



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Dissertação de Mestrado

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E
VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA PARA
COMPRIMIDOS REVESTIDOS À BASE DE
DICLOFENACO DE POTÁSSIO**

TEREZA RAQUEL PEDROSA FERNANDES

**RECIFE – PE
AGOSTO DE 2003.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E VALIDAÇÃO DE
METODOLOGIA ANALÍTICA PARA COMPRIMIDOS
REVESTIDOS À BASE DE DICLOFENACO DE POTÁSSIO**

Tereza Raquel Pedrosa Fernandes

Mestranda

Dissertação de mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas de área de concentração: Produção de Medicamentos.

Profº Dr. Davi Pereira de Santana

Orientador

Profº Dr. Pedro José Rolim Neto

CO-Orientador

Recife – PE

2003

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

REITOR

Geraldo José Marques Pereira

VICE-REITOR

Yonyr de Sá Barreto Sampaio

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Paulo Roberto Freire Cunha

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Gilson Edmar Gonçalves e Silva

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

José Thadeu Pinheiro

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Silvana Cabral Maggi

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Antônio Rodolfo de Faria

COORDENADOR DO CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Davi Pereira de Santana

**VICE-COORDENADOR DO CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Dalci José Brandoni

“O temor do Senhor é o princípio da ciência”. Provérbios 1:7a

Ao meu querido vovô Antônio (*in
memorian*) por todo incentivo
e vibração ao longo do curso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e por todo auxílio no meu caminhar.

A Davi Santana meu orientador, que me recebeu no momento de quase desistência no mestrado. Pela confiança depositada em mim e por todo ensino no campo da ciência, como também pelo aprendizado de ética, humanidade, liberdade e responsabilidade, bem como pela amizade.

Ao meu co-orientador Professor Pedro Rolim pela orientação, atenção, incentivo e amizade em todos os momentos.

A Jessivane Oliveira pela amizade, compromisso e grande colaboração neste trabalho.

A Ana Amélia Moreira Lira e Líbia Machado companheiras de laboratório pelo incentivo, apoio, torcida e até mesmo pelos lamentos em nossos encontros e desencontros na pesquisa científica, muito obrigada.

A Leila Bastos e Renato, pela amizade e tudo que me ensinaram. A Dona Neide e André também funcionários do Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC) por toda ajuda e atenção dados.

A toda equipe do LAFEPE, no desenvolvimento, em especial a Flávia Morais e Fernando por todo desenvolvimento dos comprimidos, bem como a todos do Controle de qualidade por toda atenção.

Aos estagiários Elisângela, Geisiane, Rosali (outrora estagiária), Ana Luiza e Luiz Gustavo por toda ajuda nas análises dos comprimidos.

A todos que formam o Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC) – Prof^ª Miracy, Ruth, Rosário, Ana Cristina, Aurenice, André, Márcia (na época), Júnior (Ceará), Danielle Lordão e Breno, por toda colaboração, atenção, esclarecimentos, incentivo e amizade.

A todos da Farmácia Escola Carlos Drummond de Andrade.

A coordenação do mestrado, professores Davi e Dalci e a secretária e amiga Iguacy pelos esforços não poupados e toda ajuda na durante este trabalho.

A toda equipe do LTM, Deborah (na época), Zênia, Jobson, Danilo, Luciana, Márcílio e Lamartine e aos demais que formam o grupo de pesquisa.

A José Edson da Silva, Profa Fernanda Pimentel e Profa Valdinete todos do Departamento de Engenharia Química pela parte estatística e por toda ajuda neste trabalho.

A meu amado e amigo Valderes Almeida, que muito me incentivou e apoiou, nos momentos de mudanças e ao longo deste trabalho sempre com muito carinho, atenção e compreensão.

A todos os amigos da minha turma do mestrado Aninha, Chico, Risonildo, Cristiano e Cristiane, Lúcia, Thiago, Duda, Simone, Roseane, Rosiel e demais mestrandos.

A toda minha família, mãe, irmã, pai e padrasto, vovós, tias e tios, primas e primos, sobrinho e Cássio, que muito me incentivaram e sonharam comigo este sonho, agora concretizado. E por toda compreensão nos momentos de ausência nas reuniões familiares. Muito obrigada por todos vocês existirem e deixarem boas lembranças na minha vida.

Aos meus amigos, que cometeria um erro em não citá-los, pois cada um é muito importante pra mim. Muito obrigada pelas mensagens, incentivo e companheirismo, sei que posso sempre contar com todos vocês.

Em fim, a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudo.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	1
1.1 - A VIA ORAL.....	1
1.2 – COMPRIMIDOS.....	1
1.3 - CLASSES DOS EXCIPIENTES PARA COMPRIMIDOS.....	3
1.4 - TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS.....	5
1.5 - CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO – QUÍMICO.....	6
1.6 - REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS.....	9
1.7 - DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA ANALÍTICA – VALIDAÇÃO.....	11
1.7.1 - Especificidade e Seletividade.....	13
1.7.2 – Linearidade.....	13
1.7.3 - Faixa de Variação.....	14
1.7.4 – Precisão.....	14
1.7.5 – Exatidão.....	15
1.7.6 – Robustez.....	16
1.7.7 - Limite de Detecção.....	17
1.7.8 – Limite de Quantificação.....	18
1.8 – INFLAMAÇÃO.....	18
1.9 – DICLOFENACO DE POTÁSSIO.....	19
1.9.1 – Generalidades.....	19
1.9.2 – Farmacodinâmica.....	20
1.9.3 – Farmacocinética.....	21
1.9.4 – Indicação.....	22
1.9.5 - Contra – Indicação.....	22

1.9.6 - Reações Adversas.....	22
1.9.7 – Posologia.....	23
2.0 – OBJETIVOS.....	24
2.1 – GERAL.....	24
2.2 – ESPECÍFICOS.....	24
3.0 – ARTIGO.....	25
3.1 - DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS À BASE DE DICLOFENACO DE POTÁSSIO.....	25
3.2 - ANALYSIS OF DICLOFENAC IN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND HUMAN PLASMA BY SPECTROPHOTOMETRY AND LIQUID CHROMATOGRAPHY(hplc).....	35
4.0 – CONCLUSÕES.....	52
5.0 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
6.0 – ANEXOS.....	56
6.1 - VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALITICA.....	56
6.1.1 - Avaliação da precisão do método por Cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE.....	56
6.1.2 - Avaliação da precisão do método espectrofotométrico.....	58
6.2 – ANÁLISE DA MATÉRIA – PRIMA.....	60

Lista de Figuras

FIGURA 1.	Molécula de Diclofenaco de Potássio.....	20
FIGURA 2a.	Espectro por infravermelho (amostra).....	62
FIGURA 2b.	Espectro por infravermelho (padrão).....	62
FIGURA 3.	Volume gasto na titulação potenciométrica.....	62

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Sugestão de excipientes primários usados em comprimidos.....	3
Tabela 2.	Variação de peso na forma farmacêutica comprimidos.....	7
Tabela 3.	Classificação das categorias para os testes segundo suas finalidades.....	12
Tabela 4.	Dados necessários para ensaios de Validação segundo sua categoria	12
Tabela 5.	Fatores que devem ser considerados na determinação da robustez do método analítico.....	17
Tabela 6.	Resultados obtidos com o ensaio de repetibilidade.....	56
Tabela 7.	Resultados da aplicação do teste F para comparação da precisão entre analistas 1 e 2 (A1 e A2), nos dias 1 e 2 (D1 e D2).....	57
Tabela 8.	Resultados da aplicação do teste t para comparação das médias das concentrações da precisão entre analistas 1 e 2 (A1 e A2), nos dias 1 e 2 (D1 e D2).....	57
Tabela 9.	Resultados da aplicação do teste F para reprodutibilidade, comparação entre laboratórios. Laboratório 1 (Lab 1- NUDFAC) e Laboratório 2 (Lab 2- NCQMC).....	58
Tabela 10.	Resultados da aplicação do teste t para comparação das médias das concentrações entre laboratórios.....	58

Tabela 11.	Resultados obtidos com o ensaio de repetibilidade.....	58
Tabela 12.	Resultados da aplicação do teste F para comparação da precisão entre analistas 1 e 2 (A1 e A2,) nos dias 1 e 2 (D1 e D2).....	59
Tabela 13.	Resultados da aplicação do teste t para comparação das médias das concentrações da precisão entre analistas 1 e 2 (A1 e A2), nos dias 1 e 2 (D1 e D2).....	59
Tabela 14.	Resultados da aplicação do teste F para reprodutibilidade, comparação entre laboratórios Laboratório 1 (Lab 1) e Laboratório 2 (Lab 2).....	60
Tabela 15.	Resultados da aplicação do teste t para comparação das médias das concentrações entre laboratórios.....	60
Tabela 16.	Caracterização da matéria-prima.....	60

ABREVIATURAS E SIGLAS

±	Mais ou menos
°C	Grau Celsius
AINES	Drogas antiinflamatórias não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
cm ²	Centímetro quadrado
C _{MÁX}	Concentração máxima
COX	Cicloxigenase
CV	Coeficiente de Variação
DPa	Desvio padrão do intercepto com o eixo Y
DPR	Desvio padrão relativo
F. Bras.	Farmacopéia Brasileira
FDA	Food and Drug Administration
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IC	Inclinação da curva
ICH	International Conference of Harmonization
Kgf	Kilograma-força
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico de Pernambuco
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
M	Molar
mg	Miligramas
mg/dia	Miligrama por dia
mL/Kg	Mililitro por kilograma
mL/min	Mililitro por minuto
N	Newton
NCQMC	Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos
Nm	Nanômetro
NUDFAC	Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético
p/p	Peso por peso
p/V	Peso por volume
pH	potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
SQ _{erp}	Soma quadrática de erro puro
SQ	Soma quadrática
SQ _r	Soma quadrática residual
SQ _{reg}	Soma quadrática da regressão linear
SQ _{tot}	Soma quadrática
T	Temperatura
Ton	Toneladas
T _{MÁX}	Tempo máximo
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USP	The United State Pharmacopoea

RESUMO

O diclofenaco de potássio é uma droga antiinflamatória não esteroide (AINES) derivado do ácido benzoacético, designado quimicamente por 2-[(2,6 diclofenil) amino] ácido benzoacético, sal monopotássico. Estudos farmacológicos têm demonstrado atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética para esta droga. O Diclofenaco de potássio tem como produto de referência o Cataflam[®] comercializado pela Novartis Biociências S.A.[®], como drágeas de 50mg. O presente trabalho teve como objetivo estudar o desenvolvimento farmacotécnico de comprimidos revestidos à base de diclofenaco de potássio 50mg e desenvolver metodologia analítica para quantificação do teor. O desenvolvimento farmacotécnico foi realizado a partir de uma planificação qualitativa e quantitativa em testes de bancada, seguindo as boas normas de fabricação. Os núcleos foram obtidos por compressão direta. Avaliando-se as características físicas dos mesmos, seguindo-se compêndios oficiais, chegou-se a melhor formulação. Na seqüência foram realizados os estudos para obtenção do revestimento. O desenvolvimento farmacotécnico e o revestimento foram realizados numa parceria entre LAFEPE e UFPE. Não estando descrito método de avaliação para o diclofenaco de potássio, produto acabado, em nenhum compêndio oficial, foi necessário desenvolver metodologias analíticas para quantificação do teor nos comprimidos. A técnica por cromatografia líquida de alta eficiência utilizando cromatógrafo Smadzu (Kyoto, Japão), equipado com uma bomba LC-10AD VP, auto-injetor SIL-10A VP, um detector SPD-10A VP UV e uma unidade de controle SCL 10 A-VP. As análises da droga era adquirida de processada pelo software CLASS-VP (v.6.2) conectado ao Windows 98 num Pentium PC. fase móvel acetonitrila: acetato de sódio 0,01M pH 7,0 (45:55), fluxo de 1,0mL/min e volume de injeção 20 µl. A coluna C18 e tamanho de partícula de 5µm, As amostras foram analisadas no comprimento de onda de 276 nm. Foi desenvolvida no Núcleo de Desenvolvimento de Fármacos e Cosméticos (NUDFAC). Já a técnica por espectrofotometria utilizando água destilada como meio de preparo das amostras tendo o mesmo comprimento de onda para as análises. O método desenvolvido se apresentou preciso, exato e de baixo custo tornando-o significativo, podendo assim ser utilizado na rotina do controle de qualidade para este medicamento. Esta última metodologia foi desenvolvida numa parceria com o Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC), que também pertence ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE. Em seguida foram realizados estudos de equivalência farmacêutica entre o comprimido desenvolvido e o cataflam[®], e as comparações efetuadas entre os produtos não apresentaram diferenças significativas, como recomenda a ANVISA. Os comprimidos desenvolvidos apresentaram qualidade farmacêutica especificada. Estão em andamento os estudos de estabilidade da forma farmacêutica e bioequivalência.

ABSTRACT

Diclofenac (DIC) is a benzeneacetic [acid](#) derivative, designated chemically as 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino] benzeneacetic acid, monosodium or monopotassium salt. Dic is a potent nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), and is widely used in case of chronic and acute inflammation. The product designated by the national regulatory agency (ANVISA) as reference standard for potassium diclofenac 50mg coated tablets is Cataflam[®] produced by Novartis Biociências S.A.[®]. This study presents the development of a new-coated tablets 50mg potassium diclofenac dosage form and the validation of the analytical methodology for the quantification of diclofenac in pharmaceutical dosage forms. The developed forms was realized by a quantitative and qualitative planning in stand tests, according to good manufacture practices. The core was achieved by direct compression technique. In order to achieve the best formulation, physical and chemical properties of the new form were evaluated according the official compendiums. After that, were performed the coating assays. The form development and the coated development were performed by LAFEPE and UFPE. Diclofenac, in coated tablets form, was not included in the official compendiums, so it became necessary the development of the analytical methodology for the quantitative determination of diclofenac in coated tablets. The HPLC analyses were performed on a Shimadzu chromatographic system (Kyoto, Japan) equipped with a LC-10AD VP pump, a SIL-10A VP auto-sampler, a SPD-10A VP UV detector and a SCL 10 A-VP controller unit. The drug analysis data were acquired and processed with CLASS-VP (v.6.2) software running under Windows 98 on a Pentium PC. The mobile phase was a mixture of acetate buffer (0.01mol/L) with pH adjusted to 7.0 with NaOH (3.0mol/l) and ACN (55:45 v/v), pumped at a flow rate of 1.0ml/min through the column (Luna[®] 10 μ m RP 18, 250 x 4.6mm with a guard column Securityguard[®]; Phenomenex, CA, USA) at room temperature. Peaks were monitored by UV absorbance at 276nm, sensitivity of 0.005AUFS at 27°C. This section of the study was development at the Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC). The spectrophotometric analyses were performed on a Vankel spectrophotometer using 1 cm quartz cells at 276nm. Quantification of DIC was obtained by plotting DIC absorbance as a function of the concentrations. This method was developed at the Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos (NCQMC). NUDFAC and NCQMC are associated to the Department of Pharmaceutical Sciences – UFPE. The developed methods presented acceptable precision, accuracy and proved to be cost effective for the application in quality control routine analyses. Finally, a full pharmaceutical equivalence study between Cataflam[®] and the new diclofenac formulation was performed and was founded that both products met USP XXIII specifications, without significant differences between them. The developed coated tablets diclofenac formulation showed the appropriated quality, as established by the national regulatory agency (ANVISA). The short and long term stability studies are still in course for both pharmaceutical forms and biological fluids.