



Propriedades micromeríticas e análise físico-química de matérias-primas de alopurinol

Vanessa Vidaletti Lago¹; Rafael Nicolay Pereira²; Charise Dallazem Bertol^{1*}

¹Laboratório de Controle de Qualidade, Curso de Farmácia, Universidade de Passo Fundo, RS, Brasil

²Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Controle de Qualidade, Universidade Federal de Santa Catarina, SC, Brasil

RESUMO

O controle de qualidade de matérias-primas é imprescindível, pois visa assegurar a qualidade do produto acabado. O objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade físico-química e farmacotécnica de matérias-primas de alopurinol, fármaco utilizado para a prevenção e o tratamento de crises de gota, amplamente prescrito e produzido por indústrias e farmácias magistrais. As amostras (A, B, C e D) de alopurinol oriundas de diferentes fornecedores foram submetidas a ensaios farmacopeicos (características organolépticas; solubilidade; ensaios de identificação: teste de precipitação e varredura no UV; ensaios de pureza: limpidez de solução, perda por dessecação, cinzas sulfatadas; doseamento), análise térmica (DSC, TG), análise granulométrica e determinação das propriedades de fluxo (ângulo de repouso, densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de compressibilidade e compactabilidade). As amostras foram aprovadas em todos os ensaios farmacopeicos. Nas curvas de DSC, o ponto de fusão foi de cerca de 380 °C para todas as amostras e, após a fusão houve a degradação, confirmada pelas curvas TG, com uma perda de massa de aproximadamente 100 %. A partir da distribuição granulométrica as amostras A e B foram classificadas como pós finos e as C e D como finíssimos. Os valores de ângulo de repouso caracterizaram as amostras A, B, C e D como de fluxo fraco e, o fator de Hausner e índice de compressibilidade caracterizaram as amostras como amostras de fluxo bastante deficiente. Os ensaios demonstraram-se úteis para avaliar a qualidade das amostras. A adição de adjuvantes apropriados durante o preparo das formulações de alopurinol é essencial para melhoramento do fluxo.

Palavras-chave: Alopurinol. Controle de qualidade. Matérias-primas. Propriedades micromeríticas. DSC. TG

INTRODUÇÃO

O alopurinol, conhecido quimicamente como 1,5-diidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona (peso molecular de 136,11 g/mol) (figura 1), é um fármaco administrado por via oral, utilizado para prevenir crises de gota e outras condições associadas com o excesso de ácido úrico no corpo, entre elas cálculos renais (Anvisa, 2005). Para as crises agudas de gota, o alopurinol é o fármaco indicado em associação a um anti-inflamatório não esteroide (Rang & Dale, 2007; Fuchs & Wannmacher, 2010).

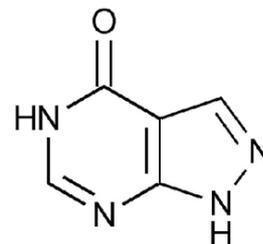


Figura 1 - Estrutura química do alopurinol (USP 30, 2007).

O controle de qualidade de matérias-primas visa assegurar que todos os critérios de qualidade sejam atendidos, uma vez que a qualidade do produto acabado depende da qualidade das matérias-primas, sendo a adesão às Boas Práticas de Fabricação (BPF) uma etapa crítica essencial (Allen Jr. et al., 2007). As BPF aplicam-se tanto as indústrias produtoras quanto às farmácias magistrais envolvidas na preparação, fracionamento e rotulagem de medicamentos, sendo a primeira produtora em grande escala e a segunda produtora de medicamentos de posologia individualizada (Allen Jr. et al., 2007). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2007, publicou a RDC n° 67, complementada pela RDC n° 87 de 2008, ambas em vigor, com o objetivo de regulamentar as atividades realizadas na farmácia magistral, em especial as relacionadas ao controle de qualidade e, nas indústrias farmacêuticas a RDC n° 17 de 2010 regulamentam as BPF de medicamentos (Brasil, 2007; Brasil, 2008; Brasil, 2010). Entretanto, apesar das regulamentações acerca desta busca

incessante pela qualidade, ainda existem problemas de reprodutibilidade nos lotes devido a falhas relacionadas à qualidade das matérias-primas e dos produtos acabados, ao controle de processo e à falta de qualificação de fornecedores (Ferreira, 2000).

A qualidade dos medicamentos produzidos está relacionada a diversos fatores, entre os quais se destacam as propriedades dos pós como densidade, distribuição do tamanho e morfologia das partículas e as características de fluxo. O conhecimento das propriedades de fluxo faz-se relevante durante a encapsulação e compressão do fármaco, permitindo um empacotamento homogêneo das partículas e uma razão volume/massa constante, de modo a garantir a uniformidade de conteúdo das formulações (Guerra et al., 2008).

Além disso, as características físicas de um fármaco podem ser alteradas durante o processo de desenvolvimento e fabricação da formulação, e podem variar conforme o fornecedor. Assim, é necessária uma caracterização adequada das matérias-primas na fase de pré-formulação, para a qualificação de fornecedores e para evitar previsões equivocadas da estabilidade, ou solubilidade as quais dependem de uma determinada forma cristalina (Lachman et al., 2001).

As propriedades físicas dos fármacos, além de afetarem o processo produtivo, podem afetar diretamente as características de dissolução, biodisponibilidade e eficácia terapêutica, uniformidade do conteúdo, sabor, textura, cor e estabilidade (Lachman et al., 2001; Allen Jr et al., 2007; Guerra et al., 2008).

O alopurinol é um fármaco administrado na forma de comprimidos ou cápsulas e, é amplamente prescrito, fabricado e manipulado. Está presente nas farmacopeias Norte-Americana, Europeia e Britânica, e na 4ª edição da Brasileira (Farmacopeia Brasileira, 2001), porém não foi republicado na 5ª edição (Farmacopeia Brasileira, 2010), apesar dos diversos registros do alopurinol na ANVISA. O objetivo deste trabalho foi avaliar a qualidade físico-química e tecnológica de matérias-primas de alopurinol de diferentes fornecedores, através de ensaios farmacopeicos e avaliação das propriedades farmacotécnicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

As matérias-primas foram fornecidas por farmácias do município de Passo Fundo/RS, oriundas de diferentes fornecedores chineses, designadas genericamente pelas letras A, B, C e D.

As características organolépticas, a solubilidade, os ensaios de identificação, de pureza e o doseamento foram realizados de acordo com a monografia do alopurinol, apresentada na Farmacopeia Brasileira (2001).

Materiais e equipamentos

Os reagentes para análise utilizados foram ácido clorídrico (Synth), ácido sulfúrico (Synth), clorofórmio (Vetec), etanol (Alpha Química), éter etílico (Dinâmica),

hidróxido de sódio e potássio (Fmaia), nitrato de prata (Fmaia). A água destilada foi obtida através do destilador Quimis (modelo 341.210). Os equipamentos utilizados foram: balança analítica (marca Ohaus/ modelo AS200S), espectrofotômetro UV/Vis (marca Perkin Elmer/ modelo LAMBDA 20), estufa (marca BIOPAR/ modelo S150SD), mufla (marca QUIMIS/ modelo 318D24), calorímetro exploratório diferencial (marca Shimadzu / modelo DSC-60), termobalança (marca Shimadzu/ modelo TGA-50), volúmetro de compactação (marca: J. Engelsmann AG), agitador de peneiras (marca Bertel/ modelo N1397), jogo de tamises com diâmetros de 1,18 mm (ASTM / ABNT n° 16), 0,71 mm (n° 25), 0,25 mm (n° 60), 0,18 mm (n° 80) e 0,125 mm (n° 120).

Avaliação das características físicas

As características organolépticas foram observadas macroscopicamente onde se avaliou a coloração e o odor. Para o ensaio de solubilidade, 1 g de cada uma das amostras foi adicionada em tubos de ensaio, seguidas da adição crescente dos seguintes solventes: água, etanol, clorofórmio, éter etílico, soluções aquosas de hidróxido de sódio e potássio.

Ensaio de identificação

No ensaio de identificação, dissolveu-se 0,3 g de cada amostra em 2,5 mL de hidróxido de sódio 2 mol/L, posteriormente foi adicionado 50 mL de água e, lentamente, sob agitação, 5 mL de nitrato de prata 4,25% (p/v).

Para a obtenção do espectro de absorção na região do ultravioleta, foi dissolvido cerca de 50 mg de cada amostra em 10 mL de hidróxido de sódio 0,1 mol/L. Adicionou-se água para completar 50 mL. Em seguida, retirou-se uma alíquota de 1 mL e transferiu-se para balão volumétrico de 100 mL, onde se completou com ácido clorídrico 0,1 mol/L. Desta solução, foi obtido o espectro de absorção no UV na faixa de 200 nm a 350 nm.

Ensaio de pureza

Para avaliação da pureza das amostras, foram obtidas soluções a 5 % (p/v) em hidróxido de sódio 2 mol/L.

Para a determinação da porcentagem de perda de água e possíveis voláteis das amostras foi utilizado o método gravimétrico em estufa. Cerca de 1 g de cada amostra, exatamente pesadas, foram colocadas em pesa-filtros e submetidas a 105 °C até atingir peso constante.

As cinzas sulfatadas foram determinadas em 1 g de cada amostra onde foi adicionado ácido sulfúrico R, aqueceu-se em manta de aquecimento a 300 °C e, em mufla, o material foi incinerado a 800 °C.

Doseamento

O doseamento foi realizado por espectrofotometria de absorção no ultravioleta, em triplicata, onde foi dissolvido, exatamente, cerca de 50 mg das amostras em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 0,1 mol/L.

Logo após, foi completado o volume para 50 ml com água e homogeneizado. Posteriormente, foi diluído quantitativamente com ácido clorídrico 0,1 mol/L até a obtenção da concentração de 0,001 % (p/v). Foram medidas as absorbâncias das soluções resultantes em 250 nm, utilizando ácido clorídrico 0,1 mol/L para ajuste do zero. Finalizou-se, utilizando para o cálculo $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 563$, em 250 nm.

Análise térmica

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para determinação da faixa de fusão e cálculo da pureza das amostras, foi utilizada a calorimetria exploratória diferencial (DSC). As curvas DSC foram obtidas utilizando cápsulas de alumínio, hermeticamente fechadas, com aproximadamente 2 mg de cada amostra sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min) e razão de aquecimento de 5 °C/min na faixa de temperatura de 25 °C a 500 °C, onde uma cápsula vazia de alumínio foi usada como referência. A faixa de fusão, a entalpia de fusão ($\Delta_f H^\circ$) e a pureza das amostras foram calculadas pelo software TASYs da Shimadzu. As determinações foram realizadas em triplicata. O equipamento foi previamente calibrado com índio, como padrão de referência (Silva et al., 2007).

Termogravimetria (TG)

Os experimentos TG/DTG para análise da decomposição foram realizados em termobalança onde aproximadamente 4 mg de cada amostra, foram colocadas em cadinho de platina, e submeteu-as a uma faixa de temperatura de 25 °C – 900 °C, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), utilizando 10 °C/min como razão de aquecimento. As determinações foram realizadas em triplicata. O equipamento foi previamente calibrado com oxalato de cálcio como padrão de referência (Silva et al., 2007).

Análise estatística

Os resultados de pureza obtidos através das análises por espectrofotometria no UV e por DSC foram comparadas estatisticamente através do Teste *t* de Student, utilizando $p < 0,05$.

Tamanho da Partícula

Foi utilizado um conjunto de tamises padrão com diâmetros descritos no item materiais e equipamentos. Os mesmos foram sobrepostos em ordem decrescente. Foram adicionados 30 g das amostras na parte superior do conjunto de tamises e foi procedida a agitação, através de ação mecânica uniforme automatizada. A quantidade de pó retida sobre cada um dos tamises foi pesada e foi calculada conforme a equação 1 (Farmacopeia Brasileira, 2010):

$$\% \text{ retida no tamis} = (P1/P2) \times 100$$

Em que “P1” é o peso da amostra retida em cada tamis (em gramas) e “P2” é a soma dos pesos retidos em cada tamis e no coletor (em gramas).

Em seguida, obteve-se o diâmetro médio (D_m) das amostras a partir da equação 2 (Allen Jr et al., 2007).

$$D_m = \sum [\% \text{ retida} \times \text{abertura média do tamis (mm)}] / 100$$

Determinação das propriedades de fluxo

Ângulo de repouso

As medidas do ângulo de repouso estático foram utilizadas como indicação da capacidade de escoamento ou fluidez do pó. Uma quantidade equivalente a 10 g de cada amostra foi colocada em um funil de aço inoxidável fabricado de acordo com as dimensões preconizadas pela Farmacopeia Portuguesa (2005), composto de duas partes acopladas entre si com altura total de 14,5 cm, fixado em uma altura de 250 mm. A parte inferior (ponteira) pode ser intercambiada de acordo com o diâmetro de descarga desejado. O funil apresenta na parte superior um diâmetro de 11 cm e um ângulo interno de 40°, e na parte inferior um diâmetro de 3 cm (diâmetro de carga). A ponteira utilizada neste estudo apresentou um diâmetro de 1,5 cm (diâmetro de descarga), sendo o pó coletado em uma placa de Petri com dimensões apropriadas para não limitar a base do cone formado.

O ângulo de repouso ($\tan \alpha$) foi calculado a partir da razão entre a altura (h) e o raio (r) da base do cone resultante. As medidas foram feitas em triplicata. A interpretação dos resultados foi realizada conforme o quadro 1.

Quadro 1 – Critérios de avaliação para propriedades do fluxo a partir do ângulo de repouso (USP 30, 2007; British Pharmacopoeia, 2007).

Característica do pó	Ângulo de repouso (°)
Excelente	25 – 30
Bom	31 – 35
Fraco	36 – 40
Mediano	41 – 45
Deficiente	46 – 55
Muito deficiente	56 – 65
Bastante deficiente	> 66

Densidades bruta e de compactação

Cerca de 10 g das amostras foram pesadas e transferidas para provetas de 50 ml, cuidadosamente e sem compactações com o pó. O valor de densidade bruta foi obtido através da leitura do volume ocupado pelo pó (volume bruto – V_0). A densidade de compactação foi determinada em volúmetro de compactação, submetendo o pó contido na proveta a uma queda de altura de 3 mm a 10, 500 e 1250 impactos. O ensaio continuou em séries de 1250 impactos, cessando apenas quando a diferença foi inferior a 2 % entre duas leituras subsequentes. O ensaio

foi realizado em triplicata e calculado pela razão entre os valores de peso da amostra e volume da proveta (adaptado de USP 30, 2007).

Avaliação micromerítica

O fator de Hausner (FH) foi determinado através da razão entre as densidades de compactação (dc) e bruta (db), apresentadas pelas amostras (USP 30, 2007).

O índice de compressibilidade (IC) foi calculado a partir dos valores individuais de densidades de compactação e bruta através da equação 3 (USP 30, 2007):

$$IC = (dc - db) / dc \times 100$$

Para a classificação do fluxo dos materiais utilizou-se o quadro 2, descrito na Farmacopeia Americana para determinações realizadas mecanicamente (USP 30, 2007). Entretanto, outros trabalhos descritos e aceitos na literatura científica realizaram estas determinações manualmente (Cury et al., 2008; Guerra et al., 2008).

Quadro 2 – Escala para a avaliação do fluxo do pó (USP 30, 2007; British Pharmacopoeia, 2007).

Característica do pó	Índice de Compressibilidade (%)	Fator de Hausner
Excelente	< 10	1,00 – 1,11
Bom	11 – 15	1,12 – 1,18
Fraco	16 – 20	1,19 – 1,25
Mediano	21 – 25	1,26 – 1,34
Deficiente	26 – 31	1,35 – 1,45
Muito deficiente	32 – 37	1,46 – 1,59
Bastante deficiente	> 38	> 1,60

O índice de compactabilidade (C) foi determinado através da diferença entre os volumes de densidade compactada após 10 e 500 impactos (Guyot et al., 1995; Silva, 2009).

RESULTADOS

Avaliação das características físicas e ensaios de identificação

As amostras de alopurinol apresentaram-se como pó branco, praticamente inodoro. A solubilidade foi determinada e classificada de acordo com a Farmacopeia Brasileira IV Ed. (2001) e V Ed. (Farmacopeia Brasileira, 2010). As amostras mostraram-se muito pouco solúvel em água e etanol (1g das amostras solubilizou-se em 1000 a 10.000 mL de solvente), praticamente insolúvel em clorofórmio e éter etílico (para 1g das amostras utilizou-se mais de 10.000 mL de solvente, sendo que não houve a solubilização total das amostras), solúvel em soluções aquosas de hidróxido de sódio e potássio (1 g das amostras solubilizou em 10 a 30 mL de solvente).

Nos ensaios de identificação, todas as amostras apresentaram formação de precipitado branco. Na espectroscopia na região do UV, conforme a especificação farmacopeica, a razão entre os valores de absorvância

medidos em 231 nm e 250 nm deve estar compreendida entre 0,50 e 0,62 (F. Bras. IV, 2001). Os espectros obtidos na região do UV encontram-se representados na figura 2, e as razões das absorvâncias medidas em 231 nm e 250 nm foram de 0,552, 0,518, 0,555 e 0,557 para as amostras A, B, C e D, respectivamente.

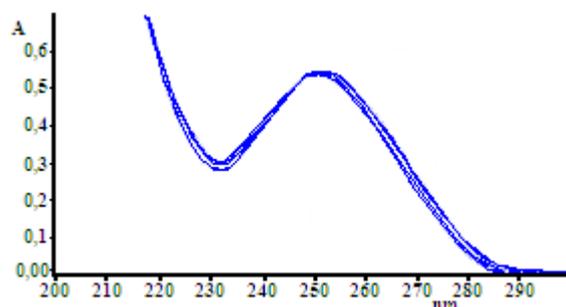


Figura 2 – Espectro de absorção na região UV/Vis das amostras A, B, C e D de alopurinol ($\lambda = 200 - 350$ nm).

Ensaio de pureza

Nos ensaios de limpidez, todas as soluções das amostras a 5 % (p/v) em hidróxido de sódio 2 mol/L apresentaram limpidez de acordo com a especificação. Na perda por dessecação, as amostras A, B, C e D apresentaram 0,13%, 0,14%, 0,12% e 0,26% de valores de perda de água e/ou de outras substâncias voláteis, respectivamente. Na determinação das cinzas sulfatadas, os resultados para as amostras A, B, C e D foram 0,09%, 0,08%, 0,06% e 0,05%, respectivamente.

Doseamento

O teor das amostras foi determinado através da leitura da absorvância em 250 nm, por espectrofotometria na região do UV e encontram-se relatados na tabela 1.

Tabela 1 – Resultados do teor médio de alopurinol obtido por espectrofotometria na região do UV (n=3).

Amostra	Teor (%) \pm DPR (%)
A	100,32 \pm 0,27
B	99,40 \pm 1,21
C	100,87 \pm 0,34
D	99,89 \pm 0,44

DPR: desvio padrão relativo

Análise Térmica

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Os valores da T_{onset} (temperatura inicial da fusão), T_{pico} (pico da fusão), T_{endset} (temperatura final da fusão), entalpia de fusão, ($\Delta_f H^\circ$ que corresponde ao consumo/absorção de energia, gerado pelo processo endotérmico característico da fusão), e a pureza das amostras obtidas através do DSC, encontram-se na tabela 2 e na figura 3.

Tabela 2 – Parâmetros obtidos através das curvas DSC para as amostras de alopurinol.

Amostra	T _{onset} (°C)	T _{pico} (°C)	T _{endset} (°C)	D _t H° (J/g)	Pureza (%) ± DPR (%)
A	375,35	380,74	387,04	9,53	99,99 ± 0,09
B	369,54	380,58	392,08	34,74	98,37 ± 0,17
C	369,88	380,90	392,41	16,91	99,96 ± 0,22
D	370,57	381,14	391,61	27,01	99,93 ± 0,27

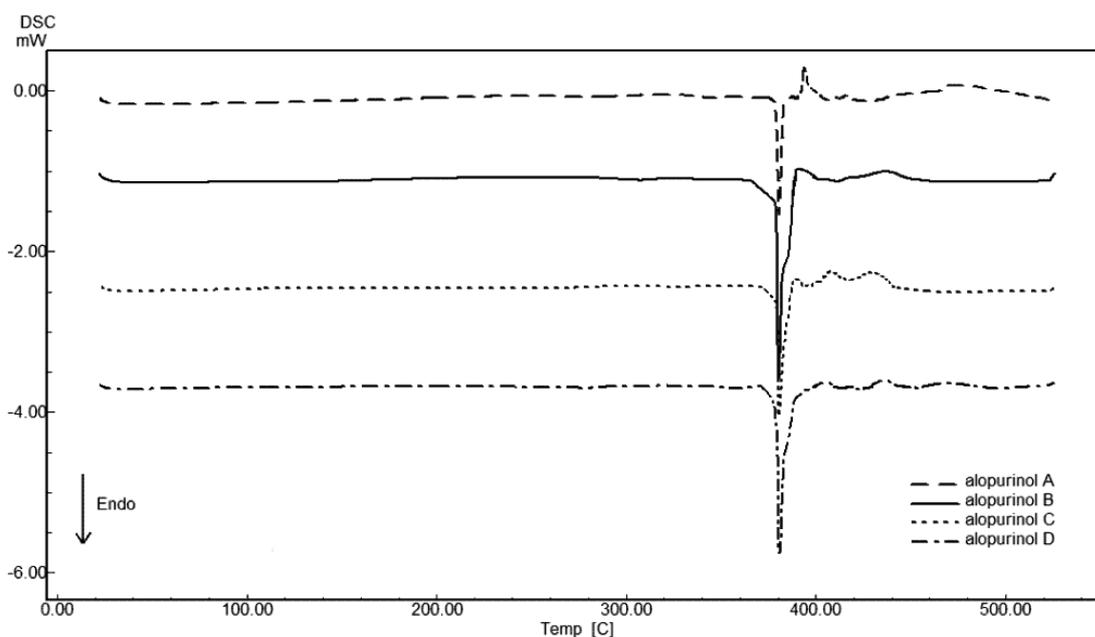


Figura 3 – Curvas DSC das amostras de alopurinol, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/ min) e razão de aquecimento de 5 °C/min.

Termogravimetria (TG)

Na tabela 3 encontram-se os resultados obtidos através da análise termogravimétrica e na figura 4 encontram-se as curvas correspondentes das amostras.

Tabela 3 – Parâmetros obtidos através das curvas TG para as amostras de alopurinol.

Amostra	T _{onset} (°C)	T _{pico} (°C)	T _{endset} (°C)	Perda de massa (%)
A	392,58	401,75	423,35	98,61
B	390,67	400,81	422,80	99,06
C	410,81	410,81	431,88	98,74
D	393,37	407,15	430,87	97,46

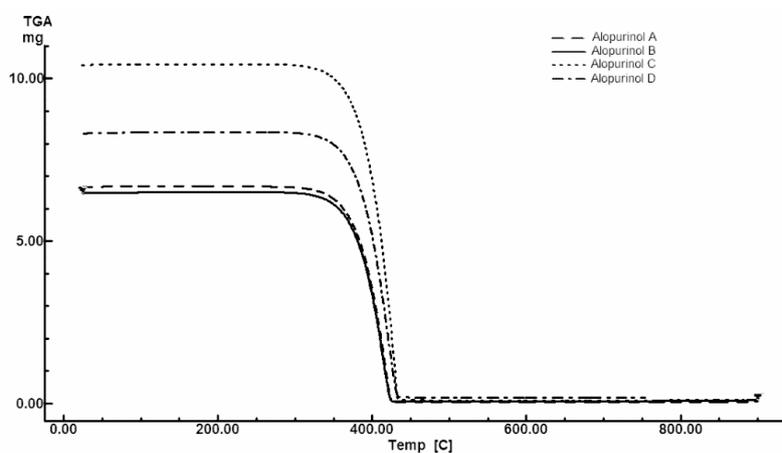


Figura 4 – Curvas TG das amostras de alopurinol, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/ min) e razão de aquecimento de 10 °C/min.

Tamanho da Partícula

As amostras A, B, C e D obtiveram diâmetro médio de partícula de, respectivamente, 7,9 mm, 7,1 mm, 2,6 mm e 1,0 mm e a distribuição das amostras em cada tamis encontra-se na figura 5.

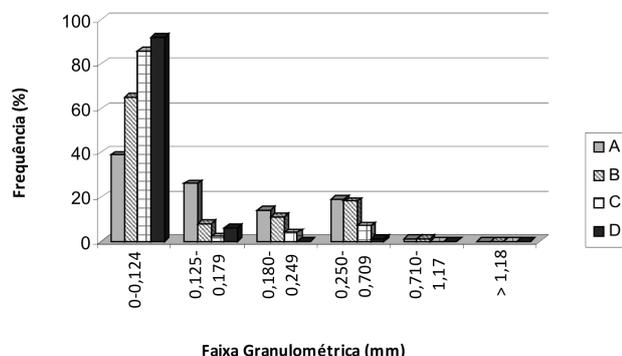


Figura 5 – Histograma da distribuição granulométrica das amostras de alopurinol.

Determinação das propriedades de fluxo

Os resultados dos ensaios de ângulo de repouso (α), densidades bruta (db) e de compactação (dc), fator de Hausner (FH), índice de compressibilidade (IC) e compactabilidade (C) encontram-se nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Volumes obtidos na determinação da densidade bruta e de compactação das amostras de alopurinol.

Amostra	A	B	C	D
Massa (g)	9,507	9,961	9,794	9,415
V ₀ (mL)	18,0	24,0	22,0	21,0
V ₁₀ (mL)	17,0	19,8	19,0	19,0
V ₅₀₀ (mL)	12,0	15,0	14,0	13,5
V ₁₂₅₀ (mL)	11,0	15,0	13,0	13,0
V ₁₂₅₀ (mL)*	11,0	NA	13,0	13,0

Massa pesada = proveta cheia – proveta vazia; V₀ = Volume bruto; V₁₀ = Volume após 10 impactos; V₅₀₀ = Volume após 500 impactos; V₁₂₅₀ = Volume após 1250 impactos; *V₁₂₅₀ = Volume após incremento de mais 1250 impactos, para as amostras em que a diferença de volumes lido foi maior que 2%; NA – não se aplica (ensaio não realizado)

Tabela 5 – Parâmetros obtidos no ensaio de propriedades de fluxo das amostras de alopurinol.

Ensaio	Amostra A	Amostra B	Amostra C	Amostra D
α (°) \pm D.P.R.	37,4 \pm 4,22	38,5 \pm 3,67	39,9 \pm 4,37	37,0 \pm 5,62
db (g/mL)	0,528	0,415	0,445	0,448
dc (g/mL)	0,864	0,664	0,753	0,724
FH	1,64	1,60	1,69	1,62
IC (%)	38,89	37,50	40,95	38,15
C (mL)	5,0	4,8	5,0	5,5

α (°): ângulo de repouso; db: densidade bruta; dc: densidade compactada; FH: Fator de Hausner; IC: índice de compressibilidade; C: compactabilidade; DPR: desvio padrão relativo

DISCUSSÃO

Avaliação das características físicas e ensaios de identificação

Os resultados referentes às características físicas (organolépticas e solubilidade) das 4 amostras foram correspondentes aos descritos na Farmacopeia Brasileira (2001).

No ensaio de identificação, houve o aparecimento de precipitado branco em todas as amostras, acordando com a especificação. Nas varreduras realizadas na região do UV, as amostras obtiveram picos máximos de absorção em 231 nm e 250 nm (figura 2), e as razões de absorbâncias dos picos ficaram entre 0,50 e 0,62, confirmando a identidade das substâncias (Farmacopeia Brasileira, 2001).

Ensaio de pureza

Nos ensaios de pureza, as amostras apresentaram uma solução límpida a 5% e, não apresentaram perdas de voláteis por dessecação maior que 0,5% e o percentual de cinzas sulfatadas maiores que 0,1%, estando aprovadas nestes ensaios.

Doseamento

Em relação ao teor, as amostras estão dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira (2001), de 98,0 % a 101,0 % (tabela 1).

Análise Térmica

As curvas de DSC (figura 3) demonstraram que as amostras de alopurinol são substâncias tipicamente cristalinas, demonstrando um pico de fusão semelhante (T_{pico}) e bem definido de aproximadamente 380 °C (tabela 2) entre as amostras. A faixa de fusão variou de 367 °C a 393 °C para as amostras. Os ensaios foram realizados em triplicata em equipamento calibrado, entretanto, os dados de faixa de fusão diferem do relato encontrado na literatura que diz ser aproximadamente 350 °C (Clarke, 1986; Garcia et al., 1998). Este desvio pode estar relacionado aos diferentes métodos empregados na determinação da faixa de fusão, sendo que o DSC é considerado mais específico e sensível.

A utilização de DSC para a determinação da pureza de fármacos representa uma alternativa interessante para o controle de qualidade, pois apresenta menor tempo de análise e facilidade no preparo da amostra (Mathkar et al., 2009). A determinação da pureza é baseada no fato de que a presença de pequenas quantidades de impurezas, ou defeitos na estrutura do cristal, podem expandir a faixa de fusão e diminuir o ponto de fusão de materiais puros, que normalmente são bem caracterizados pelo ponto de fusão (T_0) e entalpia de fusão ($\Delta_f H^\circ$) (Farmacopeia Brasileira, 2010). A transição da fusão de um material puro 100 % cristalino deve ser infinitamente simétrico e bem definido (Giron, 1998; Mura et al., 2002; Silva et al., 2007). A determinação da pureza por DSC é oficialmente listada na Farmacopeia Americana, no capítulo de análise térmica

(USP 30, 2007) e na Farmacopeia Brasileira (2010). O efeito das impurezas na T_0 das amostras de alopurinol foi determinado por DSC, calculado pelo software TasyS (Shimadzu), baseado na equação 4 de Van't Hoff:

$$T_s = T_0 - \{[R \cdot T_0^2 \cdot x \cdot (1/F)] / \Delta_f H^0\}$$

Onde " T_s " é a temperatura observada da amostra no estado de equilíbrio (em Kelvin), " T_0 " é a temperatura de fusão da amostra 100% pura (em Kelvin); " R " é a constante geral dos gases, " X " é a fração molar das impurezas; " $\Delta_f H^0$ " é a entalpia de fusão da amostra pura, e " F " é fração de material fundido em T_s , que é determinada através da medida das áreas parciais do pico de fusão experimental.

O cálculo de pureza por DSC para as substâncias em geral, somente pode ser realizado quando: o material fundido é uma solução ideal na qual as impurezas são solúveis; o conteúdo das impurezas é inferior a 2,5 %; o processo de fusão ocorre em condições de quase-equilíbrio termodinâmico; a capacidade térmica do sólido é igual à do líquido; as impurezas são insolúveis no estado sólido; o composto não se decompõe ou não reage com atmosfera e/ou com as impurezas; não existem transições próximas da temperatura de fusão; a entalpia de fusão é independente da temperatura; e o sólido é totalmente cristalino (Moreira et al., 2010).

Como pode ser observado na figura 3, durante o ciclo de aquecimento das amostras de alopurinol, foi verificado um pico endotérmico bem definido e simétrico, característico de transição de fase da fusão e que denota uma transição a temperatura constante, indicando que o processo ocorre no quase-equilíbrio termodinâmico. A linha de base foi mantida, sugerindo que a capacidade térmica do material não se modifica durante o processo. Após a fusão, ocorre imediatamente a decomposição, confirmada pelas curvas TG. Apesar de a decomposição ocorrer próxima a fusão, a pureza foi calculada eficientemente com auxílio do software, onde pode ser observado na tabela 2, em que todas as amostras apresentam uma pureza próxima de 100 %.

Comparando estatisticamente os resultados de pureza obtidos por espectrofotometria no UV e por DSC, pelo teste *t* de Student ($p < 0,05$), observou-se que não há diferença estatística entre as técnicas para determinação da pureza ($t_{\text{calculado}} < t_{\text{crítico}}$), sendo que as técnicas oficiais, como neste caso a espectrofotometria na região do UV, são as mais indicadas.

A TG é uma técnica na qual se obtêm a variação da massa de uma substância em intervalos de temperatura e, pode ser utilizada para avaliação do comportamento térmico e determinação da temperatura de decomposição térmica (Farmacopeia Brasileira, 2010). As curvas TG (figura 4) confirmam os resultados obtidos por DSC e demonstram apenas um único evento de decomposição, com perda de praticamente 100 % de massa dos materiais na faixa de 390 °C – 430 °C (tabela 3). O evento de decomposição inicia-se em seguida do processo de fusão do alopurinol. O processo de fusão é a alteração do estado sólido para o estado líquido onde ocorre absorção de energia (endotérmico), mas sem perda de massa. Como o alopurinol apresenta um ponto de fusão elevado, logo depois de fundir ocorre a carbonização e degradação do material orgânico, com praticamente a perda total da massa.

Tamanho da Partícula

A tamisação é uma técnica relativamente simples e, mesmo assim, é capaz de fornecer dados para um cálculo detalhado do tamanho da partícula (Allen Jr et al., 2007). De acordo com o histograma (figura 5), as amostras C e D podem ser classificadas como pó finíssimo, pois apresentaram mais de 80% das partículas com tamanho inferior a 0,124 mm e, as amostras A e B apresentaram uma distribuição granulométrica mais irregular sendo descritas como pó fino, de acordo com a F. Bras. V Ed. (Brasil, 2010b). Estes dados indicam que as amostras (especialmente as amostras C e D) podem apresentar problemas de fluxo durante a produção, pois partículas finas apresentam propriedades de superfície como cargas estáticas que as tornam mais coesas entre si. Além disso, a amostra A apresentou maior irregularidade nos tamanhos das partículas (figura 5), o que pode representar problemas na homogeneidade da formulação (resultando em doses incorretas) e facilitar a segregação no processo de mistura prévio à compressão (Allen Jr et al., 2007).

Determinação das propriedades de fluxo

O ângulo de repouso é usado para caracterizar as propriedades de fluxo de sólidos. Relacionado com o atrito interparticular ou resistência ao movimento entre as partículas, esta determinação torna-se muito dependente do modo em que foi realizado, apresentando dificuldades experimentais devido à separação dos materiais e consolidação ou aeração do pó onde o cone é formado (USP 30, 2007). Apesar de suas dificuldades, o método continua a ser usado na indústria farmacêutica, e uma série de exemplos que demonstram o seu valor na predição de problemas de fabricação aparecem na literatura (Heberlé et al., 2000; USP 30, 2007; Cury et al., 2008). Outros cálculos importantes para a avaliação da fluidez e para prever as propriedades de fluxo é o FH que está relacionado ao atrito entre as partículas e o IC onde valores baixos representam pós com maior capacidade de empacotamento (Silva, 2009).

A determinação da densidade bruta e de compactação (tabela 4 e 5) foi usada para a previsão das características de compressibilidade e para determinação do FH das amostras de alopurinol. Segundo Aulton (2005), a densidade bruta é uma característica do pó e não das partículas individuais que o compõem, já a determinação da densidade de compactação é feita quando o pó atinge um estado de maior equilíbrio, ou seja, um arranjo de empacotamento invariável.

Após a determinação do ângulo de repouso (tabela 5), as amostras A, B, C e D apresentaram um fluxo fraco. Isso pode estar relacionado ao pequeno tamanho das partículas e à irregularidade nos seus formatos. Os valores de FH variaram de 1,60 a 1,69 e os de IC variaram de 37,5% a 40,95%, caracterizando as amostras A, B, C e D como amostras de fluxo bastante deficiente, segundo as especificações descritas nos quadros 1 e 2.

A compactabilidade (C) de um material particulado refere-se a sua propensão a formar comprimidos coesos, ou seja, é a capacidade das partículas de manterem-se coesas durante o processo de compressão e assim formarem um

produto poroso de formas definidas (Aulton, 2005). A compactabilidade permite quantificar a característica de densificação de um pó e prever seu comportamento em passos tecnológicos subsequentes. Valores de C superiores a 20 mL implicam dificuldades potenciais tanto em nível de enchimento, decisivo para cápsulas e comprimidos, quanto em capacidade de compressão (Guyot et al., 1995). O valor de C encontrado para as amostras de alopurinol (tabela 5) foram menores que 20 mL, indicando que este produto não possui dificuldades potenciais relacionadas à compactação.

O empacotamento e o fluxo são importantes, pois estão relacionados com o tamanho do recipiente necessário para o acondicionamento, o fluxo do pó, a eficiência dos equipamentos de enchimento para a preparação de comprimidos e cápsulas e, a facilidade de manipulação (Allen Jr et al., 2007).

O conjunto dos resultados mostra que as matérias-primas de alopurinol foram aprovadas nos ensaios de identificação, pureza e teor, demonstrando estarem de acordo com as especificações farmacopeicas (Farmacopeia Brasileira, 2001). As amostras A e B foram classificadas como pós finos, enquanto as amostras C e D como pós finíssimos. A partir do ângulo de repouso, as amostras A, B, C e D apresentaram fluxo fraco, e os valores de FH e de IC caracterizaram as amostras como de fluxo bastante deficiente, com características desfavoráveis de compressão, sendo estas características relacionadas ao próprio fármaco alopurinol e não aos fornecedores, pois mesmo utilizando amostras de diferentes fornecedores, o fármaco apresentou características semelhantes de tamanho de partícula e fluxo.

A análise das propriedades de fluxo e o controle de qualidade (propriedades químicas e físicas) das matérias-primas são de extrema importância tanto nas fases de pré-formulação para otimização, quanto na rotina, para qualificar os fornecedores, obtendo maior facilidade na produção, homogeneidade na forma farmacêutica e maior eficiência e aproveitamento terapêutico. Após o conhecimento das propriedades de fluxo do alopurinol, observa-se a necessidade de correções na formulação no qual devem ser adicionados adjuvantes apropriados (como por exemplo, lubrificantes e deslizantes em concentrações adequadas) para melhorar o fluxo que facilitará a produção tanto em escala industrial (padronização do enchimento e escoamento do pó no funil de alimentação de compressão) quanto em escala magistral (distribuição uniforme do conteúdo).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao professor Dr. Marcos S. Silva (UFSC) e ao professor Dr. Pedro Petrovick (UFRGS) pelo empréstimo dos equipamentos necessários.

ABSTRACT

Micromeritic properties and physicochemical analysis of allopurinol raw materials

The quality control of raw materials is intended to ensure the quality of the finished product. The objective of this study was to carry out physicochemical and

pharmacotechnical assessments of allopurinol raw materials. This drug is widely prescribed for the prevention and treatment of gout and is produced both by drug manufacturers and compounding pharmacies. Samples (A, B, C and D) from 4 different suppliers were subjected to pharmacopoeial testing (organoleptic characteristics; solubility; identification tests: precipitation and scanning UV; purity tests: clarity of solution, loss on drying, sulphated ash; assay), thermal analysis (DSC, TG), particle size analysis and flow property tests (angle of repose, bulk density and tapped density, Hausner ratio, compressibility and compactibility). The samples were approved in all the pharmacopoeial tests. In the DSC curves, the melting point was about 380 °C for all samples and after fusion there was degradation, confirmed by TG, with a weight loss of approximately 100%. From the particle size distributions, samples A and B were classified as fine powders and C and D as very fine powders. The angles of repose characterized the samples A, B, C and D as having weak flow, while the Hausner ratio and compressibility index indicated that they had very, very poor flow. The tests proved useful for assessing the quality of the samples and showed that appropriate adjuvants need to be added to the allopurinol formulations to improve the flow.

Keywords: Allopurinol. Quality control. Raw material. Micromeritic properties. DSC. TG

REFERÊNCIAS

Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Alopurinol. Bulário Eletrônico [Internet]. 2005 [citado 2012 Jan 22]. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br>.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, nº 195, 9 de outubro de 2007. Seção 1. p. 29-58.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 87, de 21 de novembro de 2008. Altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias. Diário Oficial da União, nº 228, 24 de novembro de 2008. Seção 1. p. 58-59.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União, nº 73, 19 de abril de 2010. Seção 1. p. 94-110.

British Pharmacopoeia 2007 [CD-ROM]. London: British Pharmacopoeia Commission; 2007. Version 11.0.

- Clarke EGC. Clarke's isolation and identification of drugs: in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2nd ed. London: The Pharmaceutical; 1986.
- Cury BSF, Silva Jr NP, Castro AD. Influência das propriedades de granulados de cellulose nas características físicas dos comprimidos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2008;29(1):37-44.
- Farmacopeia Brasileira. v. 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); 2010.
- Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2001.
- Farmacopeia Portuguesa VII. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED); 2005.
- Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. Juiz de Fora: Ortofarma; 2000.
- Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
- Garcia MTC, Rubio LR, Aliaga JLV. Monografias farmacêuticas. Alicante: Colegio Oficial de Farmacêuticos de la Provincia de Alicante; 1998.
- Giron D. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals. PSTT. 1998;1(6):262-8.
- Guerra TMB, Lima NGPB, Batista LM, Andrade SAC, Lima IPB. Ensaio de pré-formulação com excipientes utilizados na elaboração de cápsula de sibutramina. Rev Bras Farm. 2008;89(1):109-12.
- Guyot JC, Arnaud P, Becourts P, Cassiere JP, Chulia D, Duchêne D, Ferrand D, Gouaihardou J, Langlois C, Lequien C, Malfroid F, Pourcelot Y, Renoux R, Sergot S, Tore P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. STP Pharma Pratiques. 1995;5(6):482-94.
- Heberlé G, Wehrmann L, Petrovick PR. Caracterização do produto seco por aspersão de *Cecropia glazioui* Sneth. (Cecropiaceae). Acta Farm. Bonaerense. 2000;19(3):203-10.
- Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
- Mathkar S, Kumar S, Bystol A, Olawoore K, Min D, Marckovich R, Rustum A. The use of differential scanning calorimetry for the purity verification of pharmaceutical reference standards. J Pharm Biomed Anal. 2009;49(3):627-31.
- Moreira GF, Balbo A, Achete CA, Barin JS, Wollinger W, Nogueira R, Bittencourt CF, Rodrigues JM. Aplicação da calorimetria exploratória diferencial (DSC) para determinação da pureza de fármacos. Produto & Produção. 2010;11(1):22-29.
- Mura P, Gratteri P, Faucci MT. Compatibility studies of multicomponent tablet formulations: DSC and experimental mixture design. J Therm Anal Calorim. 2002;68(1):541-51.
- Rang HP, Dale MM. Rang & Dale Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.
- Silva AE. Micropartículas poliméricas à base de xilana e Eudragiv® S-100 contendo mesalazina visando à liberação cólon-específica. [Dissertação]. Natal: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2009.
- Silva MAS, Kelmann RG, Foppa T, Cruz AP, Bertol CD, Sartori T, Granada A, Carmignan F, Murakami FS. Thermoanalytical study of fluoxetine hydrochloride. J Therm Anal Calorim. 2007;87(2):463-7.
- USP 30 NF 25. United States Pharmacopoeia & National Formulary. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention; 2007.

Recebido em 22 de fevereiro de 2012.

Aceito para publicação em 28 de junho de 2012.

