lote 9015 3S, de forma idêntica ao lote experimental, e os resultados de dureza encontrados foram bastante semelhantes e, da mesma forma, satisfatórios.

#### **4.5.4** Determinação da friabilidade

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição preconiza que os comprimidos devem apresentar uma perda de massa de no máximo 1,5% em relação ao peso inicial. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, o teste deve ser repetido por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações (FB, 2011).

Os resultados obtidos após as análises de liberação de linha e controle em processo para os lotes 10/A1 e 9015 3S estão descritos na tabela 19 e encontram-se dentro do especificado pelo compêndio seguido. Esses confirmam, também, como satisfatórios os resultados de dureza encontrados, visto a correlação entre os testes.



Tabela 19: Resultados de friabilidade obtidos para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

LOTE	10/A1	9015 3S
friabilidade (%)	0,05	0,13
friabilidade (%)	0,24	0,09
friabilidade (%)	0,16	0,18
friabilidade (%)		0,02
friabilidade (%)		0,006

#### 4.5.5 Desintegração

A desintegração foi realizada de acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, para comprimidos de revestimento entérico. Os lotes avaliados foram 10/A1 e 9015 3S.

Na primeira parte do ensaio, nenhum comprimido poderia apresentar sinais de desintegração, após 60 minutos imerso em ácido clorídrico 0,1M, mantido a  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ . Ambos os lotes foram aprovados nesta etapa.

Na segunda etapa, às cubas utilizadas na primeira etapa, foi adicionado o disco e novamente acionado o aparelho, utilizando-se solução tampão fosfato pH 6,8, mantido a temperatura de  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ , como líquido de imersão. Após 45 minutos, o equipamento foi desligado e para que a análise estivesse aprovada, todos os comprimidos deveriam estar desintegrados.

Os lotes 10/A1 e 9015 3S foram aprovados neste ensaio.

Para o lote experimental 10/A1, os resultados reportados para este ensaio e para os ensaios subsequentes, salvo a avaliação do perfil de dissolução, referem-se ao percentual do lote revestido com os polímeros do fabricante BASF, pois esta foi a formulação escolhida após avaliação dos perfis.

#### 4.5.6 Doseamento de diclofenaco de sódio e impurezas orgânicas

O ensaio foi realizado segundo Farmacopeia Americana trigésima sexta edição (USP, 2013), utilizando cromatografia a líquido de alta eficiência, para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

A análise de impurezas orgânicas foi realizada em paralelo, visto utilizar as mesmas condições cromatográficas, bem como a mesma solução diluente, solução de adequabilidade do sistema, fase móvel e solução amostra (USP, 2013).

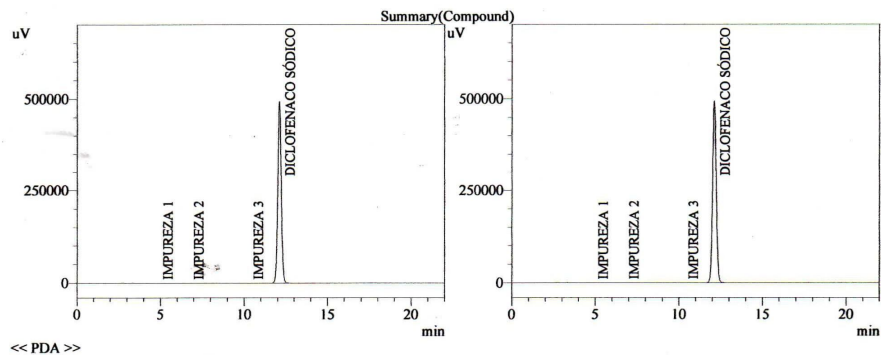
Os lotes 10/A1 e 9015 3S apresentaram como resultado, respectivamente 101,75% e 98,5% no doseamento do ativo, sendo a especificação de 90 a 110% do valor rotulado, estando, portanto, aprovados. Os cromatogramas obtidos para ambos constam da figura 32, onde podemos observar também os picos relativos ao ensaio de impurezas orgânicas, realizado de forma concomitante ao doseamento, razão pela qual a escala do cromatograma está aumentada.

Os lotes foram aprovados, também, nos ensaios de impurezas orgânicas, estando os valores encontrados descritos na tabela 20.

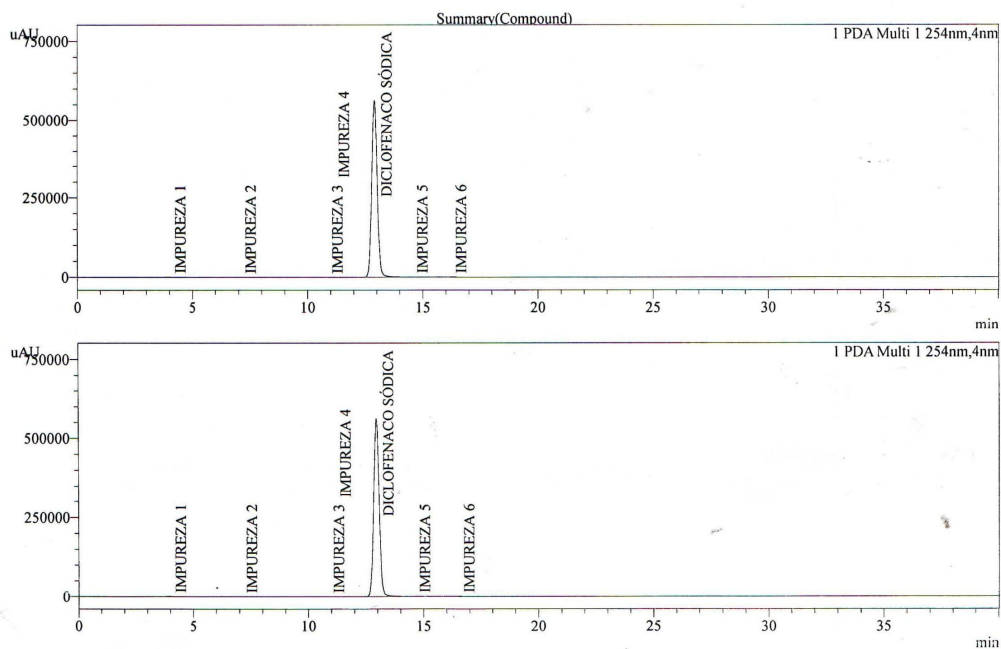
Tabela 20: Resultados obtidos para o ensaio de impurezas orgânicas relativo aos lotes 10/A1 e 9015 3S e especificação compendial.

LOTE	10/A1	9015 3S
composto relacionado A (%)	0,000	0,000
impureza 1 (%)	0,011	0,077
impureza 2 (%)	0,008	0,006
impureza 3 (%)	0,049	0,018
impureza 4 (%)	0,000	0,002
impureza 5 (%)	0,000	0,006
impureza 6 (%)	0,000	0,005
<b>somatório (%)</b>	<b>0,068</b>	<b>0,114</b>
Especificação	máximo de 0,5% do composto relacionado A	
	máximo de 1,0% de qualquer outra impureza individual	
	máximo de 1,5% de impurezas totais	

Figura 32 Cromatogramas obtidos nos ensaios de doseamento e impurezas orgânicas para os lotes 10/A1 (a) e 9015 3S (b), em duplicata.



(a)



(b)

#### 4.5.7 Uniformidade de conteúdo

Como relatado anteriormente, o ensaio foi realizado por variação de peso. Na análise de variação de peso a quantidade de fármaco por unidade é determinada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais. Foram avaliadas 10 unidades de cada lote e estas pesadas individualmente. Não foi necessário usar as 30 amostras citadas na farmacopeia pois o ensaio foi aprovado no primeiro estágio. O peso individual foi relacionado com o valor obtido na análise de doseamento e o resultado calculado a partir desta correlação.

A técnica preconiza que a análise estará aprovada se o valor de aceitação não for superior a L1, que equivale a 15 para o diclofenaco de sódio comprimidos revestidos.

O valor de aceitação encontrado para o lote 10/A1 foi igual a 3,7% e 7,4% para o lote 9015 3S, estando, portanto, os ensaios aprovados em primeiro estágio. A tabela 21 traz os valores obtidos para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

Tabela 21: Resultados do ensaio de uniformidade de conteúdo para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

LOTE	10/A1		9015 3S	
	média de pesos das análises físicas (mg)	teor de DS (%)	média de pesos das análises físicas (mg)	teor de DS (%)
	220,00	101,7	211,15	98,5
Amostras	peso do comprimido (mg)	resultado uniformidade de conteúdo (%)	peso do comprimido (mg)	resultado uniformidade de conteúdo (%)
01	219,20	101,39	217,80	101,63
02	220,70	102,08	212,20	99,02
03	223,30	103,29	217,00	101,26
04	217,00	100,37	218,30	101,87
05	218,70	101,16	214,30	100,00
06	213,90	98,94	215,00	100,33
07	224,70	103,93	199,30	93,00
08	220,50	101,99	215,80	100,70
09	221,10	102,27	205,00	95,66
10	222,30	102,82	205,00	95,66
desvio padrão (%)	1,4		3,1	

#### 4.5.8 Dissolução

A análise foi feita de acordo com a Farmacopeia Americana trigésima sexta edição (USP, 2011), estando os valores obtidos para os lotes 10/A1 e 9015 3S descritos na tabela 22.

Como critério de aceitação para o ensaio, tem-se que a dissolução do ativo durante a etapa ácida não pode ser superior a 10,0% do valor rotulado de DS e, para a etapa básica, não pode ser inferior a 80,0% do valor rotulado.

Com médias de 1,64% e 1,12%, para etapa ácida e 98,89% e 92,22% para etapa básica, respectivamente, os lotes 10/A1 e 9015 3S foram aprovados neste ensaio.

Tabela 22: Percentual de DS dissolvido no meio, obtido durante as análises de dissolução, para os lotes 10/A1 e 9015 3S.

LOTE	10/A1		9015 3S	
	fase ácida resultado (%)	fase básica resultado (%)	fase ácida resultado (%)	fase básica resultado (%)
Amostras				
01	2,11	96,02	1,30	84,66
02	1,31	95,74	1,49	91,45
03	1,77	100,66	0,93	91,45
04	1,59	97,69	0,87	92,73
05	1,99	100,67	1,21	96,47
06	1,02	102,56	0,99	96,56
<b>Média</b>	<b>1,64</b>	<b>98,89</b>	<b>1,12</b>	<b>92,22</b>

#### 4.5.9 Perfil de dissolução e Equivalência Farmacêutica

O perfil de dissolução comparativo foi realizado entre as três formulações de revestimento do lote 10/A1 e dois lotes do medicamento referência.

Os gráficos obtidos a partir das análises de perfil de dissolução comparativo entre os lotes 10/A1 revestimento BASF, 10/A1 revestimento Colorcon e 10/A1 revestimento ISP, comparados frente os lotes Z0145 e Z0146 do medicamento de referência encontram-se demonstrados nas figuras 33, 34 e 35, respectivamente. As

tabelas 23, 24 e 25 trazem o percentual dissolvido em função do tempo para os três perfis, obedecendo a mesma sequência.

Figura 33: Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante BASF.

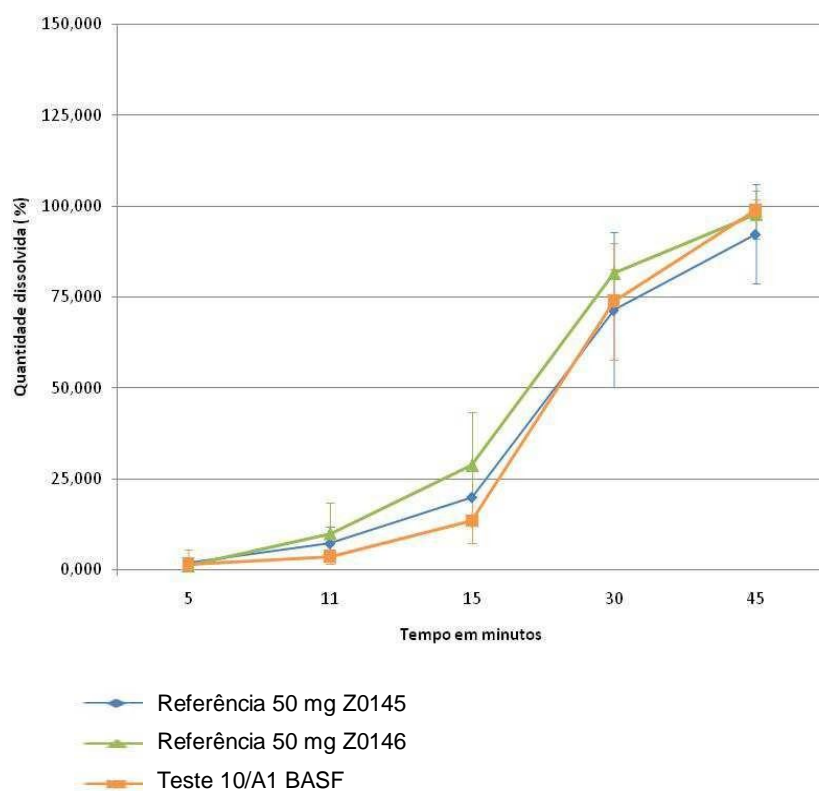


Tabela 23: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante BASF

		5'	11'	15'	30'	45'
<b>Referência 50 mg Z0145</b>	<b>Médias em %</b>	1,840	7,340	20,040	71,520	92,330
	<b>Des. Pad</b>	0,467	4,506	7,823	21,353	13,643
<b>Referência 50 mg Z0146</b>	<b>Médias em %</b>	1,180	10,040	28,760	81,490	97,710
	<b>Des. Pad</b>	4,392	8,527	14,618	1,192	6,629
<b>Teste 10/A1 BASF</b>	<b>Médias em %</b>	1,610	3,670	13,520	73,850	98,900
	<b>Des. Pad</b>	0,188	1,990	6,286	16,036	1,811

Figura 34: Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante Colorcon.

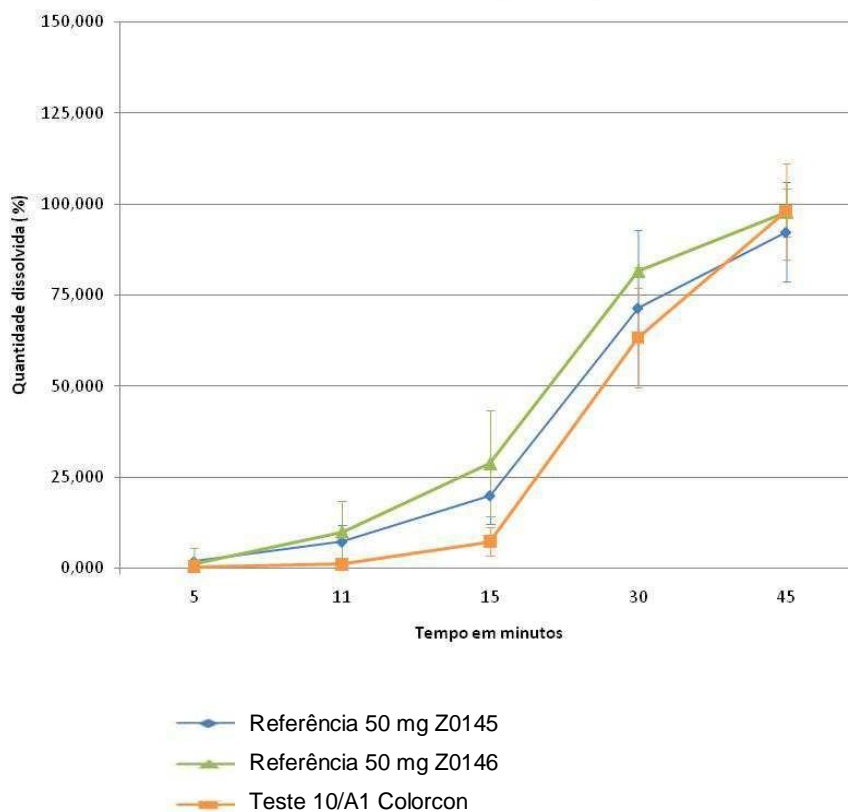


Tabela 24: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante Colorcon.

		5'	11'	15'	30'	45'
<b>Referência 50 mg Z0145</b>	<b>Médias em %</b>	1,840	7,340	20,040	71,520	92,330
	<b>Des. Pad</b>	0,467	4,506	7,823	21,353	13,643
<b>Referência 50 mg Z0146</b>	<b>Médias em %</b>	1,180	10,040	28,760	81,490	97,710
	<b>Des. Pad</b>	4,392	8,527	14,618	1,192	6,629
<b>Teste 10/A1 Colorcon</b>	<b>Médias em %</b>	0,420	1,060	7,310	63,310	98,050
	<b>Des. Pad</b>	0,190	0,926	4,000	13,778	13,192

Figura 35: Gráfico de perfil de dissolução comparativo entre dois lotes do medicamento de referência e o piloto 10/A1 com revestimento do fabricante ISP.

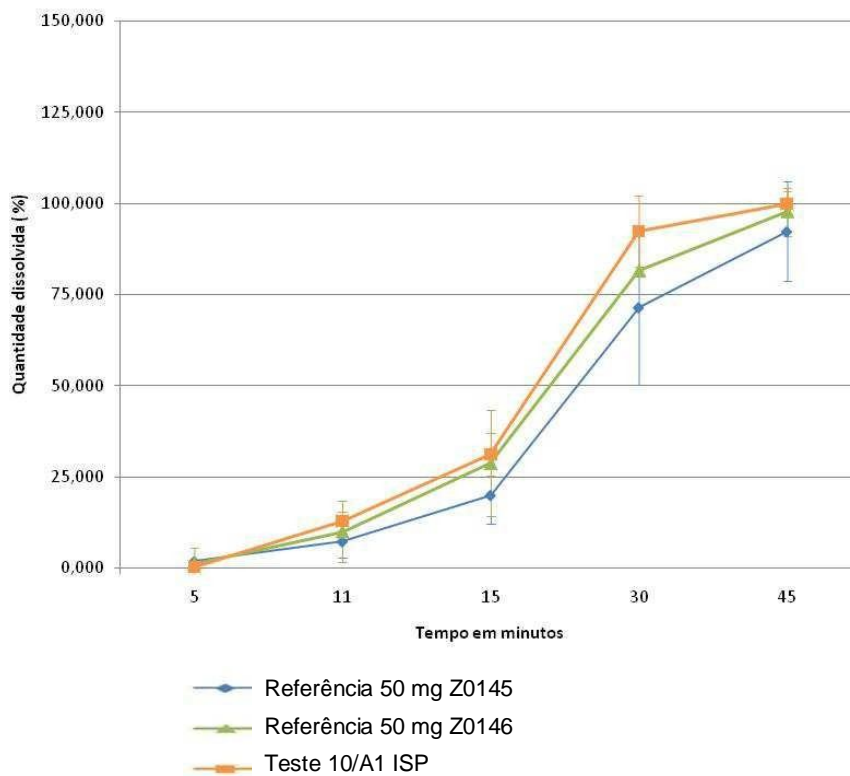


Tabela 25: Média da quantidade dissolvida em função do tempo em minutos para a formulação de revestimento do fabricante ISP.

		5'	11'	15'	30'	45'
Referência 50 mg Z0145	<b>Médias em %</b>	1,840	7,340	20,040	71,520	92,330
	<b>Des. Pad</b>	0,467	4,506	7,823	21,353	13,643
Referência 50 mg Z0146	<b>Médias em %</b>	1,180	10,040	28,760	81,490	97,710
	<b>Des. Pad</b>	4,392	8,527	14,618	1,192	6,629
Teste 10/A1 ISP	<b>Médias em %</b>	0,330	12,880	31,190	92,430	99,890
	<b>Des. Pad</b>	0,181	2,471	5,826	9,865	3,577



Os parâmetros estatísticos F1 e F2 são utilizados para avaliar se duas amostras apresentam perfis de dissolução concordantes, o que acontece caso:  $0 \leq F1 \leq 15$  e  $50 \leq F2 \leq 100$ . Apesar de a legislação não exigir a utilização de F1 (fator de diferença) optou-se por utiliza-lo nesta etapa da avaliação das formulações de revestimento, pelo entendimento de que este parâmetro trará ainda mais precisão na escolha da formulação a ser empregada no lote piloto. Vale ressaltar que quanto mais próximo de zero o valor de F1 e mais próximo de 100 o valor de F2, mais semelhantes são os perfis de dissolução das amostras avaliadas (MOORE; FLANNER, 1996).

Como pode ser observado na tabela 26, o lote 10/A1 com revestimento Colorcon apresentou valores de F1 reprovados para as duas análises e o valor de F2 reprovado para uma das análises. A formulação com revestimento ISP apresentou F1 e F2 reprovados para uma das análises, enquanto a formulação com revestimento BASF obteve F1 e F2 aprovados nas análises frente aos dois lotes do medicamento referência.

Tabela 26: Resultados obtidos de F1 e F2 para o piloto 10/A1 com as formulações de revestimento dos fabricantes BASF, Colorcon e ISP, comparados com os lotes do medicamento de referência Z0145 e Z0146.

FORMULAÇÕES	REVESTIMENTO	F1	F2
Referência 50 mg lote Z0145 x lote 10/A1	BASF	10,009	66,480
Referência 50 mg lote Z0146 x lote 10/A1	BASF	14,084	54,255
Referência 50 mg lote Z0145 x lote 10/A1	Colorcon	17,799	55,234
Referência 50 mg lote Z0146 x lote 10/A1	Colorcon	22,689	43,896
Referência 50 mg lote Z0145 x lote 10/A1	ISP	24,169	47,040
Referência 50 mg lote Z0146 x lote 10/A1	ISP	8,775	63,513

Com estes resultados, optou-se por definir a formulação sugerida e fabricada pela empresa BASF, visto essa ter apresentado os melhores resultados comparativos. O piloto 9015 3S foi revestido exclusivamente com essa formulação de revestimento e as amostras revestidas foram enviadas para o Laboratório de Controle de Qualidade Pharmacontrol, credenciado à Rede Brasileira de Laboratórios de Análise em Saúde, para que fosse verificada a equivalência farmacêutica frente ao medicamento de referência.

No centro reblado contratado foram comparados o lote do medicamento teste 9015 3S e o lote Z0156 do medicamento de referência.

Os ensaios seguiram a Farmacopeia Americana (USP, 2013), a Farmacopeia Brasileira quinta edição (FB, 2011) e a RDC 31/ 2010 (Brasil, 2010). A tabela 27 traz os resultados e especificações utilizadas, para os dois medicamentos, exceto para o perfil de dissolução. O lote do medicamento teste analisado foi aprovado em todos os ensaios descritos na referida tabela.

Tabela 27: Ensaio, resultados e especificações utilizados para a determinação da equivalência farmacêutica entre os medicamentos teste e de referência.

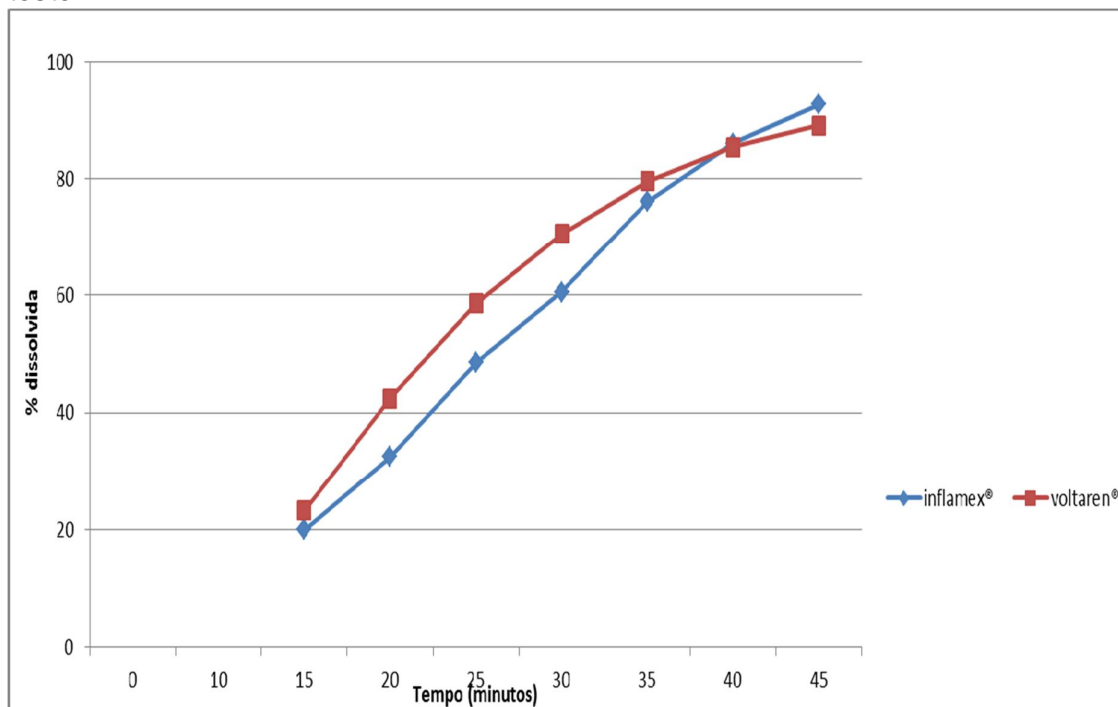
Ensaio	Medicamento teste		Medicamento referência		referências de especificação de metodologias
	Resultado	Especificação	Resultado	especificação	
<b>Aspecto</b>	Comprimidos circular, biconvexo, não sulcado revestido de cor vermelha, isento de partículas estranhas	Informativo	Comprimidos circular, biconvexo, não sulcado, revestido de cor laranja, isento de partículas estranhas	informativo	Informativo
<b>Identificação Hplc</b>	Positiva	O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida em doseamento, corresponde À aquele do pico principal da solução de referência	Positiva	O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da solução amostra, obtida em doseamento, corresponde À aquele do pico principal da solução de referência	USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Identificação sódio</b>	Positiva	Forma-se uma chama não luminosa de cor intensa	Positiva	Forma-se uma chama não luminosa de cor intensa	USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Peso médio</b>	214,0 mg/comprimido	203,3 – 224,7 mg/comprimidos	222,6 mg/comprimidos	211,5 – 233,8 mg/comprimido	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano – Ano 2010 – 5.1.1
<b>Desintegração ácida</b>	Conforme	Nenhum dos comprimidos desintegrados em 60 minutos	Conforme	Nenhum dos comprimidos desintegrados em 60 minutos	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano – Ano 2010 – 5.1.1
<b>Desintegração tampão</b>	18 minutos	Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados em 45 minutos	17 minutos	Todos os comprimidos devem estar completamente desintegrados em 45 minutos	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano – Ano 2010 – 5.1.4.1
<b>Doseamento</b>	50,35 mg/comprimidos	45,00 – 55,00 mg/comprimidos	50,55 mg/comprimidos	45,00 – 55,00 mg/comprimidos	USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Uniformidade de conteúdo</b>	Média 48,35 mg/comprimido	-	Média 48,24 mg/comprimidos	-	USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano 2010 – 5.1.6
	Valor de aceitação 11,0	Máximo de 15,0	Valor de aceitação 8,2	Máximo de 15,0	

<b>Teste de dissolução ácida</b>	6,18% (3,23 – 7,14 %)	Nenhum valor individual dissolvido deverá ser superior a 10%	3,40% (2,80 –4,49 %)	Nenhum valor individual dissolvido deverá ser superior a 10%	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano – 5.1.5 USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Teste de dissolução etapa básica</b>	93% (88,76 – 97,6%)	No mínimo 75 % dissolvido em 45 minutos	92,5% (90,23 – 96,53% )	No mínimo 75 % dissolvido em 45 minutos	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano 2010 – 5.1.5 USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Substâncias relacionadas/impurezas totais</b>	Diclofenaco composto relacionado A: 0,00014% Qualquer outra impureza individual: 0,00093% Impurezas totais: 0,0016%	Não mais que 0,5% de diclofenaco composto relacionado A Não mais que 1,0% de qualquer outra impureza individual e , no máximo, 1,5% de Impurezas totais	Diclofenaco composto relacionado A: 0,00031% Qualquer outra impureza individual: 0,00062% Impurezas totais: 0,00098%	Não mais que 0,5% de diclofenaco composto relacionado A Não mais que 1,0% de qualquer outra impureza individual e , no máximo, 1,5% de Impurezas totais	USP 36 – volume 2 – diclofenaco de sódio comprimidos
<b>Contagem total de bactérias aeróbicas</b>	<10 UFC/g	No máximo 2000 UFC/g	<10 UFC/g	No máximo 2000 UFC/g	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano 2010 – 5.1.3.1.2
<b>Contagem total de fungos e leveduras</b>	<10 UFC/g	No máximo 200 UFC/g	<10 UFC/g	No máximo 200 UFC/g	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano 2010 – 5.1.3.1.2
<b>Pesquisa de Escherichia coli</b>	<1 UFC/g	Ausência em 1g	<1 UFC/g	Ausência em 1g	Farmacopeia Brasileira 5 edição (FB 5) – Volume 1 – Ano 2010 – 5.1.3.1.2

A figura 36 traz o gráfico obtido pelo ensaio de perfil de dissolução comparativo para os medicamentos teste e de referência onde é possível verificar um comportamento bastante semelhante entre os mesmos.

Os resultados de F1 e F2 obtidos foram 8,38 e 56,37, respectivamente, o que indica que, para estes critérios, a equivalência farmacêutica estaria aprovada, atendendo aos critérios da legislação, pois apresentou F2 maior 50.

Figura 36: Gráfico do perfil de dissolução comparativo: medicamento de referência e teste.



Entretanto, a legislação determina que para ensaios que se utilizem de média analítica, como o descrito nesse trabalho, o coeficiente de variação (CV) obtido não pode ser superior a 20% nos primeiros pontos de coleta e deve ser inferior a 10% nos restantes.

Como pode ser observado nas tabelas 28 e 29, para o medicamento teste, o critério acima foi devidamente atendido, mas o mesmo não ocorreu com o medicamento referência, que apresentou valores de CV acima para praticamente todos os tempos de coleta.

Tabela 28: Dados do perfil de dissolução do medicamento teste.

TEMPO (MIN)	15	20	25	30	35	40	45
<b>AMOSTRAS</b>	<b>PERCENTUAL DISSOLVIDO TESTE</b>						
1	17,57	27,07	41,21	52,26	65,81	77,68	86,78
2	18,19	31,85	51,83	62,30	84,67	94,53	101,38
3	22,80	34,67	50,90	65,45	79,17	86,85	93,35
4	20,61	34,15	49,76	64,62	80,64	90,22	95,59
5	19,21	30,11	43,55	54,09	64,20	76,12	83,21
6	19,41	31,14	44,66	55,73	69,58	76,68	82,06
7	20,01	33,39	51,70	68,38	82,10	89,11	100,32
8	22,35	37,24	56,83	61,24	84,18	94,44	94,10
9	21,65	33,72	49,11	62,92	77,50	85,93	94,55
10	18,60	30,24	45,78	57,52	70,62	83,48	92,82
11	17,40	28,92	42,92	57,39	70,22	83,48	92,82
12	20,74	36,19	53,13	64,42	83,70	96,37	98,73
<b>MÉDIA</b>	<b>19,88</b>	<b>32,41</b>	<b>48,45</b>	<b>60,53</b>	<b>76,03</b>	<b>86,03</b>	<b>92,70</b>
<b>CV</b>	<b>9,06</b>	<b>9,31</b>	<b>9,86</b>	<b>8,32</b>	<b>9,87</b>	<b>8,33</b>	<b>6,76</b>

Tabela 29: Dados do perfil de dissolução do medicamento de referência.

TEMPO (MIN)	15	20	25	30	35	40	45
<b>AMOSTRAS</b>	<b>PERCENTUAL DISSOLVIDO REFERÊNCIA</b>						
1	30,65	48,09	64,86	74,89	84,91	88,92	91,59
2	13,76	25,50	38,36	49,68	58,61	68,67	73,88
3	25,01	46,60	64,45	80,30	90,14	96,34	103,38
4	18,69	38,36	56,14	72,15	81,84	92,72	93,39
5	18,47	37,80	53,55	65,19	74,53	81,51	86,47
6	21,66	42,20	62,02	77,66	89,43	93,62	96,63
7	18,89	36,91	51,52	62,48	74,86	82,35	87,31
8	27,96	52,22	70,31	84,73	92,50	95,93	97,06
9	41,94	71,99	91,97	98,15	99,70	99,57	99,58
10	20,98	37,43	49,14	59,36	70,19	74,91	80,21
11	19,18	35,88	52,22	65,21	76,19	83,87	89,05
12	20,36	36,60	48,89	56,92	61,85	66,49	71,70
<b>MÉDIA</b>	<b>23,13</b>	<b>42,47</b>	<b>58,59</b>	<b>70,54</b>	<b>79,56</b>	<b>85,40</b>	<b>89,19</b>
<b>CV</b>	<b>32,31</b>	<b>27,28</b>	<b>23,19</b>	<b>19,10</b>	<b>15,70</b>	<b>12,94</b>	<b>11,12</b>

Os resultados de CV encontrados para o medicamento referência caracterizam que o estudo para perfil entre as formulações é inequivalente.

As possibilidades para que o perfil fosse adequado e o ensaio resultasse em uma avaliação satisfatória precisaria considerar a realização de um novo estudo e a possibilidade de utilização de um número maior de amostras, para diminuição dos desvios entre as mesmas, mas a legislação é bastante clara quanto a utilização de 12 amostras para este ensaio, o que descartaria essa hipótese.

Visto a impossibilidade de alteração no número de amostras, a proximidade da data de renovação do registro do medicamento contendo diclofenaco de sódio 50

mg e o bom desempenho da formulação (lote 9015 3S) em todos os ensaios realizados até o momento, optou-se por iniciar os estudos de bioequivalência com o referido lote piloto, mas, para tanto, também foi considerada a passagem da RDC31/2010 que considera que quando o resultado do estudo de perfil de dissolução comparativo for não semelhante, a comprovação da equivalência terapêutica entre os Medicamentos Teste e de Referência/Comparador pode, a critério da Anvisa, ser baseada no resultado do estudo de biodisponibilidade relativa/bioequivalência (BRASIL, 2010).

#### 4.5.10 Análises de Bioequivalência farmacêutica

A tabela 30 contém os resultados a serem avaliados para a determinação da bioequivalência entre as formulações estudadas. Nela constam a razão das médias geométricas, intervalos de confiança, coeficientes de variação e poder do teste, referentes aos parâmetros  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$  das formulações teste e referência.

Tabela 30: Médias geométricas, intervalos de confiança (90%), coeficientes de variação e poder do teste para a razão das médias de  $C_{max}$ ,  $ASC_{0-t}$  e  $ASC_{0-\infty}$ , transformados em logaritmos naturais.

Razão Teste/Referência	Média geométrica (%)	IC (90%)	CV (%)	Poder do teste
$C_{max}$	95,527	88,704 – 102, 875	24,198	99,931
$ASC_{0-t}$	95,781	93,538 – 98,077	7,638	100,000
$ASC_{0-\infty}$	95,829	93,605 – 98,108	7,575	100,000

A transformação dos dados para logaritmos naturais é uma recomendação da legislação, uma vez que, em geral, a distribuição dos dados transformados se aproxima mais a uma distribuição normal em relação aos dados originais (BRASIL, 2006).

De acordo com a legislação, dois medicamentos serão considerados bioequivalentes quando o IC de 90% para as seguintes razões:  $ASC_{0-t} \text{ teste}/ASC_{0-t} \text{ ref}$  e  $C_{max} \text{ teste}/C_{max} \text{ ref}$  entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos de teste e referência estiverem compreendidos entre 80 a 125%. O cálculo de  $T_{max}$  para o fármaco estudado neste trabalho não será necessário, visto o parâmetro não ser clinicamente relevante, por não tratar-se de fármaco de baixo índice terapêutico (BRASIL, 2006).

Apesar de não constar do parágrafo que versa sobre os critérios gerais para a obtenção da bioequivalência entre formulações, o cálculo de  $ASC_{0-\infty}$  é necessário, pois a legislação determina que a  $ASC_{0-t}$  deve ser igual ou superior a 80% da  $ASC_{0-\infty}$  (área sob a curva de concentração sanguínea versus tempo, calculada do tempo zero ao tempo infinito, onde considera-se a constante de eliminação da fase terminal); essa comparação auxilia na verificação da ocorrência de valores faltantes e/ou valores inesperados na curva de concentração, pois caso o erro ocorra para os últimos pontos da curva, o impacto é significativo e poderia comprometer o resultado encontrado (BRASIL, 2006).

Por atender a todas as especificações exigidas, pôde-se concluir que a formulação do medicamento teste (diclofenaco de sódio 50 mg comprimidos revestidos) desenvolvida nesse trabalho é bioequivalente ao medicamento de referência.

#### 4.5.11 Estudo de estabilidade

A tabela 31 traz os resultados dos ensaios de tempo 0, comuns às análises de estabilidade de longa duração e acelerada e os resultados dos ensaios de 3 meses do estudo de estabilidade de longa duração. Os demais ensaios ainda estão em andamento.



Tabela 31: Resultados das análises de estabilidade para ensaios de tempo 0 e de tempo 3 meses do estudo de longa duração.

<i>Ensaio e especificação</i>	<i>Tempo 0</i>	<i>Tempo 3 meses (longa duração)</i>
Aspecto: NÚCLEO: comprimido circular, biconvexo, não sulcado, de cor branca, isento de material estranho . COMPRIMIDO REVESTIDO: comprimido circular, biconvexo, não sulcado, revestido, de cor marrom claro, isento de material estranho.	Conforme  Conforme	Conforme  Conforme
Identificação A : Positivo para diclofenaco de sódio	Conforme	Conforme
Identificação B: Positivo para sódio	Conforme	Conforme
Peso médio: 168,0 mg a 196,0 mg	211,0 mg	217,0 mg
Dureza: Mínimo 3 Kgf	12,9 Kgf	11,5 Kgf
Impurezas Orgânicas: Máximo de 0,5% do composto relacionado A de diclofenaco.  Máximo de 1,0% de qualquer outra impureza individual.  Máximo de 1,5% de impurezas totais.	0,01%  0,1%  0,1%	0,003%  0,04%  0,1%
Doseamento: Entre 90,0% e 110,0% do valor rotulado. Não mais do que 5% de diferença entre o valor encontrado para o tempo 0.	98,53%	96,15%
Dissolução: FASE ÁCIDA: máximo de 10,0% do valor rotulado. FASE ALCALINA: mínimo de 80,0% do valor rotulado.	1,12%  92,22%	0,99%  94,43%

## 5. CONCLUSÕES

A avaliação do presente trabalho ratifica os diversos parâmetros, possibilidades e análises que precisam ser realizadas durante os estudos para o desenvolvimento de uma nova formulação, principalmente quando se opta por trabalhar com alteração dos processos de fabricação de uma formulação já existente.

A caracterização do insumo farmacêutico ativo consiste em uma etapa de inestimável relevância, pois permite ao responsável pelo desenvolvimento da formulação prever um comportamento específico, principalmente quanto à futura disponibilidade deste fármaco quando de sua administração, e, dessa forma, trabalhar a escolha de excipientes de forma a otimizar seus objetivos e sua possibilidade de sucesso. Nesse trabalho, pôde-se perceber estar trabalhando com a forma polimórfica mais solúvel do ativo, o que propiciou uma maior segurança para prosseguir no desenvolvimento da formulação, focando nas restrições conhecidas do fármaco em questão.

A etapa de transposição de escala se mostrou bastante desafiadora, visto que a literatura, apesar de rica, não apresenta estudos concludentes, o que implica a necessidade da experimentação para a posterior obtenção dos bons resultados. Esses, por sua vez, necessitam de uma avaliação criteriosa e bem delineada para que sejam alcançados. No presente estudo, foi observado que a formulação do lote experimental apresentou excelente processabilidade e resultados analíticos, mas quando de seu escalonamento, a processabilidade esteve prejudicada, não sendo possível que se atingisse os parâmetros de dureza recomendados. A partir daí e após a avaliação da morfologia e da granulometria das duas formulações, concluiu-se que poderia ter havido um problema quando da alteração dos tempos de mistura dos excipientes, o que levou a manipulação de um novo lote, com os mesmos componentes qualitativa e quantitativamente, e com os mesmos tempos de incorporação de lubrificantes do lote experimental.

Esta etapa demonstra que a similaridade do processo permite, na maioria das vezes, a manutenção de parâmetros iguais ou muito próximos, quando do escalonamento de formulações.

De forma mais abrangente, conclui-se que, quando se trabalha com escalonamento de formulações farmacêuticas, o conhecimento e a pesquisa bibliográfica precisam estar associados à prática e a mecanismos de avaliação dos resultados, estando o sucesso deste processo relacionado à capacidade do farmacotécnico de fazer a associação destas etapas.

As etapas posteriores, de avaliação de perfil de dissolução comparativo, também demonstraram a importância de se desafiar as formulações, mesmo que em um primeiro momento pareça um gasto desnecessário de tempo e recursos financeiros para a instituição. Das três possibilidades de formulação de revestimento ofertadas pelo mercado, apenas uma apresentou-se adequada para os fins propostos. Caso a empresa houvesse optado pela escolha de um dos revestimentos reprovados, sem fazer a comparação, a possibilidade de sucesso em uma etapa de bioequivalência estaria bastante comprometida, e, a partir de uma reprovação nesta etapa, os investimentos para a investigação do insucesso e, mesmo para a repetição deste ensaio deveras dispendioso superariam, certamente, os recursos usados de forma preventiva nas avaliações preliminares.

Avaliando a conquista de uma formulação bioequivalente - em primeira submissão, para um fármaco sabidamente complexo e com histórico de insucesso no referido ensaio - associada à obtenção de uma formulação perfeitamente adequada aos processos industriais de grande escala, escalonada com sucesso demonstrado pela obtenção dos parâmetros farmacopeicos exigidos e por avaliações de tempos de processo condizentes com as necessidades produtivas, leva a conclusão de que o trabalho associado entre a prática do mercado farmacêutico e o referencial teórico, concretizado aqui pelos programas de Mestrado Profissional, resultam em benefícios substanciais para o portfólio terapêutico nacional.

O investimento em profissionais capacitados e o estímulo para o desenvolvimento desses e pelo trabalho em equipe, a busca pela utilização da metodologia científica para assegurar resultados confiáveis e a fuga do total empirismo, pode e levará, mesmo quando do ambiente de empresas nacionais de pequeno e médio porte, ao desenvolvimento de projetos cujos resultados justifiquem o investimento e elevem o conceito das empresas de capital nacional.

## 6. REFERÊNCIAS

- ABUZARUR-ALOUL, R.; GJELLAN, K.; SJOLUND, M.; LOFQVIST, M.; GRAFFNER, C. Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed experiments. Screening of critical fluids and *in vitro/in vivo* modelling of extended release coated spheres. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.23, n. 8, p. 749-760, 1997
- AGUIAR, F. A. Caracterização das propriedades do estado sólido do diclofenaco de sódio e avaliação destas propriedades no perfil *in vitro* de dissolução e no efeito farmacológico. 2009. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.
- AIACHE, J. M.; AOYAGI, N.; BLUME, H.; DRESSMAN, J.; FRIEDEL, H. D.; GRADY, L. T.; GRAY, V.; HELBOE, P.; HUBERT, B.; KOPP-KUBEL, S.; KRÄMER, J.; KRISTENSEN, H.; LANGENBUCHER, F.; LEESON, L.; LESKO, L.; LIMBERG, J.; MCGILVERAY, I.; MÖLLER, H.; QURESHI, S.; SHAH, V. P.; SIEWERT, M.; SÜVERKRÜP, R.; WALTERSSON, J. O.; WHITEMAN, D.; WIRBITZKI, E. FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Dissol. Technol., Liberty*, v. 4, n. 4, p. 5-14, 1997.
- AMIDON, G. E.; SECREAST, P. J.; MUDIE, D. Particle, Powder, and Compact Characterization. In: QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. **Developing Solid Oral Dosage Forms**. 1. Ed. New York: Elsevier Inc, 2009, p. 167-183.
- ANDRADE, E. D.; Prevenção e controle da dor. In:\_\_\_\_\_.**Terapêutica medicamentosa em odontologia**. Segunda edição, São Paulo: Artes Médicas, 2006.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In:\_\_\_\_\_. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Sexta edição. São Paulo: Premier, 2000. Capítulo 5 p. 175-250.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. In:\_\_\_\_\_. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. Sexta edição. São Paulo: Premier, 2000. Capítulo 3 p. 77-88.
- ARANCIBIA, A.; GAI, M. N.; MELLA, F. **Biodisponibilidad de medicamentos**. Santiago: Editorial Universitária; 1992.
- AUGSBURGER, L. L.; VUPPALA, M. K. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. NewYork: MarcelDekker, 1997 p.07-23.
- AULTON, M. E. **Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design**. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 2001. 752 p.
- AYORINDE, J. O.; ITIOLA, O. A.; ODEKU, O. A.; ODENIYI, M. A. Influence of binder type and process parameters on the compression properties and microbial survival in diclofenac tablet formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v:47 (4), 2011

BADAWY, S. I. F.; MEENING, M. M.; GORKO, M. A.; GILBERT, D. L. Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer, **International Journal Pharmaceutics**, v:198, p.51-61, 2000.

BANKER, G. S.; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001,p.552.

BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; RODOMONTE, A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v: 40(5), p. 1105-1113, 2006.

BARTOLOMEI, M.; RODOMONTE, A.; ANTONIELLA, E.; MINELLI, G.; BERTOCCHI, P. Hydrate modifications of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium: Solid-state characterisation of a trihydrate form. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v: 45(3), p. 443-449, 2007.

BERGGREN, J. **Engineering of pharmaceutical particles, Modulation of particle structural properties, solid-state stability and tableting behavior by the drying process, Comprehensive Summeries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy**, Acta Universitatis Upsaliensis, Uppsala, 2003. p. 09.

BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; VALVO, L.; ALIMONTIA, S.;MEMOLI, A.; Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets – a comparative study on the dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v: 37, p. 679-685, 2005.

BETTINI, R.; GIORDANO, F.; DONINI, C.; MASSINO, G.; CATELLANI, P. L.; COLOMBO, P. Swelling force development as a result of hydrate formation in diclofenac sodium or nitrofurantoin tablets **Pharma Sciences**, v: 10 (4) , p. 335-339, 2000.

BOCK, T. K.; KRASS, U. Experience with the Diosna mini-granulator and assessment of process scalability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v: 52, p. 297–303, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 16, de 02 de março de 2007. Aprova o regulamento técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, 05 de março de 2007 (a).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 17, de 02 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamentos Similares e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 05 de março de 2007 (b).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 48 de 06 de outubro de 2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências., Diário Oficial da União, Brasília, 07 de outubro de 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 31, de 11 de agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Diário Oficial da União, Brasília, 12 de agosto de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 01, de 29 de julho de 2005. Determina a publicação do “Guia para Realização de Estudo de Estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, 01 de agosto de 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 1170, de 19 de abril de 2006. Determina a publicação do “Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Diário Oficial da União, Brasília, 24 de abril de 2006.

BURGGRAEVE, A.; MONTEYNE, T.; VERVAET, C.; REMON, J. P.; DE BEER, T. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v:83 (1), p. 2–15, 2013

BURIAN, M. TEGEDER, I.; SEEGEL, M.; GEISLINGER, G. Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 74, p. 113–20, 2003.

BURKE, A.; SMYTH, E. M.; FITZGERALD, G. A. Analgésicos, antipiréticos; farmacoterapia da gota. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. São Paulo: Mc Graw Hill, 2006. cap. 26, p. 601-638.

BYRN, S.; PFEIFFER, L. R.; GANEY, L. M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIA, G. Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations. **Pharmaceutical Research**, v: 12(7), p. 945-954, 1995.

CALLIGARIS, D. Revestimento com polímeros químicos. In: \_\_\_\_\_. **Revestimento de Formas Farmacêuticas Sólidas**, 1. ed. São Paulo, 1991, p. 4-62.

CAVINATO, M.; ANDREATO, E.; BRESCIANI, M.; PIGNATONE, I.; BELLAZI, G.; FRANCESCHINIS, E.; REALDON, N.; CANU, P.; SANTOMASO, A. C. Combining formulation and process aspects for optimizing the high-shear wet granulation of common drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v: 416 (1), p. 229–241, 2011.

CHANDRASEKHARAN, N. V.; DAI, H.; ROOS, K. L.; EVANSON, N. K.; TOMSIK, J.; ELTON, T. S.; SIMMONS, D. L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, p. 13926–13931, 2002.

CHIRKOT, T.; PROPST, C. Low-Shear Granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. New York: Marcel Dekker, 2005, p. 229-245.

CHITU, T.M.; OULAHNA, D.; HEMATY, M. Rheology, granule growth and granule strength: application to the wet granulation of lactose-MCC mixtures. **Powder Technology** v: 208, p. 441–453, 2011 (a).

CHITU, T. M.; OULAHNA, D.; HEMATY, M. Wet granulation in laboratory scale high shear mixers: Effect of binder properties, **Powder Technology**, v: 206 (1-2), p. 25-33, 2011 (b).

CHUASUWAN, B.; BINJESOH, V.; POLLI, J. E.; ZHANG, H.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K.; SHAH, V. P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J. B.; BARENDT, D. M.

Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v:98( 4), p. 1206-1219, 2009.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v: 13(2), p. 123-133, 2001.

COUTO, A. G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. Granulação. **Caderno de Farmácia**. V: 16(1), p.13-20, 2000.

DA COSTA, M. A.; SEICEIRA, R. C.; RODRIGUES, C. R.; HOFFMEISTER, C. R. D.; CABRAL, L. M.; ROCHA, H. V. A. Efavirenz dissolution enhancement I: Co-micronization. **Pharmaceutics**, v: 5(1), p.1-22, 2013.

DAVIES, N. M.; ANDERSON, K. E. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. **Therapeutic insights and pitfalls Clinical Pharmacokinetics** v:33(3), p 184-213, 1997.

DEL COMUME, A. P.; STORPIRTIS, S.; KEDOR, E. R. M. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam-beta-ciclodextrina. **Revista Farmácia e Bioquímica**, v: 32(1), p.29-32, 1996.

DIGHE, S. V. A review of the safety of generic drugs. **Transplantations Proceedings**, New York, v: 31(3A), p. 235-245, 1999.

EMMIS, B. J. Theory of granulation. In: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 8-16.

FARMACOPEIA Brasileira 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

FARMACOPEIA Brasileira 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2011. Vol 1, 545p.

FARMACOPEIA Portuguesa vol.VIII, 3. Suplemento. Lisboa: Infarmed - Ministério da Saúde; 2006.

FAURE, A.; YORK, P.; ROWE, R. C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.52, p.269-277, 2001.

FERRAZ, H. G.; PINHO, J. J. R. G.; FERREIRA, C. A. M.; IKEDO, M. T.; PEREIRA, R. R.; RUSSO, R. M. S.; LEISTER, V. B.; SOUSA, Z. V. L. Avaliação do perfil de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. *Rev. Cienc. Farm.*, v:21(1), p. 191-199, 2000.

FIESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. **Teoria e prática na indústria farmacêutica** . Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.295-345

FINI, A.; FAZIO, G.; ROSETTI, F.; HOLGADO, M. A.; IRUÍN, A.; ALVAREZ-FUENTES, J. Diclofenac salts. III. alkaline and earth alkaline salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**,v: 94(11), p. 2416-2431, 2005.

FINI, A.; GARUTI, M.; FAZIO, G.; HOLGADO, M. A.; ALVAREZ-FUENTES, J. Diclofenac salts. I. fractal and thermal analysis of sodium and potassium diclofenac salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v:90(12), p. 2049-2057, 2001.

FINI, A.; FAZIO, G.; RABASCO, A. M.; FERNÁNDEZ-HERVÁS, M. J.; HOLGADO, M. A. Effect of the temperature on a hydrate diclofenac salt. **International Journal of Pharmaceutics**, v: 181(1), p.95-106, 1999.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. Terceira edição. São Paulo: Edups- Editora da Universidade de São Paulo, 2003. 732 p.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. Quarta edição, Philadelphia: Lea & Febiger, 1991.

GIBSON, M. **Pharmaceutical Preformulation and Formulation**. 2. ed. v. 199. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2009, 541p.

GINSKI, J. M.; POLLI, J. E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/ Caco-2 system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 177, p. 117-125, 1999.

GIRON, D. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. **Thermochimica Acta**, v: 248, p. 1–59, 1995

GIRY, K.; VIANA, M.; GENTY, M.; LOUVET, F.; WTHRICH, P.; CHULIA, D. Comparison of single pot and multiphase granulation. part 1: Effect of the high shear granulator on granule properties according to the drug substance and its concentration. **Pharmaceutical Development and Technology**, v:14(2), p.138-148, 2009.

GOKHALE, R.; SUN, Y.; SHUKLA, A. J. High-Shear Granulation. *In*: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 191-224.

GRANERO, G. E.; RAMACHANDRAN, C.; AMIDON, G. L. Gastrointestinal Dissolution and Absorption of Drugs *In*: WATERBEEMD, H.; LENNERNA, H.; ARTURSSON, P. **Drug Bioavailability Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability**, Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003, p. 191-214.

HAMDANI, J.; MOES, A. J.; AMIGHI, K. Development and evaluation of prolonged release pellets obtained by the melt pelletization process. **International Journal pharmaceutics**, v: 245, p. 167—177, 2002.

HARBIR, K.; GURPREET, S.; RANA, A. C.; SEEMA. S. Pharmaceutical tablets and tablet compression machines: a review. **Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science**, v: 1(8), p.529-536, 2012.

HASAN, S. M.; AHMED, T.; TALIB, N.; HASAN, F. Pharmacokinetics of diclofenac sodium in normal man. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v: 18 (1), p. 18-24, 2005.

HE, Y.; LIU, L. X.; LISTER, J. D. Scale-Up considerations in granulation. *In*: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 459-489.

HENG, P. W. S.; CHAN, L. W.; Drug Substance and Excipient Characterization *In*: PARIKH, D. M. **Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology**, New York: Taylor e Francis Group, 2005, p. 8-16.



HEINZ, A.; STRACHAN, C. J.; GORDON, K. C.; RADES, T. Analysis of solid-state transformations of pharmaceutical compounds using vibrational spectroscopy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v: 61(8), p. 971-988, 2009.

HOLM, P.; SCHAEFER, T.; KRISTENSEN, H. G. Granulation in high-speed mixers. Part VI. Effect of process conditions on power consumption and granule growth. **Powder Technology**, v: 43(3), p. 225-233, 1985.

IVELSON S. M.; LITSTER J. D.; HAPGOOD K.; ENNIS, B. J. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review, **Powder Technology**, v: 117, p. 3-39, 2001.

JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMSON, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v:3(2), p. 58-63, 2000.

JOHANSEN, A.; SCHAEFER, T. Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v: 2 (3), p. 297-309, 2001.

KNIGHT, P. C.; INSTONE, T.; PEARSON, J. M. K.; HOUNSLOW, M. J. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration, **Powder Technology**, v: 97 (3), p. 246-257, 1998.

KRISTENSEN, H. G. Agglomeration of powders. **Acta Pharmaceutica Suecica**, v: 25, p. 187-204, 1988.

KRISTENSEN, H. G. Particle Agglomeration, In: GANDERTON, D.; JONES, T. M.; MCGINITY, J. W. **Advances in Pharmaceutical Sciences**. London: Academic Press, p. 221-228, 1995.

KRUMME, M.; SCHWABE, L.; FRÖMMING, K. Development of computerized procedures for the characterisation of the tableting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.49, p. 275-286, 2000

LE HIR, A. Abrégé de Pharmacie Galénique. In: \_\_\_\_\_ **Formes Pharmaceutiques**. Quinta edição, Paris: Masson, 1997.

LEDWIDGE, M. T.; DRAPER, S. M.; WILCOCK, D. J.; CORRIGAN, O. I.; Physico-chemical characterization of diclofenac/N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidine: anhydrate and dihydrate crystalline forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v:85, p. 16-21, 1996.

LEUENBERGER, H.; Granulation, new techniques, **Pharmaceutica Acta Helvetica**, v: 57, p. 72-82, 1982.

LEUENBERGER, H. Scale-up in the Field of Granulation and Drying. In: LEVIN, M. **Pharmaceutical Process Scale-up**, New York: Marcel Dekker, 2002, p. 151.

LEUENBERGER, H. Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring, **Acta Pharmaceutica Technologica**, v: 29, p.274-280, 1983.

LEUENBERGER, H.; BONNY J.; KOLB M. Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems. **International Journal Pharmaceutics**. v: 115, p. 217-224, 1995.

LEUENBERGER, H.; PUCHKOV, M.; KRAUSBAUER, E.; BETZ, G. Manufacturing pharmaceutical granules: is the granulation end-point a myth? **Powder Technology**, v:189, p. 141–148, 2009.

LEVIN, M. **Wet Granulation: End-Point Determination and Scale-Up**, New Jersey: Metropolitan Computing Corporation, 2006.

LIU, J. P.; MA, M. C.; CHOW, S. C. Statistical evaluation of Similarity factor  $f_2$  as criterion for assessment of similarity. **Drug Information Journal**, v: 31, p. 1255-1271, 1997.

LIU, L.; LEVIN, M.; SHESKEY, P. Process Development and Scale-up of Wet Granulation by the High Shear Process. In: QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G. G. Z. **Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice**. Burlington: Academic Press, 2009, p. 677-678.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence, and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v: 50, P. 3–12, 2000.

MAARSCHALK, K.; VANDER V.; BOLHUIS, G. K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. **Pharmaceutical Technology**. v: 3(4-8), p. 17-25, 1999.

MACKAPLOW, M. B.; ROSEN, L. A.; MICHAELS, J. N. Effect of primary particle size on granule growth and endpoint determination in high-shear wet granulation. **Powder Technology**, v: 108, p: 32-45, 2000.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Brazilian Journal Pharmaceutical of Science**, v: 38, p. 375-400, 2002.

MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001, p. 113-170.

MARTÍNEZ, P. B.; NAVARRO, M. G. Dissoluciones. In: VILA JATO, J. L. **Tecnología Farmacêutica: Aspectos Fundamentales de los Sistemas Farmacêuticos y Operaciones básicas**. Madri: Síntesis, 2001, p. 6-142.

MARTINS, G.; OLIVEIRA, W. P. Utilização do leite de jorro para a aplicação de revestimento entérico em cápsulas gelatinosas duras. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, v:39 (3), p. 299-307, 2003.

MIYAMOTO, Y.; RYU, A.; SUGAUARA, S.; MIYAJIMA, M.; OGAWA, S.; MATSUI, M.; TAKAYAMA, K.; NAGAI, T. Simultaneous optimization of wet granulation process involving factor of drug content dependency on granule size. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v: 24(11), p. 1055-1065, 1998.

MOILANEN, E. Two faces of inflammation: An immunopharmacological view. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v: 1,p. 2-6, 2014.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, v: 20, p. 64-74, 1996.

MUANGSIN, N.; PRAJAUBSOOK, M.; CHAICHIT, N.; SIRRITAEDMUKUL, K.; HANNONGBUA, S. Crystal structure of a unique sodium distorted linkage in diclofenac sodium pentahydrate. **Analytical Sciences**, v: 18(8), p. 967-968, 2002.

MULIADI, A.R.; SOJKA, P.E. A review of pharmaceutical tablet spray coating. **Atomization and Sprays**, v:20, p. 611-638, 2010.

MULLER, C. R.; HAAS, S. E.; BASSANI, V. L.; GUTERRES, S. S.; FESSI, H.; PERALBA, M.; POHLMANN, A. R. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. **Química Nova**, São Paulo, v.:27 (4), 2004.

NAKAMURA, H.; FUJII, H.; WATANO, S. Scale-up of high shear mixer-granulator based on discrete element analysis, **Powder Technology**, v: 239, p. 149-156, 2012.

NÄRVÄNEN, T.; LIPSANEN, T.; ANTIKAINEN, O.; RÄIKKÖNEN, H.; YLIRUUSI, J. Controlling granule size by granulation liquid feed pulsing. **International Journal of Pharmaceutics**, v: 357, p. 132-138, 2008.

NIAZI, S. K. **Handbook of Preformulation Chemical, Biological e Botanical Drugs**. 1. ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007, 6p

OHTAKE, S.; SHALAEV, E. Effect of water on the chemical stability of amorphous pharmaceuticals: I. small molecules. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v: 102(4), p. 1139-1154, 2013.

OTSUKA, M.; YAMANE, I.; MATSUDA, Y. Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. **Advanced Powder Technology** v: 15, p. 477-493, 2004.

PALOMO, M. E.; BALLESTEROS, M. P.; FRUTOS, P. Analysis of diclofenac sodium and derivatives **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v: 21 (1), p. 83-94, 1999.

PANAKANTI, R.; NARANG, A. S. Impact of excipient interactions on drug bioavailability from solid dosage forms. **Pharmaceutical Research**, v: 29(10), p.2639-2659, 2012.

PARIKH, D. M. **Handbook of pharmaceutical granulation technology**. New York: Marcel Dekker, 1997, p. 01-05.

PARKER, M. D.; YORK, P.; ROWE, R.C. Binder-substrate interactions in wet granulation. 3:The effect of excipient source variation, **International Journal of Pharmaceutics**, v: 80, p. 179-190, 1992.

PATRONO, C.; ROCCA, B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: past, present and future. **Pharmacological Research**, v: 59, p. 285-289, 2009.

PRASANTHI, N. L.; MURTHY, T. E. G. K.; Design and development of controlled release diclofenac sodium capsules. **International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences**, v:1(3), p. 263-266, 2010.

RAHMANIAN, N.; NAJI, A.; GHADIRI, M. Effects of process parameters on granules properties produced in a high shear granulator, **Chemical engineering research and design**, v.89 p.512–518, 2011.

RIOS, M. Developments in Powder Flow Testing - A harmonized USP chapter and sophisticated measuring systems are small steps toward understanding powder flowability. **Pharmaceutical Techninology**, 2006.

ROBERTS I. L. J.; MORROW, J. D. Analgésico-antipiréticos, agentes anti-inflamatórios e fármacos utilizados no tratamento de gota. In: GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. p. 517-550.

ROBBINS, S. S.; COTRAN, R. S. **Pathologic basis of diseases**. 7. ed. Philadelphia: Saunders, 2005. p. 1524.

RODRIGUES, P.O; SILVA, M. A. S. Avaliação in vitro de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise. **Revista Colombiana de Ciências Químico-farmacêuticas** v: 34 (1), p. 13, 2005.

ROUSSEEUW, P. J.; VAN ZOMEREN, B. C. Unmasking multivariate outliers and leverage points. **Journal of American Statistical Association** v: 85 p.633-639, 1990.

RUBINSTEIN M. H. Tablets. In: AULTON, M. E. **Pharmaceutics: the Science of Dosage Form Design**, New York: Churchill Livingstone, 1988, p. 304–321.

RUDNIK, E. M.; SCHUARTZ, J. D. Oral Solid Dosage Forms. In: GENNARO, A.R. **Remington: A ciência e a prática da farmácia**. Editora Guanabara Koogan S.A., 20º ed; 2004, p. 858-890.

SALEH, K.; VIALATTE, L.; GUIGON, P. Wet Granulation in a batch high shear mixer. **Chemical Engineering Science**, v: 60, p: 3763-3775, 2005.

SALLMANN, A. R. The history of diclofenac. **American Journal of Medicine**, v:80(4B), p. 29-33, 1986.

SCHAEFER, T.; MATHIESEN, C. Melt pelletization in a high shear mixer. VIII. Effects of binder viscosity, **International Journal of Pharmaceutics** v: 139 (1–2), p. 125–138, 1996.

SEITZ; J.A.; MEHTA. S. P.; YEAGER. J.L. Revestimento de Comprimidos. In: LACHMAN L.; LIEBERMAN H.A.; KANIG J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. vol.2. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p. 599 – 643

SHARGEL, L.; WU-PONG, S.; YU, A. B. C. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**. Décima quinta edição. New York: McGraw-Hill Companies, 2005.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Quarta edição. Stamford: Appleton & Lange, 1999. 768p.

SMITH, F. G.; WADE, A. W.; LEWIS, M. L.; QI, W. Cyclooxygenase (COX) inhibitors and the newborn kidney. **Pharmaceutics**,v. 5(11), p.1160-1176, 2012.

SOARES, L. A. L.; PETROVICK, P. R. Física da Compressão. **Caderno de Farmácia**, v:15, n. 2, p. 65-79, 1999.

STAHL, H. Comparing different granulation techniques, *Pharmaceutical Technology*, v: 11, p.23-33, 2004.

STAHL, H.; VAERENBERGH, G. V. Single-Pot Processing. In: PARIKH, D. M. Handbook of pharmaceutical granulation technology. New York: Marcel Dekker, 2005, p. 311-331.

STANIFORTH, J. N. Análise do tamanho de partícula. In: AUTON, M. E., **Delineamento de formas farmacêuticas**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.163-176.

STORPIRTIS, S.; RODRIGUES, D. *In vitro* evaluation of dissolution properties and degradation products of omeprazole in enteric-coated pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v: 24(11), p. 1101-1107, 1998.

STRONG, J. Scale-up of Pharmaceutical Manufacturing Operations of Solid Dosage Forms. In: QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G.G.Z. **Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice**. Burlington, Academic Press, 2009, p. 615-636.

TARDOS, G. I.; KHAN, M. I.; MORT, P. R. Critical parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders, **Powder Technology**, v: 94 p. 245–258, 1997.

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 Pharmacopeia, the national formulary – USP 34/NF 29. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.

THE UNITED STATES Pharmacopeia, the national formulary – USP 36/NF 31. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2013.

TORRES D.; GARCIA-ENCINA, G.; SEIJO, B.; VILA JATO, J. L. Formulation and *in vitro* evaluation of HPMCP-microencapsulated drug-resin complexes for sustained release of diclofenac. **International Journal Pharmaceutics**. v: 121 p. 239-243, 1995.

TOSCHKOFF, G.; KHINAST, J. G. Mathematical modeling of the coating process. **International Journal of Pharmaceutics**, v:457(2), p. 407-422, 2013.

TSONG, Y.; HAMMERSTROM, T. Statistical assessment of mean differences two dissolution data sets. **Drug Information Journal**, v: 30, p. 1105-1112, 1996.

TURTON, R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. **Powder Technology**, v:81,p. 186–194, 2008.

VAN HECKEN, A.; SCHWARTZ, J. I.; DEPRÉ, M. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. **Journal of Clinical Pharmacology**. v: 40, p. 1109-1120, 2000.

VEESLER, S.; BOISTELLE, R.; DELACOURTE, A.; GUYOT, J. C.; GUYOT – HERMANN, A. M. Influence of structure and size of crystalline aggregates on their compression ability. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v:18 (5), p. 539-560, 1992.

VILLANOVA, J. C. O.; LIMA, T. H.; PATRÍCIO, P. S.; PEREIRA, F. V.; AYRES, E.; Síntese e caracterização de *beads* acrílicos preparados por polimerização em suspensão visando aplicação como excipiente farmacêutico para compressão direta. **Química Nova**, v:35 (1), p.124-131, 2012.

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. **Advanced Drug Delivery Review**. v: 48, p. 3-26, 2001.

VOLTARELLI, J. C. Febre e inflamação. **Medicina Ribeirão Preto**, v: 27 (1/2), p. 7-48, 1994.

WADKE, D. A.; SERAJUDIN, A. T. M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. New York: Marcel Dekker Inc., v:1, p. 1-73, 1989.

WANG, S.; YE, G.; HENG, P. W. S.; MA, M. Investigation of high shear wet granulation processes using different parameters and formulations. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v: 56, p. 22-27, 2008.

WELLS, J. I. **Pharmaceutical Prefomulation – the physicochemical properties of drugs substances**. Ed. Ellis Horwood Limited. New York, p.209-214, 1988.

WIKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression characteristics of granulated materials: VI: pore size distribution, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities, **International Journal Pharmaceutics**, v: 84, p. 191–195, 1992.

WU, C.-Y.; ARMSTRONG, B.; VLACHOS, N. X.; SEVILLE, J. P. K.; CHANG, I.; COCKS, A. C. Characterization of flowability of pharmaceutical powders for tableting. **PARTEC**, 2007.

YUGUE, R. T.; Ferraz, H. G.; YUGUE, S. C.; FERNANDES, E.; STORPIRTS, S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas sólidas de ação prolongada comercializadas no Brasil. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v: 32(2), p. 77-80, 1996.

ZHOU, F.; VERAET, C.; REMON, J. P. Influence of processing on the characteristics of matrix pellets based on microcrystalline waxes and starch derivatives. **International Journal Pharmaceutics** v: 147, p. 23-30, 1997.

ZHU, Y. Properties of polymeric drug delivery systems prepared by hot-melt extrusion. 2002. Tese (Doutorado)- **Faculty of the Graduate School of the University of Texas**, Austin, 2002.

ZLOKARNIC, M. Problems in the application of dimensional analysis and scale-up of mixing operations. **Chemical Engineering Science**, v: 53 p. 3023-3, 1998.