



Desenvolvimento de comprimidos de mebendazol e avaliação comparativa com dois genéricos disponíveis no mercado

Souza, R.M.L.¹; Soares Sobrinho, J.L.¹; Santana, A.K.M.¹; La Roca, M.F.¹; Grangeiro Junior, S.²; Nunes, L.C.C.^{1,3}; Rolim Neto, P.J.R.^{1*}

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, LTM, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

²Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamentos e Correlatos, NCQMC, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

³Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, NTF, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Teresina, PI, Brasil.

Recebido 01/11/06 / Aceito 07/02/07

RESUMO

Apesar da grande preocupação mundial com as doenças parasitárias, as helmintoses continuam vencendo essa batalha. A sua disseminação aumenta com a diminuição das condições sócio-econômicas das populações. O desenvolvimento farmacotécnico deve ser feito de uma maneira racional, para que agregue em um mesmo produto qualidade e baixo custo. Este trabalho objetivou a obtenção de comprimidos de mebendazol 100mg, bem como, desenvolver estudo comparativo com medicamentos genéricos disponíveis no mercado. O desenvolvimento das formulações foi iniciado por meio de um planejamento qualitativo e quantitativo de excipientes, com lotes de bancada com até 300g. Foram produzidos nove lotes e avaliados os parâmetros: aspecto, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução e doseamento. Os comprimidos de mebendazol 100mg e os medicamentos genéricos avaliados apresentaram-se com resultados dentro das especificações demonstrando que existe entre eles uma equivalência frente aos parâmetros avaliados. A técnica empregada, compressão direta, exceto para o LB I (granulação via úmida), para obtenção dos comprimidos, mostrou-se adequada para produção destes, pois resultou em comprimidos dentro das especificações farmacopéicas, além de agregar vantagens industriais para a produção pela via direta.

Palavras-chave: desenvolvimento de formulação; mebendazol; genérico; avaliação comparativa; compressão direta.

INTRODUÇÃO

Fármacos anti-helmínticos são utilizados para erradicar ou para reduzir o número de helmintos parasitas no trato intestinal ou nos tecidos. As helmintoses são as doenças mais comuns no mundo, com prevalência nos países em desenvolvimento e afetando principalmente a população

infantil, agregando uma enorme importância aos fármacos que combatem tais patologias (Katzung, 2003; Navarete-Vazquez et al., 2003; Fortes et al., 2004). Estas infecções são geralmente subestimadas por serem assintomáticas, mas seus efeitos podem contribuir com a morbidade quando estão associados à desnutrição (Navone et al., 2006).

O mebendazol corresponde a metil 5-benzolbenzimidol-2-carbamato e caracteriza-se como pó amorfo branco ou amarelo claro, inodoro, muito pouco solúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos (Farmacopéia Brasileira, 1988; Villiers et al., 2005). Devido a essa solubilidade e absorção baixas in vivo, os benzimidazóis são usados com sucesso para tratar doenças helmínticas gastrintestinais. Sugere-se que uma das exigências para esta ação é que o substituinte do benzimidazole tenha um átomo de hidrogênio na posição 1 e um grupo metilcarbamato na posição 2 (Navarete-Vázquez et al., 2003).

A absorção do mebendazol na forma de comprimidos é precária e errática e as concentrações plasmáticas da droga, apresentam-se baixas, não refletindo a dose administrada. A baixa biodisponibilidade sistêmica do mebendazol resulta de uma combinação de absorção insuficiente e metabolismo hepático rápido, durante a primeira passagem do fármaco. Cerca de 95% do mebendazol liga-se às proteínas plasmáticas, sendo extensamente metabolizado em dois metabólitos importantes, que apresentam taxas de depuração inferiores, ao próprio mebendazol (Dayan, 2003; Tracy & Webster, 2003; Memento Terapêutico LAFEPE, 2004).

A indústria farmacêutica vem fazendo constantemente esforços no sentido de aumentar a eficácia das operações de processar os comprimidos e reduzir os custos. Para isso o método de compressão direta é o mais indicado, pois utiliza menor quantidade de equipamentos envolvidos no processo, reduzido número de operadores e etapas na realização desta tarefa, sendo este executado a seco. Apresenta-se como uma forma econômica e fácil de controlar. (Baracat et al., 2001; Banker & Anderson, 2001; Zhang et al., 2003; Alderborn, 2005; McCormick, 2005; Rudnic & Schuvartz, 2006)

Este trabalho objetivou desenvolver formulações

*Autor correspondente: Pedro José Rolim Neto - Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/nº - Cidade Universitária - CEP: 50740-521 - Recife - PE, Brasil - Telefone / Fax: (81) 3272-1383 - E-mail: pedro.rolim@pesquisador.cnpq.br

para a obtenção de comprimidos de mebendazol 100mg por compressão direta, bem como, realizou estudo comparativo destes com medicamentos genéricos disponíveis no mercado.

Foram selecionados dois medicamentos genéricos disponíveis no mercado brasileiro para fins de comparação com o LB escolhido, levando em consideração o tempo de fabricação/validade desses medicamentos.

O desenvolvimento farmacotécnico dos comprimidos de mebendazol 100mg baseou-se numa planificação qualitativa e quantitativa de excipientes (Tabela 3), onde foram produzidos nove lotes de bancada (LB); inicialmente foram produzidos LB de 50g para escolha inicial dos excipientes, e posteriormente LB de 300g para escolha da melhor formulação, baseados nos resultados de controle de qualidade apresentados na Tabela 4.

MATERIAL E MÉTODOS

Os insumos farmacêuticos utilizados estão descritos (insumo farmacêutico, fabricante/fornecedor, lote e função) conforme Tabela 1, além dos equipamentos utilizados para a realização desse trabalho (Tabela 2) e os processos de obtenção utilizados (Figura 1).

Tabela 1 - Insumos farmacêuticos utilizados.

Insumo Farmacêutico	Fabricante/fornecedor	Lote	Função
Mebendazol	Ítaca	03.06.029.182	Princípio Ativo
Celulose Mic.250	Blanver	1572/00	Diluyente
Talco	Extravita	N20621-9	Lubrificante
Est. de Magnésio	Dinalab	304032	Lubrificante
Amido de Milho	Dinalab	13258	Diluyente
Polivinilpirrolidona	ISP Technologies	05300095726	Agregante
Lauril sulfato de sódio	Dinalab	256032-b	Tensoativo
Croscarmelose sódica	Blanver	8309/03	Desintegrante

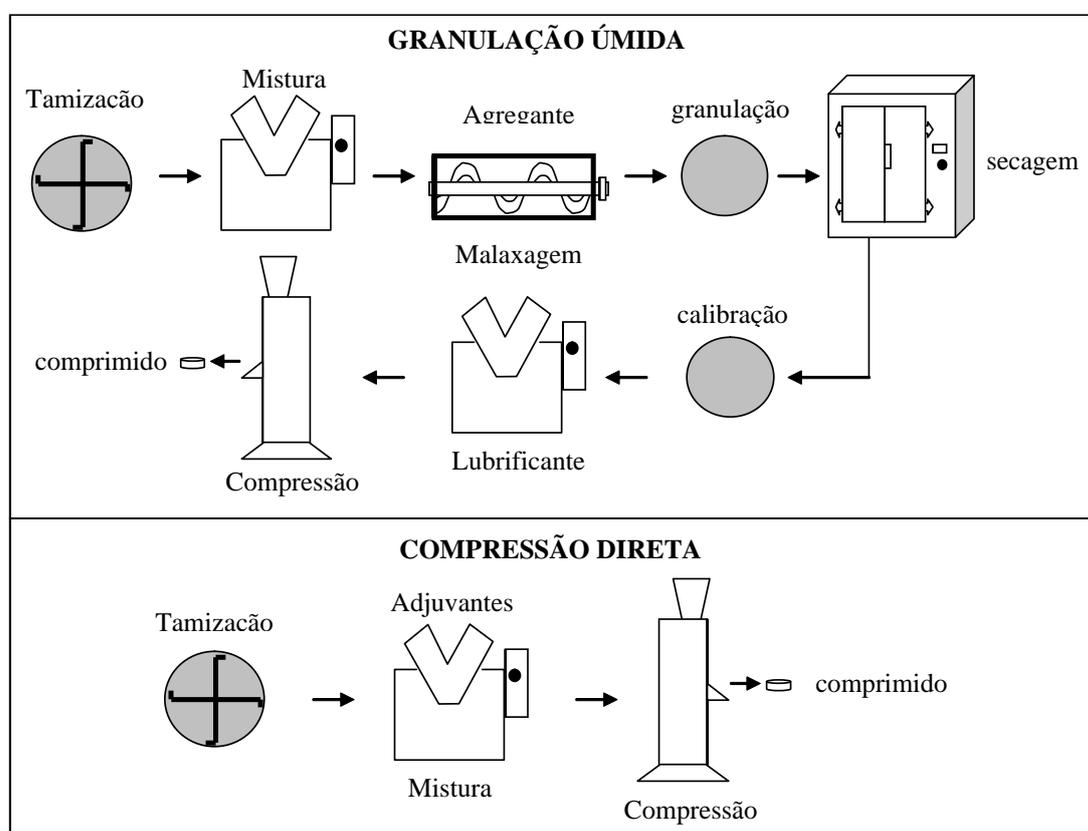


Figura 1. Processos utilizados na obtenção dos comprimidos de mebendazol

Tabela 2 - Equipamentos utilizados no Processo de Fabricação e Controle do Produto Acabado.

Equipamentos	Marca	Capacidade
Misturador em “V”	LAWES	2 Kg
Jogo de Punções Plano (7mm)	LAWES	15 punções
Balança Analítica	Sartorius	210 g
Durômetro	Nova Ética	NA
Friabilômetro	Nova Ética	NA
Aparelho de Desintegração	Nova Ética	NA
Aparelho de Dissolução	Vankel	8 provas
Cromatógrafo a Líquido	Shimadzu	NA
Espectrofotômetro UV-Visível	Shimadzu	NA
Compressora rotativa	Neuberger 3135N	15 punções
Estufa c/ ar circulante c/ 30 bandejas	IMARVIL	500 L
Granulador	LAWES	NA

Tabela 3 - Planificação qualitativa e quantitativa de excipientes nos lotes de bancada.

Composição	LB I	LB II	LB III	LB IV	LB V	LB VI	LB VII	LBVIII	LB IX
Mebendazol	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67
Cel. Microc. 250	-	25,83	25,83	22,83	24,83	26,08	25,78	24,53	26,03
Estearato de Magnésio	0,57	1,5	1,5	1,5	1,5	0,75	0,75	1,5	1,5
Talco	1,9	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0
Polivinilpirrolidona	4,2	5,0	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Croscarmelose Sódica	-	-	-	5,0	3,0	3,0	3,0	3,0	1,5
Laurilsulfato de Sódio	-	-	-	-	-	-	0,3	0,3	0,3
Amido de Milho	26,67	-	-	-	-	-	-	-	-
Lote (g)	50,0	50,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0

Avaliou-se passo a passo, o impacto e a necessidade da adição de excipientes nos LB posteriores, por meio da avaliação dos parâmetros de controle de qualidade, tais como peso médio, dureza, friabilidade, desintegração (Farmacopéia Brasileira, 1988) além do teor e dissolução (United States Pharmacopeia, 2004) e em última instância os custos envolvidos no processo.

Durante todo o desenvolvimento farmacotécnico os equipamentos utilizados no processo de fabricação foram cuidadosamente selecionados para apresentarem proporções e características o mais próximo possível daquelas que são pretendidas para escala industrial. (Tabela 2)

O processo de obtenção utilizado para os comprimidos de mebendazol foram a técnica de granulação por via úmida para o LB I e compressão direta para os demais LB.

Todos os excipientes foram selecionados após uma revisão da literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. Os mesmos foram previamente analisados seguindo metodologias fornecidas pelos fabricantes ou presentes em compêndios oficiais. Os percentuais utilizados nas formulações foram baseados de acordo com Rowe et al. (2006) e na experiência tecnológica da equipe.

Desenvolvimento de comprimidos de mebendazol

Tabela 4 - Controle analítico dos lotes de bancada desenvolvidos.

Parâmetros	Especificações	LBI	LBII	LBIII	LBIV	LBV	LBV I	LBVII I	LBVII I	LBIX
Aspecto	Comprimido circular branco	De acordo	-	-	De acordo	De acordo				
Dureza	> 4,0 (Kgf/cm ²)	11,1	4,9	9,56	6,54	6,65	-	-	7,09	6,65
Peso Médio	150 ±7,5% (138,8 a 161,3)	150,2	139,7	146,6	149,5	145,1	-	-	152,6	147,6
Friabilidade	< 1,5 %	0,53	0,70	0,27	0,44	0,2	-	-	0,26	0,27
Desintegração	< 30 minutos	3,2min	2,2min	35min	23 s	30s	-	-	42s	49s
Teor	90 – 110 %	100,55	98,00	-	94,22	97,75	-	-	97,33	99,11
Dissolução	Q> 80 % 120 min.	88,82	85,88	-	79,05	81,25	-	-	70,23	75,00

Tabela 5 - Comparação analítica entre os comprimidos desenvolvidos e genéricos do mercado.

Parâmetros	Especificações	PRODUTO A (LB V)	PRODUTO B	PRODUTO C
Aspecto	Comprimido circular branco	De acordo	De acordo	De acordo
Dureza	> 4,0 (Kgf/cm ²)	6,65	4,57	4,78
Peso Médio	150 ±7,5% (138,8 a 161,3)	145,1	154,0	156,1
Friabilidade	< 1,5 %	0,20	0,32	1,08
Desintegração	< 30 minutos	0,5 min	1 min	3 min
Teor	90 – 110 %	97,75	100,56	101,00
Dissolução	Q> 80 % 120 min.	81,25	82,76	81,41

RESULTADOS

Os comprimidos obtidos com exceção dos lotes de bancada VI e VII foram submetidos aos testes físico-químicos e seus resultados encontram-se na Tabela 4.

Definida a formulação, submeteu-se o LBV à avaliação comparativa com os comprimidos genéricos disponíveis no mercado (Tabela 5).

O estudo de pré-formulação foi iniciado com os LBI e LBII para observar o escoamento da mistura e para definir o método de preparação. O LBI foi realizado por granulação via úmida, técnica de obtenção muito utilizada para fármacos com características semelhantes ao mebendazol, enquanto que o LBII por compressão direta, ambos utilizando compressora rotativa com punções de 7mm plano e tendo tamanho de 50g. Devido ao processo utilizado na produção do LB I (granulação por via úmida) utilizou-se na sua composição como solução agregante pasta de amido juntamente com parte do amido no papel de diluente, para os demais LB, ao invés do amido escolheu-se um excipiente

de excelente qualidade, celulose 250, para o processo de compressão direta.

O LBIII foi obtido por compressão direta usando a mesma formulação do LBII, porém com massa de 300g, pois o tamanho dos lotes de bancada anteriores (50g) dificultou o processo de forma geral, haja visto o equipamento utilizado (Compressora rotativa com 15 punções). No LBIII não foi avaliado os parâmetros de teor e dissolução visto que o mesmo foi reprovado na desintegração com o tempo superior ao especificado.

No LBIV foi adicionado o desintegrante croscarmelose sódica a 5% e diminuído o agregante PVP para 3% com o intuito de melhorar o tempo de desintegração, mas o teor da dissolução ficou abaixo do especificado.

No LBV foi diminuído o percentual na formulação do desintegrante 5% para 3% com a finalidade de diminuir o custo da formulação.

No LBVI foi reduzido o percentual de estearato de magnésio de 1,5% para 0,75% e o talco de 1,0% para 0,5%, mas não se conseguiu propriedades de fluxo suficientes para

compressão do pó.

Os LBVI e LBVII não foram submetidos aos controles de qualidade devido aos problemas de fluxo e aderência anteriormente citados. No LBVII foi adicionado o laurilsulfato de sódio 0,3% com a intenção de melhorar o percentual de dissolução do fármaco, e observou-se em sua produção aderência à superfície dos punções.

No LBVIII aumentou-se os percentuais do lubrificante aos valores anteriormente estudados. No LBIX foi reduzido os percentuais de desintegrante ao valor anteriormente estudado. Mesmo assim o teor de dissolução continuou abaixo do especificado, nestes dois últimos lotes.

DISCUSSÃO

Observou-se nos valores analíticos dos LBVIII e LBIX que a adição do laurilsulfato de sódio não melhorou a dissolução da formulação confirmando a dificuldade do ativo em dissolver. Desta forma, mesmo tendo o LBI um melhor desempenho no que diz respeito à dissolução, sua obtenção foi por via úmida tornando-se desvantajoso, no tocante ao custo de sua produção. Portanto foi eleito o LBV como o definitivo para a conclusão do estudo.

Observando os resultados dos parâmetros especificados no comprimido desenvolvido (Mebendazol 100mg por via direta - LBV) frente a dois fabricantes nacionais de mebendazol 100mg genérico, podemos afirmar que, não há diferenças significativas entre as médias encontradas para os diferentes produtos avaliados, levando em consideração as especificações farmacopéicas utilizadas.

Os comprimidos de mebendazol 100mg (LBV) e os medicamentos genéricos avaliados apresentaram-se com resultados dentro das especificações demonstrando que existe entre eles uma equivalência frente aos parâmetros avaliados. Apesar dos percentuais estarem próximos do limite especificado nas dissoluções encontradas, esta está relacionada com a dissolução intrínseca da matéria-prima que já foi próxima ao limite inferior da especificação. A técnica empregada, compressão direta, para obtenção dos comprimidos, se mostrou adequada para produção deste medicamento (LBV), tendo em vista a qualidade dos comprimidos obtidos além de agregar vantagens industriais à produção, e de garantir a qualidade do produto a ser disponibilizado no mercado brasileiro.

Cabe ainda ressaltar que devido a inexistência do estudo de estabilidade para o produto obtido (LBV), além do estudo de bioequivalência, é de suma importância a confirmação dos resultados obtidos após a realização desses testes de acordo com a legislação vigente, para que desta forma confirme-se inequivocamente a equivalência farmacêutica dos produtos em questão.

Aumentar a oferta de medicamentos essenciais básicos, bem como, comparar sua qualidade aos que existem, está em sintonia com a política de medicamentos genéricos do Brasil, que preconiza aumentar produção para melhorar o acesso.

ABSTRACT

Development of mebendazole tablets and comparative evaluation with two commercially available generic products

Despite the great concern around the world over parasitic diseases, parasitic nematodes (threadworms, roundworms and hookworms) still prevail. They are more widely disseminated when/where socioeconomic conditions worsen. The pharmacotechnical evaluation of drug products should lead nationally, to the development of good quality and low cost in the same product. The aim of this study was to develop a method to produce 100mg mebendazole tablets and to carry out comparative tests with commercial generic medicines. The design of the formulations began with qualitative and quantitative planning of excipients, in bench-scale lots up to 300 g. Nine lots of tablets were produced and evaluated with respect to: appearance, mean weight, friability, hardness, disintegration, dissolution and dosage. These 100mg tablets and their generic counterparts fell within specifications, demonstrating an equivalence between them in terms of the above properties. The technique employed was direct compression, for all lots except LBI (where the tablets were made by wet granulation), and it proved quite adequate for production of these tablets, since they fell within normal pharmacopoeia specifications, besides offering the manufacturing advantages of direct production methods.

Keywords: formulation development; mebendazole; generic drug; comparative evaluation; direct compression.

REFERÊNCIAS

- Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 409.
- Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001, v.2. p. 552-3.
- Baracat MM, Nery MMF, Goveia EF, Meneguelli L, Hizuca SM, Mamprim CM. Estudo comparativo de excipientes em diferentes técnicas de preparação de comprimidos de cloridrato de propranolol. *Semin Cien Biol Saúde* 2001; 22:19-24.
- Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop* 2003; 86:141-59.
- Farmacopéia brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 1988. pt.1.
- Fortes BPMD, Valencia LIO, Ribeiro SV, Medronho RA. Modelagem geoestatística da infecção por *Ascaris*

lumbricoides. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(3):727-34.

Katzung B. *Farmacologia básica & clínica*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p.786-7.

McCormick D. Evoluções na compressão direta. *Pharm Technol* Edição Brasileira 2005; 9(4):2-12.

Memento Terapêutico LAFEPE. Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco. Recife, 2004. p.142-5.

Navarrete-Vázquez G, Yépez L, Hernández-Campos A, Tapia A, Hernández-Luis F, Cedillo R, González J, Martínez-Fernández A, Martínez-Grueiro M, Castillo R. Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues. *Bioorg Med Chem* 2003; 11:4615-22.

Navone GT, Gamboa MI, Oyhenart EE, Orden AB. Parasitosis intestinales en poblaciones Mbyo-Guarana de la Provincia de Misiones, Argentina: aspectos epidemiológicos y nutricionales. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(5):1089-100.

Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 5th.ed. London: Pharmaceutical Press; 2006. p.918

Rudnic EM, Schwartz JB. Oral solid dosage forms. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 21st.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.901-3.

Tracy JW, Webster Jr LT. Fármacos usados na quimioterapia das helmintíases. In: Hardman JG, Limbird LE, editores. *Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003. p.845-6.

United States Pharmacopeia. 27th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2004.

Villiers MM, Terblanche RJ, Liebenberg W, Swanepoel E, Dekker TG, Song M. Variable-temperature X-ray powder diffraction analysis of the crystal transformation of the pharmaceutically preferred polymorph C of mebendazole. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 38:435-41.

Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech* 2003; 4(4)article62. Disponível em URL: <http://www.aapspharmstech.org> [01 set 2006]