

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

PROSPECÇÃO DE BASES PARA MANIPULAÇÃO DE TABLETES ORODISPERSÍVEIS PARA ADMINISTRAÇÃO EM CÃES

Vinycius Fernandes da Rocha¹, Soraya Dias Saleme²,
Janaina Cecília Oliveira Villanova^{1,2}

¹Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Universidade
Federal do Espírito Santo, Alegre, Brasil (vinyciusfernandes9@gmail.com)

²Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do
Espírito Santo, Alegre, Brasil

Resumo

Tabletes orodispersíveis (TODs) são formas farmacêuticas de desintegração rápida na cavidade bucal, sem a necessidade de administração com água, sendo indicado para pacientes com disfagia ou outras patologias que dificultam a deglutição, humanos ou animais. O objetivo do presente trabalho foi delinear formulações de bases para TODs, nos quais serão incorporados insumos farmacêuticos ativos (IFAs) de uso veterinário, nomeadamente, para cães. Foram preparadas 4 bases nomeadas (F1, F2, F3 e F4) cujos parâmetros de qualidade de interesse para TODs foram verificados, a saber: aspecto, peso médio, diâmetro, espessura, tempo de desintegração, friabilidade e dureza. A partir da análise conjunta dos resultados, as bases denominadas F2 e F4 foram selecionadas para continuidade dos estudos, uma vez que apresentaram os melhores atributos de tempo de desintegração (13,19 e 11,66 s), friabilidade (0,98 e 0,34%) e dureza (21,6 e 30,4 N), respectivamente.

Palavras-chave: Farmacoterapia veterinária; Sólidos orais; Controle de qualidade.

Área do Conhecimento: Farmácia.

Introdução

A personalização de formas farmacêuticas é uma alternativa terapêutica para melhorar a aceitação dos medicamentos por pacientes humanos e animais e, neste último caso, facilitar a administração pelos tutores. A aceitação e a administração corretas, por sua vez, interferem no sucesso da farmacoterapia (BENNETT et al., 2018). Estratégias de personalização são o preparo de medicamentos em diferentes formas, tamanhos, texturas e sabores, além da forma de apresentação, dose e presença de excipientes específicos, visando atender às preferências e necessidades terapêuticas específicas de cada paciente (BENNETT et al., 2018).

A via oral é, frequentemente, a via de administração preferida para a maioria dos IFAs de ação sistêmica, devido a vantagens observadas em relação a outras vias (VALLERI et al., 2004). No que diz respeito aos cães, a administração de comprimidos e cápsulas é prejudicada, pois é possível que o cão não aceite os medicamentos devido ao gosto e odor desagradável de alguns fármacos apresentam, bem como pela sua própria natureza, que não aceita facilmente a administração (RAMTEKE et al., 2014). Uma forma de contornar os problemas encontrados para a administração de medicamentos por via oral para esta população é a incorporação dos IFAs em TODs. Características como sabor, palatabilidade, tamanho e formato dos TODs são de grande relevância para a farmacoterapia em cães, por estarem diretamente relacionados à aceitação e facilidade de administração em cães (TINGTING, 2017). Para a agência americana que regulamenta a produção e a comercialização de medicamentos nos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA), os TODs se diferenciam das demais formas farmacêuticas orais sólidas por apresentarem rápida desintegração quando colocados na cavidade oral, sem a necessidade de mastigar ou ingerir água durante a administração. TODs representam uma dose unitária do IFA, assegurando exatidão e precisão na administração; têm boa estabilidade, pois não contêm água; o IFA é engolido já dissolvido, o que proporciona rápido início de ação; e parte do IFA pode ser absorvido na mucosa bucal, sob a língua (FU et al., 2004; OLIVEIRA, 2018).

Um desafio na obtenção de TODs é o desenvolvimento de bases cujo tempo de desintegração atenda aos requisitos preconizados pelas farmacopeias, especialmente, tempo de desintegração.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Segundo o FDA e a Farmacopeia Americana, este tempo deve ser inferior a 30 s (FDA, 2018; USP, 2014). Para a Farmacopeia Europeia (2019), o tempo máximo para desintegração dos TODs deve ser de 180 s. Ao mesmo tempo, os TODs devem ter boa resistência mecânica e devem apresentar sabor agradável. Para isso é necessário ressaltar a importância da escolha de excipientes que sejam ao mesmo tempo, funcionais e seguros para administração em animais considerando a fisiologia e possíveis alergias ou sensibilidades (DAVIDSON, 2001). Os excipientes são componentes fundamentais em formulações farmacêuticas e vêm sendo cada vez mais estudados para uma correta escolha do tipo e quantidade na fase de formulação dos medicamentos (VILLANOVA; SÁ, 2009). Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi preparar e avaliar os parâmetros de qualidade de interesse de bases para TODs, a saber, aspecto, peso médio, diâmetro, espessura, tempo de desintegração, friabilidade e dureza.

Metodologia

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Desenvolvidos de Produtos Farmacêuticos (LDPF), do curso de Farmácia do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), localizado no campus de Alegre (ES). A composição qualitativa e quantitativa das bases desenvolvidas são dadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes das formulações e descrição das funções farmacotécnicas

Componentes	F1	F2	F3	F4	Função farmacotécnica
	(%p/p)				
Amido	40,0	3,5	40,0	13,5	Diluyente
Celulose microcristalina	3,5	40,0	40,0	40,0	Diluyente
Manitol	40,0	40,0	3,5	30,0	Diluyente
Croscarmelose sódica	10,0	10,0	10,0	10,0	Desintegrante
Dodecil sulfato de sódio	1,5	1,5	1,5	1,5	Tensoativo
Polivinilpirrolidona	5	5	5	5	Aglutinante
Solução hidroalcoólica	QS	QS	QS	QS	Líquido aglutinante

Fonte: Os autores (2023).

Para avaliação da qualidade, foram empregados métodos descritos nas farmacopeias e em artigos científicos. As amostras foram submetidas a uma análise visual selecionando, aleatoriamente, 10 unidades posológicas de cada lote, que foram dispostas em uma superfície branca. Os parâmetros avaliados incluíram a integridade, coloração, uniformidade da coloração, textura e odor. Aspectos como trincas, descabeçamento, estado integral da superfície e das bordas, porosidade e fragmentação ou redução de massa também foram observados.

Para determinação do peso médio, vinte unidades de cada amostra foram individualmente pesadas em uma balança analítica (Marte, modelo AY220), e os pesos individuais foram registrados para os cálculos posteriores. O diâmetro e a espessura foram determinados tomando 20 unidades aleatoriamente de cada lote e medidos com micrômetro digital Mitutoyo (modelo APB - 2D) (VISHAL et al., 2011).

Na avaliação da resistência mecânica, foram realizados ensaios de dureza e friabilidade. Para a dureza, foram selecionadas 10 unidades posológicas de cada amostra e submetidas individualmente à ação do durômetro (Nova Ética, modelo 298 ATTS). Após a realização do procedimento, cada unidade foi minuciosamente inspecionada para identificar possíveis quebras, rachaduras ou descabeçamento. Não existe valor mínimo de dureza para aprovação ou reprovação das amostras. A avaliação da friabilidade foi feita como descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019). Inicialmente, 20 tabletes orodispersíveis de cada lote foram selecionados aleatoriamente e pesados. Em seguida, os TODs foram submetidos ao friabilômetro (Labindia, modelo FT 1020) com uma velocidade de 25 rpm, durante 4 minutos. Ao término do período, os TODs foram novamente pesados, e a perda de pós foi calculada

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

pela diferença entre o peso final e o peso inicial. Conforme as normas estabelecidas na Farmacopeia, a perda de pó em formas farmacêuticas sólidas não pode ultrapassar 1,5% em relação ao peso inicial, e nenhuma unidade pode apresentar rachaduras ou quebras após a análise.

Finalmente, o tempo de desintegração foi investigado de acordo com o procedimento delineado por Desai et al. (2011), utilizando água purificada e tampão PBS. Inicialmente, ambos os meios foram aquecidos até alcançarem a temperatura de 37° C em banho-maria (Solid Steel, modelo SSDC - 10 L). Em seguida, uma unidade de TOD foi colocado em uma placa de petri, e 25 mL de cada meio foram adicionados sobre ele. Cada placa contendo o TOD e o meio foi levemente agitada a cada 10 s. O tempo necessário para a completa desintegração de cada TOD foi registrado. O ensaio foi conduzido utilizando 6 unidades posológicas de cada lote, sendo 3 unidades testadas com cada meio de desintegração.

Resultados

Após retirada dos TODs do molde tanto F1 quanto F3 apresentaram TODs de coloração branca, sem cheiro, com leve descabeçamento, uma baixa resistência mecânica ao toque com liberação residual de pó. Já F2 e F4 apresentaram coloração branca, com bordas arredondadas, sem a presença de descabeçamento ou liberação de pó, além de uma boa resistência mecânica ao toque. Os resultados encontrados na determinação dos parâmetros de qualidade dos TODs são dados na Tabela 2.

Tabela 2: Avaliação dos parâmetros das bases para formulação de TODs

Parâmetros de qualidade		F1	F2	F3	F4
Peso Médio (mg)		46,1(± 0,002)	45,4(± 0,004)	45,2(± 0,002)	43,7 (± 0,003)
Diâmetro (mm)		5,33 (± 0,04)	5,25 (± 0,06)	5,18 (± 0,08)	5,17 (± 0,06)
Espessura (mm)		2,98 (± 0,07)	3,02 (± 0,22)	2,89 (± 0,08)	2,81 (± 0,05)
Dureza (N)		-	21,6 (± 4,9)	-	30,4 (± 3,9)
Friabilidade (%)		7,13	0,98	4,5	0,34
Desintegração (s)	Água	99,31 (± 11)	13,19 (± 0,84)	29,08 (± 4,26)	11,66 (± 0,74)
	PBS(pH = 7,4)	62,43(± 8,23)	13,54 (± 1,08)	12,54 (± 0,25)	12,35 (± 0,43)

Fonte: Os autores (2023).

Discussão

Os TODS são formas farmacêuticas sólidas alternativas às FFS convencionais como os comprimidos e cápsulas, sendo facilmente obtidos por moldagem de uma base feita a partir de uma mistura dos excipientes e umedecida com solução hidroalcoólica, seguida de secagem (VISHAL et al., 2011). TODs têm por objetivo a administração de pequenas doses de IFAs, tendo sua popularização entre animais de pequeno porte por sua fácil administração, não necessidade de fornecer água para o animal e não ser preciso engolir a unidade posológica (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2014).

No contexto de formas farmacêuticas sólidas, dentro dos ensaios contemplados pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007, estão incluídas a descrição, a avaliação visual e a análise dos atributos organolépticos dos produtos (BRASIL, 2007). A análise combinada desses atributos possibilita uma avaliação preliminar de possíveis alterações que poderiam resultar na desqualificação dos produtos ou na rejeição pelos pacientes. Para todas as formulações, os TODs apresentaram aspecto considerado adequado somente para as formulações F2 e F4, pois, de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição 2019, FFS que apresentam qualquer sinal de descabeçamento, falhas ou trincas é considerado um critério para desqualificação do lote em questão, por comprometer a uniformidade de dose, característica indispensável para FFS.

Entre os parâmetros de qualidade para a obtenção de TODs com qualidade, se destacam o peso médio e a espessura uma vez que grandes variações destes podem se relacionar a possíveis erros durante os processos de manipulação e se refletirem em variações do peso médio e de dose de IFA nas unidades posológicas. Por outro lado, baixos valores nos desvios padrão obtidos para estes parâmetros sugerem boa reprodutibilidade no processo de manipulação (ORDONES et al., 2012). Como pode ser observado, houve uma pequena variação nos valores de peso médio das quatro

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

formulações, entre 43,7 e 46,1 mg, com baixos valores de desvio padrão. Para a espessura, os valores variaram de 2,81 a 3,02 mm, seguindo com baixos valores para o desvio padrão. A partir destes resultados é possível concluir que o procedimento de manipulação dos TODs foi consistente, com poucas variações. Naik et al. (2016) testaram TODs com olanzapina, um antipsicótico, e observaram variação mínima na espessura (3,56 a 3,63 mm) entre as unidades, garantindo confiabilidade na produção. Kiran et al. (2010) avaliou TODs com anti-inflamatórios, mostrando uniformidade na espessura e variação de peso aceitável, corroborando este estudo. Raj et al. (2012) avaliou TODs de anlodipino, obtendo resultados semelhantes: peso médio variando de 136 mg a 140 mg e espessura de 3,21 a 3,58mm, destacando a relação entre esses parâmetros.

A resistência mecânica dos TODs indica se as unidades posológicas resistem ao processo de retirada dos moldes após a secagem em estufa e às etapas de embalagem, transporte e retirada da embalagem primária para uso (PIROVANI, 2022). Para determinação da resistência mecânica são realizados os testes de dureza e friabilidade. A Farmacopeia Brasileira 6ª ed. (2019) define a dureza como a força necessária para a quebra de um comprimido quando submetido a compressão em sua direção radial (BRASIL, 2019). Já a friabilidade é definida como a facilidade de uma substância sólida se quebrar em pedaços menores durante fricção, contato ou manuseamento. Não há valores específicos definidos para a dureza e friabilidade dos TODs na Farmacopeia Brasileira ou em outras consultadas. Para comprimidos, a dureza não é especificada e a friabilidade deve ser inferior a 1,5% do peso médio das unidades posológicas. Segundo dados da literatura científica, o valor referência acerca da perda de pós para TODs varia de 0,9 a 1%, não tendo valor especificado para dureza (RADKE et al., 2009).

No que diz respeito à resistência mecânica dos TODs analisados no presente trabalho, é possível observar que somente as formulações F2 e F4 obtiveram valores de friabilidade menores que 1%, sugerindo boa resistência mecânica para as unidades posológicas. No ensaio de dureza, não foi possível determinar os valores para F1 e F3, uma vez que estes esfarelaram, o que indica uma dureza muito baixa, que não foi detectada pelo aparelho. Estas mesmas amostras apresentaram os maiores valores de perdas de pós, o que é coerente. Kalia et al. (2009) avaliaram formulações de TODs contendo oxcarbazepina e concluíram que TODs que apresentavam friabilidade maior que 1% foram as formulações que apresentaram os valores menores de dureza, como observado no presente trabalho. Pawar et al. (2014) analisaram a friabilidade de TODs contendo valsartana e observaram que os valores variaram de 0,49% a 0,79%, atribuindo aos TODs boa resistência mecânica.

No estudo de Razak et al. (2020), diferentes abordagens para adicionar desintegrantes e aglutinantes em TODs foram comparadas. A inclusão do aglutinante de forma extragranular após a levigação dos excipientes se destacou como a mais eficiente. O presente trabalho seguiu uma estratégia semelhante, usando polivinilpirrolidona como aglutinante e uma solução hidroalcoólica para umedecer a mistura de pós.

Finalmente, o tempo de desintegração dos TODs foi avaliado. O parâmetro é importante pois, um tempo de desintegração pequeno garante uma rápida absorção dos IFAs após a administração, o que é desejável (MIRANDA, 2021). Os tempos de desintegração esperados para TODs são de 30 s (FDA, 2018; USP, 2014) e 180 s de acordo com a Farmacopeia Europeia (2019). As formulações F2, F3 e F4 apresentaram tempo de desintegração inferior a 30 s em ambos os meios estudados. A formulação F1 se desintegrou em tempo maior que 30 s, porém, inferior a 180 s. Kinanie e Taghi (2022) formularam e caracterizam diversas formulações contendo alguns desintegrantes em diversas concentrações, as formulações com croscarmelose sódica, como principal agente desintegrante apresentou tempos de desintegração menores que 30 s assim como no presente estudo.

Uma vez que a quantidade de desagregante empregada nas formulações foi a mesma (10% p/p), as diferenças no comportamento de dureza, friabilidade e tempo de desintegração podem ser justificadas pelas diferentes proporções de amido nas formulações, sendo as que apresentaram menores quantidade do diluente, aquelas que apresentaram os melhores desempenhos. Vale ressaltar que, além de diluente, o amido possui ação aglutinante, o que pode ter exercido influência no maior tempo de desintegração.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Conclusão

A análise dos resultados aponta que as formulações F2 e F4 são as mais adequadas para a incorporação do pimobendan e para a continuidade do estudo, pois, apresentaram os melhores valores de resistência mecânica e de tempo de desintegração. No que diz respeito ao processo de manipulação, este pode ser considerado apropriado, uma vez que os valores obtidos para os desvios padrão do peso médio e espessura foram baixos, indicando poucas variações no método de preparo.

Agradecimentos

À FAPES e CAPES (Edital PDPG CAPES/FAPES; TO 137/2021) e à UFES.

Referências

BANDARI, S.; MITTAPALLI, R. K.; GANNU, R. Orodispersible tablets: An overview. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, 2008.

BENNETT, S. A. et al. Assessing pet owner and veterinarian perceptions of need for veterinary compounding services in a community pharmacy setting. **The Journal of Pharmacy Practice**, v. 16, n. 3, p. 1224, 2018.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira 6ª edição**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Brasília, v. 1, 2019.

DAVIDSON, G. To benzoate or not to benzoate: cats are the question. **The International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v.5, n. 2, p. 89-90, 2001.

FDA. Guidance for Industry: Orally disintegrating tablets. **Food and Drug Administration**, 2008.

FU, Y., et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste masking and clinical studies. Crit. Ver. **Ther Drug Carrier Systems**, v. 21, n. 6, 2004.

HOFFMANN, E.M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 3, p. 299-316, 2014.

KALIA, A.; KHURANA, S.; BEDI, N. Formulation and evaluation of mouth dissolving tablets of oxcarbazepine. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 164-179, 2009.

KINANIE, A.; TAGHI, H. Formulation and characterization of orodispersible tablet of glimepiride. **PubMed**, v. 13, n. 4, p. 252–260, 27 dez. 2022.

KIRAN, N. R. et al. Formulation and evaluation of orodispersible piroxicam tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 10, p. 615, 2010.

MIRANDA, L. F. A. et al. Testes de controle de qualidade em processo de dipirona comprimidos. **Revista Científica do UBM**, v. 23, n. 45, p. 111-127, 2021.

NAIK, S. B.; VENKATESWARLU, K.; CHANDRASEKHAR, K. B. Formulation and in- vitro evaluation of orodispersible tablets of olanzapine for the improvement of dissolution rate. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 1, p. 177-181, 2016.

OLIVEIRA, L.J. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos orodispersíveis contendo cetoprofeno**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2018.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

ORDONES, D. S.; DE CAMARGO, R. L.; TESCAROLLO, I. L. Aspectos Relevantes na Determinação da Uniformidade de Doses Unitárias de Comprimidos de Captopril. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 4, n. 8, p. 2-19, 2012.

PAWAR, H.; VARKHADE, C.; JADHAV, P.; MEHRA, K. Development and evaluation of orodispersible tablets using a natural polysaccharide isolated from Cassia tora seeds. **Integrative Medicine Research**, v. 3, n. 2, p. 91-98, 2014.

PINHO, L.A., et al. The popularization of orodispersible tablets in the pharmaceutical market. **Infarma**, v.30, p. 77-84, 2018.

PIROVANI, E. **Qualidade de tabletes orodispersíveis contendo 2,5 mg de anlodipino manipulados em farmácias magistrais do Espírito Santo (Brasil)**. TCC (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2022.

RADKE, R. S.; JADHAV, J. K.; CHAJEED, M. R. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of baclofen. **International Journal of ChemTech Research**, v. 1, n. 3, p. 517-21, 2009.

RAJ, B.; PUNITHA, I.S.R; DUBE, S. Formulation and Characterization of Fast Disintegrating tablets of Amlodipine using Super-disintegrants. **Journal Of Applied Pharmaceutical Science**, 28 ago. 2012.

RAMTEKE, KH. et al. Veterinary Pharmaceutical Dosage Forms: A Technical Note. **Austin Therapeutics**, v.1, p.1-10, 2014.

RAZAK, A. et al. Comparison of Disintegrant-addition Methods on the Compounding of Orodispersible Tablets. **International Journal Of Pharmaceutical Compounding**, v. 24, n. 2, 2020.

TESCAROLLO, I. L. et al. Caracterização de filmes orodispersíveis formulados com flavorizantes naturais. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 04, Ed. 10, Vol. 06, pp. 05-17. Outubro de 2019.

TINGTING, Y. The application prospects and development trend so orally disintegrating tablets to dogs. **Ciência Rural**, v. 47, n. 4, 2017.

USP. PHARMACEUTICAL COMPOUNDING EXPERT COMMITTEE. Pharmaceutical compounding-nonsterile preparations. **United States Pharmacopeia**, 2014.

VALLERI, M., et al. Development and evaluation of glyburide fast dissolving tablets using solid dispersion technique. **Drug Dev Ind Pharma**, v.30, n.5, p. 525-534, 2004.

VILLANOVA, J.C.O.; SÁ, V.R. Excipientes. Guia prático para padronização. **Formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas**. 2a ed. São Paulo: Pharmabooks. 2009.

VISHAL, M. et al. Formulation and evaluation of orodispersible tablets of lornoxicam. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 3, n. 1, p. 281-285, 2011.