

## Equivalência farmacêutica da formulação combinada de budesonida e formoterol em cápsula única com dispositivo inalador de pó\*

Pharmaceutical equivalence of the combination formulation of budesonide and formoterol in a single capsule with a dry powder inhaler

Marina Andrade-Lima, Luiz Fernando Ferreira Pereira, Ana Luisa Godoy Fernandes

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a equivalência farmacêutica da formulação teste (associação fixa de budesonida e fumarato de formoterol em cápsula única dispensada com o dispositivo Aerocaps®) em relação a uma formulação referência (budesonida e fumarato de formoterol em duas cápsulas distintas dispensadas com o dispositivo Aerolizer®).

**Métodos:** Estudo in vitro no qual foram realizadas identificação/quantificação dos ingredientes ativos por HPCL e determinação da uniformidade da dose liberada e da distribuição aerodinâmica das partículas das formulações teste e referência. **Resultados:** Na formulação teste, o teor de budesonida e de formoterol foi de 111,0% e 103,8%, respectivamente, enquanto esse foi de 110,5% e 104,5% na formulação referência. Na formulação teste, a uniformidade das doses de budesonida e de formoterol foi de 293,2 µg e 10,2 µg, respectivamente, enquanto essa foi de 353,0 µg e 11,1 µg na formulação referência. Esses resultados estão dentro da faixa recomendada para esse tipo de formulação (75-125% da dose rotulada). A fração de partículas finas (< 5 µm) para budesonida e formoterol foi de, respectivamente, 45% e 56% na formulação teste e de 54% e 52% na formulação referência.

**Conclusões:** As formulações teste e referência apresentaram níveis de ingredientes ativos, uniformidade de doses e diâmetros aerodinâmicos apropriados ao uso com seus respectivos dispositivos inalatórios de pó.

**Descritores:** Asma; Budesonida; Broncodilatadores; Terapia combinada.

### Abstract

**Objective:** To evaluate the pharmaceutical equivalence of a test formulation (fixed-dose combination of budesonide and formoterol fumarate in a single capsule dispensed in an Aerocaps® inhaler) in relation to a reference formulation (budesonide and formoterol fumarate in two separate capsules dispensed in an Aerolizer® inhaler). **Methods:** This was an in vitro study in which we performed the identification/quantification of the active ingredients by HPLC and determined dose uniformity and aerodynamic particle size distribution in the test and reference formulations. **Results:** In the test formulation, the content of budesonide and formoterol was 111.0% and 103.8%, respectively, compared with 110.5% and 104.5%, respectively, in the reference formulation. In the test formulation, dose uniformity regarding budesonide and formoterol was 293.2 µg and 10.2 µg, respectively, whereas it was 353.0 µg and 11.1 µg in the reference formulation. These values are within the recommended range for this type of formulation (75-125% of the labeled dose). The fine particle fraction (< 5 µm) for budesonide and formoterol was 45% and 56%, respectively, in the test formulation and 54% and 52%, respectively, in the reference formulation. **Conclusions:** For both of the formulations tested, the levels of active ingredients, dose uniformity, and aerodynamic diameters were suitable for use with the respective dry powder inhalers.

**Keywords:** Asthma; Budesonide; Bronchodilator agents; Drug therapy, combination.

\* Trabalho realizado no laboratório T&E Analítica - Centro Analítico e Científico Ltda, Campinas (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Marina Andrade Lima, Hospital Pró-Cardíaco, Setor Assistência Ventilatória, Rua General Polidoro, 192, Botafogo, CEP 22280-010, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel. 55 21 2528-1411. E-mail: marina.lima@procardiaco.com.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro de Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Recebido para publicação em 18/6/2012. Aprovado, após revisão, em 21/8/2012.

## Introdução

A via inalatória é a preferida para a administração de medicamentos para o tratamento de doenças obstrutivas respiratórias, segundo diretrizes nacionais e internacionais.<sup>(1-4)</sup>

A terapia medicamentosa por via inalatória é bem mais complexa do que a terapia oral. Para ser eficaz, necessita de um dispositivo inalatório que contenha o fármaco proposto, na quantidade especificada por dose, e que produza partículas de tamanho apropriado para atingir as vias aéreas inferiores. O diâmetro aerodinâmico é geralmente o fator mais importante relacionado à partícula, o que afeta a deposição do aerossol, determinada pela impactação, sedimentação e movimento Browniano. Partículas com diâmetro acima de 5 µm se depositam na orofaringe por impactação e são deglutidas. A proporção de partículas em um aerossol que têm < 5 µm é denominada fração de partículas finas (ou dose de partículas finas, expressa em massa absoluta de droga nas partículas < 5 µm). As partículas entre 4-5 µm se depositam primariamente nos brônquios e grandes vias aéreas, enquanto as menores permanecem no fluxo de ar e são carregadas para as vias aéreas periféricas e região alveolar, onde o fluxo é mais lento. Essas se depositam por sedimentação. Já as partículas entre 0,1-1,0 µm se difundem por movimento Browniano e depositam quando colidem com a parede da via aérea. Quanto maior o tempo de permanência nas pequenas vias aéreas, maior será a deposição por sedimentação e movimento browniano.<sup>(5)</sup>

Existem três sistemas básicos para a administração por via inalatória: inaladores dosimetrados com dispositivo dosador, inaladores de pó e nebulizadores.

O tratamento da asma persistente implica o uso contínuo de medicações controladoras. As evidências atuais mostram que o uso da associação de um corticoide inalatório e um broncodilatador  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada, quando comparado ao uso de um corticoide inalatório isolado, resulta no melhor controle das limitações atuais e redução dos riscos futuros.<sup>(2)</sup>

Diversas associações de corticoide inalatório e  $\beta_2$ -agonista de ação prolongada, administradas por diferentes dispositivos inalatórios, estão aprovadas e disponíveis no Brasil para o tratamento da asma e da DPOC. A associação de budesonida e formoterol em pó seco para inalação pode

ser dispensada em dispositivos com múltiplas doses (Turbuhaler®), em dispositivo de dose única contendo cápsulas separadas de budesonida e formoterol (Aerolizer®) ou em dispositivo para uso de cápsulas únicas com a associação fixa (Aerocaps®). A literatura médica ainda não trouxe evidências suficientes em relação ao uso dessa associação fixa dispensada por um dispositivo produzido no Brasil. Em decorrência disso, delineou-se o presente estudo in vitro.

O objetivo do presente estudo foi determinar a equivalência farmacêutica da formulação teste (associação fixa de budesonida e fumarato de formoterol em cápsula única dispensada com o dispositivo Aerocaps®) em relação à formulação referência. A formulação teste utilizada foi o medicamento comercialmente denominado Alenia® (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A., São Paulo, Brasil), enquanto a formulação referência foi aquela com budesonida e fumarato de formoterol em cápsulas distintas dispensadas por inalador de pó (Aerolizer®); nesse caso, utilizou-se o medicamento comercialmente denominado Foraseq® (Novartis Biociências S.A., São Paulo, Brasil). Os números de lotes utilizados no presente estudo, assim como sua data de fabricação e data de validade, são os seguintes: Alenia®, lote 0702213, fabricado em maio de 2007, com validade até novembro de 2008; e Foraseq®, lote U0173, fabricado em outubro de 2006, com validade até setembro de 2008.

## Métodos

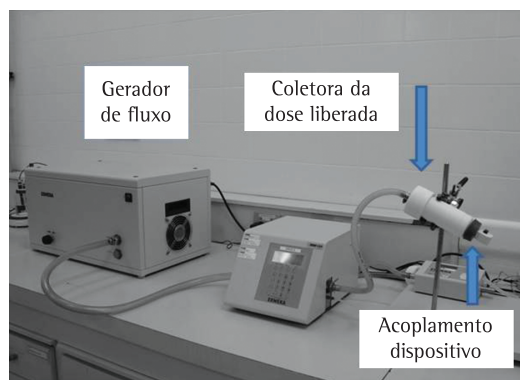
O presente estudo foi realizado em 2007, época na qual não havia legislação específica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre os aspectos regulatórios relacionados aos inaladores de pó. Entretanto, a ANVISA exigiu a execução dos seguintes testes: identificação dos fármacos, determinação do peso médio do conteúdo das cápsulas, teor dos princípios ativos (doseamento), uniformidade de conteúdo, uniformidade da dose liberada, distribuição aerodinâmica de partículas, microbiologia, teor de água e variabilidade dos volumes, baseados nas especificações das farmacopeias americana e brasileira.<sup>(6,7)</sup> Durante todo o processo, houve supervisão direta de dois técnicos da ANVISA no laboratório credenciado para a realização desses procedimentos (T&E Analítica; Campinas, Brasil).

O Quadro 1 apresenta a definição dos principais termos técnicos e normatizações utilizadas no presente estudo.

O detalhamento de cada método encontra-se no anexo on-line, o qual pode ser acessado pelo link [http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/artigo\\_detalhes.asp?id=1943](http://www.jornaldepneumologia.com.br/portugues/artigo_detalhes.asp?id=1943).

De forma resumida, a metodologia empregada foi a seguinte: a identificação dos fármacos foi realizada por eluição em coluna por HPLC; o doseamento foi realizado por HPLC com detecção em UV (HPLC-UV); a uniformidade de conteúdo, que tem como objetivo determinar a variabilidade das substâncias ativas presentes na forma farmacêutica, também foi realizada em HPLC-UV<sup>(7)</sup>; a uniformidade de dose liberada foi determinada com *dosage unit sampling apparatus for dry powder inhalers* (DUSA-DPIs; Copley Westech Scientific Ltd., Nottingham, Reino Unido; Figura 1)<sup>(6)</sup>; a distribuição aerodinâmica das partículas foi determinada com o aparato *Andersen cascade impactor* (ACI) modelo 8301-60 (Copley Scientific Ltd., Nottingham, Reino Unido),<sup>(8)</sup> pelo qual o produto contido no jato inalatório é levado, por meio de vácuo com fluxo controlado, para um conjunto de peneiras que simulam, in vitro, essa distribuição desde a via respiratória até o alvéolo pulmonar (Figura 2); o teor de água

foi determinado pelo método de Karl Fischer; a microbiologia foi realizada com a contagem de bactérias e fungos e detecção de coliformes totais e fecais; e a determinação da variabilidade dos volumes da formulação teste sob condições de inspiração a baixos volumes (simulando paciente com dificuldade respiratória) foi realizada através de um ensaio de distribuição aerodinâmica de partículas com um sistema *multi-stage liquid impinger* (Astra Draco MSLI; Erweka, Heusenstamm,

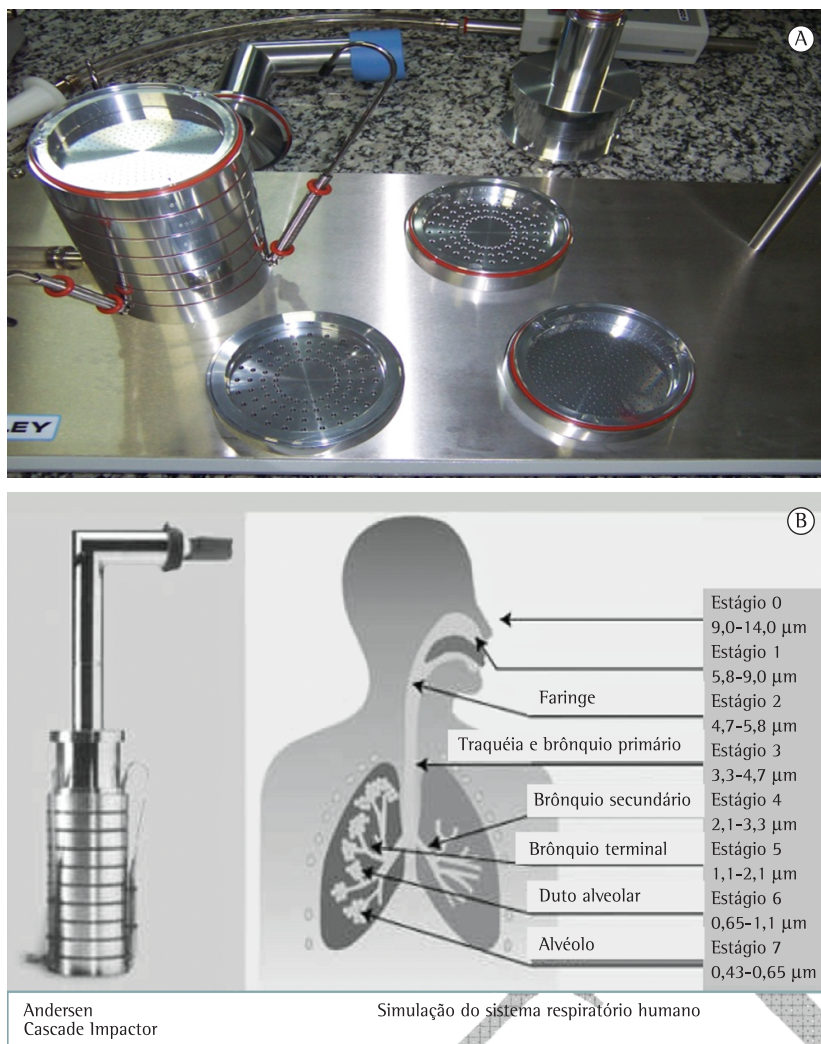


**Figura 1** - *Dosage unit sampling apparatus*, utilizado para a determinação de uniformidade da dose amostral.

#### Quadro 1 - Termos, definições e normatizações utilizados no estudo.<sup>a</sup>

Termos	Definições/normatizações
Aerossol	Suspensão de partículas sólidas e gotículas de líquido no ar
Dose rotulada (nominal)	Massa de droga rotulada no dispositivo por cápsula
Dose liberada	Massa de droga liberada por atuação disponível ao nível da boca
Dose de partículas finas	Massa de partículas < 5 µm do total da dose liberada
Fração de partículas finas	Proporção da dose de partículas finas pela dose de partículas liberadas
Mediana do diâmetro de massa aerodinâmica	Diâmetro que divide a massa das partículas dos aerossóis entre 50% maiores e 50% menores
Testes de uniformidade de dose liberada	Usados para avaliar a uniformidade de dose liberada de medicações inalatórias contendo o princípio ativo ou formulações do mesmo, envasado individualmente ou em doses pré-medidas, cujas embalagens são rotuladas para uso com um determinado dispositivo. Para inaladores contendo pó, a dose-alvo especificada é normalmente menor do que a quantidade de teor do princípio ativo declarado na bula. Esse valor reflete a média esperada do teor do princípio ativo após um grande número de doses liberadas obtidas com o produto, usando o método especificado.
Padrões de aceitabilidade	Os resultados dos testes são considerados satisfatórios se não menos que 9 em 10 doses testadas estiverem na faixa de 75-125% da dose-alvo especificada e nenhuma fora da faixa de 65-135% da dose-alvo especificada. Se o teor de, no máximo, 3 doses estiver fora da faixa de 75-125% da dose-alvo especificada, mas dentro da faixa de 65-135%, selecionam-se mais 20 cápsulas e procede-se como descrito na metodologia para analisar o teor mínimo de uma dose de cada. <sup>(6)</sup>

<sup>a</sup>Com base em U.S. Pharmacopeial Convention<sup>(6)</sup> e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.<sup>(7)</sup>



**Figura 2** – Em A, imagem do impactador em cascata Andersen, que simula a distribuição aerodinâmica de partículas no sistema respiratório humano. Em B, o aparelho montado e seus estágios equivalentes às diferentes partes do sistema respiratório.

Alemanha), que verifica a influência da aspiração na distribuição de partículas in vitro.

## Resultados

Os resultados das análises in vitro utilizando HPLC, DUSA e ACL estão apresentados na Tabela 1.

Conforme os parâmetros exigidos pelas farmacopeias, não houve diferenças entre as formulações teste e referência quanto à identificação das substâncias (Figura 3), teor dos princípios ativos, uniformidade de conteúdo, dose liberada dos medicamentos e distribuição aerodinâmica de partículas. A Figura 4 demonstra que a parcela das doses retidas em cada estágio,

correspondendo à estimativa da mediana do diâmetro de massa, foi muito semelhante nas duas formulações em todos os estágios do ACL.

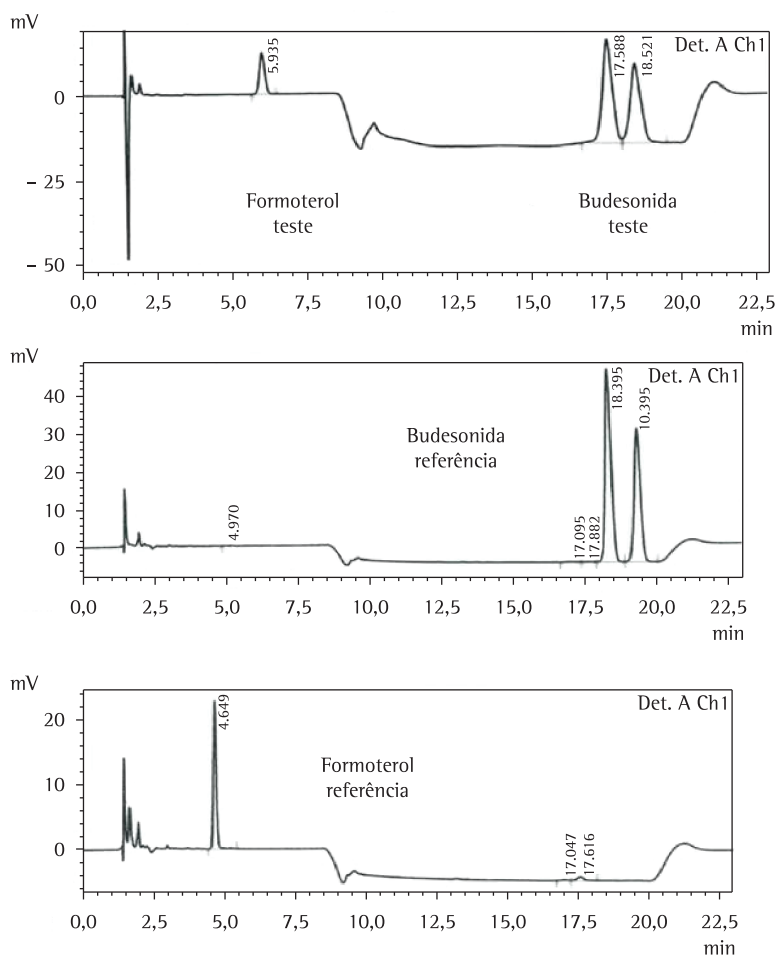
Em relação à dose liberada de budesonida e formoterol em relação à dose rotulada, para o medicamento teste (dispositivo Aerocaps®), tivemos a proporção de 73% e de 85% das doses rotuladas, respectivamente, enquanto essa foi de, respectivamente, 88% e 92% das doses rotuladas para o medicamento referência (Aerolizer®).

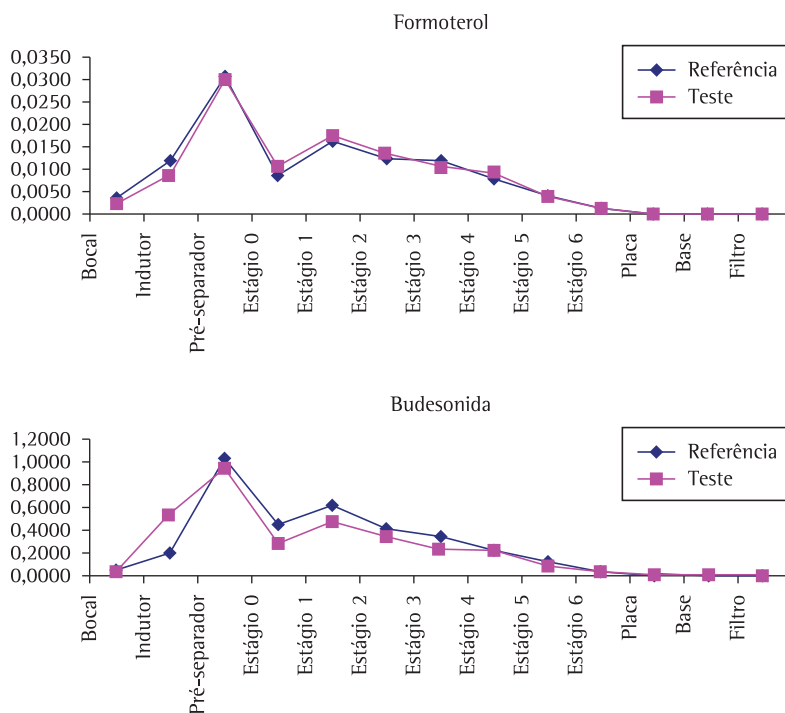
Os resultados de análises microbiológicas para as formulações teste e referência foram < 10 UFC/g para bactérias e fungos (especificação recomendada, < 100 UFC/g), e ausência de

**Tabela 1** – Peso das cápsulas, teor dos princípios ativos, uniformidade de conteúdo, uniformidade de dose liberada e distribuição das partículas finas dos medicamentos teste e referência.<sup>a</sup>

Variáveis	Medicamentos			
	Teste		Referência	
	Budesonida	Formoterol	Budesonida	Formoterol
Peso da cápsula <sup>b</sup> , mg	25,56 ± 0,79 [25,3 (24,2-27,1)]		25,35 ± 1,08 [25,5 (23,0-27,3)]	25,19 ± 0,70 [25,3 (23,8-26,3)]
Teor dos princípios ativos, %	111,41	103,80	110,59	104,51
Uniformidade de dose liberada <sup>c</sup> , µg	293,24 ± 12,91 [292,32 (271,80-320,39)]	10,23 ± 0,47 [10,33 (9,20-11,05)]	353,04 ± 11,48 [352,98 (322,40-378,24)]	11,07 ± 0,60 [11,06 (10,10-12,38)]
Uniformidade de dose liberada, % <sup>d</sup>	92,69-109,25	89,63-108,01	91,31-107,14	91,32-111,83
Uniformidade de conteúdo, %	103,68 ± 1,68 [103,68 (101,40-106,59)]	97,93 ± 1,98 [98,38 (95,00-100,77)]	107,20 ± 5,83 [107,16 (97,20-117,76)]	100,00 ± 3,23 [99,80 (95,80-105,33)]
Partículas finas por dose <sup>e</sup> , µg (%)	140,67 (44,71)	6,18 (56,13)	181,53 (53,56)	5,46 (52,05)

<sup>a</sup>Valores expressos em média ± dp [mediana (min-máx)], exceto onde indicado. <sup>b</sup>Com base em 20 cápsulas. <sup>c</sup>Com base em 30 cápsulas. <sup>d</sup>Em média de variação percentual. A especificação recomendada é de 75-125% em pelo menos 9 em 10 amostras testadas. <sup>e</sup>Com base em 10 cápsulas. <sup>f</sup>Com base em 10 cápsulas.

**Figura 3** – Cromatografia para a identificação das substâncias nas cápsulas dos medicamentos teste e referência.



**Figura 4** - Comparação da distribuição aerodinâmica das partículas de formoterol e de budesonida nos diferentes estágios do impactador em cascata Andersen entre os medicamentos referência e teste.

patógenos e coliformes fecais. O teor de água por Karl Fischer foi de 4,76% para a formulação teste e de 5,00% e 5,12%, respectivamente, para as cápsulas de formoterol e budesonida da formulação referência.

O perfil comparativo da distribuição aerodinâmica das partículas para as substâncias budesonida e formoterol, em volumes de inspiração de 1 L e de 4 L, foi semelhante, evidenciando a boa performance do dispositivo teste mesmo em baixos volumes (Figura 5).

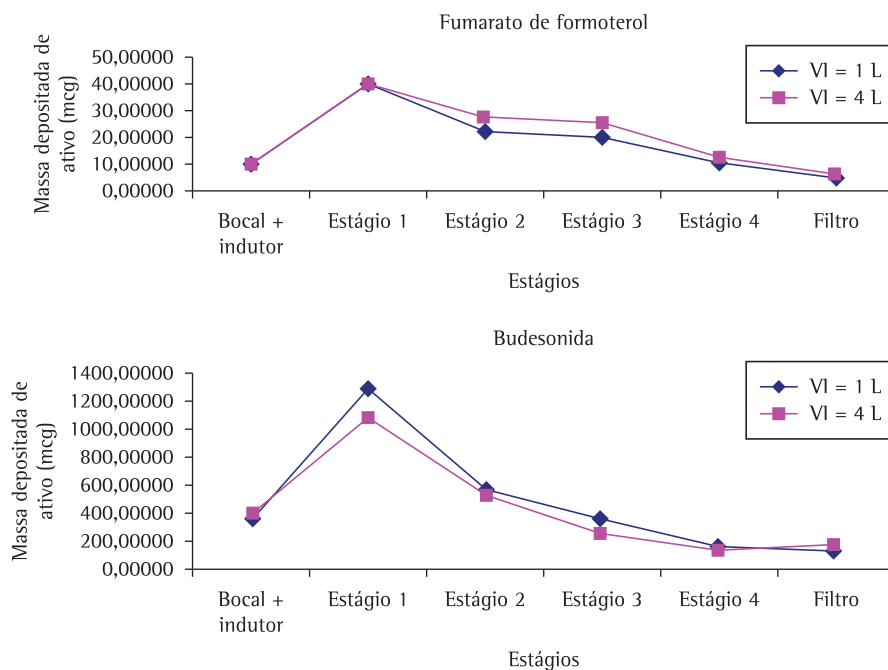
## Discussão

O uso de doses regulares de medicação de manutenção é um item essencial no manejo da asma. As diretrizes atuais recomendam o uso contínuo de medicamentos para a obtenção do controle e a minimização dos riscos futuros,<sup>(3,9)</sup> sendo portanto importante que se realizem testes para a validação do teor de princípios ativos das apresentações comerciais das drogas prescritas no Brasil.

Os testes de identificação do teor de princípios ativos por HPLC demonstraram a presença de budesonida e formoterol nas cápsulas dos medicamentos teste e referência. O presente

estudo in vitro tem relevância pois possibilita a identificação e a validação do conteúdo da droga na formulação, bem como a pesagem sequencial das cápsulas, garantindo a homogeneidade dos medicamentos durante a fabricação. Demonstrou-se também que há equivalência das frações de partículas finas com o medicamento referência.

Os resultados obtidos quanto às doses liberadas dos princípios ativos pelos dispositivos do medicamento teste e do medicamento referência indicam que ambos cumpriram as determinações da ANVISA para a aceitação do dispositivo, baseadas nas recomendações das farmacopeias americana e brasileira.<sup>(6,7)</sup> Embora as doses liberadas das substâncias do medicamento teste tenham tido valores absolutos menores do que as do medicamento referência, há que se ter cuidado com essa análise: em primeiro lugar, porque ambas encontram-se, como já mencionado, dentro do intervalo admitido para esse tipo de teste pelas farmacopeias. Logo, do ponto de vista farmacêutico, equivalem-se. Segundo, porque esses testes costumam apresentar alterações significativas quando refeitos: uma nova dosagem com outras cápsulas poderia inverter a situação, com as medidas do medicamento



**Figura 5** - Distribuição aerodinâmica das partículas de formoterol e budesonida do medicamento teste em volumes inspiratórios (VIs) de 1 L e 4 L.

referência abaixo das do medicamento teste. Por isso existe o intervalo de aceitação para equivalência. Finalmente, o presente estudo é um estudo *in vitro*: não sabemos quais são as consequências em condições *in vivo*. Para responder essa questão, precisaríamos de ensaios clínicos. Um estudo recentemente publicado no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*<sup>(10)</sup> mostrou a eficácia clínica tanto da budesonida isolada quanto da combinação formoterol/budesonida contida no medicamento teste. Não há estudos clínicos até o presente momento comparando as substâncias do medicamento teste com as do medicamento referência diretamente.

A dose liberada representa a dose ao nível da boca, sendo que a média dessa dose foi obtida após a repetição de 30 avaliações, coletadas de vários dispositivos do produto. Esses procedimentos asseguram a regularidade e a reprodutibilidade dos aparelhos na geração da quantidade da droga a ser inalada.

A efetividade da medicação por via inalatória depende também do tamanho das partículas produzidas através do acionamento do dispositivo.

Os testes *in vitro*, realizados no presente estudo com o aparato ACI, determinaram que a fração de partículas finas (diâmetro < 5 µm) foi semelhante nos medicamentos teste e referência

(Figura 4). O uso do ACI para essa determinação é validado e recomendado pelas farmacopeias americana e brasileira como controle de qualidade dos medicamentos dispensados por inaladores de pó.<sup>(6,7)</sup> O aparato utilizado no ensaio é o mais abrangente, pois atende inaladores de pó e inaladores dosimetrados, permitindo uma avaliação equivalente àquela realizada no trato respiratório. É considerado como a única técnica de medida de tamanho de partículas que pode diferenciar a substância ativa dos demais componentes da formulação, medindo a mediana do diâmetro de massa aerodinâmica, um parâmetro particularmente relevante para demonstrar o comportamento das partículas durante a inalação.

As recomendações para a validação do controle de qualidade do particulado determinam a utilização de um fluxo padrão de 90 L/min. Entretanto, é importante lembrar que o fluxo inspiratório, quando da utilização do dispositivo pelo paciente, varia na dependência da doença, idade, posição e habilidade no manejo do aparelho.<sup>(11)</sup>

Em um estudo com o dispositivo Turbuhaler® utilizando fluxos de 30 L/min, 60 L/min e 90 L/min, respectivamente, a dose média liberada foi de 37,5%, 64,4% e 107,4%. Os autores ressaltaram a importância do fluxo gerado na liberação da droga de dentro do dispositivo.<sup>(12)</sup>

No presente estudo, obtivemos, respectivamente, 45% e 56% de partículas finas liberadas de budesonida e formoterol utilizando o dispositivo Aerocaps®, assim como 54% e 52% utilizando o dispositivo Aerolizer®, com um fluxo padrão de 90 L/min. No estudo com o Turbuhaler®, observou-se que a fração de partículas finas foi de, respectivamente, 11,9% e 28,6% da dose rotulada com fluxos de 28,3 L/m e 60 L/m, comprovando que a dosagem de medicamento liberada pelo inalador sofre influência dos fluxos gerados pelos pacientes.<sup>(12)</sup>

O mapeamento com substâncias radioativas também tem sido empregado para o estudo da deposição regional de partículas inaladas. Um estudo com manitol e dietilenotriaminopentacetato marcado com tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) foi realizado utilizando-se o dispositivo Aerolizer®. A dose de deposição pulmonar das partículas de manitol diminuiu à medida que aumentou o seu diâmetro. Para partículas com diâmetros de 2,7 µm, 3,6 µm e 5,4 µm, a média ± erro-padrão de deposição pulmonar foi de, respectivamente, 44,8 ± 2,4%; 38,9 ± 0,9% e 20,6 ± 1,6%; p < 0,0001). Os locais de deposição de partículas com 2,7 µm e 3,6 µm foram semelhantes.<sup>(13)</sup> Esses estudos demonstram a importância de se conhecer o diâmetro médio das partículas dos medicamentos a serem prescritos.

Em condições *in vivo*, a deposição das partículas de um inalado pode ser limitada pela colisão com uma parede sólida ou pelas características aerodinâmicas das partículas, que sofrem a influência de fluxos turbulentos e laminares, próprios das características anatômicas das vias aéreas.<sup>(14,15)</sup> Para simular as variações de fluxo, os aparelhos foram testados com um simulador de volume inspiratório a 1 L e 4 L, apresentando desempenhos semelhantes.

A deposição regional do material particulado também sofre a influência das condições de temperatura e umidade, assim como a presença de secreção nas vias aéreas. Todas essas limitações obrigam que estudos de validação das formulações de drogas sejam realizados em cenários de pesquisa clínica com a finalidade de comprovar sua efetividade terapêutica.

Um estudo comparando a habilidade de pacientes usando diversos tipos de dispositivos demonstrou que 76% dos pacientes que utilizavam inaladores dosimetrados fizeram pelo menos um erro na sua utilização, enquanto isso ocorreu

entre 49% e 55% daqueles que utilizavam um inalador ativado por respiração. A presença de erros que comprometiam a eficácia do tratamento ocorreu em 11,5% dos pacientes utilizando os dispositivos Aerolizer®, Autohaler® ou Diskus®, em 28% daqueles utilizando inaladores dosimetrados e em 32% daqueles utilizando Turbuhaler®.<sup>(16)</sup>

Também é importante salientar que a técnica da utilização da via inalatória necessita ser revisada em todas as consultas, e o treinamento sistemático do uso correto do medicamento colabora para o controle da asma.<sup>(17)</sup>

Em resumo, o presente estudo *in vitro* comprovou que os medicamentos teste e referência são bastante semelhantes quanto ao teor de princípios ativos, apresentando uniformidade de dose liberada dentro dos valores recomendados pela ANVISA. A proporção de partículas finas geradas com fluxo padrão foi aproximadamente metade da dose liberada, similar a de outros dispositivos inalatórios regularmente utilizados na terapêutica das doenças obstrutivas pulmonares.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
2. Global Initiative for Asthma. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2012 Jun 18]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011. [Adobe Acrobat document, 124p.]. Available from: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report2011\\_May4.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf)
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol.* 2012;38(Suppl 1):S1-S46.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Bethesda: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [cited 2012 Jun 18]. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Revised 2011. [Adobe Acrobat document, 90p.]. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)
5. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1308-31. PMID:21310878. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00166410>
6. U.S. Pharmacopeial Convention. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. [cited 2012 Jun 18]. Available from: <http://www.usp.org>
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia brasileira, 4ª edição, São Paulo: Atheneu; 1988.
8. Wong W, Crapper J, Chan HK, Traini D, Young PM. Pharmacopeial methodologies for determining aerodynamic mass distributions of ultra-high dose inhaler medicines. *J Pharm Biomed Anal.* 2010;51(4):853-7. PMID:19932579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2009.10.011>



9. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. PMID:18166595. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00138707>
10. Stirbulov R, Fritscher CC, Pizzichini E, Pizzichini MM. Evaluation of the efficacy and safety of a fixed-dose, single-capsule budesonide-formoterol combination in uncontrolled asthma: a randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):431-7. PMID:22964926. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000400004>
11. Byron PR, Hindle M, Lange CF, Longest PW, McRobbie D, Oldham MJ, et al. In vivo-in vitro correlations: predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23 Suppl 2:S59-69. PMID:21133801. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2010.0846>
12. Tarsin W, Assi KH, Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and eformoterol in a dry powder inhaler. *J Aerosol Med*. 2004;17(1):25-32. PMID:15120010. <http://dx.doi.org/10.1089/089426804322994433>
13. Glover W, Chan HK, Eberl S, Daviskas E, Verschuer J. Effect of particle size of dry powder mannitol on the lung deposition in healthy volunteers. *Int J Pharm*. 2008;349(1-2):314-22. PMID:17904774. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.08.013>
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol*. 2002;28(3):S2-S238.
15. Sameshima K. Relação fluxo-resistência no sistema respiratório: aspectos teóricos. *J Pneumol*. 1987;13(Suppl 1):S10-S20.
16. Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med*. 2003;16(3):249-54. PMID:14572322. <http://dx.doi.org/10.1089/089426803769017613>
17. Costa Mdo R, Oliveira MA, Santoro IL, Juliano Y, Pinto JR, Fernandes AL. Educational camp for children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):191-5.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Marina Andrade-Lima***

Coordenadora de Pesquisa Clínica em Pneumologia. Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

### ***Luiz Fernando Ferreira Pereira***

Coordenador. Ambulatório de Cessação do Tabagismo, Residência de Pneumologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Ana Luísa Godoy Fernandes***

Professora Associada Livre-Docente. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo (SP) Brasil.

## Métodos

### ***Identificação dos fármacos***

A identificação dos fármacos foi realizada por eluição, que é a utilização de uma mistura de solventes que promove a separação dos seus componentes. A identificação foi feita através da comparação do tempo de eluição das substâncias em coluna de um sistema HPLC (Prominence; Shimadzu Corp., Kyoto, Japão) com o tempo de eluição dos padrões analíticos. Para a análise foram utilizadas 10 cápsulas da associação fixa formoterol/budesonida 12/400 µg do medicamento teste, assim como 10 cápsulas de formoterol 12 µg e 10 de budesonida 400 µg do medicamento referência.

### ***Peso médio do conteúdo das cápsulas***

Para obtenção do peso médio do conteúdo das cápsulas, foram utilizadas 20 cápsulas da associação fixa (teste) e 40 cápsulas do medicamento referência (20 de cada princípio ativo). As cápsulas foram abertas, e o pó foi retirado e pesado em uma balança analítica de precisão (AT 200; Mettler Toledo, Greifensee, Suíça).

### ***Teor dos ativos (doseamento)***

O teor dos ativos (doseamento) foi realizado por HPLC (Shimadzu Corp.), com detecção em UV, obedecendo as seguintes etapas:

- extração dos ativos presentes no produto, utilizando-se um solvente adequado
- injeção do solvente com o princípio ativo dissolvido em uma coluna de separação do HPLC
- passagem de uma fase móvel adequada pela coluna de separação
- separação das substâncias injetadas por diferentes afinidades com a coluna
- eluição das substâncias na coluna, com identificação e dosagem dessas através de um detector espectrofotométrico, que verifica a absorbância das substâncias num determinado comprimento de onda
- comparação pelos tempos de retenção entre o padrão e as amostras

Para o formoterol, o tempo de retenção padrão é de 4,6 min aproximadamente. Para a budesonida, são dois sinais dos isômeros, com tempos de retenção aproximados de 18,3 e 19,3 min.

### ***Uniformidade de conteúdo***

A uniformidade de conteúdo, que tem como objetivo determinar a variabilidade das substâncias ativas presentes na forma farmacêutica, foi realizada em 10 cápsulas do medicamento teste e em 20 cápsulas do medicamento referência (10 de cada princípio ativo), com quantificação individual de cada cápsula. O líquido de extração foi analisado em HPLC-UV, como no teste de doseamento.<sup>(7)</sup>

### ***Uniformidade de dose liberada***

O teste de uniformidade de dose liberada é realizado em apresentações inalatórias contendo o princípio ativo envasado individualmente ou em doses pré-medidas e para formulações do princípio ativo embaladas em reservatórios ou em doses pré-medidas, sendo que as embalagens são rotuladas para o uso com um determinado dispositivo. A dose-alvo é a média obtida de princípio ativo após um grande número de avaliações de dose liberada, coletadas de vários dispositivos do produto. Em muitos casos, esse valor pode depender da maneira pela qual o ensaio de dose liberada é conduzido.<sup>(6)</sup>

Para a análise da uniformidade de dose liberada, foram avaliados 10 embalagens e 10 dispositivos respectivos para os medicamentos teste e referência. Utilizou-se *dosage unit sampling apparatus for dry powder inhalers* (DUSA-DPIs; Copley Westech Scientific Ltd., Nottingham, Reino Unido; Figura 1), com placa base, braçadeira grande, suporte e mufa dupla.<sup>(6)</sup> Foram realizadas 30 análises para o medicamento teste e 60 análises para o medicamento referência.

Definiu-se para o medicamento teste:

- Início: primeira cápsula da embalagem (primeiro uso do dispositivo), esvaziamento e dispensação das cápsulas intermediárias (2ª a 14ª cápsula)
- Meio: 15ª cápsula (qualquer cápsula da embalagem), esvaziamento e dispensação das cápsulas intermediárias (16ª a 29ª cápsula)
- Fim: 30ª cápsula (qualquer cápsula da embalagem)

Definiu-se para o medicamento referência:

- Início: primeira cápsula da embalagem (primeiro uso do dispositivo), esvaziamento e dispensação das cápsulas intermediárias (2ª a 29ª cápsula)
- Meio: 30ª cápsula (qualquer cápsula da embalagem), esvaziamento e dispensação das cápsulas intermediárias (31ª a 59ª cápsula)
- Fim: 60ª cápsula (qualquer cápsula da embalagem)

### ***Distribuição aerodinâmica de partículas***

O sistema eficaz para medir a distribuição aerodinâmica das partículas é o *Andersen cascade impactor* (ACI).<sup>(8)</sup> O produto contido no jato inalatório é levado, por meio de vácuo com fluxo controlado, para um conjunto de peneiras que simulam in vitro a via respiratória até o alvéolo pulmonar (Figura 2).

O modelo de ACI utilizado foi o 8301-60 (Copley Scientific Ltd., Nottingham, Reino Unido), separando a amostra em frações com base em diferenças de inércia em função da densidade das partículas, forma e velocidade. O aparato inclui uma série de estágios (peneiras), com diferentes números de perfurações de diâmetros conhecidos, que vão diminuindo com o número do estágio. Em cada estágio, partículas com inércia insuficiente para acompanhar o fluxo de ar ficam depositadas no estágio anterior, enquanto o restante das partículas continua nos próximos estágios. Essas são arrastadas pela corrente de ar, através de um fluxo constante produzido pela bomba de vácuo, significando que partículas menores alcançam inércia suficiente para sua deposição nas peneiras mais finas.

### ***Detalhes operacionais para a obtenção dos resultados***

O sistema utilizado foi qualificado em 09/06/2006, com validade de dois anos. O revestimento das placas/peneiras foi realizado com uma solução de óleo de silicone em hexano, na concentração de 1%. O bocal é feito de material de silicone, em moldes compatíveis com os dispositivos dos medicamentos analisados (teste e referência). O posicionamento das placas e peneiras é padrão, de acordo com o modelo do aparato.

Todo o sistema foi calibrado com cápsulas vazias de cada medicamento. O volume de aspiração foi corrigido utilizando-se a seguinte equação:

$$DCE' = DCP \times (28,3/Q)^{0,5} \quad (1)$$

onde Q é o fluxo obtido na análise em L/min, DCE' é o diâmetro de corte efetivo no fluxo Q obtido na análise, e DCP é o diâmetro de corte padrão para o fluxo de 28,3 L/min.

O valor de Q utilizado na equação acima para os medicamentos teste e referência foi de, respectivamente, 94 L/min e 99 L/min.

As frações e as doses de partículas finas foram calculadas a partir das massas obtidas em cada estágio por dose liberada e após a correção dos diâmetros de corte das peneiras, em função do fluxo Q utilizado nas análises. Esse fluxo padrão foi ajustado para 90 L/min. A correção dos diâmetros das peneiras para cada estágio do ACI é dependente do fluxo utilizado nos ensaios.

Os resultados foram expressos como partículas finas por dose (PFD) e fração de partículas finas (FPF), obtidos pelas seguintes fórmulas:

$$PFD = \sum m \div n \quad (2)$$

onde  $\sum m$  é a soma das massas dos estágios 1 a 7, e n é o número de jatos inalatórios utilizados (n = 10 no presente estudo).

$$FPF = (PFD \div UDL) \times 100 \quad (3)$$

onde UDL é a uniformidade da dose liberada em µg.

Os cálculos foram realizados pelo *Copley Inhaler Testing Data Analysis Software* (CITDAS), versão 3.10 (Copley Scientific Ltd.).

### ***Teor de água***

Utilizou-se um sistema de Karl Fischer (787 KF Titrino; Metrohm AG, Herisau, Suíça) e balança (AEU Libror 210; Shimadzu Corp.) para a determinação do teor de umidade. Foram analisadas cinco cápsulas do medicamento teste e cinco cápsulas para cada princípio ativo do medicamento referência.

### ***Variabilidade dos volumes***

Para avaliar o medicamento teste em condições de inspiração a baixos volumes (simulando paciente com dificuldade respiratória), foi proposto um ensaio de distribuição aerodinâmica de partículas com um sistema *multi-stage liquid impinger* (Astra Draco MSLI; Erweka, Heusenstamm, Alemanha), verificando a influência da aspiração na distribuição de partículas in vitro. Utilizaram-se cápsulas do medicamento teste (formoterol/budesonida 12/400 µg) do lote nº 1005968; fabricado em setembro de 2010 e com vencimento em março de 2012. O ensaio foi realizado entre 20 de outubro e 17 de novembro de 2010.

O sistema MSLI permite medir o tamanho de partículas quando submetidas à aerodispersão. Esse sistema possui quatro estágios de impacto, cada um contendo um pequeno volume de líquido utilizado para reduzir possíveis oscilações da partícula quando de sua reentrada no próximo estágio. No último estágio é adicionado um filtro. Os diâmetros de corte teóricos esperados (em µm) quando o fluxo utilizado é de 60 L/min nos quatro estágios e no filtro são, respectivamente, 13,0, 6,8, 3,1, 1,7 e < 1,7 µm.

A amostra foi obtida utilizando cinco acionamentos do controlador de fluxo para cada unidade, em dois volumes inspiratórios, com recuperação no sistema MSLI em diluente e fluxo apropriados. Esses volumes foram suficientes para promover o esvaziamento completo da cápsula, conforme orientação da bula do medicamento. Os tempos utilizados para estabelecer o volume inspiratório de 1 L e de 4 L foram previamente calculados (0,7 s e 2,7 s, respectivamente).