

LÚCIA TEIXEIRA CARVALHO. DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS CONTENDO COLCHICINA: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES EXCIPIENTES NA LIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO. In: III CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 3., 2006, Goiânia. Anais eletrônicos do III Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação/ III CONPEEX [CD-ROM], Goiânia: UFG, 2006. n.p.

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS CONTENDO COLCHICINA: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES EXCIPIENTES NA LIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO

RODRIGUES, PATRÍCIA MELO⁽¹⁾; PEREIRA, PATRÍCIA POLICARPO⁽²⁾; VIEIRA, LARISSA DE SOUSA DELLA COLETTA⁽³⁾; DANIEL, NÚBIA GONÇALVES⁽⁴⁾; TEIXEIRA, PATRÍCIA RIBAS⁽⁵⁾; LIMA, ELIANA MARTINS⁽⁶⁾; ZAMPIERI, ANA LÚCIA TEIXEIRA CARVALHO⁽⁷⁾.

Palavras-chave: Fármacos; Baixo Índice terapêutico; Superdoses; Dissolução.

Introdução: Substâncias de baixo índice terapêutico são aquelas que apresentam estreita margem de segurança, ou seja, a dose terapêutica é próxima da dose tóxica. O fármaco colchicina é um exemplo, já que é utilizado em baixas dosagens, portanto, estudos de fase pré-farmacotécnica, como o desenvolvimento da formulação a partir de diferentes excipientes e uniformidade do conteúdo, nas formas farmacêuticas em doses unitárias são imprescindíveis e críticas. A ausência desses estudos pode interferir na biodisponibilidade e bioequivalência da formulação, podendo dessa forma originar medicamentos que não produzam o efeito terapêutico satisfatório (LACHMAN *et al*, 2002). O objetivo desse trabalho foi desenvolver um excipiente para a preparação de cápsulas magistrais contendo colchicina, a fim de promover a liberação do fármaco, contribuindo para otimizar sua biodisponibilidade, além de avaliar os perfis de liberação *in vitro*, obtidos em presença de diferentes excipientes.

Metodologia: Foram utilizados os equipamentos Dissolutor (Vankel, modelo VK7000E) e Espectrofotômetro UV-Vis (Varian- Cary-50). As cápsulas de gelatina dura contendo colchicina foram produzidas em pequena escala, a partir de diferentes etapas: diluição geométrica da colchicina, desenvolvimento da formulação e preparação das cápsulas, conforme legislação vigente no Brasil (BRASIL- RDC N°33, 2000 e BRASIL- RDC N°354, 2003). Foram desenvolvidas cinco fórmulas contendo diferentes excipientes (figura 01), tendo sido consideradas as propriedades desses, frente a colchicina (1,0 mg por cápsula), a fim de promoverem a adequada liberação do fármaco, conforme preconiza a USP 28. As amostras foram submetidas ao teste de dissolução *in vitro* a fim de se avaliar o perfil de liberação da colchicina na presença dos diferentes excipientes. O método utilizado nesse teste foi baseado na monografia do fármaco colchicina presente na USP 28. Foram padronizadas as seguintes condições: Aparelho nº1 (cesta), temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, velocidade de agitação igual a 100 rpm e volume de 500 ml de água purificada. O ensaio foi realizado em 30 minutos sendo, as amostras coletadas a cada 5 minutos. Para a quantificação dos resultados obtidos foi elaborada curva padrão de concentração da colchicina, com $r^2 = 0,997$. Finalmente, o estudo da aceitação dos testes de dissolução foi realizado com a finalidade de verificar a aceitação desses testes e

conseqüentemente a aprovação das cápsulas contendo colchicina frente a diferentes excipientes de acordo com a USP 28.

Figura 01- Fórmulas desenvolvidas contendo colchicina e diferentes excipientes

Fórmula 1 Colchicina 1,0mg + Aerosil 1% + Amido 15% + Lactose qsp

Fórmula 2 Colchicina 1,0mg + Aerosil 1% + Estearato de Magnésio 1% + Amido 15% + Lactose qsp

Fórmula 3 Colchicina 1,0mg + Aerosil 1% + Celulose microcristalina qsp

Fórmula 4 Colchicina 1,0mg + Aerosil 1% + Lactose qsp

Fórmula 5 Colchicina 1,0mg + Aerosil 1% + Celulose microcristalina 15% + Lactose qsp

Resultados e Discussão: Os resultados demonstraram que o perfil de liberação do fármaco foi influenciado pelos diferentes excipientes usados (figura 02). A presença de excipientes hidrossolúveis, como a lactose e o amido hidratado (fórmula 01), demonstrou facilitar a liberação do fármaco colchicina, nos testes de dissolução realizados, onde a percentagem média de fármaco liberada foi 93,88% ($\pm 5,44$), portanto acima do valor preconizado pela USP 28, ou seja, acima de 75%. Em contrapartida, o excipiente estearato de magnésio, mesmo em quantidade diminuta, influenciou diminuindo significativamente a liodisponibilidade do fármaco (fórmula 02). De acordo com ALLEN JUNIOR *et al* (2005), o estearato de magnésio é um lubrificante insolúvel em água, com características hidropelentes e por isso pode retardar a penetração dos fluidos gastrintestinais, atrasando a dissolução do fármaco e conseqüentemente sua absorção.

A presença de quantidade suficiente de celulose microcristalina nas cápsulas de colchicina (fórmula 03) acelerou a desagregação do conteúdo destas, melhorando a liberação do fármaco quando comparada aos demais resultados. Além de apresentar propriedades desintegrantes e diluentes, a celulose microcristalina apresenta também propriedade desagregante, motivo principal de seu uso em formulações magistrais (PIFFERI *et al*, 1999). CAIXETA, *et al* (2005) avaliaram diferentes excipientes em cápsulas magistrais contendo prednisolona base e demonstraram que o aumento da quantidade de celulose microcristalina de 20% para 50% elevou gradativamente a liberação do fármaco.

A substituição de celulose microcristalina por lactose (fórmula 04) promoveu a liberação de 75,18% ($\pm 0,98$) de fármaco. A diminuição observada demonstrou que embora a lactose seja um excipiente hidrossolúvel, ou seja, um facilitador para a

dissolução do fármaco colchicina, as propriedades reconhecidas na celulose microcristalina aceleraram a desagregação do conteúdo das cápsulas melhorando a liberação do fármaco e, portanto, promoveu maior liberação deste.

Finalmente, a substituição na mesma concentração, de amido hidratado pela celulose microcristalina (fórmula 05), promoveu a liberação do fármaco de 97,86% ($\pm 2,98$), revelando crescimento quando comparada ao resultado obtido a partir da formulação nº1. Esse resultado evidenciou a capacidade desagregante desse excipiente (PIFFERI *et al* 1999), visto que, mesmo sendo, o amido hidratado, um excipiente hidrossolúvel, a celulose microcristalina permitiu dissolução mais eficiente.

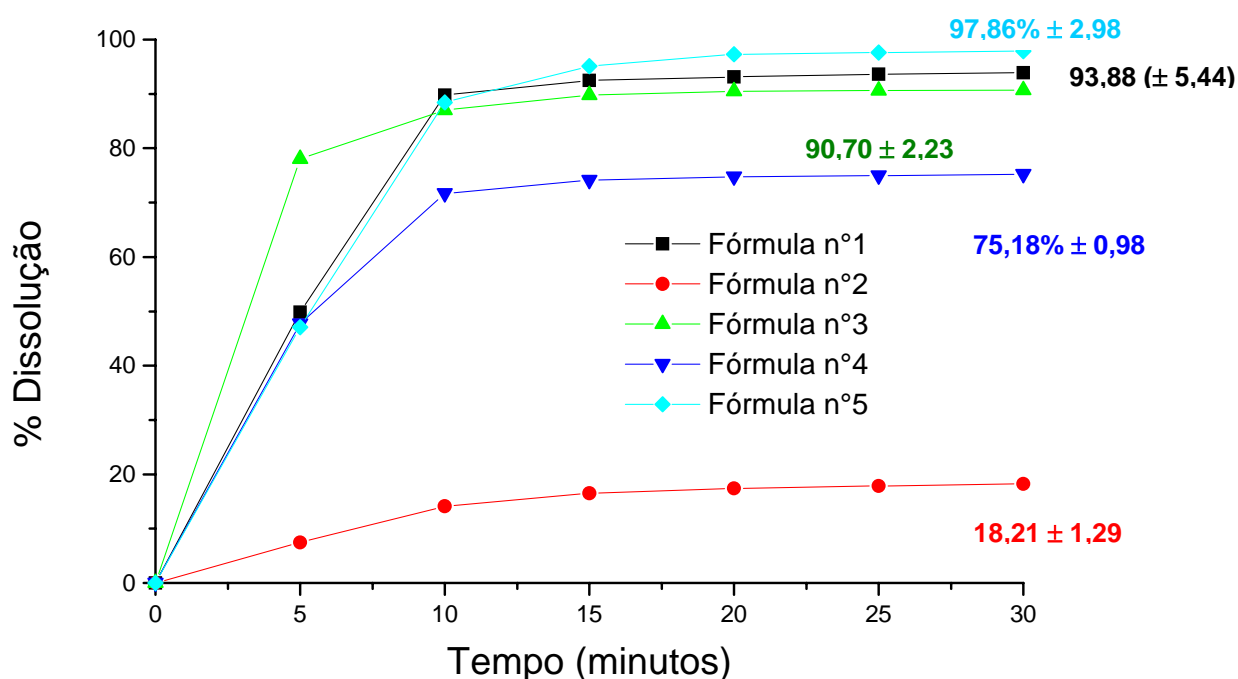


Figura 2 –Perfil de dissolução de cápsulas de colchicina 1,0mg (diluição 1:10) contendo as seguintes fórmulas como excipiente: Aerosil 1% + Amido 15% + Lactose qsp (**Fórmula 01**); Aerosil 1% + Estearato de Magnésio 1% + Amido 15% + Lactose qsp (**Fórmula 02**); Aerosil 1% + Celulose microcristalina qsp (**Fórmula 03**); Aerosil 1% + Lactose qsp (**Fórmula 04**) e Aerosil 1% + Celulose microcristalina 15% + Lactose qsp (**Fórmula 05**).

O estudo da aceitação dos testes de dissolução demonstrou que somente as cápsulas de colchicina preparadas a partir das formulações de nº 1, 3 e 5 atenderam ao especificado pela USP 28, ou seja, promoveram a liberação total de não menos que 75% do fármaco colchicina durante o ensaio estabelecido pela USP (tabela 1). Embora a formulação nº 4 tenha apresentado unidades com liberação de fármaco acima de 75%, caracterizando a necessidade de continuação do teste, ou seja, a realização do estágio 2, preconizado pela USP 28, este estudo não foi realizado devido a obtenção de melhores resultados com as formulações de nº 1, 3 e 5.

Tabela 1 - Percentagens dissolvidas de colchicina obtidas através de testes de dissolução de cápsulas produzidas com diferentes excipientes (Fórmulas nº1 a nº5)

Fórmulas nº1 a nº5	Média da % dissolvida e desvio padrão (n= 6)
Fórmula nº1- Cápsulas contendo Colchicina 1mg (1:10), Aerosil 1%, Amido 15%, Lactose qsp	93,88 ± 5,44
Fórmula nº2- Cápsulas contendo Colchicina 1mg (1:10), Estearato de Mg 1%, Aerosil 1%, Amido 15%, Lactose qsp	18,21 ± 1,29
Fórmula nº3- Cápsulas contendo Colchicina 1mg (1:10), Aerosil 1%, Celulose Microcristalina qsp	90,70 ± 2,23
Fórmula nº4- Cápsulas contendo Colchicina 1mg (1:10), Aerosil 1%, Lactose qsp	75,18% ± 0,98
Fórmula nº5- Cápsulas contendo Colchicina 1mg (1:10), Aerosil 1%, Celulose Microcristalina 15%, Lactose qsp	97,86% ± 2,98

Conclusão: Os resultados demonstraram que o trabalho desenvolvido para preparar e avaliar cápsulas de gelatina dura contendo colchicina (diluição 1:10) na presença de diferentes excipientes constitui uma alternativa válida para o qual foi proposto, sendo a rigorosa padronização imprescindível para a obtenção de resultados reprodutíveis. É importante ressaltar que dentre as formulações consideradas aprovadas de acordo com a USP 28, a formulação nº1 atendeu além do requisito de aceitação para o teste de dissolução, também ao requisito financeiro, já que o excipiente celulose microcristalina é mais caro que o excipiente amido hidratado.

Referências Bibliográficas:

ALLEN JR.; LOYD V.; POPOVICK N. G.; ANSEL H. C. *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 8th ed. Philadelphia: Copyright, 2005.737p.

LÚCIA TEIXEIRA CARVALHO. DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE CÁPSULAS CONTENDO COLCHICINA: INFLUÊNCIA DE DIFERENTES EXCIPIENTES NA LIODISPONIBILIDADE DO FÁRMACO. In: III CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO DA UFG - CONPEEX, 3., 2006, Goiânia. Anais eletrônicos do III Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação/ III CONPEEX [CD-ROM], Goiânia: UFG, 2006. n.p.

CAIXETA E. V.; ATTUX M.; TEIXEIRA P. R.; LIMA E. L. Avaliação de diferentes excipientes em cápsulas magistrais no perfil de dissolução da prednisolona base, 2005, 74 páginas. Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Farmácia Magistral)- Faculdade de Farmácia/UFG, Goiânia, 2005.

LACHMAN L.; LIEBERMAN A H.; KANING L. J. Formas de liberação modificada. In: LACHMAN L.; LIEBERMAN A H.; KANING L. J. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 2001, p. 636-639, 653.

PIFFERI, G.; SANTORO PAOLA, PEDRANI MASSIMO. Quality and functionality of excipients, *IL Farmaco*, Milan, v.54, p.1-14, 1999.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada Nº33, Anexo 1, de 19 de abril de 2000. Dispõe sobre o regulamento técnico de Boas Práticas de Manipulação em Farmácias e seus anexos. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 26/12/2005.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada Nº354, de 18 de dezembro de 2003. Dispõe sobre o estabelecimento de critérios adicionais de Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias fixando os requisitos mínimos exigidos para a manipulação de formas farmacêuticas para uso interno de substâncias de baixo índice terapêutico, baixa dosagem e alta potência. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em 26/12/2005.

UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVIII. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. 2005.

Fonte de Financiamento

FINNEP; FUNAPE; In Natura-Farmácia de Manipulação; Biofórmula-Farmácia de Manipulação.

- (1) Aluna do curso de Especialização em Farmácia Magistral, Faculdade de Farmácia - FARMATEC- Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, patybioformula@hotmail.com
- (2) Aluna do curso de Especialização em Farmácia Magistral, Faculdade de Farmácia - FARMATEC- Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, patriciapolicarpo@gmail.com
- (3) Aluna do curso de Especialização em Farmácia Magistral, Faculdade de Farmácia - FARMATEC - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, larissa.coletta@bol.com.br
- (4) Aluna do curso de Especialização em Farmácia Magistral, Faculdade de Farmácia - FARMATEC- Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, nubiabella@hotmail.com
- (5) Colaboradora/ Faculdade de Farmácia/ UFG, ribaspatricia@hotmail.com
- (6) Colaboradora/ Faculdade de Farmácia/ UFG, emlima@farmacia.ufg.br
- (7) Orientadora/ Faculdade de Farmácia/ UFG, analucia.zampieri@terra.com.br