

UNIVERSIDADE BRAZ CUBAS
CURSO DE FARMÁCIA

LEANDRO CHECCHINATO
PAULA FERNANDA DOS REIS

**ALTERAÇÃO DE PROCESSO: GRANULAÇÃO SECA PARA
COMPRESSÃO DIRETA DE VALPROATO DE SÓDIO E OS
IMPACTOS ANALÍTICOS**

MOGI DAS CRUZES
2011

LEANDRO CHECCHINATO RGM 208214
PAULA FERNANDA DOS REIS RGM 256456

**ALTERAÇÃO DE PROCESSO: GRANULAÇÃO SECA PARA
COMPRESSÃO DIRETA DE VALPROATO DE SÓDIO E OS
IMPACTOS ANALÍTICOS**

*Trabalho de conclusão de curso em
Farmácia da Universidade Brás Cubas
para obtenção de título de graduação em
Farmácia sob a orientação do prof. Msc.
Marco Aurelio F. Alvarenga.*

MOGI DAS CRUZES, 2011

AVALIAÇÃO

Nome do Autor:

Leandro Checchinato

Paula Fernanda dos Reis

Título e subtítulo: Melhoria de Processo: Granulação seca para compressão direta:
melhoria de processo na fabricação de valproato de sódio.

Natureza: Trabalho de Conclusão de Curso

Objetivo: Graduação em Farmácia

Universidade Brás Cubas

Data da apresentação: __/__/__

Avaliação do Trabalho

Prof orientador: MSc Marco Aurélio F. Alvarenga

Instituição: Universidade Braz Cubas

Assinatura:

Prof supervisora: MSc Fernanda Judice Pinedo

Instituição: Universidade Braz Cubas

Assinatura:

Comissão julgadora do pôster

Prof (a):

Instituição:

Assinatura:

Prof (a):

Instituição:

Assinatura:

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema de Compressão via Granulação Seca	08
Figura 2 – Esquema de Compressão Direta	09
Figura 3 – Balança Analítica	15
Figura 4 – Aparelho de Desintegração.....	18
Figura 5 – Aparelho de HPLC.....	19
Figura 6 – Aparelho de Dissolução	20
Figura 7 – Perfil de Dissolução.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Especificação do Produto – Valproato de Sódio Comprimidos Revestidos...	14
Tabela 2 -Variação de peso em formas farmacêuticas.....	15
Tabela 3 -Critério de aceitação variação de peso.....	17
Tabela 4 -Resultado do Peso médio e Variação de Peso.....	23
Tabela 5 -Resultado do Peso médio e Variação de Peso.....	24
Tabela 6 -Resultado do teste de doseamento.....	25
Tabela 7 -Resultado do teste de desintegração do valproato de sódio do valproato de sódio.....	25
Tabela 8 -Resultado do teste de desintegração do valproato de sódio.....	25
Tabela 9 -Perfil de Dissolução.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CPR	Comprimido
DPR	Desvio Padrão Relativo
FAB	Farmacopéia Brasileira
HPLC	Cromatógrafo Líquido de Alta Pressão
PM	Peso Médio
USP	Farmacopéia Americana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
1.1. Desintegração e Dissolução.....	09
1.2. Revestimentos.....	10
1.3. Valproato de Sódio.....	10
1.4. Informações sobre o Produto.....	11
2. OBJETIVO	12
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivo Especifico.....	12
3. MATERIAL E MÉTODO....	13
3.1. Materiais	13
3.2. Métodos	14
3.2.1. Determinação do Peso Médio e Variação de Peso	15
3.2.2..Uniformidade por Variação de Peso.....	16
3.2.3.Teste de Desintegração.....	17
3.2.4. Doseamento de Valproato de Sódio	18
3.2.5. Determinação do Perfil de Dissolução de Valproato de Sódio.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
4.1 Determinação do Peso Médio e Variação de Peso	23
4.2. Uniformidade por Variação de Peso.....	24
4.3. Doseamento de Valproato de Sódio.....	24
4.4. Teste de Desintegração.....	25
4.5. Determinação do Perfil de Dissolução de Valproato de Sódio.....	26
6.CONCLUSÃO.....	28
7.REFERÊNCIAS.....	29

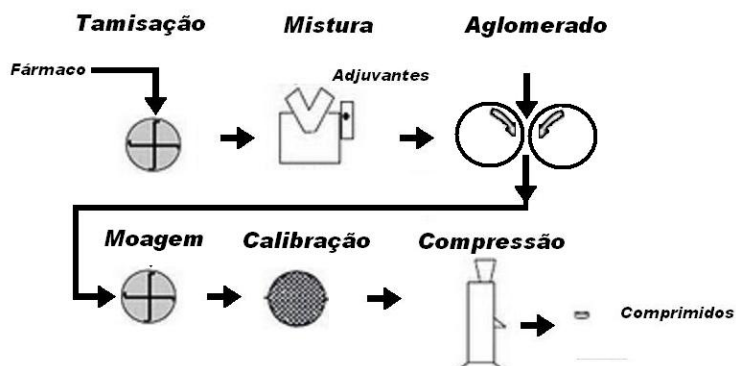
1. INTRODUÇÃO

Comprimidos são formas. de dosagem contendo substâncias medicamentosas com e sem diluentes Eles podem ser classificados de acordo com o método de fabricação, compressão ou moldagem (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

A vasta maioria dos comprimidos são fabricados através da compressão e tais medicamentos são fabricados através da aplicação de alta pressão em pós ou grânulos utilizando para isto punções e matrizes As principais formas de compressão são: granulação úmida, granulação seca e compressão direta. O propósito da granulação úmida e seca é melhorar o fluxo da mistura ou a sua compressibilidade (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

Granulação seca envolve a compactação de pós em alta pressão formado largos e mal formados comprimidos. Estes comprimidos pré formados são então moídos até formas grânulos com o tamanho desejado de partícula. A vantagem da granulação seca é a eliminação a eliminação do calor e da umidade do processo. Granulação seca também pode ser feita através da extrusão de pós através de rolos compressores hidráulicos que produzem finas camadas compactadas que são posteriormente moídas no tamanho de grânulo desejado (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

Figura 1 – Esquema de Compressão via Granulação Seca.



Existem excipientes que permitem a produção de comprimidos a altas velocidades sem a necessidade de realizar o processo de granulação. Estes excipientes de compressão direta consistem de substâncias com características físicas especiais como a lactose, sucrose dextrose ou celulose, que possuem as características desejadas de fluidez e compressibilidade. Os excipientes mais amplamente utilizados são celulose microcristalina, lactose anidra, sucrose compressível e algumas formas modificadas de amido. Compressão direta evita muitos dos problemas associados com granulação seca e úmida. Entretanto, as propriedades físicas dos excipientes são extremamente críticas, pequenas variações podem afetar o fluxo e compressibilidade tornando a compressão direta inviável (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

Figura 2 – Esquema de Compressão Direta.



1.1. Desintegração e Dissolução

A desintegração é um atributo essencial de comprimidos destinados a uma administração por via oral, à exceção daqueles destinados a ser mastigado antes de ser engolido e para alguns tipos de comprimidos de liberação prolongada. Um teste de desintegração é fornecida, e os limites que os tempos em que a desintegração se realizará, apropriado para os tipos de comprimidos em causa, são apresentados nas monografias individuais (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

Para os medicamentos de limitada solubilidade em água, a dissolução pode ser um atributo de qualidade mais significativa do que a desintegração. Um teste de dissolução é necessária uma série de monografias sobre comprimidos. Em muitos casos, é possível correlacionar as taxas de dissolução com a disponibilidade biológica do ingrediente ativo. Entretanto, esses testes são úteis principalmente

como um meio de formulações de triagem preliminar e como um procedimento de controle de qualidade de rotina (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

1.2.Revestimentos

Os comprimidos podem ser revestidos por uma variedade de razões, incluindo a proteção dos ingredientes do ar, da umidade ou da luz, mascaramento de sabores e odores desagradáveis, melhoria da aparência, e controle do local de liberação do fármaco no trato gastrointestinal (FARMACOPÉIA AMERICANA, 2011).

1.3. Valproato de Sódio

O valproato de sódio é um sal sódico do ácido valpróico e sua indicação, tornou-se uma evolução para tratamento antiepilético (GOODMAN; GILMAN, 1995).

Seu processo de fabricação consiste em uma dupla compressão, ou seja, processo de compressão seguida de calibração e recompressão. Formulações envolvendo fármacos extremamente vulneráveis à hidrólise e/ou oxidação, geralmente usam o processo da dupla compressão. Essas estratégias tecnológicas exigem elevados investimentos de instalação física e equipamentos, associados a custos altos (hora homem/ hora máquina). Este experimento tem como objetivo demonstrar a viabilidade tecnológica do desenvolvimento de comprimidos de valproato de sódio, empregando processo de compressão direta (CD). As vantagens da CD incluem: rapidez, facilidade de obtenção e redução de perdas de princípio ativo, além de poder ser empregadas para substâncias instáveis frente à umidade e à temperatura elevada, diminuindo riscos de contaminação, aumentando a capacidade produtiva e gerando economia ao setor produtivo (ANSEL *et al.*, 2000; PALACIOS, 2000; PRISTA *et al.*, 1995). A CD, através dos alimentadores forçados, promove a desaeração sobre os pós volumosos e leves, tornando-os mais densos, permitindo assim que fluam uniforme e completamente para as cavidades da matriz. A desaeração também elimina o aprisionamento de ar no interior da matriz reduzindo assim a formação de *capping* ou rachaduras nos comprimidos (ANSEL *et al.*, 2000).

Considerando que este produto passa por dois processos seguidos de compressão, os quais respeitam as mesmas especificações de peso médio, dureza

e espessura, a primeira escolha é eliminar a segunda fase de compressão e verificar qual o comportamento do produto durante o processo, bem como nas fases seguintes, revestimento (PRISTA *et al.*, 1995).

1.4. Informações sobre o Produto

Nome Genérico: Valproato de Sódio comprimido revestidos.

Descrição: Comprimido branco redondo, biconvexo, revestido.

Ação farmacológica: Anticonvulsivante

Princípio Ativo: Valproato de sódio

Dosagem: Valproato de sódio 500 mg/comprimido

Peso do comprimido revestido: 675 mg

(DEF 2010/11)

2.OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Avaliar os impactos analíticos da alteração de processo de fabricação de granulação seca para compressão direta do produto Valproato de Sódio.

2.2. Objetivo Especifico

Neste trabalho, será avaliado os resultados para o lote teste de peso médio, uniformidade por variação de peso, desintegração, doseamento de Valproato de Sódio e perfil de dissolução do comprimido.

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 Materiais

Foram utilizados no estudo em questão os seguintes materiais:

- EPI's.
- 80 Comprimidos de Valproato de sódio 500 mg revestidos (compressão direta).
- Aparelho de dissolução provido de pás.
- Equipamento para teste de desintegração Sotax .
- Béquer de 1000 mL.
- 28,80 g de fosfato de sódio dibásico.
- 11,45 g de fosfato de potássio tribásico.
- Cromatógrafo líquido de alta pressão (HPLC) equipado com detector de ultravioleta variável e amostrador automático (figura 5).
- Acetonitrila, grau HPLC.
- Água Purificada Milli-Q.
- Valproato de Sódio, padrão de referência.
- Ácido fosfórico P.A.
- Millex LCR com membrana PTFE modificado para filtrar solventes orgânicos e aquosos – 0,45 μ m – 25mm part nº JBR25LCR5 da Millipore.
- Membrana GV em éster de celulose – GVWPO4700 – 0,45 μ m da Millipore ou similar.
- Coluna Cromatográfica

Material	: Aço inoxidável
Comprimento	: 250 mm
Diâmetro Interno	: 4,0 mm
Fase Estacionária	: Lichrospher RP- 18 100 A°
Tamanho de partícula	: 5 μ m
Part number – fornecedor	: 1.50995
- Balão volumétrico âmbar de 250 mL.
- Balança analítica.

3.2 Métodos

Considerando que este produto passa por dois processos seguidos de compressão, os quais respeitam as mesmas especificações de peso médio, dureza e espessura, o processo foi simplificado sendo eliminar a segunda fase de compressão e foi verificado se o produto atendeu a especificação.

Tabela 1 – Especificação do Produto – Valproato de sódio comprimidos revestidos (Farmacopéia Brasileira, 1998).

TESTE	LIMITE
Peso médio	641 – 709 mg
Varição de peso	Mín. 18 em 20 comprimidos dentro da faixa de: PM \pm 5 % (641 – 709 mg) Nenhum em 20 comprimidos fora da faixa de: PM \pm 10 % (608 – 743 mg)
Desintegração	
<ul style="list-style-type: none"> Ácido clorídrico 0,1 N a 37°C 	Todos os comprimidos devem estar íntegros após 2 horas
<ul style="list-style-type: none"> Tampão fosfato pH 6,8 a 37°C 	Todos os comprimidos se desintegram no máximo em 60 minutos
Uniformidade por Variação de Peso	Conforme Farmacopéia Brasileira
<ul style="list-style-type: none"> Estágio 1 (10 comprimidos) 	Nenhum fora de 85,0 – 115,0% do declarado e DPR \leq 6,0%
<ul style="list-style-type: none"> Estágio 2 (30 comprimidos) 	Máximo 1 fora de 85,0 – 115,0% do declarado Nenhum fora de 75,0 – 125,0% do declarado e DPR \leq 7,8%
Doseamento do Valproato de sódio	<u>Liberção</u> 475,0 – 525,0 mg/comprimido (95,0 – 105,0 % do declarado de 500 mg/comp)
Dissolução	\geq 70 % (Q) do declarado em 90 minutos

3.2.1 Determinação do peso médio e variação de peso

- Efetuou-se a determinação de peso. As pesagens foram realizadas em balanças analíticas com sensibilidade adequada.
- Pesou-se individualmente 20 comprimidos e calculou-se o peso médio.
- Segundo especificação pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados na tabela 2, em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 1998).

Figura 3 – Balança Analítica.

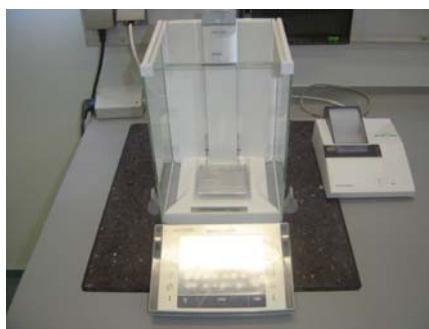


Tabela 2 – Variação de peso em formas farmacêuticas (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 1998).

Formas Farmacêuticas	Peso Médio Teórico	Limites de variação
Comprimidos, núcleos para drágeas,	≤ 80 mg	± 10%
comprimidos efervescentes, comprimidos	> 80 e ≤ 250 mg	± 7,5%
sublinguais, comprimidos vaginais e pastilhas	> 250 mg	± 5%

3.2.2 Uniformidade por variação de peso

- Determinou-se a uniformidade de peso pelo método de variação de peso, foram separados, 30 unidades de comprimidos e em 10 unidades foi determinado o peso individual, após a determinação foi realizado o cálculo do conteúdo individual e os resultados foram comparados contra o critério de aceitação (tabela 3) (Farmacopéia Brasileira, 1998).

Cálculos

Conteúdo Individual (X_i)

$$\text{Conteúdo individual } (X_i) = \frac{P_i \times T}{P}$$

Onde:

P_i = Peso individual de cada unidade testada (mg)

T = Teor da substância ativa para o lote em teste, determinado conforme o método de doseamento (expresso em % do declarado)

$$T = \frac{\text{Valor obtido no doseamento} \times 100}{\text{Valor declarado}}$$

P = Peso médio das unidades testadas (mg)

Nota: O valor obtido no doseamento e o valor declarado devem estar na mesma unidade.

Média (\bar{X})

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

Onde:

X_i = Conteúdo individual

n = Número de unidades testadas da amostra

Desvio Padrão (s)

$$s = \left[\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1} \right]^{\frac{1}{2}}$$

Onde:

X_i = Conteúdo individual

\bar{X} = Média

n = Número de unidades testadas da amostra

Critério de aceitação

Aplicar os critérios da tabela 3.

Tabela 3 – Critério de aceitação variação de peso (FARMACÓPEIA BRASILEIRA, 1998).

Estágio	Nº de unidades testadas	Critério de Aceitação
1	10	Cada uma das 10 unidades deve estar dentro de 85,0 – 115,0% do teor declarado e o DPR é ≤ 6,0%. Se 01 unidade estiver fora de 85,0 – 115,0% do teor declarado e nenhuma unidade estiver fora de 75,0 – 125,0% do teor declarado, ou se o DPR é > 6,0% ou, se ambas as condições prevalecerem, testar mais 20 unidades.
2	+ 20	Não mais do que 01 unidade das 30 unidades testadas pode estar fora de 85,0 – 115,0% do teor declarado e nenhuma unidade fora de 75,0 – 125,0% do teor declarado e o DPR das 30 unidades é ≤ 7,8%

3.2.3 Teste de desintegração

- Foram utilizados 6 comprimidos no teste. Colocou-se 1 comprimido em cada um dos seis tubos da cesta.
- As cestas foram megulhadas na água, à temperatura ambiente, durante 5 minutos.

- Adicionou-se um disco a cada tubo e acionou-se o aparelho (figura 4). O aparelho continha 900 mL de água mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão.
- Os comprimidos foram examinados durante todo o tempo indicado para o teste, conforme avaliação descrita a seguir. Após a desintegração do último comprimido o tempo transcorrido foi anotado.
- Caso os comprimidos não estivessem completamente desintegrados, poderiam ser testados outros 6 comprimidos, utilizando 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M como líquido de imersão, mantido a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ e após 60 minutos, desligar o movimento da cesta e observar se o material em cada um dos tubos estão completamente desintegrados (Farmacopéia Brasileira, 1998).

Avaliação

- Conforme especificação descrita na Tabela 1.

Figura 4 – Aparelho de Desintegração.



3.2.4. Doseamento de valproato de sódio 500 mg

- As substâncias foram quantificadas utilizando um HPLC dotado de um detector de ultravioleta (figura 5).
- Fase móvel utilizada
 - Acetronila grau HPLC
 - Água purificada Milli-Q

Condições Cromatográficas

- Detector : 220 nm

Preparação da Solução Amostra de Valproato de Sódio 200 mg (foram preparadas duas amostras).

- Adicionou-se 5 comprimidos em um balão volumétrico âmbar seco de 250 mL com 100 mL de fase móvel.
- Completou-se o volume com o mesmo solvente e o conteúdo foi homogeneizado.

Preparação da Solução Padrão

- Pesou-se rapidamente em um balão volumétrico de 50 mL, cerca de 200 mg de Valproato de Sódio, padrão de referência.
- Completou-se o volume com a fase móvel e o conteúdo foi homogeneizado

Procedimento

- Primeiro foi injetado a solução amostra em duplicata.
- Após a injeção da amostra foi injetado a solução padrão.
- O resultado do doseamento foi calculado e registrado.

Cálculo para o doseamento de Valproato de Sódio 200 mg

$$\frac{AA \times PP \times 250 \times T}{AP \times 50 \times 5 \times 100} = \frac{AA \times PP \times T}{AP \times 100} = \text{mg de Valproato de sódio / comprimido}$$

Onde :

AA = Área do pico de Valproato de sódio no cromatograma da solução amostra

AP = Área do pico de Valproato de sódio no cromatograma da solução padrão (média das 5 injeções)

PP = Peso do Valproato de sódio, padrão de referência (em mg)

T = Teor do Valproato de sódio, padrão de referência (em %)

Figura 5 – Aparelho de HPLC.



3.2.5. Determinação do perfil de dissolução de Valproato de Sódio.

- O método descrito abaixo foi realizado com um lote referência fabricado através de granulação seca e o lote teste fabricado via compressão direta.

Meio de Dissolução utilizado

Fosfato de Sódio Monobásico Monoidratado
Hidróxido de Sódio P.A
Água purificada

Fase Móvel Utilizada

Acetronila grau HPLC
Água purificada Milli-Q

Condições Utilizadas para o Teste de Dissolução

- Aparelho : Pás (Apparatus II)
 - Meio de Dissolução : Tampão de Fosfato de Sódio Monobásico
pH = 7,5
 - Volume do meio de dissolução : 500 ml
:
 - Velocidade de Rotação : 75 rpm
 - Temperatura : $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$
 - Duração do teste : 90 minutos
- O aparelho de dissolução (figura 6), foi preparado conforme as condições descritas acima, foram colocados um comprimido de Valproato de Sódio em cada cuba do aparelho.
 - Durante o teste de dissolução foram coletadas 1 ml de cada cuba, após transcorrido os tempos de 35,40,45,50,55,70 e 90 minutos amostras.
 - As amostras coletadas foram separadas para serem injetados no aparelho de HPLC.

Figura 6 – Aparelho de Dissolução.



Condições Cromatográficas Utilizadas

- Detector UV : 220 nm

Preparação da Solução Padrão

- Pesou-se cerca de 140 mg de Valproato de Sódio, padrão de referência, para um balão volumétrico de 50 mL.
- O conteúdo foi dissolvido e o volume do balão foi completado com o meio de dissolução.
- Foi pipetado 10,0 mL dessa solução para outro balão volumétrico de 50 mL, cujo volume o foi completado com meio de dissolução.

Solução Amostra

- Foram injetados no HPLC as soluções filtradas obtidas no teste dissolução.

Cálculos

Para Valpakine 500 mg Comprimidos

$$\frac{AA \times PP \times T \times 10 \times 500 \times 100}{AP \times 50 \times 50 \times 200 \times 100} = \frac{AA \times PP \times T}{AP \times 100} = \% \text{ Valproato de Sódio dissolvido}$$

AA = Área da amostra.

AP = Área do padrão.

PP = Peso de Valproato de Sódio, padrão de referência (em mg)

T = Teor do padrão de Valproato de Sódio (em %)

Determinação do fator de similaridade

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \times 100$$

f_1 = Fator de similaridade

R = % Valproato dissolvido no lote de referência

T = % Valproato dissolvido no lote teste

n = Número de pontos de amostragem

Determinação do fator de diferença

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

f_2 = Fator de diferença

R = % Valproato dissolvido no lote de referência

T = % Valproato dissolvido no lote teste

n = Número de pontos de amostragem

Avaliação

- Foi utilizado a tabela 1 para a avaliação dos resultados individuais.
- O Fator de similaridade calculado deve estar entre 50 a 100.(Brasil,2003c).
- O Fator de diferença deve estar entre 0 e 15.(Brasil,2003c).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Determinação do Peso médio e Variação de Peso

Todos os resultados estão de acordo com a especificação, tabela 1, não foi encontrado nenhum resultados com variação superior a $\pm 5\%$ (641 a 709 mg) do peso médio teórico, sendo assim os resultados também atendem ao critério de nenhum resultado individual com variação superior a $\pm 10\%$ (608 a 743 mg) do peso médio teórico. Os resultados individuais podem ser visualizados na tabela 4.

Tabela 4 – Resultado do Peso médio e Variação de Peso

Amostra	Peso (mg)
1	678,6
2	684,9
3	671,2
4	681,5
5	662,0
6	663,4
7	658,2
8	689,4
9	673,9
10	674,8
11	671,6
12	653,2
13	667,1
14	665,3
15	669,4
16	669,3
17	643,6
18	679,8
19	660,1
20	679,3

4.2. Uniformidade por Variação de Peso

Os resultados estão de acordo com especificação, encontram-se dentro da variação de 85% a 115% e o desvio padrão é menor que $\leq 6,0$. Sendo assim os resultados passaram com os critérios do estágio 1, não sendo necessário prosseguir com a avaliação do estágio 2.

Tabela 5 – Resultado do Peso médio e Variação de Peso

Amostra	Peso (mg)	Conteúdo Individual
1	678,6	103%
2	684,9	104%
3	671,2	102%
4	681,5	104%
5	662,0	101%
6	663,4	101%
7	658,2	100%
8	689,4	105%
9	673,9	102%
10	674,8	103%
Peso Médio	672 mg	
DPR	2%	
Doseamento	102%	

4.3. Doseamento de Valproato de Sódio

Foi encontrado o resultado de doseamento de 510,3 mg/cpr que esta dentro da faixa de 475,00 até 525,00 mg/cpr conforme especificação descrita na tabela 1. Os valores de doseamento individuais da amostra 1 e amostra 2 podem ser visualizados na tabela 6.

Tabela 6: Resultado do teste de doseamento do valproato de sódio.

Doseamento do valproato de sódio		
Amostra	Especificação	Resultado
Amostra A	475,00 até 525,00 mg/cpr	514,82 mg/cpr
Amostra B	475,00 até 525,00 mg/cpr	505,70mg/cpr
Resultado		510,30 mg/cpr

4.4. Desintegração de Valproato de Sódio

Os resultados de desintegração nos dois tampões descritos no método 3.2.3 estão de acordo com especificação descrita na tabela 1. Os resultados individuais podem ser visualizados na tabela 7 e 8.

Tabela 7: Resultado do teste de desintegração do valproato de sódio.

Desintegração	
Teste	Resultado
HCl 0,1N a 37	Corresponde
T.Fosfato pH 6,8 a 37 C	Corresponde

Tabela 8: Resultado do teste de desintegração do valproato de sódio.

Teste de Desintegração		
Teste	Limite	Resultado
HCl 0,1N a 37 °C	Corresponde	Corresponde
T. Fosfato pH 6,8 a 37 °C	máx 60 min	21 min

4.5. Determinação do Perfil de Dissolução de Valproato de Sódio

Os resultados individuais de dissolução do lote teste atendem ao critérios de $\geq 70\%$ após 90 minutos, como visto na tabela 10 no entanto quando o perfil de dissolução é comparado contra o perfil do lote referência temos um fator de similaridade 38,07 e fator de diferença 19,85, ou seja os fatores não atendem ao critério de especificação de 50 a 100 para o fator de similaridade e 0 a 15 para o fator de diferença sendo assim o lote teste falhou no teste de perfil de dissolução, a representação gráfica dos resultados podem ser visualizadas na figura 1

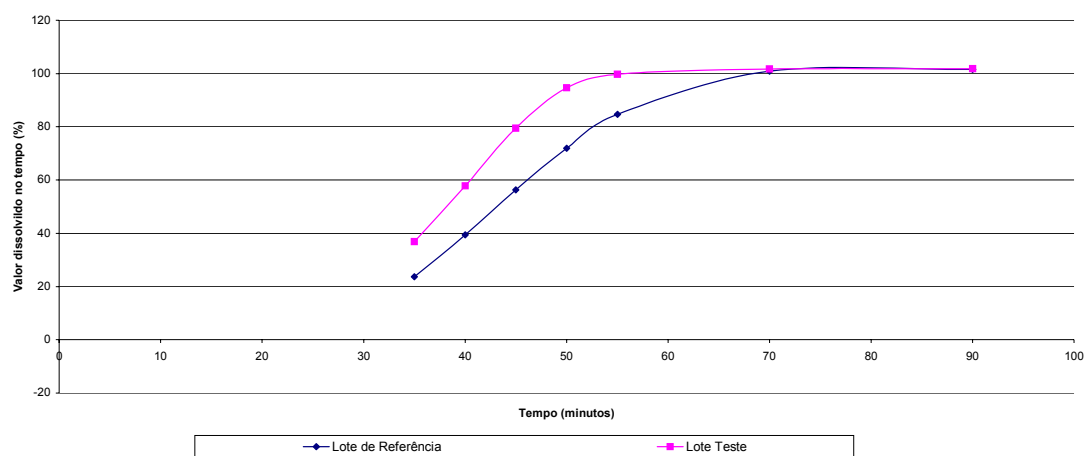
Tabela 9 – Perfil de Dissolução

Ponto de Amostragem # ▶	1	2	3	4	5	6	7
Tempo (minutos) ▶	35	40	45	50	55	70	90
Lote de Referência							
Cuba # ▼	Value dissolved in time (%) ▼						
1	31.50	47.20	64.10	79.40	90.70	103.00	103.50
2	19.80	34.80	51.80	67.80	82.20	99.50	99.60
3	20.90	36.50	53.00	71.10	85.20	102.80	103.30
4	22.10	38.50	53.50	68.70	82.30	99.20	100.60
5	23.50	40.20	58.60	73.10	84.70	101.90	102.80
6	23.90	39.30	57.20	71.50	83.30	99.10	99.80
Média ▶	23.62	39.42	56.37	71.93	84.73	100.92	101.60
Lote Teste							
Cuba # ▼	Value dissolved in time (%) ▼						
1	45.42	64.18	83.35	98.50	100.18	100.42	100.62
2	42.51	61.06	79.37	95.66	102.28	102.32	102.53
3	34.32	52.59	72.72	85.64	93.07	101.21	101.28
4	37.83	61.71	78.74	96.69	102.28	102.27	102.63
5	40.81	64.83	82.02	92.93	99.41	102.37	102.27
6	20.09	42.65	80.91	98.65	101.53	101.71	101.32
Média ▶	36.83	57.84	79.52	94.68	99.79	101.72	101.77

Fator de similaridade $f_1 = 38,07$

Fator de Diferença $f_2 = 19,85$

Figura 7 – Perfil de Dissolução



6. CONCLUSÃO

Conforme pode ser visualizados nos resultados temos que o lote teste fabricado via compressão direta atendeu a especificação para testes de peso médio e variação de peso, uniformidade por variação de peso, desintegração e doseamento. No entanto quando comparado o perfil de dissolução do lote teste fabricado via compressão direta contra o lote de referência fabricado via granulação seca vemos que não são equivalentes segundo os critérios de similaridade e diferença exigidos pela ANVISA para alterações de processos de fabricação. (BRASIL, 2003c).

Considerando que o lote teste falhou no teste de perfil de dissolução, e, portanto falhou em atender a exigência da ANVISA o processo de fabricação não poderá ser alterado de granulação seca para compressão direta.

7.REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C. *et al.* **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

BILLA, N.; *et al.* **Formulation variables affecting drug release from Xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale.** *AAPS PharmSciTech*, Arlington, v. 1, n. 4, p. 1-8, 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE n.893, de 29 de maio de 2003. **Guia para realização de alterações, inclusões e notificações pós-registro de medicamentos** . Diário Oficial da União, Brasília, 02 jun. 2003c. Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, Paraná, Brasil. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/viewFile/2479/1659> em 12 março de 2011

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. RE n.898, de 29 de maio de 2003. **Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.** Diário Oficial da União, Brasília, 02 de jun. 2003d.

FARMACOPEIA AMERICANA 34. ed. on line, 2011.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, Parte I. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p.v.1.1., v.1.1.-2, v.1.3.- 1.3.2.,v.1.4.4., v.2.11,v.2.11-2.

FIGUEROA EF, *et al.* Pré-formulação. In: Lachman L, Liberman H, Kanig JL. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian;. v.1. p.295-339, 2001.

DEF 2010/11, **Dicionário de Especialidades Médicas.**

GOODMAN, L. S.; *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.

HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL GRANULATION TECHNOLOGY, 2ºed ,Edited by Dilip M. Parikh

Martinello, Tiago, Dissertação de Mestrado:**Desenvolvimento de comprimidos de paracetamol de 500 mg fabricados por compressão direta utilizando o planejamento estatístico de mistura.** USP Faculdade de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, 2005: Disponível e: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-31082006-160216/pt-br.php>. Acesso em 12 de março de 2011.

PALACIOS, A. **Realidade em granulação e compressão direta.** *A Fórmula*, São Paulo, n. 1, p. 12-13, 2000.

PRISTA, L. N. *et al.* **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

WANCZINSKI, B. J. *et al.* **Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta**, 2002.

KOROLKOVAS, A. **Análise Farmacêutica**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1988.

Roteiro para Montagem de Laboratório em Indústrias de Insumos para uso farmacêutico, cosmético, alimentício e afins. 2ª ed. São Paulo: Grupo Quali-Far, 1988.

Gil, E.S *et al.* **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 1ª ed. **Campo Grande**: Editora Uniderp, 2005.

Ferreira, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2ª ed. São Paulo:Pharmabooks, 2002.Ortofarma Laboratório de Controle da Qualidade © 2007.