

Avaliação da compatibilidade entre a fluoxetina e excipientes usados na fabricação de cápsulas pela farmácia magistral

Evaluation of compatibility between fluoxetine and excipients used in the manufacture of capsules by pharmacy

STULZER, Hellen Karine^{1*}; TAGLIARI, Monika Piazzon²

1-Departamento de Química da UFSC

2-Departamento de Farmácia da UFSC

* autor para correspondência: hellen.stulzer@gmail.com

Recebido: 07/06/06

Aceite: 12/09/06

RESUMO

Técnicas de análise térmicas DSC e TG e espectroscopia no infravermelho (IV) foram utilizadas para investigar a compatibilidade entre a fluoxetina e os excipientes utilizados para a manipulação de cápsulas, sendo eles, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, carboximetilcelulose e manitol. Os resultados desse estudo apontam para uma incompatibilidade entre a fluoxetina e o manitol.

Palavras-chaves: fluoxetina, excipientes, compatibilidade, cápsulas

ABSTRACT

Thermal analytical techniques DSC and TG and spectroscopy in the infra-red ray had been used to investigate compatibility between fluoxetine and excipients used for manipulation of capsules, being they, cellulose microcrystalline, magnesium stearate, talc, carboxymethylcellulose and manitol. The results of this study indicated an incompatibility between the fluoxetine and manitol.

Keys words: fluoxetine, excipients, compatibility, capsules

1 Introdução

A depressão é um distúrbio afetivo encontrado com frequência na população, tendo maior influência em mulheres, com caráter familiar, apresentando episódio único ou forma recorrente (WANMACHER, 2004). Calcula-se que, em um dado momento, de 13 a 20% da população apresente algum sintoma depressivo, e que de 2 a 3% tenham suas atividades diárias seriamente prejudicadas pelo distúrbio afetivo (GUIMARÃES, 1993). A Organização Mundial de Saúde calcula que 450 milhões das pessoas que procuram serviços de saúde tenham problemas mentais e psico-sociais não corretamente diagnosticados e tratados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). O tratamento da depressão tem como objetivo eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e psico-social e impedir a recorrência (CHILVERS, 2001).

Nos últimos anos, muitos antidepressivos tem sido introduzidos no mercado, especialmente inibidores seletivos da recaptção de serotonina. De fato, muitos estudos clínicos tem demonstrado que estes fármacos são eficazes, com boa tolerabilidade, e baixo risco de overdose (MANDRIOLI, 2001).

A fluoxetina (-N-Methyl-3-phenyl-3-(α,α,α -trifluoro-p-toly-loxy) propylamine hydrochloride) é um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina, muito similar aos antidepressivos tricíclicos clássicos, porém, usada em doses menores que estes (RAGGI, 1998; MARTINDALE, 2002). Na atualidade, a fluoxetina é o agente antidepressivo mais prescrito. Esta pode ser encontrada em várias formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas e soluções. Além do fármaco, a formulação contém também excipientes, que podem influenciar acentuadamente sobre a ação terapêutica dos fármacos, havendo necessidade de se realizarem estudos de pré-formulação (JACKSON; YOUNG; PANT, 2000; FLORENCE E ATTWOOD, 2003).

Os fármacos raras vezes são administrados isoladamente, ao contrário, fazem parte de uma formulação com um ou mais agentes não terapêuticos com funções variadas e específicas. Com o uso seletivo desses agentes, denominados excipientes farmacêuticos, resultam formas farmacêuticas variadas (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Para o desenvolvimento de uma formulação apropriada é necessário que se leve em consideração às características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todas as substâncias ativas e matérias-primas usadas na fabricação do produto, bem como a anatomia e fisiologia do local de administração e absorção. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si e com a via de administração desejada (LE HIR, 1997; GENNARO, 1998).

A maioria dos fármacos administrados em cápsulas requer excipientes para se ter uma homogeneidade no enchimento das mesmas, melhorar a administração, adequar a velocidade de liberação do fármaco, facilitar a produção, aumentar a estabilidade da formulação, identificação e por razões estéticas. Embora tradicionalmente os excipientes sejam vistos como substâncias inertes, atualmente sabe-se que estes podem interagir com o fármaco promovendo alterações químicas e físicas, havendo a necessidade de se realizarem estudos de pré-formulação (JACKSON; YOUNG; PANT, 2000; ALLEN, 2003). Este trabalho apresenta como objetivo a investigação da compatibilidade entre a fluoxetina e alguns excipientes utilizados na manipulação de cápsulas.

2 Material e Métodos

2.1 Material

O cloridrato de fluoxetina lote de fabricação 20040625 foi fornecido pela Galena, com data de fabricação 25/06/2004 e validade 26/06/2008. Os excipientes utilizados foram: celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, carboximetilcelulose e manitol.

2.2 Métodos

2.2.1 Caracterização da fluoxetina

O cloridrato de fluoxetina foi caracterizado de acordo com a sua descrição, solubilidade, ponto de fusão e pH descritos na Farmacopéia Européia.

2.2.2 Estudo de compatibilidade por DSC , TG e IV

O estudo de compatibilidade foi realizado entre o fármaco e alguns excipientes comumente utilizados para elaboração de cápsulas de fluoxetina pelas farmácias magistrais, sendo eles (Tabela 1):

TABELA1: Excipientes utilizados nos estudos de compatibilidade.

Excipientes	Categoria
Celulose microcristalina 101	Diluyente
Estearato de Magnésio	Lubrificante
Talco	Diluyente
Carboximetilcelulose	Espessante
Manitol	Diluyente

Fonte modificada: Handbook of Pharmaceutical Excipients

2.2.2.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 °C e 400 °C, utilizando-se célula calorimétrica modelo DSC-50 da Shimadzu, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL. min⁻¹), razão de aquecimento de 10 °C. min⁻¹, utilizando cápsula de alumínio parcialmente fechada contendo a amostra. Para a avaliação da compatibilidade entre as amostras de fluoxetina e os excipientes, foram preparadas misturas binárias (1:1, p/p).

2.2.2.2 Termogravimetria (TG)

As curvas TG foram obtidas na faixa de temperatura entre 25 °C e 600 °C, utilizando-se termobalança modelo TGA-50 da marca Shimadzu, sob razão dinâmica de nitrogênio (50 mL. min⁻¹), razão de aquecimento de 10°C. min⁻¹, utilizando cadinho de platina contendo aproximadamente 3 mg da amostra.

As técnicas DSC e TG foram realizadas conforme dados encontrados na literatura (BECKET; QUAH; HILL, 1993; LERDKANCHANAPORN; DOLLIMORE; ALEXANDER, 1996; BRUNI et al., 2002; MACEDO; NASCIMENTO, 2002; MURA ; GRATERI; FAUCCINI, 2002).

2.2.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram realizados com o equipamento FT-IR modelo MB-100 da marca Bomen, utilizando-se resolução de 4 cm^{-1} . As leituras das amostras foram efetuadas com pastilhas de brometo de potássio (KBr) entre 4000 e 500 cm^{-1} .

3 Resultados e Discussões

3.1 Caracterização

A fluoxetina apresenta-se como um pó branco cristalino ou quase branco, pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol e pouco solúvel em diclorometano. O ponto de fusão encontrado foi na faixa de 158,4 °C e 158,9 °C e o pH de 5,8 sendo assim a amostra se mostrou de acordo com as especificações farmacopeicas quanto aos parâmetros avaliados.

3.2 Análise Térmica

A curva DSC da fluoxetina (figura 1) apresentou um primeiro evento endotérmico na faixa de temperatura de 151,72 e 170,35 °C, característico do processo de fusão do fármaco. A partir da temperatura de 217 °C observou-se o início da decomposição térmica da fluoxetina, sendo este dividido em duas etapas: a primeira endotérmica e a segunda exotérmica. A etapa endotérmica ocorreu na faixa de temperatura de 217 e 235 °C, apresentando temperatura de pico de 232,12 °C. A etapa posterior, exotérmica, pode ser observada na faixa de temperatura entre 235 e 251,46 °C.

A partir desta curva DSC da fluoxetina, foi feita a comparação com as curvas de misturas do fármaco com os diferentes excipientes estudados, para analisar a compatibilidade entre eles.

O estudo de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes fornece informações sobre a estabilidade dos medicamentos. Estes estudos consistem na investigação da estabilidade da substância ativa frente a possíveis interações físicas e químicas na presença dos excipientes que fazem parte da formulação farmacêutica (MURA et al., 1998; BYRN; XU; NEWMAN, 2001).

A celulose microcristalina é uma celulose purificada e parcialmente despolimerizada, preparada pelo tratamento da alfa-celulose, obtida a partir da fibra de plantas, com ácidos minerais. É composta de partículas porosas de cor branca, sem odor, sendo amplamente utilizada em produtos farmacêuticos como agente adsorvente, suspensor, desagregante e diluente para comprimidos e cápsulas. É insolúvel em água, em ácidos diluídos e na maioria dos solventes orgânicos. No mercado se encontra disponível em diferentes granulometrias e graus de mistura, que caracterizam diferentes aplicações (KIBBE, 2000; FERREIRA, 2002; ALLEN, 2003;).

O comportamento térmico da celulose microcristalina é ilustrado na figura 1. A curva DSC mostrou um primeiro evento endotérmico com um DSC_{pico} de aproximadamente 339,84 °C. Conforme se observa, as curvas termoanalíticas das misturas físicas representam o somatório das substâncias isoladas evidenciando a ausência de incompatibilidade entre a fluoxetina e a celulose microcristalina.

O estearato de magnésio é composto por magnésio com uma mistura de ácidos orgânicos sólidos, principalmente de porções variáveis de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. É granuloso, fino, de cor branca, inodoro ou com leve odor de ácido esteárico e gosto característico. São grânulos de baixa densidade, oleoso ao toque que aderem facilmente à pele. Ele é praticamente insolúvel em álcool, éter e água, e é pouco solúvel em álcool a 95% aquecido. Age como lubrificante e antiaderente nas formulações, apresentando natureza hidrofóbica sendo incompatível com substâncias ácidas, alcalinas e sais de ferro (KIBBE, 2000; FERREIRA, 2002).

A curva DSC do estearato de magnésio apresentou dois eventos endotérmicos nas temperaturas de 116,24 °C e 144,38 °C, caracterizando a desidratação do mesmo. O excipiente mostrou uma estabilidade térmica no intervalo de temperatura de 153 a 303,3°C, seguido por uma banda larga devido a sua decomposição. A curva da misturas binárias fluoxetina com o estearato de magnésio (Figura 1) mostra um pequeno deslocamento do pico de fusão característico da fluoxetina, entretanto isto não caracteriza uma incompatibilidade, uma vez que o pico continua dentro da faixa de fusão da fluoxetina.

O talco é um silicato de magnésio hidratado e purificado, podendo conter uma pequena porção de silicato de alumínio e ferro. É um pó cristalino muito fino, branco ou branco acinzentado, inodoro, untuoso, que adere facilmente a pele e é macio ao toque. Ele não é higroscópico, sendo praticamente insolúvel em ácidos diluídos e álcalis, solventes orgânicos e água. É utilizado como agente antiagregante, ligante, diluente e lubrificante de cápsulas e comprimidos (KIBBE, 2000; FERREIRA, 2002; ALLEN, 2003).

Os dados de DSC (figura 1) do talco indicam que o excipiente é termicamente estável até 400°C, condições empregadas no experimento. O comportamento térmico da mistura binária de fluoxetina com o talco, individualmente, mostrou as mesmas características endotérmicas e exotérmicas do fármaco, indicando assim que não há incompatibilidades entre eles.

A carboximetilcelulose é o sal sódico do éter policarboxílico da celulose. Apresenta-se na forma de pó ou grânulos brancos, é inodora e higroscópica. Devido ao grupo carboxilato, suas mucilagens são mais sensíveis a variações no pH. Aumenta o tempo de desintegração de cápsulas, conseqüentemente, retardando a absorção do fármaco (KIBBE, 2000; FERREIRA, 2002; FLORENCE E ATTWOOD, 2003).

O perfil termoanalítico apresentado pela carboximetilcelulose apresenta dois eventos exotérmicos, com um DSC_{pico} de 293,29 °C e 320,75°C. A compatibilidade da carboximetilcelulose com a fluoxetina (Figura 1) pode ser evidenciada através do estudo termoanalítico, uma vez que as curvas das misturas binárias mantiveram os picos característicos das substâncias isoladas.

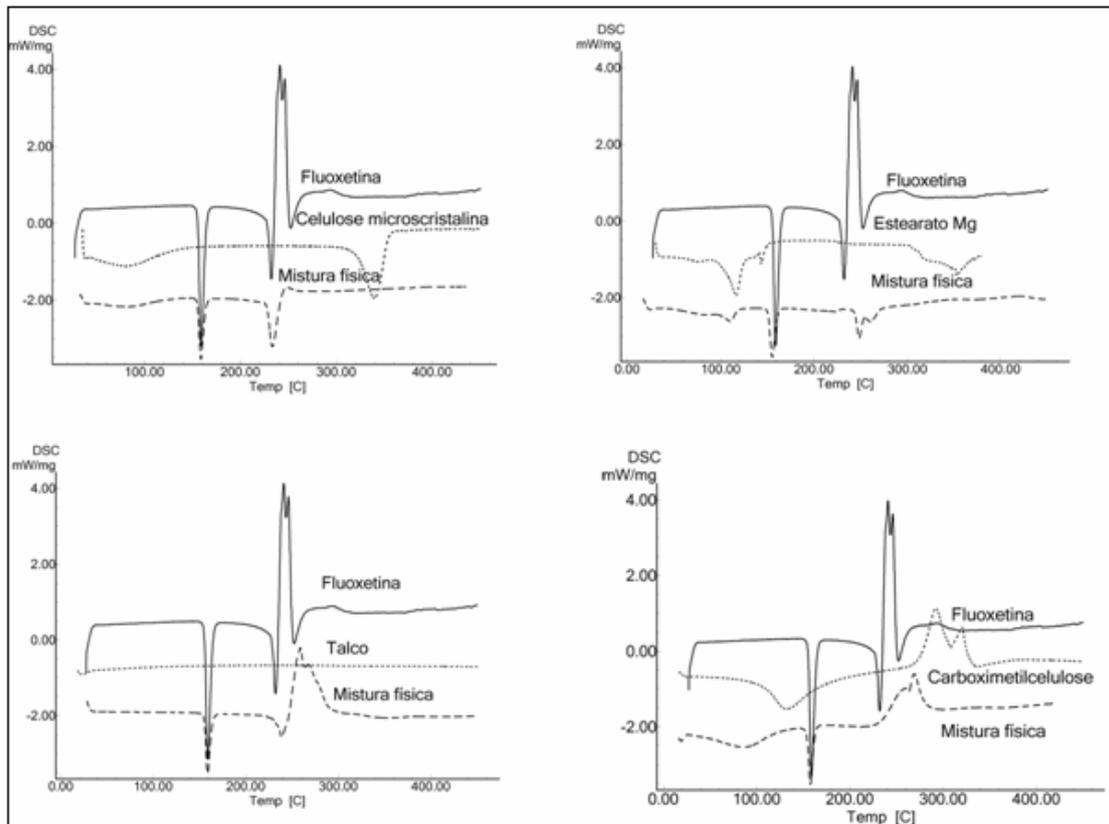


FIGURA 1: Curvas DSC da fluoxetina, celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio e carboximetilcelulose e suas misturas físicas (1:1, p/p).

O manitol é um álcool hexanidril relacionado à manose e é isomérico com o sorbitol. Apresenta-se na forma de pó ou grânulos brancos, inodoro e cristalino, com boa fluidez. Possui sabor doce e sensação refrescante em contato com a língua. Possui a metade do poder adoçante da sucrose e é tão doce quanto à glucose. É facilmente solúvel em água, solúvel em soluções alcalinas e muito pouco solúvel em álcool. É largamente utilizado como diluente, para drogas sensíveis a umidade, pois é um pó não higroscópico (KIBBE, 2000; FERREIRA, 2002; ALLEN, 2003).

O perfil apresentado pela curva DSC (Figura 2) mostra uma estabilidade térmica entre 25 °C e 162 °C, onde, a partir de então, se observa um pico endotérmico representativo da fusão do manitol na temperatura de 172 °C. A curva TG (Figura 2) da fluoxetina apresentou uma perda de massa de 90,6 % entre 218,5 °C e 326,5 °C, a mistura física teve início da sua decomposição na mesma temperatura que o fármaco isolado.

A curva DSC da misturas binárias fluoxetina com o manitol (Figura 2) indica a ocorrência de uma possível incompatibilidade, uma vez que houve uma redução, alargamento e deslocamento do pico endotérmico referente à fusão da fluoxetina para uma temperatura mais baixa.

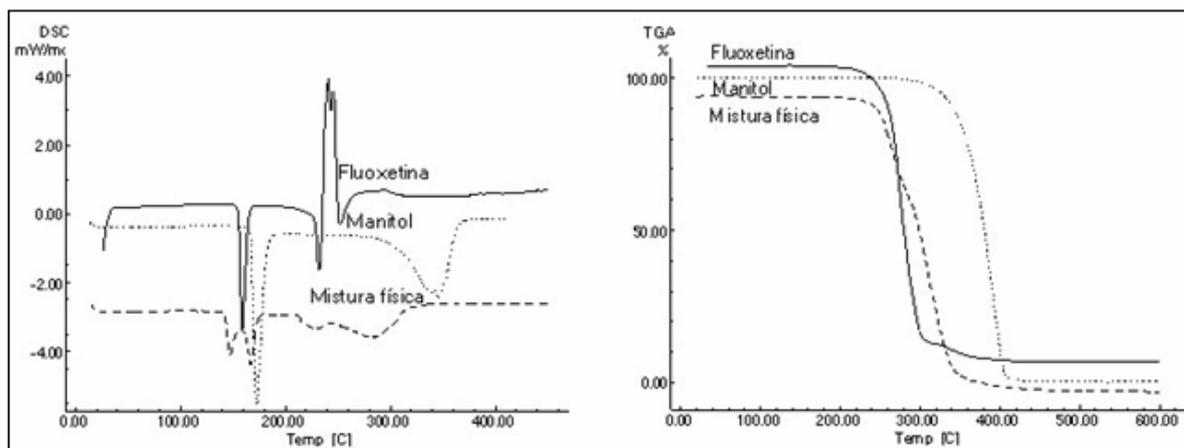


FIGURA 2: Curvas DSC e TG da fluoxetina e suas misturas físicas (1:1, p/p).

3.3 Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Conforme demonstrado na Figura 3, a fluoxetina apresentou as seguintes vibrações moleculares: banda fraca a média característica de estiramento N-H (acima de 3000 cm^{-1}) de amina secundária, banda de média intensidade característico do estiramento =C-H de carbono sp^2 do anel aromático (3100 cm^{-1}), bandas de forte intensidade característico de estiramento C-H de carbono sp^3 ($3000 - 2850\text{ cm}^{-1}$), bandas relacionadas ao fluoreto em ($1000 - 1100\text{ cm}^{-1}$).

Para o manitol (Figura 3) pode-se observar uma banda de média intensidade característica dos estiramentos O-H ($3600\text{ a }3200\text{ cm}^{-1}$), bem como bandas de estiramento médio CH- CH_2 (3080 cm^{-1}).

O espectro de infravermelho da mistura física fluoxetina com manitol (figura 3) através das bandas de absorção específicas evidenciou uma possível interação entre a amina secundária da fluoxetina com grupamentos OH do manitol, sugerindo a ocorrência de pontes de hidrogênio entre essa duas moléculas.

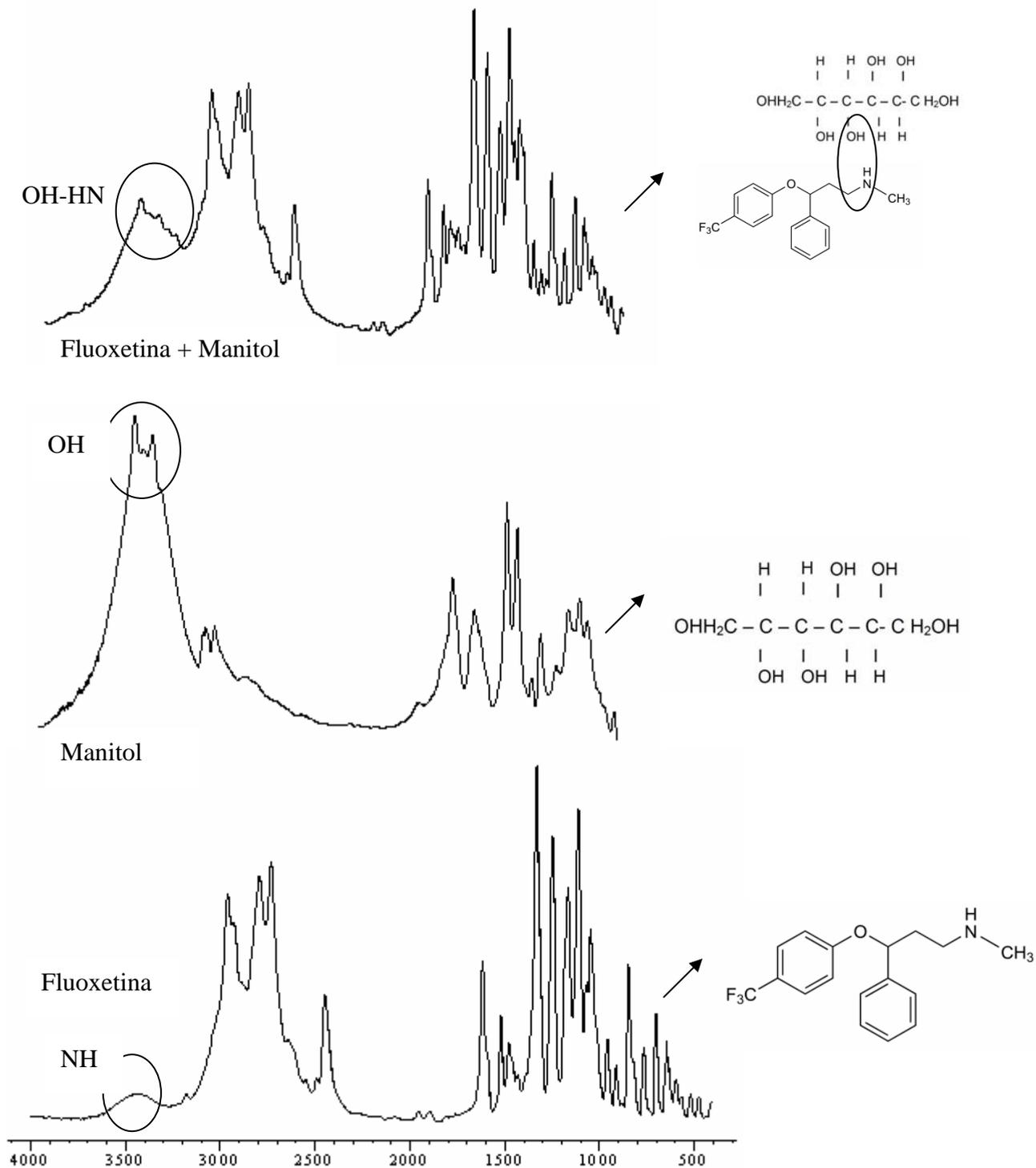


FIGURA 3: Espectro de absorção na região do infravermelho da fluoxetina, manitol e mistura física.

4 Conclusões

Na manipulação de fluoxetina, devem ser analisados vários fatores para garantir que o medicamento tenha a ação antidepressiva esperada, dentre eles, o estudo de pré-formulação. Através das técnicas termoanalíticas, pode-se verificar a compatibilidade térmica entre a fluoxetina e os excipientes mais utilizados na farmácia magistral.

Na análise por DSC da mistura física de fluoxetina com manitol ocorreu um deslocamento do pico de fusão da fluoxetina, na espectroscopia por infravermelho apresentou alterações nas bandas características da fluoxetina, indicando uma possível incompatibilidade.

Referências Bibliográficas

- ALLEN, L. Diluentes para cápsulas e comprimidos. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. v. 5, N 4, p 126-131. 2003.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568p.
- BECKET, G.; QUAH, S.B.; HILL, O.J. A DSC compositional of some binary organic mixtures of pharmaceutical significance. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.40, p.537-542, 1993.
- BRUNI, G.; AMICI, L.; BERBENNI, V.; MARINHAND, A.; ORLANDI, A. Drug excipient compatibility studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.68, p.561-573, 2002.
- BYRN, S. R.; XU, W.; NEWMAN, A. W. Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, p.115-136, 2001.
- CHILVERS, C et al. for the Counselling versus antidepressants in primary care study group. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care. Randomized trial whit patient preference arms. **BMJ**, London, v. 322, p.772-775, Mar 2001.
- EUROPEAN PHARMACOPEIA**. 4nd ed. Strasbourg: Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia, 2002.
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2 ed. Juiz de Fora: Oesp Gráfica S.A, 2002, 845p.
- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3 ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003, 446p.
- GENNARO, A. R. (Ed). Remington: **The Science and Practice of Pharmacy**. 19 Ed Easton: Mack, 1998.
- GUIMARÃES, F. S. Distúrbios Afetivos. In: Graeff, F G.: Brandão, M. L. **Neurobiologia das Doenças Mentais**. São Paulo: Editora Lemos, 1993. p 73-102.
- JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-excipient interaction and their affect on absorption. **Research Focus**, v.3, p.336-345, 2000.
- KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical excipients**, London: Pharmaceutical Press, 2000, p. 186-306.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.1517.

LE HIR, A. **Farmácia Galênica**. 6 ed. São Paulo: Editora Andrei, 1997.

LERDKANCHANAPORN, S; DOLLIMORE, D; ALEXANDER, K.S. A thermogravimetric study of ascorbic acid and its excipients in pharmaceutical formulations. **Thermoquimica Acta**, v.284, p.115-126, 1996.

MACEDO, R. O.; NASCIMENTO, T.G. Quality control of thiabendazole pré-formulation and tablets by TG and DSC coupled to the photovisual system. **Thermoquimica acta**,v.392-393, p.85-92, 2002.

MANDRIOLI, R, et al. Rapid methods for determination of fluoxetine in pharmaceutical formulations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**. 29(2002) 1127-1134. Elsevier 2001.

MARTINDALE – The Extra Pharmacopeia. 30 ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.

MURA,P; BETTINETI,G.P; FAUCCINI, M.T; MANDRIOLI, A; PARRINI, P. L. Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients. **Thermoquimica Acta**, v.321, p.59-65, 1998.

MURA, P.; GRATTEI, P.; FAUCCINI, M.T. Compatibility studies of multicomponent tablet formulation. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**,v.68, p.541-551, 2002.

RAGGI, M.A. et al. Analytical methods for the quality control of Prozac capsules. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**. 18(1998) 699-706 Elsevier, 1998.

WANNMACHER, Lenita. Depressão maior: da descoberta à solução? **Uso racional de medicamentos**, Brasília, v.1, n. 5, p. 1-6, abr. 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope**: Geneva, 2001.