

FBF0439 – Controle de Qualidade de Medicamentos, Correlatos e Cosméticos

Tema: Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Sólidas

Cápsulas e comprimidos

As formas farmacêuticas sólidas compreendem as cápsulas de gelatina dura, cápsulas moles, comprimidos, comprimidos de liberação prolongada, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos de liberação prolongada e comprimidos revestidos de liberação retardada. A seguir, são apresentadas as definições de cada forma farmacêutica sólida, segundo consta na farmacopeia brasileira:

- Cápsula: É a forma farmacêutica sólida em que o princípio ativo e os excipientes estão contidos em um invólucro solúvel duro ou mole, de formatos e tamanhos variados, usualmente, contendo uma dose única do princípio ativo. Normalmente é formada de gelatina, mas pode, também, ser de amido ou de outras substâncias.
- Cápsula dura: É a cápsula que consiste de duas seções cilíndricas pré-fabricadas (corpo e tampa) que se encaixam e cujas extremidades são arredondadas. É tipicamente preenchida com princípios ativos e excipientes na forma sólida. Normalmente é formada de gelatina, mas pode também ser de outras substâncias.
- Cápsula mole: É a cápsula constituída de um invólucro de gelatina, de vários formatos, mais maleável do que o das cápsulas duras. Normalmente são preenchidas com conteúdos líquidos ou semissólidos, mas podem ser preenchidas também com pós e outros sólidos secos.
- Comprimido: É a forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas. Pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não.
- Comprimido de liberação prolongada: É o comprimido cujos excipientes são destinados especificamente a modificar a liberação do princípio ativo nos fluidos digestivos. A liberação prolongada é o tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação.

- Comprimido revestido: É o comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente, poliméricas, destinadas a proteger o fármaco do ar ou umidade; para fármacos com odor e sabor desagradáveis; para melhorar a aparência dos comprimidos, ou para alguma outra propriedade que não seja a de alterar a velocidade ou extensão da liberação do princípio ativo.
- Comprimido revestido de liberação prolongada: É o comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a modificar a velocidade ou extensão da liberação dos princípios ativos. Veja a definição de liberação prolongada. A liberação prolongada é o tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação.
- Comprimido revestido de liberação retardada: É o 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. A liberação retardada é obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação. As preparações gastrorresistentes são consideradas formas de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido intestinal.

A avaliação da qualidade de formas farmacêuticas sólidas envolve a determinação do doseamento (teor) do princípio ativo presente no comprimido ou cápsula. A uniformidade de dose também deve ser avaliada, uma vez que quantidades muito baixas de princípio ativo podem representar falhas quanto a eficácia do medicamento e, por outro lado, quantidades muito elevadas constitui-se aspecto de preocupação quanto a segurança/toxicidade do medicamento. Particularmente no caso de comprimidos, a avaliação da resistência mecânica também constitui-se aspecto de preocupação.

Adicionalmente, as formas farmacêuticas sólidas (cápsulas e comprimidos) devem ser avaliadas quanto ao teste de dissolução, com a finalidade de verificar se o princípio ativo será dissolvido na velocidade e extensão adequadas, que garanta perfil farmacocinético apropriado (t_{Max} , C_{Max} e área sob a curva de concentração plasmática).

Uma breve descrição dos testes aplicados às formas farmacêuticas sólidas (cápsulas e comprimidos) está apresentada a seguir:

Uniformidade de doses unitárias

Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do componente ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de doses unitárias permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. As especificações deste teste se aplicam às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, o teste se aplica, individualmente, a cada componente ativo do produto.

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso (VP) e Uniformidade de Conteúdo (UC). A aplicação de cada método considerando a forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco é apresentada na tabela a seguir:

Forma Farmacêutica	Tipo	Subtipo	Dose e proporção do fármaco	
			≥ 25 mg e ≥ 25%	< 25 mg ou < 25%
Comprimidos	não revestidos		VP	UC
	revestidos	filme	VP	UC
		outros	UC	UC
Cápsulas	duras		VP	UC
	moles	suspensões/emulsões/géis	UC	UC
		soluções		VP

Uniformidade de conteúdo

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de uniformidade de conteúdo separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas

farmacêuticas indicadas. Quando a quantidade de componente ativo de uma dose unitária for diferente do especificado no doseamento, fazer os ajustes de diluição das soluções e/ou o volume das alíquotas de modo a obter a concentração do componente ativo na solução final semelhante à do doseamento.

Variação de peso

Para determinar a uniformidade de doses unitárias pelo método de variação de peso separar, no mínimo, 30 unidades e proceder conforme descrito para as formas farmacêuticas indicadas. A quantidade de fármaco por unidade é estimada a partir do resultado do doseamento e dos pesos individuais, assumindo-se distribuição homogênea do componente ativo. As quantidades individuais estimadas são calculadas em função dos pesos individuais, da quantidade de componente ativo (em porcentagem da quantidade declarada) determinada no doseamento e o peso médio das unidades utilizadas no doseamento.

Critérios de aceitação

O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação (fórmula geral $VA=|M-X|+ks$, onde $k=2,4$ para $n=10$ ou $k=2,0$ para $n=30$) calculado para as 10 primeiras unidades testadas não é maior que L1. Se o Valor de Aceitação for maior que L1, testar mais 20 unidades e calcular o Valor de Aceitação. O produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o Valor de Aceitação final calculado para as 30 unidades testadas não é maior que L1 e a quantidade de componente ativo de nenhuma unidade individual é menor que $(1 - L2 \times 0,01)M$ ou maior que $(1 + L2 \times 0,01)M$. A menos que indicado de maneira diferente na monografia individual, L1 é 15,0 e L2 é 25,0.

Determinação de resistência mecânica em comprimidos

Os testes de resistência mecânica, tais como dureza e friabilidade, são considerados oficiais dentro do contexto legal desta Farmacopeia, constituindo-se em elementos úteis na avaliação da qualidade integral dos comprimidos. Estes testes visam demonstrar a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por quedas ou fricção.

Teste de dureza

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. O teste se aplica, principalmente, a comprimidos não revestidos.

O teste consiste em submeter o comprimido à ação de um aparelho que meça a força, aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo. A força é medida em newtons (N).

Podem ser utilizados diferentes tipos de aparelhos, os quais diferem basicamente quanto ao mecanismo empregado para exercer a pressão. A força pode ser exercida manualmente ou mecanicamente. À medida que a pressão aumenta, um êmbolo, uma placa ou um pistão aplica determinada força sobre o comprimido, apoiado em base fixa. O aparelho é calibrado com precisão de 1 N.

O teste é realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação. Os comprimidos são testados, individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação (considerar a forma, presença de ranhura e gravação). Nenhuma unidade apresenta dureza inferior a 30 N.

Teste de friabilidade

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica. O teste se aplica, unicamente, a comprimidos não revestidos.

O teste consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.

O aparelho consiste de um cilindro rotativo, com $287,0 \pm 4,0$ mm de diâmetro e $38,0 \pm 2,0$ mm de profundidade, constituído de polímero sintético transparente com faces internas polidas de baixa atividade estática, o qual gira em torno de seu eixo a uma velocidade de 25 ± 1 rotações por minuto. Uma das faces do cilindro é removível. Os comprimidos são recolhidos a cada volta do cilindro por uma projeção curva com raio interno de $80,5 \pm 5,0$ mm que se estende do centro à parede externa do cilindro, e levados a uma altura de $156,0 \pm 2,0$ mm, de onde caem repetidamente.

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, utilizar 20 comprimidos. Para comprimidos com peso médio superior a 0,65 g, utilizar 10 comprimidos. Pesar, com exatidão, os comprimidos, introduzi-los no aparelho. Ajustar a velocidade para 25 rotações por minuto e o tempo de teste para 4 minutos. Decorrido o prazo, remover qualquer resíduo de pó da superfície dos comprimidos e pesar novamente. Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia. Se o resultado for duvidoso ou se a perda for superior ao limite especificado, repetir o teste por mais duas vezes, considerando-se, na avaliação, o resultado médio das três determinações.

Teste de dissolução

O teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido.

O aparelho de dissolução consiste de um sistema de três componentes, descritos a seguir.

(1) Recipientes abertos de forma cilíndrica e fundo hemisférico (cubas), feitos em vidro boro silicato, plástico ou outro material transparente e inerte, aos quais pode ser adaptada tampa de material inerte, com aberturas adequadas para o agitador, coleta de amostras e inserção de termômetro. As cubas podem apresentar as seguintes dimensões e capacidades: 185 ± 25 mm de altura e 102 ± 4 mm de diâmetro interno para uma capacidade nominal de um litro; 290 ± 10 mm de altura e 102 ± 4 mm de diâmetro interno para uma capacidade nominal de dois litros; 290 ± 10 mm de altura e 150 ± 5 mm de diâmetro interno para uma capacidade nominal de quatro litros.

(2) Hastes em aço inoxidável para prover agitação do meio, que podem apresentar sob duas formas: cestas (Método 1) ou pás (Método 2). A haste deve ser centralizada de tal forma que, ao ser acionada, seu eixo de rotação não se afaste mais de 2 mm em relação ao eixo vertical do recipiente contendo o meio de dissolução.

(3) Um motor que possibilita ajustar a velocidade de rotação da haste àquela especificada na monografia individual, mantendo-a nos limites de $\pm 4\%$. A rotação não deve produzir efeitos indesejáveis na hidrodinâmica do sistema.

As cubas são imersas em banho de água termostaticado, de material transparente e tamanho adequado, em que a temperatura seja mantida a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ durante a execução do teste. O aparelho deve ser isento de qualquer fonte de vibração, inclusive externa, que possa influir na hidrodinâmica do sistema. De preferência, o aparelho deve possibilitar a visualização das amostras e dos agitadores durante o teste.

Meio de dissolução

Utiliza-se o meio de dissolução especificado na monografia do produto, previamente degaseificado por procedimento conveniente, quando necessário, para evitar a formação de bolhas que possam interferir na velocidade de dissolução a ser medida. Quando o meio de dissolução for solução tampão, o pH deve ser ajustado a $\pm 0,05$ unidades do valor do pH especificado na monografia do produto.

Tempo de dissolução

Quando um único tempo for especificado na monografia do produto, ele representa o tempo máximo dentro do qual deve ser dissolvida a quantidade mínima, em porcentagem, de substância ativa nela estabelecida. Quando mais de um tempo for especificado na monografia, devem ser tomadas alíquotas, adequadamente medidas, ao final de cada tempo indicado.

Procedimento para formas farmacêuticas de liberação imediata e prolongada

Montar e verificar a aparelhagem conforme especificações mencionadas anteriormente, a fim de reduzir, ao mínimo, fatores que alterem significativamente a hidrodinâmica do sistema (desvio de eixo, vibração, etc.). Adicionar o volume medido do Meio de dissolução especificado na monografia do produto, convenientemente degaseificado, caso necessário, ao recipiente da aparelhagem de dissolução. Manter a temperatura do meio a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$, retirando o termômetro antes de iniciar a agitação.

No caso do Método 1, colocar a amostra dentro da cesta seca. No caso do Método 2, colocar a amostra dentro do recipiente de dissolução. Em ambos os casos, ao observar formação de bolhas na superfície das amostras, quando em contato com o meio de

dissolução, verificar sua influência no resultado. Iniciar imediatamente a agitação, conforme velocidade pré-fixada.

Em intervalo(s) de tempo especificado(s) na monografia do produto, retirar alíquota para análise da região intermédia entre a superfície do meio de dissolução e a parte superior do cesto ou pás, a não menos que 1 cm da parede interna do recipiente. Durante a retirada da alíquota, manter a agitação.

Filtrar imediatamente as amostras, caso não esteja utilizando filtros acoplados ao sistema de amostragem. Os filtros empregados devem ser inertes, não adsorver porção significativa do fármaco e possuir porosidade adequada. De acordo com o especificado na monografia do produto, o volume de amostra retirado pode ou não ser reposto. Se necessária a reposição, o mesmo meio de dissolução aquecido a 37 °C deve ser utilizado.

Caso a reposição do meio de dissolução não seja realizada, corrigir o volume nos cálculos. Após filtração e diluição (quando necessário) da alíquota, a quantificação do fármaco é efetuada mediante a técnica indicada na monografia do produto. Repetir o teste com doses unitárias adicionais, conforme necessário, considerando os Critérios de aceitação.

Procedimento para formas farmacêuticas de liberação retardada

Método A

Estágio ácido: utilizar 750 mL de HCl 0,1 M como Meio de dissolução nas cubas quando empregando os Métodos 1 e 2. Montar o aparelho de dissolução conforme descrito em Aparelhagem para os Métodos 1 e 2 e adicionar uma unidade de ensaio em cada cuba ou cesta, conforme o caso. Proceder ao teste com a velocidade especificada na monografia por 2 horas. Ao final deste tempo, retirar uma alíquota do Meio de dissolução e, imediatamente, executar o Estágio tampão pH 6,8. Determinar a quantidade de fármaco dissolvido na alíquota amostrada, empregando método analítico adequado.

Estágio tampão pH 6,8: executar o preparo do estágio tampão e ajuste do pH em 5 minutos. Com o aparelho de dissolução operando na velocidade especificada para o produto, adicionar ao Meio de dissolução do Estágio ácido 250 mL de solução de fosfato de sódio tribásico 0,20 M previamente climatizado a $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$. Ajustar, se necessário, o pH para $6,8 \pm 0,05$ com HCl 2 M ou NaOH 2 M. Continuar operando o aparelho de dissolução por 45 minutos, ou o tempo especificado na monografia. Ao final deste tempo, retirar alíquota do Meio de dissolução do Estágio tampão pH 6,8 e determinar a quantidade de fármaco dissolvido, empregando método analítico adequado.

Método B

Estágio ácido: utilizar 1000 mL de HCl 0,1 M como Meio de dissolução nas cubas e montar o aparelho de dissolução conforme descrito em Aparelhagem para os Métodos 1 e 2. Adicionar uma unidade de ensaio em cada cuba ou cesta, conforme o caso. Proceder ao teste com a velocidade especificada na monografia por 2 horas. Ao final desse tempo, retirar uma alíquota do Meio de dissolução e, imediatamente, executar o Estágio tampão pH 6,8. Determinar a quantidade de fármaco dissolvido na alíquota amostrada, empregando método analítico adequado.

Estágio tampão pH 6,8: empregar tampão fosfato pH 6,8 previamente climatizado a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Drenar o meio de dissolução do Estágio ácido das cubas e adicionar 1000 mL de meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8. Como alternativa pode-se remover cada cuba com o meio do Estágio ácido do aparelho de dissolução e substituir por outra cuba com o meio do Estágio tampão pH 6,8, transferindo cuidadosamente a unidade de ensaio do medicamento em teste. Continuar operando o aparelho de dissolução por 45 minutos, ou o tempo especificado na monografia. Ao final desse tempo, retirar alíquota do meio de dissolução do Estágio tampão pH 6,8 e determinar a quantidade de fármaco dissolvido, empregando método analítico adequado. O tampão pH 6,8 pode ser preparado pela mistura de 3 volumes de HCl 0,1 M e 1 volume de solução de fosfato de sódio tribásico 0,20 M, ajustando, se necessário, o pH para $6,8 \pm 0,05$ com HCl 2 M ou NaOH 2 M.

Critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação imediata

O produto cumpre o teste se os resultados atenderem as exigências descritas na tabela abaixo, salvo especificação em contrário na monografia individual.

Estágios	Nº de unidades	Critérios de aceitação
E1	06	Cada unidade apresenta resultado maior ou igual a Q+5%.
E2	06	Média de 12 unidades (E1+E2) é igual ou maior que Q e nenhuma unidade apresenta resultado inferior a Q-15%.
E3	12	Média de 24 unidades (E1+E2+E3) é igual ou maior do que Q, não mais que duas unidades apresentam resultados inferiores a Q-15% e nenhum unidade apresenta resultado inferior a Q-25%.

As farmacopeias também apresentam tabelas com os critérios de aceitação para formas farmacêuticas de liberação prolongada e retardada.