

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA
ANÁLISE, SÍNTESE E CONTROLE DE MEDICAMENTOS

TECNOLOGIA DA OBTENÇÃO DE COMPRIMIDOS DE DIGOXINA

DISSERTAÇÃO APRESENTADA POR
YVONE BAPTISTA POMPEO PARA
OBTENÇÃO DO GRAU ACADÊMICO
DE MESTRE EM FARMÁCIA.

Orientador:
Professor Doutor *Pedro Ros Petrovick*

Porto Alegre - 1983

Aos meus filhos
Helvio Roberto
e
Herton Luiz

OBJETIVOS

Esta dissertação tem como objetivos:

- Desenvolver uma tecnologia de obtenção de comprimidos contendo 0,25mg de digoxina para administração oral;
- paralelamente, encontrar um método de avaliação quantitativo para a digoxina, de aplicação geral nas diversas fases do processamento; e
- avaliar o perfil farmacêutico da formulação proposta através da comparação dos seus parâmetros de qualidade com os das especialidades existentes.

ÍNDICE

	Página
I - INTRODUÇÃO.....	1
II - PARTE EXPERIMENTAL.....	12
2.1 - Material.....	12
2.1.1 - Aparelhos.....	12
2.1.2 - Substâncias.....	12
2.2 - Metodologia.....	13
2.2.1 - Identificação da digoxina como substância isolada.....	13
2.2.2 - Doseamento da digoxina como substância isolada.....	14
2.2.2.1 - Método xantidrol segundo Pesez.....	14
2.2.2.2 - Método Keller Killiani.....	15
2.2.3 - Determinação quantitativa da digoxina em forma farmacêutica.....	16
2.2.3.1 - Método xantidrol.....	16
2.2.3.1.1 - Determinação em granulados.....	17
2.2.3.1.2 - Determinação em comprimidos.....	17
2.2.3.2 - Método de Keller Killiani.....	17
2.2.3.2.1 - Determinação em comprimidos.....	17
2.2.4 - Formulações propostas.....	18
2.2.4.1 - Fórmulas placebos.....	18
2.2.4.2 - Fórmula contendo digoxina.....	18
2.2.5 - Processamento dos granulados.....	19
2.2.6 - Testes dos parâmetros de qualidade dos granulados.....	19
2.2.6.1 - Granulometria.....	19

2.2.6.2 - Densidade bruta e de compactação.....	20
2.2.6.3 - Ângulo de repouso.....	21
2.2.6.4 - Velocidade de escoamento.....	22
2.2.6.5 - Umidade.....	22
2.2.7 - Processamento dos comprimidos.....	22
2.2.7.1 - Fórmulas sem princípio ativo, designadas por Fla, Flb e F2b.....	22
2.2.7.2 - Fórmula contendo digoxina, designada por FlbD.....	23
2.2.8 - Testes dos parâmetros de qualidade dos com- primidos.....	23
2.2.8.1 - Aspecto.....	23
2.2.8.2 - Dimensões.....	23
2.2.8.3 - Dureza.....	23
2.2.8.4 - Friabilidade.....	23
2.2.8.5 - Tempo de desintegração.....	24
2.2.8.6 - Peso médio.....	25
2.2.8.7 - Velocidade de dissolução.....	25
2.2.8.7.1 - Aparelho de célula de fluxo segundo DIB- BERN & WIRBITZKI.....	25
2.2.8.7.2 - Aparelho RESOMAT segundo DIBBERN.....	26
2.2.8.8 - Uniformidade de conteúdo.....	28
2.2.9 - Testes de estabilidades dos comprimidos.....	29
2.2.9.1 - Parâmetros analisados.....	29
2.2.9.2 - Efeito da luz.....	29
2.2.9.3 - Efeito da temperatura.....	29
2.2.9.4 - Efeito da umidade.....	29
2.2.10 - Análise comparativa entre a formulação pro- posta e comprimidos de digoxina do mercado farmacêutico nacional.....	30
2.2.10.1 - Descrição das amostras.....	30
2.2.10.2 - Ensaio efetuados.....	30
2.2.11 - Fórmulas para análise estatística dos da- dos.....	31
III - RESULTADOS.....	32
3.1 - Identificação da digoxina como substância iso- lada.....	32

3.2 - Determinação quantitativa da digoxina.....	32
3.2.1 - Doseamento da digoxina como substância isolada.....	32
3.2.1.1 - Método xantidrol.....	32
3.2.1.1.1 - Reprodutibilidade do método xantidrol...	33
3.2.1.2 - Método de Keller Killiani.....	33
3.2.1.2.1 - Reprodutibilidade do método Keller Killiani.....	33
3.2.1.3 - Valores da absorbância a 530 nm da reação de xantidrol em função do tempo.....	34
3.2.1.4 - Curva padrão para o doseamento de digoxina pelo método xantidrol.....	35
3.2.2 - Doseamento da digoxina contida em formar farmacêuticas.....	35
3.2.2.1 - Granulado.....	35
3.2.2.2 - Comprimidos.....	36
3.3 - Análise dos granulados.....	36
3.3.1 - Granulometria.....	36
3.3.2 - Densidade bruta e de compactação.....	38
3.3.3 - Ângulo de repouso.....	38
3.3.4 - Umidade.....	39
3.3.5 - Velocidade de escoamento.....	39
3.4 - Análise dos comprimidos.....	40
3.4.1 - Aspecto, dimensões e peso médio.....	40
3.4.2 - Dureza (DZ) friabilidade (FR), tempo de desintegração (DT).....	40
3.4.3 - Uniformidade de conteúdo.....	41
3.4.4 - Velocidade de dissolução.....	41
3.4.4.1 - Aparelho de célula de fluxo.....	41
3.4.4.2 - Aparelho RESOMAT.....	42
3.5 - Teste de estabilidade.....	42
3.5.1 - Estabilidade frente a temperatura.....	42
3.5.2 - Estabilidade frente a umidade.....	45
3.5.3 - Efeito da luz simulada.....	47
3.5.4 - Efeito de fatores externos sobre a liberação da digoxina em FlbD.....	48
3.6 - Testes comparativos com especialidades contendo digoxina do mercado farmacêutico nacional..	52

3.6.1 - Aspecto, dimensões e peso médio.....	52
3.6.2 - Dureza, friabilidade, doseamento e tempo de desintegração.....	53
3.6.3 - Velocidade de dissolução.....	53
3.6.3.1 - Aparelho célula de fluxo.....	53
3.6.3.2 - Aparelho RESOMAT.....	54
IV - DISCUSSÃO.....	55
4.1 - Ensaio de identificação da digoxina.....	55
4.2 - Determinação quantitativa da digoxina.....	55
4.2.1 - Digoxina como substância isolada.....	55
4.2.2 - Digoxina contida em fórmulas farmacêuticas..	58
4.2.2.1 - Granulado.....	58
4.2.2.2 - Comprimidos.....	59
4.3 - Análise dos granulados.....	60
4.3.1 - Os resultados da análise granulométrica dos granulados Fla, Flb e F2a.....	60
4.4 - Teste de estabilidade.....	72
4.5 - Testes comparativos entre especialidades con- tendo digoxina existentes no mercado farmacêu- tico nacional e o comprimido de formulação pro- posta FlbD.....	101
V - CONCLUSÕES.....	105
BIBLIOGRAFIA.....	106

SINOPSE

Foi realizado um estudo de pré-formulação, empregando adjuvantes escolhidos por preencherem pré-requisitos tecnológicos e econômicos, sendo determinada a formulação mais viável tecnologicamente.

A formulação proposta foi avaliada quanto a estabilidade do princípio ativo e parâmetros de qualidade da forma farmacêutica frente a diversos fatores externos.

Vários métodos de doseamento foram estudados quanto a viabilidade de aplicação na quantificação da digoxina isolada e contida nas diversas fases do processamento assim como na verificação da qualidade do produto final.

Para a determinação da cedência do princípio ativo foram realizados testes "in vitro".

Estudos de avaliação do perfil farmacêutico do comprimido proposto foram feitos através da comparação dos parâmetros de qualidade deste com os existentes no mercado nacional.

I - INTRODUÇÃO

A digoxina, quimicamente 3β (tridigitoxosil) - $12\beta, 14$ diidroxi - 5β - card - 20 (22) - enólido (fig.1), por ser uma droga medicamentosa de uso muito difundido na terapêutica universal, encontra-se inscrita em diversos códigos oficiais, tanto na forma de substância isolada como em formas farmacêuticas (9, 31, 32, 75, 57).

É um produto de origem natural, isolado pela primeira vez por SMITH em 1930 das folhas de Digitalis lanata Ehrh. (Scrophulariaceae), e obtido a partir do Lanatosídeo C por cisão alcalina e subsequente reação enzimática com eliminação de glicose do desacetillanatosídeo C (21, 68).

Os trabalhos de síntese na área dos cardioglicosídeos têm somente interesse científico. As sínteses conhecidas de esteróides são muito complicadas e ocorrem através de inúmeras fases intermediárias, não sendo, portanto, economicamente viáveis.

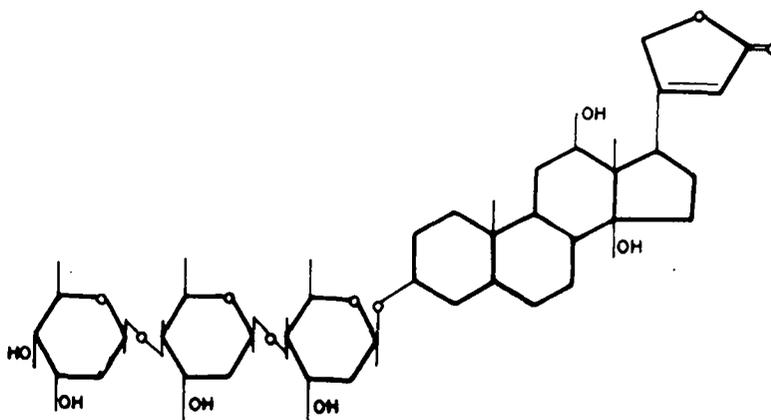


Fig. 1 - Fórmula estrutural da digoxina.

Os primeiros testes elucidativos sobre a estrutura da genina dos glicosídeos foram realizados por A.WINDAUS, para a qual sugeria que pertencesse ao grupo dos esteróides (50). A ação farmacológica é idêntica a todos os glicosídeos cardiotônicos. Apresentam em geral: ação inotrópica positiva, causando um aumento na força de contração da musculatura cardíaca; ação cronotrópica negativa, produzindo uma diminuição da frequência cardíaca e uma ação dromotrópica negativa, dificultando a condução do estímulo nervoso. A ação cardíaca deve-se à aglicona. O trissacarídeo representa um papel importante na absorção, distribuição e ligação à proteína, como também no processo metabólico e de eliminação. (51, 54).

Os glicosídeos digitálicos quanto à farmacocinética, se diferenciam e a este fator deve-se a importância da digoxina na terapêutica. Grande número de trabalhos atestam de maneira inequívoca o seu valor medicinal, preenchendo as condições desejáveis de um produto digitálico quanto a atividade e constância de efeitos. Este cardioglicosídeo é o que melhor se presta à digitalização rápida. Apresenta uma alta taxa de absorção, que se dá por processo de difusão, com um curto tempo de latência até início de ação e uma ação de curta duração. Possui uma meia vida de 32 a 48h, tornando as reações tóxicas de fácil controle. A sua quota de excreção de 20% em 24h, reduz em muito o perigo da superdosagem por acumulação (44, 67, 1, 60).

Na revisão da literatura observou-se que a digoxina pode ser administrada, em caso de uma digitalização de emergência, sob forma de solução injetável, para uso intramuscular ou endovenoso e, no caso de manutenção, devido à ótima absorção peroral, como comprimido, comprimido revestido e cápsula de gelatina dura (33, 1).

O estudo da biodisponibilidade realizado nestas diferentes formas farmacêuticas contendo digoxina, através de

ensaios radioimunológicos, demonstrou que os valores obtidos para comprimidos foram de 82%, comprimidos revestidos (gastro resistentes) de 54% e, para cápsula de gelatina dura, de 69%. Entre as formas sólidas, os comprimidos apresentaram uma maior biodisponibilidade (33).

Os comprimidos são a forma mais utilizada na administração oral por apresentarem, além de uma doseificação mais precisa, através de doses compartimentadas, outros fatores vantajosos, como a facilidade de administração, transporte, menor perigo de contaminação e maior período de conservação.

Na preparação de formas farmacêuticas sólidas perorais, com princípio ativo, que apresentem uma baixa solubilidade, é de suma importância a análise sob o ponto de vista farmacêutico, tanto das propriedades físico-químicas do princípio ativo como dos adjuvantes empregados e dos métodos de produção utilizados, com a finalidade de conseguir uma disponibilidade farmacêutica ótima (62, 59).

A importância da fixação dos parâmetros de disponibilidade para digoxina prende-se ao fato de a mesma ser empregada em baixa dosagem, por ser uma droga muito ativa e apresentar um reduzido índice terapêutico.

Fatores como a lipo-solubilidade e dimensões das partículas influem consideravelmente na sua eficiência terapêutica (20). Há ainda outros fatores ligados a formulação que desempenham um papel de máxima importância na biodisponibilidade deste princípio ativo, tais como: tempo de desintegração e velocidade de dissolução, que são determinados em grande parte pela natureza e proporções dos adjuvantes (67, 3, 43, 59).

A tecnologia de preparação como, por exemplo, o método de granulação, pode influenciar sensivelmente a veloci-

dade de dissolução do princípio ativo. Sabe-se pela revisão da literatura, que comprimidos de digoxina, oriundos de diversos fabricantes e de composição diferente, apresentam uma grande variação na biodisponibilidade. Foram encontrados valores de 50 a 100%, tendo sido observados até surgimento de efeitos tóxicos (62, 3, 43, 7, 35, 12, 33).

Foi observado em vários trabalhos de pesquisa que comprimidos com um tempo de desintegração inferior a um minuto apresentavam uma velocidade de liberação do princípio ativo mais rápida e também maior biodisponibilidade (3).

A escolha dos adjuvantes de formulação e a determinação de sua concentração, sob o ponto de vista racional, representam uma das tarefas de maior importância da tecnologia farmacêutica no desenvolvimento de preparações medicamentosas e na sua produção, como visto acima (38, 70).

Além dos fatores de atoxicidade, estabilidade e compatibilidade com os demais elementos de formulação e ciclo operacional, devem ser também considerados os de ordem econômica, dando-se preferência aos adjuvantes tradicionais de produção nacional e de fácil aquisição no mercado interno (70, 38, 29).

Foi demonstrado que o emprego de um número pequeno de adjuvantes na produção de comprimidos possibilitaria a obtenção de produtos com características farmacêuticas aceitáveis, tais como: amido, lactose, dióxido de silício coloidal altamente disperso e estearato de magnésio (65).

Dados sobre a interação da digoxina com alguns adjuvantes são descritos na literatura, tais como a sua adsorção considerável ao dióxido de silício. Já com amido de diversas origens esta interação pode ser considerada desprezível (41).

O processamento de comprimidos que contenham um princípio ativo em baixa dosagem representa um problema tecnológico complexo. O ciclo operacional deve ser dirigido de tal forma a resultar num produto com alta homogeneidade de conteúdo e com características farmacêuticas bem definidas. Diversos fatores dos produtos intermediários das fases de produção influem na qualidade final do comprimido, sendo necessário caracterizá-los (20).

Assim, a distribuição da tenuidade do granulado pode afetar o comportamento do fluxo, a distribuição do princípio ativo e a resistência dos comprimidos (78).

Para caracterizar a composição granulométrica utiliza-se principalmente a análise por tamização, representando-se os resultados sob forma de histogramas ou curvas, como, por exemplo, a equação de ROSIN-RAMMLER-SPERLING & BENNET (22, 72).

Da inclinação desta reta obtida calcula-se o valor de n , índice de regularidade e a dimensão da média geométrica da massa granular d_g (22).

Além da análise granulométrica, a determinação do ângulo de repouso, velocidade de escoamento, densidades bruta e de compactação são empregados para a identificação de granulados (52, 61, 16).

O grau de qualidade da forma farmacêutica deve ser mensurado, utilizando-se ensaios analíticos e determinações do perfil de liberação do princípio ativo, em testes realizados *in vitro*, e, se possível, *in vivo*.

Estes métodos são auxiliares para a verificação da homogeneidade do lote e da reprodutibilidade entre diversos lotes (66, 3).

O primeiro pré-requisito para a obtenção de uma forma farmacêutica de ótima qualidade é o da determinação do grau de pureza do princípio ativo.

O máximo de absorção da digoxina encontra-se entre 215 a 220 nm, não sendo portanto adequado para uma determinação direta da mesma. Devido a este fato utilizam-se, na prática, reações que resultam em produtos com absorção na região do visível (40).

A presença de grupos reativos na molécula da digoxina, tais como o anel lactônico insaturado e partes osídicas, reagem a determinados reagentes produzindo compostos corados passíveis de serem dosados fotocolorimetricamente. A molécula da digoxina na presença de um ácido forte e de um agente oxidante se desidrata, produzindo fluorescência, cuja intensidade pode ser medida por fluorômetro (83).

Os processos de doseamento dos códigos oficiais baseiam-se na quantificação da digoxina via espectrofotometria ou fluorometria.

Na tabela abaixo relacionamos os métodos de dosamento empregados, segundo o nome da reação, reagentes, farmacopéias onde estão inscritos, aplicação a substância pura (S) ou contida em formas farmacêuticas (F) e grupos da molécula responsáveis pela reação (anel lactônico = A; Digitoxose=D).

Tab. I - Métodos espectrofotométricos para determinação quantitativa de digoxina.

REAÇÃO	REAGENTES	FARMACOPÉIA/ LITERATURA	APLI- CA- ÇÃO	GRUPO REA- GENTE
Baljet	Ac. pícrico/ HO^-	Ph. Eur. I, DAB 7/DDR	S, F	A
Raymond	Dinitrobenzeno/ HO^-	USP XX(1980), Farm. Bras. III	S	A
Pesez	Xantidrol/ H^+	BP1980	S, F	D
Keller- Killiani	$\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Ac.OH}_g/\text{FeCl}_3$	BP1968, USP1980, Ph. Int	F	D
Kedde	Ác. 3,5, dinitroben- zôico	(63)	S	A.
-----	Perclorato de fla- vílio	(6)	F	D
-----	Hidrazina-2-benzo- tiazol	(6)	F	D

As farmacopéias americana e britânica utilizam para a determinação quantitativa deste heterosídeo, no teste de dissolução da forma farmacêutica comprimido, o método fluorométrico (76, 9).

Entre outros métodos passíveis de serem empregados, citamos o ensaio radioimunológico (RIA), em uso para dosamento da substância em fluídos biológicos, devido à sua extrema sensibilidade e, mais recentemente, introduzido na análise fitoquímica (69, 66, 3, 33, 59).

Uma técnica moderna que permite não só a quantificação deste princípio ativo, como também a detecção da presença de impurezas, é a da cromatografia líquida de alta

eficiência (HPLC ou CLAE) (62, 71).

A aplicação destes métodos está porém restringida em razão do alto preço de aquisição dos equipamentos necessários e também do custo operacional elevado.

Os diversos ensaios quantitativos por reações químicas, seguidos de verificação fotocolorimétrica, foram objeto de vários estudos comparativos.

LARA e ORTIZ-LOPES, compararam as técnicas segundo Baljet, reação do anel lactônico com ácido pícrico em meio alcalino, com a de Keller-Killiani, reação da parte osídica com FeCl_3 em meio ácido, resultando, provavelmente o complexo corado ($\text{Fe}(\text{OAr})_6$). Os autores concluíram que a precisão de ambos os métodos encontra-se dentro dos limites permitidos para as determinações puramente químicas e são reprodutíveis, desde que se mantenham condições de reação fixas (46).

Já STEINIGEN e MICHELSEN, na determinação quantitativa da digoxina em comprimidos, utilizando o método de CLAE, compararam estes resultados com os obtidos pelas reações de Baljet e Keller-Killiani, demonstrando que estas apresentavam-se sujeitas à interferência e à uma má reprodutibilidade (71).

Uma comparação entre a reação de Pesez, tendo como reativo xantidrol, com a reação de Baljet mostrou ser a primeira mais específica e de maior reprodutibilidade (71).

KHALIL e MASRY justificaram que o método fluorométrico não é seletivo quando na presença de digoxigenina, resultante da hidrólise do glicosídeo no meio de dissolução segundo a USPXX (pH=1,3), causando uma interpretação errônea dos resultados (42).

É interessante notar que para a determinação da digoxina como substância ou como constituinte de uma formulação farmacêutica, os códigos oficiais apresentam diferentes técnicas, não sendo encontrado um método de dosamento de aplicação geral.

Nas farmacopéias nota-se a proliferação de ensaios para a caracterização do perfil de liberação do princípio ativo de formas farmacêuticas.

Procura-se com isto assegurar uma equivalência biofarmacêutica entre os diversos produtos e estabelecer parâmetros mínimos aceitáveis para a sua biodisponibilidade.

A farmacopéia americana prescreve como meio de ensaio para comprimidos de digoxina solução de HCl diluído com um pH 1,3 (75). Diversos autores constataram a instabilidade deste cardioglicosídeo em meio ácido.

KHALIL e MASRY determinaram que, sob as condições do *Dissolution test* da USPXX, no espaço de 1h, 14% do glicosídeo é hidrolisado (42).

A uma conclusão semelhante chegaram GAULT e colaboradores. Os mesmos compararam a extensão da hidrólise ácida no trato gastro-intestinal humano e em meio clorídrico. Enquanto que nas condições fisiológicas, em 55 min ocorre uma cisão na ordem de 7%, em meio aquoso ácido, observaram 90% de hidrólise em 60 min (36). EINIG constatou também a instabilidade de digoxina em valores de pH inferior a 3(27).

Por sua vez, a farmacopéia britânica prescreve água como meio de dissolução, não ocorrendo hidrólise nestas condições.

No trabalho de pesquisa de ROTH e EGER sobre o comportamento da digoxina em relação a ácidos, ficou demons-

trado, por análise com água marcada, que, na hidrólise, a ligação glicosídica é rompida entre o átomo de carbono da posição 1 e o átomo de oxigênio glicosídico (fig.2). O rompimento é facilitado pela formação de um íon carboxônio estabilizado por ressonância.

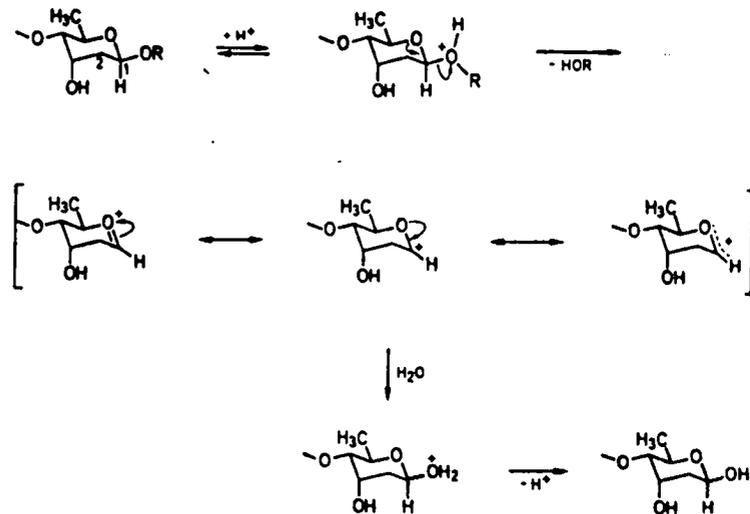


Fig. 2 - Reação de hidrólise ácida da digoxina (63).

UEKAMA et alii estudaram os efeitos de ciclodextrinas sobre a hidrólise ácida da digoxina, constatando uma ação protetora destes compostos. A cromatografia líquida de alta eficiência foi empregada na determinação quantitativa da digoxina e seus três produtos de hidrólise, que são bis-digitoxosídeo, monodigitoxosina e digoxigenina (79). Como resultado da hidrólise ácida da digoxina, a eficiência terapêutica, assim como sua disponibilidade oral, fica comprometida, já que a presença da porção osídica é requisito essencial para o mecanismo de absorção (36). Além disto, a digoxigenina apresenta um décimo da eficácia da digoxina(79).

Numa formulação contendo digoxina, sob a forma farmacêutica comprimido, para a administração peroral, foram considerados os dados pertinentes da revisão da literatura.

Destes obtiveram-se como parâmetros determinantes da eficiência terapêutica de comprimidos, fatores ligados às suas características biofarmacêuticas, tais como uma rápida desintegração, alta velocidade de dissolução do princípio ativo e uma boa estabilidade do sistema frente a influências externas.

Na escolha dos adjuvantes, considerando-se ponto de vista tecnológico, foram preferidos os mais tradicionais e de uso mais difundido; sob ponto de vista econômico, os que fossem de fácil aquisição e de procedência nacional.

Com a finalidade do direcionamento da qualidade durante a manufatura da forma farmacêutica, a caracterização das fases do ciclo operacional está diretamente relacionada com a qualidade do produto final.

A determinação de um método de dosamento do princípio ativo que se adequa, tanto para a substância isolada como para aquela contida nos produtos intermediário e final do ciclo de processamento, consiste num fator de racionalização do controle de qualidade.

Uma comparação das performances biofarmacêuticas entre a formulação proposta e especialidades contendo digoxina do mercado nacional asseguram uma qualificação e caracterização da forma em estudo.

Este trabalho discorre sobre o desenvolvimento de uma tecnologia apropriada para a obtenção de comprimidos de digoxina.

II - PARTE EXPERIMENTAL

2.1 - Material

2.1.1 - Aparelhos

- Tamisador para grãnução com abertura de malha metálica de 0,8mm, segundo NORMAS DIN 4188.
- Estufa com ventilação de ar MEMNERT, tipo Tv 60 uL.
- Máquina compressora alternativa KORSCH, modelo EKO, motor ESTEPHAN, tipo FE 136 s RC.
- Volúmetro de compactação J.ENGELSMANN, motor EU 42 E 2/114 S-WF. nº 7640694.
- Aparelho de tamisação vibratório RETSCH, com tamises segundo DIN 4188.
- Aparelho para determinação de dureza de comprimidos SCHLEUNINGER, modelo 2E/106 série 7310.
- Friabilômetro J.ENGELSMANN JEL-70, modelo 145.
- Aparelho célula de fluxo DESAGA com mecanismo de movimento pendular 147065, segundo DIBBERN & WIRBITZKI, com bomba peristáltica multiuso DESAGA STA 131900.
- Espectrofotômetro SPEKOL JEN 1. Suplemento medidor ERL. Espessura da cubeta 16 mm.
- Aparelho para determinação da desintegração J. ENGELSMANN, JEL 70, modelo 145, segundo D.A.B. 7.
- Aparelho RESOMAT segundo DIBBERN, DESAGA.

2.1.2 - Substâncias

- Drogas, reagentes e solventes.
- Digoxina cristalina (Merck), digoxina padrão (Wellcome)*, amido de milho (biscomil), lactose (Delaware), talco micropulverizado (Delaware), estearato de magnésio (Delaware), gelatina em pó (Alquímica), 9-xantenol (Eas-

* Agradecemos a firma Wellcome pelo envio da digoxina padrão.

tman Organic Chemicals), ácido acético glacial p.a. (Merck), ácido clorídrico p.a. (Carlo Erba), clorofórmio p.a. (Merck), tricloreto férrico p.a. (Carlo Erba), álcool metílico p.a. (Carlo Erba), ácido sulfúrico p.a. (Merck), butanol p.a. (Reagen).

2.2. Metodologia

2.2.1. Identificação da digoxina como substância isolada.

Os ensaios de identificação da digoxina foram feitos de acordo com a monografia Far.Bras. III (32).

a) Foi preparada uma suspensão de 0,5 mg de digoxina em 10 gotas de álcool 60 por cento v/v e adicionou-se 5 gotas de uma solução de ácido dinitrobenzônico R e 2 gotas de solução de hidróxido de sódio S R. A suspensão adquiriu coloração violeta.

b) Foi dissolvido cerca de 1 mg de digoxina em 2 ml de uma mistura de 0,5 ml de solução de cloreto férrico S R e 100 ml de ácido acético glacial R. A solução foi vertida cautelosamente sobre 1 ml de ácido sulfúrico R, de modo a obter camadas superpostas. Formou-se um anel castanho na interface dos líquidos; após alguns minutos a fase de ácido acético tornou-se azul.

c) Foram adicionadas 10 gotas de uma solução de digoxina (0,05g de digoxina em 25 ml de metanol), 3 gotas de xantidrol S R e evaporou-se em b.m. até seca. O resíduo foi dissolvido em 2 ml de ácido acético. A solução mostrou, após adição de 1 gota de ácido nítrico 3 N e aquecimento em b.m., uma coloração intensa.

d) 1 mg de digoxina foi dissolvida em 50 ml de clorofórmio / etanol (1:1). Nas mesmas condições foi feita uma solução com digoxina padrão. Estas foram aplicadas sobre placa preparada com sílica - gel G (0,25mm de espessura). Como fase móvel, empregou-se diclorometano-metanol-água (84:15:1). A placa foi seca ao ar, sendo após nebulizado ácido sulfúrico diluído, aqueceu-se, então, a 110°C por 10 min, comparando-se o número de manchas da amostra e seus rf com o padrão.

2.2.2 - Doseamento da digoxina como substância isolada.

2.2.2.1 - Método xantidrol segundo Pesez (47).

- Soluções e reagentes

- Solução padrão concentrada

Foram pesados exatamente cerca de 50,0 mg de digoxina padrão e transferidos quantitativamente para b.v. de 200,0 ml com o auxílio de 100,0 ml de ácido acético glacial. Aqueceu-se em b.m. fervente até dissolução. Resfriou-se e completou-se o volume com ácido acético glacial.

- Solução padrão diluído

5,0 ml da solução padrão concentrada foram levados a 100,0 ml com ácido acético glacial.

- Solução problema diluída

Preparada como a solução padrão

- Xantidrol 0,01 g %

Pesou-se 0,01 g de 9-xantenol e, dissolveu-se em cerca de 50,0 ml de ácido acético glacial, transferiu-se para b.v. de 100,0 ml.

Foi a seguir adicionado 1,0 ml de ácido clorídrico R, completou-se o volume com ácido acético glacial, homogeneizando a solução.

- Execução

As soluções de medição (sol. padrão = Pa, sol. amostra = Pb e branco = Br), foram preparadas conforme o esquema abaixo.

REAGENTES	Pa	Pb	Br
Sol. padrão diluída	5,0 ml	-	-
Sol. problema diluída	-	5,0 ml	-
Ác. acético glacial	-	-	5,0 ml
Xantidrol 0,01 %	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

Inicialmente aqueceu-se em b.m. fervente durante 5min, resfriando-se após em banho de gelo, durante 15 min. Filtrou-se através de papel de filtro Whatman nº 1. Determinação quantitativa espectrofotométrica. As determinações de absorção foram realizadas a 530 nm contra o branco.

- Cálculo:

$$\frac{A_{pb}}{A_{pa}} \times 0,25 \text{ mg de digoxina}$$

A_{pb} = absorbância da solução problema diluída

A_{pa} = absorbância da solução padrão diluída.

2.2.2.2 - Método Keller Killiani

- Reagente 1

Clorofórmio/álcool metílico (65:35) v/v.

- Reagente 2

Cloreto férrico 0,005 g

Ácido sulfúrico 2% v/v

Ácido acético glacial q.s.p. 100,0 ml

- Soluções e reagentes

- Solução padrão concentrada

Pesou-se exatamente 10,0 mg de digoxina padrão e transferiu-se quantitativamente para b.v. de 50,0 ml. Adicionando 5,0 ml de ácido acético glacial e mais 10,0 ml do reagente 1. O volume foi completado com ácido acético glacial.

- Solução padrão diluída

5,0 ml da solução padrão concentrada foram diluídas a 25,0 ml com o reagente 2. A seguir deixou-se em repouso 1h30 min.

- Solução problema diluída
Pesou-se exatamente 5,0 mg de substância e, transferiu-se quantitativamente para b.v. de 25,0 ml. Foram adicionados 5,0 ml do reagente 1 e completou-se o volume com ácido acético glacial. Diluiu-se 5,0 ml desta solução com 25,0 ml do reagente 2, deixando em repouso por 1h30 min.
- Solução branco
Em b.v. de 50,0 ml adicionou-se 5,0 ml de ácido acético glacial mais 10,0 ml do reagente 1 completando-se o volume com ácido acético glacial. Desta solução foram retirados 5,0 ml e levados a 25,0 ml com o reagente 2. A seguir a solução foi deixada em repouso por 1h30 min.

Determinação espectrofotométrica

A absorbância das soluções foi medida a 590 nm, usando na cubeta de referência a solução branco.

- Cálculo:

$$\frac{A_{pb}}{A_{pa}} \times 0,25 \text{ mg de digoxina}$$

A_{pb} = absorbância da solução problema diluída

A_{pa} = absorbância da solução padrão diluída

2.2.3 - Determinação quantitativa da digoxina em forma farmacêutica.

2.2.3.1 - Método xantidrol

Procedeu-se como em 2.2.2.1 para a preparação das soluções padrões e reagentes.

2.2.3.1.1 - Determinação em granulados

- Solução problema diluída

Tomou-se do granulado a quantidade equivalente a 10 pesos médios dos comprimidos e transferiu-se quantitativamente para b.v. de 200,0 ml, com auxílio de ácido acético glacial.

Após, aqueceu-se em b.m. fervente durante 5 min. Resfriou-se.

O volume foi completado com ácido acético glacial. Homogeinizou-se e filtrou-se.

2.2.3.1.2 - Determinação em comprimidos

- Solução problema diluída

Após determinar o peso médio de 20 comprimidos, estes foram pulverizados. Pesou-se a quantidade de pó equivalente a 2,5 mg de digoxina (cerca de 1,103g), e transferiu-se quantitativamente para b.v. de 200,0 ml, com auxílio de 100,0 ml de ácido acético glacial. Aqueceu-se em b.m. fervente durante 5 min, resfriou-se e o volume foi completado com ácido acético glacial. Finalmente homogeinizou-se e filtrou-se.

2.2.3.2 - Método de Keller Killiani

Procedeu-se como em 2.2.2.2 para a preparação das soluções e reagentes.

2.2.3.2.1 - Determinação em comprimidos

Pesou-se e pulverizou-se 20 comprimidos. Tomou-se do pó a quantidade equivalente a cerca de 5,0 mg de digoxina e transferiu-se cuidadosamente para b.v. de 25,0 ml. Adicionou-se 5,0 ml do reagente nº 1 e completou-se o volume com ácido acético glacial. Agitou-se continuamente por 60 min, deixou-se em repouso e filtrou-se o líquido sobrenadante através de um filtro de vidro sinterizado. Diluiu-se 5,0 ml do filtrado com 25,0 ml do reagente nº 2. Deixou-se em repouso por uma hora e meia.

2.2.4 - Formulações propostas

2.2.4.1 - Fórmulas placebos

As fórmulas dos granulados em estudo foram designadas pelos códigos F 1a, F 1b e F 2b.

TAB. II - Composição para 100,0 g de granulado.

COMPONENTES	F 1a	F 1b	F 2b
Gelatina	-	-	15,02 g
Amido	31,17 g	37,50 g	46,32 g
Lactose	32,47 g	23,75 g	-
Pasta amido 20%	29,22 g	-	-
Água destilada	-	31,25 ml	31,30 ml
Fase externa			
Talco	6,50 g	6,25 g	6,26 g
Est.magnésio	0,64 g	1,25 g	1,10 g

2.2.4.2 - Fórmula contendo digoxina

O granulado contendo digoxina foi denominado FlbD

TAB. III - Composição para 100,0 g de granulado contendo digoxina .

COMPONENTES	F 1bD
Digoxina	0,173 g
Amido	41,500 g
Lactose	26,270 g
Água destilada	24,457 ml
Fase externa	
Talco	6,200 g
Estearato magnésio	1,400 g

2.2.5 - Processamento dos granulados

Os granulados foram preparados por via úmida, pelo método de desagregação por tamisação. Os adjuvantes, da fase interna foram pesados e levados a um recipiente adequado e misturados manualmente; após acrescentou-se o líquido de granulação o suficiente para dar à massa um aspecto arenoso, que foi passada através de um tamis com abertura de malha de 0,8 mm para formar os grânulos, os quais foram levados para uma estufa com ar circulante a uma temperatura de 45°C, por 24h. Após a secagem, foram separadas amostras para a avaliação dos parâmetros de qualidade. O granulado restante foi passado através de um tamis com abertura de malha de 0,8 mm para recalibrá-lo, uniformizando-o. Pesou-se o granulado seco a fim de calcular a perda por dessecação e calculou-se a quantidade de lubrificante necessário (cerca de 7,6%). Os granulados em sacos plásticos e estes dentro de caixas de papel plastificadas, bem vedadas e guardadas em lugar seco, ao abrigo da ação direta da luz.

Para o granulado contendo digoxina, pesou-se digoxina, amido e lactose. Diluiu-se o princípio ativo aos poucos na lactose pelo método da diluição geométrica. Após acrescentou-se o amido. A partir deste ponto, a operação de granulação seguiu como descrito acima.

2.2.6 - Testes dos parâmetros de qualidade dos granulados.

2.2.6.1 - Granulometria

A análise granulométrica foi realizada por tamisação. Utilizou-se um aparelho de tamises vibratórios, constituído por seis tamises com abertura de malha de 1,00 mm, 0,80 mm, 0,63 mm, 0,50 mm, 0,20 mm, e 0,10 mm. Usou-se 100,0 g de cada granulado. A operação foi efetuada a 60 vibrações/min, por 15 min. Foram pesadas as frações de granulados retidos em cada tamis e no coletor.

2.2.6.2 - Densidade bruta e de compactação.

As determinações das densidades bruta e de compactação foram efetuadas com o auxílio do volúmetro de compactação (veja fig. 3). Para tanto pesou-se 100,0 g de cada granulado que foram colocados na proveta do aparelho e mediu-se o volume. Após, foi determinado o volume de compactação de cada granulado. O granulado contido na proveta do aparelho foi submetido a vibrações segundo as normas DIN 5394, fazendo-se a leitura depois de deixar cair 1250 vezes, de uma altura de 3 mm, um cilindro onde se encontra o granulado; isto é repetido até que a diferença de volume entre duas leituras seja inferior a 2%. O resultado é dado pelo valor do volume lido antes da última determinação (58).

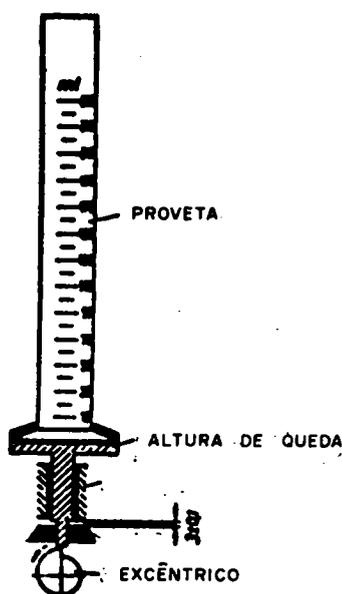


FIG. 3 - Aparelho volúmetro de compactação.

2.2.6.3 - Ângulo de repouso

Foi montado em nosso laboratório um aparelho, baseado em indicações das literaturas (14, 77, 58). A figura 4 mostra esquematicamente as características do mesmo.

- A) Funil de vidro com as seguintes dimensões:
- | | | | |
|---|---|-----|-----|
| .altura total | - | 6 | cm, |
| .altura do tubo de saída | - | 3 | cm, |
| .diâmetro da boca | - | 8,4 | cm, |
| .diâmetro do tubo de saída | - | 1,1 | cm, |
| .distância entre boca do tubo de saída e o suporte de queda | - | 3 | cm. |
- B) Vibrador - Adaptação do vibrador de tamises RETSCH.
- C) Escala do cursor.
- D) Suporte de queda milimetrado.

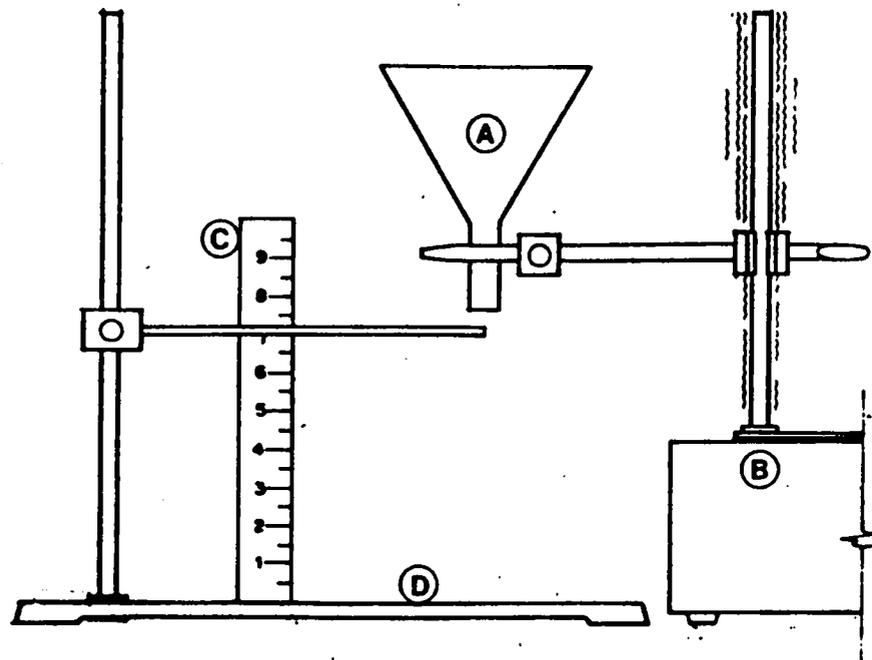


FIG. 4 - Esquema do equipamento empregado para a determinação de velocidade de escoamento e ângulo de repouso.

O funil de vidro foi dotado de movimento de vibração fixo (60 vibrações/min).

Para cada ensaio utilizou-se 20,0g dos granulados. Da pilha de granulado, formada após o escoamento, com uma configuração aproximadamente cônica, foram medidos o diâmetro da base sobre o suporte de queda (d) e, a altura, através do cursor (c). Os dados obtidos foram utilizados para calcular o ângulo de repouso, aplicando-se a seguinte expressão:

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{h}{r}$$

onde:

$\operatorname{tg}\alpha$ = tangente do ângulo de repouso

h = altura do cone formado pelo granulado (cm)

r = raio da base do cone (cm)

Os valores do ângulo de repouso representam médias de quinze determinações.

2.2.6.4 - Velocidade de escoamento

A velocidade de escoamento foi avaliada na ocasião da determinação do ângulo de repouso, considerando-se o tempo necessário para o escoamento de 20,0 g do granulado.

O valor desta determinação representa a média de quinze observações.

2.2.6.5 - Umidade

A determinação do teor de umidade foi feito em estufa à 105°C com 10,0 g do granulado, até peso constante.

2.2.7 - Processamento dos comprimidos

2.2.7.1 - Fórmulas sem princípio ativo, designadas por F 1a, F 1b e F 2b.

Utilizou-se uma máquina de comprimir alternativa, com punções de diâmetro de 8,0 mm e de faces planas lisas. Pesou-se exatamente cerca de 170,0 mg ($\pm 0,25$ mg) de cada granulado (F 1a, F 1b e F 2b), colocando cada um integralmente no espaço formado pelo punção inferior e matriz da máquina de comprimir, ajustando a seguir o nível e volume. Após foi regulada a razão de compressão da máquina, de modo, a resultar comprimidos com uma dureza de cerca de 19,62 N ($\approx 2,0$ Kp).

2.2.7.2 - Fórmulas contendo digoxina, designada por F 1bD.

Segue-se como em 2.2.7.1, diferenciando-se somente no emprego de punções com diâmetro de 6 mm, e utilizaram-se cerca de 110,0 mg ($\pm 0,2$ mg) do granulado F 1bD.

Durante o processamento foram retiradas três amostras de cada granulado - cada amostra com 20 comprimidos - para controle do peso médio.

2.2.8 - Testes dos parâmetros de qualidade dos comprimidos.

2.2.8.1 - Aspecto

Foram consideradas as características morfológicas externas, tais como cor, forma e superfície.

2.2.8.2 - Dimensões

Foram medidas altura e diâmetro por paquímetro.

2.2.8.3 - Dureza

Neste teste determinou-se a resistência ao esmagamento. Foram utilizados 10 comprimidos em cada ensaio. Os resultados foram expressos em N.

2.2.8.4 - Friabilidade

O teste de resistência a queda e atrito foi determinado por um friabilômetro tipo ROCHE, a 25 rotação/min, durante 4 min. Para cada determinação empregaram-se 10 uni-

dades. Os comprimidos isentos de pó foram pesados. Após a realização do teste retirou-se o pó excedente e os comprimidos foram pesados para determinar a percentagem liberada de pó.

2.2.8.5 - Tempo de desintegração.

O tempo de desintegração dos comprimidos foi determinado segundo Ph.Eur. (30). (veja fig. 5)

O aparelho apresenta um recipiente constituído por 6 tubos verticais de 75 mm ($\pm 2,5$ mm) de comprimento com um diâmetro interno de 2,0 mm. Estes tubos de vidro são mantidos simetricamente através de 2 placas circulares de 90 mm de diâmetro e 6 mm de espessura, apresentando 6 orifícios para a colocação dos tubos. Os tubos de vidro encontram-se sobre uma peneira de abertura de malha de 2,00 mm. As 2 placas cilíndricas são munidas de um eixo central, dotado de alça para adaptação ao mecanismo de movimentação. Cada tubo de vidro recebe um comprimido. O recipiente com os comprimidos e discos são colocados em água destilada a 37°C ($\pm 2^\circ$) contida num copo de becker de 1000 ml, sendo movido perpendicularmente para cima e para baixo num percurso de 5,0 a 6,0 cm. No ponto mais elevado do movimento a peneira deve estar mergulhada 2,5 cm na água e, no ponto mais profundo no mínimo 2,5 cm afastado do fundo do copo de becker.

A temperatura durante o ensaio foi mantida a 37°C ($\pm 2^\circ$ C).

Determinou-se o tempo no qual não mais se observa resíduo dos 6 comprimidos sobre as malhas.

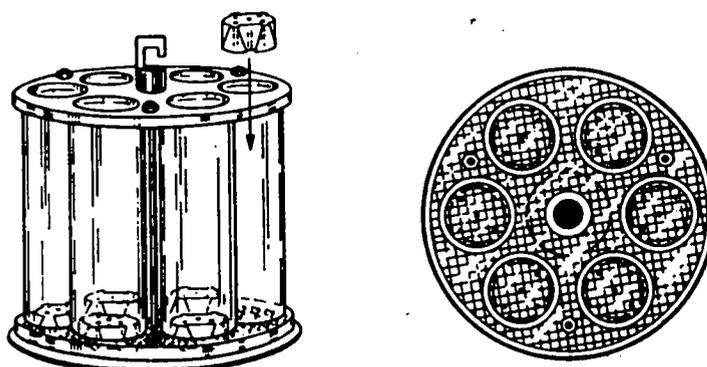


FIG. 5 - Câmara do aparelho para determinação do tempo de desintegração.

2.2.8.6 - Peso médio

Para a sua determinação pesaram-se individualmente no mínimo 20 comprimidos. Determinou-se a média aritmética, desvio padrão, e o coeficiente de variação de peso.

2.2.8.7 - Velocidade de dissolução

2.2.8.7.1 - Aparelho de célula de fluxo segundo DIBBERN & WIRBITZKI.

No teste de determinação da velocidade de dissolução utilizou-se o aparelho de célula de fluxo com mecanismo para movimento pendular segundo DIBBERN & WIRBITZKI, acoplado à bomba peristáltica multiuso DESAGA em banho termostático a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, empregando-se água destilada como meio de dissolução. (fig.6)

Em cada célula do aparelho foram colocados três com-

primidos, previamente pesados. Regulou-se a velocidade de fluxo do meio de dissolução em 100 ml/h. Do volume total recolhido a cada 15 min foram tomadas amostras de 20,0 ml. O tempo de duração do ensaio foi de 120 min. Cada amostra de 20,0 ml foi colocada em frascos de erlenmayer com tampa esmerilhada, adicionado de 50,0 ml de uma mistura de clorofórmio/n-butanol (80:20 v/v) e os frascos foram agitados por 20 min.

Após a separação das fases em pera de decantação, a camada orgânica foi levada até a secura sob placa elétrica. O resíduo foi ressuscitado em 5,0 ml de ácido acético glacial, seguindo-se com a técnica de xantidrol(v.2.2.2.1.) para a determinação quantitativa.

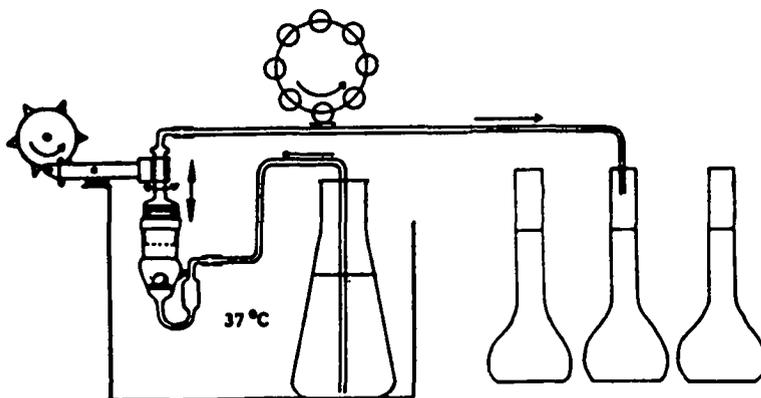


FIG. 6 - Esquema do aparelho de célula de fluxo.

2.2.8.7.2 - Aparelho RESOMAT segundo DIBBERN

O funcionamento deste aparelho baseia-se em dois fatores: primeiro, na dissolução do princípio ativo numa fase aquosa e, segundo, no coeficiente de partição do princí-

pio ativo entre duas fases não miscíveis. Foram utilizados como fase aquosa 100,0 ml de água destilada e, como fase lipófila, 200,0 ml de uma mistura de clorofórmio/n-butanol - (80:20 v/v).

Para cada determinação utilizou-se três comprimidos, previamente pesados. As amostras de 20,0 ml foram retiradas a cada 30 min, sendo reintroduzidos 20,0 ml do meio lipófilo ao sistema. O tempo total de ensaio foi de 180 min.

As alíquotas de 20,0 ml foram levados à secura sob chapa elétrica e o resíduo ressuspensionado em 5,0 ml de ácido acético glacial, seguindo-se com a técnica de doseamento do xantidrol (veja 2.2.2.1).

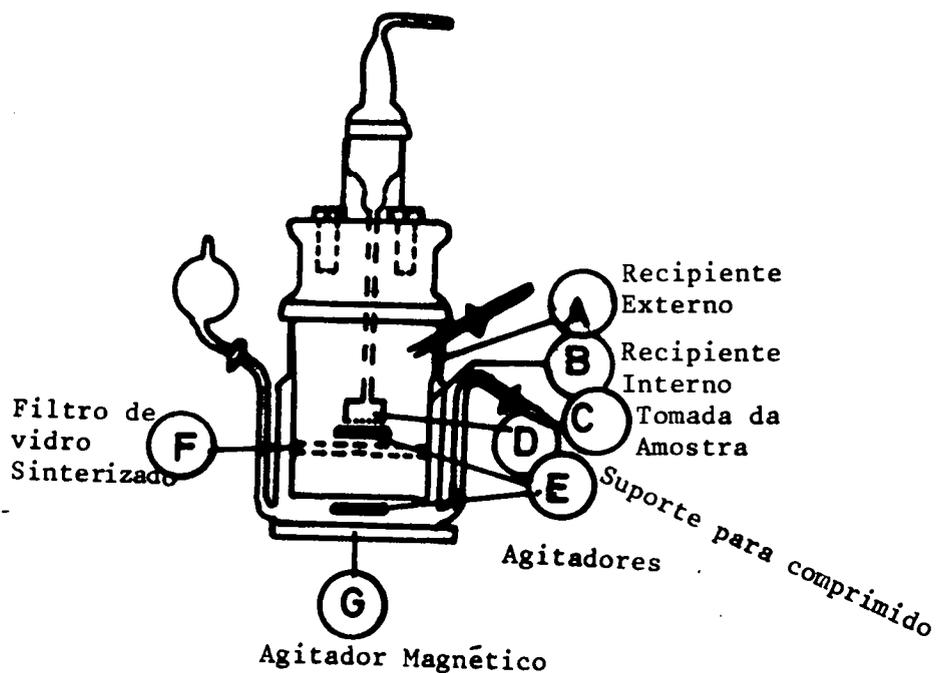


FIG. 7 - Esquema do aparelho RESOMAT.

2.2.8.8 - Uniformidade de conteúdo

Para a execução desta análise foi utilizado o método de doseamento do xantidrol.

- Soluções e reagentes
- Solução padrão concentrada
Pesou-se exatamente cerca de 20,0 mg de digoxina padrão e, transferiu-se quantitativamente para b.v. de 200,0ml com auxílio de 100,0 ml de ácido acético glacial. Aqueceu-se em b.m. fervente até dissolução. A solução foi resfriada e o volume completado com ácido acético glacial.
- Solução padrão diluída
5,0 ml da solução padrão concentrada foram diluídos a 100,0 ml com ácido acético glacial.
- Solução problema diluída
Foram pesados individualmente 10 comprimidos, sendo cada um transferido quantitativamente para b.v. de 25,0 ml; a seguir adicionou-se 10,0 ml de ácido acético glacial e aqueceu-se em b.v. fervente até dissolução completa dos comprimidos. Após as soluções serem resfriadas, completou-se o volume com ácido acético glacial, homogeneizou-se e filtrou-se.
O doseamento seguiu como em 2.2.2.1.
- Cálculo:

$$x \% = \frac{Qp \times Aa \times p}{Ap \times Pc} \times 2000$$

- x % = concentração percentual de digoxina no comprimido
- Qp = quantidade, em mg, de digoxina padrão em 5,0 ml
- Aa = absorvância da amostra
- Ap = absorvância do padrão
- Pc = peso do comprimido em g
- p = peso médio dos comprimidos em g.

2.2.9 - Testes de estabilidades dos comprimidos

2.2.9.1 - Parâmetros analisados

2.2.9.2 - Efeito da luz

A luz simulada, constituída por lâmpada fluorescente de intensidade correspondente a 60,3-62,5 Klux. As amostras constituídas por 32 unidades, contidas em frascos de vidro transparente fechados com rolhas de borrachas, foram expostos à ação da luz num tempo total de 56 dias. Durante o período de experimentação a temperatura oscilou entre 21°C e 25°C, e a umidade relativa do ar situou-se entre 38% e 57%. Os comprimidos foram submetidos aos ensaios de variação de peso, dureza, friabilidade, doseamento, tempo de desintegração e velocidade de dissolução nos tempos de 3, 7, 14, 28, 42 e 56 dias.

2.2.9.3 - Efeito da temperatura

Os frascos de cor âmbar fechados, contendo 32 comprimidos, foram submetidos às temperaturas de 25°C, 50°C, 60°C e 70°C ($\pm 1^\circ\text{C}$) em estufas termostaticada com calor seco, durante 56 dias. As amostras foram submetidas aos ensaios de variação de peso, dureza, friabilidade, doseamento, desintegração e velocidade de dissolução nos tempos de 3, 7, 14, 28, 42 e 56 dias.

2.2.9.4 - Efeito da umidade

Frascos âmbar, contendo 32 comprimidos, cujas bocas foram recobertas com papel alumínio perfurados e foram expostos a 60% e 90% de umidade relativa (UR) num período de 56 dias, em cubas providas de higrômetros e hermeticamente fechadas. As cubas foram mantidas a temperatura ambiente. Os teores de umidade foram obtidos através de solução saturadas de nitrato de cálcio tetra-hidratado (60% UR \pm 2%) e o carbonato de sódio deca-hidratado (90% UR \pm 2%).

As amostras foram submetidas aos ensaios de variação

de peso, dureza, friabilidade, doseamento, desintegração e velocidade de dissolução nos tempos de 3, 7, 14, 28, 42 e 56 dias.

2.2.10 - Análise comparativa entre a formulação proposta e comprimidos de digoxina do mercado farmacêutico nacional.

2.2.10.1 - Descrição das amostras

COMPRIMIDOS	LOTE	ORIGEM
A	20967	Mercado Nacional
B	-	" "
C	399/12 ZG	" "
D	-	" "
E	24407	" "
F 1bD		Fórmula Proposta

2.2.10.2 - Ensaio efetuados

Foram realizados os seguintes testes: doseamento, aspecto, dimensões, peso médio, dureza, friabilidade, tempo de desintegração e velocidade de dissolução como já descritos anteriormente para os comprimidos da formulação proposta.

2.2.11 - Fórmulas para análise estatística dos dados

- Média aritmética

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

- Desvio padrão

$$s = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

- Coeficiente de variação

$$C.V = \frac{s}{\bar{x}}$$

- Coeficiente de correlação

$$r = \frac{\sum (dx \cdot dy)}{\sqrt{(\sum dx^2) (\sum dy^2)}}$$

- Coeficiente de determinação

$$r^2$$

- Teste t ou Teste Student-Fischer

$$t = \frac{(r)}{\sqrt{\frac{1-r^2}{n-2}}}$$

III - RESULTADOS

3.1 - Identificação da digoxina como substância isolada.

Os ensaios de identificação da digoxina foram feitos como descritos em 2.2.2.1.

O resultado dos testes A, B e C (Veja Tab. IV) e D estão dentro das especificações indicadas.

TAB. IV - Resultados dos testes de identificação da digoxina

TESTE	REAGENTES	COLORAÇÃO	RESULTADO
A	Ácido dinitro benzóico hidróxido de sódio	violeta	positivo
B	Cloreto férrico, ácido acético glacial Ácido sulfúrico	anel castanho azul	positivo positivo
C	Xantidrol	vermelho intenso	positivo

Na análise cromatográfica a solução amostra apresentou uma só mancha com o mesmo Rf da solução padrão.

3.2 - Determinação quantitativa da digoxina

3.2.1 - Doseamento da digoxina como substância isolada

3.2.1.1 - Método xantidrol

O resultado do doseamento de digoxina utilizada na fabricação dos comprimidos é expresso pela média de 10 determinações e corresponde a 101% ($\pm 2,3\%$).

3.2.1.1.1 - Reprodutibilidade do método xantidrol.

Preparam-se três soluções padrões, a partir da digoxina padrão, da mesma concentração, como descrito em 2.2.2.1. Das leituras de extinção a 530 nm, determinaram-se as variações interdados e intradados.

TAB. V - Extinções dos padrões de digoxina

SOLUÇÕES PADRÕES	EXTINÇÕES			
	1	2	3	\bar{E}
Pa ₁	0,362	0,362	0,362	0,362
Pa ₂	0,362	0,362	0,362	0,362
Pa ₃	0,364	0,363	0,362	0,363

TAB. VI - Análise da variação intradados pelo método de xantidrol .

SOLUÇÕES PADRÕES	\bar{E}	$\pm s \cdot 10^{-2}$	CV - %
Pa ₁	0,362	0,00	0,00
Pa ₂	0,362	0,00	0,00
Pa ₃	0,363	0,32	0,87

A análise da variação interdados, a variação entre as leituras das séries, calculada para os valores de absorvância média, resultaram as seguintes características: $E = 0,3623$
 $s = \pm 0,05 \cdot 10^{-2}$ $CV = 0,15\%$.

3.2.1.2 - Método de Keller Killiani

Doseamento da digoxina empregado na formulação através do método Keller Killiani, apresentou os seguintes resultados que expressam a média de 10 determinações = 93,16% ($\pm 2,4\%$).

3.2.1.2.1 - Reprodutibilidade do método Keller Killiani

Prepararam-se três soluções padrões, a partir da digoxina padrão, de mesma concentração como descrita em ...
 2.2.2.2.

Das leituras de extinção a 590 nm, determinaram-se as variações intradados e interdados.

TAB. VII - Extinções das soluções de digoxina

SOLUÇÕES PADRÕES	EXTINÇÕES			
	1	2	3	\bar{E}
Pa ₁	0,266	0,267	0,266	0,2663
Pa ₂	0,276	0,278	0,278	0,2773
Pa ₃	0,273	0,274	0,273	0,2733

TAB. VIII - Análise de variação intradados do método de Keller Kili-ani

SOLUÇÕES PADRÕES	\bar{E}	$\frac{s}{\bar{E}} \cdot 10^{-2}$	CV - %
Pa ₁	0,2663	0,22	0,82
Pa ₂	0,2773	0,10	0,39
Pa ₃	0,2733	0,07	0,26

Análise da variação interdados, variação entre as leituras das séries.

$$E = 0,2723 \quad S = \pm 0,59 \cdot 10^{-2} \quad CV = 2,21\%$$

3.2.1.3 - Valores da absorbância a 530 nm da reação de xantidrol em função do tempo.

TAB. IX - Estabilidade da reação de xantidrol em função do tempo

TEMPO (min)	E 530 nm
0	0,540
15	0,540
30	0,540
45	0,534
60	0,528

3.2.1.4 - Curva padrão para o doseamento de digoxina pelo método xantidrol.

TAB. X - Extinção a 530 nm em função da concentração de digoxina contida em 5,0 ml da solução de leitura.

mg. 10^{-1} de digoxina em 5,0 ml	AcOHgl.	E
0,03125		0,021
0,0625		0,041
0,125		0,087
0,150		0,099
0,625		0,382
1,250		0,768

A análise estatística de correlação para a curva padrão. Os cálculos da análise de correlação apresentaram os seguintes resultados: coeficiente de correlação (r) = 0,997 e coeficiente de determinação (r^2) = 99,7%.

3.2.2 - Doseamento da digoxina contida em formas farmacêuticas.

3.2.2.1 - Granulado

O doseamento da digoxina contida no granulado pelo método do xantidrol, forneceu o seguinte resultado que representa a média de três determinações; 0,2512 mg de digoxi-

na (+ 0,4%).

3.2.2.2 - Comprimidos

TAB. XI - Doseamento de digoxina em comprimido F 1bD(n = 3)

	MÉTODO XANTIDROL	MÉTODO K.KILLIANI
mg de digoxina %	99,30	88,70
s	2,60	2,80
CV	2,60	3,10

3.3 - Análise dos granulados

3.3.1 - Granulometria

A análise granulométrica foi realizada como descrita em 2.2.6.1.

Os granulados em ensaios são: F 1a, F 1b e F 2b.

TAB. XII - Análise granulométrica por tamisação do granulado F 1a

[mm]	CLASSE GRANUL. (mm)		FRAÇÃO TAMISADA	FRAÇÃO DE RESÍ- DUO	FRAÇÃO DE PAS- SAGEM	INTERVA- LO, ABERTU- RA, MALHA	DIMENSÃO MÉDIA
	Mmin	Mmax	T (%)	R (%)	P (%)	m (mm)	$\bar{m} = \frac{Mmin+Mmax}{2}$
1,0	1,0	2,0	3,0	3,0	97,0	1,0	1,5
0,8	0,8	1,0	25,1	28,1	71,9	0,2	0,9
0,63	0,63	0,8	29,3	57,4	42,6	0,17	0,715
0,5	0,5	0,63	9,9	67,3	32,7	0,13	0,565
0,2	0,2	0,5	26,1	93,4	6,6	0,3	0,35
0,1	0,1	0,2	5,2	98,6	1,4	0,1	0,15
Coletor	0,1	0,1	1,4	100,0	0,	0,1	0,05

TAB. XIII - Análise granulométrica por tamisação de granulado F 1b

[mm]	CLASSE GRANUL. (mm)		FRAÇÃO TAMISADA	FRAÇÃO DE RESÍ- DUO	FRAÇÃO DE PAS- SAGEM	INTERVA- LO, ABERTU- RA, MALHA	DIMENSÃO MÉDIA
	Mmin	Mmax	T (%)	R (%)	P (%)	m (mm)	$\bar{m} = \frac{Mmin+Mmax}{2}$
1,0	1,0	2,0	0,1	0,1	99,9	1	1,5
0,8	0,8	1,0	0,7	0,8	99,2	0,2	0,9
0,63	0,63	0,8	9,4	10,2	89,8	0,17	0,715
0,5	0,5	0,63	33,6	43,8	56,2	0,13	0,565
0,2	0,2	0,5	46,2	90,0	10,0	0,3	0,35
0,1	0,1	0,2	8,1	98,1	1,9	0,1	0,15
Coletor	0,	0,1	1,9	100,0	0,	0,1	0,05

TAB. XIV - Análise granulométrica por tamisação do granulado F 2b

[mm]	CLASSE GRANUL. (mm)		FRAÇÃO TAMISADA	FRAÇÃO DE RESÍ- DUO	FRAÇÃO DE PAS- SAGEM	INTERVA- LO, ABERTU- RA, MALHA	DIMENSÃO MÉDIA
	Mmin	Mmax	T (%)	R (%)	P (%)	m (mm)	$\bar{m} = \frac{Mmin+Mmax}{2}$
1,0	1,0	2,0	0,3	0,3	99,7	1,	1,5
0,8	0,8	1,0	5,3	5,6	94,4	0,2	0,9
0,63	0,63	0,8	9,2	14,8	85,2	0,17	0,715
0,5	0,5	0,63	14,0	28,8	71,2	0,13	0,565
0,2	0,2	0,5	34,3	63,1	36,9	0,3	0,35
0,1	0,1	0,2	20,9	84,0	16,0	0,1	0,15
Coletor	0,	0,1	16,0	100,0	0,	0,1	0,05

3.3.2 - Densidade bruta e de compactação

Sob o termo de densidade bruta considera-se a recíproca do volume ocupado (V_b) por uma quantidade determinada de granulado (P) vertido livremente num cilindro graduado (19).

$$d_b = \frac{P}{V_b} = (\text{g/ml})$$

A densidade de compactação (d_c) foi calculada pela relação entre um peso fixo (P) de um granulado e o volume ocupado (V_c) pelo mesmo após a realização de um teste de compactação por queda livre segundo a norma DIN 53194 (19).

$$d_c = \frac{P}{V_c} = (\text{g/ml})$$

TAB. XV - Densidade bruta (d_b) e de compactação (d_c) dos granulados ensaiados

GRANULADO	d_b g/ml	d_c g/ml
F 1a	0,5952	0,7194
F 1b	0,5051	0,6849
F 2b	0,4950	0,6756

3.3.3 - Ângulo de repouso

Os ângulos de repouso foram determinados para os granulados F 1a, F 1b, F 2b e F 1bD, como descrito em 2.2.5.3.

O ângulo de repouso α é calculado através de sua tangente, onde:

$$\text{Tg } \alpha = \frac{h}{r}$$

em que h é a altura e o r o raio da base do cone em cen-

tímetros.

Os valores dos ângulos de repouso representam médias, de quinze determinações.

TAB. XVI - Valor dos ângulos de repouso dos granulados

GRANULADOS	Tg α	ÂNGULO DE REPOUSO
F 1a	0,7438 (<u>+2,4</u>)	36° 37'
F 1b	0,8350 (<u>+2,1</u>)	39° 52'
F 2b	0,9000 (<u>+2,1</u>)	42° 00'
F 1bD	0,819 (<u>+2,2</u>)	39° 19'

3.3.4 - Umidade

A percentagem de umidade foi determinada pela dessecação até peso constante, obtendo-se os seguintes resultados: o granulado F 1b 0,66% de umidade, e o granulado F 1bD 0,62% de umidade.

3.3.5 - Velocidade de escoamento

Valor da velocidade de escoamento em g/s para os granulados, resultou da média de quinze determinações.

TAB. XVII - Velocidade de escoamento dos granulados

GRANULADO	TEMPO ESCOAMENTO (s)	VELOCIDADE ESCOAMENTO (g/s)
F 1a	6,61 (<u>+4,7</u>)	3,03
F 1b	15,70 (<u>+4,2</u>)	1,27
F 2b	16,60 (<u>+3,9</u>)	1,20
F 1bD	15,16 (<u>+4,6</u>)	1,32

3.4 - Análise dos comprimidos

3.4.1 - Aspecto, dimensões e peso médio

Foram analisados os comprimidos provenientes dos granulados F 1a, F 1b, F 2b e F 1bD quanto aspecto externo, cor, diâmetro, altura e peso médio (desvio padrão e coeficiente de variação).

Na Tabela XVIII relacionamos os resultados de análise e seus respectivos comprimidos.

TAB. XVIII - Análise dos comprimidos quanto o aspecto, cor, diâmetro, altura, peso médio, desvio padrão (s) e coeficiente de variação (CV).

COMPRI- MIDOS	ASPECTO COR	DIÂME- TRO mm	ALTU- RA mm	PESO MÉDIO g	s + g	CV %
F 1a	liso, brilhante branco	8	3,7	0,2116	0,005	2,46
F 1b	" " "	8	3,0	0,1757	0,002	1,14
F 2b	" " "	8	3,0	0,1681	0,002	1,19
F 1bD	" " "	6	2,93	0,1131	0,001	0,88

3.4.2 - Dureza (DZ) friabilidade (FR), tempo de desin- tegração (DT)

Os parâmetros de qualidade como dureza, friabilidade e tempo de desintegração dos comprimidos: F 1a, F 1b, F 2b e F 1bD foram calculadas através da média de três determina-
ções.

TAB. XIX - Parâmetros de qualidade dos comprimidos

PARÂMETROS COMPRIMIDOS	DZ N	FR %	DT s
F 1a	15,37	0,11	10
F 1b	18,46	0,14	45
F 2b	19,31	0,13	207
F 1bD	18,50	0,125	45

3.4.3 - Uniformidade de conteúdo

TAB. XX - Percentagem de digoxina em cada comprimido

PESO COMPRIMIDO g	E 530 nm	DIGOXINA mg	DIGOXINA %
0,1146	0,450	0,237	95,5
0,1107	0,460	0,242	101,0
0,1180	0,480	0,253	99,0
0,1180	0,500	0,263	103,0
0,1130	0,440	0,232	95,0
0,1172	0,485	0,255	100,5
0,1163	0,470	0,247	98,2
0,1165	0,480	0,253	100,2
0,1137	0,460	0,242	98,3
0,1167	0,460	0,242	96,0

3.4.4 - Velocidade de dissolução

3.4.4.1 - Aparelho de célula de fluxo

Na Tabela XXI indicamos os resultados da velocidade de dissolução realizado nos comprimidos.

TAB. XXI - Percentagem de liberação do princípio ativo dos comprimidos F 1bD no aparelho de célula de fluxo (H₂O, 37° C, 100ml/h)

TEMPO (min)	% DE LIBERAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO	
	NA ALÍQUOTA	ACUMULADA
15	58,0	58,0
30	12,3	70,3
45	8,4	78,7
60	6,7	85,4
75	4,9	90,3
90	3,7	94,0
105	2,7	96,4
120	2,5	99,2
TOTAL	99,2	

3.4.4.2 - Aparelho RESOMAT

TAB.XXII - Percentagem de liberação do princípio ativo dos comprimidos F lbD no aparelho RESOMAT

TEMPO (min)	% DE LIBERAÇÃO DO PRINCÍPIO ATIVO ACUMULADO
30	16,5
60	29,0
90	48,0
120	59,0
150	67,0
180	78,0

3.5 - Teste de estabilidade

3.5.1 - Estabilidade frente a temperatura

Os seguintes ensaios:

- .peso médio (\bar{p}),
- .coeficiente de variação de peso (CVP),
- .doseamento (DS),
- .velocidade de dissolução (DI),
- .dureza (DZ),
- .tempo de desintegração (DT) e
- .friabilidade (FR),

foram realizados para os comprimidos com e sem digoxina (respectivamente F lbD, F lb) expostos a ação de quatro diferentes temperaturas (v.2.2.9.3).

TAB. XXIII - Efeito da temperatura (25°C) em função do tempo, sobre algumas características dos comprimidos F 1bD e F 1b.

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1116	0,1122	0,1125	0,1124	0,1124	0,1116
	CVP	%	3,70	4,30	3,40	3,80	2,80	0,23
	DS	%	98,00	98,00	99,00	94,00	99,00	108,00
	DI	%	103,00	97,00	80,00	98,00	86,00	83,00
	DZ	N	18,64	15,70	15,70	14,62	18,83	14,22
	DT	s	43	45	46	40	43	58
	FR	%	0,08	0,08	0,05	0,18	0,18	0,18
F 1b	\bar{p}	g	0,1635	0,1615	0,1618	0,1617	0,1743	0,1743
	CVP	%	2,5	2,3	0,9	2,0	2,6	2,6
	DZ	N	9,81	26,49	20,60	14,72	24,92	14,22
	DT	s	44	37	57	45	31	50
	FR	%	0,08	0,15	0,12	0,13	0,18	0,18

TAB. XXIV - Efeito da temperatura (50°C) em função do tempo, sobre algumas características dos comprimidos F 1bD e F 1b.

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1123	0,1128	0,1112	0,1079	0,1065	0,1135
	CVP	%	2,90	2,50	4,20	2,50	3,90	4,40
	DS	%	94,00	99,00	95,00	98,00	100,00	108,00
	DI	%	95,00	94,00	97,00	81,00	98,00	85,00
	DZ	N	12,75	19,62	11,77	25,58	24,53	28,45
	DT	s	40	39	40	45	46	56
	FR	%	0,08	0,18	0,2	0,26	0,23	0,20
F 1b	\bar{p}	g	0,1603	0,1728	0,1737	0,1747	0,1652	0,1743
	CVP	%	2,9	2,2	2,0	4,8	4,0	2,6
	DZ	N	27,47	42,18	32,37	27,47	20,6	23,54
	DT	s	47	48	67	44	47	32
	FR	%	0,12	0,11	0,11	0,09	0,09	0,08

TAB. XXV - Efeito da temperatura (60°C) em função do tempo, sobre algumas características dos comprimidos F 1bD e F 1b.

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1126	0,1127	0,1135	0,1115	0,1077	0,1130
	CVP	%	3,5	3,2	2,6	2,7	3,7	1,9
	DS	%	100,30	99,00	104,00	97,00	101,00	103,00
	DI	%	79,00	90,00	78,00	74,00	77,00	75,00
	DZ	N	18,64	14,72	15,96	16,68	16,68	15,96
	DT	s	45	40	46	54	56	56
	FR	%	0,20	0,28	0,2	0,19	0,18	0,2
F 1b	\bar{p}	g	0,1765	0,1701	0,1720	0,1708	0,1709	0,1663
	CVP	%	3,4	5,0	3,4	2,8	3,2	4,2
	DZ	N	24,53	14,72	16,68	13,73	12,75	10,79
	DT	s	39	49	65	46	40	40
	FR	%	0,12	0,12	0,1	0,16	0,18	0,18

TAB. XXVI - Efeito da temperatura (70°C) em função do tempo, sobre algumas características dos comprimidos F 1bD e F 1b.

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1095	0,1149	0,1132	0,1107	0,1130	0,1113
	CVP	%	1,3	2,4	1,9	2,2	3,3	2,1
	DS	%	101,00	100,00	104,00	100,00	92,00	91,00
	DI	%	75,00	77,00	77,00	77,00	77,00	73,00
	DZ	N	16,19	12,75	16,68	17,65	14,71	12,75
	DT	s	57	52	62	55	52	53
	FR	%	0,13	0,18	0,1	0,15	0,20	0,25
F 1b	\bar{p}	g	0,1636	0,1569	0,1559	0,1553	*	*
	CVP	%	1,1	3,0	1,7	1,8	*	*
	DZ	N	18,64	16,68	17,65	16,68	*	*
	DT	s	120	60	47	65	*	*
	FR	%	0,2	0,24	0,2	0,19	*	*

* teste prejudicado

3.5.2 - Estabilidade frente a umidade

Os comprimidos em estudos (F 1bD e F 1b) foram submetidos aos seguintes ensaios:

- .peso médio (\bar{p}),
- .coeficiente de variação de peso (CVP),
- .doseamento (DS),
- .digoxina liberada em 120 min (DI),
- .dureza (DZ),
- .tempo de desintegração (DT) e
- .friabilidade (FR).

TAB.XXVII - Efeito da umidade relativa ambiental de 60%, em função do tempo sobre em algumas características dos comprimidos (F 1bD e F 1b).

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1141	0,1148	0,1140	0,1135	0,1140	0,1130
	CVP	%	1,8	2,3	1,7	1,8	1,6	2,1
	DS	%	101,0	101,0	103,0	100,0	104,0	100,0
	DI	%	86,0	83,0	83,0	84,0	80,0	80,0
	DZ	N	23,54	17,66	28,45	19,62	23,54	17,66
	DT	s	48	48	47	49	36	45
	FR	%	0,11	0,10	0,15	0,12	0,15	0,19
F 1b	\bar{p}	g	0,1775	0,1743	0,2103	0,1842	0,1801	0,1822
	CVP	%	2,8	3,7	2,3	1,5	3,0	1,6
	DZ	N	21,58	27,47	41,20	35,32	17,66	29,43
	DT	s	41	35,2	37	53	40	40
	FR	%	0,05	0,04	0,06	0,07	0,06	0,06

TAB. XXVIII - Efeito da umidade relativa ambiental de 90% em função do tempo sobre em algumas características dos comprimidos (F 1bD e F 1b).

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F 1bD	\bar{p}	g	0,1174	0,1184	0,1187	0,1191	0,1212	0,1179
	CVP	%	1,3	1,1	0,7	1,3	1,2	1,5
	DS	%	99,0	97,0	99,6	96,0	98,0	97,0
	DI	%	84,0	85,0	83,0	74,0	74,0	74,0
	DZ	N	20,60	17,66	17,66	11,77	9,81	17,66
	DT	s	60	51	57	52	80	3600
	FR	%	0,12	0,12	0,13	0,16	0,18	0,16
F 1b	\bar{p}	g	0,1718	0,1776	0,2209	*	*	*
	CVP	%	2,9	3,0	2,3	*	*	*
	DZ	N	20,40	15,70	24,52	*	*	*
	DT	s	75	24,2	19	*	*	*
	FR	%	0,10	0,06	0,07	*	*	*

* Teste prejudicado.

3.5.3 - Efeito da luz simulada

Os comprimidos em estudo (F lbD e F lb) foram submetidos a ação da luz simulada, determinando-se as seguintes características:

- .peso médio (\bar{p}),
- .coeficiente de variação de peso (CVP),
- .doseamento (DS),
- .digoxina liberada em 120 min (DI),
- .dureza (DZ),
- .tempo de desintegração (DT) e
- .friabilidade (FR).

TAB. XXIX - Ação da luz simulada sobre algumas características dos comprimidos (F lbD e F lb) em função do tempo.

COMPRIMIDOS CARACT.			TEMPO (d)					
			3	7	14	28	42	56
F lbD	\bar{p}	g	0,1154	0,1148	0,1135	0,1125	0,1116	0,1123
	CVP	%	1,7	1,1	1,6	1,3	3,0	1,4
	DS	%	95,40	95,40	100,4	83,00	97,0	84,0
	DI	%	95,3	80,3	83,0	81,0	76,0	74,0
	DZ	N	26,49	23,54	24,53	25,51	24,53	22,56
	DT	s	34	32	31	43	57	26
	FR	%	0,08	0,07	0,1	0,09	0,09	0,07
F lb	\bar{p}	g	0,1630	0,1645	0,1630	0,1682	0,1647	0,1633
	CVP	%	3,4	1,7	3,0	3,1	3,4	1,4
	DZ	N	42,18	27,47	34,33	30,41	20,60	24,53
	DT	s	29	25	36	53	53	30
	FR	%	0,01	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07

3.5.4 - Efeito de fatores externos sobre a liberação da digoxina em F lbD.

TAB. XXX - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 25°C (liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	58,0%	49,4%	34,7%	51,4%	37,6%	43,4%
30	22,3(80,3)	24,0%(73,4)	27,1%(61,8)	22,3%(73,7)	25,0%(62,6)	24,0%(67,4)
45	6,0%(86,3)	6,1%(79,5)	6,8%(68,6)	6,5%(80,2)	6,8%(69,4)	6,1%(73,5)
60	5,4%(91,7)	5,6%(85,1)	6,6%(75,2)	5,8%(86,0)	6,0%(75,4)	3,2%(76,7)
75	4,8%(96,5)	4,6%(89,7)	4,1%(79,3)	4,3%(90,3)	3,5%(78,9)	2,3%(79,0)
90	3,6%(100,1)	3,5%(93,2)	3,0%(82,3)	3,2%(93,5)	3,2%(82,1)	1,9%(80,9)
105	1,5%(101,6)	2,2%(95,4)	2,1%(84,4)	2,6%(96,1)	2,6%(84,7)	1,2%(82,1)
120	1,2%(102,8)	1,8%(97,2)	1,6%(86,0)	2,0%(98,1)	1,3%(86,0)	1,0%(83,1)

TAB. XXXI - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 50°C (liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	31,0%	31,0%	31,0%	29,2%	22,0%	26,4%
30	19,0%(50,0)	19,0%(50,0)	19,0%(50,0)	16,5%(45,7)	19,0%(41,0)	14,5%(40,9)
45	14,7%(64,7)	15,4%(65,4)	15,5%(65,5)	10,3%(56,0)	17,1%(58,1)	12,4%(53,3)
60	11,3%(76,0)	12,1%(77,5)	12,2%(77,7)	7,0%(63,0)	13,4%(71,5)	5,6%(58,9)
75	7,3%(83,3)	6,8%(84,3)	6,8%(84,5)	5,7%(68,7)	8,3%(79,8)	12,0%(70,9)
90	4,5%(87,8)	4,3%(88,6)	4,6%(89,1)	4,4%(73,1)	5,2%(85,0)	4,5%(75,4)
105	4,2%(92,0)	4,1%(92,7)	4,4%(93,5)	4,1%(77,2)	5,0%(90,0)	4,8%(80,2)
120	2,8%(94,8)	1,7%(94,4)	3,1%(96,6)	3,8%(81,0)	4,7%(94,7)	4,3%(84,5)

TAB. XXXII - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 60°C
(liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	22,0%	28,0%	21,4%	28,0%	23,2%	22,3%
30	15,4%(37,4)	20,3%(48,3)	15,0%(36,0)	15,2%(43,2)	17,5%(40,7)	21,0%(43,0)
45	8,1%(45,5)	14,4%(62,7)	10,9%(46,9)	11,2%(54,4)	13,1%(53,8)	9,3%(52,3)
60	8,1%(53,6)	7,4%(70,1)	13,0%(59,9)	5,2%(59,6)	8,3%(62,1)	5,9%(58,2)
75	8,0%(61,6)	6,4%(76,5)	4,6%(64,5)	4,5%(64,1)	5,0%(67,1)	3,9%(62,1)
90	7,2%(68,8)	5,4%(81,9)	5,6%(70,1)	3,8%(67,9)	3,8%(70,9)	4,9%(67,0)
105	4,4%(73,2)	3,6%(85,5)	4,7%(74,8)	3,5%(71,4)	3,3%(74,2)	3,9%(70,9)
120	5,8%(79,0)	5,0%(90,5)	3,7%(78,5)	2,8%(74,2)	2,8%(77,0)	3,5%(74,4)

TAB. XXXIII - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 70°C
(liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	27,0%	20,8%	21,0%	20,6%	15,6%	12,8%
30	12,3%(39,3)	14,8%(35,6)	15,6%(36,6)	15,7%(36,3)	14,0%(29,6)	15,0%(27,8)
45	12,3%(51,6)	13,3%(48,9)	12,5%(49,1)	12,6%(48,9)	11,1%(40,7)	12,8%(40,6)
60	6,3%(57,9)	7,3%(56,2)	8,5%(57,6)	8,6%(57,5)	10,6%(51,3)	8,3%(48,9)
75	5,7%(63,6)	6,9%(63,1)	6,9%(64,5)	6,9%(64,4)	7,8%(59,1)	6,4%(55,3)
90	4,2%(67,8)	5,8%(68,9)	5,0%(69,5)	5,0%(69,4)	7,3%(66,4)	6,9%(62,2)
105	3,7%(71,5)	4,2%(73,1)	3,8%(73,3)	3,8%(73,2)	5,8%(72,0)	5,8%(68,0)
120	3,5%(75,0)	3,8%(76,9)	3,8%(77,1)	3,7%(76,9)	4,8%(76,8)	4,8%(72,8)

TAB. XXXIV - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 60% de U. R. (liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	31,0%	23,3%	22,0%	28,0%	29,0%	38,6%
30	11,1%(42,1)	11,2%(34,5)	14,0%(36,0)	12,0%(40,0)	21,0%(50,0)	13,7%(52,3)
45	11,3%(53,4)	11,6%(46,1)	13,0%(49,0)	11,3%(51,3)	9,6%(59,6)	8,1%(60,4)
60	8,5%(61,9)	9,5%(55,6)	9,5%(58,5)	5,9%(57,2)	6,4%(66,0)	5,9%(66,3)
75	9,0%(70,9)	8,1%(63,7)	6,6%(65,1)	6,4%(63,6)	4,8%(70,8)	4,2%(70,5)
90	5,8%(76,7)	7,0%(70,7)	6,4%(71,5)	5,7%(69,3)	3,4%(74,2)	3,6%(74,1)
105	4,8%(81,5)	6,3%(77,0)	6,0%(77,5)	6,7%(76,0)	3,0%(77,2)	3,3%(77,4)
120	4,7%(86,2)	6,1%(83,1)	5,6%(83,1)	8,5%(84,5)	3,0%(80,2)	2,6%(80,0)

TAB. XXXV - Liberação de digoxina em comprimidos armazenados a 90% de U. R. (liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	28,0%	22,0%	15,0%	21,0%	31,0%	25,4%
30	22,0%(50,0)	20,5%(42,5)	21,0%(36,0)	15,0%(36,0)	13,7%(44,7)	12,1%(37,5)
45	15,0%(65,0)	18,1%(60,6)	19,7%(55,7)	11,4%(47,4)	9,3%(54,0)	10,0%(47,5)
60	5,1%(70,1)	6,2%(66,8)	6,8%(62,5)	7,1%(54,5)	6,3%(60,3)	6,6%(54,1)
75	6,6%(76,7)	5,8%(72,6)	5,7%(68,2)	6,2%(60,7)	4,8%(65,1)	6,5%(60,6)
90	3,5%(80,2)	5,2%(77,8)	4,5%(72,7)	5,3%(66,0)	3,7%(68,8)	4,6%(65,2)
105	2,6%(82,8)	3,8%(81,6)	5,6%(78,3)	5,2%(71,2)	2,9%(71,7)	4,9%(70,1)
120	1,8%(84,6)	3,5%(85,1)	4,4%(82,7)	3,2%(74,4)	2,5%(74,2)	4,3%(74,4)

TAB.XXXVI - Liberação de digoxina em comprimidos expostos à luz simulada .
(liberação acumulada).

Tempo (min)	TEMPO DE EXPOSIÇÃO (d)					
	3	7	14	28	42	56
15	22,0%	25,8%	23,6%	27,3%	17,9%	28,4%
30	16,4%(38,4)	12,3%(38,1)	10,8%(34,4)	16,5%(43,8)	13,1%(31,0)	14,9%(43,3)
45	14,6%(53,0)	12,0%(50,1)	11,6%(46,0)	11,4%(55,2)	9,2%(40,2)	6,1%(49,4)
60	11,6%(64,6)	8,2%(58,3)	8,5%(54,5)	7,2%(62,4)	7,8%(48,0)	6,4%(55,8)
75	9,3%(73,9)	6,7%(65,0)	9,9%(64,4)	6,4%(68,8)	7,7%(55,7)	5,7%(61,5)
90	8,3%(82,2)	6,1%(71,1)	8,1%(72,5)	5,5%(74,3)	8,8%(64,5)	4,5%(66,0)
105	7,4%(89,6)	4,4%(75,5)	5,7%(78,2)	3,8%(78,1)	6,6%(71,1)	2,3%(68,3)
120	5,8%(95,4)	4,5%(80,0)	4,7%(82,9)	2,9%(81,0)	4,5%(75,6)	1,7%(70,0)

3.6 - Testes comparativos com especialidades contendo digoxina do mercado farmacêutico nacional.

3.6.1 - Aspecto, dimensões e peso médio.

Descrições dos comprimidos do mercado nacional e do proposto quanto ao aspecto (cor, forma e superfície), dimensões (altura e diâmetro) e peso médio (média aritmética, desvio padrão e coeficiente de variação de peso).

TAB. XXXVII - Análise das características morfológicas externas dos comprimidos do mercado e do proposto

Compr.	Aspecto(cor, forma e superfície)	Dimensões	
		alt. (mm)	diâm. (mm)
A	branco, lenticular, c/vinco	3	6
B	branco, lenticular, s/vinco	2,9	7
C	branco, lenticular, c/vinco	2,5	7
D	branco, lenticular, s/vinco	3,4	7
E	amarelo, lenticular, s/vinco	3,5	6
F lbd	branco, face plana, s/vinco	2,9	6

TAB. XXXVIII - Determinação do peso médio dos comprimidos do mercado e proposto F lbd.

Comprimidos	Peso Médio (g)	$s^+ \cdot 10^{-2}$	CVP %
A	0,0744	0,43	5,90
B	0,1417	0,63	4,50
C	0,1170	0,26	2,30
D	0,1505	0,42	2,80
E	0,1049	0,43	4,20
F lbd	0,1131	0,10	0,88

3.6.2 - Dureza, friabilidade, doseamento e tempo de desintegração.

TAB. XXXIX - Resultado dos testes de dureza (DZ), friabilidade (FR), doseamento (DS) e tempo de desintegração (DT) dos comprimidos do mercado nacional e do proposto F lbd.

Comprimidos	DZ N	FR %	DS %	DT s
A	25,506	0,10	102,00	155
B	47,088	0,10	95,00	540
C	53,661	0,20	91,00	155
D	118,211	0,01	100,00	215
E	17,886	0,20	102,00	35
F lbd	18,50	0,125	99,20	45

3.6.3 - Velocidade de dissolução

3.6.3.1 - Aparelho célula de fluxo

O teste de velocidade de dissolução, realizado no aparelho de célula de fluxo com os comprimidos existentes no mercado nacional e os comprimidos de formulação proposta, apresentaram os seguintes valores, que representam a média de duas determinações.

TAB. XL - Percentagem de liberação da digoxina do comprimido proposto e dos de diferentes laboratórios através do aparelho célula de fluxo.

Tempo (min)	% DE DIGOXINA LIBERADA					
	A	B	C	D	E	F1bd
15	55,0	6,2	55,0	16,0	41,0	58,3
30	12,0	4,4	17,0	21,0	20,0	12,3
45	4,4	5,9	10,4	20,0	14,0	8,4
60	6,9	5,2	3,96	12,4	11,9	6,7
75	1,6	2,5	3,1	1,4	7,5	4,9
90	10,8	2,4	4,8	6,9	4,6	3,7
105	0,64	2,1	2,6	4,8	4,8	2,7
120	2,3	2,3	1,2	3,7	2,5	2,5

TAB. XLI - Liberação acumulada de digoxina dos comprimidos em análise através do aparelho de célula de fluxo.

Tempo (min)	% DE DIGOXINA LIBERADA					
	A	B	C	D	E	FlbD
15	55,0	6,2	55,0	16,0	41,0	58,3
30	67,0	10,6	72,0	37,0	61,0	70,6
45	71,4	16,5	82,4	57,0	75,0	79,0
60	78,3	21,7	86,4	69,4	86,9	85,7
75	79,9	24,2	89,5	83,4	94,4	90,6
90	90,7	26,6	94,3	90,3	99,0	94,3
105	91,4	28,7	96,8	95,1	103,8	97,0
120	93,6	31,0	98,1	98,8	106,3	99,5

3.6.3.2 - Aparelho Resomat

O teste de cedência foi realizado para os comprimidos fabricados em diferentes laboratórios, em número de cinco, designados por A, B, C, D e E, e os comprimidos de formulação proposta (F lbD). Os resultados são indicados na Tabela XLII.

TAB. XLII - Percentagem de liberação do princípio ativo no aparelho RESOMAT.

Tempo (min)	% DE DIGOXINA LIBERADA					
	A	B	C	D	E	FlbD
30	20,0	10,4	24,0	13,9	19,5	16,5
60	29,0	12,1	38,0	24,3	22,7	29,0
90	42,0	13,2	53,0	43,3	33,2	48,0
120	48,4	14,3	63,0	54,0	43,7	59,0
150	55,0	15,4	69,0	60,1	52,3	67,0
180	63,3	22,1	81,0	74,0	59,2	78,0

IV - DISCUSSÃO

4.1 - Ensaio de identificação da digoxina

Para a identificação da digoxina empregada na preparação do granulado e comprimido em estudo, realizaram-se os ensaios preconizados pela Farm. Bras. III.(32).

Os reagentes utilizados na identificação são os mesmos incluídos em vários métodos de doseamento químico da digoxina (40).

No ensaio A utilizou-se a reação de Kedde. A substância em análise, desenvolveu uma coloração violeta caracterizando a presença do anel butenolídico.

A formação de um anel inicial no ensaio B de coloração marrom, na interfase dos dois líquidos é resultante da oxidação da genina pelo ácido sulfúrico. A camada superior tomou uma coloração inicialmente verde que passou a azul, devido a reação da digitoxose com o cloreto férrico. Assim a reação de Keller Killiani é capaz de identificar tanto a digitoxose como a digoxigenina.

Já no ensaio C, observou-se o desenvolvimento de uma coloração vermelha intensa e persistente. Este teste que utiliza a reação de Pesez, é específico para a digitoxose (40).

4.2 - Determinação quantitativa da digoxina

4.2.1 - Digoxina como substância isolada

Para a verificação do método de doseamento mais apropriado foram empregadas as reações de Keller Killiani e a do xantidrol com a digoxina padrão.

A análise da reprodutibilidade de ambos os métodos, mostrou que a reação do xantidrol é mais reprodutível do que a do Keller Killiani (v.tab.V).

Os valores dos coeficientes de variação calculados, diferem sensivelmente entre si. A diferença no conteúdo deve ser devido aos métodos empregados, sendo que a maior discrepância de dados apresentado pelo método Keller Killiani, deve advir de uma maior probabilidade de erro durante a realização técnica.

Considerando o tempo de execução dos métodos em análise, constatou-se que o método de Keller Killiani, exige maior tempo para a obtenção dos resultados.

A estabilidade do produto da reação com xantidrol foi observada durante um espaço de tempo de 60 min. A absorbância da solução permaneceu constante neste período, notando-se somente, uma redução de seu valor na ordem de 1,1% após 45 min, chegando a um máximo de 2,2% ao findar 1h (fig.8). Logo, é possível considerar a reação como estável dentro do tempo necessário para a execução do doseamento.

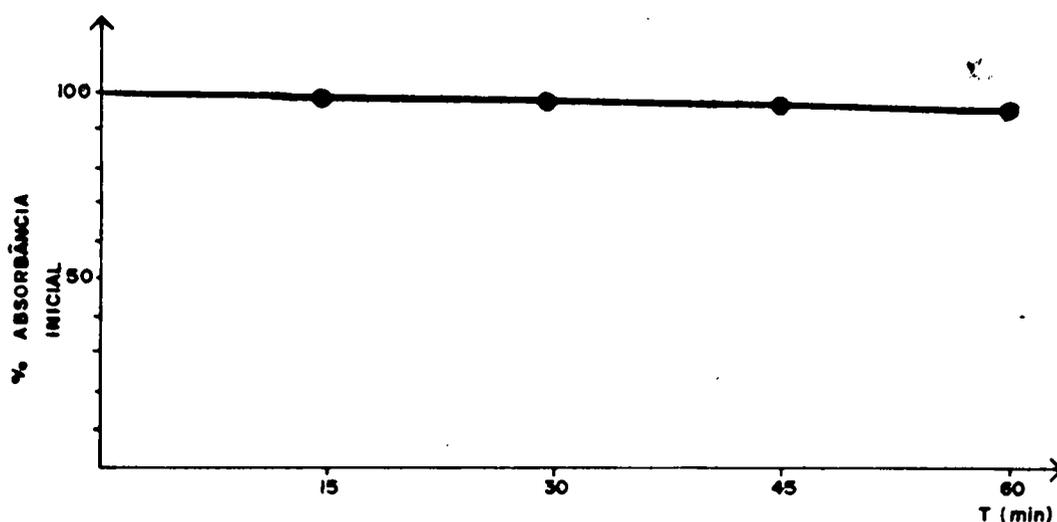


Fig. 8 - Alteração do valor da absorbância do produto da reação do xantidrol em função do tempo de repouso (leitura a 530 nm).

Na determinação da curva padrão, utilizando-se o método de xantidrol, notou-se uma proporcionalidade entre a concentração de digoxina e a extinção das soluções, numa faixa compreendida entre 3,1 ng - 125 ng de digoxina (fig.9).

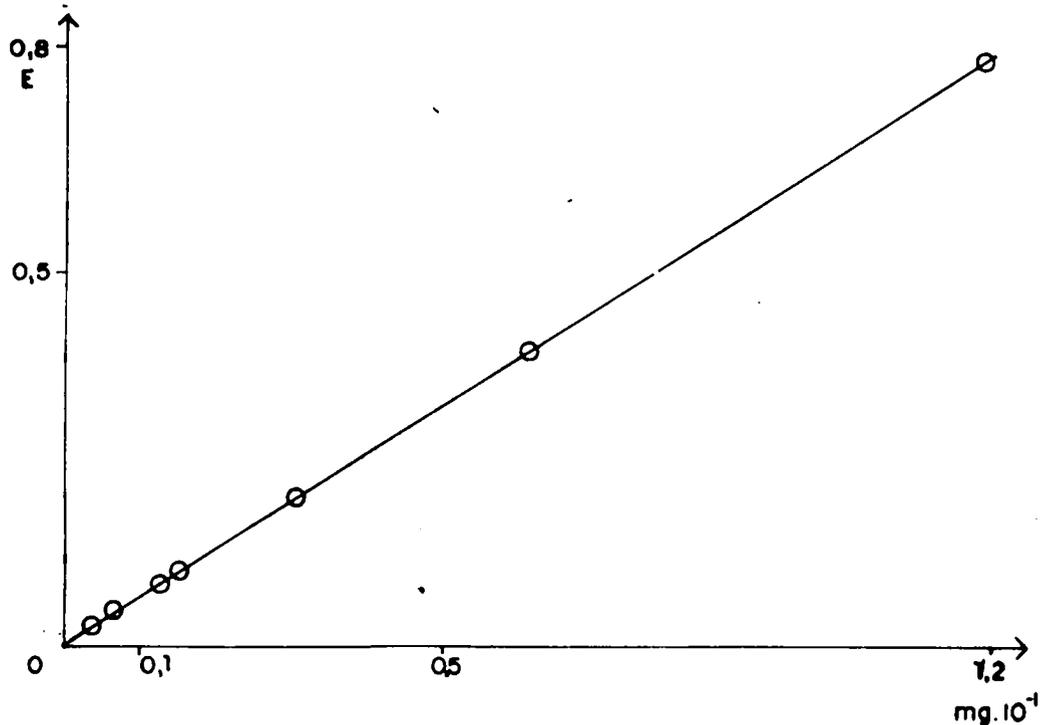


Fig. 9 - Curva padrão da digoxina determinada pelo método de xantidrol

Na análise de correlação dos dados da curva padrão foi verificada uma intensidade muito forte, estatisticamente significativa ($P = 99,5\%$). Os dados fornecidos pela curva padrão, permitem observar que através do método xantidrol é possível diferenciar entre incrementos de concentração da digoxina na ordem de 2,5 ng o que nos informa da sensibilidade do método.

Estas observações levam a aceitar o método de xantidrol, como um método altamente reprodutível e sensível para a determinação quantitativa da digoxina.

Utilizando-se ambos os métodos para o doseamento da digoxina empregada na formulação, verificou-se que a reação

de xantidrol, apresentou resultados mais altos do que a de Keller Killiani encontrando-se o mesmo dentro da faixa de limites de concentrações segundo a Farm.Bras.III, na qual, a substância deve conter, no mínimo 97,0% e, no máximo 103,0%. Os valores obtidos diferem estatisticamente entre si (veja 3.2.1.3), levando a crer que a diferença observada esteja ligada ao método de doseamento e não a concentração de digoxina nas amostras testadas.

4.2.2 - Digoxina contida em fórmulas farmacêuticas

Com a finalidade de testar qual das duas técnicas de doseamento acima descritas, que mais se adapta a quantificação da digoxina quando na presença de adjuvantes de formulações farmacêuticas, submeteu-se ao doseamento, comprimidos de digoxina contendo: amido, lactose, talco e estearato de magnésio. Constatou-se que a reação com xantidrol apresentou uma concentração superior em digoxina, estando dentro dos limites de tolerância para comprimidos preconizados pelos códigos oficiais (9,75). Novamente o tratamento estatístico dos dados nos indica que a diferença altamente significativa observada ($P = 99,5\%$) é devido aos métodos empregados e não a variações de concentração do princípio ativo nos comprimidos doseados.

Interessante notar que tanto no doseamento da digoxina seja como substância isolada ou quando contida em comprimidos, os valores calculados para a reação de Keller Killiani foram inferiores aos resultantes da reação de xantidrol.

4.2.2.1 - Granulado

O doseamento da concentração de digoxina no granulado, foi realizado através do método de xantidrol, servindo como base para o cálculo do peso do comprimido a ser considerado na fase de compressão. Através destes resultados

calculou-se que 0,1102 g da massa granular continha 0,25 mg do princípio ativo.

O resultado do doseamento do princípio ativo no granulado F lbD, pelo método de xantidrol, está dentro da faixa de 90,0% e, 110,0% da quantidade declarada.

4.2.2.2 - Comprimidos

O resultado do doseamento dos comprimidos de digoxina F lbD pelo método de xantidrol apresentou um valor médio de 99,30% ($\pm 2,60\%$), encontrando-se dentro das especificações das farmacopéias que permitem uma variação entre 90,0 - 110,0% (9,75).

Um dos ensaios preconizados nos modernos compêndios oficiais para formas farmacêuticas compartimentadas, isto é, que contenham em si a dose individual, é o da uniformidade de conteúdo (*content uniformity*). (9,75). Este teste é de grande importância, especialmente para fármacos contidos em baixa dosagem, pois indica o grau de homogeneidade do sistema heterogêneo multifásico (comprimido) e a adequação da tecnologia de compressão empregada.

Os resultados do doseamento isolado de 10 comprimidos estão representados graficamente na fig. 10.

O desvio observado para um valor médio de 100% é estatisticamente não significativo, o que leva a crer que sua ocorrência seja devida a variações próprias ao método de quantificação.

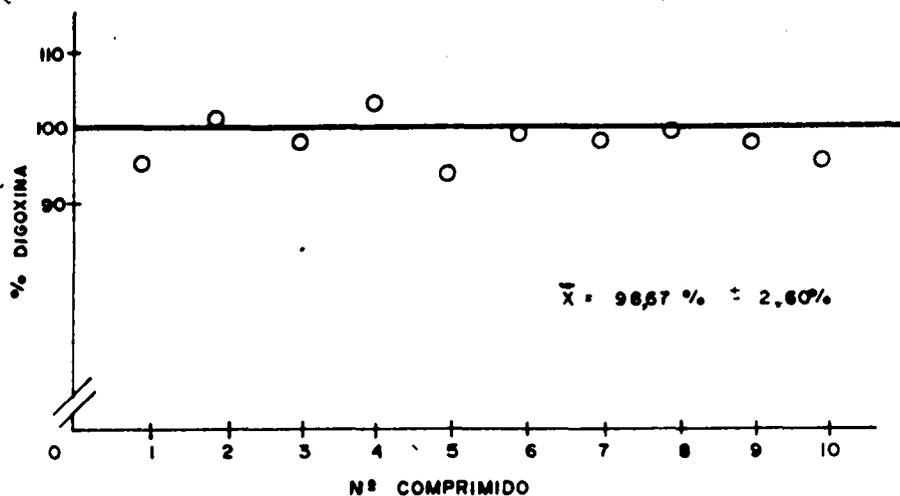


Fig.10 - Ensaio da uniformidade do conteúdo de digoxina nos comprimidos FlbD

Todos os valores encontrados apresentam-se dentro da faixa permitido pelas farmacopéias (9,75).

Nenhuma das doses unitárias de digoxina é superior ou inferior a 5% do valor médio resultante do ensaio.

4.3 - Análise dos granulados

4.3.1 - Os resultados da análise granulométrica dos granulados Fla, Flb e F2a encontram-se representados nos histogramas das figs. 11 a 13.

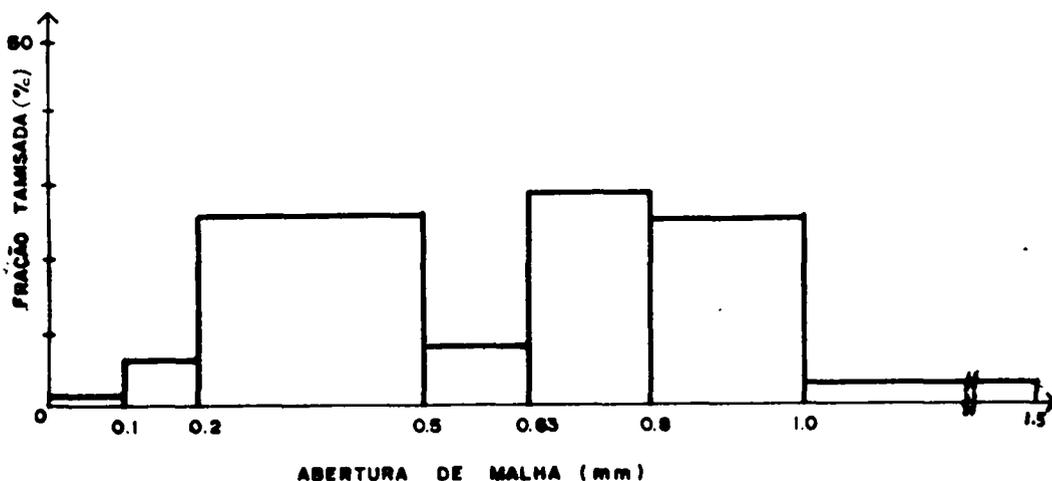


Fig. 11 - Distribuição granulométrica do granulado Fla

O granulado F la apresenta uma distribuição granulométrica muito irregular (fig.11), notando-se uma grande concentração das frações 0,2-0,5; 0,63-0,8 e 0,8-1,0mm, sendo que estas duas últimas perfazem 54,4% do granulado. O grande percentual de grânulos com dimensão superior a abertura de 0,8 mm, malha utilizada na operação de granulação, leva a supor que houve uma aglomeração dos grânulos originais, produzindo o aparecimento de partículas de maior tamanho, por ocasião da secagem. Isto poderia ser explicado, pela presença da pasta de amido como aglomerante nesta formulação. Este meio de agregação caracteriza-se pelo seu alto poder de adesão, o que poderia favorecer o arrastamento das partículas circundantes e, pela secagem, à formação de pontes materiais resistentes, com conseqüente aumento da dimensão dos granulados. Este fato pode também ser favorecido pela metodologia de granulação empregada, que consiste na tamisação da massa úmida de pós por agitação. A baixa concentração em pós finos de diâmetro inferior a 0,2mm (cerca de 6,6%), auxilia na aceitação destas suposições.

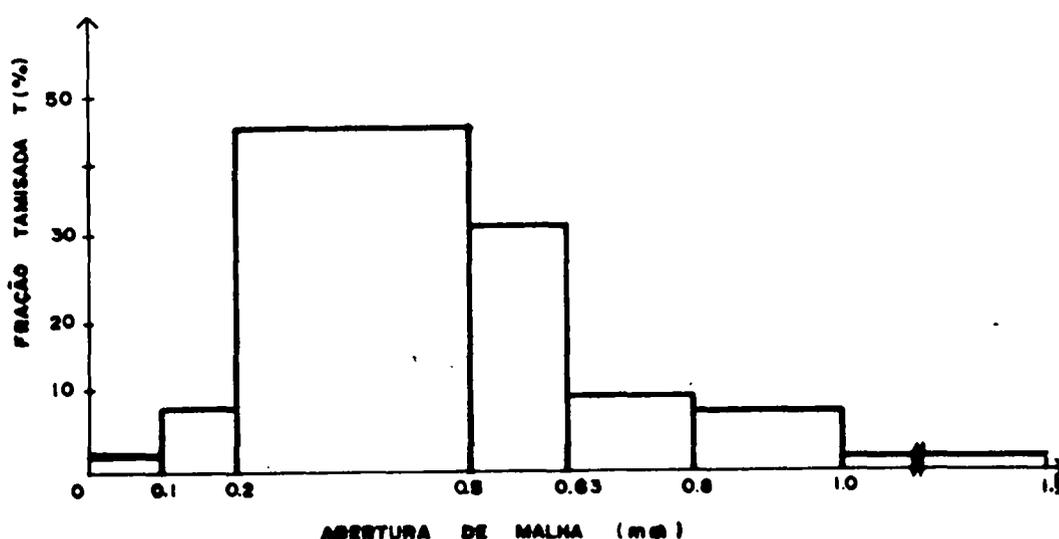


Fig. 12 - Distribuição granulométrica do granulado Flb.

No granulado Flb, onde não foi utilizado a pasta de a mido como agente de aglomeração, mas sim água, foi encontra da uma distribuição mais homogênea das diversas classes gra nulométricas, seguindo de próximo a distribuição normal (fig. 12). A fração superior a 0,8mm não chega a representar 1% do peso do granulado e a fração de pós finos, inferior a 0,2mm alcança uma concentração de 10%. O intervalo da classe gra nulométrica 0,2-0,5mm é o que se apresenta em maior percen tagem.

Estes dados fortalecem a aceitação da hipótese lança da anteriormente, de que a adição de pasta de amido pode le var a um crescimento particular na massa granular, causando uma distribuição disforme em direção às partículas de maior diâmetro.

A representação da distribuição granulométrica, sob a forma de histograma, não permite reconhecer a composição in terna da fração 0,2-0,5mm.

O histograma do granulado F2b (fig. 13), por sua vez aproxima-se da distribuição granulométrica do produto inter mediário Flb. Também aqui nota-se uma maior concentração na fração 0,2-0,5mm (34,3%), a presença de pós grossos (tenuidade superior a 0,8mm) com 5,6%, é mais elevada a apresenta da por Flb.

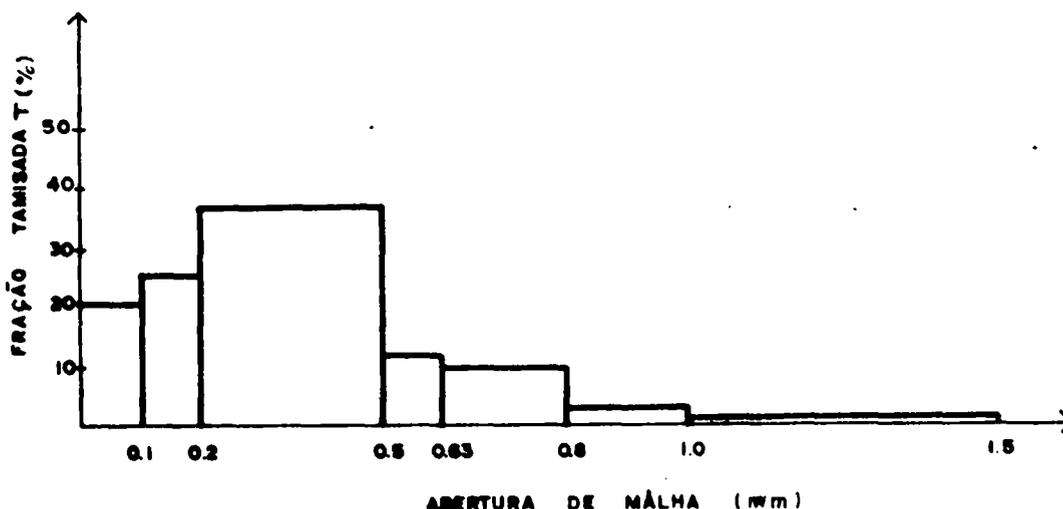


Fig.13 - Distribuição granulométrica do granulado F2b

A maior diferença, refere-se a alta concentração em pós finos, já que 36,9% do granulado encontra-se na faixa granulométrica inferior a 0,2mm. Isto pode ser provavelmente devido ao aglutinante usado, a gelatina, que não confere uma resistência de coesão muito alta ao granulado. Este ao ser então submetido à vibração, quando da tamização, pode ter sofrido um efeito de desagregação por atrito e assim originar partículas de pequenas dimensões.

Uma análise comparativa da distribuição granulométrica por tamização dos granulados estudados nos indica o granulado Flb como o tecnologicamente mais apropriado para a obtenção de comprimidos, já que apresenta uma composição homogênea e baixa concentração em classes de tenuidades opostas.

Embora a simples análise granulométrica por tamização nos forneça alguns dados sobre as qualidades dos granulados, quando representada sob a forma de histograma, ela é por demais ampla para caracterizá-la de forma concreta. Para tanto foi empregada a distribuição de ROSIN-RAMMLER-SPERLING-BENNET (RRSB) (51).

As retas RRSB para os granulados Fla, Flb e F2a, estão representados nas figs. 15, 16 e 17.

Os parâmetros de caracterização, calculados graficamente, tais como n (índice de regularidade), d_{50} (diâmetro médio para 50% da fração retida), d_g (diâmetro geométrico médio-RRSB) e α (ângulo de inclinação da reta), encontram-se na tabXLIII.

Tab.XLIII - Parâmetros de caracterização dos granulados Fla, Flb e F2b, segundo a distribuição RRSB.

GRANULADO	PARÂMETROS			
	n	d ₅₀ µm	dg µm	α °
Fla	2,01	450	560	63°33'
Flb	2,23	310	360	65°51'
F2b	1,14	205	280	48°47'

O índice de regularidade n ou o ângulo de inclinação α são indicativos da homogeneidade da matéria particulada.

Deste modo, é possível comprovar através de um só dado, esta qualidade da distribuição granulométrica.

Através da reta RRSB observa-se que o granulado mais homogêneo é o Flb, pois possui os maiores valores para n e α, o qual pode ser ainda caracterizado por apresentar uma dg de 360 µm, ajustando-se dentro da classe de tenuidade de maior concentração. Já a maior heterogeneidade observada por este método é devido ao granulado F2b com um valor de n de 1,14, denotando ainda as menores tenuidades médias (dg de 280 µm).

O granulado Fla possui uma homogeneidade intermediária mas o maior valor para o diâmetro médio.

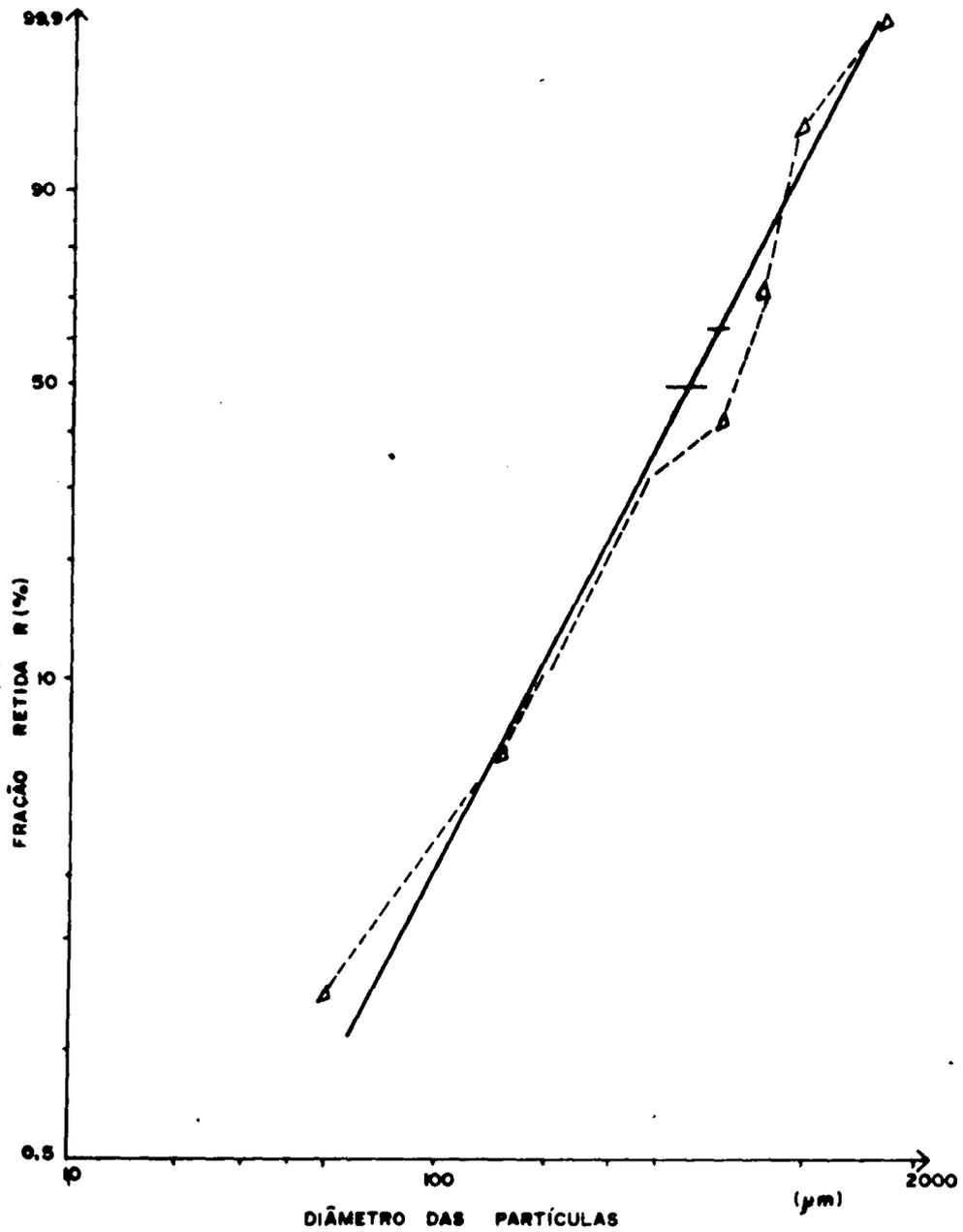


Fig. 15 - Representação da reta RRSB do granulado Fla.

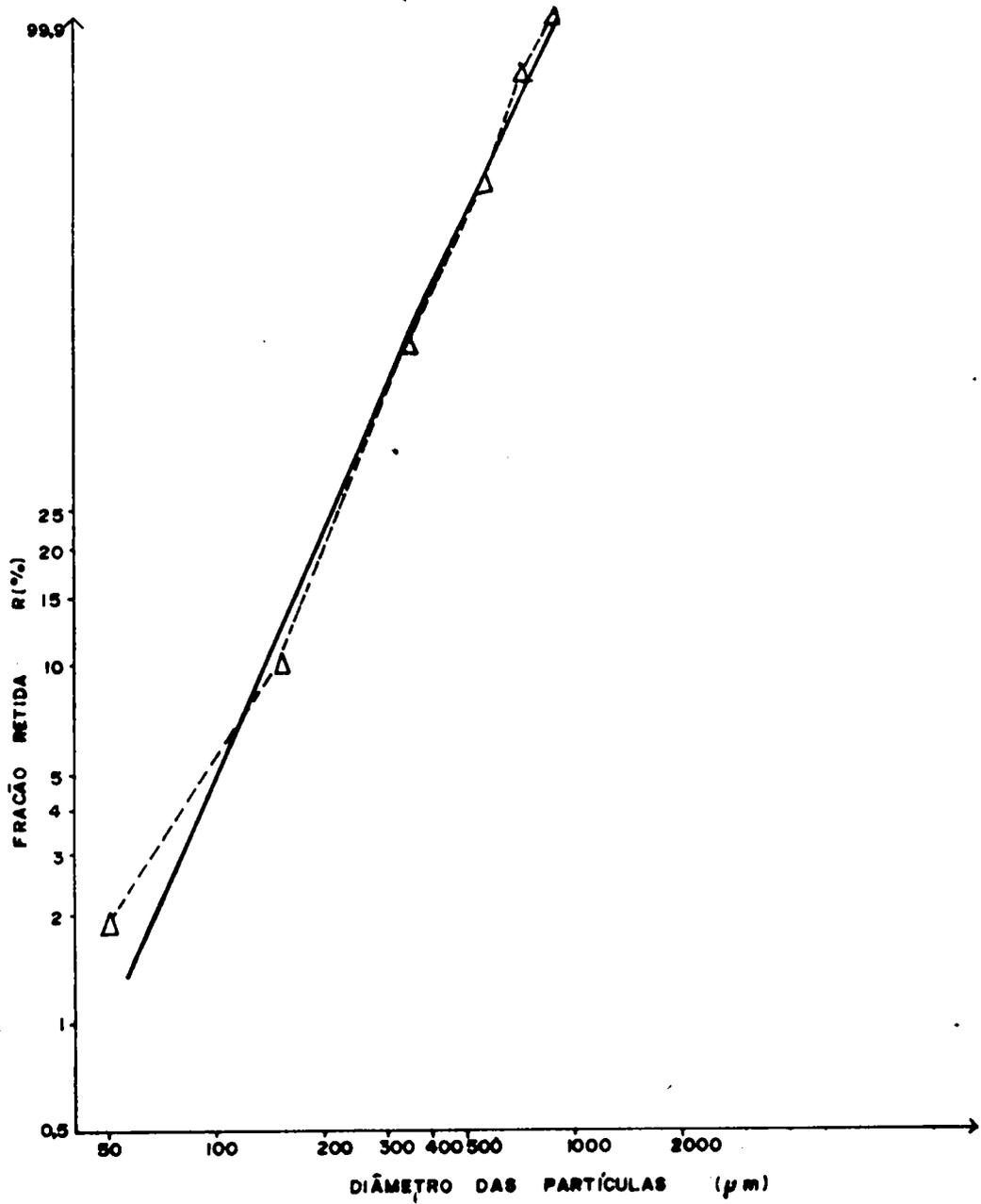


Fig. 16 - Representação da reta RRSB do granulado Flb.

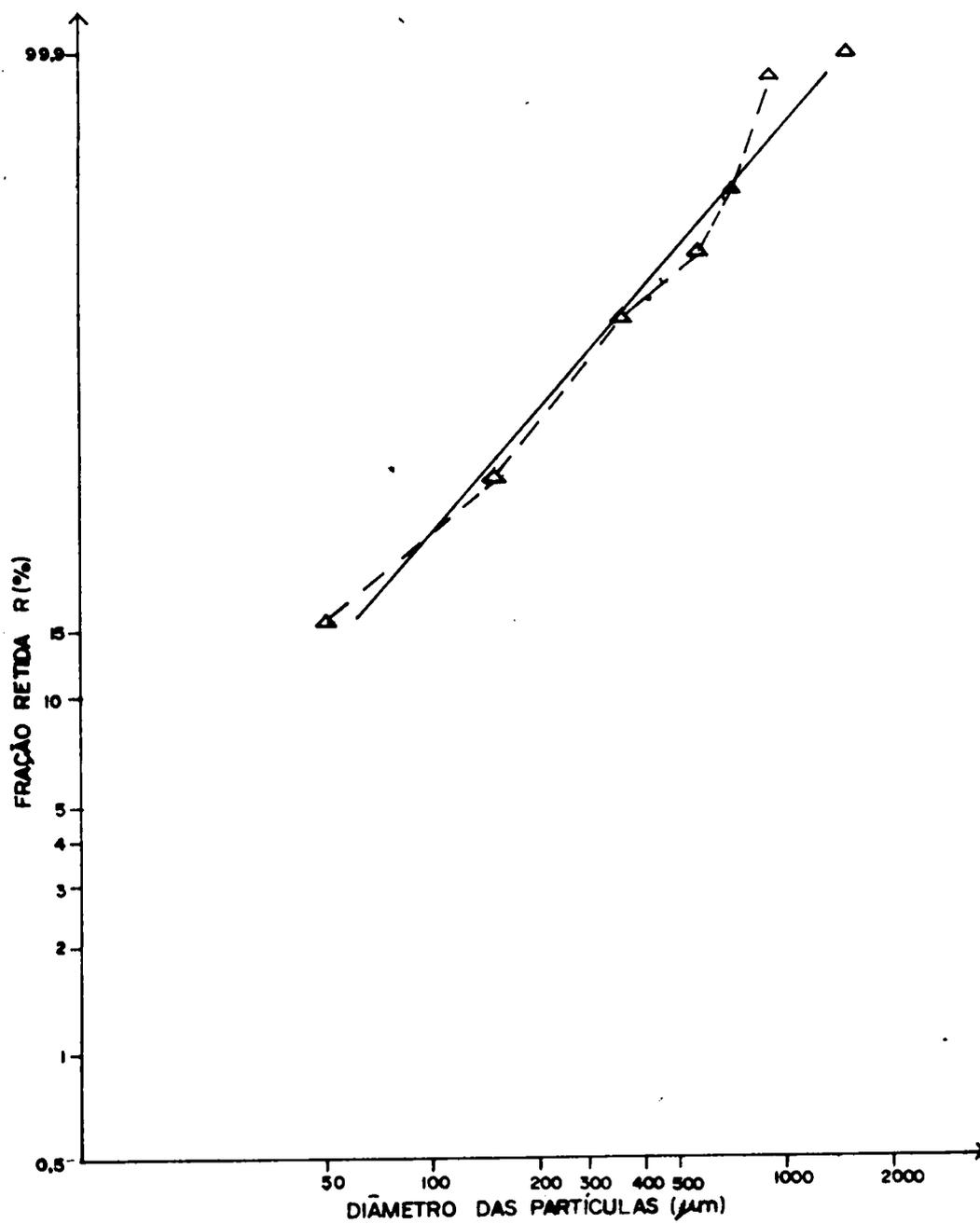


Fig. 17 - Representação da reta RRSB do granulado F2b.

Uma questão aberta foi a da composição provável da fração 0,2-0,5mm do granulado Flb. Segundo VOIGT é possível calcular a concentração de porções não tamizada, por via gráfica, utilizando-se as curvas características de retenção ou de passagem do granulado (80). Estas curvas encontram-se representadas na fig. 18.

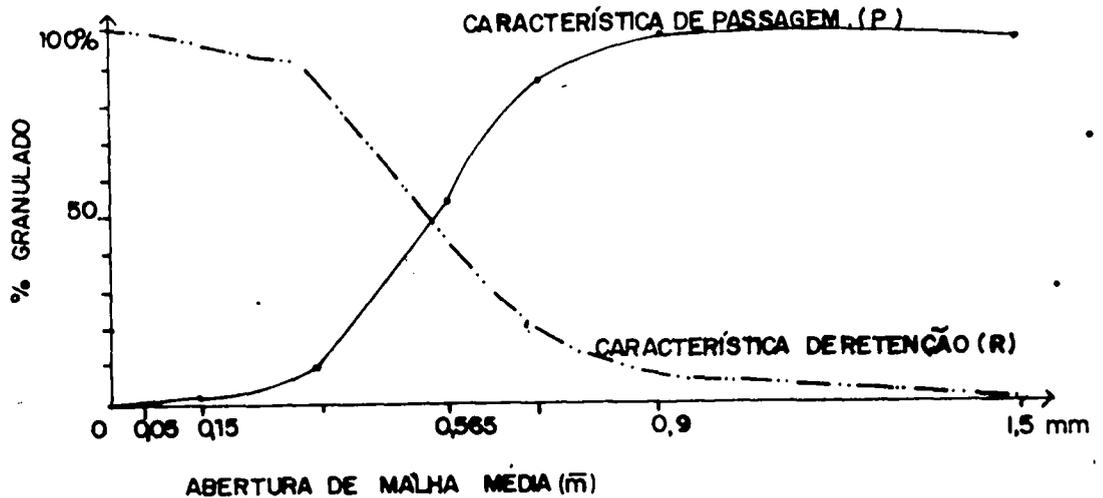


Fig. 18 - Curva das características de retenção (-.-.) e de passagem (-) do granulado Flb.

Empregando-se a curva característica de passagem obtve-se a seguinte distribuição teórica interna para a fração 0,2-0,5mm do granulado Flb (fig. 19).

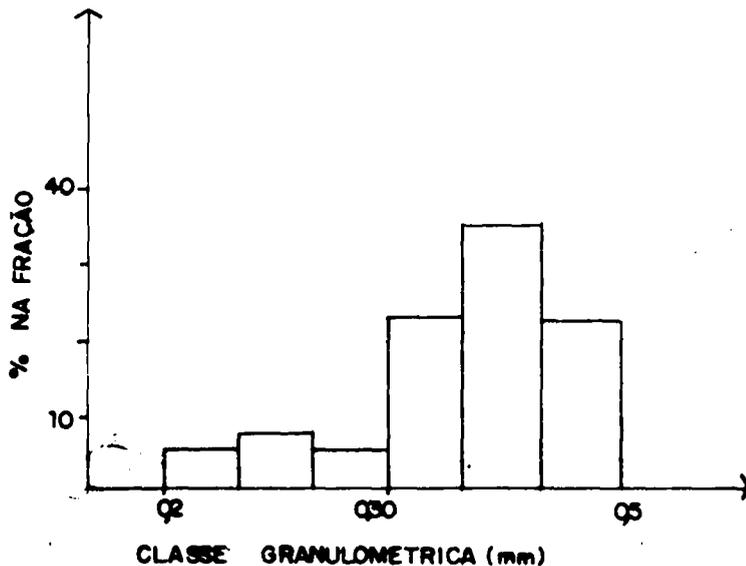


Fig. 19 - Histograma da distribuição interna da fração 0,2-0,5mm do granu Flb.

Através deste histograma é possível reconhecer que, com a elevação da tenuidade há também um aumento da concentração.

Oitenta por cento da fração é constituída por granulos maiores do que 0,35mm.

Este dado vem confirmar a boa característica de Flb, no que diz respeito à baixa concentração em grânulos de menor tenuidade.

Como um dos fatores mais importantes do ponto de vista de tecnologia dos comprimidos, é o da homogeneidade granulométrica, pode-se considerar o granulado Flb como o mais adequado, entre os estudados.

Nos granulados foram ainda determinadas as densidades bruta e de compactação (veja tabela XV). O quociente entre a densidade de compactação (dc) e a densidade bruta (db) nos fornece o Fator de Hausner (FH). O resultado, obtido da equação abaixo, expressa o fator de compressibilidade (C). Da aplicação destes dois fatores aos granulados Fla, Flb e F2b resultaram os dados expostos na tab. XLIV.

$$C = \frac{dc - db}{dc} \cdot 100 \quad (\%)$$

Tab. XLIV- Valores do Fator de Hausner (FH) e Fator de compressibilidade (C%) para os granulados em estudo.

GRANULADO	FH	C (%)
F1a	1,21	17,26
F1b	1,35	26,25
F2b	1,36	26,73

Enquanto que o Fator de Hausner fornece uma indicação da compressibilidade de um sistema particulado e do seu sistema de empacotamento, o fator de compressibilidade permite inferir sobre a capacidade de fluxo.

Seguindo estes dados, o melhor sistema de empacotamento apresentaria o granulado Fla, pois possui menor valor para FH, o que pode ser traduzido, na operação da compressão, num menor esforço da máquina para transpor a fase de compactação até a fase de compressão; a conclusão mais importante porém, é a da melhor ocupação espacial das partículas neste granulado.

Estes resultados tornam possível deduzir que outros fatores, além da tenuidade dos granulados, como, por exemplo, a irregularidade de forma entre os grânulos, influem no processo de empacotamento.

Já a comparação dos fatores de compressibilidade C, calculados, permite classificar a capacidade de fluxo dos granulados. Assim, temos que o granulado Fla apresenta uma boa capacidade de fluxo, seguido pelos granulados Flb e F2b, respectivamente. Esta característica apresentada por Fla deve estar relacionada com o fato de possuir em sua composição granulométrica uma alta concentração de partículas de maior tamanho.

Com a finalidade de caracterizar o comportamento de fluxo dos granulados foram determinados o ângulo de repouso e o tempo de escoamento (v. 3.3.3 e 3.3.5). Aqui foi incluído o granulado contendo digoxina (FlbD).

Quanto as três formulações isentas do princípio ativo,

foram confirmados os dados obtidos quando do cálculo do fator de compressibilidade.

Todos os granulados apresentaram um ângulo de repouso compreendido entre 36° a 42°C , podendo segundo HAUSCHILD, ser considerados de bom comportamento de fluxo (37).

Valores extremos apresentaram os granulados Fla e Flb, com uma diferença de 22% entre si.

A reprodutibilidade do método pode ser observada pela similitude dos coeficientes de variação observados (2,1-2,4%).

O granulado Fla apresentou não somente o menor ângulo de repouso, como também a menor velocidade de escoamento - ($\alpha = 36^{\circ}37'$ e $V = 3,03 \text{ g/s}$, respectivamente). A pior performance mostrou o granulado F2a, do que se pode concluir que a presença mais elevada de pós finos, venha a causar a diminuição das qualidades de fluxo.

A adição de digoxina à formulação de Flb não causou modificações significantes no ângulo de repouso e velocidade de escoamento tendo sido notado uma pequena melhora nos dados destes dois parâmetros para FlbD.

Deve ser advertido que os testes de ângulo de repouso e velocidade de escoamento são mais adequados quando da comparação entre granulados da mesma formulação, porém de características granulométricas diferentes, pois diversos outros fatores além da dimensão de partículas podem influir nestes testes.

Através das análises efetuadas é possível predizer que a presença elevada de pós finos nos granulados (granulados com tenuidade inferior a $0,20\text{mm}$) prejudicam as qualidades

destes produtos intermediários do processamento de comprimidos. O emprego de pasta de amido como aglutinante influenciou negativamente na obtenção destes granulados.

Deste modo deve ser considerado como o granulado mais apropriado aquele que apresenta o menor percentual nas frações de granulometria extrema, denotando assim uma maior estabilidade no ciclo operacional, relativo a sua preparação e seu uso subsequente. Esta maior estabilidade tecnológica é conferida ao granulado Flb.

4.4 - Teste de estabilidade

Na avaliação da estabilidade foi considerada a ação da temperatura, umidade e luz simulada sobre os comprimidos Flb e FlbD, por um período de tempo de 56 dias. Em cada circunstância empregada ensaiou-se certos parâmetros de qualidade das formas farmacêuticas, tais como: peso médio (\bar{p}), dureza (DR), friabilidade (FR), tempo de desintegração (DT), velocidade de dissolução (DI) e o conteúdo do princípio ativo (DS).

Com estes ensaios procurou-se medir a extensão dos efeitos de fatores externos sobre a estabilidade da digoxina na forma farmacêutica e formulação proposta, o comportamento da própria forma farmacêutica e comparar as formulações que diferenciam-se somente pela presença do princípio ativo.

Os resultados destes testes encontram-se representados graficamente a seguir, nas figuras 20 a 28 numericamente nas tabelas XXIII a XXXVI (v. parte experimental).

Notou-se que os comprimidos Flb no teste de estabilidade de frente à temperatura de 70°C a partir do 42º dia de exposição apresentaram-se com uma coloração pardacenta. É sabido que comprimidos contendo lactose tendem a apresentar coloração, resultante de uma reação de Maillard (51).

Foi observado que os comprimidos FlbD, durante o ensaio, não sofreram qualquer alteração quanto ao seu aspecto externo, sugerindo uma possível ação de proteção da digoxina sobre a estabilidade da formulação.

Também frente a umidade os comprimidos placebos comportaram-se diferentemente dos que continham o glicosídeo. Apresentaram num teor de umidade ambiental de 90% no 56º dia de exposição, manchas acinzentadas devido ao crescimento de fungos. Já os comprimidos FlbD mantiveram-se inalterados quanto a sua aparência. A ação de microorganismos sobre a lactose já foi descrita na literatura (51). A digoxina parece pois exercer um efeito estabilizador sobre os demais adjuvantes.

Tanto os comprimidos placebo (Flb) como os contendo digoxina (FlbD) não apresentaram frente as diferentes temperaturas do ensaio variações elevadas de seus pesos médios. O tempo de exposição também não causou alterações significativas (figs. 20 e 21). As flutuações dos valores do peso médio não foram maiores do que as prescritas pelos códigos oficiais. Estas diminutas mudanças permitem, no entanto, reconhecer tendências de comportamento dos comprimidos quando submetidos às condições do teste.

As elevações de temperatura exerceram pequena influência sobre FlbD (fig. 20). Foi observada uma tendência em aumentar o valor do peso médio no terceiro dia de exposição para os comprimidos armazenados a 50°C e a 60°C. Já na temperatura mais elevada houve uma diminuição deste parâmetro no mesmo espaço de tempo, o que pode ser considerado como uma adaptação da forma farmacêutica ao meio.

As temperaturas de 50°C e 60°C agiram com certa semelhança. Ambas causaram um mínimo do parâmetro em análise no quadragésimo segundo dia. A temperatura de 70°C os valores variaram constantemente.

Foi verificado que o peso médio, ao finalizar o ensaio, encontrava-se algo mais elevado do que no início do mesmo.

Embora as variações desta característica sejam reduzidas é, no entanto, possível reconhecer que as condições ambientais podem causar modificações na forma farmacêutica e que estas devem estar relacionadas com fenômenos de adsorção e dessorção de umidade, tentando desta forma um equilíbrio com o meio circundante.

O peso médio do comprimido desprovido de princípio ativo apresenta um comportamento diferente de FlbD quando exposto à ação de diversas temperaturas (fig. 21).

A 25°C esta característica da forma farmacêutica permanece estável durante a primeira metade do teste, alcançando um platô mais elevado nos demais tempos.

O peso médio durante o armazenamento a 50°C e a 60°C encontra-se superior aquele medido a 25°C. O trajeto das curvas correspondentes denota certa semelhança, enquanto que a temperatura de 70°C mostra uma tendência a diminuir no período de observação.

Uma comparação entre a intensidade dos efeitos observados nestes ensaios sugere uma ação benéfica da digoxina sobre a forma farmacêutica.

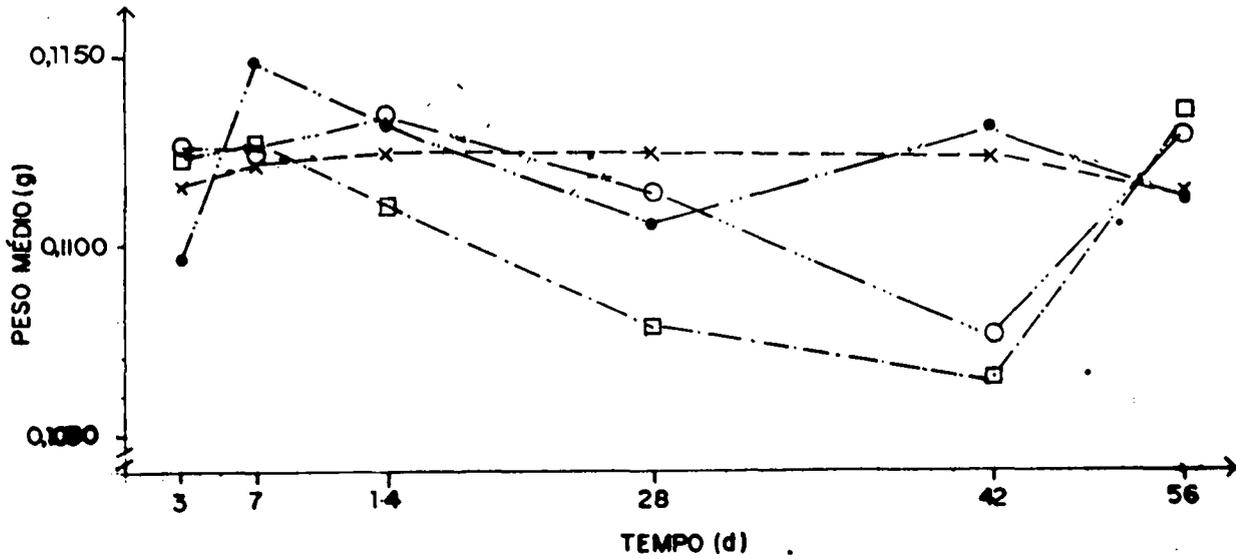


Fig. 20 - Variação do peso médio de FlbD em função do período e da temperatura de exposição ($t^{\circ}\text{C}$) (x = 25°C , □ = 50°C , ○ = 60°C e ● = 70°C)

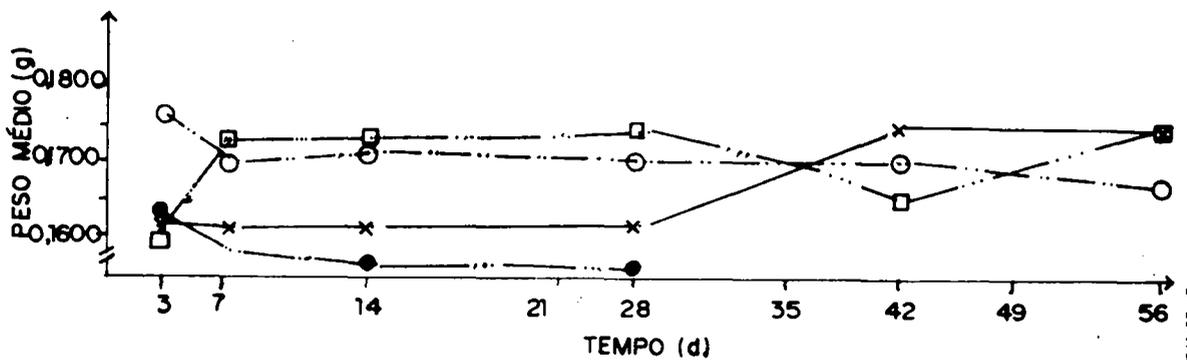


Fig. 21 - Variação do peso médio de Flb em função do tempo e temperatura de exposição ($t^{\circ}\text{C}$) (x = 25°C , □ = 50°C , ○ = 60°C e ● = 70°C)

A formulação pode ser considerada estável a fenômenos ligados a alteração do peso dos comprimidos em função a perda e/ou a adsorção da umidade em relação ao meio ambiente. Para reforçar esta suposição ambos os comprimidos foram estocados em ambiente de umidade estável, a 60% e a 90%.

Os valores medidos do peso médio no decorrer deste teste estão representados na fig. 22 e 23.

Para FlbD esta característica apresenta uma tendência discreta a diminuir no ambiente de menor umidade. Ao aumentar-se o teor relativo da umidade, porém, houve uma elevação constante do peso médio até a 6.^a semana de observação, quando sofreu então uma redução de seu valor.

Este comportamento distinto em dois ambientes diferentemente saturados com vapor d'água leva a aceitar a hipótese de que fenômenos de adsorção e dessorção estão envolvidos e, que os mesmos poderiam acarretar as variações observadas para o peso médio de FlbD.

A deflexão existente na curva no 42º dia de ensaio poderia significar o alcance do ponto de equilíbrio do teor de umidade entre o sistema farmacêutico e o ambiente. Uma comparação entre os efeitos da temperatura e da umidade sobre FlbD corrobora na aceitação da hipótese de que a forma farmacêutica é afetada pelo meio que a cerca. As tendências observadas a 50°C e 60°C devem, por isto, estar relacionadas com fenômenos de adsorção de umidade, sendo que provavelmente, o teor de amido, seja o responsável primário por este fato, já que a lactose apresenta grande indiferença a este fator.

Para o comprimido placebo, no entanto, observou-se uma variação do peso médio semelhante nas umidades de 60% a 90%. Em ambos os casos o peso dos comprimidos sofreram uma elevação até a 2.^a semana do ensaio, estabilizando-se logo após (fig. 23).

A maior tendência de FlbD a sofrer influências do meio ambiente ligado a absorção de umidade pode levar a alterações no seu desempenho, se não forem tomados cuidados especiais quando do armazenamento.

As variações do peso médio de FlbD e Flb quando expostos a luz artificial encontram-se representados nas figs. 22 e 23.

O comprimido com o princípio ativo sofreu uma redução gradativa de seu peso médio no desenrolar do ensaio, o qual estabiliza na última semana de observação (fig. 22). A curva acompanha a do efeito da umidade de 60%, levando a crer que, neste caso, o calor desenvolvido pelas lâmpadas tenham concorrido preferencialmente para esta ação.

A forma farmacêutica Flb, por seu lado, apresentou também diminutas variações no parâmetro em análise, deixando porém de mostrar uma tendência à diminuição ou aumento do peso médio (fig. 23).

A intensidade dos efeitos observados sobre o valor do peso médio de FlbD e Flb não chegou a ultrapassar os limites preconizados pelos códigos oficiais, caracterizando ambas as formas como possuidoras de uma alta estabilidade frente aos efeitos externos estudados, quando relacionados a fenômenos de adsorção e dessorção de umidade.

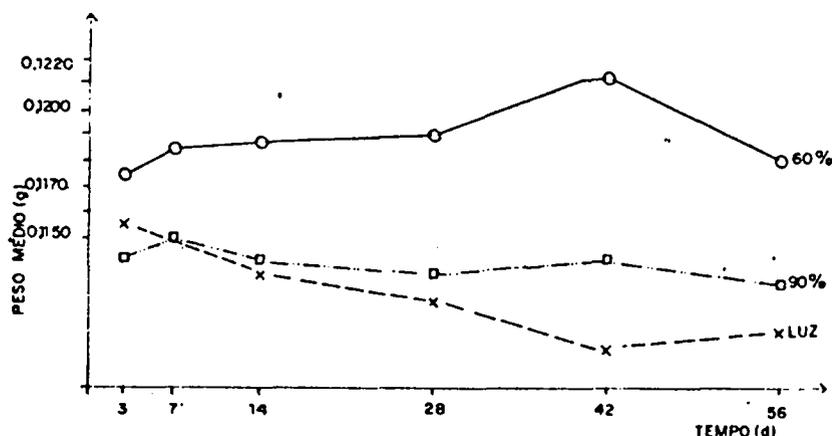


Fig. 22 - Variação do peso médio dos comprimidos FlbD em função do período de exposição, umidade relativa (○=60%, □=90% UR) e luz simulada (x).

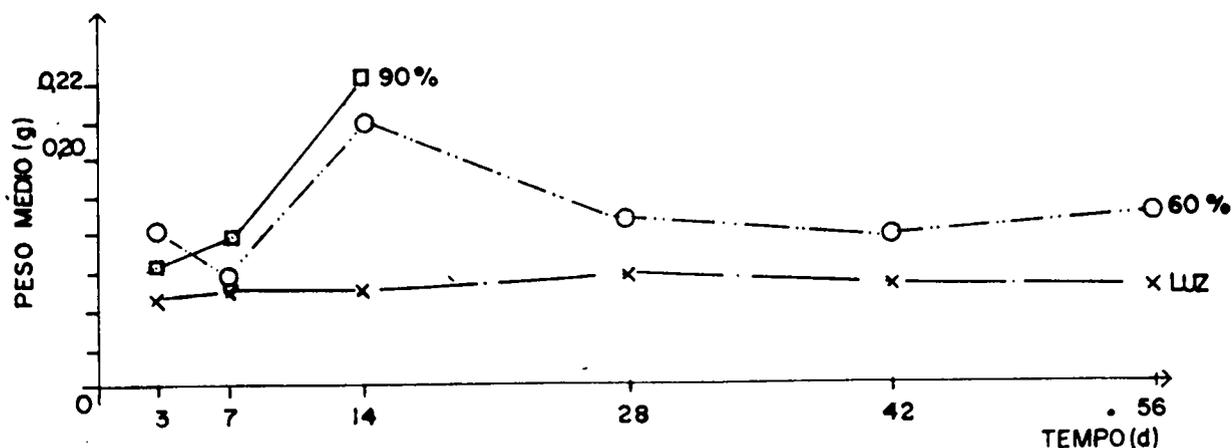


Fig. 23 - Variação do peso médio dos comprimidos Flb em função do tempo de exposição, umidade relativa (O=60%, □=90% UR) e luz simulada (x).

Outro parâmetro estudado quanto a sua estabilidade a diferentes temperaturas foi o da resistência ao esmagamento radial. Os resultados obtidos para FlbD e Flb encontram-se nas figs. 24 e 25.

Os comprimidos FlbD, quando armazenados a temperatura ambiente denotam uma tendência a apresentar uma maior fragilidade, embora esta diminuição observada seja reduzida, pois entre o terceiro e o último dia do teste é inferior a 2%. As variações encontradas no decorrer do ensaio são de origem aleatória. Ao elevar-se a temperatura a 50°C, os comprimidos tendem porém a possuir uma maior resistência quanto maior o tempo de exposição.

Temperaturas superiores agem diferentemente sobre este parâmetro de qualidade dos comprimidos. Nota-se que enquanto a 60°C a dureza aumenta suavemente com o tempo de armazenamento, a 70°C, durante o período do teste há uma leve diminuição dos valores.

Após o amido, o componente que aparece em maior concentração nesta forma farmacêutica é a lactose. Esta substância, por apresentar um calor de fusão latente de cerca

de 34 cal/g, tende a fundir parcialmente e formar uma ponte material sobre os grãos do amido. Com o aumento da temperatura ocorre uma elevação na resistência mecânica radial dos comprimidos. Isto porém acontece somente a 50°C e 60°C. A inversão do efeito observado a 70°C deve ser aceita como causado por outro fator, qual seja, provavelmente, a maior tendência da lactose em absorver umidade a temperaturas elevadas, reduzindo assim a força das ligações existentes entre os granulos.

Na fig. 25 estão representadas as variações de dureza de Flb em função do tempo de exposição e de temperatura. Constatou-se um comportamento diferente daquele observado para FlbD.

A resistência inicial aumenta com as temperaturas de 50°C e 60°C, notando-se um decréscimo para 70°C. A 60°C é possível observar um aumento constante da fragilidade da forma farmacêutica no período do ensaio, enquanto que a maior resistência é encontrada nos comprimidos expostos a 50°C.

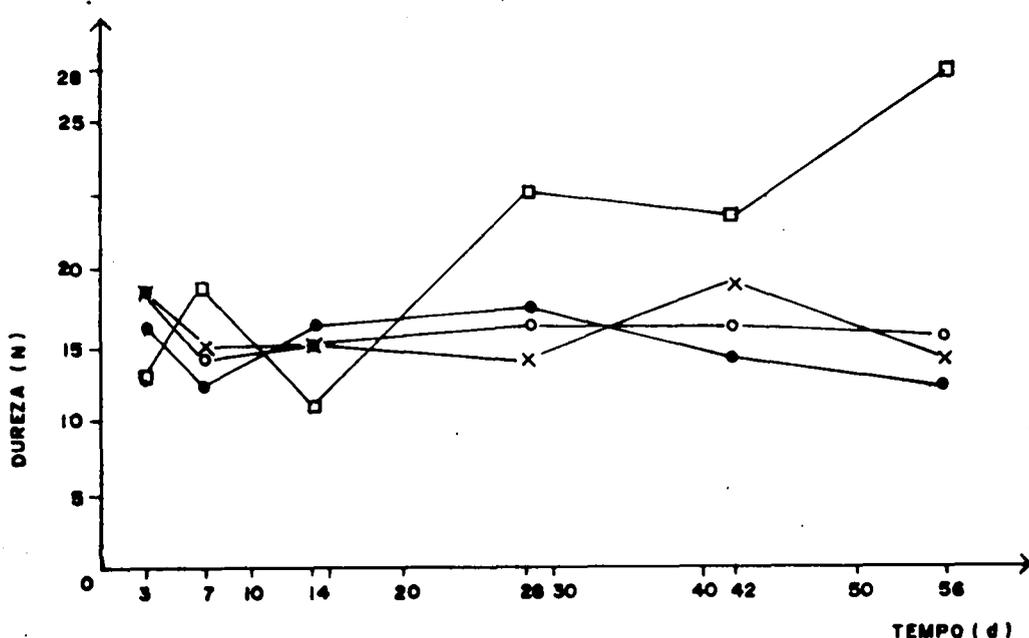


Fig. 24 - Variação da dureza do comprimido FlbD em função do tempo e temperatura de armazenamento (x=25°C, □=50°C, o=60°C e ●=70°C).

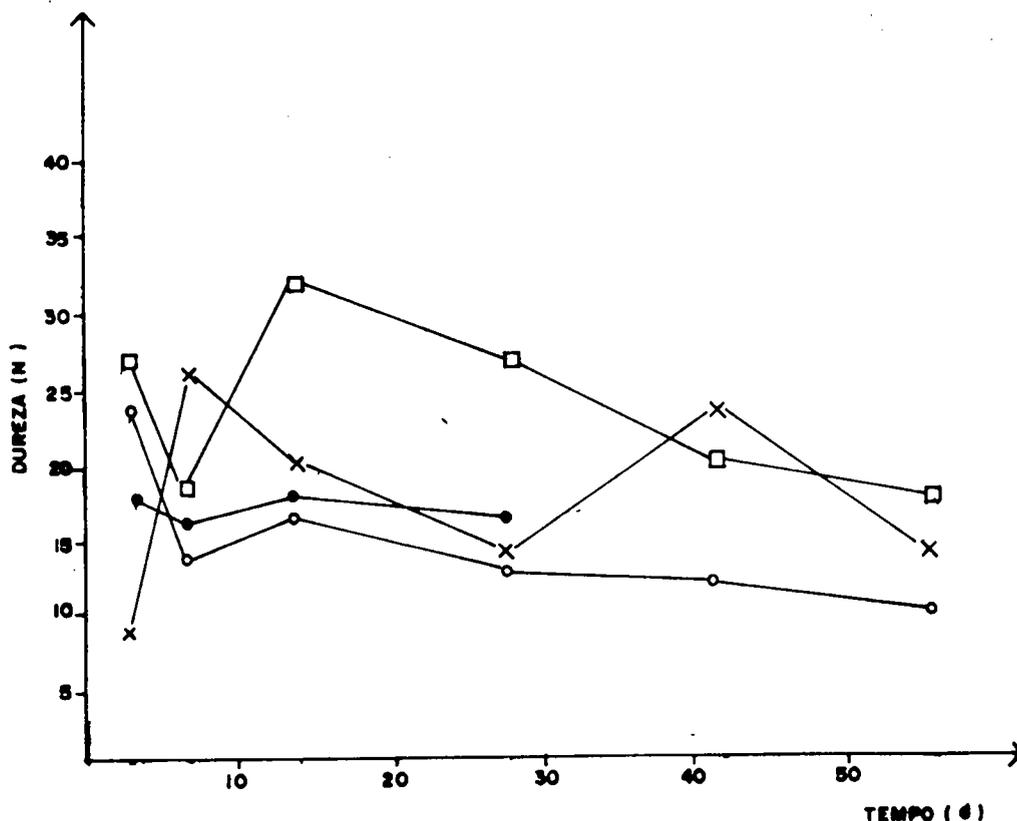


Fig. 25 - Variação da dureza do comprimido Flb em função do tempo e temperatura de armazenamento (x=25°C, □=50°C, o=60°C e ●=70°C).

Armazenando os comprimidos FlbD sob variadas condições de umidade do ar, é possível detectar uma alteração na resistência ao esmagamento em função do tempo de exposição e teor de vapor d'água (fig. 26).

A 90% de umidade relativa nota-se um abaixamento sensível da dureza de FlbD com o prolongamento do ensaio, atingindo um mínimo a 42 dias. Já a 60% de umidade relativa a mesma tendência é bem menos pronunciada.

Pelo traçado na fig. 26 nota-se uma convergência dos dados a um valor comum quando do término do período de ensaio, indicando a procura de um equilíbrio com o ambiente. O comportamento da dureza a 90% caracteriza a interação sensível da forma farmacêutica com o meio circundante. Tal já foi observado quando do teste da medida do peso médio sob as mesmas condições de ensaio (fig. 22).

Uma correspondência direta entre as curvas de comportamento destes parâmetros em ambiente altamente saturado com vapor d'água é mostrado na fig. 27 . Relacionando a variação do peso médio com o fenômeno de sorção de umidade, é possível demonstrar que uma adsorção causa um acúmulo desta característica do comprimido, provocando uma redução da sua resistência. Por sua vez a dessorção leva a uma diminuição do peso médio e a uma dureza mais elevada.

A causa desta alteração da fragilidade de FlbD deve estar ligada a uma modificação na coesividade intergranular do comprimido, promovida pela água adsorvida do meio ambiente.

As mais intensas variações demonstradas pelos comprimidos Flb do que FlbD, sob as mesmas condições de ensaio, atestando a maior estabilidade dos sistemas contendo princípio ativo.

A resistência de FlbD quando exposta a luz simulada foi afetada discretamente. Nota-se uma pequena elevação durante a primeira metade do período de ensaio e subsequente redução (fig. 26).

Na figura 28 estão representadas as variações de dureza do comprimido Flb causada pelo armazenamento em ambientes com variada umidade percentual e pela exposição a luz simulada. A amplitude de variação nos efeitos observados para os comprimidos placebos sugere apresentar uma maior estabilidade à forma farmacêutica que contém o princípio ativo.

O exame da dureza de Flb a 90% U.R. foi prejudicado pelo crescimento de fungos sobre os comprimidos a partir do 28º dia do teste.

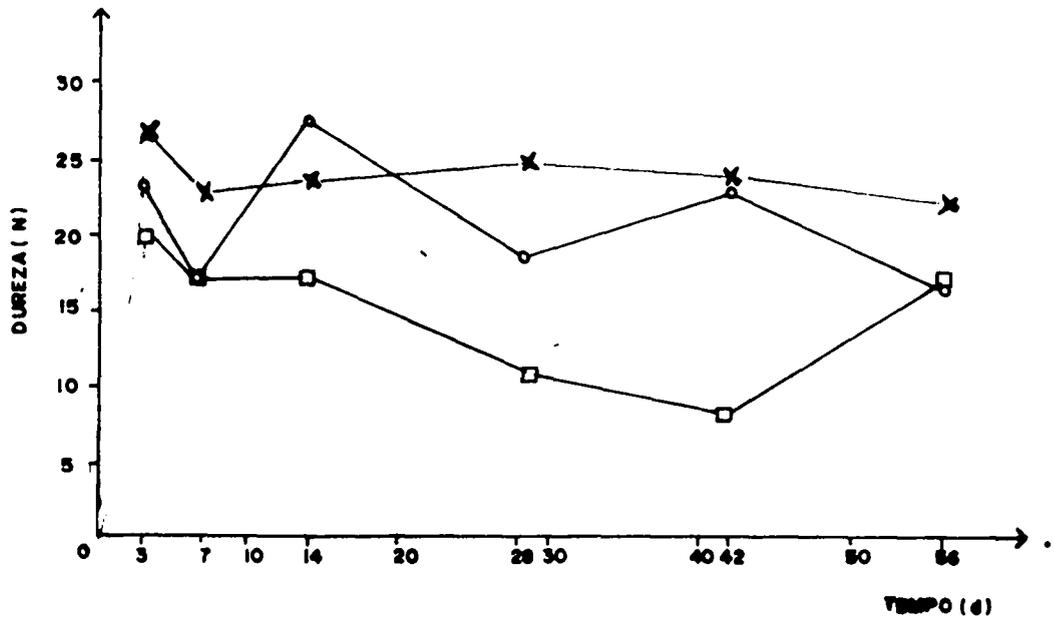


Fig. 26 - Variação da dureza dos comprimidos FlbD em função do tempo de exposição, umidade relativa (○=60%, □=90%) e luz simulada (x).

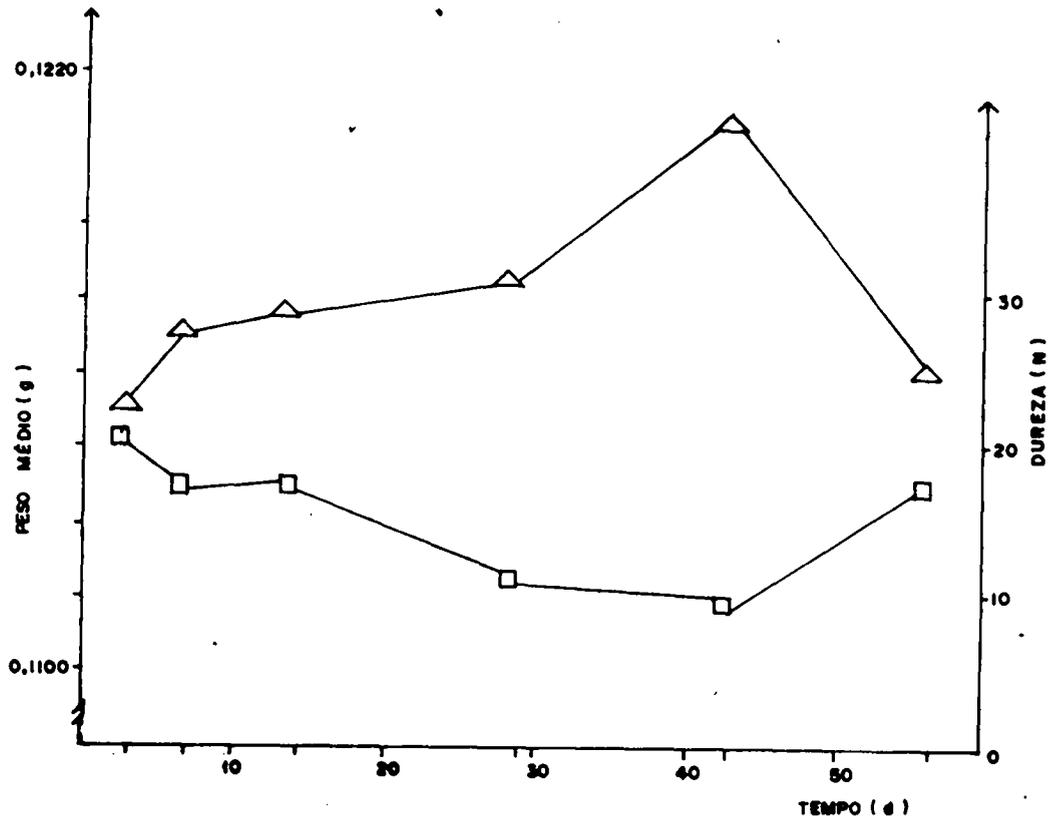


Fig. 27 - Comparação entre a variação do peso médio (Δ) e dureza (□) dos comprimidos FlbD a uma umidade relativa de 90% em função do tempo de exposição.

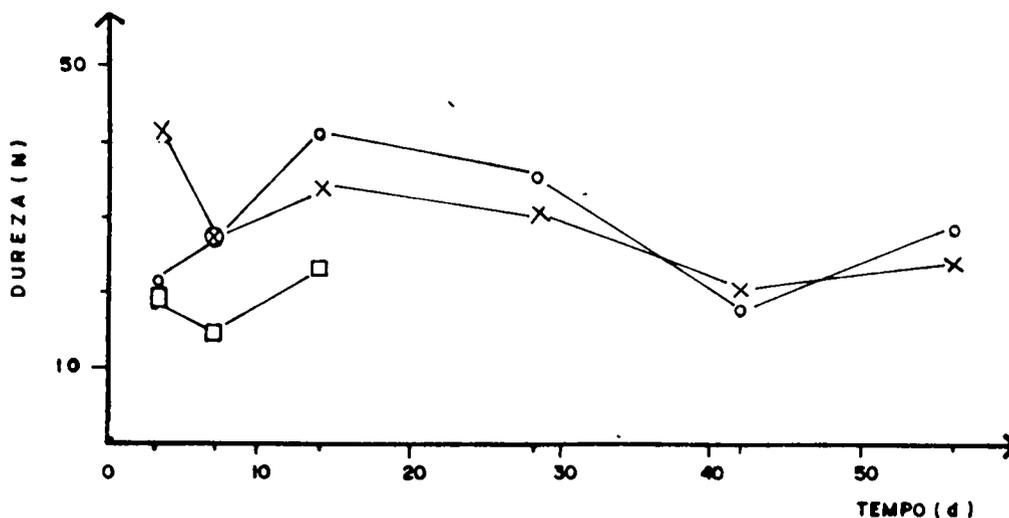


Fig. 28 - Variação de dureza dos comprimidos Flb em função do tempo (t), umidade relativa (UR) ○=60%, □=90% e luz simulada (x).

A friabilidade inicial dos comprimidos FlbD foi de 0,125% e de Flb 0,14%, valores que podem ser considerados ótimos, mesmo considerando-se a forma biplana dos comprimidos.

Os dados numéricos da resistência à queda e ao rolamento dos comprimidos testados quando submetidos a diferentes temperaturas e representados nas figuras 29 e 30 apresentaram-se relativamente constantes durante o período do ensaio.

A friabilidade de FlbD sofreu inicialmente uma elevação com o aumento da temperatura, que após foi diminuindo visivelmente, denotando uma tendência de equilíbrio independente a este fator (fig. 29).

A 25°C observou-se uma alteração relacionada com a duração do teste em aumentar gradativamente a quantidade de perda de matéria sólida por choque e atrito. O mesmo fenômeno-

no foi medido na temperatura de 70°C. Já as temperaturas de 50°C e 60°C agem sobre a friabilidade de FlbD de modo semelhante entre si, comportamento este já verificado nos testes do peso médio e dureza.

A similitude entre as figuras correspondentes às variações da friabilidade, peso médio e dureza (figs.: 29, 22 e 26) sugerem que as alterações destes parâmetros, em função do tempo e da temperatura apresentam-se interligadas, sendo com grande probabilidade, decorrentes dos já citados fenômenos de sorção, que causariam um certo afrouxamento nas ligações intergranulares.

Para Flb é observada a tendência a estabilização da resistência em função da temperatura de armazenamento (fig.30).

Comparando estes resultados é possível verificar que os comprimidos contendo o princípio ativo mostram-se mais estáveis no comportamento desta características frente a estas variações do meio.

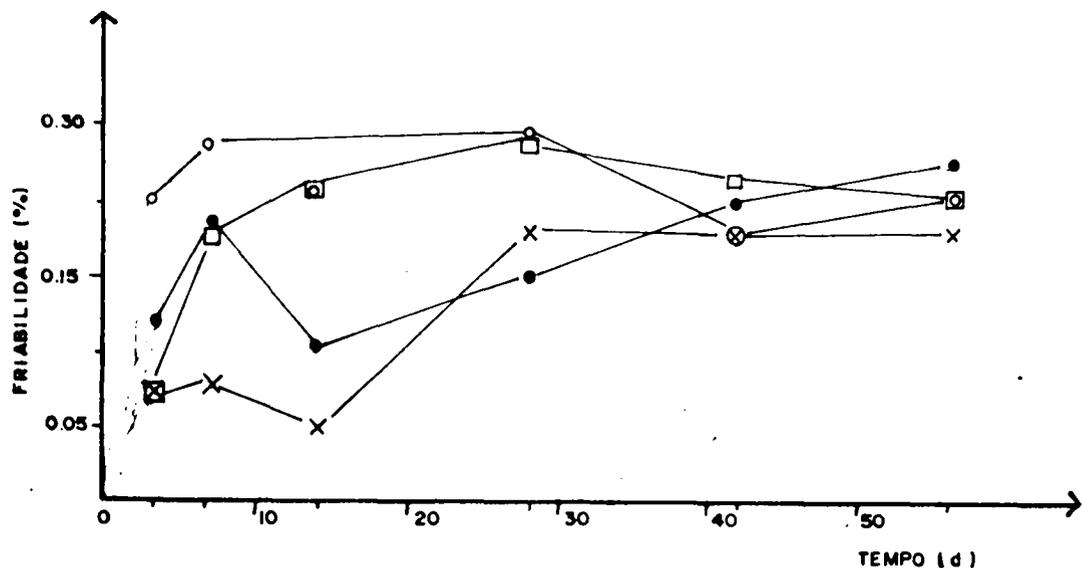


Fig. 29 - Variação da friabilidade dos comprimidos FlbD em função do tempo e temperatura de armazenamento (x=25°C, □=50°C, ○=60°C, ●=70°C).

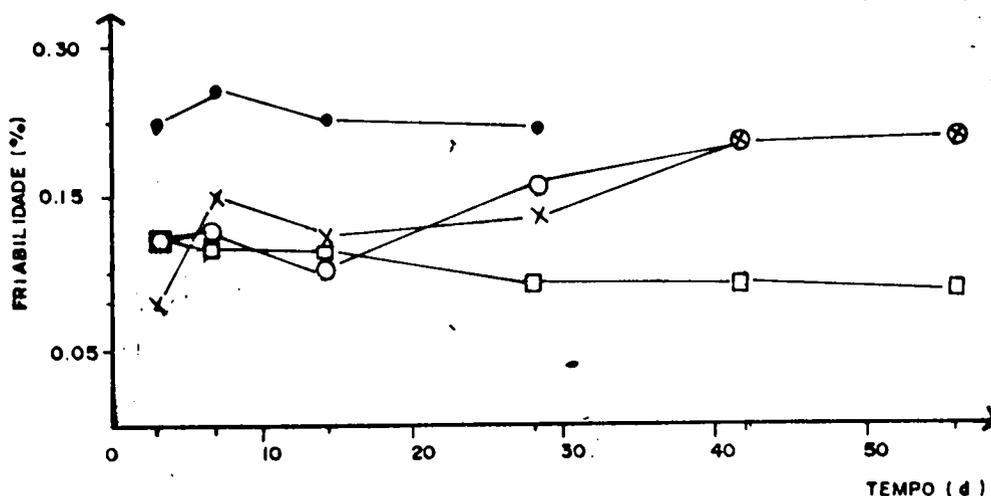


Fig. 30 - Variação da friabilidade do comprimido Flb em função do tempo e temperatura de armazenamento (x=25°C, □=50°C, ○=60°C e ●=70°C).

O teor de umidade do ambiente por sua vez provocou alterações menores na friabilidade de FlbD do que a temperatura. Frente a uma concentração relativa de vapor d'água de 60% foi observado um comportamento semelhante ao dos comprimidos mantidos a 25°C, enquanto que a 90% o parâmetro testado apresentou uma leve tendência a diminuir (fig. 31).

É possível caracterizar também uma convergência dos dados a um valor comum quando, ao término do período de ensaio.

A luz simulada não causou alterações significantes neste parâmetro durante o período de observação (fig. 31).

As variações do valor da friabilidade para Flb em ambiente com uma umidade percentual de 60% foram pequenas. Verificou-se um mínimo ao finalizar a 2.^a semana do teste e após um desenvolvimento retilíneo. Os valores de perda por rolamento e choque a 90% de U.R. puderam ser medidos somente até o 14º dia de ensaio. O crescimento de fungos impossibilitou o aproveitamento dos dados subsequentes (fig. 32).

Também a luz simulada não demonstrou influenciar a friabilidade de Flb (fig. 32).

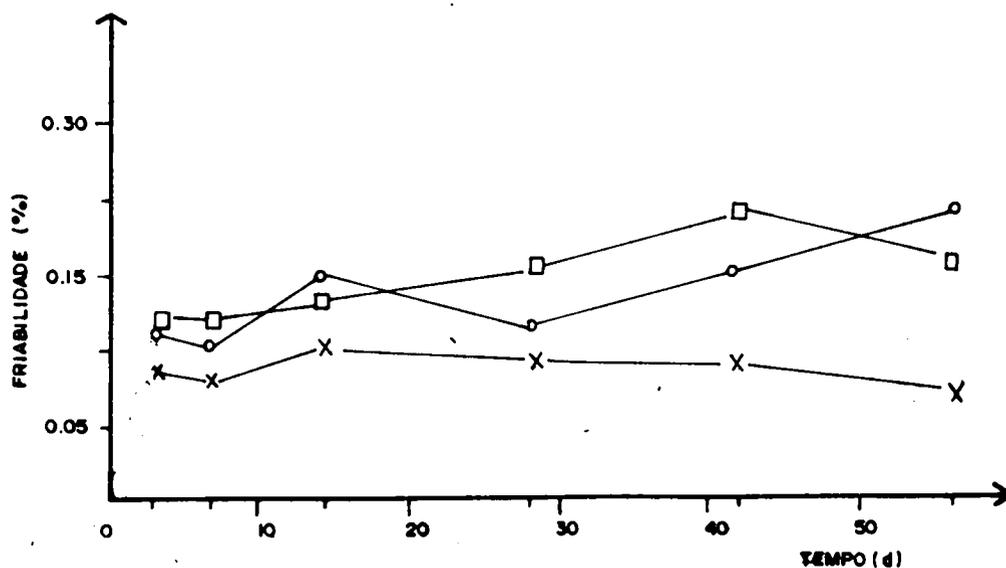


Fig. 31 - Variação da friabilidade de FlbD em função do tempo (t), umidade relativa (U.R.) (0=60%, □=90%) e luz simulada (x) (ensaios efetuados a temperatura ambiente).

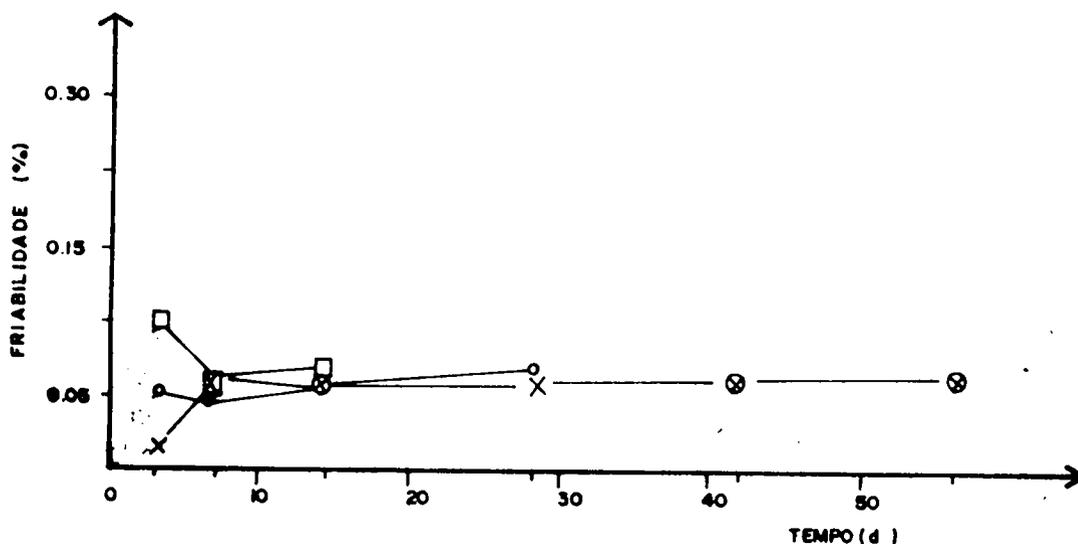


Fig. 32 - Variação da friabilidade de Flb em função do tempo (t), umidade relativa (U.R.) (0=60%, □=90%) e luz simulada (x) (ensaios efetuados a temperatura ambiente)

Outra característica dos comprimidos estudada sob o as pecto da estabilidade foi a do tempo de desintegração. FlbD e Flb desagregaram em água a 37°C em tempo inferior a 1 min (45s).

Incrementos de temperatura exercem sobre o tempo de desintegração dos comprimidos contendo digoxina um pequeno efeito, notando-se porém uma tendência a aumentar este parâmetro com a elevação da temperatura (fig. 33). A influência é mais marcante a 70°C, onde a elevação perfaz cerca de 33% dos valores encontrados na segunda semana de ensaio para as demais temperaturas. É possível observar também que com o passar do tempo de exposição uma convergência dos dados para uma determinada região.

A temperatura ambiente não afetou de modo marcante o tempo de desintegração até o 42º dia. No último dia de observação foi constatado um certo aumento deste valor. As curvas correspondentes às temperaturas de 50°C e 60°C desenvolvem-se com certo paralelismo, aproximando-se ao final do tempo de ensaio.

Estas observações permitem concluir que a forma farmacêtica procura um equilíbrio com as condições ambientais e, que em relação ao tempo de desintegração, esta situação é mais dependente do tempo de exposição do que da temperatura.

Os comprimidos desprovidos do princípio ativo (Flb), quando submetidos a temperaturas entre 25°C a 70°C apresentaram pequenas alterações no tempo de desintegração (fig. 34). Observa-se porém uma desaceleração da velocidade de desagregação com o aumento elevado da temperatura. Os dados encontrados a 25°C, 50°C e 60°C permanecem relativamente estáveis. O tempo de exposição por sua vez atua de maneira a reduziro tempo de desintegração.

As variações entre os dados do início e término de teste, um intervalo de 56 dias, não permitem reconhecer uma al-

teração significativa desta característica dos comprimidos Flb.

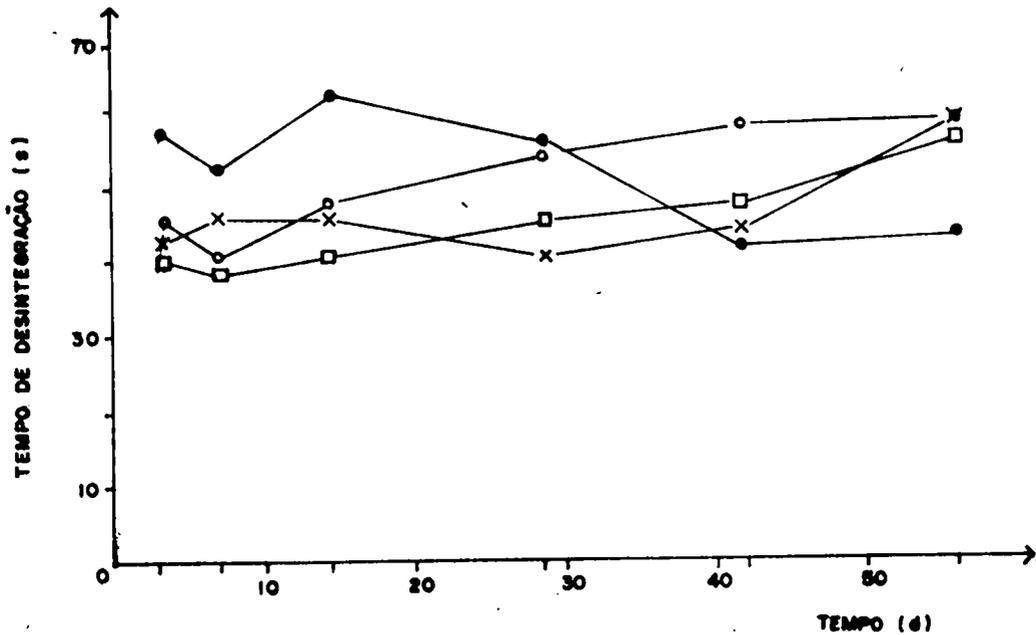


Fig. 33 - Variação do tempo de desintegração do comprimido FlbD em função do tempo e temperatura de armazenamento (x= 25°C, □=50°C, o=60°C e ●=70°C).

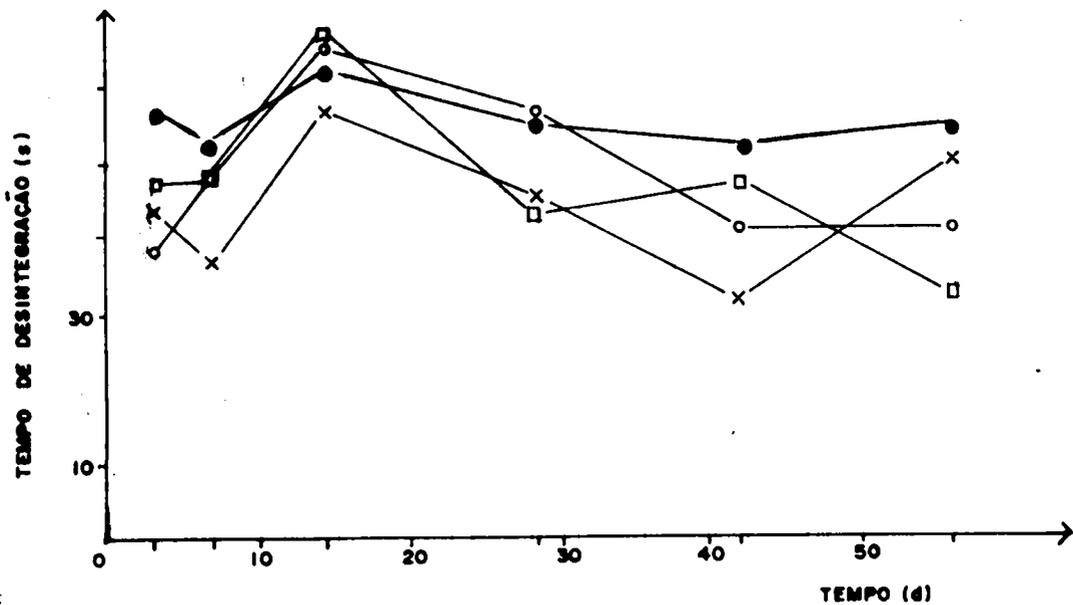


Fig. 34 - Variação do tempo de desintegração do comprimido Flb em função do tempo e temperatura de armazenamento (x=25°C, □=50°C, o=60°C e ●=70°C).

A umidade do ambiente altera o tempo de desintegração de FlbD.

As diferenças observadas entre teores de 60% e 90% de U.R. são no entanto mais visíveis a partir do 42º dia do ensaio onde são atingidos valores máximos e mínimos para o tempo de desintegração, respectivamente para a maior e menor umidade percentual (fig. 36).

A partir deste tempo os dados dirigem-se ao mesmo sentido, denotando encontro de um equilíbrio com o meio.

É possível notar um correlacionamento entre a variação do peso médio, dureza e tempo de desintegração apresentados pela forma farmacêutica nos dois ambientes com diferente teor de umidade. Com isto existem três fontes de dados que vêm a reforçar a hipótese de que fenômenos de adsorção e resorção de água influem sobre a performance do comprimido em análise.

A luz simulada age sobre esta característica inicialmente diminuindo seu valor, alcançando um máximo no 42º dia e uma aceleração da desintegração ao finalizar o ensaio (fig. 36).

A curva obtida tem um aspecto complementar aquela determinada sob as mesmas condições para o peso médio, sugerindo uma interdependência entre estas características e consequentemente uma provável causa comum. Esta deve estar ligada com uma maior ou menor coesividade entre as partículas que compõem o sistema farmacêutico.

Flb demonstrou um comportamento estável frente a umidade de 60%. A 90% até o período em que foi notado um crescimento de fungos, houve uma redução do tempo de desintegração (fig. 37). Do teste desta característica agora sob a ação da luz resultou uma curva semelhante aquela obtida num ambi-

ente com 60% de umidade (fig. 36).

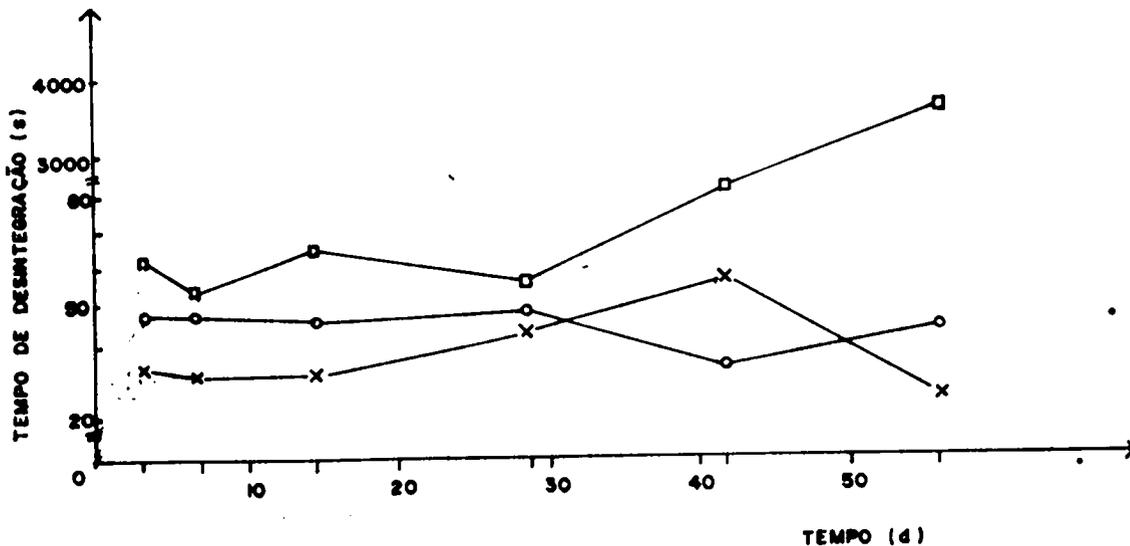


Fig. 36 - Efeito da umidade relativa (UR) (O=60%, □=90%) e luz simulada (x) em função do tempo de exposição sobre o tempo de desintegração dos comprimidos FlbD.

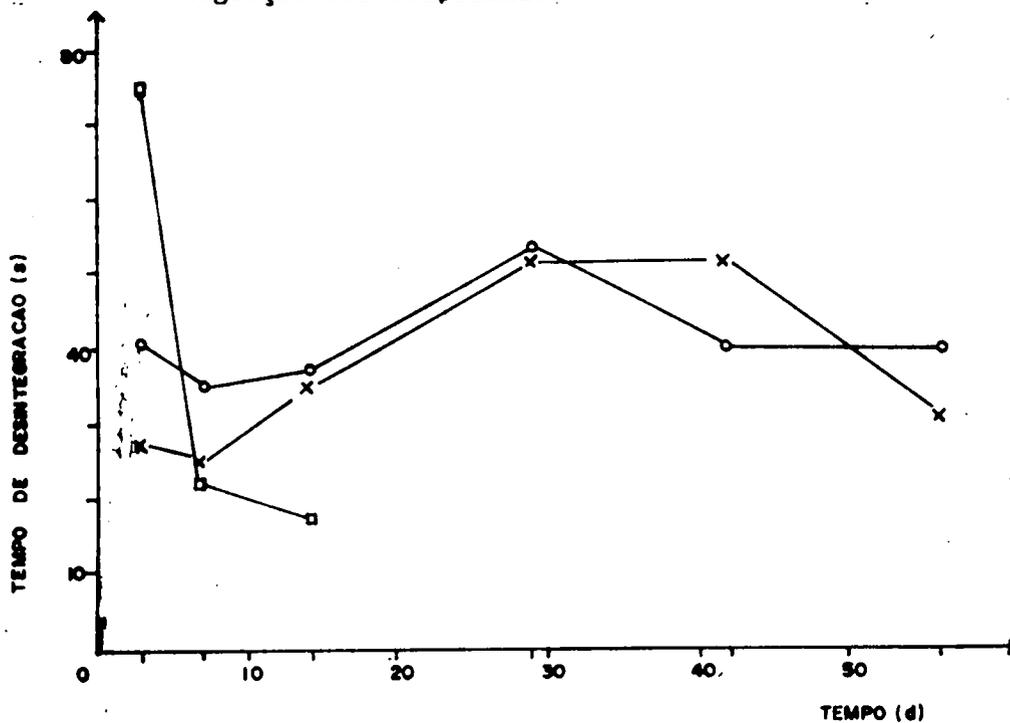


Fig. 37 - Efeito da umidade relativa (UR) (O=60%, □=90%) e luz simulada (x) em função do tempo sobre o tempo de desintegração dos comprimidos Flb.

Os parâmetros analisados, tais como peso médio, dureza, friabilidade e tempo de desintegração, certificam a alta estabilidade da forma farmacêutica frente a fatores externos, tais como: temperatura, umidade ambiental e luz. Demonstram ainda um fator estabilizante do princípio ativo, embora em baixa concentração, sobre a forma farmacêutica.

Defeitos apresentados pelos comprimidos placebos, como por exemplo, o crescimento de fungo e desenvolvimento de coloração marrom, não foram observados nos comprimidos contendo digoxina.

Na introdução deste trabalho foi salientada a importância da determinação da velocidade de cedência do princípio ativo principalmente naquelas formas farmacêuticas de baixa dosagem.

Os comprimidos F1bD expostos as diferentes temperaturas de ensaios foram submetidos a teste de dissolução em aparelho de célula de fluxo. Os dados resultantes encontram-se representados nas figs.38-42.

Na Tabela XLIII contém os valores de t_{50} , o tempo necessário para a liberação de 50% do princípio ativo.

A 25°C os comprimidos de digoxina liberam o maior percentual do princípio ativo nos primeiros trinta minutos do teste. O tempo de exposição reduz a velocidade de dissolução (fig. 38).

Entre o início e o término das observações, correspondendo a um período de 56 dias, foi possível verificar uma diminuição da quantidade total liberada em cerca de 20%.

Os valores de t_{50} também alteram-se com o tempo de armazenamento a esta temperatura, sendo calculados t_{50} entre 12 e 22 min (Tab.XLIII).

Um incremento da temperatura causa uma desaceleração da cedência do princípio ativo.

A 50°C constata-se um achatamento das curvas de liberação, as quais se modificam em função do tempo de exposição dos comprimidos (fig. 39). Os valores correspondentes de t_{50} encontram-se aumentados, sempre superiores a 30 min (Tab.XLIII)

Um desenvolvimento semelhante é observado nos perfis de cedência as temperaturas de 60°C e 70°C (figs. 40 e 41). Para que se alcance a liberação de 50% do princípio ativo é exigido um maior tempo de extração, proporcional à temperatura e ao período de exposição (Tab.XLIII).

Pode-se verificar o efeito redutor da velocidade de dissolução produzido pelas diferentes temperaturas através de comparação entre as curvas de liberação obtidas no terceiro dia de armazenamento, onde é possível traçar uma relação entre a diminuição da cedência e o aumento da temperatura.

As curvas correspondentes a 60°C e 70°C encontram-se superpostas, indicando serem estas temperaturas as que causam o efeito máximo sobre este parâmetro da forma farmacêutica.

As variações observadas no ensaio da liberação do princípio ativo frente a diversas temperaturas indicam certa conotação com o comportamento da velocidade de desintegração dos comprimidos FlbD quando expostos as mesmas condições ambientais (v.figs.42 e 33), possibilitando concluir que, provavelmente, a velocidade de penetração do líquido extrativo venha influenciar mais no comportamento de cedência do que o tempo de desintegração.

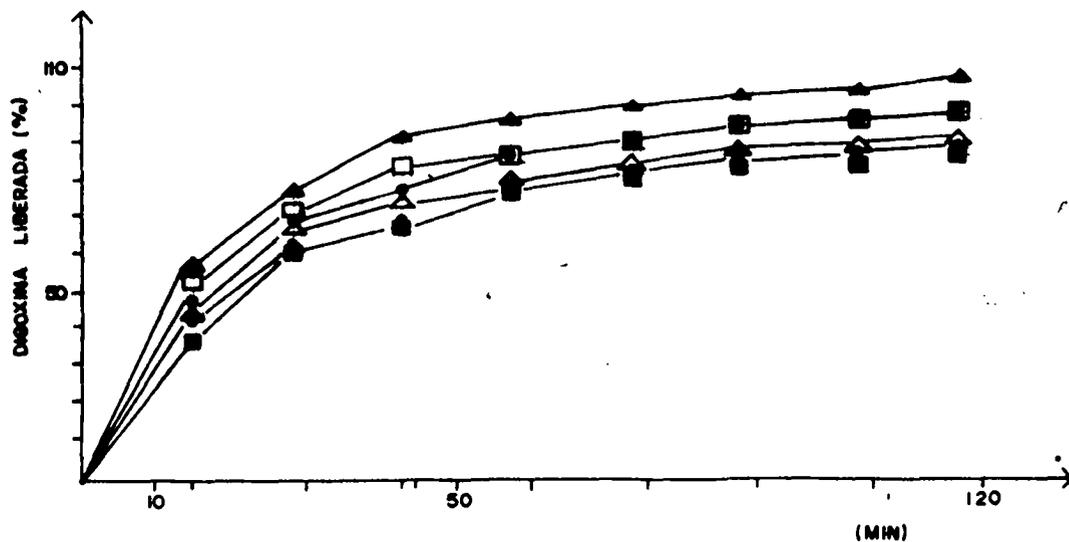


Fig. 38 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos à temperatura de 25°C em função do tempo de exposição (●=3d, ●=7d, ■=14d, □=28d, ○=42d, ▲=56d).

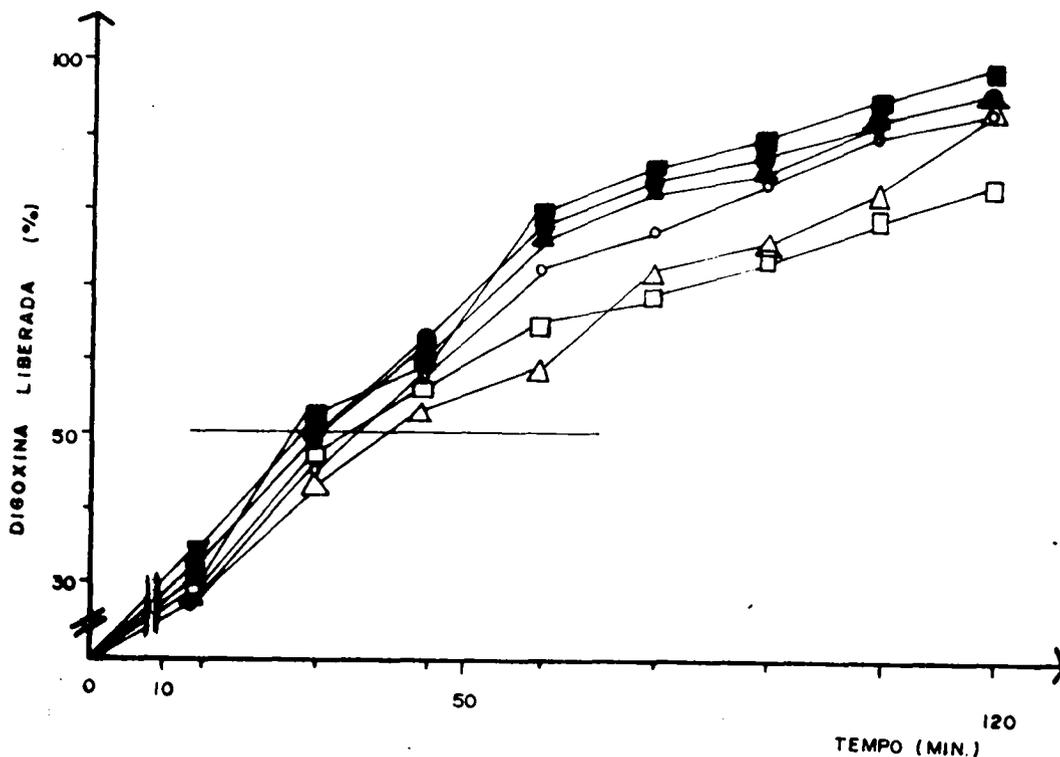


Fig. 39 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos à temperatura de 50°C em função do tempo de exposição (▲=3d, ●=7d, ■=14d, □=28d, ○=42d, △=56d).

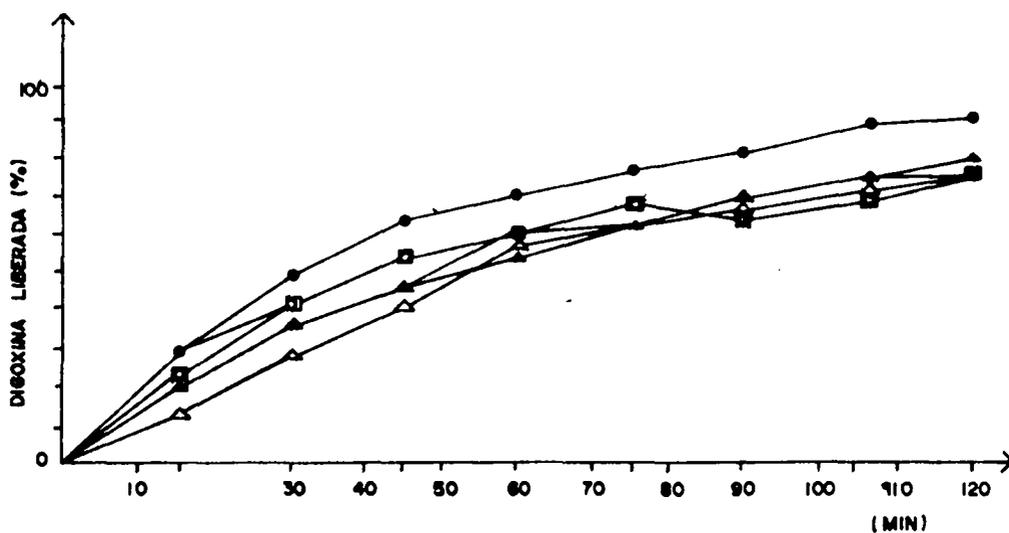


Fig. 40 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos à temperatura de 60°C em função do tempo de exposição (▲=3d, ●=7d, ■=14d, □=28d, ○=42d, △=56d).

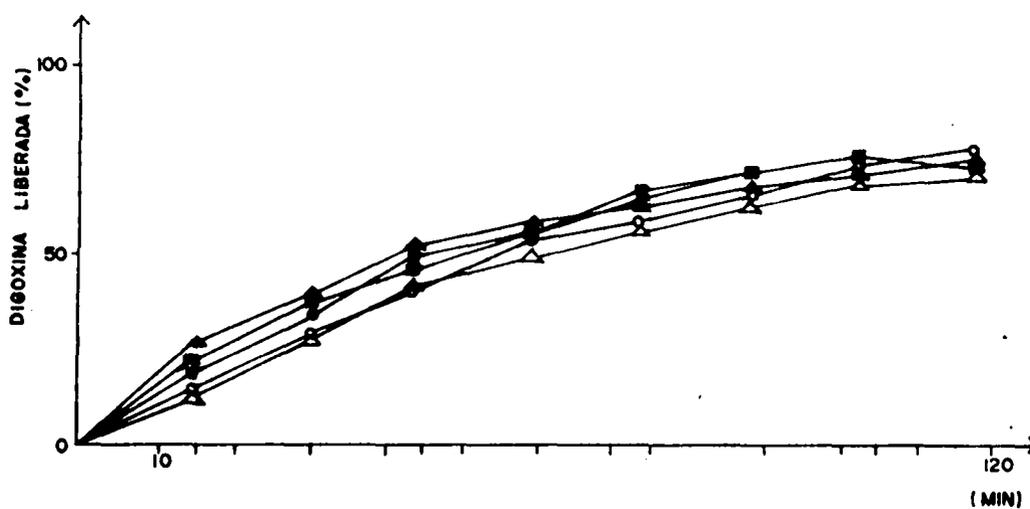


Fig. 41 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos à temperatura de 70°C em função do tempo de exposição (▲=3d, ●=7d, ■=14d, □=28d, ○=42d, △=56d).

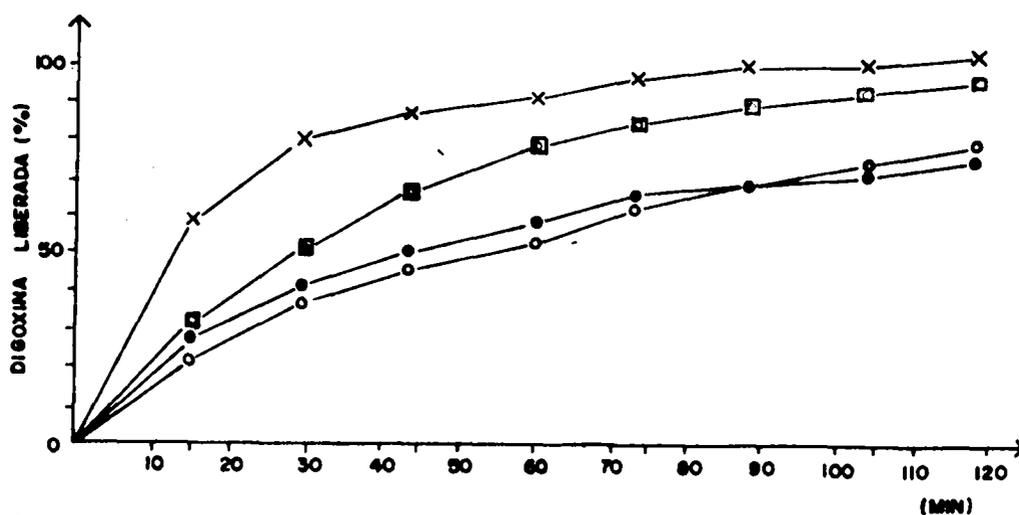


Fig. 42 - Liberação da digoxina dos comprimidos FlbD após 3 dias de exposição em função da temperatura (x=25°C, □=50°C, ●=60°C, ○=70°C).

Tab.XLIII - Valores de t_{50} em min calculados para comprimidos de FlbD expostos a diversas temperaturas em função de tempo de armazenamento (t).

t (d)	TEMPERATURAS (°C)			
	25	50	60	70
3	12	30	53	43
7	16	30	32	49
14	22	30	50	46
28	14	40	40	47
42	21	37	39	59
56	19	42	38	70

Os perfis de liberação da digoxina dos comprimidos expostos a 60 e 90% de umidades relativas e à luz artificial, encontram-se nas figuras 43 a 45.

Os valores de t_{50} correspondentes estão registrados na Tabela XLIV.

No ambiente de mais baixo teor de umidade foi observado a maior influência sobre o parâmetro em análise. O tempo de exposição causa um efeito sobre a velocidade de cedência do princípio ativo diminuindo-a com o período de armazenamento (fig.43). Os valores de t_{50} apresentam-se deslocados para tempos mais longos com uma tendência a diminuir com o período de exposição (Tab.XLIV).

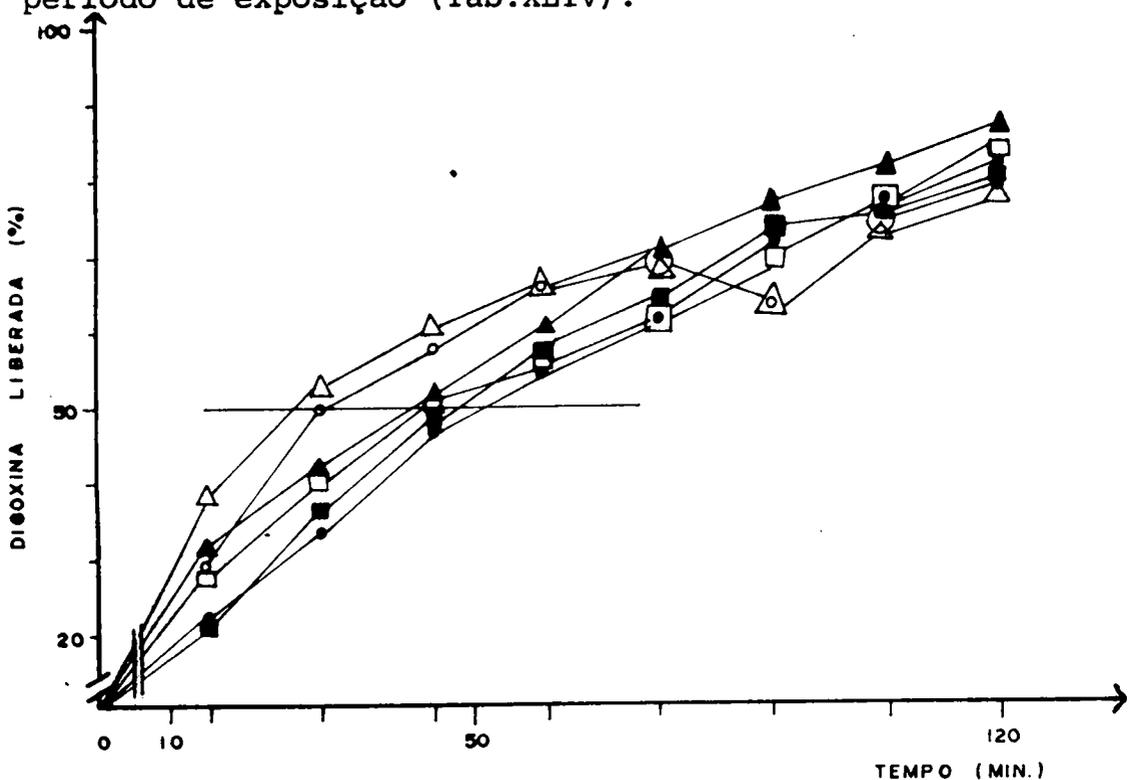


Fig. 43 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos a uma umidade relativa de 60% em função do tempo de exposição ($\blacktriangle=3$, $\bullet=7$, $\blacksquare=14$, $\square=28$, $\circ=42$, $\triangle=56$ dias).

Quando expostos a um meio circundante com alto percentual de vapor d'água, os comprimidos FlbD denotam uma tendência a liberarem o agente terapêutico mais lentamente quanto maior o

tempo de permanência neste ambiente (fig.44).

O efeito negativo sobre a velocidade de dissolução no entanto não é tão intenso quando observado a uma umidade de 60%. Os valores de t_{50} calculados para 90% de umidade relativa são menores do que os de 60% nos primeiros 14 dias do ensaio. O t_{50} máximo calculado foi de 50 min (Tab.XLIV).

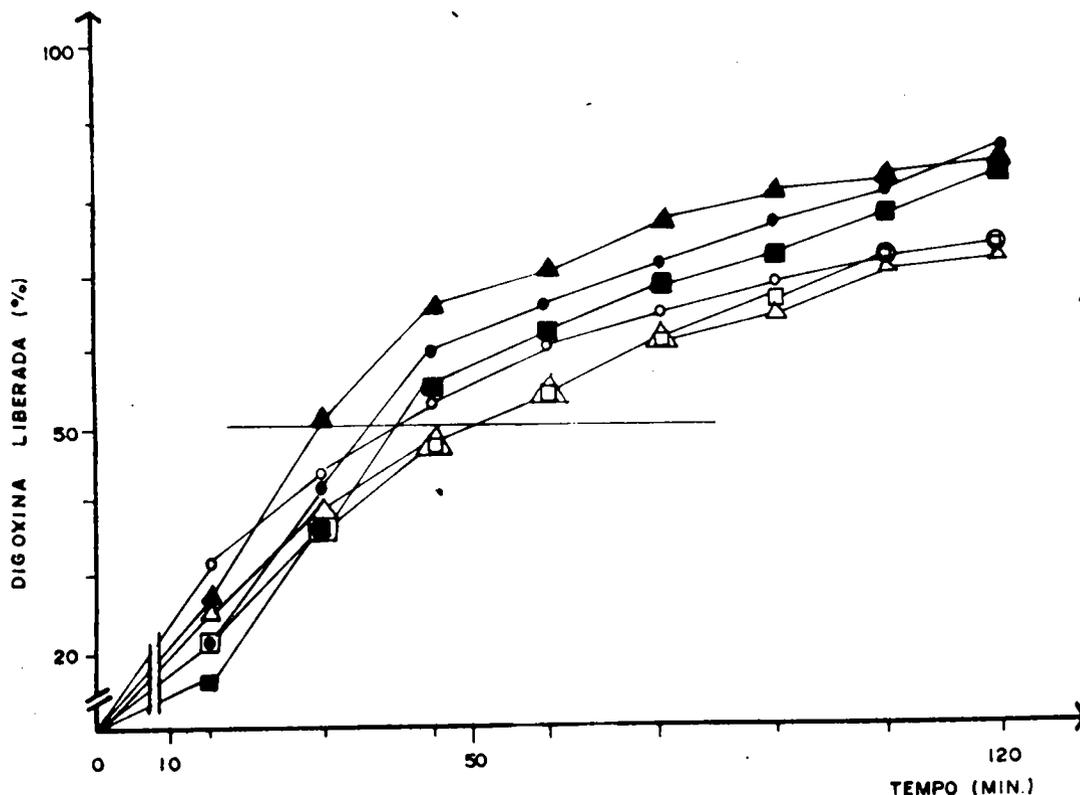


Fig. 44 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD expostos a uma umidade relativa de 90% em função do tempo de exposição (▲= 3, ●=7, ■=14, □=28, ○=42, △=56 dias)

O comportamento da liberação de digoxina nos comprimidos sob a luz simulada é semelhante ao observado à umidade de 60% (fig.45). Os valores de t_{50} mostram um máximo de 63 min no 429 dia de exposição (Tab.XLIV).

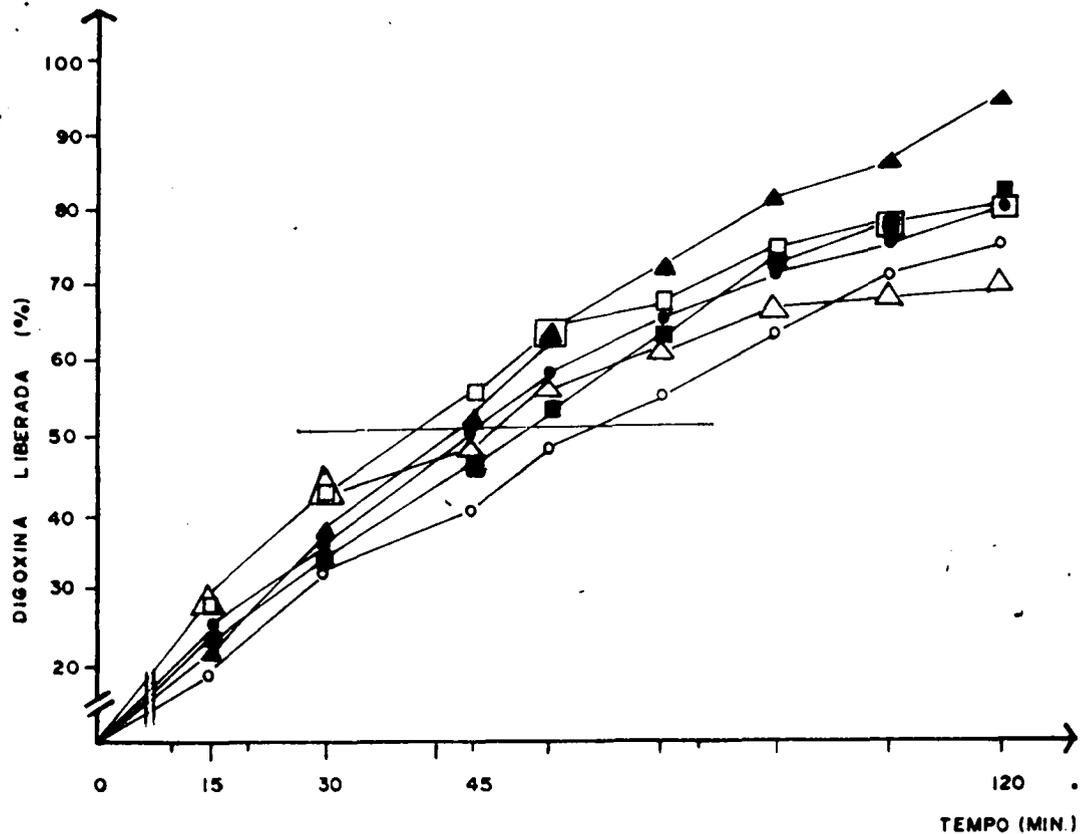


Fig. 45 - Liberação de digoxina dos comprimidos FlbD exposto à ação da luz solar simulada em função do tempo de exposição ($\Delta=3$, $\bullet=7$, $\blacksquare=14$, $\square=28$, $\circ=42$, $\triangle=56$ dias).

As curvas de cedência do princípio ativo dos comprimidos em análise apresentam-se semelhantes entre si frente a estes três fatores externos. O emprego de t_{50} fornece porém elementos que permitem uma diferenciação entre os valores encontrados.

Tab. XLIV - Valores de t_{50} em min para os comprimidos FlbD expostos a umidade relativa de 60%, e 90% e a luz solar simulada.

TEMPO DE EXPOSIÇÃO DIAS	UMIDADE RELATIVA		LUZ SOLAR SIMULADA
	60%	90%	
3	40	30	42
7	52	36	45
14	46	41	52
28	42	50	57
42	30	36	63
56	27	50	46

Como critério para a avaliação da estabilidade da digoxina nos comprimidos FlbD foi realizado o doseamento após a exposição da forma farmacêutica a fatores externos durante o período de 56 dias.

Os valores calculados para o teor de digoxina nos comprimidos expostos a 25°C, 50°C, 60°C, 70°C estão representados graficamente na fig. 46.

As variações observadas ocorrem de um modo não uniforme, indicando como provável causa a escolha aleatória da amostra. É, no entanto, possível verificar uma alta estabilidade do princípio ativo contido na formulação proposta frente as condições do ensaio. Somente a 70°C observa-se uma leve redução do conteúdo de digoxina, porém não chegando a ultrapassar os limites preconizados pelos códigos oficiais (fig. 46).

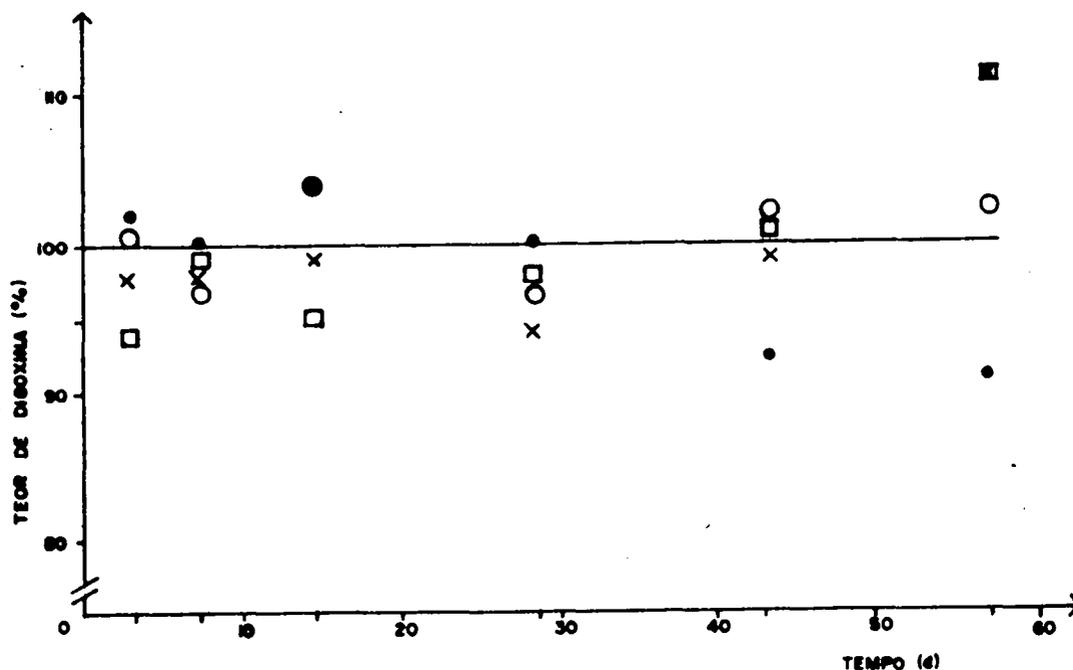


Fig. 46 - Variação do teor de digoxina nos comprimidos FlbD em função da temperatura e tempo de exposição (x=25°C, □=50°C, ○=60°C, ●=70°C).

O teor de digoxina detectada nos comprimidos armazenados em ambientes com umidades de 60% e 90% não sofreu diminuição durante o transcurso do ensaio (fig.47). As variações encontradas não denotam alterações sensíveis sobre o agente terapêutico, caracterizando a alta estabilidade da forma farmacêutica.

A mesma estabilidade foi encontrada para os comprimidos expostos à ação da luz artificial.

Durante o teste não foi verificada uma tendência de redução do princípio ativo (fig.47)

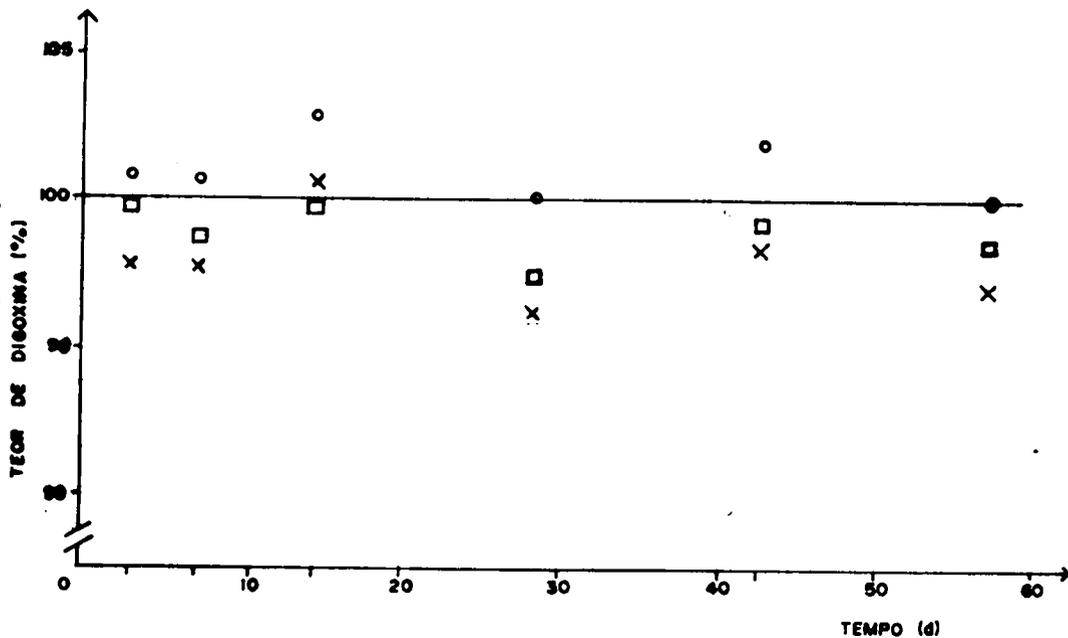


Fig.47 - Variação do teor de digoxina nos comprimidos FlbD expostos à umidade relativa (o=60%,□=90%) e luz solar simulada (x).

4.5 - Testes comparativos entre especialidades contendo digoxina existentes no mercado farmacêutico nacional e o comprimido de formulação proposta FlbD.

Os comprimidos contendo 0,25mg de digoxina, encontrado no mercado nacional (representados neste trabalho pelas letras A,B,C,D,E) e os de formulação proposta, FlbD, foram submetidos à testes de alguns parâmetros de qualidade.

Os resultados das características morfológicas externas, dos pesos médios e coeficientes de variações de pesos encontram-se sumarizados nas Tabelas XXXVII e XXXVIII (v.pag.52).

Dos seis comprimidos analisados, o proposto nesta dissertação foi o que apresentou a menor variação de peso, atestando a sua ótima viabilidade de processamento. Os demais mostraram valores entre 2,30 ↔ 5,90% e estando de acordo com as exigências oficiais.

Os valores resultantes dos testes de dureza, friabilidade, tempo de desintegração e teor do princípio ativo dos comprimidos estudados estão expressos na Tabela XXXIX (veja pag.53).

É possível observar uma grande variação na resistência mecânica ao esmagamento radial, constatando valores entre 178,86 ↔ 182,11N

No entanto não foi possível correlacionar a dureza com a friabilidade ou com o tempo de desintegração correspondentes. O comprimido D com um maior valor para a dureza foi o que apresentou a menor friabilidade. Sob o aspecto da resistência ao atrito e queda todos os comprimidos apresentaram valores que são considerados bons (58).

Considerando a determinação do tempo de desintegração segundo a Farmacopéia Européia, somente os comprimidos E e FlbD apresentaram tempos inferiores a um minuto. Comportamento diferente foi observado para o comprimido B, com um tempo de desagregação de nove minutos, enquanto que os demais, foram inferiores a 4 minutos.

Na determinação do teor do princípio ativo (valores entre 91,00 — 102,00%) todos os comprimidos estão dentro das especificações dos códigos oficiais.

O percentual de digoxina liberada dos produtos analisados, pelo emprego do aparelho de célula de fluxo, estão representados numericamente nas Tabelas XL e XLI e, graficamente na figura 48. Neste teste é possível observar que todos os comprimidos com exceção da especialidade B liberam completamente o princípio ativo contido num tempo inferior a 120 minutos. O produto B, neste intervalo de tempo retém cerca de 70% da digoxina em seu interior. Por apresentar um valor de dureza médio, a liberação incompleta deve estar associada ao longo tempo de desintegração, denotando assim a existência de um grave problema tecnológico nesta formulação. O perfil de cedência dos demais comprimidos comporta-se semelhantemente. Para melhor diferenciá-los foram calculados os valores para t_{50} , que estão na Tabela XLV. Constata-se que a formulação proposta FlbD é a que mais prontamente libera 50% do princípio ativo. As especialidades A e C a seguem vindo após E e D.

Através destes dados pode-se observar que a cedência da digoxina não parece estar correlacionada com a dureza ou o tempo de desintegração das formas farmacêuticas, mas sim com as suas formulações.

Empregando-se o aparelho Resomat para estudar o comportamento de liberação da digoxina, foram obtidas curvas diferentes. Notou-se porém uma diminuição da quantidade

do princípio ativo contido na fase lipófila por unidade de tempo. Os valores para t_{50} (Tab.XLV) não coincidem com os obtidos através do aparelho de célula de fluxo.

O preparado B, com um t_{50} superior a 180 minutos, reteve durante o transcorrer do ensaio quase 80% do princípio ativo, confirmando o seu defeito tecnológico.

O emprego deste aparelho para a execução deste ensaio em comprimidos de digoxina, não é recomendável devido ao maior tempo necessário para alcançar t_{50} e liberação total do princípio ativo.

A formulação proposta demonstrou através dos testes comparativos, possuir um perfil farmacêutico semelhante a grande maioria das especialidades encontradas no mercado nacional, assegurando-lhe assim, com grande certeza, um ótimo desempenho terapêutico.

Tab. XLV - Valores de t_{50} em min para os comprimidos A,B,C,D,E e FlbD calculados em função do tempo em min.

Comprimidos	t_{50} (min)	
	Célula de fluxo	Resomat
A	14	127
B	> 120	> 180
C	14	86
D	48	111
E	22	148
FlbD	13	98

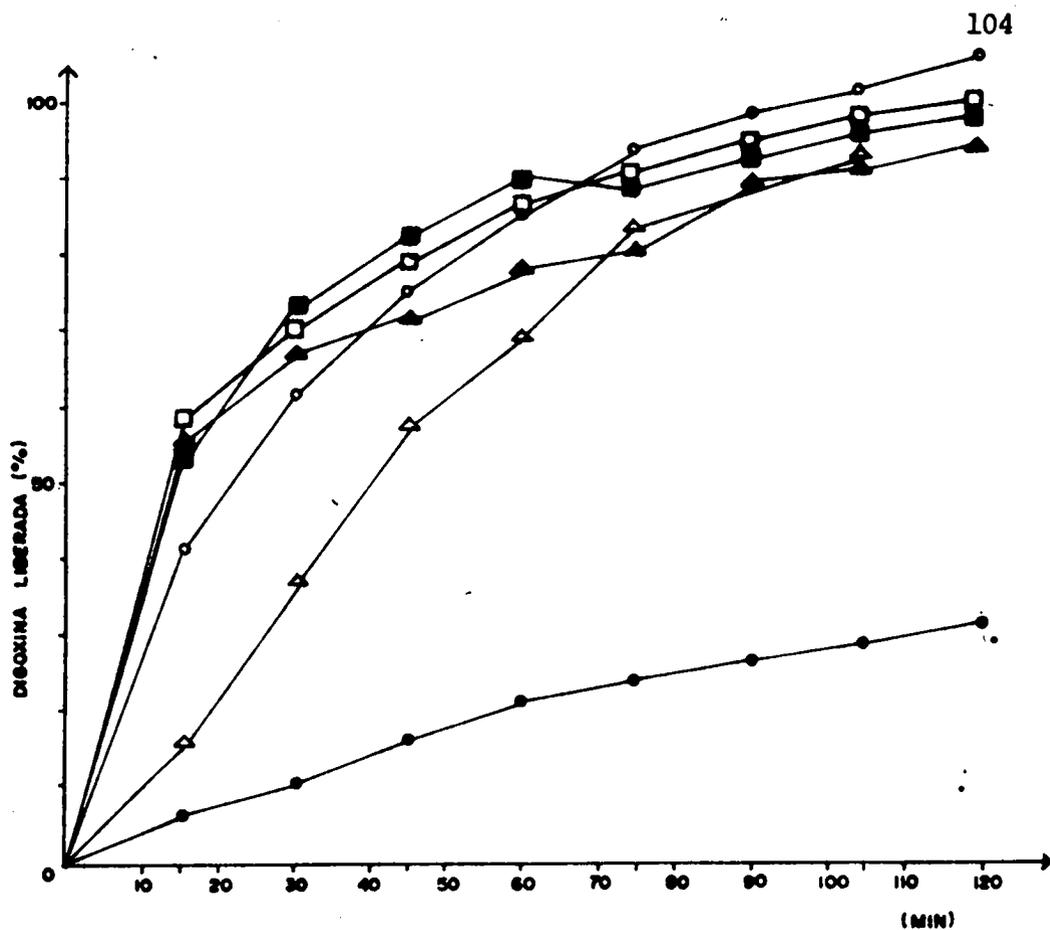


Fig.48 - Liberação acumulada dos comprimidos em análise em função do tempo (min) através do aparelho célula de fluxo (\blacktriangle =A, \bullet =B, \blacksquare =C, \triangle =D, \circ =E, \square =FlbD).

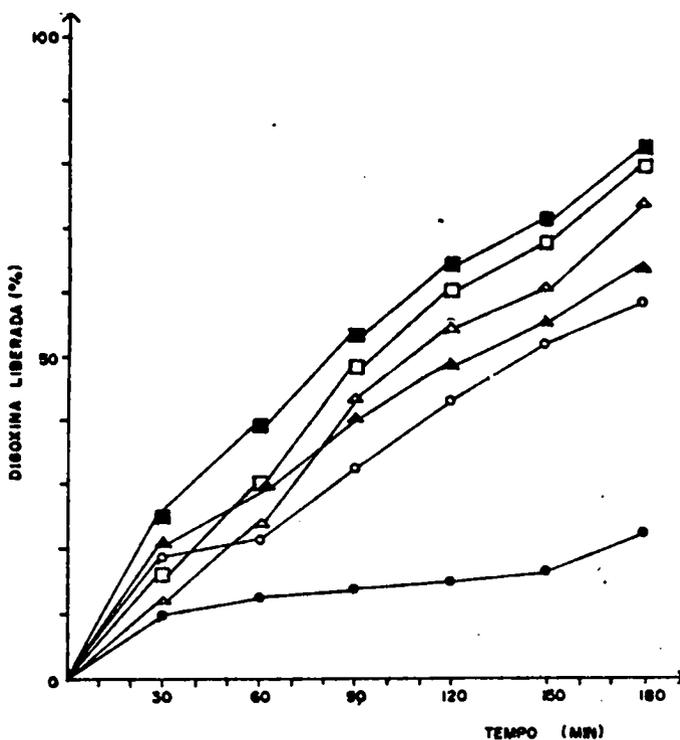


Fig.49 - Liberação acumulada de digoxina dos comprimidos em análise em função do tempo (min) através do aparelho Resomat (\blacktriangle =A, \bullet =B, \blacksquare =C, \triangle =D, \circ =E, \square =FlbD).

V - CONCLUSÕES

1. O método de doseamento através da reação de xantidrol segundo Pesez, é aplicável à digoxina tanto na forma de substância isolada como nas diversas fases intermediárias do processamento da forma farmacêutica e produto final. Este método demonstrou ser altamente sensível, específico e reprodutível.
2. A formulação placebo tendo como adjuvantes amido, lactose, talco e estearato de magnésio, segundo as proporções propostas mostrou possuir a melhor viabilidade tecnológica.
3. Não houve alteração significativa do conteúdo de digoxina na fórmula farmacêutica proposta, frente as condições extremas de temperatura, umidade ambiental e luz solar simulada, durante o desenrolar do ensaio.
4. Os comprimidos de formulação proposta contendo digoxina apresentaram seus parâmetros de qualidade estáveis quando submetidos a fatores externos, tais como temperatura, umidade e luz solar simulada.
5. O perfil farmacêutico dos comprimidos de formulação proposta tem comportamento análogo ao das especialidades similares existentes no mercado nacional.

BIBLIOGRAFIA

1. AMA - Drug evaluations. 4 ed. Chicago, American Medical Association, 1980, p. 497-502.
2. AMNAR, H.O. et alii. Pharm. Ind. 42: 757-61, 1980.
3. ASMUSSEN, B. & HEINZ, N. *Arzneim.Forsch:Drug Res.*, 30: 2168-72, 1980.
4. ASKER, A.F., ABDEL-KAHLEK, M.M. & MACHLOO F.I. - *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7: 79-111, 1981.
5. ASSOCIATION of Official Analytical Chemists *Official Methods of analysis*. 12 ed. Washington, AOAC, 1975, p. 751.
6. BARTOS, Jaroslav. *Ann. Pharm. Franç.* 21: 603 - 4, 1963.
7. BGA. *Transparenzliste für Indikation Herzmuskelinsuffizienz*. *Deutsch. Apoth. Ztg.* 119: 111-12, 1979.
8. BÖHME, H. & HARTKE, K. - *Deutsches Arzneibuch; Kommentar*. 2 ed. Frankfurt, Gowi, 1973, p. 95-6.
9. BRISTH *Pharmacopoeia*. London, Her Majesty's stationery office, 1980, p. 762.
10. BRISTH *Pharmacopoeia*. London, Pharmaceutical Press, 1958, p. 222.

11. BRITISH Pharmacopoeia, London, Pharmaceutical Press, 1968, p.336-7.
12. CABANA, B.E. - *Arzneim. Forsch: Drug Res.* 26: 151-8, 1976.
13. CARCAMO, E.C. - *Cinetica de dissoluçion de medicamentos.* Washington, OEA, 1981, p.1-68 (séria de químico, 24).
14. CARVALHO, L.S. - *Pharm. Acta Helv.* 46:513-84, 1971.
15. CARVALHO, L.S. - *Rev. Port. Farm.* 26:30-65, 1976.
16. CHOWHAN, Z.J. & PALAGYL, L. - *J.Pharm. Sci.* 67: 385-89, 1978.
17. COOPER, J. & REES, J.E. - *J.Pharm. Sci.* 61: 1511-55, 1972.
18. DIBBERN, W. - *Pharm. Ind.* 35: 75, 1973.
19. DICIONÁRIO de Especialidades Farmacêuticas. Rio de Janeiro, EPUME, 1980/81, p. 348.
20. EGERMANN, H.- *Acta Pharm.Technol*, 22: 207-15, 1976.
21. EHRHART, Gustav. & RUSCHIG, Hermich - *Arzneimittel. Weinheim, Chemie*, 1972, v.2.
22. EHRHART, L. & SCHINDLER, E. - *Pharm.Ind.* 41:1063-70, 1979.
23. _____ 41:1213-17, 1979.
24. _____ 42.96-103, 1980.
25. _____ 42:206-9, 1980.
26. _____ 42:305-10, 1980.

27. EINIG, H. - *Arzneim. Forsch.: Drug Res.* 26: 1276-9, 1976.
28. ERIKSEN, S.P. & STELMACH, H.S. - *J. Pharm. Sci.* 54: 1029-34, 1965.
29. ERNI, W., RATSCHEL, W.A., SCHEFFLER, M.R., SCHICKLING, D.G. and NADLER, W.R. - *Zbl. Pharm. Berlin Oc.* 117: 795-806, 1978.
30. EUROPEAN *Pharmacopoeia. Saint Ruffine, Maisonneuve*, 1977. Suppl. v.3, p.57-9.
31. EUROPEAN *Pharmacopoeia. Saint Ruffine, Maisonneuve*, 1969, v.1, p.282-5.
32. FARMACOPEIA Brasileira - 3 ed. São Paulo, Andrei, 1977, p. 392-5.
33. FLASCH, H., ASMUSEN, B. & HEINZ, N. - *Arzneim - Forsch.: Drug Res.* 28:326-30, 1978.
34. FLETCHER, S. & SUMMERS, R.S. - *Afr. Med. J.* 57:530-3, 1980.
35. FRASER, E.J. - *J. Pharm. Pharmac.* 25:968,1973.
36. GAULT, M.H., CHARLES, I.D., SUDGEN, D.L. and KEPRAY, D. C. - *J. Pharm. Pharmacol.* 29:27-32, 1977.
37. HAUSCHILD, G., *Acta Pharm. Technol.*, Supl. 4:49-67, 1977.
38. HUETTENRAUCH, R. - *Pharmazie*, 33:481-99, 1978.
39. HUETTENRAUCH, R. & ROOS W. - *Pharmazie*, 25:259, 1970.
40. JUNG, F. KNY, L., POETHKE, W., POHLOUNDER, R., FABINI und RICHTER, J. - *Kommentar zum deutschen Arzneibuch. 7 Ausgabe, Berlin Oc., Akademie*, 1973, v.3.

41. KHALIL, S.A.H. - *J. Pharm. Sci.* 40:109-12, 1978.
42. KHALIL, S.A.H. & MASRY. - *J. Pharm. Pharmac.* 28, Suppl.: 69, 1976.
43. KUHLMANN, I. - *Deutsch. Apoth. Ztg.* 120:2226-28, 1980.
44. KURZ, H. - *Positive inotrop wirkende Stoffe*, in AMMON, H.P.T., ed. *Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen*, Stuttgart, wissenschaftliche, 1981, p.282-7.
45. KWEE, H.G. & ULEX, G.A. - *Pharm. Ind.* 36: 576-82, 1974.
46. LARA, GONZÁLEZ, G. & ORTIZ-LOPES, B. - *Rev. Cub. Farm.* 15:88-92, 1981.
47. L. BOEHRINGER DO BRASIL SA. - *Doseamento Espectrofotométrico de digoxina.* s.d.
48. LEHTOLA, T. et alii - *Planta médica*, 42:250-4, 1981.
49. LIST, P.H. - *Arzneiformenlehre*. Stuttgart, Wissenschaftliche, 1976.
50. MEYER, K. - *Pharmaz. Ztg.* 122:2042-3, 1977.
51. MEYER, K. - *Pharmaz. Ztg.* 122:2043-4, 1977.
52. MUENZEL, K. - *Galenische Formgebung und Arzneimittelwirkung. Neue Erkenntnisse und Feststellungen.* in: .E. JUCKER(ed). *Progress in drug research.* Basileia, Birkhaeuser, 1970, v.1, p.269-386.
53. MUENZEL, K. BUECHI, I. & SCHULTZ, O.E - *Galenisches Praktikum.* Stuttgart, Wissenschaftliche, 1959.
54. MUTSCHLER, E - *Arzneimittelwirkungen*, Stuttgart, Wissenschaftliche, 1981, p.384-433.

55. NEW and nonofficial drugs. Philadelphia, Lippincott, 1962, p. 353.
56. NYBERG, L. - *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 40, supl. 3:1-48, 1977.
57. PHARMACOPOEA *Internationalis* Geneva, World Health Organization, 1951, v.2, p.55-6.
58. PRISTA, L.N. & ALVES, A. - *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 2 ed. Lisboa, Calouste Gulbenkian, 1975, p.690-851.
59. RIETBROCK, V.N., ALKEN, R.G. & EBERT, W. - *Arzneim - Forsch.: Drug Res.* 29:1742-44, 1979.
60. RIETBROCK, N. - *Arzneim - Forsch: Drug Res.* 26:135-45, 1976.
61. RITSCHER, W.A. - *Die tablette*. Aulendorf, Cantor, 1966.
62. RITSCHER, W.A., LUECKER, P.W. & RINDT, W. - *Pharm. Ind.*, 44:184-88, 1982.
63. ROTH, H. & EGER, K. - *Pharmazeutische Chemie II, Arzneistoffanalyse*. Stuttgart, Thieme, 1981, p.377-86.
64. RUBINSTEIN, M.H., & WELLS, J.I. - *Pharm. Acta Helv.* 52:112-15, 1977.
65. RUPP, R. - *Deutsch. Apoth Ztg.* 119:749-50, 1979.
66. SCHWABE, L. RIETBROCK, N. & FROEMMING, K.H. - *Pharm. Ind.* 41:1207-12, 1979.
67. SIESS, M. - *Pharmaz. Ztg.* 122:2043-44, 1977.
68. SMITH, S. *J. Chem.Soc.* 1930:508, 2478.
69. SPEHR, T., THIESSE, A., MAUER, E. - *Labo. Pharm. Probl. Tech.* 26:45-50, 1978.

70. SPEISER, P. - *Pharm. Ztg.*, 124:787-94, 1979.
71. STEINIGEN, M. & MICHELSEN, B. - *Pharm. Ztg.*, 124:1677-80, 1979.
72. SUCKER, H., FUCHS, P. & SPEISER, P. - *Pharmazeutische Technologie*. Stuttgart, Georg Thieme, 1978.
73. THE EXTRA *Pharmacopeia Martindale*. London, Pharmaceutical Press, 1972.
74. THE MERCK *index*. 9 ed. Ralway, Merck, 1976, p. 31.
75. THE UNITED STATES *pharmacopeia*. 19 ed. Rockwille, United States Pharmacopeial Convention, 1975, p.120-1.
76. THE UNITED STATES *pharmacopeia*. 20 ed. Rockwille, United States Pharmacopeial Convention, 1980, p.243.

77. TONI, Luiz Carlos. *Comprimidos gastrorresistentes de penicilina G-Benzatina*. Proposta Tecnológica e Estudo da Estabilidade. Porto Alegre, UFRGS-Fac. de Farmácia, 1982.

78. ULEX, G.A. - *Acta Pharm. Technol.*, Supl.5:77-86, 1978.
79. UEKAMA, K. *et alii*. *J.Pharm. Pharmacol*, 34:627-30, 1982.
80. VALE, J.C. - *Comprimidos*, Coimbra, 1934, p.291-3.
81. VOIGT, R. - *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*, 2a. ed. Berlin, Volk und Gesundheit, 1975.
82. WAGNER, J.C. - *J.Pharm. Sci.*, 58:1253-57, 1969.
83. WELLS, D., KATZUNG, B., MYERS, F.H. - *J.Pharmac.* 13:389, 1961.

AGRADECIMENTOS

*Ao Professor Doutor Pedro Ros Petrovick
pela orientação segura, apoio constante e amizade.*

*À Professora Doutora Flávia Ohlweiler da Silveira
pelas sugestões, estímulo e amizade.*

*À Professora Doutora Norma Saraiva Siqueira
pela revisão do manuscrito e sugestões.*

*Aos Professores e colegas do Curso de Mestrado
pela amizade e companheirismo recebidos.*