

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação de péletes de ácido ascórbico
obtidos pela tecnologia de extrusão-esferonização

Itamar Francisco Andreazza

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador :

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2006

Itamar Francisco Andrezza

Desenvolvimento e avaliação de péletes de ácido ascórbico
obtidos pela tecnologia de extrusão-esferonização

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Orientador /Presidente

Prof. Dra. Iradi Olga Comiglieri
1º. examinador

Prof. Dra. Diva Siroglio
2º. examinador

Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalca
3º. examinador

Prof. Dr. Osvaldo de Freitas
4º. examinador

São Paulo, 12 de Setembro de 2001

Omnia vincit amor
Virgilio

Elidio e Hilda

Regina, Henrique e Gabriel

Felipe Augusto

AGRADECIMENTOS

O valor das coisas não está no tempo que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem.

Por isso existem momentos inesquecíveis,
coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.

(Fernando Pessoa)

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz (Orientador)

Profa. Dra. Letícia N. C. Rodrigues, Profa. Dra. Mayumi E. O Sato, Prof. Dr. Roberto Pontarolo (Departamento de Farmácia-UFPR), Prof. Dr. José Manoel dos Reis Neto (Lamir-UFPR); Profa. Dra. Rosana Rocha (Departamento de Botânica-UFPR); Prof. Dr. Osvaldo A. Cavalcanti (UEM); Prof. Dr. Marco Aurélio Carvalho (Unicenp)

Aos Farmacêuticos e Gerência Técnica do Laboratório Herbarium (Colombo – PR).

A Colorcon Brasil (Amália) e Basf (Fábio)

As Farmacêuticas Luciana Block, Mariella Zaroni, Maria da Graça T. Toledo, Roberta Lamim e Kely Santos

Aos colegas de pós-graduação Bianca, Claudinéia, George, Janisse, Newton, Patrícia, Raquel e Tércio.

Aos estagiários e bolsistas: Cláudio, Michele e Yang (FCF-USP) e Giovana Toazza (UFPR).

Aos técnicos em laboratório Alexandre e Joci (UFPR).

Aos secretários Bete, Jorge e Elaine.

Às bibliotecárias Adriana, Maria Luiza e Leila.

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver e avaliar péletes para compor sistema multiparticulado contendo ácido ascórbico, bem como validar metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para aplicação em ensaio de dissolução destas formas farmacêuticas. A técnica de extrusão-esferonização foi utilizada por ser de fácil aplicação a nível laboratorial e industrial obtendo-se péletes matriciais, compostos de Methocel[®] K4M, Methocel[®] K100M e Eudragit[®] L 100, e péletes de liberação convencionais, para revestimento em leito fluidizado com Kollicoat[®] SR 30 D como agente regulador da liberação do fármaco. O sistema multiparticulado foi preparado na forma de comprimido pela compressão dos péletes com menor nível de revestimento, avaliando-se o nível de força aplicada e a presença da Microcel[®] 101 como protetor da camada de revestimento. Os péletes obtidos foram caracterizados quanto à esfericidade por análise imagem, friabilidade, dureza e perfil de dissolução comparativo com apresentações comerciais. Os péletes matriciais foram obtidos com grau de dificuldade variável em função do polímero utilizado, porém apresentaram esfericidade e resistência mecânica adequadas. O perfil de dissolução destas formulações demonstrou que não houve controle na liberação do fármaco, mesmo naquelas onde havia maior concentração de polímero. Os péletes revestidos com três níveis de polímero (5,07; 8,26 e 10,35% em relação à massa do pélete) apresentaram boas características granulométricas e o perfil de dissolução daqueles revestidos com 5,07% de polímero demonstrou semelhança com o da apresentação comercial. O perfil de dissolução comparativo entre os péletes isolados e os comprimidos obtidos sem a presença de excipiente mostrou que ocorre dano na camada de revestimento nos maiores níveis de força de compressão aplicada. Para os comprimidos obtidos a partir da mistura de péletes e Microcel[®] 101 este fato não foi observado, indicando que a presença do excipiente é fundamental para a manutenção da integridade da camada de revestimento além de promover a desintegração parcial dos comprimidos.

Palavras-chave: péletes ∴ extrusão-esferonização ∴ liberação modificada ∴ ácido ascórbico

ABSTRACTS

The present work aimed to develop and evaluate pellets to compound a multiparticulate system containing ascorbic acid, as well as, validate analytic methodology through high performance liquid chromatography and evaluate the essay of dissolution from these dosage forms. The extrusion-spheronization technique was used for its laboratorial and industrial application to obtain matrix pellets compounds of Methocel[®] K4M, Methocel[®] K100M, Eudragit[®] L 100, and conventional release pellets, for fluid bed coating with Kollicoat[®] SR 30 D as a regular occurrence release agent for the drug. The multiple system was prepared in tablets through the compression of the pellets with a lower coating level, evaluating its applied compression force and the presence of Microcel[®] 101 as a protector of the coating layer. The obtained pellets were characterized according to its roundness through image analysis, friability, hardness and dissolution profile compared with those marketed products. The matrix pellets were obtained on varied difficulty degree due to the polymer utilized, even through they presented adequate spheroid and mechanical properties. The dissolution profile of these formulations didn't show any control in the release of the drug even in those, which had a high concentration of the polymer. The pellets coated with three polymers levels (5,07%, 8,26% and 10,35% related to the pellets mass) presented good sphericity, and the dissolution profile of those pellets coated with 5,07% polymer demonstrated similarity with those ones marketed products. The comparative dissolution profile among isolated pellets and the tablets obtained without excipients presence, showed that damage right occur on the higher compression force level is applied. This fact is not observed on the tablets obtained from the pellets blend and Microcel[®] 101, which indicates that the presence of the excipients is fundamental for the maintenance and integrity of the coating layer, moreover, it causes the partial disintegration of the tablets.

Key-words: pellets ∴ extrusion-spheronization ∴ sustained release ∴ ascorbic acid

SUMÁRIO

Capítulo 1 - Péletes: revisão bibliográfica	11	
1	Introdução	12
2	Métodos de obtenção	14
2.1	<i>Spray-drying</i>	14
2.2	<i>Spray-congealling</i>	14
2.3	Nucleção em bacia drageadeira	15
2.4	Revestimento	15
2.5	Extrusão-Esferonização	16
2.5.1	Preparo da massa	17
2.5.1.1	Equipamentos	18
2.5.1.2	Aspectos de formulação	18
2.5.2	Extrusão	19
2.5.3	Esferonização	24
2.5.4	Secagem	26
3	Avaliação e caracterização de péletes	27
4	Péletes como sistemas de liberação modificada	29
4.1	Péletes matriciais	29
4.2	Péletes revestidos	30
4.3	Compressão de péletes	34
5	Referências bibliográficas	38
Capítulo 2 - Desenvolvimento e validação de metodologia para doseamento do ácido ascórbico e sua aplicação no ensaio de dissolução de formas farmacêuticas sólidas multiparticuladas.	51	
1	Introdução	52
2	Materiais e Métodos	54
2.1	Materiais	54
2.1.1	Matérias primas e Substâncias de referência	54
2.1.2	- Equipamentos	54
2.2	Metodologia	55
2.2.1	- Condições do ensaio de dissolução	55
2.2.1.1	Fase ácida	55
2.2.1.2	Fase <i>tampão fosfato</i>	56
2.2.2	Avaliação do ensaio de dissolução	56
2.3	Validação da metodologia	57
2.3.1	Especificidade	57
2.3.2	Linearidade	57
2.3.2.1	Preparo da Solução padrão	57
2.3.3	Exatidão	58
2.3.4	Precisão – Repetibilidade	58
3	Resultados e discussão	59
4	Conclusões	64
5	Referências bibliográficas	65
Capítulo 3 - Preparo e avaliação de péletes de liberação imediata contendo ácido ascórbico	69	
1	Introdução	70
2	Material e métodos	71
2.1	Material	71
2.2	Metodologia	71
2.2.1	Preparo dos péletes	71

2.2.2	Caracterização dos péletes	72
2.2.2.1	Avaliação granulométrica	72
2.2.2.2	Análise por imagem	73
2.2.2.3	Friabilidade	74
2.2.2.4	Dureza	74
2.2.2.5	Perda por dessecação	74
2.2.3	Teor de ácido ascórbico	74
2.2.4	Avaliação do peso médio das apresentações comerciais.	75
2.2.5	Perfil de dissolução	75
3	Resultados e Discussão	76
4	Conclusões	82
5	Referências bibliográficas	83
Capítulo 4 – Desenvolvimento e avaliação de péletes matriciais contendo ácido ascórbico		87
1	Introdução	88
2	Material e métodos	89
2.1	Material	89
2.2	Metodologia	89
2.2.1	Preparo dos péletes	89
2.2.2	Caracterização dos péletes	90
2.2.2.1	Avaliação granulométrica	90
2.2.2.2	Análise por imagem	91
2.2.2.3	Friabilidade	92
2.2.2.4	Dureza	92
2.2.2.5	Perda por dessecação	92
2.2.2.6	Teor de ácido ascórbico nos péletes	92
2.2.3	Perfil de dissolução	93
3	Resultados e Discussão	94
4	Conclusões	100
5	Referências bibliográficas	101
Capítulo 5 - Desenvolvimento de péletes de ácido ascórbico revestidos com Kollicoat® SR 30 D		106
1	Introdução	107
2	Material e métodos	108
2.1	Material	108
2.2	Metodologia	109
2.2.1	Preparo dos péletes	109
2.2.2	Revestimento dos péletes	109
2.2.2.1	Preparo da dispersão de revestimento	109
2.2.2.2	Aplicação do revestimento	110
2.2.3	Caracterização dos péletes	110
2.2.3.1	Avaliação granulométrica	110
2.2.3.2	Análise por imagem	111
2.2.3.3	Friabilidade	112
2.2.3.4	Perda por dessecação	112
2.2.3.5	Teor de ácido ascórbico nos péletes	112
2.2.3.6	Determinação do nível de revestimento	113
2.2.3.7	Perfil de dissolução	113
3	Resultados e discussão	114
4	Conclusões	119

5	Referências bibliográficas	119
Capítulo 6 - Compressão de péletes contendo ácido ascórbico revestidos com Kollicoat® SR 30 D.		125
1	Introdução	126
2	Material e métodos	127
2.1	Material	127
2.2	Metodologia	127
2.2.1	Obtenção e Compressão dos péletes	127
2.2.2	Avaliação dos comprimidos multiparticulados	128
2.2.2.1	Friabilidade	128
2.2.2.2	Dureza, diâmetro e espessura	129
2.2.3	Análise por imagem	129
2.2.4	Perfil de dissolução	129
3	Resultados e discussão	130
4	Conclusões	137
5	Referências bibliográficas	138

CAPÍTULO 1

PÉLETES: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

