

Força de Compressão e Umidade no Perfil de Dissolução da Hidroclorotiazida

Andréa Cristina de LIMA ^{1*}, Daniele Carvalho MICHELIN ¹, Manoel Roberto da Cruz SANTOS ²,
Maria Ondina PAGANELLI ², Rosa Fernanda IGNÁCIO ² & Marco Vinícius CHAUD ²

¹ Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Departamento de Fármacos e Medicamentos, Rodovia Araraquara - Jaú, km 1,
14801-902, Araraquara - São Paulo, Brasil

² Universidade Metodista de Piracicaba (UNIMEP), Faculdade de Ciências da Saúde,
Curso de Farmácia, Rodovia do Açúcar, km 157, 13400-911, Piracicaba - São Paulo, Brasil

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da força de compressão e da umidade no perfil de dissolução de uma formulação de comprimidos. Por apresentar problemas reais de biodisponibilidade a hidroclorotiazida, utilizada como fármaco padrão foi incorporada em uma formulação de comprimidos para estudar a resistência mecânica, tempo de desintegração e perfil de dissolução em função da umidade e da força de compactação. O tempo de desintegração não altera com a força de compressão, mas é influenciado pela umidade. O perfil de dissolução foi alterado tanto pela força de compressão como pela umidade. Ambos os fatores podem alterar a biodisponibilidade de fármacos veiculados na forma de comprimidos.

SUMMARY. "Compression Force and Humidity in the Dissolution Profile of Hydrochlorothiazide". The aim of this work was to evaluate the influence of compression force and humidity in the dissolution profile of tablets formulation. As hydrochlorothiazide presents real problems of bioavailability, it was incorporate as standard drug in a formulation of tablets to study the mechanical resistance, time of disintegration and dissolution profile in function of humidity and compression force. The time of disintegration was not affected by the compression force, but it was influenced by humidity. The dissolution profile was altered by the compression force and for the humidity as well. Both factors can alter the bioavailability of drugs dispensed in the form of tablets.

INTRODUÇÃO

A variabilidade de respostas a um tratamento medicamentoso depende de diversos fatores, tais como dose, gravidade da enfermidade, rapidez com que se metaboliza e excreta o fármaco, bem como de outros fatores farmacocinéticos. Uma forma importante de variação na biodisponibilidade está relacionada com as características físicas e químicas do fármaco, com o processo de fabricação do medicamento e com a forma farmacêutica ¹. Toda variabilidade, inesperada, na absorção do fármaco pode ter graves consequências clínicas. Os resultados podem ser tanto o fracasso terapêutico como o aparecimento de efeitos adversos graves ².

A liberação do fármaco contido em um comprimido implica em dois processos: desintegração e dissolução ^{3,4}. Quando os medicamentos são administrados, por via oral na forma só-

lida o processo de liberação do fármaco pode ser o fator que limita a velocidade de absorção. A absorção pode ser incompleta se a velocidade de liberação do fármaco for baixa. A velocidade com que estes processos ocorrem é influenciada por certas características da formulação ou da forma farmacêutica, entre elas tamanho, formato das partículas, quantidade e características dos agentes agregantes, desintegrantes e lubrificantes, tempos de mistura, grau de consolidação das partículas e umidade dos pós, dos grânulos e dos próprios comprimidos ⁵.

Força de compressão e umidade são dois fatores extrínsecos ao planejamento das formulações farmacêuticas de comprimido. O primeiro, relacionado ao processo mecânico da fabricação de comprimidos, é um aspecto variável e sujeito a procedimentos de operação da máquina de compactação e das condições dos grânulos

PALAVRAS CHAVE: Comprimidos, Desintegração, Perfil de dissolução.

KEY WORDS: Disintegration, Dissolution profile, Tablets.

* Autores para correspondência. E-mail: limaac@fcfar.unesp.br, marchaud@unimep.br

los a serem compactados, exerce efeitos diretos sobre as propriedades mecânicas ⁶ e tempo de desintegração de comprimidos ⁷; o segundo está relacionado ao meio ambiente em que os comprimidos são preparados, à maneira como estão embalados e armazenados e às condições de transporte. Várias pesquisas têm mostrado os efeitos da umidade e suas interações com os excipientes na estabilidade de vários fármacos ⁸ e seus efeitos diretos nas propriedades de comprimidos ⁹. Caso não sejam devidamente padronizados, estes fatores podem influenciar tanto a velocidade quanto a quantidade de fármaco absorvido, de qualquer forma haverá um risco terapêutico para o usuário do medicamento ¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Preparação dos comprimidos (granulação e compressão)

A formulação usada para preparar os comprimidos foi elaborada a partir dos resultados da micromerítica e continham 13% de hidroclorotiazida, 3% de amido, 8% de celulose microcristalina, 35% de lactose, 35% de carbonato de cálcio, 0,5% de glicolato sódico de amido, 4,5% de polivinilpirrolidona e 1,0% de estearato de cálcio. Lotes com aproximadamente 1,0 kg de grânulos foram preparados para o estudo. O estearato de cálcio foi reservado e adicionado aos grânulos antes da compactação. Os componentes da formulação na forma de pó foram misturados por 30 min em um misturador em V, em seguida transferidos para misturador planetário por 10 min.

A mistura de pós foi gradualmente umedecida com a dispersão de polivinilpirrolidona 15% em etanol 30% até obtenção de massa moldável, a qual foi forçada através de um crivo com malhas de 3,36 mm de abertura. Os grânulos foram colocados na estufa com circulação forçada de ar a 60 °C até que a umidade do mesmo fosse de $\pm 3\%$. Os grânulos secos foram padronizados em tamises com malhas entre 300 e 150 μm . Uma prensa hidráulica modelo Carver foi usada para calibrar a força de compressão em 500, 1000 ou 2000 libras.

Punções com superfície plana (10,0 mm de diâmetro) foram usados para preparar os comprimidos com 375,00 mg de peso. Todos os componentes da formulação utilizados na preparação dos comprimidos tinham grau de pureza farmacêutica. As características físico-químicas da hidroclorotiazida foram determinadas comparando-a com padrão USP (Sigma, lote 68 H 1136).

Exposição dos comprimidos aos microambientes com umidade relativa controlada

Os comprimidos de hidroclorotiazida foram mantidos por 72 h em microambientes de umidade controlada com 38, 69 e 85% de umidade relativa à temperatura de 25-28 °C.

Controle de qualidade dos comprimidos

Resistência Mecânica (Friabilidade e Dureza)

A resistência dos comprimidos ao atrito (friabilidade) e ao esmagamento (dureza) foram realizadas segundo metodologia descrita na USP XXIV ¹¹. Os equipamentos utilizados neste experimento foram respectivamente Friabilômetro Nova Ética modelo 300 e Durômetro (Nova Ética/ modelo de Bancada).

Tempo de desintegração

O teste de desintegração, *in vitro*, foi realizado por um período de 60 min empregando HCl 0,1 N e aparelho de desintegração Nova Ética, modelo N 480.

Perfil de dissolução

O teste de dissolução, *in vitro*, foi realizado por um período de 60 min empregando o aparato número 1 de dissolução descrito na USP XXIV em Dissolutor de Comprimidos, Nova Ética, modelo 299. Os cestos dentro das cubas de dissolução foram programados para 100 rpm. O meio de dissolução mantido a $37^{\circ} \pm 0,05$ °C era composto por HCl 0,1 N.

Alíquotas de 5,0 ml foram retiradas do meio de dissolução nos tempos 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 60 min e imediatamente filtradas. O volume de cada cuba foi mantido constante através da reposição simultânea de 5,0 mL do meio de dissolução, mantido à 37 °C. A concentração de hidroclorotiazida dissolvida foi determinada por espectrometria em 272 nm (Espectro Shimadzu UV Visible, 1601 PC).

RESULTADOS

As forças de compressão utilizadas (500, 1000 ou 2000 libras) foram escolhidas dentro de uma faixa aceitável de friabilidade e ausência de "capping". A friabilidade dos comprimidos está apresentada na Tabela 1. Os resultados são a média de 3 determinações. A resistência ao esmagamento é uma medida relacionada ao estado de consolidação das partículas, o qual após o processo de compactação pode influenciar o tempo de desintegração e conseqüentemente o perfil de liberação e dissolução do fármaco. A

Força de compressão (libras) e umidade (%)	Friabilidade (%) (n=3)	Dureza (kg) (n=3)	Tempo de desintegração (min) (n=6)
500*	4,18	9,5	52
1000*	2,40	15,0	52
2000*	1,75	16,0	52
38% UR**			
500	0,96	9,8	56
1000	0,40	15,7	62
2000	0,68	16,5	71
69% UR**			
500	2,49	7,6	42
1000	1,05	12,8	47
2000	0,73	16,0	52
85% UR**			
500	0,81	7,1	40
1000	0,72	10,0	45
2000	0,72	13,3	50

Tabela 1. Friabilidade, dureza e tempo de desintegração dos comprimidos de hidroclorotiazida. * Grupos controle (comprimidos não submetidos aos microambientes de umidade relativa controlada). ** Umidade relativa a que os comprimidos foram submetidos durante 72 h.

Tabela 1 mostra a resistência dos comprimidos ao esmagamento. Os resultados são a média de 3 determinações.

O tempo de desintegração dos comprimidos está condicionado com a consolidação das partículas a qual está diretamente relacionada ao

agregante e à força empregada na compactação dos grânulos e, por outro lado, ao desintegrante utilizado na formulação. Os resultados apresentados na Tabela 1 são a média de 6 determinações.

A Figura 1 (Painéis A, B e C) representa os

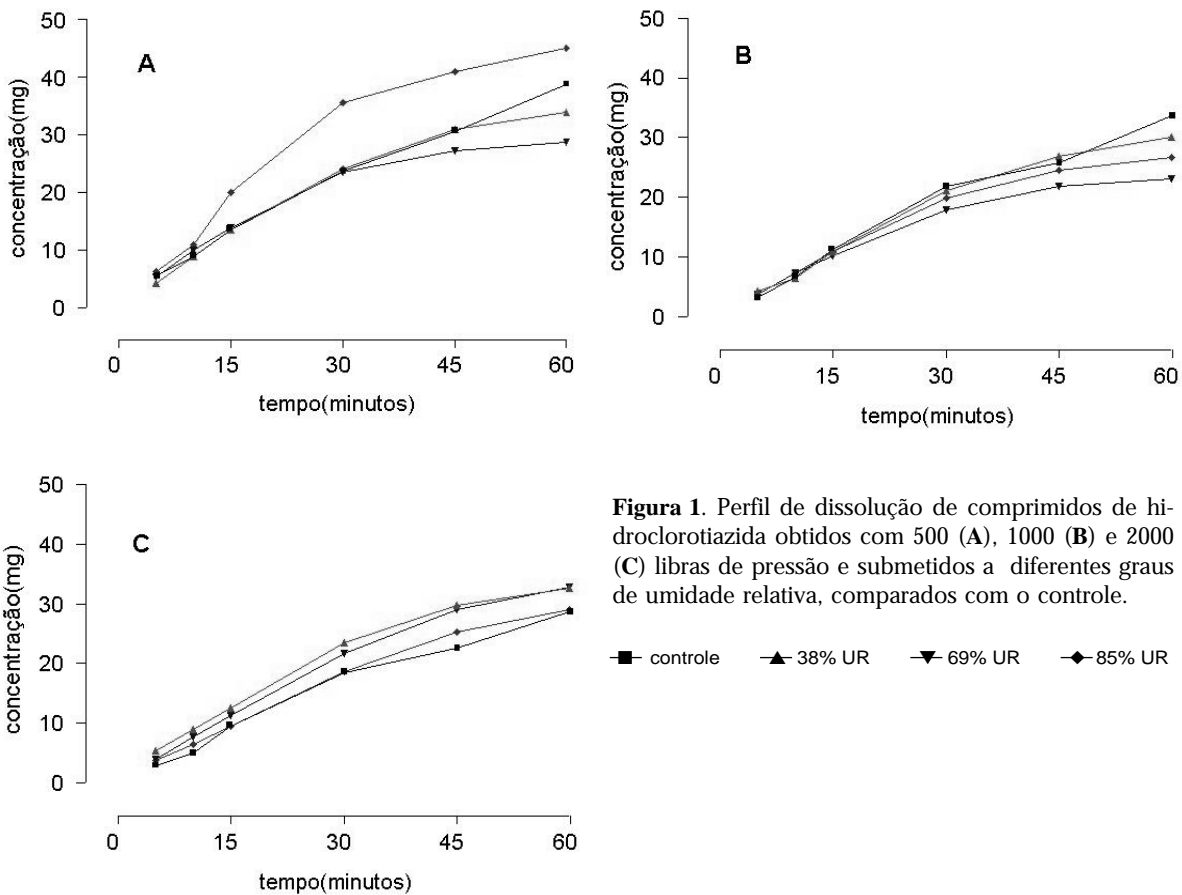


Figura 1. Perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida obtidos com 500 (A), 1000 (B) e 2000 (C) libras de pressão e submetidos a diferentes graus de umidade relativa, comparados com o controle.

■ controle ▲ 38% UR ▼ 69% UR ◆ 85% UR

perfis de dissolução da hidroclorotiazida em comprimidos submetidos às diferentes forças de compactação (500, 1000 ou 2000 libras) e diferentes graus de umidade relativa.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A biodisponibilidade de fármacos administrados por qualquer via está condicionada principalmente à escolha criteriosa dos componentes não ativos da fórmula farmacéutica. Contudo, fatores relacionados à produção, embalagem, armazenamento e transporte podem alterar, física e quimicamente, as propriedades biofarmacêuticas dos medicamentos.

As variações na força de compactação e da umidade alteram o estado de consolidação das partículas podendo interferir no tempo de desintegração dos comprimidos e de dissolução dos fármacos. Nesse estudo avaliamos a influência da força de compactação e da umidade no perfil de dissolução da hidroclorotiazida veiculada na forma farmacéutica de comprimidos. Os resultados apresentados mostram que o aumento da força de compactação elevou o estado de consolidação das partículas aumentando a resistência mecânica dos comprimidos ao atrito e ao esmagamento. Contudo, o aumento da força de compactação não interferiu no tempo de desintegração dos comprimidos, evidenciando a importância da escolha do desintegrante. A variação da umidade ambiental aumentou a resistência mecânica dos comprimidos ao atrito, mas reduziu a resistência ao esmagamento. A influência da umidade no estado de consolidação das partículas pode ser evidenciada no estudo do tempo de desintegração que diminuiu com o aumento da umidade ambiental.

A absorção intestinal de fármacos depende de dois processos que devem ocorrer de forma consecutiva: 1) dissolução do fármaco no trato gastrintestinal e 2) transporte do fármaco dissolvido para a corrente sanguínea. Qualquer alteração na taxa de dissolução pode comprometer a biodisponibilidade do fármaco.

Nas formas farmacêuticas sólidas, especialmente em comprimidos convencionais, a dissolução do fármaco é subsequente à desintegração

dos comprimidos. Portanto o estado de consolidação das partículas pode alterar o perfil de dissolução do fármaco e comprometer a biodisponibilidade. A dissolução da hidroclorotiazida, em comprimidos convencionais, deve ser maior que 30 mg (60%) em 60 min (USP XXIV). Os resultados mostram que este perfil foi alcançado para os comprimidos do grupo controle e do grupo submetido a 85% de umidade relativa e submetidos a 500 libras de pressão durante a consolidação. Quando a pressão foi aumentada para 1000 e 2000 libras a concentração de hidroclorotiazida foi inferior aos 60% esperados, exceto para os comprimidos do grupo controle.

Os resultados deste estudo mostram que não apenas os fatores intrínsecos ao processo de produção dos comprimidos mas também fatores extrínsecos durante a produção, armazenamento ou transporte podem afetar a biodisponibilidade de fármacos veiculados na forma de comprimidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Achanta, A.S., P.S. Adusumilli, & K.W. James (1997) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **23**: 539-46.
2. Graffner, C., J.M.E.ohansson, M. Nicklasson & H. Nyqvist (1985) *J. Pharm. Sci.* **74**: 16-20.
3. Fitzpatrick, S., McCabe, J. F., Petts, C. R. & S.W. Booth (2002) *Int. J. Pharm.* **246**: 143-51.
4. Peltonen, L., P. Liljeroth, T. Heikkila, K. Kontturi & J. Hirvonen (2003) *Eur. J. Pharm. Sci.* **19**: 345-401.
5. Wurster, D.E. & P.W. Taylor (1965) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **54**: 670-6.
6. Riippi, M., V.P. Tanninen & J. Yliruusi (1998) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **46**: 339-45.
7. Bi, Y., Y. Yonezawa & H. Sunada (1999) *J. Pharm. Sci.* **88**:1004-10.
8. Matsunaga, Y., N. Bando, H. Yuasa & Y. Kana-ya (1994) *Chem. Pharm. Bull.* **42**: 2582-7.
9. Mollan, M.J. & M. Celik (1995) *Int. J. Pharm.* **114**: 23-32.
10. Johnson, J.R., L.H. Wang, M.S. Gordon & Z.T. Chowhan (1991) *J. Pharm. Sci.* **8**: 469-71.
11. USP 24/NF 19. (2000) *Pharmacopeia & National Formulary. The Official Compendia of Standards.*