



Desenvolvimento de formulações de comprimidos tamponados mastigáveis de didanosina com perfil de dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizados

Andréo Filho, N. ^{1,2*}; Giorgetti, L. ¹; Ferraz, H.G. ¹

¹Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo – Brasil;

²Curso de Farmácia, Universidade de Sorocaba, Sorocaba – Brasil

Recebido 16/03/2009 / Aceito 24/09/2009

RESUMO

Neste estudo buscou-se desenvolver formulações de comprimidos tamponados mastigáveis (CTM) de didanosina com eficiência de dissolução (ED%) e capacidade neutralizante ácida (CNA) otimizados, tendo como base o medicamento referência e especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado nacional. Cinco formulações de CTM foram produzidas e avaliadas quanto a ED% e CNA, por meio de ensaio de dissolução e titulação ácido-base, respectivamente. Os resultados iniciais de CNA foram próximos aos encontrados para as especialidades farmacêuticas, aproximadamente 12 mEq HCl, porém distantes do medicamento referência (especialidade A, CNA = 17,93 mEq HCl). Já as formulações derivadas de CTM-4 conduziram à obtenção de comprimidos tamponados com CNA otimizada de aproximadamente 17,5 mEq HCl, o mesmo ocorrendo para ED%, (61,33% e 62,00%, CTM-4-2-1 e 3, respectivamente). Esse resultado mostra-se próximo ao valor de 59,33% da especialidade A, quando utilizado o mesmo método de dissolução, indicando haver equivalência entre estas formulações e o medicamento referência para estes parâmetros.

Palavras-chave: Capacidade neutralizante ácida. Comprimidos tamponados mastigáveis. Didanosina, dissolução.

INTRODUÇÃO

A didanosina (2',3'- dideoxiinosina: ddI) é um análogo sintético do nucleosídeo purínico, é um fármaco anti-HIV da classe dos nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (NITR), aprovado pelo FDA (Food

and Drug Administration) em outubro de 1991. Devido à sua instabilidade em meio ácido, encontra-se disponível nas formas de comprimidos tamponados mastigáveis (CTM), pó tamponado para solução oral, pó para solução pediátrica e pellets gastro-resistentes (Aidsinfo, 2009).

Comprimidos mastigáveis são formas farmacêuticas que visam a desintegração completa da formulação quando em contato com a saliva e submetido à pressão mecânica pela mastigação na boca, para favorecer a dissolução do fármaco, ou então para facilitar a ingestão do comprimido, quando este apresenta volume elevado (Alderborn, 2005). Este é o caso do CTM-ddI referência, que, junto a dose de 100 mg, veiculam grandes quantidades de agentes tamponantes, resultando em comprimidos de aproximadamente 2 g (FDA, 2003). A presença dos agentes tamponantes é indispensável para preservar a ddI em meio gástrico, evitando sua decomposição e, deste modo, contribuindo para manutenção dos níveis plasmáticos do fármaco, reduzindo as variações em sua biodisponibilidade (Sánchez-Lafuente et al., 2002; Aungst, 1999).

A avaliação da capacidade neutralizante ácida (CNA) da formulação pode ser vista como parâmetro de qualidade de grande importância. Segundo a Farmacopéia Americana 30 ed. (United States Pharmacopeia, 2007), para comprimidos de carbonato de cálcio, cuja ação pretendida é o aumento do pH do meio gástrico, a CNA deve ser superior a 5 mEq de HCl. Já a Farmacopéia Brasileira (2004), que traz monografia específica para CTM de ddI, considera que a quantidade de agentes tamponantes por dose administrada (200 mg ou dois comprimidos) deve ser capaz de neutralizar 0,027 moles de HCl (27 mEq), indicando que para a preservação da ddI no meio gástrico faz-se necessário uma capacidade neutralizante maior do que o normalmente preconizado para formulações antiácidas.

A necessidade de incorporação de grande quantidade de agentes tamponantes, visando atender às especificações de controle do pH, pode gerar problemas relacionados à obtenção dos comprimidos, visto que tais excipientes, como carbonato de cálcio, não possuem boas características de fluxo e compactação (Bacher et al., 2007). Deste modo, faz-se necessária a incorporação de quantidades significativas de

Autor correspondente: Prof. Dr. Newton Andréo Filho - Curso de Farmácia - Universidade de Sorocaba - Rodovia Raposo Tavares, Km 92,5, Cidade Universitária - Bloco C - 4º Andar - Bairro Trevo - CEP. 18023-000 - Sorocaba - SP - e-mail: andreonf@hotmail.com

excipientes que confirmam estas características à formulação, o que contribui para que estas tornem-se mais volumosas, o que pode interferir na dissolução da ddI, levando a alterações em sua biodisponibilidade. A variabilidade das formulações contendo ddI foram verificadas por Andréo Filho et al. (2004), que observaram variação significativa dos perfis de dissolução de cinco formulações de CTM-ddI dispensadas no Brasil em comparação ao medicamento referência, indicando possível inequivalência farmacêutica entre as mesmas.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi desenvolver formulações de CTM-ddI 100 mg, com dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizadas, buscando equivalência destes parâmetros ao medicamento referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Especialidades Farmacêuticas

Com a finalidade de estabelecer-se referencial para o desenvolvimento das formulações de CTM-ddI, Andréo-Filho et al. (2004), em trabalho prévio, compararam o perfil de dissolução de seis especialidades farmacêuticas de CTM-ddI contendo 100 mg de fármaco. Complementarmente, no presente estudo foi avaliada a capacidade neutralizante ácida (CNA) das especialidades farmacêuticas, obtidas através de doação e nomeadas de A a F, sendo a especialidade A o medicamento referência. Todas as formulações encontravam-se dentro de seu prazo de validade.

Determinação da Capacidade Neutralizante Ácida (CNA)

A CNA de cada especialidade farmacêuticas contendo CTM-ddI foi determinada conforme descrição da Farmacopéia Americana, (2007). Para análise, cada comprimido foi transferido para um erlenmeyer de 250 mL com 40 mL de água recém destilada, isenta de gás carbônico. Em seguida, foram adicionados exatamente 20,0 mL de solução de HCl 0,1 M, mantida sob agitação à temperatura de aproximadamente 80°C por 10 minutos. O meio de análise foi resfriado até temperatura ambiente e titulado com solução de NaOH 0,5 M. Como indicador foi utilizada uma solução de fenolftaleína. Os valores de CNA foram calculados pela expressão:

$$CNA = ([HCl] \times V_{HCl}) - ([NaOH] \times V_{NaOH})$$

Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução para as formulações teste de CTM-ddI foram conduzidos conforme descrito por Andréo Filho et al.(2004), sendo realizados em equipamento de dissolução Hanson Research Corp. (modelo SR8 Plus, Chatsworth, CA, USA), utilizando-se pá (50 rpm) e 900mL de água destilada degaseificada à temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ como meio de dissolução.

Os comprimidos (três unidades de cada amostra) foram introduzidos no meio de dissolução, sendo coletadas alíquotas de 10 mL nos tempos de 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 60 minutos. Após a tomada de amostras foi determinado o pH dos meios de dissolução utilizando-se potenciômetro. Para cada coleta, igual volume de meio de dissolução foi imediatamente repostos. As alíquotas retiradas foram diluídas, quando necessário, com água destilada para análise por espectrofotometria a 249 nm (Andréo Filho et al., 2007).

Os valores de absorbância obtidos foram aplicados na equação da reta da curva padrão de ddI em água, sendo calculada a concentração do fármaco dissolvida nas cubas e a porcentagem dissolvida em função do tempo. Posteriormente foi calculada a eficiência de dissolução (ED%) para cada uma das repetições, através da determinação da área sob a curva de dissolução, pelo método da soma dos trapézios (Khan & Rhodes, 1975; Pita et al., 2004).

Formulações teste de CTM-ddI

Para o desenvolvimento da formulação de CTM-ddI utilizou-se como composição básica para formulação as informações contidas na monografia da especialidade farmacêutica Videx[®], (FDA, 2003) medicamento referência para ddI no Brasil (Tabela 1).

Fase I - Definição do melhor conjunto de excipientes: Os componentes da formulação, conforme descritos na Tabela 2, foram pesados em balança analítica, calibrados em tamis (abertura de 0,42 mm) e homogeneizados. Foram obtidos comprimidos, através da compressão da mistura de pós, em uma prensa hidráulica sob pressão de uma tonelada durante um minuto, utilizando punção plano de 10 mm de diâmetro.

Tabela 1. Excipientes declarados na monografia do CTM Videx e possíveis funções desempenhadas na formulação (Food and Drug Administration, 2003).

Componente	Função desempenhada
Aroma de tangerina	Aromatizante
Aspartame	Edulcorante
Carbonato de cálcio	Agente tamponante
Celulose microcristalina	Diluyente
Crospovidona	Desintegrante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Hidróxido de magnésio	Agente tamponante
Sorbitol	Aglutinante; edulcorante

Tabela 2. Formulações propostas de comprimidos tamponados mastigáveis de didanosina, obtidos em prensa hidráulica (pressão de uma tonelada durante um minuto).

Componentes	Composição percentual (%)				
	CTM-1	CTM-2	CTM-3	CTM-4	CTM-5
Didanosina (fármaco)	11,8	11,8	11,8	15,4	11,6
Carbonato de cálcio	36,0	-----	-----	-----	-----
Carbonato de Cálcio TMP 90	-----	36,0	60,0	78,6	-----
Formax [®] CaCO ₃ 70	-----	-----	-----	-----	84,4
Celulose microcristalina PH102	20,2	22,2	20,2	-----	-----
Polyplasdone XL	2,0	4,0	2,0	4,0	2,0
Hidróxido de magnésio L	24,0	24,0	-----	-----	-----
Manitol	4,0	-----	4,0	-----	-----
Estearato de magnésio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aerosil	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Peso comprimido (g)	850,0	850,0	850,0	649,0	863,5

As formulações foram elaboradas em quantidades suficientes para obtenção de oito unidades, a fim de avaliar os perfis de dissolução e capacidade neutralizante ácida (CNA), conforme os procedimentos já descritos.

Fase 2 - Ajuste da capacidade neutralizante ácida:

Após a realização dos ensaios de dissolução e determinação da CNA a formulação CTM-4 foi selecionada. Duas derivações foram propostas: uma em que foi adicionado, por comprimido, mais 595 mg de Carbonato de Cálcio TMP 90® (86,2% p/p), resultando em comprimidos de aproximadamente 1,244 g (CTM-4-1); e outra em que foi adicionado, por comprimido, 282 mg de hidróxido de magnésio L (29,7% p/p), resultando em comprimidos de cerca de 0,931 g (CTM-4-2). A quantidade de ddi e demais proporções de excipientes foram mantidas. As derivações foram submetidas aos mesmos testes das formulações anteriores.

Fase 3 - Produção de CTM-ddi utilizando máquina de comprimir excêntrica: As novas formulações selecionadas na fase dois foram elaboradas conforme descrito anteriormente, e em seguida levadas à compressão, utilizando-se uma máquina de comprimir excêntrica FABBE com jogo de punções côncavas de 14 mm de diâmetro. Analisou-se, novamente, o perfil de dissolução de ddi e CNA das formulações, sendo que a CTM-4-2 foi a selecionada.

Fase 4 - Ajuste da formulação CTM-4-2 para produção em máquina de comprimir excêntrica: Derivações da formulação CTM-4-2 foram propostas a fim de melhorar as características físicas dos comprimidos, bem como de dissolução. Para estas derivações foram utilizados dois excipientes para compressão direta: celulose microcristalina PH102 (CTM-4-2-1 e CTM-4-2-2) e Xylitol (CTM-4-2-3 e CTM-4-2-4), em duas concentrações (10 e 20%, respectivamente). A concentração do desintegrante Polyplasdone XL®, foi aumentada de 4% para 6%, buscando favorecer a liberação de ddi a partir dos comprimidos.

Análise estatística

Os resultados de ED% e CNA foram submetidos à análise estatística por ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5% (Andréo Filho, 2004). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando software Sisvar® versão 4.2 (Build 39), produzido pela DEX/UFLA.

RESULTADOS

A comparação entre as diversas especialidades farmacêuticas e o medicamento referência demonstrou diferença entre ela sem relação à capacidade neutralizante ácida.

A análise de variância dos dados demonstrou que a diferença entre as CNAs das formulações é significativa para os níveis de 1 e 5% de significância. Já o teste de comparação de médias revelou que nenhuma das especialidades (B a F) pode ser considerada similar ao medicamento referência (Tabela 3).

Os resultados dos ensaios de dissolução das formulações teste (CTM-1 a 5) são apresentados na Figura 1. Em relação aos perfis de dissolução, as formulações CTM-1, 2 e 4 apresentaram liberação de cerca de 60% do fármaco

Tabela 3. Capacidade neutralizante ácida das especialidades de CTM-ddi 100mg.

Especialidades	CNA (mEq de HCl)
A	17,93±0,03a
B	11,93±0,14c
C	12,19±0,11c
D	11,49±0,10d
E	12,80±0,29b
F	7,84±0,17e
CV%	1,90
Valor de F	567,400**

Médias de CNA seguidas de mesma letra minúscula nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

*significativo em nível de 5% de probabilidade;

** significativo em nível de 1% de probabilidade e ns não significativo.

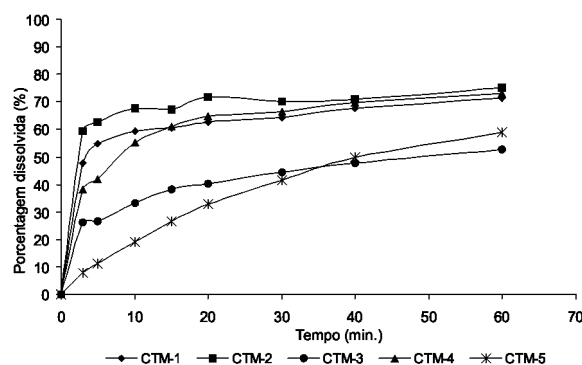


Figura 1. Perfil de dissolução de ddi das formulações de CTM-1 a 5 (n = 3) na velocidade de rotação das pás de 50 rpm, utilizando água como meio de dissolução.

em 15 minutos e desempenho equivalente quanto a ED% (Tabela 4). O mesmo não foi observado nas formulações CTM-3 e CTM-5 que, no mesmo tempo, liberaram menos de 40% de ddi.

O acompanhamento da variação do pH do meio de dissolução durante a execução dos ensaios revelou um rápido aumento deste parâmetro nos primeiros cinco minutos, mantendo-se praticamente estável até o final do ensaio (t₀ ~ 6,15 e t₆₀ ~ 9,40). Foi verificado que as formulações contendo hidróxido de magnésio (CTM-1 e 2) apresentaram os maiores valores (9,99), enquanto que o menor valor foi obtido com CTM-4 (8,87).

Tabela 4. Porcentagem de ddi dissolvida e CNA das formulações e derivações testadas.

Formulações	ED%	CNA (mEq HCl)
CTM-1	63,00ab	11,70±0,27a
CTM-2	68,33a	11,27±0,19a
CTM-3	42,00ab	8,47±0,16b
CTM-4	62,67ab	8,29±0,24b
CTM-5	37,67b	9,43±0,20b
CV%	17,94	4,24
Valor de F	5,988*	179,200**
CTM-4-1	57,33a	19,10±0,14a
CTM-4-2	66,00a	17,24±0,08b
CV%	16,94	0,00
Valor de F	1,032 ^{ns}	1x10 ¹⁰ **
CTM-4-2-1	61,33a	17,55a
CTM-4-2-2	45,67a	17,77a
CTM-4-2-3	62,00a	17,60a
CTM-4-2-4	52,22a	17,52a
CV%	25,83	2,51
Valor de F	0,895 ^{ns}	0,500**

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

*significativo em nível de 5% de probabilidade;

**significativo em nível de 1% de probabilidade e ^{ns}não significativo.

Os valores de CNA das formulações testadas estão apresentados na Tabela 4. Para o cálculo de saldo de capacidade tamponante foi considerado a CNA de 17,93 mEq de HCl da especialidade A como referência.

Foram propostas derivações da formulação CTM-4-2, buscando otimizar as propriedades de fluxo e aglutinabilidade do pó a comprimir. Os resultados de ED% e CNA das derivações CTM-4-2-1 a CTM-4-2-4 encontram-se descritos na Tabela 4.

Todas as formulações mostraram-se adequadas quanto a CNA, não sendo verificadas diferenças significativas segundo a análise de variância (Tabela 4). Quanto ao perfil de dissolução, foi possível verificar diferenças quando se utilizou os excipientes para compressão direta, celulose microcristalina PH 102 ou Xylitol nas concentrações de 10 ou 20% (Figura 2), observando-se uma menor ED% para as formulações com maiores concentrações de diluentes (CTM-4-2-2 e CTM-4-2-4).

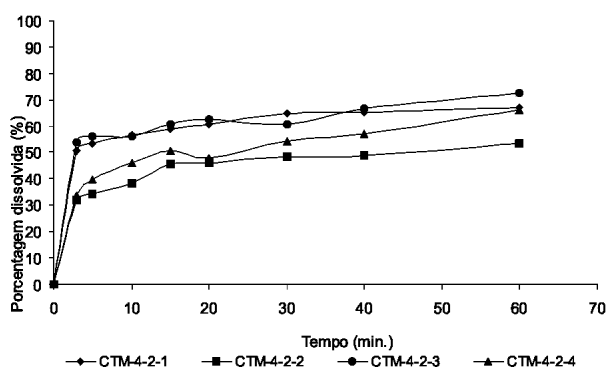


Figura 2. Perfil de dissolução de ddl das derivações da formulação CTM-4-2 (n = 3), sendo utilizado pá (50 rpm) e água como meio de dissolução.

DISCUSSÃO

Uma vez que a manutenção da estabilidade da ddl frente às condições ácidas do estômago é ponto crucial no desenvolvimento de formulações de uso oral veiculando este fármaco, faz-se necessário que as formulações que utilizem agentes tamponantes com este fim consigam cumprir com este objetivo, devendo apresentar equivalência quanto à CNA do medicamento referência. A avaliação da capacidade neutralizante ácida (CNA) é essencial para o desenvolvimento desse tipo de formulação, podendo ser facilmente determinada através da quantificação do ácido clorídrico capaz de ser neutralizado pelos agentes tamponantes. A quantificação é feita indiretamente através da titulação do excesso de ácido clorídrico com uma solução de hidróxido de sódio (United States Pharmacopeia, 2007).

A determinação da CNA das especialidades farmacêuticas testadas revelou diferenças significativas quando comparadas com o medicamento referência (especialidade A), tendo a especialidade F um saldo negativo de CNA de 56% (Tabela 3). As diferenças entre as formulações mostraram-se significativas através da análise de variância ANOVA e teste de Tukey. Os resultados de CNA obtidos para o medicamento referência (17,93 mEq de HCl)

permitiram estabelecer o valor ideal de CNA para CTM-ddI 100 mg, devendo servir como parâmetro de referência para o desenvolvimento deste tipo de formulação.

Baseado nos excipientes utilizados na formulação do medicamento referência, na evidente necessidade de proteger a ddl do meio ácido presente no estômago e nas observações realizadas por Andréo Filho et al. (2004) quanto à ED% e no presente estudo quanto à CNA, foram propostas inicialmente cinco formulações teste para obtenção de CTM-ddI por compressão direta.

As formulações contendo hidróxido de magnésio apresentaram os melhores perfis de dissolução (CTM-1 e CTM-2), o que pode ser explicado pela sua melhor solubilidade em água, quando comparado ao carbonato de cálcio. Por outro lado, na formulação CTM-4, a ausência de hidróxido de magnésio não comprometeu a liberação de ddl, possivelmente devido à ausência de celulose microcristalina PH102. Sabe-se que este excipiente, devido à propriedade de sofrer deformação plástica durante a compressão e estabelecer ligações interparticulares durante a consolidação, favorece a formação de comprimidos com alta dureza e baixa porosidade, podendo retardar a liberação do fármaco da forma farmacêutica. (Banker & Anderson, 2001.)

A deficiência no perfil de dissolução observada na formulação CTM-3 (Figura 1), parece estar relacionada a dois fatores: a ausência de hidróxido de magnésio e a presença de celulose microcristalina. Já para a formulação CTM-5, sua dificuldade em liberar o fármaco pode ser devida ao Formaxx® CaCO₃ 70, diluente para compressão direta e com característica tamponante. Tal excipiente, composto por carbonato de cálcio e sorbitol (70:30), possui alta compressibilidade e leva à coesividade das partículas após compressão, gerando comprimidos duros (Merck, 2006), o que pode gerar problemas na dissolução.

Quanto à CNA, diferenças significativas foram observadas para as formulações inicialmente testadas (CTM-1 a 5), quando comparadas ao medicamento referência. Apesar da diferença inicial de CNA em relação ao valor considerado como padrão, esta foi facilmente superada pela adequação das formulações através da adição dos agentes tamponantes carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio, conforme realizado para as derivações CTM-4-1 e CTM-4-2, respectivamente. A correção de CNA das formulações foi baseada na estequiometria das reações de neutralização entre os agentes tamponantes e o ácido clorídrico. As formulações tiveram seu perfil de dissolução e CNA avaliados conforme descrito anteriormente, sendo obtidos valores próximos ao do medicamento referência.

A opção feita pela formulação CTM-4 para correção da CNA deveu-se ao fato desta possuir um menor peso (649 mg) comparado às demais (850 mg), possibilitando a correção através da adição dos agentes tamponantes, sem gerar comprimidos excessivamente grandes. Além disso, a formulação CTM-4 apresentou ED% equivalente às formulações de melhor desempenho (CTM-1 e 2) (Tabela 4).

A adição dos tamponantes para as derivações CTM-4-1 e 2 não alteraram significativamente as características de dissolução. Por outro lado, foi obtido considerável ganho nas CNAs para ambas as formulações (Tabela 4).

A formulação CTM-4-2 foi selecionada para ser produzida em máquina de comprimir, pelo fato de que as

formulações contendo hidróxido de magnésio apresentaram melhor ED% (Tabela 4). Além disso, para a correção da CNA, foi necessária uma quantidade menor deste excipiente (282 mg), quando comparado à quantidade de Carbonato de Cálcio TMP 90® (595 mg), possibilitando a obtenção de comprimidos de menor peso. Tal possibilidade atende à necessidade por formulações de menor tamanho para dDI, a fim de facilitar a administração do medicamento e consequentemente melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento, fato importante na terapia da AIDS.

A formulação selecionada, quando submetida à compressão em máquina de comprimir excêntrica, não resultou em comprimidos com resistência suficiente para manuseá-los, impedindo a execução dos testes físicos de dureza e friabilidade. Foram propostas derivações da formulação CTM-4-2, buscando a melhora nas propriedades de fluxo e aglutinabilidade do pó a comprimir, o que, em teoria, melhoraria a homogeneidade de peso e resistência dos comprimidos. Esperava-se, ainda, que o aumento da concentração de desintegrante contribuisse para a melhora das características de desintegração dos comprimidos e consequentemente favorecesse a dissolução de dDI.

Todas as formulações mostraram-se adequadas quanto a CNA, não sendo verificadas diferenças significativas, segundo a análise de variância (Tabela 4). Quanto ao perfil de dissolução, foi possível observar diferenças quando se utilizou os excipientes celulose microcristalina PH102 ou Xylitol (ambos para compressão direta) nas concentrações de 10 ou 20% (Figura 2). Os comprimidos com maior massa (20% de diluente) apresentaram perfil de dissolução inferior àqueles em que foi utilizado diluente a 10%. Apesar da diferença observada, a análise de variância indica similaridade entre as ED%, o mesmo ocorrendo no teste para a comparação das médias. Deve-se destacar que, apesar dos valores de ED% das formulações CTM-4-2-1 e CTM-4-2-3 serem aparentemente baixos, estes são equivalentes aos valores de ED% encontrados para o medicamento referência por Andréo Filho et al. (2004) sob as mesmas condições de análise, indicando que, em relação a este parâmetro, também foram obtidas formulações otimizadas.

Os resultados iniciais demonstraram diferenças significativas quanto à CNA entre as formulações de dDI existentes no mercado brasileiro, indicando uma possível inequivalência farmacêutica entre as amostras analisadas. Tal fato merece ser visto com atenção por parte dos fabricantes, uma vez que esta propriedade é determinante para a eficácia da terapia com dDI neste tipo de forma farmacêutica.

Também foi possível obter formulações de comprimidos mastigáveis tamponados de dDI com dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizadas, a partir de ajustes realizados nas concentrações dos agentes tamponantes (carbonato de cálcio TMP 90® e hidróxido de magnésio), diluentes (celulose microcristalina PH102 ou Xylitol) e super desintegrante (Polyplasdone XL®). As formulações finais apresentaram CNA compatível aos valores do medicamento referência, o mesmo sendo observado para os dados de eficiência de dissolução. Os resultados indicam possível equivalência entre o medicamento referência e as formulações CTM-4-2-1 e CTM-4-2-3 quanto a estes parâmetros.

ABSTRACT

Development of didanosine chewable buffered tablets with optimized dissolution profile and acid neutralizing capacity.

The aim in this study was to develop chewable buffered tablets (CBT) of didanosine with optimized dissolution efficiency (DE) and acid-neutralizing capacity (ANC), using the reference medicine and other pharmaceutical didanosine products available in Brazil as models. Five CBT formulations were prepared and assessed for DE and ANC, through the dissolution test and acid-base titration, respectively. The initial ANC results fell short of those for the reference medicine (product A, ANC = 17.93 mEq HCl), but were close to those obtained for other pharmaceutical products (approximately 12 mEq HCl). The formulations derived from CBT-4 resulted in buffered tablets with an optimized ANC of 17.5 mEq HCl, approximately. The same was found for DE (61.33% and 62.00%, CBT-4-2-1 and CBT 3, respectively). This result proved to be close to that of product A (59.33%), when the same method was used for the dissolution test, indicating that both formulations and the reference medicine were equivalent with respect to these properties.

Keywords: Acid neutralizing capacity. Chewable buffered tablets. Didanosine. Dissolution.

REFERÊNCIAS

- Aidsinfo. Didanosine. [cited 2009 Feb 27] Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/pdfdrug_nt.asp?int_id=16.
- Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.403-43.
- Andréo Filho N, Pessole L, Yang M, Issa MG, Ferraz HG. Aplicación de recubrimiento gastro-resistente en núcleos comprimidos conteniendo didanosina utilizando diferentes equipos: bombo grageador convencional, tambor perforado y lecho fluido. Acta Farm Bonaer. 2007; 25:669-76.
- Andréo Filho N, Tsubone LN, Ferraz HG. Avaliação dos perfis de dissolução de comprimidos de didanosina. Rev Bras Cien Farm. 2004; 40(supl.1):206-8.
- Aungst BJ. P-glycoprotein, secretory transport, and other barriers to the oral delivery of anti-HIV drugs. Adv Drug Deliv Rev. 1999; 39(1-3):105-16.
- Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Kristensen J, Sonnergaard JM. Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate. In J Pharm. 2007; 342: 115-23.
- Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian; 2001. p.567.

Farmacopéia Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 2004. pt.II.

Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Videx[®] (didanosine). 2003. [cited 2009 Feb 26]. Available from: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf.

Khan KA, Rhodes CT. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol*. 1975; 27:48-9.

Merck Chemicals Ltda. Formaxx (s.d.). [cited 2006 June 17]. Available from: <http://www.emdchemicals.com/lifescience/literature/Formaxx%20Co-processed%20Calcium%20Carbonate.pdf>.

Pita NOG, Prates EK, Ferraz HG. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. *Rev Bras Cienc Farm*. 2004; 40(3):309-15.

Sanchez-Lafuente C, Faucci MC, Fernandez-Arevalo M, Alvarez-Fuentes J, Rabasco AM, Mura P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. *Int J Pharm*. 2002; 234:213-21.

United States Pharmacopeia. 30th. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2007.