

Cápsulas de sulfato de indinavir: desenvolvimento farmacotécnico-industrial, desenvolvimento do método de dissolução e avaliação

***Rosali Maria Ferreira da Silva^{1,4}, Fábio Henrique Cavalcanti de Oliveira¹, Clarice Madalena Bueno Rolim⁵, Maria Fernanda Pimentel³, Flávia Patrícia Moraes de Medeiros^{1,4}, Miracy Muniz de Albuquerque², Pedro José Rolim Neto¹**

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, ²Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, ³Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Pernambuco, ⁴Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE), ⁵Departamento de Farmácia Industrial, Universidade Federal de Santa Maria

O sulfato de indinavir é um inibidor da protease no ciclo do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento da formulação, desenvolvimento e avaliação da metodologia para dissolução, estudo micromerítico, transposição de escala industrial, estudo de estabilidade e estudo comparativo para cápsulas de sulfato de indinavir 500 mg (equivalente a 400 mg de indinavir). Para o desenvolvimento farmacotécnico, realizou-se uma planificação qualitativa de diluentes. As metodologias analíticas para peso médio, desintegração, umidade e uniformidade de peso, seguiram The United States Pharmacopeia 28, enquanto que a metodologia utilizada para dissolução foi desenvolvida e avaliada atendendo à Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os resultados demonstraram que a formulação selecionada correspondeu às especificações de controle físico-químico, além de apresentar viabilidade econômica. Os resultados obtidos com o desenvolvimento e avaliação do método para dissolução mostram que o método atende aos requisitos de Boas Práticas de Fabricação e Controle, pois apresentam a reprodutibilidade, a precisão, a robustez e finalmente a confiabilidade requerida para um método analítico. As cápsulas desenvolvidas de sulfato de indinavir, quando comparadas com o medicamento de referência, são equivalentes entre si, frente a diferentes parâmetros avaliados.

Unitermos

- Sulfato de indinavir
- Transposição de escala
- Estudo de estabilidade

*Correspondência:

R. M. F. da Silva
Laboratório de Tecnologia dos
Medicamentos
Departamento de Ciências
Farmacêuticas
Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Arthur de Sá, s/n, Cidade
Universitária
50740-521 - Recife - Pernambuco,
Brasil
E-mail: rosalmfs@ibest.com.br

INTRODUÇÃO

O sulfato de indinavir é um inibidor da protease no ciclo do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Cápsulas de indinavir são formuladas como sal de sulfato e são administradas por via oral nas concentrações de 200 e 400 mg de indinavir (correspondendo a 250 e 500 mg de sulfato de indinavir, respectivamente) (Mearly, 1996; Brasil, Resolução RDC nº 10, 2001).

O sulfato de indinavir tem como produto de referência no mercado o CRIXIVAN[®], fabricado pela indústria farmacêutica Merck Sharp & Dohme[®] e disponibilizado para atender ao Programa de SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) do Ministério da Saúde com custo relativamente elevado. Sendo assim, fez-se necessário o desenvolvimento farmacotécnico-industrial do sulfato de indinavir cápsulas, buscando forma farmacêutica estável, produzida a baixo custo e com qualidade atendendo às Boas Práticas de Fabricação e, conseqüentemente, permitindo a maior número de portadores do HIV o acesso ao medicamento. Este estudo foi realizado em parceria do Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE).

O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento da formulação, desenvolvimento e avaliação da metodologia para dissolução, estudo micromerítico, transposição de escala industrial, estudo de estabilidade e estudo comparativo para cápsulas de sulfato de indinavir 500 mg (equivalente a 400 mg de indinavir).

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais

Para o desenvolvimento farmacotécnico, foi realizada uma planificação qualitativa de diluentes (Ansel *et al.*, 2000; Carazzatto, 1999; Gennaro, 1987; Kibbe, 2000; Lachman, 2001; Le Hir, 1997; Prescott *et al.*, 2000; Prista *et al.*, 1997), utilizando como matérias-primas: sulfato de indinavir compactado (Fabricante Hetero Drugs[®]); lactose anidra (New Zealand[®]); lactose monoidratada (Borculodomo Ingredientes[®]); amido (CornProducts[®]); manitol (Getec Guanabara Química Ind. S/A[®]); celulose microcristalina 101 (Blanver Farmoquímica Ltda[®]), celulose microcristalina 102 (Blanver Farmoquímica Ltda[®]), Cellactose (Meggle[®]), Starlac[®] (Meggle[®]) e utilizado como lubrificante o estearato de magnésio (Ind. Química Anastácio S/A[®]). Os equipamentos de produção utilizados foram: Balança semi-analítica Marte[®], Misturador em “V” (LAWES[®]) e Encapsuladeira manual (Multilabor[®]).

Método

Foram manipulados oito Lotes de Bancada (LB) de 180 cápsulas e massa de 113,4 g, com peso médio de conteúdo de 630 mg, apresentados na Tabela I.

Preparo das formulações

O processo foi realizado com duas etapas de mistura, utilizando um misturador em “V”. Na primeira etapa,

TABELA I – Porcentagem de sulfato de indinavir e dos diluentes utilizados na pré-formulação de cápsulas relativas aos Lotes de Bancada (I a VIII)

Componentes	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)	LB IV (%)	LB V (%)	LB VI (%)	LB VII (%)	LB VIII (%)
Sulfato de indinavir	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37	79,37
Lactose anidra (New Zealand)	19,04	-	-	-	-	-	-	-
Lactose monoidratada	-	19,04	-	-	-	-	-	-
Amido	-	-	19,04	-	-	-	-	-
Manitol	-	-	-	19,04	-	-	-	-
*CM 101	-	-	-	-	19,04	-	-	-
*CM 102	-	-	-	-	-	19,04	-	-
Cellactose [®]	-	-	-	-	-	-	19,04	-
Starlac [®]	-	-	-	-	-	-	-	19,04
Estearato de magnésio	1,59	1,59	1,59	1,59	1,59	1,59	1,59	1,59

*CM: celulose microcristalina; LB: Lote de bancada

foram homogeneizados o sulfato de indinavir e o diluente, durante vinte minutos. Em seguida, foi adicionado e homogeneizado por cinco minutos o estearato de magnésio. O produto foi encapsulado em invólucro "00" branco opaco (Capsugel®) e acondicionado em recipiente de polietileno hermeticamente fechado.

O controle de qualidade físico-químico (Farmacopéia Brasileira, 1988; Guedes, 1987) dos Lotes de Bancada foram realizados utilizando os seguintes equipamentos: balança analítica (Mettler®); desintegrador (Nova Ética), Karl Fischer (Mettler® DL 18), cromatógrafo a líquido (SHIMADZU®), aparelho de dissolução (ERWEKA®) e espectrofotômetro UV-VIS (SHIMADZU®).

Ensaios físico-químicos

As metodologias analíticas para peso médio, desintegração, umidade e uniformidade de peso seguiram a Farmacopéia Americana (USP, 2004), enquanto que a metodologia utilizada para determinação de teor foi desenvolvida e validada conforme a Resolução RE n° 899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram utilizados métodos isocráticos, com coluna de fase reversa C-8, tendo como fase móvel o sistema tampão citrato de sódio pH=5,0/acetônitrila (40:60), num fluxo de 1,0 mL/min, detector UV em 260 nm, volume de injeção de 20 µL, temperatura de 40 °C e concentração analítica de 100 ppm. As diluições foram realizadas em água ultra-pura.

Desenvolvimento e validação do método

Para a análise do teor dissolvido (Teste de Dissolução) (Gennaro, 1987; Marques, 2002), foi desenvolvida metodologia baseada em variações do meio de dissolução (citrato de sódio pH=3,8), água destilada e ácido clorídrico (HCl) 0,1 e 0,01 N; aparato (pá e cesta) e rotação (50 e 100 rpm). O volume do meio de dissolução, a concentração analítica e o tempo utilizados foram: 900 mL, 55,56 ppm e 45 min, respectivamente. As amostras foram avaliadas em espectrofotômetro em comprimento de onda de 260 nm. O tratamento estatístico dos resultados obtidos foi realizado por meio de Análise de Variância (ANOVA) e teste t de Student.

No processo de avaliação do método analítico para dissolução do sulfato de indinavir, cápsulas de 400 mg de indinavir, foi necessário avaliar os parâmetros de: linearidade, robustez, precisão, especificidade e exatidão. Também empregou-se ANOVA e teste t para avaliação dos resultados obtidos.

As concentrações utilizadas na avaliação da lineari-

dade foram selecionadas considerando-o ponto de leitura durante a dissolução. A análise da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados foi realizada empregando-se três repetições autênticas das curvas analíticas, construídas com cinco pontos nas concentrações de: 28; 44,8; 56; 67,2 e 89,6 ppm de sulfato de indinavir em água purificada.

No teste de robustez, foram avaliados o tipo de filtro (sem filtração, com papel de filtro, com unidade filtrante e com papel de filtro + unidade filtrante) e a estabilidade do ensaio, analisando-se a leitura após o tempo de coleta. Os intervalos de tempo estudados foram: tempo zero (ao finalizar a dissolução), após 1 hora, após 2 horas e após 24 horas. Para avaliar estatisticamente a influência das variáveis analisadas foram empregados ANOVA e teste t de Student.

Para avaliação da especificidade, foi realizado o procedimento de dissolução com as cápsulas vazias e com as cápsulas cheias com excipientes (lactose anidra e estearato de magnésio), ou seja, com cápsulas placebo.

A precisão foi estimada em dois níveis: a) precisão intermediária (precisão intra-laboratorial), avaliada em dois dias diferentes, nas mesmas condições de teste; b) reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial), avaliada entre dois laboratórios, Coordenadoria de Controle de Qualidade (COQUA) e Coordenadoria de Pesquisa & Desenvolvimento (COP&D), ambas situadas no Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEPE.

A exatidão foi estudada a partir de análises de amostras em concentrações conhecidas de sulfato de indinavir, cápsulas equivalentes a 50, 100 e 150 % da concentração teórica analisada (Brasil, Resolução RE n° 899).

Em todos os testes estatísticos foi utilizado o nível de 95% de confiança.

Estudo do fluxo dos pós

No estudo micromerítico das misturas de pós de cada lote de bancada, foram determinados os volumes aparente e de compactação e as densidades aparente e de compactação (Medeiros, 2001; Dias, 2001; Alves, 2002).

A determinação dos volumes aparente e de compactação foi realizada colocando-se 10 g da mistura de pós em uma proveta (Vidrolabor®) de 50 mL, fixada em um compactador automático. O equipamento promoveu uma compactação da mistura de pós por meio de movimentos verticais na proveta, numa altura de 3 cm. O volume ocupado pela mistura foi medido antes de se ligar o compactador (V_0); após 10 compactações, necessárias para a acomodação da mistura (V_{10}), e em 1250 compactações (V_{1250}).

As densidades aparente e de compactação foram determinadas a partir da relação entre a massa de 10 g da mistura de pós e o volume ocupado pela mistura antes e após a compactação.

Com a formulação selecionada para a transposição de escala industrial, foi realizado estudo de granulometria utilizando jogo de tamises de 28, 35, 60, 80, 100 e 200 mesh (Bertel Indústria Metalúrgica Ltda[®]).

Na transposição de escala industrial, foram manipulados três lotes, cada um contendo 70 kg, massa suficiente para obter quantidade superior a 110.000 unidades. Nesta etapa, foram utilizados: Balança (Filizola[®]); Misturador em “V” (LAWES[®]); Encapsuladeira Automática (Zanazi[®] 40F); Desumidificador (Arsec[®]) e Linha de Envase e Embalagem.

Estabilidade

O estudo de estabilidade seguiu a Resolução RE n° 01, de 29 de julho de 2005 da ANVISA, preconizando a utilização de parâmetros para a realização da estabilidade acelerada e de longa duração. Neste estudo, foram utiliza-

das duas câmaras climáticas (FANEM[®] Mod. 345) (Connors, 1986; Brasil, Resolução RE n° 01, 2005).

Foi, também, realizado um estudo comparativo das características físico-químicas entre as cápsulas desenvolvidas (LAFEPE sulfato de indinavir[®], Lote: 03090549) e o medicamento de referência (CRIXIVAN[®] Lote: J8696).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os resultados dos controles físico-químicos dos lotes de bancada, apresentados na Tabela II, atenderam às especificações.

No desenvolvimento da metodologia para dissolução não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre os meios de dissolução (água destilada, HCl 0,1 N e HCl 0,01N); aparatos (cesta e pá) e rotação (50 e 100 rpm).

Evidenciou-se a diferença estatisticamente significativa entre os meios de dissolução água destilada e tampão citrato de sódio pH=3,8 e maior média de teor dissolvido do sulfato de indinavir na água destilada. Os resultados estão apresentados na Tabela III. Como t calculado, 2,527, foi

TABELA II – Valores relativos aos ensaios físico-químicos efetuados nos lotes de bancada (I a VIII)

Testes	Especificações	LB I	LB II	LB III	LB IV	LB V	LB VI	LB VII	LB VIII
Peso médio da cápsula	0,7500 g ± 5%	0,7313	0,7355	0,7384	0,7277	0,7171	0,7123	0,7377	0,7458
Peso médio do conteúdo	0,6300 g ± 5%	0,6769	0,6154	0,6205	0,6112	0,5997	0,5947	0,6202	0,6278
Desintegração	Não mais que 30 min	5 min	6 min	8 min	4 min	5 min	4 min	4 min	3 min
Umidade por Karl Fischer (%)	Não mais que 5,0%	2,24	2,87	3,95	2,07	3,49	3,63	3,09	2,94
Teor (%)	90,0 a 110,0%	97,02	94,38	95,86	95,70	96,24	96,71	95,34	93,86
Dissolução (%)	Não menos que 80% em 45 min	100,08	98,67	96,06	96,36	94,37	92,94	95,85	97,03
Uniformidade de Peso (%)	85 a 115%	98,82	94,01	95,80	96,43	96,62	97,43	96,55	94,43

LB: Lote de Bancada

TABELA III – Valores relativos à dissolução com relação ao meio de dissolução (citrato e água)

Meio de dissolução	Concentração (ppm)						Média	CV%
	1	2	3	4	5	6		
Citrato de sódio pH=3,8	54,63	54,48	54,48	52,64	54,02	54,17	54,07	1,36
Água destilada	56,28	57,70	55,40	53,98	55,58	54,69	55,61	2,33

maior que o *t* tabelado, 2,228, foi comprovado que há diferença estatisticamente significativa entre os meios de dissolução (tampão citrato e água destilada), com um intervalo de 95% de confiança.

Os parâmetros selecionados para o teste de dissolução foram: meio de dissolução - água destilada, volume do meio - 900 mL, rotação - 50 rpm, aparato - cesta e um intervalo de tempo igual a 45 min. As amostras com concentração analítica final de 55,56 ppm foram avaliadas em espectrofotômetro utilizando comprimento de onda 260 nm.

Com relação à avaliação desse método, na linearidade, a equação da curva analítica obtida pelo método proposto foi $y=0,0061x - 0,0150$, onde *y* representa a área do pico no cromatograma e *x* representa a concentração de sulfato de indinavir. Na análise da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados obteve-se coeficiente de correlação muito próximo da unidade (0,9999). Tal resultado demonstra que há adequada correlação linear entre as variáveis *X* e *Y*, na qual 99,99% da variação total em torno da média é explicada pela regressão, restando apenas 0,01% para ser explicado pelos resíduos. A partir da

ANOVA, por meio de testes *F*, verificou-se que a regressão é estatisticamente significativa e que não há evidências de falta de ajuste. Portanto, o método apresenta característica linear, em concentrações compreendidas entre 28,0 e 89,6 ppm (Barros Neto, 2001).

Nos testes de robustez não foram evidenciadas diferenças estatisticamente significativas entre as condições avaliadas, indicando que o método apresentou robustez empregando papel de filtro. Este resultado comprovou estabilidade em até 24 horas com as amostras de sulfato de indinavir. Os resultados estão descritos nas Tabelas IV, V, VI e VII. Como *F* calculado foi menor que o *F* tabelado, não houve diferenças estatisticamente significativas, com 95 % de confiança.

Na avaliação da especificidade (Tabela VIII), com os espectros obtidos, foi observado que as cápsulas vazias e as cápsulas cheias com placebo não interferem na leitura das absorvâncias das amostras de sulfato de indinavir, comprovando a especificidade do método.

Para a precisão intermediária, empregando-se teste *t* de *Student*, não foram evidenciadas diferenças estatística-

TABELA IV – Valores relativos à robustez com relação à variação do tipo de filtro

Tipo de filtro	Concentração (ppm)						Média	CV%
	1	2	3	4	5	6		
Papel de filtro	54,15	55,73	58,43	56,50	58,23	56,20	56,54	2,84
Unidade filtrante	54,11	55,58	58,15	56,75	58,17	58,70	56,73	2,88
Papel de filtro + Unidade filtrante	53,35	54,68	57,27	55,80	57,10	57,33	55,92	2,92

TABELA V – Análise de Variância (ANOVA) para a variação do tipo de filtro

Fonte de variação	MQ	F calculado	F tabelado
Entre grupos	0,7799	0,281	3,682
Dentro dos grupos	2,7722		

*MQ: Média quadrática

TABELA VI – Valores relativos à estabilidade com relação ao tempo

Tempo (h)	Concentração (ppm)						Média
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	
0	60,22	58,91	60,00	56,77	57,08	58,45	58,5717
1	59,62	58,18	58,53	54,92	56,73	57,48	57,5767
2	60,28	58,75	58,85	56,00	57,50	57,58	58,1600
24	59,90	57,90	59,08	55,08	56,63	57,83	57,7367

TABELA VII – Análise de variância (ANOVA) para a estabilidade

Fonte de variação	MQ	F calculado	F tabelado
Entre grupos	1,2009	0,489	3,098
Dentro dos grupos	2,4574		

*MQ: Média quadrática

TABELA VIII – Valores relativos à especificidade

Especificidade	Concentração (ppm)						Média
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	
Cápsulas vazias	0,0050	0,0038	0,0035	0,0035	0,0046	0,0056	0,0043
Cápsulas cheias com placebo	0,0051	0,0038	0,0061	0,0062	0,0095	0,0073	0,0063

mente significativas entre dias, como também entre laboratórios (Tabelas IX, X e XI). Como o valor de t calculado, 0,317, foi menor que o t tabelado, 2,228, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das medidas executadas, no nível de 95% de confiança.

A metodologia também foi validada em relação à exatidão, uma vez que os valores obtidos e os esperados não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Como t calculado foi menor que o t tabelado para as concentrações

equivalentes a 50, 100 e 150% da concentração teórica, respectivamente, não foi evidenciado erro sistemático no método analítico, com um intervalo de 95% de confiança.

Os resultados dos volumes aparente e de compactação e das densidades aparente e de compactação estão descritos na Tabela XIV. Os maiores valores de densidade compactada foram observados para os Lotes de Bancada I e II. Tal resultado indicou melhor possibilidade de escoamento dessas misturas de pós, na escala industrial.

TABELA IX – Valores relativos à precisão intermediária

Dias	Concentração (ppm)						Média	CV%
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
I	54,15	55,73	58,43	56,50	58,23	56,20	54,54	2,84
II	57,72	58,35	59,02	55,35	56,17	57,85	57,41	2,41

TABELA X – Teste t de Student entre dias

	t calculado	t tabelado
Dias I e II	1,005	2,228

TABELA XI – Valores relativos à reprodutibilidade

Laboratórios	Concentração (ppm)						Média	CV%
	1	2	3	4	5	6		
COQUA	54,15	55,73	58,43	56,50	58,23	56,20	56,54	2,84
COP&D	55,30	56,51	56,92	54,32	58,09	56,49	56,27	2,33

TABELA XII – Resultados da Exatidão

Concentração (%)	Concentração (ppm)						Média	CV%
	1	2	3	4	5	6		
50	26,77	29,88	29,65	29,92	29,97	27,15	28,89	5,21
100	57,72	58,35	59,02	55,35	56,17	57,85	57,41	2,41
150	83,01	88,27	84,59	85,03	83,92	85,03	84,97	2,10

TABELA XIII – Teste *t Student* para a Exatidão para as concentrações equivalentes a 50, 100 e 150 % da Concentração Teórica

Concentração (%)	t calculado	t tabelado
50	1,450	2,571
100	2,500	2,571
150	1,181	2,571

TABELA XIV - Médias dos volumes aparente e de compactação e das densidades aparente e de compactação relativas aos Lotes de Bancada (I a VIII)

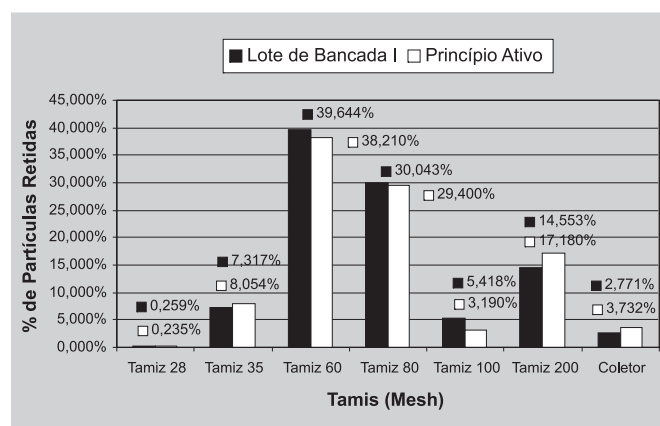
Testes	Lotes de Bancada (LB)							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Volume aparente (mL)	18,00	18,00	20,00	20,00	22,00	21,00	21,00	19,00
Volume compactado (mL)	15,00	15,00	17,00	16,00	16,00	18,00	17,00	16,00
Densidade aparente (g/mL)	0,56	0,56	0,50	0,50	0,45	0,48	0,48	0,53
Densidade compactada (g/mL)	0,67	0,67	0,59	0,63	0,63	0,56	0,59	0,63

Como o sulfato de indinavir apresenta característica higroscópica, foi selecionada para a transposição de escala industrial a formulação do Lote de Bancada I (LB I), contendo lactose anidra.

A Figura 1 ilustra o resultado do estudo de granulometria para o Lote de Bancada I. Os resultados relativos aos estudos de granulometria para o lote de bancada I e para o ativo foram semelhantes, conforme apresentado na Figura 1. Esse comportamento pode ser justificado na elevada concentração de sulfato de indinavir na fórmula.

Na transposição de escala, as misturas de pós dos três lotes industriais apresentaram um adequado escoamento na encapsuladeira. Foram determinadas as condições ambientais (temperatura de 25 °C e umidade relativa de 35%), sendo necessária a presença de um desumidificador junto à encapsuladeira. Devido à aderência do sulfato de indinavir no equipamento e ao alto percentual deste princípio ativo na formulação, houve a necessidade de limpeza dos pinos da máquina com intervalos de 30 minutos.

Foi realizado o estudo de estabilidade acelerada para

**FIGURA 1** - Comparação entre o estudo de granulometria da formulação do lote de bancada I com o princípio ativo sulfato de indinavir (Hetero Drugs®).

os três lotes industriais (Tabelas XV, XVI e XVII), no período de seis meses (180 dias), à temperatura de 40 ± 2 °C e umidade relativa de 75 ± 5% (Brasil, Resolução RE nº 01,

TABELA XV – Ensaio físico-químico relativos à estabilidade acelerada do Lote Industrial 01

Testes	Especificações	Tempo (dias)		
		0	90	180
Peso médio da cápsula (g)	0,7500 ± 7,5%	0,7624	0,7550	0,7540
Peso médio do conteúdo (g)	0,6300 ± 7,5%	0,6445	0,6377	0,6374
Desintegração	Não mais que 30 min (água a 37°C)	3 min e 40 seg	4 min e 10 seg	5 min e 22 seg
Doseamento (%)	90,00 a 110,00	100,57	97,76	94,72
Umidade por Karl Fischer (%)	Não mais que 5,00	3,66	4,11	4,17
Dissolução (%)	Não menos que 80% em 45 min	99,72	96,37	91,56
Uniformidade de peso (%)	85 a 115	99,41	97,51	89,00

TABELA XVI – Ensaio físico-químico relativos à estabilidade acelerada do Lote Industrial 02

Testes	Especificações	Tempo (dias)		
		0	90	180
Peso médio da cápsula (g)	0,7500 ± 7,5%	0,7708	0,7624	0,7501
Peso médio do conteúdo (g)	0,6300 ± 7,5%	0,6548	0,6459	0,6311
Desintegração	Não mais que 30 min (água a 37°C)	3 min e 53 seg	4 min e 15 seg	4 min e 33 seg
Doseamento (%)	90,00 a 110,00	101,82	99,42	93,21
Umidade por Karl Fischer (%)	Não mais que 5,00	2,31	2,61	2,36
Dissolução (%)	Não menos que 80% em 45 min	100,81	102,87	100,63
Uniformidade de peso (%)	85 a 115	101,54	100,05	93,15

TABELA XVII – Ensaio físico-químico relativos à estabilidade acelerada do Lote Industrial 03

Testes	Especificações	Tempo (dias)		
		0	90	180
Peso médio da cápsula (g)	0,7500 g ± 7,5	0,7582	0,7546	0,7491
Peso médio do conteúdo (g)	0,6300 g ± 7,5	0,6400	0,6387	0,6326
Desintegração	Não mais que 30 min (água a 37°C)	3 min e 40 seg	4 min	3 min e 42 seg
Doseamento (%)	90,00 a 110,00	101,61	100,03	94,09
Umidade por Karl Fischer (%)	Não mais que 5,00	2,16	2,67	2,26
Dissolução (%)	Não menos que 80% em 45 min	101,20	102,08	100,85
Uniformidade de peso (%)	85 a 115	100,63	100,44	94,00

2005). Todos os resultados atenderam às especificações físico-químicas. O estudo de estabilidade de longa duração se encontra em andamento. Os resultados obtidos com o estudo comparativo das características físico-químicas entre o LAFEPE sulfato de indinavir® e o medicamento de referência Crixivan® (Tabela XVIII) demonstraram que as duas formulações são equivalentes.

CONCLUSÃO

Os estudos de pré-formulação conduziram à definição da forma farmacêutica cápsula.

A fórmula LBI, contendo lactose anidra, foi selecionada entre as 8 propostas. Essa fórmula atendeu às exigências relativas à qualidade, além de apresentar viabilidade econômica.

TABELA XVIII -Comparativo das características de qualidade físico-químicas entre os produtos LAFEPE Sulfato de Indinavir® e Crixivan®

Testes	Especificações	LAFEPE Sulfato de Indinavir®	Crixivan®
Descrição	Cápsula de gelatina levemente opaca, contendo um pó branco	Cápsula de gelatina levemente opaca, contendo um pó branco	Cápsula de gelatina levemente opaca, contendo um pó branco
Peso médio da cápsula (g)	0,7500 ± 7,5%	0,7582	0,7691
Peso médio do conteúdo (g)	0,6300 ± 7,5%	0,6400	0,6590
Desintegração (min)	Não mais que 30 min. (água a 37 °C)	4	12
Doseamento (%)	90,0 a 110,0	101,61	101,86
Umidade por Karl Fischer (%)	Não mais que 5,0	2,16	2,03
Dissolução (%)	Não menos que 80% em 45 min	101,20	89,4
Uniformidade de peso (%)	85 a 115	100,63	102,34

O método de dissolução desenvolvido foi avaliado segundo a Legislação em vigor, Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003.

A formulação se apresentou estável diante das condições estabelecidas no testes de estabilidade acelerada.

As cápsulas desenvolvidas de sulfato de indinavir, quando comparadas ao medicamento de referência, são equivalentes considerando os diferentes parâmetros avaliados.

AGRADECIMENTOS

O estudo foi realizado através de uma parceria entre o Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, da Universidade Federal de Pernambuco, e o Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco S.A., com o suporte financeiro na concessão de bolsas da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

ABSTRACT

Indinavir sulfate capsules: pharmaceuticals-technical-industrial and dissolution method development and evaluation

Indinavir sulfate is a protease inhibitor in the cycle of the human immunodeficiency virus (HIV). The purpose of this study was the development of formulation, and its

evaluation methodology for dissolution, rheological study, scale transposition, stability study and comparative study for indinavir sulfate 500 mg capsules (equivalent to 400 mg of indinavir). A qualitative design of diluents has been performed for the pharmaceuticals development. The analytical methodologies for medium weight, disintegration, humidity and uniformity of weight followed The United States Pharmacopeia 28, while the methodology used for dissolution was developed and evaluated in accordance with Resolution RE nº 899, as of May 29, 2003, issued by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária [National Agency for Sanitary Surveillance] (ANVISA). The results have evidenced that the selected formulation corresponds to the specifications of physical-chemical control, besides showing its economic feasibility. The results obtained from the development and evaluation of dissolution method have evidenced that the method complies with the requirements of Good Manufacturing and Control Practices, since it shows the reproducibility, the precision, the robustness and finally the reliability required for an analytical method. The developed indinavir sulfate capsules, when compared with the reference drug, are equivalent, in the light of different evaluated parameters.

UNITERMS: Indinavir Sulfate. Scale transposition. Stability study.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, F. C. *Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas a partir da Beta-Lapachona para Utilização em Terapias Antineoplásicas*. Recife, 2002, 114p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal de Pernambuco.
- ANSEL, H.C.;POPOVICH, N.G.;ALLEN, JÚNIOR. L.V. *Farmacotécnica – Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. Baltimore: Editorial PREMIER, 2000. p.90-91, 201-236.
- BARROS NETO, B. *Como fazer experimentos*. Pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria. Campinas: Editora da UNICAMP, 2001. p.212-217, 227-235.
- BRASIL, Resolução RDC nº 10, de 02 de Janeiro de 2001. A diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 09 de janeiro de 2001.
- BRASIL, Resolução RE nº 01, de 29 de Julho de 2005. A diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. *Diário Oficial da União*, Brasília, 01 de agosto de 2005.
- BRASIL, Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. A diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o Guia para a Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 02 de Junho de 2003.
- CARAZZATTO, P. R. A. N. R. *A Farmacotécnica das Cápsulas*. Setembro/outubro. São Paulo: Revista Racine, 1999. p.19-22.
- CONNORS, K. A. *Chemical stability of pharmaceuticals*. A handbook for pharmacists. 2.ed. Canadá: Editora John Wiley & Sons, 1986. p.3-5.
- DIAS, A. *Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas: Comprimidos, Óvulos e Creme Vaginal Tamponados de Liberação Prolongada contendo Metronidazol para tratamento de vaginite provocada por Gardnerella vaginalis*. Recife, 2001, 122p. Dissertação de Mestrado - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu editora, 1988. pt.1, p. v.1.5- v.1.5.-4.
- GENNARO, A. R. *Remington. Farmácia*. 17.ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1987. p. 892-811, 2001-2012.
- GOODMAN, L. S.;GILMAN, A. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p.1436.
- GUEDES, L. C. *Controle de qualidade na indústria farmacêutica*. Rio de Janeiro: Editora Confederação Nacional da Indústria, 1987. p.33-68.
- KIBBE, A. H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3.ed. United States of America: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. p.276-285, 305-308.
- LACHMAN. H.A.;LIEBERMAN, H.A.;KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbekian, 2001. p.672-676.
- LE HIR, A. *Noções de farmácia galênica*. 6.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. p.73-323.
- MARQUES, M. Desenvolvimento e validação de métodos de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais. *Rev. Analítica*, n. 1, p.48-51, 2002.
- MEARLY, N. Indinavir sulfato. Anti-HIV. HIV-1 protease inhibitor. *Drugs Fut.*, p.600-609, 1996.
- MEDEIROS, F.P.M. *Desenvolvimento de formulações à base de B. sphaericus para obtenção de um biolarvicida*. Recife, 2001. 105p. [Dissertação de Mestrado - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco].
- NUNES, L. C. C. *Cálcio a partir de conchas de ostras: tecnologia de obtenção de comprimidos e biodisponibilidade lomparativa*. Recife, 2001. 127p. [Dissertação de Mestrado. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco].
- PRESCOTT, J.K; BARNUM, R.A. Sobre a fluidez de pós. *Pharm. Technol.*, v.4, n.6, p.16-30, 2000.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1997. p.291-297.

UNITED States Pharmacopeia. 28.ed. Rockville: The United Pharmacopeia Convencional, 2004. p.2411,2503,2511.

Recebido para publicação em 21 de março de 2006.

Aceito para publicação em 13 de junho de 2007.