



Estudo de Estabilidade de Comprimidos Gastro-Resistentes contendo 20 mg de Omeprazol

Fabio S. MURAKAMI ^{1,2 *}, Cassiana MENDES ¹, Rafael N. PEREIRA ¹, Bruno R. VALENTE ¹,
Silvio M. FRANCHI ² & Marcos A.S. SILVA ¹

¹ *Laboratório de Controle de Qualidade, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina. Campus Universitário Trindade, Florianópolis, SC 88040-900.*

² *Universidade Positivo – UP, Curitiba, PR 81280-33*

RESUMO. O objetivo deste estudo foi avaliar a estabilidade física e química de comprimidos gastro-resistentes contendo 20 mg de omeprazol. Os comprimidos sem revestimento (SR) e revestidos (R1 e R2) foram expostos nas seguintes condições: temperatura e umidade relativa do ambiente; temperatura de 40 °C com umidade relativa de 75% e luz ultravioleta, ao longo de 180 dias. A estabilidade química foi monitorada através do teor de substância ativa e a estabilidade física através da aparência e da variação de peso. Observou-se que as mudanças nas propriedades organolépticas da forma farmacêutica e a degradação química do omeprazol foram acentuadas frente à exposição de umidade. É possível inferir que a estabilidade do fármaco é assegurada quanto maior a camada externa de revestimento. Assim, os resultados demonstram que a formulação R2 foi a mais adequada para assegurar a estabilidade físico-química do fármaco em comprimidos gastro-resistentes.

SUMMARY. “Stability Study of 20 mg Omeprazole Gastro-Resistant Tablets”. The purpose of this work was to evaluate the physical and chemical stability of 20 mg omeprazole gastro-resistant tablets. The uncoated tablets (SR) and coated (R1 and R2) were placed in conditions of environment temperature and relative humidity, temperature of 40 °C and 75% of relative humidity, and ultraviolet light, throughout 180 days. The chemical stability was investigated using the drug content percentage and the physical stability was examined by images and variation of weight. The humidity promoted changes in the organoleptic properties of the dosage form as well as the chemical degradation of omeprazole. It was possible to evidence that the drug stability was ensured as larger the thickness of the enteric coating. Thus, the obtained results demonstrated that formulation R2 was the most appropriate to assure the physical-chemical stability of omeprazole in gastro-resistant tablets.

INTRODUÇÃO

O Omeprazol sódico, quimicamente conhecido como 5-Metoxi-2- [[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil] -1H – benzoimidazol sódico apresenta-se como um pó branco, higroscópico, muito solúvel em água e em álcool. O pH de uma solução a 2% é em torno de 10,3 a 11,3. Possui peso molecular de 385,4 g/mol, é uma base fraca com pKa1 = 7,07 e pKa2 = 14,73 ^{1,2}. O fármaco pertencente à classe dos inibidores da bomba de prótons, amplamente utilizado nas desordens ácido-pépticas, é ácido-lábil, sensível ao calor, umidade, solventes orgânicos e luz se decompondo rapidamente em pH < 5,0 e

em condições alcalinas apresenta maior estabilidade ³⁻⁵. Portanto, para assegurar a estabilidade química e física deste fármaco, a forma farmacêutica deve ser necessariamente revestida a fim de permitir a passagem do princípio ativo pelo estômago garantindo a sua liberação e absorção na mucosa intestinal ⁶⁻⁸.

Considerando que os produtos de degradação podem resultar em atividade reduzida ou tóxica e que as notificações classificadas como possíveis desvios da qualidade com envolvimento de pacientes poderiam estar relacionados aos problemas de estabilidade dos medicamentos, verifica-se a relevância dos estudos de esta-

PALAVRAS-CHAVE: Comprimidos Gastro-Resistentes, Estudo de estabilidade, Omeprazol sódico.

KEY WORDS: Gastro-Resistant tablets, Omeprazole sodium, Stability studies .

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: fsmurakami@gmail.com

bilidade ^{9,10}. Entende-se por estabilidade a capacidade de uma formulação em manter as especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas ¹¹. Todas as substâncias estão sujeitas a alguma forma de decomposição química ou física. Os principais processos de degradação química são: hidrólise, oxidação, reações fotoquímicas, isomerização e polimerização. A maior ou menor vulnerabilidade de uma espécie sofrer uma reação química é definida como fator intrínseco de estabilidade, tais como ponto de fusão e coeficiente de solubilidade. Já as condições externas envolvidas na deterioração de fármacos, fatores extrínsecos como a luz, temperatura, ar e umidade, podem afetar a estabilidade física de medicamentos e acelerar processos de decomposição química do fármaco ^{12,13}. A decomposição física das formulações farmacêuticas pode ser detectada através das propriedades organolépticas incluindo mudanças na aparência física, na cor, odor e no sabor, pois qualquer alteração físico-química na substância ativa pode ocasionar diminuição da atividade terapêutica e aumentar os efeitos indesejados, devido à formação de produtos tóxicos ^{11,14}.

A estabilidade de formas farmacêuticas sólidas depende da natureza da base empregada na formulação. A escolha dos excipientes pode influenciar na estabilidade física, química e na biodisponibilidade; desta forma deve-se respeitar a compatibilidade com os excipientes escolhidos que podem significar melhorias das características das formulações, mas também reduzir a eficácia de algumas preparações ^{15,16}. O estudo de estabilidade, portanto, é necessário para que se possa garantir a pureza, a inocuidade, a potência e a eficácia do produto, e estabelecer por quanto tempo, desde o momento de sua produção, estas características podem ser mantidas ^{17,18}.

Comprimidos contendo omeprazol com tecnologia de liberação entérica foram desenvolvidos utilizando copolímero de ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze®) ⁸, diferenciando-se por ser um sistema de revestimento aquoso de fácil aplicação e que apresenta inúmeras vantagens em relação aos revestimentos que utilizam solventes orgânicos ¹⁹.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é avaliar o comportamento e a estabilidade física e química de comprimidos gastro-resistentes contendo omeprazol submetidos a diferentes condições.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

A matéria-prima utilizada, omeprazol sódico (OMS, lote: OS0061106), foi obtida da indústria farmacêutica Eurofarma S.A - Brasil. Para a produção dos comprimidos foram necessários excipientes farmacêuticos como: celulose microcristalina (Microcel® 200 – Blanver - Brasil), carbonato de sódio da Lafan (Várzea Paulista - Brasil), estearato de magnésio da Valdequímica -Brasil, dióxido de silício coloidal da Galena -Brasil e glicolato amido de sódio da J. Rettenmaier & Söhne (Holzmühle-Alemanha). Para o pré-revestimento dos núcleos foi utilizado polímero Opa-dry® YS HP 85F18422 e posteriormente o copolímero do ácido metacrílico tipo C (Acryl-Eze™) - 93092052 branco WP573729 para o revestimento entérico, ambos fornecidos pela Colorcon do Brasil®.

Produção dos Comprimidos Gastro-Resistentes

Foram produzidos núcleos contendo 22,08 mg de omeprazol sódico (equivalente a 20 mg de omeprazol) com auxílio de máquina compressora rotativa USIROM modelo URM-10, utilizando punção bicôncavo de 8 mm. A partir dos núcleos obtidos, foram preparadas duas formulações com diferentes porcentagens de revestimentos, denominados R1 e R2. A formulação R1 com pré-revestimento (Opadry®) com ganho de peso teórico de 2,5 % e posterior revestimento gastro-resistente (Acryl-eze®) com ganho de peso teórico de 10 %. A formulação R2 com 8 % de pré-revestimento e 12% de revestimento gastro-resistente. O revestimento foi realizado no laboratório da Colorcon do Brasil (Cotia-SP), utilizando uma drageadeira Rama Cota RD com tacho perfurado (capacidade de 4 kg) acoplado a uma bomba peristáltica Watson Marlow com saída e pistola Binks 460 para aspersão do líquido de revestimento ⁸. Na Tabela 1 está descrita a formulação desenvolvida.

Estudo de estabilidade

A avaliação da estabilidade foi realizada frente à temperatura, umidade e luz ultravioleta ¹³. As amostras dos comprimidos sem revestimento (SR) e comprimidos revestidos (R1 e R2) foram submetidos nas seguintes condições: 1) Condições normais de temperatura e umidade relativa do ambiente; 2) Câmara climática na temperatura de 40 °C com umidade relativa de 75% (420

Matéria – Prima	mg/comprimido	(%)
Omeprazol sódico	22,08	12,27
Estearato de magnésio	2,7	1,5
Glicolato de amido de sódio	5,4	3
Dióxido de silício coloidal	1,8	1
Carbonato de sódio	45	25
Celulose microcristalina	103,02	57,23
Total	180	100

Tabela 1. Formulação desenvolvida para produção dos núcleos.

CLD, Nova Ética); 3) Câmara espelhada equipada com lâmpada Philips TUV (254 nm) de 30 W e 96 V. O comportamento das amostras foi avaliado nos tempos pré-estabelecidos de 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, e 180 dias. A estabilidade física foi determinada através da aparência e da variação de peso ²⁰.

A estabilidade química foi monitorada através do teor de substância ativa empregando metodologia validada por cromatografia líquida de alta eficiência ²¹. Para tanto, foi utilizado cromatógrafo Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japan) constituído de fracionador FRC-10A, com bomba LC-10AD, detector UV-VIS modelo SPD-10AVP gerenciado por controlador SCL-10AVP. Utilizou-se uma coluna RP C18 Luna Phenomenex (150 x 4,60 mm e 5 µm) mantida a 40 ± 1 °C e detecção UV-VIS em 280 nm. A fase móvel empregada constituída de tampão fosfato (pH = 7,4) e acetonitrila (70:30 v/v), eluída com fluxo de 1,5 mL/min e injeção de volume de amostra de 20 µL. Os resultados obtidos foram analisados em software CLASS-VP por meio da determinação da área dos picos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estabilidade Química

Avaliar a estabilidade do medicamento durante a etapa de desenvolvimento é fundamental para a garantia de qualidade do produto final. Estabilidade química é definida como a capacidade de uma determinada substância ou um ingrediente em manter a integridade química e a potência dentro dos limites especificados. É importante para selecionar as condições ideais de armazenagem (temperatura, luz, umidade) e para prover as interações ao misturar fármacos e excipientes ⁶.

A cromatografia líquida de alta eficiência possibilita a separação e a quantificação de diferentes componentes de uma formulação farmacêutica, através da escolha adequada dos parâmetros do sistema como coluna, fase móvel e

método de detecção. O método empregado mostrou-se específico, isto é, não há interferência dos excipientes e nem de produtos de degradação na determinação do fármaco, linear ($r^2 = 0,9995$) na faixa de 10 – 30 µg/mL, preciso (DPR = 1,44%) e exato com recuperação média de 100,9%. Portanto, o método proposto foi devidamente empregado para avaliar a estabilidade química da formulação.

Os resultados obtidos para a análise de teor de omeprazol nas formulações SR, R1 e R2 submetidos nas diferentes condições de temperatura, umidade e luz ultravioleta, estão sumarizados na Tabela 2, e são expressos como porcentagem residual (%) de fármaco. De acordo com os resultados obtidos, pode ser evidenciado que a condição que exerceu uma maior degradação do fármaco sobre todas as formulações foi a 40 °C com umidade relativa de 75%, na qual foi responsável por uma redução do teor em torno de 30% para a formulação SR, 18% para R1 e 16% para R2 ao longo dos 180 dias.

Quando as formulações foram submetidas nas condições normais do ambiente, observou-se uma menor influência quando comparada com as outras condições, assim confirmando a instabilidade do fármaco frente ao aumento de temperatura e umidade ^{4,22,23}.

A luz pode prover a energia de ativação necessária para a ocorrência de uma reação de degradação. As reações fotoquímicas se desenvolvem pela absorção de radiações na região do visível e do ultravioleta, promovendo a ruptura de ligações, isomerização, polimerização, rearranjos e racemização ^{6,14,24}. Desta forma, as formulações quando expostas à luz ultravioleta apresentaram redução do teor, porém com menor intensidade quando comparadas à condição frente à umidade. Assim observa-se que a umidade é o fator extrínseco que mais acelera o processo de degradação do fármaco, podendo inferir que as reações de hidrólise são mais notáveis que as reações fotoquímicas.

A formulação SR apresentou uma acentuada queda do teor de omeprazol, enquanto que as formulações revestidas (R1 e R2) apresentaram menor nível de degradação. Cabe ressaltar que, em particular para as formulações contendo omeprazol, é necessária a utilização de pré-capa com polímero de caráter neutro (hidroxipropilmetilcelulose) para promover a integridade do fármaco, uma vez que os polímeros entéricos derivados do ácido metacrílico possuem grupos funcionais ácidos livres ²⁵. Assim os comprimidos SR (sem revestimento) estão mais susceptíveis a degradação de agentes externos.

Formulações	Tempo (dias)	Teor de OMS ^a (%) $\pm$ DP ^b (%)		
		°C e UR Ambiente	40 °C e 75% UR	Luz UV
SR	0	100,1 $\pm$ 0,47	100,1 $\pm$ 0,47	100,1 $\pm$ 0,47
	15	98,7 $\pm$ 0,29	93,4 $\pm$ 0,75	98,0 $\pm$ 0,72
	30	97,6 $\pm$ 0,41	92,7 $\pm$ 0,57	96,6 $\pm$ 0,37
	45	96,8 $\pm$ 0,22	86,9 $\pm$ 0,91	95,7 $\pm$ 0,32
	60	91,7 $\pm$ 0,80	84,8 $\pm$ 0,64	93,7 $\pm$ 0,75
	90	91,6 $\pm$ 0,39	83,4 $\pm$ 0,21	91,7 $\pm$ 0,72
	120	90,6 $\pm$ 0,41	82,2 $\pm$ 0,37	90,5 $\pm$ 0,84
	150	88,1 $\pm$ 0,33	79,7 $\pm$ 0,12	89,7 $\pm$ 0,12
	180	84,6 $\pm$ 0,44	70,1 $\pm$ 0,09	88,4 $\pm$ 0,81
R1	0	100,4 $\pm$ 0,79	100,4 $\pm$ 0,79	100,4 $\pm$ 0,79
	15	99,0 $\pm$ 0,15	94,1 $\pm$ 0,42	98,3 $\pm$ 0,94
	30	97,5 $\pm$ 0,95	93,3 $\pm$ 0,69	97,8 $\pm$ 0,75
	45	96,5 $\pm$ 1,11	89,0 $\pm$ 0,14	96,9 $\pm$ 0,25
	60	95,1 $\pm$ 0,33	88,2 $\pm$ 0,95	96,2 $\pm$ 0,95
	90	91,4 $\pm$ 0,69	87,9 $\pm$ 0,89	95,1 $\pm$ 0,02
	120	90,1 $\pm$ 0,59	86,9 $\pm$ 0,96	93,4 $\pm$ 0,58
	150	87,2 $\pm$ 1,36	86,6 $\pm$ 0,12	92,5 $\pm$ 0,09
	180	86,2 $\pm$ 0,81	82,0 $\pm$ 1,11	90,9 $\pm$ 0,65
R2	0	99,99 $\pm$ 0,92	99,99 $\pm$ 0,92	99,99 $\pm$ 0,92
	15	99,1 $\pm$ 0,73	93,3 $\pm$ 1,70	99,4 $\pm$ 0,75
	30	98,6 $\pm$ 1,20	93,2 $\pm$ 0,56	98,6 $\pm$ 0,53
	45	97,1 $\pm$ 0,18	90,7 $\pm$ 0,41	98,3 $\pm$ 1,04
	60	96,7 $\pm$ 0,66	89,8 $\pm$ 0,47	97,6 $\pm$ 0,70
	90	96,1 $\pm$ 0,41	88,8 $\pm$ 0,37	95,5 $\pm$ 0,54
	120	96,4 $\pm$ 0,38	86,6 $\pm$ 0,60	92,9 $\pm$ 0,30
	150	93,8 $\pm$ 0,40	86,9 $\pm$ 1,20	92,5 $\pm$ 0,40
	180	90,8 $\pm$ 0,93	84,2 $\pm$ 0,26	91,9 $\pm$ 0,54

Tabela 2. Valores de teor residual de omeprazol (%) obtidos no estudo de estabilidade. ^a média de três determinações; ^b desvio padrão.

As formulações R1 e R2 asseguraram uma maior estabilidade do fármaco devido a camada de revestimento. Para o revestimento R1 foi realizada uma dispersão de pré-revestimento com 2,5% do polímero Opadry® YS e a dispersão de 10% do polímero entérico, já para o revestimento R2, diferindo na dispersão de 8% para pré-revestimento e 12% para dispersão do polímero entérico. A partir dos resultados obtidos pode-se inferir a necessidade de um revestimento adequado, uma vez que diminui a superfície de contato do princípio ativo com o ar, umidade e luz.

A avaliação da cinética química e da ordem das reações determina o conhecimento do perfil de degradação ou perfil de concentração-tempo de um fármaco ou medicamento ¹⁷. A partir dos resultados obtidos de teor residual de omeprazol (C) nas formulações submetidas nas diferentes condições, os dados foram linearizados para obtenção de gráficos a fim de definir a ordem das reações. Neste estudo foram aplicados modelos de zero ordem (C x t), primeira ordem (log C x t) e segunda ordem (1/C x t). A partir

da linearização, a escolha do modelo mais adequado foi realizada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson (r). Para o cálculo da constante de velocidade (k), do tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e do tempo necessário para que o teor do fármaco reduza-se a 90% ($t_{90\%}$) foram utilizadas as equações descritas na Tabela 3 de acordo com a ordem de reação encontrada.

O teste de estabilidade acelerado foi realizado segundo RE nº 1/2005 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¹³, portando cabe ressaltar que para os cálculos realizados para obtenção da linearização e cinética de degradação, foi utilizada a porcentagem máxima de teor degradada ao longo de 180 dias.

Após a linearização dos dados (r), foi observado que modelo que melhor descreve a cinética de degradação dos comprimidos foi o de segunda ordem, ou seja, o fármaco se decompõe em um ou mais produtos de degradação e a velocidade de reação é diretamente proporcional à concentração dos reagentes ^{26,27}. Portanto, a constante de velocidade (k) e o tempo necessá-

Ordem de reação	k (dias ⁻¹)	t ^{1/2} (dias)	t _{90%} (dias)
Zero ordem	$C_0^a - C^b / t$	$C_0 / 2k$	$0,1. C_0 / k$
Primeira ordem	$2,303 / t \times \log C_0 / C$	$0,693 / k$	$0,106 / k$
Segunda ordem	$1 / t \times (1 / C - 1 / C_0)$	$1 / kC_0$	$1 / 9k \times C_0$

Tabela 3. Equações cinéticas para cálculo da degradação do fármaco. ^a Concentração do fármaco no tempo zero; ^b Concentração do fármaco após degradação no tempo t.

Condições	Formulação	k (dias ⁻¹)	t _{90%} (dias)	t _{1/2} (dias)
°C e UR Ambiente	SR	1,016 x 10 ⁻⁵	109	982
	R1	9,115 x 10 ⁻⁶	121	1.092
	R2	5,623 x 10 ⁻⁶	198	1.778
45 °C e 75 % UR	SR	2,376 x 10 ⁻⁵	34	408
	R1	1,241 x 10 ⁻⁵	49	766
	R2	1,042 x 10 ⁻⁵	61	950
Luz UV	SR	7,345 x 10 ⁻⁶	151	1.360
	R1	5,783 x 10 ⁻⁶	191	1.722
	R2	4,891 x 10 ⁻⁶	227	2.044

Tabela 4. Valores de k e t_{90%} obtidos utilizando-se as equações de segunda ordem para as condições em estudo.

rio para que o teor do fármaco reduza a 90% (t_{90%}) foram calculados a partir das equações para segunda ordem. Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 4.

A partir dos parâmetros cinéticos encontrados é possível observar que os maiores valores de k apresentam os menores valores de t_{90%}, uma vez que quanto maior a constante de velocidade mais rápida será a reação de degradação do fármaco, como o encontrado para a formulação SR. Ainda destaca-se, que os menores valores de k foram encontrados para a formulação R2, representando um maior prazo de validade e tempo de meia vida.

Através do estudo de estabilidade química foi permitido avaliar que o fator que mais influencia na degradação do fármaco é notavelmente a umidade. Através dos resultados obtidos foi evidenciada que a formulação R2 apresentou-se com maior estabilidade. Considerando o processo farmacotécnico, a formulação R2 que possui uma camada de pré-revestimento mais espessa (8%) e também de revestimento entérico (12%), garantiu e preservou melhor a estabilidade química do fármaco.

Estabilidade física

A instabilidade física diz respeito, por exemplo, às deformações de formas farmacêuticas sólidas causadas pela umidade, luz e temperatura provocando interferência na dose terapêutica e

conseqüentemente no efeito terapêutico. A integridade física original deve ser mantida incluindo as propriedades organolépticas, aparência, uniformidade e dissolução ^{6,25}. A avaliação da integridade física dos comprimidos sem revestimento SR, gastro-resistentes R1 e R2 foi realizada através da determinação da variação de peso e por mudanças na aparência física, na cor e no odor.

As amostras submetidas nas a diferentes condições de estocagem foram monitoradas quanto à variação de peso ao longo dos 180 dias. A determinação do peso médio foi realizada de acordo com metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (1988) ²⁰. Para tanto, foram pesados individualmente 10 comprimidos de cada amostra no tempo zero e nos subseqüentes intervalos de tempos. Os resultados podem ser visualizados na Tabela 5.

Considerando o peso inicial no tempo zero e o maior valor obtido ao longo do estudo, pode ser observado que todas as formulações obtiveram um ganho de peso de aproximadamente 14 mg, 28 mg e 6 mg quando submetidas às condições de ambiente, câmara climática e luz UV respectivamente. Através dos resultados para variação de peso, é evidenciado um aumento significativo de peso nas formulações quando estocadas em câmara climática, devido à exposição elevada na umidade relativa (75%).

Os resultados corroboram com os valores

Formulações	Tempo (dias)	Variação de Peso a (mg) ± DPR b		
		°C e UR Ambiente	45 °C e 75 % UR	Luz UV
SR	0	181,8 ± 0,96	181,8 ± 0,91	181,3 ± 0,31
	15	188,0 ± 1,94	203,7 ± 2,10	183,4 ± 2,80
	30	198,8 ± 2,70	201,8 ± 2,38	183,5 ± 1,60
	45	199,6 ± 1,30	208,7 ± 2,24	184,6 ± 2,90
	60	191,5 ± 1,90	209,9 ± 2,42	182,4 ± 1,80
	90	194,6 ± 1,76	208,5 ± 2,72	184,8 ± 2,83
	120	195,6 ± 2,08	211,2 ± 1,67	183,5 ± 2,53
	150	195,7 ± 1,85	205,0 ± 2,65	187,7 ± 1,50
	180	193,1 ± 2,51	203,8 ± 1,87	185,3 ± 2,35
R1	0	195,7 ± 1,00	195,8 ± 0,94	195,4 ± 1,41
	15	201,9 ± 2,30	207,8 ± 2,80	197,3 ± 1,53
	30	202,6 ± 1,89	210,1 ± 1,31	196,7 ± 2,90
	45	207,3 ± 1,32	214,1 ± 1,96	200,7 ± 2,14
	60	205,7 ± 2,11	215,7 ± 2,50	199,4 ± 0,94
	90	205,5 ± 1,39	201,9 ± 2,12	197,2 ± 2,08
	120	203,5 ± 2,90	222,1 ± 2,48	197,6 ± 2,51
	150	209,1 ± 2,10	218,4 ± 2,27	198,1 ± 2,24
	180	209,1 ± 2,19	220,1 ± 2,66	199,1 ± 1,07
R2	0	204,3 ± 1,22	204,2 ± 1,28	204,3 ± 1,23
	15	212,8 ± 2,80	218,6 ± 2,01	207,1 ± 2,22
	30	214,8 ± 1,40	221,7 ± 2,34	205,7 ± 1,45
	45	214,3 ± 2,67	221,6 ± 1,51	208,1 ± 2,00
	60	214,6 ± 2,08	225,7 ± 2,40	208,8 ± 2,00
	90	215,1 ± 1,97	232,7 ± 2,88	204,8 ± 1,51
	120	217,4 ± 1,80	228,3 ± 3,01	207,4 ± 2,63
	150	218,6 ± 2,67	228,2 ± 2,56	206,9 ± 2,02
	180	216,3 ± 2,41	229,4 ± 1,64	204,5 ± 2,00

Tabela 5. Resultados da variação de peso das formulações durante o estudo de estabilidade. ^a n = 10 comprimidos; ^b desvio padrão relativo.

obtidos para teor residual de degradação do fármaco descritos anteriormente, pois a presença de excipientes com elevado teor de umidade acelera a degradação do fármaco causando uma variabilidade das propriedades físicas.

A avaliação das propriedades organolépticas das formulações SR, R1 e R2 foram realizadas através da captura de imagens ao longo do período de estudo. Para tanto, em cada intervalo de tempo pré-determinado foram retiradas fotografias das formulações utilizando câmera digital SONY modelo P-100.

As imagens obtidas podem ser visualizadas nas Figs. 1-3, onde os comprimidos foram analisados fisicamente e puderam ser comparados. Na figura 1 é demonstrada a fotografia das diferentes formulações no tempo zero, observa-se a integridade e a coloração característica de cada uma delas.

As figuras 2 e 3 representam as fotografias retiradas no estudo após 30 dias e 150 dias de



Figura 1. Fotografias capturadas das formulações SR, R1 e R2 no tempo zero.

estocagem, respectivamente. Através das fotografias podem ser visualizadas as mudanças na coloração das formulações.

Os comprimidos submetidos nas condições normais do ambiente e luz ultravioleta desenvolveram uma cor amarelada. A maior instabilidade física mais uma vez pode ser observada nas condições forçadas de temperatura e umidade. É notória a mudança de coloração nos comprimidos quando submetidos na câmara climática, os comprimidos revestidos desenvolveram uma cor escurecida.

Através do estudo de estabilidade química e física foi possível verificar a influência das con-

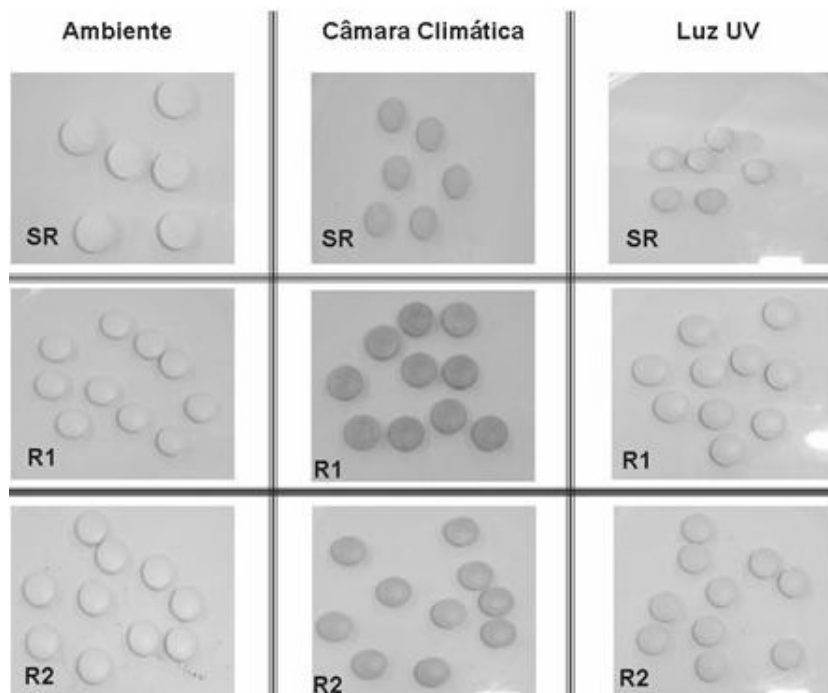


Figura 2. Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 30 dias de exposição em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta.

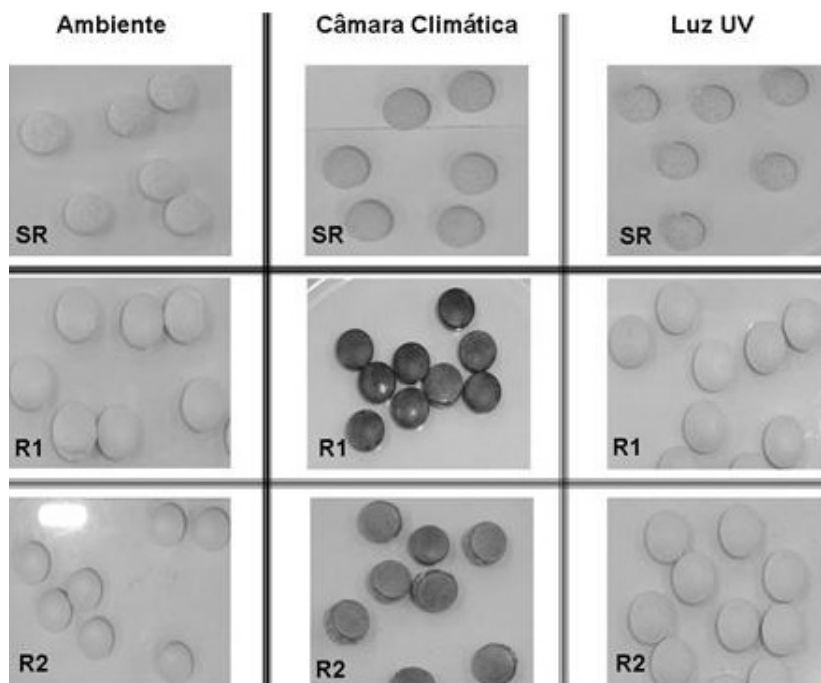


Figura 3. Fotografias capturadas das formulações SR, R1, R2 após 150 dias expostos em condições do ambiente, câmara climática, e sob luz ultravioleta.

dições extrínsecas sobre os comprimidos contendo omeprazol sódico. Foi observada a necessidade de revestimento adequado para formulações. É possível inferir que a estabilidade do fármaco é assegurada quanto maior a camada externa de revestimento. Assim, os resultados indicam que a formulação R2 foi a mais adequada para assegurar a estabilidade físico-química do fármaco em comprimidos gastro-resistentes.

CONCLUSÃO

A avaliação da estabilidade de produtos farmacêuticos pode ser separada em estudos de estabilidade física, química e físico-química. Reconhecer a estabilidade física de uma formulação é importante para o profissional e o usuário. Em primeiro lugar, o produto farmacêutico deve manter boa aparência. Alterações como descoloração ou escurecimento devem ser moti-

vos para desconfiança. A uniformidade de dose do ingrediente ativo deve ser assegurada com o tempo, pois alguns produtos são dispensados em embalagens de dosagem múltipla e o fármaco ativo deve ter eficiência durante o tempo de validade esperado da preparação.

Através deste estudo, foi possível verificar a estabilidade do omeprazol sódico frente às condições de temperatura, umidade e luz ultravioleta. Para assegurar a integridade e a estabilidade do fármaco, a forma farmacêutica necessariamente deve ser gastro-resistente.

Os resultados obtidos indicam que a formulação desenvolvida mais adequada, e que preservou melhor as características do fármaco, foi a R2 com ganho de peso teórico de pré-revestimento de 8% (Opadry® YS) e revestimento gastro-resistente de 12% (Acryl-eze®).

Agradecimentos. À indústria farmacêutica Eurofarma S.A. pela doação da matéria-prima, a Universidade Positivo e Colorcon do Brasil por fornecer infraestrutura e condições para produção e revestimento dos núcleos.

REFERÊNCIAS

1. British Pharmacopoeia (2007) *"The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency"* CD-ROM version 11.0, London.
2. Yang, R., Schulman, S.G. & P.J. Zavala (2003) *Anal. Chim. Acta* **481**: 155-64.
3. Mathew, M., Gupta, V. & R.E. Bailey (1995) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **21**: 965-71.
4. Riedel, A. & C.S. Leopold (2005) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **31**: 151-60.
5. Riedel, A. & C.S. Leopold (2005) *Pharmazie* **60** (2): 126-30.
6. Allen Jr., L.V., N.G. Popovich & H.C. Ansel (2005) *"Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems"* 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins: New York, págs. 249-80.
7. Rang, H.P., M.M. Dale, J.M. Ritter & R.J. Flower (2008) *"Farmacologia"*, Ed. Elsevier, 6^a ed., São Paulo, págs. 386-9.
8. Murakami, F.S., C. Mendes, L.S. Bernardi, R.N. Pereira, B.R. Valente, A.P. Cruz, S.N. Franchi & M.A.S. Silva (2008) *Lat. Am. J. Pharm.* **27**: 519-27.
9. Gennaro, A.R. (2000) *"Remington. The science and practice of pharmacy"*, 20^a ed., Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
10. Carstensen, J.T., & C.T. Rhodes (2000) *"Drug Stability: Principles and practices"*, 3^a ed., Marcel Dekker, New York, p. 140-92.
11. Vadas, E.B. (2000) *"Stability of Pharmaceutical Products"*. In: *"Remington: The Science and Practice of Pharmacy"*, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 986-94.
12. Gil, E.S. (2007) *"Controle de Qualidade Físico-Químico de Medicamentos"* Vila Buarque, São Paulo, Pharmabooks.
13. Brasil. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVS- *"Resolução N° 1, de 29 de julho de 2005"*. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/>> [Acesso em 05 de novembro de 2008].
14. Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kaning (2001) *"Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica"*. Fundação Calouste, Lisboa, Vols. 1 e 2.
15. Kalinkova, G.N. (1999) *Inter. J. Pharm.* **187**: 1-15.
16. Grimm, W. (1998) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **24**: 313-25.
17. Carstensen, J.T. & C.T. Rhodes (2000) *"Drug Stability: Principles and practices"*, 3rd ed., New York, Marcel Dekker.
18. USP 30/ NF 25. United States Pharmacopeia & National Formulary (2007) 30th ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention.
19. Cunningham, C.R. & K.A. Fegely (2001) *Pharm. Tech. November*: 36-44.
20. Farmacopéia Brasileira (1998) 4^a ed. São Paulo, Atheneu.
21. Murakami, F.S., A.P. Cruz, R.N. Pereira, B.R. Valente & M.A.S. Silva (2007) *J. Liq. Chrom. Rel. Tech.* **30**: 113-21.
22. Farinha, A., A. Bica, J.P. Pais, M.C. Toscano & P. Tavares (1999) *Eur. J. Pharm. Sci.* **7**: 311-5.
23. Roche, V.F. (2006) *Am. J. Pharm. Educ.* **70**: 101.
24. Feltre, R. (1882) *"Química"*. Editora Moderna, São Paulo v. 2, págs. 58-60.
25. Felton, L.A., N.H. Shah, G. Zhang, M.H. Infeld, A.W. Malick & J.W. McGinity (1996) *Int. J. Pharm.* **127**: 203-11.
26. Han, J. & R. Suryanarayanan (1999) *Thermochim. Acta* **329**: 163-70.
27. Nudelman, N.E.S. (1986) *"Estabilidad de Medicamentos"* El Ateneo, Buenos Aires.