UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação biofarmacêutica “in vitro” de
comprimidos de liberação convencional contendo
hidroclorotiazida 50mg

Marco Aurélio Lamolha

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis
Serra

São Paulo
2003

Marco Aurélio Lamolha

Desenvolvimento e avaliação biofarmacêutica “in vitro” de
comprimidos de liberação convencional contendo hidroclorotiazida
50mg

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, julho de 2003.

À

Deus

Em primeiro lugar.

Aos meus pais

Antônio Lamolha “*in memoriam*” e **Cirene Lamolha**,

pelo incentivo e pelo exemplo de dedicação, honestidade e amor.

À minha esposa

Leila Senna,

pelo apoio, ajuda e amor...

Ao meu filho

Marco Antônio

Meu pedido de desculpas pelos momentos que deixamos de estar juntos durante estes três anos...

Agradecimentos

À prof. **Dra. Cristina Helena dos Reis Serra** pela amizade, incentivo, apoio, orientação e confiança.

Às farmacêuticas **Ludimilla de Lima Ferreira Ramos** e **Sheila Rodrigues** do NEF- Núcleo de Estudos Farmacêuticos da Universidade São Judas Tadeu pela ajuda, apoio e amizade.

Aos farmacêuticos **Marcos Viana** e **Ana Paula Gorin** da ISP do Brasil, pelo envio de amostras dos produtos Plasdone S630® E Polyplasdone XL® e por disponibilizar o laboratório de desenvolvimento desta renomada empresa para execução de parte dos trabalhos experimentais.

Aos professores **Dr. Jivaldo Matos** e **Dra. Lucildes Pita Mercuri** pela oportunidade de utilizar o Laboratório de Índices Térmicos prof. Ivo Giolito – LATIG para realização dos estudos termoanalíticos.

Ao farmacêutico **Dr. Adriano Antunes S. Araújo** pelo auxílio, amizade e apoio durante a realização dos estudos termoanalíticos no LATIG.

À Nova Ética, na figura da farmacêutica **Larissa** e de seu diretor **Sebastião de Moraes Sene Junior**, pela realização do processo de validação do equipamento de dissolução utilizado.

À farmacêutica **Eunice Kano** do BIOFAR-USP pelo apoio dispensado na obtenção dos espectros ultravioleta apresentados.

À Colorcon do Brasil Ltda, na figura da farmacêutica **Luciana Paganini Deleu**, pelo envio de amostras do Starch 1500® utilizado no desenvolvimento das formulações.

Aos farmacêuticos **Antônio Palácios** e **Alejo Palácios** da Almapal S.A. pelo apoio e amizade.

À Universidade São Judas Tadeu, na figura do coordenador do Curso de Farmácia **Luis Antônio Baffile Leoni**, pela oportunidade, apoio e amizade.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	I
LISTA DE TABELAS	II
LISTA DE FIGURAS	IX
1- INTRODUÇÃO	1
2- REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	6
2.1.1 COMPRIMIDOS	6
2.1.1.1 CONCEITO E REQUISITOS	6
2.1.1.2 CLASSIFICAÇÃO	7
2.1.1.3 PROCESSOS DE OBTENÇÃO	9
2.1.1.3.1 GRANULAÇÃO ÚMIDA	9
2.1.1.3.2 GRANULAÇÃO SECA	12
2.1.1.3.3 COMPRESSÃO DIRETA	13
2.1.1.4 CONCEPÇÃO E FORMULAÇÃO	16
2.1.1.4.1 ADJUVANTES FARMACOTÉCNICOS	17
2.1.1.4.1.1 DILUENTES	17
2.1.1.4.1.2 AGLUTINANTES	24
2.1.1.4.1.3 DESINTEGRANTES OU DESAGREGANTES	26
2.1.1.4.1.4 LUBRIFICANTES, ANTIADERENTES E PROMOTORES DE ESCOAMENTO	29
2.1.1.4.1.5 CORANTES, EDULCORANTES E AROMATIZANTES	31
2.1.1.4.2 PRÉ-FORMULAÇÃO	32
2.1.1.4.2.1 ESTUDOS DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO-EXCIPIENTES	33
2.2.1.4.2.1.1 EMPREGO DOS MÉTODOS TERMOANALÍTICOS	34
2.1.1.4.2.2 ESTUDOS DE MICROMERÍTICA	40
2.1.1.4.2.2.1 DISTRIBUIÇÃO DO TAMANHO DAS PARTÍCULAS	41
2.1.1.4.2.2.2 FORMATO E ÁREA SUPERFICIAL	42
2.1.1.4.2.2.3 CARACTERÍSTICAS DE EMPACOTAMENTO, VÁCUO E POROSIDADE	43

2.1.1.4.2.2.4 PROPRIEDADES DE FLUXO	44
2.1.1.4.2.2.4.1 ÂNGULO DE REPOUSO	45
2.1.1.4.2.2.4.2 DENSIDADE APARENTE E COMPACTADA	47
2.1.1.4.3 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO	53
2.1.1.4.3.1 MODELO FATORIAL	53
2.1.1.5 AVALIAÇÃO DOS COMPRIMIDOS	56
2.1.1.5.1 AVALIAÇÃO FÍSICA	56
2.1.1.5.2 AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA	58
2.1.1.5.3 AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA <i>IN VITRO</i>	60
2.1.1.5.3.1 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	60
2.2 HIDROCLOROTIAZIDA	63
2.2.1 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	64
2.2.1.1 FARMACOCINÉTICA	65
2.2.1.2 MECANISMO DE AÇÃO	65
2.2.1.3 USOS TERAPÊUTICOS E POSOLOGIA	66
2.2.1.4 EFEITOS ADVERSOS, CONTRA-INDICAÇÕES E INTERAÇÕES	67
2.2.2 ASPECTOS TECNOLÓGICOS	68
3- OBJETIVOS	72
4- MATERIAL E MÉTODOS	76
4.1 MATERIAL	76
4.1.1 AMOSTRAS DOS PRODUTOS COMERCIAIS	77
4.1.2. SUBSTÂNCIA QUÍMICA DE REFERÊNCIA	77
4.1.3 REAGENTES E MATERIAIS	77
4.1.4 EQUIPAMENTOS	78
4.2 MÉTODOS	79
4.2.1 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL DE HIDROCLOROTIAZIDA 50MG	79
4.2.1.1 PRÉ-FORMULAÇÃO	79
4.2.1.1.1 ENSAIOS DE IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO	79
4.2.1.1.2 ESTUDOS TERMOANALÍTICOS	79
4.2.1.1.3 AVALIAÇÃO MICROMERÍTICA	80

4.2.1.1.3.1	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE APARENTE	81
4.2.1.1.3.2	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE COMPACTADA	82
4.2.1.1.3.3	DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE	82
4.2.1.1.3.4	DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE REPOUSO	83
4.2.1.1.3.5	VELOCIDADE DE ESCOAMENTO	84
4.2.1.1.3.6	DETERMINAÇÃO DO TAMANHO MÉDIO DAS PARTÍCULAS	85
4.2.1.2	OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 50MG VIA GRANULAÇÃO ÚMIDA	85
4.2.1.2.1	PLANEJAMENTO DAS FORMULAÇÕES	85
4.2.1.2.2	OBTENÇÃO DOS GRANULADOS	86
4.2.1.2.3	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO E COMPRESSIBILIDADE DOS GRANULADOS OBTIDOS	87
4.2.1.2.3.1	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE APARENTE	88
4.2.1.2.3.2	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE COMPACTADA	88
4.2.1.2.3.2	DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE E PROPORÇÃO DE HAUSNER DOS GRANULADOS OBTIDOS	88
4.2.1.2.3.3	DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE REPOUSO	89
4.2.1.2.3.4	DETERMINAÇÃO DA VELOCIDADE DE ESCOAMENTO	89
4.2.1.2.4	ESPECIFICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS	89
4.2.1.3	OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 50MG POR COMPRESSÃO DIRETA	90
4.2.1.3.1	PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO DAS FORMULAÇÕES	90
4.2.1.3.2	OBTENÇÃO DAS MISTURAS PARA COMPRESSÃO DIRETA	92
4.2.1.3.3	AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO E COMPRESSIBILIDADE DAS MISTURAS PARA COMPRESSÃO DIRETA	93
4.2.1.3.3.1	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE APARENTE	94
4.2.1.3.3.2	DETERMINAÇÃO DA DENSIDADE COMPACTADA	94
4.2.1.3.3.3	DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE COMPRESSIBILIDADE E DA PROPORÇÃO DE HAUSNER	95

4.2.1.3.3.4	DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE REPOUSO	95
4.2.1.3.3.5	DETERMINAÇÃO DA VELOCIDADE DE ESCOAMENTO	95
4.2.1.3.4	ESPECIFICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS	96
4.2.2	AVALIAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA 50MG	96
4.2.2.1	ENSAIOS FÍSICOS	97
4.2.2.1.1	PESO MÉDIO	97
4.2.2.1.2	DUREZA E FRIABILIDADE	97
4.2.2.2	ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	98
4.2.2.2.1	DESINTEGRAÇÃO	98
4.2.2.2.2	TESTE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	98
4.2.2.3	AVALIAÇÃO BIOFARMACOTÉCNICA “IN VITRO” DOS COMPRIMIDOS AVALIADOS OU DESENVOLVIDOS	99
4.2.2.3.1	EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	99
4.2.3	VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA TESTE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	99
4.2.3.1	ESPECIFICIDADE	100
4.2.3.2	LINEARIDADE	100
4.2.3.3	PRECISÃO	101
4.2.3.4	EXATIDÃO	101
4.2.4	TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	103
4.2.4.1	VALIDAÇÃO DO MÉTODO EMPREGADO NA DETERMINAÇÃO DO TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	104
4.2.4.1.1	ESPECIFICIDADE	104
4.2.4.1.2	LINEARIDADE	105
4.2.4.1.3	PRECISÃO	105
4.2.4.1.4	EXATIDÃO	105
5-	RESULTADOS	107
5.1	DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO	108
5.1.1	PRÉ-FORMULAÇÃO	108
5.1.1.1	ENSAIOS DE IDENTIFICAÇÃO	108

5.1.1.2 ESTUDOS TERMOANALÍTICOS	111
5.1.2 AVALIAÇÃO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS R E S	126
CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA SOB A FORMA DE	
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO CONVENCIONAL	
5.1.2.1 ENSAIOS FÍSICOS	126
5.1.2.2 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	127
5.1.2.3 TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	127
5.1.2.4 PERFIS DE DISSOLUÇÃO	129
5.1.3 GRANULAÇÃO ÚMIDA	133
5.1.3.1 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO E ÍNDICE DE	133
COMPRESSIBILIDADE DOS GRANULADOS OBTIDOS	
5.1.3.2 AVALIAÇÃO DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS	137
5.1.3.2.1 ENSAIOS FÍSICOS	137
5.1.3.2.2 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	138
5.1.3.2.3 TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	139
5.1.3.2.4 PERFIS DE DISSOLUÇÃO	141
5.1.3.2.5 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	145
5.1.4 COMPRESSÃO DIRETA	148
5.1.4.1 AVALIAÇÃO MICROMERÍTICA	148
5.1.4.2 AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DE FLUXO E ÍNDICE DE	148
COMPRESSIBILIDADE DAS MISTURAS OBTIDAS PARA	
COMPRESSÃO DIRETA	
5.1.4.3 AVALIAÇÃO DOS COMPRIMIDOS OBTIDOS	148
5.1.4.3.1 ENSAIOS FÍSICOS	148
5.1.4.3.2 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS	152
5.1.4.3.3 TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	152
5.1.4.3.4 PERFIS DE DISSOLUÇÃO	155
5.1.4.3.5 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	158
5.2 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA	162
TESTE E PERFIL DE DISSOLUÇÃO	
5.2.1 ESPECIFICIDADE	162

5.2.2 LINEARIDADE	164
5.2.3 PRECISÃO	165
5.2.4 EXATIDÃO	166
5.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA TEOR E UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO	167
5.3.1 ESPECIFICIDADE	167
5.3.2 LINEARIDADE	170
5.3.3 PRECISÃO	171
5.3.4 EXATIDÃO	172
5.3.5 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	172
6- DISCUSSÃO	173
7- CONCLUSÕES	190
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	193

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABNT	Associação brasileira de normas técnicas
ACS	<i>Ing.</i> American Chemical Society
AOAC	<i>Ing.</i> Association of Official Analytical Chemists
ASC	Área sob a curva
BP93	British Pharmacopoeia 1993
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CV%	Coeficiente de variação ou desvio-padrão relativo
DP	Desvio-padrão
DSC	<i>Ing. Differential scanning calorimetry (calorimetria exploratória diferencial)</i>
DTG	<i>Ing. Derivate thermogravimetry (Termogravimetria derivada)</i>
ED%	Eficiência de dissolução
HCTZ	Hidroclorotiazida
IR	Região do espectro de absorção (infravermelho)
N	Newton (unidade de dureza)
NF	<i>Ing.</i> National formulary of United States Pharmacopeia, 2002
p.a.	Para análise
PVP	<i>Ing.</i> Povidone (Polivinilpirrolidona)
PVP K-30	Povidone (Plasdone K29-32®, ISP)
PVP S630	Copovidone (Plasdone S-630®, ISP)
PVP-XL	Crospovidone (Polyplasdone XL®, ISP)
RSD	<i>Ing.</i> Relative standard deviation (Desvio-padrão relativo)
SQR	Substância química de referência
TG	<i>Ing.</i> Thermogravimetry (termogravimetria)
TG/DTG	Termogravimetria e Termogravimetria derivada
USP	United States Pharmacopeia
USP 25	United States Pharmacopeia 25ª edição (2002)
UV	Região do espectro de absorção (ultravioleta)
UV-VIS	Regiões do espectro de absorção (ultravioleta e no visível)
VR%	Porcentagem do valor rotulado

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1	Origem físico-química dos picos das curvas DTA/DSC	37
Tabela 2.2	Ângulo de repouso como indicação das propriedades de fluxo dos pós	47
Tabela 2.3	Índice de Carr como indicativo das propriedades de fluxo dos pós	50
Tabela 2.4	Sistema de Classificação Biofarmacêutica	69
Tabela 4.1	Composição das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional por granulação úmida.	86
Tabela 4.2	Planejamento estatístico utilizando-se planejamento fatorial 2^x para as formulações de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg por compressão direta, com dois níveis (-/+) e três variáveis (x1, x2 e x3)	91
Tabela 4.3	Níveis e variáveis para o projeto fatorial 2^3 das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional para compressão direta	91
Tabela 4.4	Composição das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional para compressão direta obtidas com o projeto fatorial 2^3	92
Tabela 4.5	Preparo das soluções para determinação da exatidão do método espectrofotométrico empregado na determinação do perfil e teste de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg	102
Tabela 4.6	Preparo das soluções para determinação da exatidão do método espectrofotométrico empregado na determinação do teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg	106
Tabela 5.1	Ensaio físico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S	126
Tabela 5.2	Ensaio físico-químico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S	127

Tabela 5.3 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S	128
Tabela 5.4 Uniformidade de conteúdo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R	128
Tabela 5.5 Uniformidade de conteúdo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades S	129
Tabela 5.6 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir das amostras da especialidade R(lotes E 921e F012) e S(Lotes 6140 e 6384)	130
Tabela 5.7 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidade R; lotes E921 e F012)	132
Tabela 5.8 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidade S; lotes 6140 e 6384)	132
Tabela 5.9 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidades R; lotes E921/ F012 e S; lote 6140)	132
Tabela 5.10 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidades R: lotes E921/ F012 e S:lote 6384)	133
Tabela 5.11 Propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados obtidos (formulações A, B e C) destinados à obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (antes da etapa de lubrificação)	134
Tabela 5.12 Propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados obtidos (formulações A1 e A2, B1 e B2, C1 e C2) destinados à obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (após a etapa de lubrificação)	135
Tabela 5.13 Comparação dos resultados dos índices de compressibilidade dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação	136

Tabela 5.14 Comparação dos resultados dos ângulos de repouso dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação	136
Tabela 5.15 Comparação dos resultados das velocidades de escoamento (Kg/min) dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação	137
Tabela 5.16 Ensaios físicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida	138
Tabela 5.17 Ensaios físico-químicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)	139
Tabela 5.18 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)	139
Tabela 5.19 Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)	140
Tabela 5.20 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações A1 e A2)	141
Tabela 5.21 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações B1 e B2)	142
Tabela 5.22 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações C1 e C2)	143
Tabela 5.23 Comparação dos resultados de eficiência de dissolução (ED%) dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)	145
Tabela 5.24 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 e A2)	145

Tabela 5.25 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações B1 e B2)	146
Tabela 5.26 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações C1 e C2)	146
Tabela 5.27 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2 e B2)	146
Tabela 5.28 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2 e C2)	147
Tabela 5.29 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações B2 e C2)	147
Tabela 5.30 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2, B2 e C2) e a especialidade R (Lote E921).	147
Tabela 5.31 Propriedades de fluxo e compressibilidade do fármaco e dos excipientes pré-selecionados pelos estudos de compatibilidade utilizados para a obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida	149
Tabela 5.32 Propriedades de fluxo e compressibilidade das misturas (formulações D a L) destinadas à obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (após adição dos lubrificantes)	150

Tabela 5.33 Ensaio físico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L)	151
Tabela 5.34 Ensaio físico-químico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta	152
Tabela 5.35 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta	153
Tabela 5.36 Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações D a L)	154
Tabela 5.37 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por compressão direta (formulações D a G)	156
Tabela 5.38 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por compressão direta (formulações H e L)	157
Tabela 5.39 Influência da adição de copovidone, através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta	158
Tabela 5.40 Influência da adição do amido pré-gelatinizado através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta	159
Tabela 5.41 Influência da concentração de crospovidone, através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta	159
Tabela 5.42 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L)	160
Tabela 5.43 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L) e a especialidade R (Lote E921).	160

Tabela 5.44 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), da formulação J obtida por compressão direta e a formulação B1 obtida por granulação úmida	161
Tabela 5.45 Resultados referentes à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M	164
Tabela 5.46 Parâmetros relacionados à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M	165
Tabela 5.47 Precisão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do perfil e teste de dissolução, expressa através dos coeficientes de variação (CV%) intra-ensaios (repetibilidade) e interensaios (precisão intermediária)	166
Tabela 5.48 Exatidão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do perfil e teste de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg, expressa como porcentagem de recuperação de hidroclorotiazida a partir das soluções A, B e C da especialidade R (Lote E921)	167
Tabela 5.49 Resultados da curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M	170
Tabela 5.50 Parâmetros relacionados à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M	171
Tabela 5.51 Precisão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do teor e uniformidade de conteúdo, expressa através dos coeficientes de variação (CV%) intra-ensaios (repetibilidade) e interensaios (precisão intermediária)	171

Tabela 5.52 Exatidão do método espectrofotométrico (272nm) para 172
determinação do teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos de
hidroclorotiazida 50mg expressa como porcentagem de recuperação de
hidroclorotiazida a partir das soluções A, B e C dos comprimidos de
hidroclorotiazida 50mg, da especialidade R (Lote E921) e das formulações
B1 e J desenvolvidas

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 Aparato para determinação da densidade aparente	81
Figura 4.2 Aparato para determinação do ângulo de repouso estático	83
Figura 4.3 Fluxograma do processo de obtenção dos comprimidos via granulação úmida	87
Figura 4.4 Fluxograma do processo de obtenção dos comprimidos por compressão direta	93
Figura 5.1 Espectro de absorção na região do infravermelho da hidroclorotiazida (SQR)	108
Figura 5.2 Espectro de absorção na região do infravermelho da hidroclorotiazida empregada nos experimentos (Lote: 20010206)	109
Figura 5.3 Espectro de absorção na região do ultravioleta da hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/mL)	110
Figura 5.4 Espectro de absorção na região do ultravioleta da hidroclorotiazida empregada nos experimentos (Lote: 20010206), em hidróxido de sódio 0,1M 15µg/mL)	110
Figura 5.5 Curvas TG/DTG e DSC da hidroclorotiazida, lote: 20010206, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	111
Figura 5.6 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), estearato de magnésio e a mistura física (HCTZ + estearato de magnésio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	112
Figura 5.7 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), estearato de magnésio e a mistura física (HCTZ + estearato de magnésio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	112
Figura 5.8 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), crospovidone (PVP XL®, ISP) e a mistura física (HCTZ + PVP XL) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹ .	113

- Figura 5.9** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), crospovidone (PVP XL®, ISP) e a mistura física (HCTZ + PVP XL) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 113
- Figura 5.10** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), croscarmelose sódica e a mistura física (HCTZ + croscarmelose sódica) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 114
- Figura 5.11** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), croscarmelose sódica e a mistura física (HCTZ + croscarmelose sódica) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 114
- Figura 5.12** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), glicolato de amido sódico e a mistura física (HCTZ+glicolato de amido sódico) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 115
- Figura 5.13** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), glicolato de amido sódico e a mistura física (HCTZ + glicolato de amido sódico) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 115
- Figura 5.14** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), povidone (PVP K30) e a mistura física (HCTZ + PVP K 30) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 116
- Figura 5.15** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), povidone (PVP K30) e a mistura física (HCTZ + PVP K 30) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 116
- Figura 5.16** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), copovidone (PVP S630) e a mistura física (HCTZ + PVP S630) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 117
- Figura 5.17** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), copovidone (PVP S630) e a mistura física (HCTZ + PVP S630) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 117
- Figura 5.18** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), laurilsulfato de sódio e a mistura física (HCTZ + laurilsulfato de sódio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 118

- Figura 5.19** Curvas DSC da Hidroclorotiazida (HCTZ), laurilsulfato de sódio e a mistura física (HCTZ + laurilsulfato de sódio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 118
- Figura 5.20** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), fosfato de cálcio dihidratado e a mistura física (HCTZ + fosfato de cálcio dihidratado) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 119
- Figura 5.21** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), fosfato de cálcio dihidratado e a mistura física (HCTZ + fosfato de cálcio dihidratado) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 119
- Figura 5.22** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), celulose microcristalina e a mistura física (HCTZ + celulose microcristalina) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 120
- Figura 5.23** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), celulose microcristalina e a mistura física (HCTZ + celulose microcristalina) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 120
- Figura 5.24** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), lactose anidra e a mistura física (HCTZ + lactose anidra) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 121
- Figura 5.25** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), lactose anidra e a mistura física (HCTZ + lactose anidra) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 121
- Figura 5.26** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®) e da mistura física (HCTZ + Aerosil) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 122
- Figura 5.27** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®) e da mistura física (HCTZ + Aerosil) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 122
- Figura 5.28** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), manitol e da mistura física (HCTZ + Manitol) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 123

- Figura 5.29** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), manitol e da mistura física (HCTZ +manitol) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 123
- Figura 5.30** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), amido parcialmente pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) e da mistura física (HCTZ +Starch 1500®) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 124
- Figura 5.31** Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), amido parcialmente pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) e da mistura física (HCTZ +Starch 1500) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 124
- Figura 5.32** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), amido de milho e da mistura física (HCTZ + amido de milho) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 125
- Figura 5.33** Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), amido de milho e da mistura física (HCTZ + amido de milho) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$. 125
- Figura 5.34** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir da especialidade R, lotes E291 e F012. As barras verticais indicam o desvio-padrão. Os perfis representam a média de seis determinações 131
- Figura 5.35** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir da especialidade S, lotes 6140 e 6384. As barras verticais indicam o desvio padrão. Os perfis representam a média de seis determinações 131
- Figura 5.36** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações A1e A2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de seis determinações 142

- Figura 5.37** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações B1e B2). As barras verticais indicam o desvio-padrão os perfis representam a média de seis determinações 143
- Figura 5.38** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações C1e C2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de 6 determinações 144
- Figura 5.39** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações A1 a C2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de 6 determinações 144
- Figura 5.40** Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações D à L). Os perfis representam a média de seis determinações 155
- Figura 5.41** Comparação entre as porcentagens de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações B1 e J) e da especialidade R (Lote E921) avaliada. Os perfis representam a média de seis determinações 161
- Figura 5.42** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M (10µg/ml) 162
- Figura 5.43** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução da especialidade R (lote: E921) em ácido clorídrico 0,1M (5µg/ml) 163
- Figura 5.44** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por granulação úmida (formulação B1) em ácido clorídrico 0,1M (5µg/ml) 163

- Figura 5.45** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por compressão direta (formulação J) em ácido clorídrico 0,1M (5µg/ml) 164
- Figura 5.46** Curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M 165
- Figura 5.47** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M (10µg/ml) 168
- Figura 5.48** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução da especialidade R (lote: E921) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/ml) 168
- Figura 5.49** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por granulação úmida (formulação B2) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/ml) 169
- Figura 5.50** Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por compressão direta (formulação F) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/mL) 169
- Figura 5.51** Curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M 170

1- INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO:

Dentre as formas farmacêuticas sólidas, os comprimidos apresentam grande interesse na terapêutica, devido à facilidade de administração, unitarização, transporte e grande apelo mercadológico, representando a maior parte das formas farmacêuticas comercializadas na atualidade (Ansel *et al.*, 2000).

Do ponto de vista tecnológico, a produção de comprimidos em escala industrial está baseada, sobretudo, nos processos de compressão via granulação úmida, granulação seca e compressão direta (Bandelin, 1989; Shangraw, 1989; Ansel *et al.*, 1999; Banker e Anderson, 2001). A granulação via úmida utilizando equipamentos como misturador-granulador de alta eficiência e leitos fluidizados proporcionam grande versatilidade e produtividade. Entretanto, a tendência atual é a substituição gradual desta tecnologia pela compressão direta. O surgimento de novos agentes de compressão direta e superdesintegrantes (Chang *et al.*, 1998; Armstrong, 1998), o aprimoramento das tecnologias de obtenção destes e a introdução de sistemas de alimentação forçada das matrizes e de estágios de pré-compressão tem proporcionado novas e boas alternativas para o desenvolvimento dos processos de compressão direta (Gohel e Pranav, 2000; Shangraw, 1989). Em tempos de globalização, de redução de custos, de aumento de produtividade e eficácia nos processos, a compressão direta vem ganhando uma importância muito grande, devido as suas vantagens: simplificação e redução de etapas e equipamentos (Shangraw, 1989).

Em paralelo e de modo proporcional, crescem também as exigências e a necessidade de se comprovar cientificamente a qualidade de produtos e processos. O conhecimento da farmacocinética, dos estudos de dissolução vieram contribuir, efetivamente, para o desenvolvimento e avaliação das formas

farmacêuticas sólidas em geral e especificamente, para os comprimidos (Dressman *et al.*, 1998; Ferraz *et al.*, 1998).

Desta forma, o desenvolvimento de formulações de comprimidos, independente da tecnologia empregada, deve estar baseado em metodologias científicas. O emprego de modelos experimentais e análises estatísticas (Petrovick *et al.*, 1991; Hwang *et al.*, 1998; Pinho, 1999), de estudos de compatibilidade na etapa de pré-formulação, baseados em métodos termoanalíticos (Canotilho *et al.*, 1992; Venkataram *et al.*, 1995; Mura *et al.*, 1998; Pinho, 1999), dos estudos das características de fluidez das partículas (Martin e Bustamante, 1993; Aulton, 1998) e a avaliação dos parâmetros físicos, físico-químicos, e farmacocinéticos das formulações obtidas, são essenciais para obtenção de uma formulação adequada, ou uma eventual alteração do processo de fabricação.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico, derivado da 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, dos mais utilizados principalmente para o tratamento de edemas renais, hepáticos, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial (Parfitt, 1999; AHFS Drug Information, 2001). No mercado nacional, vários laboratórios farmacêuticos produzem e comercializam especialidades contendo hidroclorotiazida sob a forma de comprimidos de 25 e 50mg como fármaco único ou associado a outros agentes anti-hipertensivos (DEF 2000/2001). Para o maior laboratório oficial nacional, a Fundação para o Remédio Popular – FURP, a Hidroclorotiazida sob a forma de comprimido contendo 50mg, é o produto líder em termos quantitativos, dentre os mais de 100 itens produzidos e comercializados (Nynomya, 2000).

Em termos biofarmacêuticos e em função de sua característica de solubilidade e permeabilidade, a hidroclorotiazida pertence à classe IV (Löbenberg e Amidon, 2000) por apresentar baixa solubilidade e baixa permeabilidade, sendo, por essa razão, bastante utilizada como fármaco modelo para estudos

farmacocinéticos (Wambolt *et al.*, 1993; Corveleyn & Remon, 1997). No desenvolvimento de formulações de comprimidos contendo hidroclorotiazida especial atenção deve ser dada, portanto, à escolha dos excipientes empregados e aos parâmetros de dissolução (Dressman *et al.*, 1998).

Dentro do contexto, o desenvolvimento de formulações de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida deve estar baseado em metodologias científicas, além de atender aos requisitos farmacopéicos e aos de Boas Práticas de Fabricação.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Formas farmacêuticas sólidas

A via oral constitui a forma mais comum para administração de fármacos para efeitos sistêmicos e dentre os medicamentos administrados por via oral, as formas farmacêuticas sólidas são as preferidas, pois permitem administração de uma dose única e exata do fármaco (Banker e Anderson, 2001).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas mais divulgadas, os comprimidos apresentam algumas vantagens sobre as cápsulas: a questão da inviolabilidade; menor custo de produção e grande produtividade; tendência mínima para permanecerem nas porções acima do estômago e a possibilidade de obtenção de perfis de dissolução diferenciados (Banker e Anderson, 2001). Os mesmos autores mencionam algumas desvantagens dos comprimidos tais como: baixa compressibilidade; molhabilidade e solubilidade de alguns fármacos, cujas características vão dificultar a tarefa de desenvolver uma formulação que proporcione uma biodisponibilidade adequada. Além do fato de fármacos com sabor ou odor desagradáveis necessitarem sofrer processo de revestimento, tornando-se as cápsulas, neste caso, opções economicamente mais viáveis.

2.1.1 Comprimidos

2.1.1.1 Conceito e requisitos

Voigt e Bornschein (1982) tratam os comprimidos como uma forma farmacêutica sólida de dosagem unitária obtida por compressão, a partir de pós secos, cristais ou granulados, normalmente com adição de coadjuvantes. Prista *et al* (1991) conceituam os comprimidos como preparações farmacêuticas de consistência sólida, de formato variado, geralmente cilíndrica ou lenticular, obtidas

pela agregação de várias substâncias medicamentosas secas, por meio de pressão. Ansel *et al.* (2000) enfatizam que “comprimidos são formas farmacêuticas sólidas contendo princípios ativos, normalmente preparadas com o auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados (excipientes)”. O código oficial brasileiro define comprimidos como “formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão” e que a referida forma deve atender às exigências de desintegração, dissolução, dureza e friabilidade descritas nos métodos gerais e previstas nas monografias específicas (Farmacopéia Brasileira, 1998).

Os comprimidos devem ser formas farmacêuticas visualmente elegantes, com identidade própria, sem defeitos visíveis, possuir resistência mecânica suficiente para resistir a choques mecânicos decorrentes dos processos de produção, embalagem e transporte, além de possuir estabilidade física e química adequada, de modo a manter suas propriedades ao longo do tempo (Banker e Anderson, 2001).

2.1.1.2 Classificação

Ansel *et al.* (2000) e Banker e Anderson (2001) classificam os comprimidos de acordo com vários critérios em função da: via de administração, função que desempenham e tecnologia de fabricação.

Quanto ao mecanismo de liberação, os comprimidos podem ser classificados como comprimidos de liberação imediata ou convencional, os quais são concebidos para se desintegrarem rapidamente liberando o fármaco. Este grupo representa a maioria dos comprimidos desenvolvidos e comercializados atualmente. Já os comprimidos de liberação modificada ou controlada, ação repetida, ação prolongada ou ação tardia, são concebidos para liberarem duas doses completas em uma única unidade medicamentosa, ou liberarem o princípio ativo lentamente de forma a permitir a infusão constante, ou para retardarem a liberação do fármaco, intencionalmente, evitando a destruição do fármaco pelo

suco gástrico, ou deste ser muito irritante para a mucosa gástrica (Ansel *et al.*, 2000).

Quanto à forma e a via de administração os comprimidos são comumente empregados para serem administrados, oralmente, por simples deglutição, mas podem ser desenvolvidos para serem mastigados antes de serem deglutidos, com o objetivo de facilitar a administração por parte de crianças e idosos. Podem ser ainda desenvolvidos para serem retidos na cavidade bucal, onde libertam o fármaco para absorção direta através da mucosa oral. Os fármacos administrados por esta via têm ação sistêmica e evitam o metabolismo de primeira passagem (Banker e Anderson, 2001). Os comprimidos sublinguais dissolvem-se imediatamente, constituindo-se uma via emergencial alternativa à parenteral, no caso de fármacos vasodilatadores coronarianos (nitroglicerina). Comprimidos efervescentes são preparados pela compressão de misturas de ácidos orgânicos; ácido tartárico ou ácido cítrico, com bicarbonato de sódio, de modo a promoverem rápida desintegração e dissolução, quando em contato com a água (Ansel *et al.* 2000). A principal vantagem dos efervescentes deve-se ao fato de permitir o preparo de uma solução extemporânea contendo uma dose precisa do fármaco. A desvantagem, que limita o seu emprego atual, é a dificuldade de se produzir um produto quimicamente estável (Banker e Anderson, 2001). Comprimidos vaginais são concebidos com o objetivo de serem introduzidos e retidos na cavidade vaginal e liberarem o fármaco prontamente.

Quanto à tecnologia de fabricação os comprimidos são em sua grande maioria obtidos por compressão única. Raramente são preparados por múltipla compressão, processo que permite separar fármacos potencialmente incompatíveis e veiculá-los em um mesmo comprimido (Ansel *et al.* 2000; Banker e Anderson, 2001).

2.1.1.3 Processos de obtenção

Os comprimidos podem ser obtidos por três processos básicos (Voigt e Bornschein, 1982; Ansel *et al.*, 2000; Banker e Anderson, 2001):

2.1.1.3.1 Granulação úmida

Processo que envolve a produção de uma massa úmida, por meio da adição de um ligante ou aglutinante, que é granulada, seca, calibrada e lubrificada antes de ser comprimida. Ainda hoje é amplamente empregado, desde que o fármaco seja termo-resistente e não passível de sofrer hidrólise, já que o método em questão envolve umedecimento da mistura de pós e posterior secagem do granulado obtido.

A técnica utilizada na adição do aglutinante depende da solubilidade do mesmo. O aglutinante pode ser adicionado disperso em um líquido adequado ou sob a forma de pó, na etapa de mistura, adicionando-se após, um líquido umectante. A adição do aglutinante é feita sob mistura contínua e a duração da etapa de umectação depende das propriedades de molhagem da mistura de pós, do aglutinante e da eficiência do equipamento utilizado (Banker e Anderson, 2001).

Na etapa de umectação são utilizados equipamentos tradicionais tais como masseira ou malaxadeira tipo sigma, ou mesmo agitadores planetários. A granulação converte a massa umedecida em grânulos com o objetivo de otimizar as propriedades de fluxo dos pós, evitar segregação durante as etapas posteriores do processo, melhorar a compressibilidade e minimizar as variações de granulometria de diferentes lotes de matérias-primas. Além de reduzir os riscos que o manuseio e inalação de pós finos causam à saúde (Worts, 1998).

A etapa de granulação tradicionalmente utiliza granuladores do tipo rotativo ou oscilante e a escolha do tamanho da abertura do tamis ou placa perfurada depende do peso dos comprimidos que se pretende obter (Prista *et al.*, 1991). Atualmente, os dois tipos mais importantes de granuladores para processos de granulação via úmida utilizados pela indústria farmacêutica são os granuladores de leito fluidizado e os granuladores de alta eficiência e a escolha entre os dois equipamentos vai depender das características das matérias-primas que compõem o produto e principalmente, as vantagens e desvantagens de cada equipamento (Worts, 1998).

O misturador/granulador de alta eficiência é caracterizado pelo fato de permitir que as operações de mistura a seco e granulação úmida sejam realizadas no mesmo equipamento, permitindo o processamento de grande variedade de pós de tamanhos de partículas e densidades diferentes, originando granulados mais densos. Worts (1998) afirma que a reprodutibilidade lote a lote é menor do que a do granulado obtido pelo leito fluidizado. Banker e Anderson (2001) classificam os misturadores/granuladores de alta eficiência em horizontais ou verticais.

O granulador de leito fluidizado é caracterizado por possibilitar que as operações de mistura, granulação e secagem ocorram no mesmo equipamento, permitindo o desenvolvimento de granulados de forma bem controlada, reprodutível e com excelentes propriedades de fluxo. Sua maior desvantagem se deve ao fato de que nem todos os pós com densidade muito alta podem ser processados (Worts, 1998).

Rubino (1999) afirma que normalmente os equipamentos configurados com atomizações superiores e tangenciais são os escolhidos para o processo de granulação. Rubino (1999) cita que Jager e Bauer (1982) realizaram granulações úmidas em granuladores de leito fluidizado com atomização tangencial e superior e concluíram que os granulados preparados por atomização tangencial eram mais densos, mais frágeis e exibiam um tamanho de partículas maior quando comparado aos granulados obtidos com atomização superior.

A operação de secagem deve ser feita de tal forma que o granulado não fique demasiadamente seco, originando comprimidos muito friáveis e ocasionando a laminação (Prista *et al.*, 1991). Pode ser efetuada com o emprego de estufas com circulação forçada de ar - que têm sido substituídas, gradualmente, por sistemas de leito fluidizado, os quais aumentam a eficiência do processo e reduzem, substancialmente, os tempos de secagem. A operação de secagem pode ser realizada diretamente em misturadores/granuladores de alta eficiência dotados de sistema de secagem por microondas ou infravermelho (Worts, 1998).

A etapa de calibração, obrigatória quando se emprega os granuladores rotativos ou oscilantes, para que os comprimidos não sofram variações apreciáveis de peso durante a compressão (Prista *et al.*, 1991), passa a ser opcional quando o granulado é obtido através de misturadores/granuladores de alta eficiência ou granuladores de leito fluidizado. No caso de granuladores de leito fluidizado, a etapa de calibração acontece no próprio equipamento, ao contrário do que ocorre no granulador de alta eficiência (Worts, 1998). Na prática, é recomendável a existência de 10 a 20% de partículas menores que a média. Esta fração de pós finos é obtida durante a etapa de calibração, seja pela utilização de granuladores rotativos ou oscilantes ou por tamisação (Prista *et al.*, 1991).

A etapa de lubrificação ou mistura final é caracterizada pela adição, após posterior tamisação, dos lubrificantes, desintegrantes, superdesintegrantes ou algum princípio ativo que não pôde ser adicionado na granulação úmida. A etapa de lubrificação ou mistura final pode ser realizada através de misturadores tradicionais (misturador tipo “V” ou tipo “Y”) ou através de misturadores de bins (Bandelin, 1989; Banker e Anderson, 2001).

2.1.1.3.2 Granulação seca

Processo que envolve a compactação ou pré-compressão dos componentes da formulação seguida de granulação seca. O referido processo utiliza, em escala industrial, compactadores rotativos ou compactadores de rolos, de alta produtividade, sendo utilizado, especialmente, para fármacos passíveis de sofrerem algum grau de degradação pela ação da umidade ou da temperatura empregadas no processo de obtenção por granulação úmida (Banker e Anderson, 2001).

A granulação por compressão envolve a compactação da mistura de pós em máquinas de compressão e obtenção de compactados que são submetidos à granulação seca em granuladores rotativos ou oscilantes originando os granulados. Quando um único processamento é insuficiente para conferir propriedades desejadas ao granulado, o mesmo pode ser submetido a uma nova compactação ou pré-compressão (Banker e Anderson, 2001).

A compactação é um processo de granulação seca no qual os materiais são compactados entre dois rolos compactadores e o compactado obtido é moído até formação de grânulos de tamanho definidos. O método pode ser utilizado para materiais sensíveis ao aquecimento ou à água ou outros solventes (Inghelbrecht e Remon, 1998).

A mistura de pós é submetida à ação dos rolos compactadores e a massa compactada, semelhante a uma fita fina e larga é quebrada em vários segmentos. Os segmentos são então moídos para obtenção dos grânulos. A força de compactação é controlada por três variáveis: 1) Pressão hidráulica exercida sobre os rolos de compactação; 2) Velocidade dos rolos de compactação; 3) velocidade de rotação dos parafusos de alimentação. Os compactadores mais modernos apresentam um parafuso horizontal e um vertical com velocidades independentes. A velocidade do parafuso vertical é crítica para uma compactação uniforme e para

remoção do ar, mantendo um fluxo constante para os rolos de compactação. A velocidade dos rolos de compactação controla o tempo a que o material é submetido à pressão de trabalho, influenciando as características de densidade e resistência mecânica do material compactado (Banker e Anderson, 2001).

A maior desvantagem da compactação é a produção de materiais não compactados, chamados de finos, e a produção de grânulos de baixa qualidade. Inghelbrecht e Remon (1998) utilizaram um processo de umectação controlada, empregando um aglomerador de leito fluidizado, antes do processo de compactação e melhoraram a qualidade dos grânulos e comprimidos obtidos, além de reduzir a produção de finos durante o processo de compactação.

2.1.1.3.3 Compressão direta

O termo compressão direta foi usado inicialmente para a compressão de compostos, normalmente sais inorgânicos sob a forma de cristais cúbicos como cloreto de sódio, brometo de sódio, brometo de potássio, capazes de serem compactados sem a adição de outras substâncias. Atualmente, o termo compressão direta é empregado para definir o processo pelo qual misturas de princípios ativos e excipientes adequados (incluindo diluentes, aglutinantes e lubrificantes) são comprimidas diretamente, sem a necessidade de um pré-tratamento, como ocorre na granulação úmida ou seca (Shangraw, 1989).

O desenvolvimento da compressão direta só foi possível a partir do momento em que agentes de compressão direta, os quais possuem boa fluidez e compressibilidade, tornaram-se comercialmente disponíveis, sobretudo, a partir da década de 60. O surgimento de novos excipientes, diluentes para compressão direta e superdesintegrantes (Chang *et al.*, 1998; Armstrong, 1998), ou o aprimoramento das tecnologias de obtenção destes (Gohel & Pranav, 2000) tem proporcionado novas e boas alternativas para o desenvolvimento dos processos

de compressão direta. Contudo, o maior avanço ocorreu em virtude das inovações relacionadas às máquinas de compressão. A introdução de sistemas de alimentação forçada das matrizes e de estágios de pré-compressão tem facilitado a tarefa de obtenção de comprimidos por compressão direta (Shangraw, 1989).

O método em questão está baseado em duas etapas: mistura e compressão. A compressão direta vem ganhando uma importância muito grande devido as suas vantagens: simplificação e redução de etapas, equipamentos, validação de processos e consumo de energia. A vantagem mais significativa, em termos de qualidade dos comprimidos obtidos, está no fato do método não necessitar de umidade e aquecimento, inerentes aos processos de granulação úmida, nem altas pressões de compressão, inerentes ao processo de granulação seca (Shangraw, 1989).

O sucesso no desenvolvimento de formulações de comprimidos por compressão direta depende de considerações cuidadosas em relação às propriedades dos excipientes, visando uma otimização da compressibilidade, fluidez da mistura de pós. A escolha dos excipientes é extremamente crítica. Fatores tais como: compressibilidade, fluidez, tamanho e distribuição das partículas, umidade, densidade aparente, compatibilidade com o princípio ativo, solubilidade no trato gastrointestinal, estabilidade, custo e disponibilidade, influenciam na escolha dos diluentes para compressão direta. Em muitos casos, estes excipientes para compressão direta são mais caros quando comparados com os diluentes empregados na granulação. Portanto, estudos de pré-formulação são essenciais para alcançar bons resultados (Shangraw, 1898).

Formulações de comprimidos de liberação convencional devem ser desenvolvidas com o objetivo de se alcançar dureza adequada, sem a necessidade de força de compressão excessiva e, ao mesmo tempo, assegurar rápida desintegração e dissolução dos ativos. Ou seja, as misturas destinadas à compressão direta devem possuir compressibilidade adequada (Shangraw, 1898; Banker e Anderson, 2001).

Em função do menor tamanho das partículas encontradas em misturas para compressão direta, a fluidez passa a ser um problema mais sério do que na granulação, onde o próprio formato do granulado já proporciona maior fluidez. Quando a quantidade de substância ativa é pequena, o problema pode ser superado pela escolha adequada de um diluente que possua fluidez adequada. Entretanto, quando a quantidade de princípio ativo corresponde a maior parte do peso final do comprimidos, o uso de deslizantes ou promotores de escoamento, além da escolha cuidadosa do diluente, se faz necessária (Shangraw, 1989).

Wells e Aulton (1998) afirmam que as propriedades de compressão da maioria das substâncias ativas são extremamente pobres e necessitam da adição de auxiliares de compressão. O autor salienta que quando a dose é inferior a 50mg, comprimidos podem ser normalmente preparados por compressão direta com a adição de modernos agentes de compressão direta, entretanto, para doses maiores, o método preferido é a granulação úmida.

A lubrificação de misturas de pós para compressão direta é uma etapa mais complicada do que na granulação clássica. Segundo Shangraw (1989), os problemas associados com a lubrificação podem ser divididos em duas categorias: a) o tipo e a quantidade necessária para produzir lubrificação adequada. b) o efeito “softening” dos lubrificantes, ou seja, a redução da dureza dos comprimidos, causada pelo uso de estearatos alcalinos como lubrificantes. Em função do menor tamanho das partículas das misturas para compressão direta, concentrações maiores de lubrificantes são necessárias, aumentando a magnitude do efeito “softening” sobre a compressão, sobretudo, quando os diluentes para compressão direta não apresentam fragmentação ou comportamento plástico na compressão. Wells e Aulton (1989) argumentam que o material a ser comprimido deve ser plástico, ou seja, ser capaz de sofrer deformação permanente, além de um certo grau de fragmentação. O mesmo autor apresenta um procedimento para avaliação das propriedades de compressão de fármacos.

Shangraw (1989) conclui que a duração da lubrificação é muito mais crítica na compressão direta do que na granulação úmida e que a lubrificação de misturas para compressão direta é um dos problemas mais complexos e difíceis encontrados pelo farmacêutico formulador. O autor recomenda ainda que o uso de estearatos alcalinos como únicos lubrificantes para algumas formulações de compressão direta seja evitado e que o tempo de lubrificação não exceda a cinco minutos, para se evitar o efeito de impermeabilização e o efeito “softening” destes lubrificantes sobre os comprimidos.

Banker e Anderson (2001) citam que, embora o processo de compressão direta apresente importantes vantagens, alguns fatores podem limitar o emprego deste método:

- Diferenças de tamanho entre as partículas ou as densidades aparentes do fármaco e adjuvantes podem levar a segregação ou estratificação, sobretudo quando o fármaco se apresenta em pequenas dosagens.
- Misturas para compressão direta com baixa compressibilidade podem originar comprimidos com baixa dureza e alta friabilidade.
- Misturas para compressão direta com baixa fluidez podem causar variações no peso médio dos comprimidos ou mesmo inviabilizar a operação de compressão.

2.1.1.4 Concepção e formulação

Qualquer que seja o processo de obtenção, os comprimidos de liberação convencional destinados à administração oral contêm adjuvantes farmacotécnicos, que auxiliam na concepção de formulações de comprimidos que cumpram com os requisitos farmacopéicos de qualidade.

2.1.1.4.1 Adjuvantes farmacotécnicos

2.1.1.4.1.1 Diluentes

São aqueles excipientes adicionados para dar volume à forma farmacêutica, quando a dosagem do fármaco é insuficiente. Shangraw (1989) classifica os diluentes em solúveis e insolúveis e Prista *et al.* (1991) ainda consideram nesta classificação os diluentes mistos.

Dentre os diluentes solúveis a lactose é ainda hoje o excipiente mais empregado. A lactose apresenta-se como partículas cristalinas ou pó branco, inodoro de sabor levemente adocicado. A α -lactose é aproximadamente 15% tão doce quanto à sacarose, enquanto a β -lactose é mais doce do que a forma alfa. Diferentes formas de lactose são comercialmente disponíveis; α -lactose anidra e monohidratada e β -lactose anidra. Geralmente a escolha do tipo de lactose depende do tipo de forma farmacêutica a ser desenvolvida. Lactoses contendo tamanho de partículas mais finas são empregadas na preparação de comprimidos por granulação úmida. Reações de condensação de Maillard podem ocorrer entre lactose e compostos contendo aminas primárias, caracterizadas pelo aparecimento de coloração marrom. Esta reação, catalisada por álcalis, ocorre mais facilmente com a lactose amorfa do que com a lactose cristalina e pode ser acelerada se lubrificantes alcalinos forem empregados. Lactose é incompatível com aminoácidos, aminofilina e anfetaminas (Kibbe, 2000).

A lactose spray-dried constitui um dos exemplos de diluente para compressão direta, devido à sua elevada compressibilidade e boa fluidez (Prista *et al.*, 1991; Banker e Anderson, 2001). Pode ser empregada em concentrações que variam de 65 a 85%, ou em quantidades inferiores desde que sejam adicionados outros agentes de compressão direta tais como o amido pré-gelatinizado. A lactose spray-dried pode ser também combinada com celulose ou amido, sendo

normalmente necessária a adição de lubrificantes tais como estearato de magnésio. A lactose spray-dried que contém cerca de 10% de lactose amorfa também é propensa a sofrer a reação de Maillard (Kibbe, 2000). Em função das condições de processamento de diferentes fabricantes, as lactoses spray-dried não apresentam as mesmas propriedades, particularmente em termos de grau de aglomeração, o qual influencia na fluidez e compressibilidade (Shangraw, 1989).

Schwartz e Bavitz (1976) avaliaram os efeitos de várias misturas de lactose e celulose, em diferentes proporções, sob a compressão de formulações incluindo fármacos solúveis (maleato de timolol e cloridrato de amitriptilina) e insolúveis (indometacina e hidroclorotiazida).

Koparkar *et al.* (1990) determinaram as velocidades de dissolução intrínseca de diversos tipos de lactose e avaliaram a influência destes diluentes sobre a dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida obtidos por compressão direta. Concluíram que a lactose anidra dissolve-se, aproximadamente, duas vezes mais rápida do que a lactose hidratada e que a velocidade de dissolução intrínseca do diluente é uma característica tão importante quanto à compressibilidade ou a estabilidade física do mesmo e deve ser considerada na eleição do diluente ideal de uma formulação.

Os açúcares tais como sacarose, a dextrose, o manitol e o sorbitol, também são classificados como diluentes solúveis. A utilização da sacarose é restrita devido à alta incidência de pacientes diabéticos.

O manitol ocorre como um pó cristalino ou grânulos brancos, que fluem livremente. Possui sabor doce aproximadamente tão doce quanto ao da glicose e duas vezes menos doce que a sacarose, produzindo uma sensação de frescor na boca (Kibbe, 2000). Empregado, especialmente, em comprimidos destinados a se dissolverem na cavidade bucal, ou comprimidos mastigáveis. Possui uma vantagem adicional de não ser higroscópico, podendo ser utilizado em formulações contendo fármacos sensíveis à umidade (Shangraw, 1989; Kibbe,

2000). Apesar de não serem relatados casos de incompatibilidades no estado seco (Kibbe, 2000), o emprego do manitol também deve ser avaliado cuidadosamente, face ao seu custo mais elevado e também porque Mura *et al.* (1998) detectaram, através de estudos termoanalíticos, interação entre manitol e Picotamida, sob condições de estresse mecânico.

O manitol granular, utilizado para compressão direta, flui bem e melhora as propriedades de fluxo de outros materiais. Entretanto, freqüentemente não podem ser utilizados em concentrações superiores a 25%. Recomenda-se que o estearato de magnésio (1-2% p/p) seja utilizado como lubrificante para o manitol. Normalmente, são necessários 3-6vezes mais tempo de lubrificação quando se emprega estearato de magnésio associado ao manitol (Kibbe, 2000).

O sorbitol, isômero óptico do manitol pode substituir este último com o objetivo de reduzir os custos da formulação. No entanto, o sorbitol é higroscópico para umidades superiores a 65% (Banker e Anderson, 2001). Com o desenvolvimento do conceito de engenharia de partícula (Moreton, 1996), existem atualmente disponíveis no mercado derivados do manitol e sorbitol específicos para compressão direta (MERCK, 2003).

A maltodextrina é empregada como diluente ou aglutinante em formulações de comprimidos obtidos tanto por granulação úmida quanto por compressão direta, sendo particularmente útil em formulações de comprimidos mastigáveis. Sob certas condições de pH e temperatura pode sofrer reação de Maillard com aminoácidos. Incompatível com agentes oxidantes fortes (Kibbe, 2000), maltodextrinas aglomeradas são produtos de alta compressibilidade, completamente solúveis e apresentam características higroscópicas muito pequenas (Shangraw, 1989).

Dentre os diluentes insolúveis os amidos e seus derivados são bastante empregados, devido as suas características de bom aglutinante e desintegrante, quando empregados em um processo via úmida. Em seu estado natural não possui boas propriedades de fluidez e compressibilidade (Shangraw, 1991).

Atualmente, existem *amidos pré-gelatinizados* que podem ser empregados na compressão direta, pois proporcionam, adicionalmente, excelentes propriedades de fluidez às misturas a serem comprimidas (Kibbe, 2000). Entretanto, Prista *et al.* (1991) e Banker e Anderson (2001) afirmaram que as propriedades autolubrificantes do amido pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) são perdidas quando adicionados de princípios ativos dotados de fracas propriedades de fluxo, obrigando a adição de um lubrificante, por exemplo, 0,25% de estearato de magnésio. Embora o estearato de magnésio seja comumente empregado para este propósito, concentrações maiores apresentam efeitos adversos na dureza e na dissolução dos comprimidos. Portanto, o ácido esteárico é o lubrificante preferido para o amido pré-gelatinizado (Kibbe, 2000). Não há incompatibilidades relatadas na literatura para o amido pré-gelatinizado (Kibbe, 2000).

Outro diluente insolúvel de grande aplicabilidade é a *celulose microcristalina*. Produto da despolimerização parcial da celulose apresenta-se como pó cristalino branco, inodoro e insípido composto por partículas porosas. Disponível na forma de pó, ou granulado, com diversos graus de tamanho de partícula, densidade, compressibilidade e fluidez, a celulose apresenta características aglutinantes e desagregante (Prista *et al.* 1991, Kibbe, 2000).

Sob a forma de pó, é empregada na granulação úmida e na forma de granulado, é empregada na granulação seca e na compressão direta, segundo recomendações dos próprios fabricantes (FMC, 2003; JRS, 2003; DMV, 2003). Os materiais disponíveis com maior tamanho de partículas geralmente proporcionam melhores propriedades de fluxo. Os materiais com baixos níveis de umidade são usados para materiais sensíveis à umidade. Os materiais com alta densidade melhoram a fluidez e uniformidade de conteúdo (Kibbe, 2000).

A celulose tem sido utilizada como aglutinante para ativos com características de compressibilidade extremamente pobres em concentrações da ordem de 65%.

Li *et al.* (1996) avaliaram o emprego da celulose microcristalina granular (Avicel PH102®, FMC) quando empregada intra e extragranularmente em comprimidos contendo hidroclorotiazida e tartarato de metoprolol manufaturados em um granulador de alta velocidade. Os autores concluíram que a celulose intragranular reduziu a dissolução dos fármacos, enquanto a extragranular aumentou a dissolução dos mesmos.

Landin *et al.* (1993) compararam as celulosas microcristalinas (Avicel PH101® e Avicel PH102®, FMC) como diluentes em formulações de comprimidos de hidroclorotiazida por compressão direta e concluíram que a celulose microcristalina granular (Avicel PH102®, FMC) apresentou melhores propriedades mecânicas, enquanto a celulose microcristalina na forma de pó (Avicel PH101®, FMC) liberou o princípio ativo mais rapidamente.

Wambolt *et al.* (1993) compararam duas marcas comerciais de celulose microcristalina empregadas na obtenção de comprimidos de hidroclorotiazida por compressão direta e concluíram que as marcas avaliadas (Avicel PH102®, FMC e Encocel 90M®, Edward Mendell) originaram comprimidos com características de performance distintas.

Os derivados de cálcio (carbonatos e fosfatos) também possuem algum interesse. O fosfato de cálcio dibásico (DCP) dihidratado ou anidro é empregado como diluente na compressão direta. Apresenta excelente fluidez, mas potencial característica de segregação, devido à sua alta densidade (Hwang e Peck, 2001).

O fosfato de cálcio dibásico anidro é um pó ou sólido cristalino branco inodoro e insípido. Duas variedades de tamanho de partículas são utilizadas pela indústria farmacêutica. O material moído é tipicamente utilizado na granulação úmida ou granulação seca (compactação). O material não submetido à operação de moagem é utilizado na compressão direta. A forma anidra não é higroscópica, sendo estável à temperatura ambiente e não sofre hidratação para formar o sal dihidratado. O fosfato de cálcio dibásico anidro não deve ser utilizado em

formulações com antibióticos betalactâmicos e apresenta incompatibilidade com indometacina, aspirina, aspartame, ampicilina, cefalexina e eritromicina. A superfície do material moído é alcalina e conseqüentemente, não deve ser utilizada com fármacos sensíveis ao pH alcalino. A forma dihidratada ocorre sob a forma de cristais monoclinicos enquanto a anidra ocorre como cristais triclinicos (Kibbe, 2000).

Koparkar *et al.*(1990) também determinaram a velocidade de dissolução intrínseca de vários sais de cálcio e concluíram que tanto a forma anidra (A-tab®, Rhône Poulenc) quanto à hidratada do fosfato de cálcio (Di-tab®, Rhône Poulenc), mostraram velocidades de dissolução muito próximas. O fosfato tricálcico (Tri-tab®, Rhône Poulenc) dissolve-se mais lentamente do que o fosfato dicálcico e que o sulfato de cálcio foi o que mais lentamente se dissolveu, dentre os quatro compostos estudados.

Sinchaipanid *et al.* (1995) empregaram com sucesso o fosfato de cálcio dibásico dihidratado (Emcompress®, Edward Mendell) como diluente para compressão direta de comprimidos de hidroclorotiazida com o objetivo de comparar a ação desintegrante de amidos extraídos das sementes de vários feijões e o amido pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.).

Dentre os diluentes classificados, segundo Prista *et al.* (1991), como mistos, encontram-se os chamados excipientes co-processados (Moreton, 1996), que são misturas co-processadas de diluentes com o objetivo de melhorar as propriedades de compressão e fluidez dos materiais, sendo especialmente empregados na compressão direta. Vários produtos já estão disponíveis no mercado, aumentando a relação de matérias-primas disponíveis para o farmacêutico formulador.

A Cellactose 80® (Meggler GMBH) é um exemplo de um composto obtido por processo de secagem atomizada, contendo 75% de alfa-lactose monohidratada e 25% de celulose em pó, que combina as propriedades diluentes e aglutinantes dos dois excipientes, promovendo melhores performances na

compressão e menores custos. A tablettose® (Meggler GMBH) é composta quase que totalmente por cristais agregados de alfa-lactose monohidratada. Esse material não contém qualquer aglutinante ou lactose amorfa e suas propriedades são melhores que as da alfa-lactose monohidratada comum (Maarschalk e Bolhuis, 1999).

O Nu-tab® (DMV International), açúcar compressível obtido pela associação de 95% de sacarose, 4% de açúcar invertido e uma quantidade reduzida de amido de milho e estearato de magnésio. O DCL 40® (DMV International); produto solúvel contendo 95% de lactose anidra e 5% de lactitol. O cal-carb® (DMV International) que disponibiliza associações de carbonato de cálcio com maltodextrina ou amido pré-gelatinizado (DMV, 2003).

O Ludipress® (BASF AG) contém 93% de alfa-lactose monohidratada, 3,5% de polivinilpirrolidona e 3,5% de crospovidone. Este material é produzido por meio do revestimento das partículas de lactose com polivinilpirrolidona e crospovidone (Maarschalk e Bolhuis, 1999).

Maarschalk e Bolhuis (1999) resumem que a capacidade de um pó ser comprimido depende do balanço entre as propriedades de deformação plástica e de fratura de suas partículas. Para que existam forças de ligação adequadas, é preciso haver plasticidade para reduzir suficientemente a distância entre as partículas adjacentes e certa fragilidade para diminuir a sensibilidade aos lubrificantes. Os materiais mais modernos para uso em compressão direta são tratados e fabricados a partir de aglomerados de partículas finas obtidas por granulação, secagem atomizada ou co-processamento. Algumas dessas partículas finas são plásticas e a formação aglomerada conduz à fragilidade, tornando os comprimidos tão duros quanto insensíveis ao efeito “softening” dos lubrificantes. Estes excipientes co-processados têm sido largamente divulgados como possível solução para a tarefa de obtenção de comprimidos por compressão direta (Chang *et al.*, 1998).

2.1.1.4.1.2 Aglutinantes

São excipientes adicionados, na forma de pó ou em solução, durante a etapa de umectação, com o objetivo de formar uma massa úmida que originará o granulado após secagem e calibração, ou para auxiliar a produção de comprimidos por compressão direta. Materiais de origem natural tais como a goma arábica, a tragacanta, assim como a gelatina, são citados classicamente por Prista *et al.* (1991) e Banker e Anderson (2001), entretanto, produtos de origem natural vêm sendo substituídos por excipientes de origem sintética (Moreton, 1996). Os açúcares tais como sacarose e glicose têm pouca aplicabilidade por motivos anteriormente descritos.

O amido tem sido empregado tradicionalmente como aglutinante sob a forma de cozimento ou pasta de amido a 10-30% (Prista *et al.*, 1991 e Banker e Anderson, 2001). As pastas aquosas são preparadas ou pela dispersão do amido em água fria, na proporção de (1: 1,5) e posterior adição de água fervente, com constante agitação, ou pela dispersão do amido em água fria seguida de aquecimento à ebulição, com constante agitação (Bandelin, 1989).

Bandelin (1989) avaliou uma mistura de amido e celulose microcristalina (Avicel pH 101®, FMC) na proporção de 60:40, sob a forma de pasta a 10% e afirma que a mistura avaliada é fácil de ser granulada originando grânulos duros com menor quantidade de finos quando comparada com a pasta de amido sozinha.

O amido pré-gelatinizado também tem sido empregado como aglutinante sob a forma de dispersão aquosa, preparada a frio, em concentrações que variam de 5 a 10% (Kibbe, 2000).

Karr *et al.* (1990) compararam a eficiência do amido (N.F.) e do amido pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) como aglutinantes em formulações

contendo fármacos pobremente solúveis em água (hidroclorotiazida e lisinopril) e concluíram que as formulações contendo amido pré-gelatinizado proporcionaram uma liberação mais rápida.

Os polímeros naturais modificados tais como alginatos (de sódio, de propilenoglicol, de amônio e cálcio) e derivados da celulose (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose) apresentam propriedades aglutinantes, podendo ser utilizados sob a forma de pó para compressão direta e propriedades adesivas, quando em soluções aquosas. Os derivados da celulose encontram especial aplicação na manufatura de comprimidos de liberação modificada, empregando o conceito de matriz hidrofílica (Prista *et al.*, 1991; Banker e Anderson, 2001).

A polivinilpirrolidona (PVP) ou povidone (NF) apresenta-se como um pó higroscópico fino, branco ou branco-creme, inodoro ou quase inodoro. Apesar de ser levemente higroscópico, comprimidos preparados com PVP não sofrem incrementos na dureza com o envelhecimento (Bandelin, 1989). Em dispersões aquosas ou alcoólicas, em concentrações que variam de 10-30%, é usada como aglutinante na granulação úmida. Também pode ser adicionada a misturas de pós e granuladas *in situ* pela adição de água, álcool ou misturas hidroalcoólicas (Kibbe, 2000). Geralmente é utilizado em dispersões aquosas ou hidroalcoólicas para granular pós insolúveis e em dispersões alcoólicas para granular pós solúveis. Dispersões alcoólicas anidras a 5% produzem granulados de pós efervescentes (bicarbonato de sódio e ácido cítrico) de boa compressibilidade, gerando rápida dissolução dos comprimidos e efervescência vigorosa. (Bandelin, 1989). O mesmo autor afirma que a polivinilpirrolidona é um aglutinante versátil e excelente, o qual é utilizado aproximadamente nas mesmas concentrações do amido, mas consideravelmente mais caro.

Alam e Parrott (1971) empregaram pasta de amido a 5% e povidone, sob a forma de dispersão alcoólica a 12,5% como aglutinantes em formulações de comprimidos de hidroclorotiazida e verificaram que as propriedades físicas dos

mesmos praticamente não se alteraram quando submetidos a estudos de estabilidade acelerados e de longa duração.

Desai *et al.* (1996) avaliaram a formação de amina livre como produto da hidrólise de hidroclorotiazida, após estocagem em condições adversas e concluíram que povidone foi responsável pelo aumento da quantidade de amina livre. Os autores acreditam que a degradação da hidroclorotiazida foi devida a solubilização do fármaco pelo povidone (Plasdone K-30®, ISP) e polaxamer 188 (Pluronic F68®, BASF), seguida de hidrólise.

O copovidone, um copolímero de vinil pirrolidona e vinil acetato obtido por processo de secagem por atomização, apresenta partículas com formato esférico o que confere a este excipiente boas características de fluidez e compressibilidade. O vinil acetato na formulação faz com que o polímero seja mais plástico e menos higroscópico, sem comprometer sua solubilidade em água. Estas propriedades fazem do copovidone um aglutinante a seco efetivo mesmo em baixas concentrações e um material adequado para aplicações em granulação seca e compressão direta (Moroni, 2001). Estudos realizados pelo mesmo autor demonstraram que a adição de até 10% de copovidone em formulações de comprimidos contendo hidroclorotiazida obtidos por compressão direta resultaram em melhoria da dureza dos comprimidos obtidos, redução da força de ejeção, redução da friabilidade, sem perda de performance de dissolução. Sendo, pois, recomendado como aglutinante para compressão direta.

2.1.1.4.1.3 Desintegrantes ou desagregantes

São adjuvantes adicionados à maioria das formulações para facilitar a ruptura ou a desintegração dos comprimidos quando este entra em contato com a água ou qualquer outro meio de desintegração - suco gástrico artificial ou suco entérico artificial (Prista *et al.*, 1991; Banker e Anderson, 2001). O tempo de desintegração pode ser crítico para a dissolução posterior do fármaco, podendo afetar sua biodisponibilidade.

Prista *et al.* (1991) afirmam que a velocidade de desagregação é condicionada por diversos fatores, entre os quais a força de compressão ou pressão de operação da máquina de compressão e a concentração do desintegrante empregado. Os mesmos autores acreditam que os desintegrantes atuam, geralmente, por três mecanismos básicos: expansão ou intumescimento, liberação de gases – no caso de efervescentes e por formação de canalículos, decorrentes da dissolução de desintegrantes solúveis, que favorecem a desagregação dos comprimidos.

Viana (2002) afirma que os desintegrantes têm a função de contrabalançar a ação dos aglutinantes e das forças de compressão necessárias para a produção de comprimidos.

O amido (NF) normalmente utilizado em concentrações entre 5 e 20% do peso total dos comprimidos é o desintegrante mais antigo e provavelmente o mais utilizado, devido ao seu baixo custo (Bandelin, 1989).

O amido pré-gelatinizado (NF), apresenta-se como um pó branco ou quase branco, moderadamente fino, inodoro, contendo um leve sabor característico, também é utilizado como desintegrante em concentrações que variam de 5 a 10% (Kibbe, 2000).

A carboximetilamido, ou mais comumente designada por amido glicolato sódico (NF), um derivado modificado do amido, faz parte de uma classe especial de desintegrantes chamada “superdesintegrantes”. Apresenta-se como um pó branco ou quase branco, inodoro, insípido, que flui livremente. Utilizado em concentrações bem inferiores (2 a 8%), este superdesintegrante possui alta capacidade de intumescimento ou expansão, em contato com a água ou outros meios de desintegração e pode ser utilizado tanto na compressão direta quanto na granulação úmida. O amido glicolato de sódio é incompatível com o ácido ascórbico (Kibbe, 2000).

O crospovidone é um desintegrante insolúvel utilizado de 2-5% em comprimidos preparados por compressão direta, granulação úmida ou seca. Exibe, rapidamente, alta atividade capilar e pronunciada capacidade de hidratação com pequena tendência em formar gel. Apresenta-se como um pó branco ou branco-creme, finamente dividido, praticamente insípido, inodoro ou praticamente inodoro, higroscópico, que flui livremente (Kibbe, 2000).

Shangraw (1989) afirma que um dos maiores avanços no desenvolvimento da tecnologia de compressão direta foi a introdução dos “superdesintegrantes”. Estes agentes, os quais incluem a croscarmelose, crospovidone e amido glicolato de sódio, permitem rápida desintegração dos comprimidos, mesmo em baixas concentrações de uso, minimizando o efeito “softening” e os problemas de fluidez encontrados quando altos níveis de amido são utilizados.

Fenyvesi *et al.* (1991) estudaram os efeitos do amido glicolato de sódio empregado como desintegrante intragranular e extragranular em formulações de comprimidos de hidroclorotiazida obtidos por granulação úmida. Os autores concluíram que a desintegração e a dissolução foram melhoradas pela adição de 2-5% de amido glicolato de sódio extragranular ou 2-10% intragranular sem afetar a resistência ao esmagamento.

A croscarmelose (NF), um derivado da carboximetilcelulose, também faz parte da classe dos superdesintegrantes. Apresenta-se como um pó branco inodoro. Em formulações de comprimidos pode ser utilizada tanto na compressão direta quanto na granulação úmida. Quando usada na granulação úmida é recomendável que seja adicionado intra e extragranularmente para que suas propriedades desintegrantes sejam mais bem aproveitadas. Concentrações abaixo de 5% normalmente são empregadas como desintegrante em comprimidos. Normalmente 2% (p/p) na compressão direta e 3% (p/p) na granulação úmida. Sua eficácia pode ser levemente reduzida em formulações de comprimidos preparados por granulação úmida ou compressão direta nas quais utilizam excipientes higroscópicos, tais como o sorbitol. A croscarmelose é incompatível com ácidos

fortes, sais solúveis de ferro e outros metais como alumínio, mercúrio e zinco (Kibbe, 2000).

Sakr *et al.* (1993) compararam a efetividade dos superdesintegrantes; croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol®, FMC), amido glicolato de sódio (Explotab®, Edward Mendell) e crospovidone (Polyplasdone XL®, ISP) nas características de compressibilidade de comprimidos contendo hidroclorotiazida e triantereno. Os autores afirmam que dos três superdesintegrantes, a croscarmelose demonstrou ser a mais eficiente em uma concentração de 2%, exibindo tempos de desintegração consideravelmente menores e porcentagem de liberação dos fármacos dentro dos limites farmacopéicos estabelecidos.

Shangraw (1989) relata que a maior parte dos agentes desintegrantes (tais como o amido) ou aglutinantes exercem um efeito negativo na compressibilidade, contudo, a compressibilidade do amido pré-gelatinizado é melhor que a do amido de milho.

2.1.1.4.1.4 Lubrificantes, antiaderentes e promotores de escoamento

Normalmente estas três classes de adjuvantes apresentam funções que se sobrepõem. Um material descrito como antiaderente é também lubrificante com algumas propriedades deslizantes (Banker e Anderson, 2001). Prista *et al.* (1991) afirmam que um bom lubrificante deve possuir uma ação dupla: facilitar o deslizamento dos pós ou granulados do alimentador para as matrizes; diminuir a tendência do produto para aderir aos punções e matrizes e, por consequência, promover uma fácil ejeção dos comprimidos. Devem ser, portanto, deslizantes e antiaderentes.

Os lubrificantes mais empregados são o ácido esteárico e os seus sais de cálcio e magnésio. O ácido esteárico é menos eficiente que os seus sais, além de ter um ponto de fusão menor (Banker e Anderson, 2001). Utilizado em concentrações compreendidas entre 0,25 e 2% (Prista *et al.*, 1991).

O estearato de magnésio apresenta-se como um pó fino branco, precipitado ou moído, impalpável, com baixa densidade aparente, tendo um leve odor de ácido esteárico e sabor característico. O pó é untuoso ao toque e adere facilmente a pele. Incompatível com ácidos fortes, álcalis e sais de ferro, a mistura de estearato de magnésio com agentes oxidantes fortes deve ser evitada. Não deve ser utilizado em produtos contendo ácido acetilsalicílico, algumas vitaminas e a maioria de sais de alcalóides. Por ser hidrofóbico e poder retardar a dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas, deve ser utilizado em baixas concentrações. Os tempos de mistura contendo estearato de magnésio devem ser cuidadosamente controlados (Kibbe, 2000).

O talco apresenta-se como um pó cristalino muito fino, branco ou branco-acinzentado, inodoro, impalpável, untuoso que adere facilmente à pele, leve ao toque e livre de arenosidade. Amplamente utilizado em formas farmacêuticas sólidas de uso oral possui propriedades lubrificantes e diluentes, sendo incompatível com sais de amônio quaternário (Kibbe, 2000). Considerado por vários autores como um deslizante é empregado em concentrações que variam de 3 a 10%, podendo ser utilizado, benéficamente, em associação com estearato de magnésio na proporção de 9:1 (Prista *et al.*, 1991). A maioria das amostras de talco contém resíduos de ferro que podem catalisar reações de degradação de princípios ativos (Banker e Anderson, 2001).

Os polietilenoglicóis de peso molecular elevado têm sido empregados como lubrificantes solúveis, no entanto, são menos eficazes (Banker e Anderson, 2001). Os polietilenoglicóis 4000 ou 6000, sob a forma de pó fino, têm sido utilizados com sucesso em comprimidos inteiramente solúveis, como os de vitamina C efervescente (Prista *et al.*, 1991).

O dióxido de silício coloidal ou sílica coloidal apresenta-se como um pó branco, leve, solto, inodoro, insípido e não arenoso que tem sido empregado como deslizantes ou promotor de escoamento em concentrações da ordem de 0,25 a 3% (Banker e Anderson, 2001). Seu tamanho de partículas reduzido e grande

área superficial proporcionam características de fluxo desejáveis, as quais são exploradas para melhorar as propriedades de fluxo de pós em vários processos, tais como na compressão (Kibbe, 2000).

2.1.1.4.1.5 Corantes, edulcorantes e aromatizantes

Segundo Banker e Anderson, (2001) o uso de corantes na produção de comprimidos tem três finalidades básicas: mascarar a descoloração de fármacos, identificar o produto e tornar o produto mais atraente. Os corantes são normalmente aplicados em solução junto com o aglutinante, ou como lacas na forma de pós secos. Antes de se utilizar o corante deve-se verificar a resistência dos mesmos frente à luz.

Os edulcorantes empregados para corrigir o gosto de uma dada preparação têm seu uso limitado à formulação de comprimidos mastigáveis, para reduzir o uso de açúcar em comprimidos, que poderia dar origem a acidentes de intoxicação em crianças (Prista *et al.*, 1991 e Banker e Anderson, 2001). Prista *et al.* (1991) listam os edulcorantes não energéticos ou dietéticos mais empregados: sacarina ou sacarinato de sódio, os ciclamatos de sódio e cálcio.

Banker e Anderson (2001) comentam sobre as vantagens da substituição da sacarina pelo aspartame, que além de apresentar um residual amargo após a ingestão, é frequentemente descrito como potencialmente carcinogênico. Entretanto, chamam a atenção para o fato do aspartame ser um material higroscópico e sua baixa estabilidade frente à umidade.

2.1.1.4.2 Pré-formulação

O primeiro passo no desenvolvimento de uma formulação de comprimido é a cuidadosa consideração com os dados da pré-formulação. É importante ter um perfil físico-químico completo do princípio ativo antes de iniciar as atividades de desenvolvimento (Peck *et. al.*, 1989). Para os autores, as seguintes características devem ser levantadas na etapa de pré-formulação: estabilidade do princípio ativo frente à luz, temperatura, umidade e frente aos outros componentes da formulação; propriedades físico-mecânicas do fármaco (tamanho das partículas, densidade aparente, densidade compactada e a forma cristalina); propriedades físico-químicas do fármaco (solubilidade, ponto de fusão, características organolépticas - gosto, odor e aparência, perfil de pH da solução ou dispersão aquosa ou em outro solvente); além das características de dissolução *in vitro* das formulações.

Wells e Aulton (1998) sugerem uma relação de informações para caracterização do fármaco na etapa de pré-formulação. O primeiro passo é o estabelecimento de uma metodologia analítica simples para análise qualitativa e quantitativa do fármaco. Depois, um completo levantamento de suas propriedades físico-químicas: solubilidade, pKa, coeficiente de partição óleo/água, solubilidade intrínseca, ponto de fusão, existência de formas polimórficas, higroscopicidade, deliquescência ou eflorescência. Em seguida, o conhecimento da estabilidade do fármaco ou sua susceptibilidade frente a reações de hidrólise, oxidação, fotólise catalisada ou não por metais ou pela temperatura. Por fim, suas características microscópicas (cristalinidade, tamanho e distribuição do tamanho das partículas), suas propriedades de fluxo (densidade aparente e ângulo de repouso), propriedades de compressão (elasticidade, plasticidade, fragmentabilidade, propensão à aderência) e compatibilidade com os excipientes.

Fiese e Hagen (2001) apresentam três áreas de maior interesse na etapa de estudos de pré-formulação: 1) Caracterização do granel: determinação de grau de cristalinidade e polimorfismo, higroscopicidade, caracterização das partículas finas, densidade do granel, propriedades de escoamento do pó. 2) Análise de solubilidade: pKa, perfil de solubilidade do fármaco, Kps, efeito da temperatura, coeficiente de partição, dissolução. 3) Análise da estabilidade: estabilidade de formulações para ensaios de toxicidade, estabilidade de soluções em função do pH, estabilidade do estado sólido (estabilidade do granel e compatibilidade). Os autores salientam que a importância de cada tópico varia de acordo com o tipo de forma farmacêutica sugerida para cada fármaco.

2.1.1.4.2.1 Estudos de compatibilidade fármaco-excipientes

O sucesso de uma formulação depende do cuidado na seleção dos excipientes; os quais são adicionados à formulação de um comprimido para facilitar a administração, promover liberação consistente e biodisponibilidade adequada do fármaco e protegê-lo da degradação (Wells e Aulton, 1998).

Fiese e Hagen (2001) recomendam que após a determinação da estabilidade do fármaco, a compatibilidade com os excipientes comumente empregados no desenvolvimento de comprimidos também seja testada.

Incompatibilidades podem conduzir a aceleração da perda de potência, formação de complexos, interações ácido/base ou formação de eutéticos. Estes diferentes modos de incompatibilidade podem resultar em um produto com baixa estabilidade ou biodisponibilidade alterada (Ford e Timmins, 1989; Hardy, 1992).

Classicamente, os formuladores têm submetido várias misturas binárias de fármacos e excipientes a diferentes condições de temperatura e umidade. Alguns autores recomendam que cada excipiente seja misturado com o fármaco em proporções normalmente utilizadas, por exemplo; 10:1 fármaco e desintegrante, 1:1 fármaco e diluente. Os mesmo autores sugerem ainda que, quando possível, sejam desenvolvidos “pellets” ou granulados a partir das misturas entre o fármaco e o excipiente com o objetivo de aumentar o contato entre os componentes e acelerar os testes (Fiese e Hagen, 2001). Alíquotas são então analisadas em intervalos definidos para identificar quais os excipientes promovem a instabilidade do princípio ativo. Para tanto, técnicas cromatográficas (Cromatografia em camada delgada – CCD e Cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE) são comumente empregadas. Entretanto, em função da demora dos resultados, associado ao fato destas metodologias serem menos sensíveis para detectar interações físicas do tipo; formação de mistura eutética ou fenômenos de adsorção, as técnicas termoanalíticas ganharam grande interesse e têm sido amplamente utilizadas em estudos de compatibilidade na etapa de pré-formulação (Ford e Timmins, 1989; Mura *et al.*, 1995; Mura *et al.*, 1998a; Mura *et al.*, 1998b; Pinho, 1999).

2.2.1.4.2.1.1 Emprego dos métodos termoanalíticos

Dentre as técnicas termoanalíticas empregadas para avaliação de incompatibilidades entre fármacos e excipientes, Ford e Timmins (1989) citam a *Calorimetria exploratória diferencial* (DSC) e, em menor extensão a *Análise térmica diferencial* (DTA) e a *Termogravimetria* (TG).

A *análise térmica diferencial* (DTA) é uma técnica na qual a diferença de temperatura entre a substância e um material de referência (termicamente estável) é medida em função da temperatura, enquanto a substância e o material de

referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (Ionashiro e Giolito, 1980; Pinho, 1999).

Os eventos térmicos onde ocorre absorção (endotérmicos), ou liberação (exotérmicos) de calor são detectados e registrados por meio da curva térmica diferencial ou DTA. As diferenças de temperatura (ΔT) são colocadas em ordenadas, com as reações endotérmicas voltadas para baixo e tempo (t) ou temperatura (T) em abscissas, com valores crescentes da esquerda para a direita (Ionashiro e Giolito, 1980).

A *calorimetria exploratória diferencial (DSC)* é uma técnica na qual mede-se a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e o material são submetidos a uma programação controlada de temperatura (Ionashiro e Giolito, 1980).

O DSC é uma técnica derivada da DTA. Ionashiro e Giolito (1980) salientam que de acordo com o método de medição utilizado, existem duas modalidades: calorimetria exploratória diferencial com compensação de potência (DSC com compensação de potência) e calorimetria exploratória diferencial com fluxo de calor (DSC com fluxo de calor).

As diferenças básicas entre as duas modalidades é que no DSC com compensação de potência, amostra e referência são aquecidas, individualmente, em compartimentos distintos, tornando possível manter referência e amostra em condições isotérmicas, ao contrário do DTA. O DSC com fluxo de calor é similar à técnica DTA, onde amostra e referência são aquecidas por uma mesma fonte de calor, diferenciando-se desta na execução das medidas quantitativas (Pinho, 1999, Matos, 2001).

No sistema DSC com fluxo de calor, a amostra e a referência são colocadas em cadinhos idênticos os quais são localizados sobre um disco termoelétrico e

aquecidos por uma única fonte de calor. O fluxo de calor diferencial (ΔQ) entre amostra e referência é controlado por termopares conectados abaixo dos cadinhos e a diferença no fluxo de calor entre amostra e referência é diretamente proporcional à diferença de potência das junções do termopares (Ford e Timmins, 1989; Pinho 1999).

Wendlandt (1985), Pinho (1999) e Matos (2001) resumem os fenômenos físicos e químicos detectáveis pelas curvas DTA e DSC (Tabela 2.1).

A *termogravimetria (TG)* é uma técnica na qual a massa de uma substância é medida em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (Ionashiro e Giolito, 1980). Pinho (1999) complementa o conceito descrevendo a termogravimetria como um método que permite acompanhar, por meio de uma termobalança, as variações de massa (ganho ou perda) sofridas pela amostra em função da temperatura, quando a mesma é submetida a um aquecimento ou resfriamento linear.

Três modos de TG são comumente utilizados: *termogravimetria isotérmica*, quando a temperatura é mantida constante e a variação de massa é registrada em função do tempo; *termogravimetria quase-isotérmica*, onde o aquecimento é interrompido no início do evento de perda de massa, permanecendo isotérmico até a obtenção de massa constante e a *termogravimetria dinâmica*, que permite acompanhar as variações de massa em função da temperatura, quando a mesma é submetida a um aquecimento ou resfriamento linear (Pinho, 1999; Matos, 2001).

Ionashiro e Giolito (1980) definem que, no registro da curva termogravimétrica, o peso deve ser colocado nas ordenadas, com valores decrescentes de cima para baixo e o tempo (t) ou temperatura (T) em abscissas, com valores crescentes da direita para a esquerda.

Tabela 2.1 Origem físico-química dos picos das curvas DTA/DSC

Fenômenos	Variação da Entalpia	
Físicos	Endotérmico	Exotérmico
Transição cristalina	X	X
Fusão	X	
Cristalização		X
Vaporização	X	
Sublimação	X	
Adsorção		X
Dessorção	X	
Absorção	X	
Transição ponto Curie	X	
Transição cristal-líquido	X	
Transição vítrea	Mudança de linha de base, sem picos.	
Transição capacidade calorífica	Mudança de linha de base, sem picos.	
Químicos		
Quemissorção		X
Desolvatação	X	
Desidratação	X	
Decomposição	X	X
Degradação oxidativa		X
Oxidação em atmosfera gasosa		X
Redução em atmosfera gasosa	X	
Reações Redox	X	X
Reações em estado sólido	X	X
Combustão		X
Polimerização		X
Pré-cura (resinas)		X
Reações catalíticas		X

FONTE: Wendlandt (1985)

Wendlandt (1985) e Pinho (1999) afirmam que a análise das curvas TG permite conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra e dos compostos intermediários do processo de termodecomposição.

Vários fenômenos físicos e químicos, os quais dão origem a perdas de massa, podem ser detectados pelas curvas TG. Dentre os fenômenos físicos, Wendlandt (1985) e Pinho (1999) destacam a desidratação, a vaporização, a absorção, a sublimação, a adsorção e a dessorção. Dentre os fenômenos químicos são descritos: a quemição, desolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva e as reações de estado sólido.

A derivada primeira da curva termogravimétrica é denominada *termogravimetria derivada (DTG)* e permite a separação de reações sobrepostas, análise quantitativa, por medida da altura do pico e distinção entre eventos térmicos, quando comparadas com a curva DTA (Ionashiro e Giolito, 1980; Matos, 2001)

Ford e Timmins (1989) citam que uma das primeiras referências da aplicação dos métodos termoanalíticos para estudos de compatibilidade de materiais farmacêuticos foi em artigo de Simon em 1967, indicando a compatibilidade entre a triampizina e o estearato de magnésio determinado por Análise térmica diferencial (DTA).

Smith (1982) foi um dos pioneiros a empregar a calorimetria exploratória diferencial (DSC) para estudar a compatibilidade entre fármacos e excipientes. O referido autor descreveu um procedimento de ampla aplicabilidade, onde pequenas quantidades de cada excipiente e do fármaco são estudados separadamente, empregando-se uma razão de aquecimento de 5°C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio. Em seguida, misturas binárias (1:1) do fármaco com cada excipiente são testadas com o objetivo de maximizar a probabilidade de interação (Ford e Timmins, 1989). O procedimento descrito por Smith, a partir de

então, vem sendo empregado como um procedimento padrão para estudos de compatibilidade entre fármacos e excipientes por diversos pesquisadores (Mura *et al.*, 1995; Mura *et al.*, 1998a; Mura *et al.*, 1998b; Pinho, 1999).

Ford e Timmins (1989) mencionam alguns autores que utilizaram técnicas alternativas à simples mistura binária (1:1) entre fármaco e excipientes: Jacobson e Reier (1969) que empregaram misturas pré-comprimidas, Cotton *et al.* (1987) que avaliaram o aumento da sensibilidade dos estudos de compatibilidade entre maleato de enalapril e celulose microcristalina, comparando o grau de incompatibilidade quando as misturas foram comprimidas, moídas, ou moídas e comprimidas.

O efeito do tratamento da amostra (simples mistura, trituração e mistura, compressão da mistura, malaxagem da mistura), tem sido, sistematicamente, avaliado por Mura *et al.* (1995), Mura *et al.* (1998a), Mura *et al.* (1998b) com o objetivo de selecionar excipientes para formas farmacêuticas sólidas por DSC.

A despeito da grande utilidade das técnicas termoanalíticas, notavelmente DSC e em menor extensão DTA e TG/DTG, Ford e Timmins (1989) apresentam algumas limitações: quando os materiais a serem testados apresentam pontos de fusão próximos, ou se outros eventos térmicos ocorrem, tais como a formação de eutéticos, os quais dificultam a interpretação das curvas. Os autores enfatizam que a formação de mistura eutética não apresenta qualquer problema de estabilidade química, mas, possivelmente representa um problema físico, já que uma mistura eutética pode originar problemas de aderência aos punções em uma máquina de compressão. Outro problema de interpretação das curvas DSC e DTA de uma mistura de dois componentes é a possibilidade de dissolução do segundo componente na fusão do primeiro, o que não representa um problema real em condições normais de estocagem. Hardy (1992) e Mura *et al.* (1995) enfatizam que as interações observadas em altas temperaturas, nem sempre são relevantes em condições normais de temperatura.

Mura *et al.* (1995) afirmam que os métodos termoanalíticos não podem substituir os métodos químicos para determinação da concentração de fármacos dos clássicos estudos de estabilidade de longa duração, mas confirmam a utilidade do DSC com um método rápido e conveniente para seleção de candidatos a excipientes durante os estudos de pré-formulação.

Mura *et al.* (1998a) salientam que qualquer modificação observada nas curvas DSC deve ser cuidadosamente avaliada por meio de técnicas complementares tais como difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura (SEM) e microscopia em estágio quente (HSM), para evitar erros de interpretação nos resultados do DSC e, conseqüentemente, conclusões erradas.

2.1.1.4.2.2 Estudos de micromerítica

Wells e Aulton (1998) salientam que quando um formulador se depara com a manipulação de fármacos em pó, o fator mais importante é avaliar suas propriedades de fluxo.

Dalla Valla (1948) *apud* (Martin e Bustamante, 1993) conceituou micromerítica como a ciência e tecnologia das pequenas partículas. Ansel *et al.*, (2000) salientaram a importância dos estudos de micromerítica, pois as formas farmacêuticas sólidas representam a maior parte do arsenal medicamentoso atual e o estado físico das partículas pode ser alterado por manipulação física. Desta forma, as características das partículas podem alterar a eficácia das preparações medicamentosas.

Martin e Bustamante (1993) enfatizam que o controle do tamanho das partículas é essencial para atingir as propriedades de fluxo necessárias para a obtenção de misturas adequadas de pós e granulados.

Os estudos de micromerítica abrangem diversas características tais como o tamanho e distribuição do tamanho das partículas, formato e área superficial das mesmas, ângulo de repouso, porosidade, densidade, características de empacotamento, propriedades de fluxo e características de compressão ou compactação (Martin e Bustamante, 1993; Ansel *et al.*, 2000).

2.1.1.4.2.2.1 Distribuição do tamanho das partículas

O tamanho das partículas influencia a produção de formas farmacêuticas sólidas. Comprimidos e cápsulas são produzidos utilizando equipamentos que controlam o peso das preparações através do enchimento volumétrico. Portanto, qualquer interferência na uniformidade do enchimento vai alterar quantidade de fármaco incorporada nos comprimidos ou cápsulas e, conseqüentemente, reduzir a uniformidade de conteúdo da preparação. Pós com diferentes tamanhos de partículas apresentam diferentes propriedades de fluxo e empacotamento, as quais alteram o volume de enchimento nas etapas de compressão e encapsulamento (Staniforth, 1998).

Ansel *et al.*, (2000) afirmam que as partículas muito finas não fluem livremente como as grandes. De forma geral, os autores acreditam que partículas cujo tamanho varia entre 250-2000 μ m fluem livremente se o formato das mesmas for propício. Enquanto partículas cujo tamanho varia entre 75-250 μ m, podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo dentre outras coisas, do formato das mesmas. Partículas menores de 100 μ m normalmente causam problemas de fluxo na maioria das substâncias.

Staniforth (1998) divide os métodos de análise do tamanho das partículas em diferentes categorias de acordo com os seguintes critérios: quanto à faixa e tamanho das partículas em análise; quanto à via de realização (seca ou úmida); quanto à forma de realização (manuais ou automáticos) e quanto à velocidade de

análise. O autor resume cinco métodos diferentes salientando as características de cada um: método da tamisação, método microscópico, método da zona elétrica sensível (“coulter conter”), método da dispersão de raio laser, método da sedimentação. Martin e Bustamante (1993) discutem a aplicabilidade dos métodos microscópicos, da tamisação, sedimentação e da determinação do volume da partícula através da utilização do chamado “coulter conter”. Ansel *et al.* (2000) exemplificam os métodos microscópicos, o método da tamisação e o da sedimentação, os quais são mais simples e passíveis de serem realizados em um laboratório de desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas.

Normalmente, a maioria dos pós contém partículas com um grande número de diâmetros diferentes. Portanto, para se comparar as características de distribuição do tamanho das partículas de dois ou mais pós, recorre-se à obtenção de histogramas, onde as partículas são representadas em faixas de tamanhos (Staniforth 1998).

2.1.1.4.2.2.2 Formato e área superficial

Martin e Bustamante (1993) salientam que o conhecimento do formato e da área superficial das partículas é importante, pois o formato afeta as propriedades de fluxo e empacotamento dos pós, além de influenciar a área superficial. Os mesmos autores descrevem métodos para determinação destas propriedades.

Staniforth (1998) faz referências a influência do formato da partícula na escolha do método de análise do tamanho das partículas. Em alguns casos, as partículas não apresentam esfericidade e o uso dos métodos citados pode não ser apropriado.

2.1.1.4.2.2.3 Características de empacotamento, vácuo e porosidade

Considerando-se as partículas como esferas e as diferentes maneiras que se aglomeram, Martin e Bustamante (1993) e Ansel *et al.*, (2000), consideram duas possibilidades: primeiro, a aglomeração mais coesa podendo incluir o arranjo rombóide ou triangular, na qual os ângulos de 60° e 120° são comuns. O espaço entre as partículas, ou seja, o vácuo, é cerca de 0,26, resultando em uma porosidade (ε) de aproximadamente 26%. O segundo arranjo possível é a aglomeração cúbica, onde os cubos aglomeram-se entre si em ângulos de 90°. O vácuo resultante é de cerca de 0,47 e, conseqüentemente, porosidade de aproximadamente 47%. As características de empacotamento e a capacidade de fluxo influenciam o tamanho do recipiente para a embalagem, o fluxo dos pós e granulados, a eficácia dos processos de compressão e encapsulamento.

Martin e Bustamante (1993); Ansel *et al.*, (2000) e Marshall (2001) definem vácuo e porosidade como valores adimensionais dados pela razão entre o volume total dos poros e o volume do material a granel, sendo freqüentemente utilizado para controlar a progressão de um processo de compressão. A porosidade é freqüentemente expressa em termos de porcentagem e pode ser representada pela equação abaixo.

$$\text{Vácuo } (\varepsilon) = \frac{(D_{ap} - D_r)}{D_{ap}}$$

$$\text{Porosidade } (\varepsilon) = \frac{(D_{ap} - D_r)}{D_{ap}} \times 100$$

Onde:

Dap = Densidade ou volume aparente

Dr = Densidade ou volume real

2.1.1.4.2.2.4 Propriedades de fluxo

Um pó a granel é bastante parecido a um líquido não-newtoniano, o qual exibe comportamento plástico e algumas vezes comportamento dilatante. As partículas sofrem influência de forças de atração em vários níveis. Desta maneira, Martin e Bustamante (1993) classificam os pós, de acordo com as suas propriedades de fluxo, em coesivos ou que fluem livremente.

Staniforth (1998) conceitua *coesão* como um fenômeno de atração que ocorre entre partículas de um pó a granel e *adesão* como um fenômeno de atração existente entre duas superfícies distintas, como por exemplo, a atração entre as partículas de um pó e as paredes de um alimentador de uma máquina de compressão. O mesmo autor afirma que as forças de coesão que atuam entre as partículas de um pó são compostas principalmente por forças de Van der Waal's não específicas, as quais aumentam com a diminuição do tamanho das partículas e variam com mudanças na umidade relativa. Martin e Bustamante (1993) afirmam que, ocasionalmente, propriedades de fluxo pobres podem ser resultado da presença de umidade e que a simples secagem do material é suficiente para reduzir a coesão entre as partículas.

Staniforth (1998) classifica os métodos para caracterização das propriedades de fluxo dos materiais em indiretos (ângulo de repouso, índice de compressibilidade e proporção de Hausner, célula de cisalhamento, diâmetro do orifício crítico) e diretos (velocidade de escoamento).

Para Prescott e Barnum (2000) fluidez não é exclusivamente uma propriedade inerente ao material e sim o resultado da combinação das propriedades físicas que afetam o fluxo do material e o equipamento utilizado para a sua manipulação, estocagem ou processamento. Os dados correspondentes às propriedades de fluxo não se referem a equipamentos específicos, portanto, não devem ser confundidos com fluidez.

2.1.1.4.2.2.4.1 Ângulo de repouso

Dentre os métodos indiretos para a caracterização das propriedades de fluxo de um material sólido a determinação do ângulo de repouso tem sido bastante empregada. Existem vários métodos diferentes para determinação do ângulo de repouso (Prista *et al.*, 1993; Martin e Bustamante, 1993; Staniforth, 1998; Banker e Anderson, 2001):

a) *Método do funil com altura fixa* que permite a formação de um cone livre quando o pó ou granulado escoar através de um funil preso a uma altura determinada e cai sobre um papel milimétrico colocado sobre uma superfície plana e horizontal. O ângulo de repouso formado pode ser calculado através da equação abaixo:

$$\tan \alpha = h/r \text{ ou } \alpha = \arctan h/r$$

Onde:

tan α = coeficiente de fricção

h = altura do cone formado (cm ou mm)

r = raio do cone formado (cm ou mm)

b) *Método do funil com cone fixo* que permite estabelecer o diâmetro da base do cone, recorrendo a um prato circular com arestas bem definidas. O pó é despejado sobre o centro do prato a partir do funil que pode ser erguido verticalmente até que altura máxima do cone (h) seja atingida. c) *Método da caixa inclinada*, que utiliza uma caixa que é cheia com o pó e inclinada até que o conteúdo comece a deslizar. d) *Método do cilindro ou tambor rotativo* que emprega um cilindro ou tambor rotativo com uma extremidade transparente, capaz de girar em torno de um eixo horizontal. Após ter sido alimentado com o material a ser analisado até a sua metade, determina-se qual o ângulo máximo que o plano do material faz com a superfície horizontal, durante o movimento de rotação. O ângulo determinado pelo método do cilindro rotativo é normalmente denominado de ângulo de repouso cinético ou dinâmico, enquanto nos outros três métodos citados, determina-se o ângulo de repouso estático (Banker e Anderson, 2001).

Crowder e Hickey (2000) afirmam que o tambor rotativo é um dos sistemas dinâmicos mais freqüentemente citados nos estudos de fluidez de materiais granulados. O tambor rotativo sofre um movimento rotativo ao redor do seu eixo, fazendo com que o pó suba e depois deslize como uma avalanche sempre que seu ângulo de repouso for excedido. Através deste sistema dois parâmetros são registrados; o ângulo do pó relativo à horizontal em função do tempo e o tempo entre as avalanches.

Staniforth (1998) afirma que diferentes métodos podem produzir diferentes valores de ângulo de repouso para um mesmo material. Diferentes ângulos de repouso podem ser obtidos para um mesmo material devido às diferenças entre o modo em que as amostras foram manipuladas, antes da determinação. Por esta razão, o autor acredita que o ângulo de repouso tende a ser variável e nem sempre representativo. Finalmente, afirma que como guia geral, materiais com ângulos de repouso maiores que 50° têm propriedades de fluxo insatisfatórias, enquanto valores próximos a 25° , correspondem a propriedades de fluxo muito boas.

Wells e Aulton (1998) relacionam as propriedades de fluxo com os valores de ângulo de repouso de acordo com a Tabela 2.2 abaixo:

Tabela 2.2 Ângulo de repouso como indicação das propriedades de fluxo dos pós

Ângulo de repouso (°)	Tipo de fluxo
Menores que 25	Excelente
25-30	Bom
30-40	Aceitável*
Maiores que 40	Muito pobre

FONTE: Wells e Aulton (1998); * pela a adição de 0,1% de um promotor de fluxo (Ex; dióxido de silício coloidal)

Gohel e Pranav (2000) classificaram as amostras como: excelentes, boas, médias, ou insuficientes, caso o ângulo de repouso, determinado pelo método do funil com altura fixa, estivesse nas faixas de 30 - 32°, 33 -35°, 36 -37° ou 38-45°, respectivamente.

2.1.1.4.2.2.4.2 Densidade aparente e compactada

Densidade é universalmente definida como peso por unidade de volume. Martin e Bustamante (1993) e Marshall (2001) definem três interpretações para o volume ocupado por um pó: 1) *Densidade real*: definida como a razão entre o peso da amostra e o volume real do pó, ou seja, o volume total ocupado pelas partículas excluindo-se os espaços maiores às dimensões moleculares e que possui um valor característico para cada material. 2) *Densidade do grânulo*: definida como o volume ocupado pelas partículas, incluindo-se todo o volume

intrapartícula, mas excluindo-se o volume entre as partículas. Pode ser determinada pela dispersão de mercúrio, o qual não penetra em pressões comuns dentro de poros menores que 10 micras. 3) *Densidade aparente* ou densidade do granel: definido como o volume total ocupado pela massa de pó quando submetida a um determinado empacotamento, determinado a partir do volume aparente e o peso do pó seco em um cilindro graduado.

Quando o sólido não é poroso, a densidade real e a densidade do grânulo são idênticas e ambas podem ser obtidas pela dispersão de hélio ou líquidos tais como mercúrio, benzeno ou água (Martin e Bustamante, 1993).

A densidade aparente de um pó depende primariamente da distribuição do tamanho das partículas, do formato e da tendência de aderência das mesmas (Martin e Bustamante, 1993). Depende ainda, das características de empacotamento das partículas e varia de acordo com a consolidação ou compactação (Staniforth, 1998). Prescott e Barnum (2000) enfatizam que a densidade do granel não é somente um valor avulso ou obscuro, mas uma propriedade que varia em função da pressão de consolidação aplicada.

A forma com que o pó é compactado pode ser utilizada como método indireto para quantificar as propriedades de fluxo de um material (Staniforth, 1998).

Neumann (1967) e Carr (1965) *apud* Wells e Aulton (1998) desenvolveram um método simples para avaliar as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente e a densidade compactada do pó em razão da taxa de compactação. A partir dos valores da densidade aparente e a densidade compactada, pode-se calcular o índice de compressibilidade do pós, ou índice de Carr.

$$\textbf{\textit{Índice de Carr (\%) = \frac{(dtap - dap) \times 100}{dtap}}}$$

Onde

dap = Densidade aparente (g/cm³)

dtap = Densidade compactada (g/cm³)

Hausner (1967) *apud* Wells e Aulton (1998) desenvolveram um índice semelhante também baseado nos valores das densidades aparente e compactada. A razão ou proporção de Hausner (“Hausner ratio”) pode ser determinada de acordo com a equação abaixo.

$$\textbf{\textit{Proporção de Hausner = dtap / dap}}$$

Onde

dap = Densidade aparente

dtap = Densidade compactada

Valores menores que 1,25 (correspondente a um índice de Carr = 20%) indicam bom fluxo, enquanto valores maiores que 1,25 (correspondente a um índice de Carr = 33%) indicam fluxo pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de um deslizante ou promotor de escoamento, tal como o dióxido de silício coloidal, a 0,2% (Wells e Aulton, 1998). A Tabela 2.3 resume como os valores do índice de Carr se relacionam com as propriedades de fluxo de um pó.

Tabela 2.3 Índice de Carr como indicativo das propriedades de fluxo dos pós

Índice de Carr (%)	Tipo de fluxo
Entre 5 e 15	Excelente (grânulos “free-flowing”)
Entre 12 e 16	Bom (pós e grânulos “free-flowing”)
Entre 18 e 21	Fraco (pós e grânulos)
Entre 23 e 28	Pobre (pós muito fluidos)
Entre 28 e 35	Pobre (pós coesivos)
Entre 35 e 38	Muito pobre (pós coesivos)
Maiores que 40	Extremamente pobres (pós coesivos)

FONTE: Wells e Aulton (1998)

A farmacopéia americana apresenta dois métodos para a determinação da densidade aparente. O primeiro (método I) é baseado na medida do volume ocupado por uma quantidade conhecida da amostra do pó, previamente tamizado em tamis com 1,00mm de abertura (nº18), em um cilindro graduado. Enquanto o segundo (método II) utiliza um aparato para medição do volume (Scott volumeter) em substituição ao cilindro graduado. Para a determinação da densidade compactada, a farmacopéia americana também descreve dois métodos baseados na medida do volume ocupado pelo pó, após sofrer compactação em equipamento específico, a uma frequência de 300 quedas por minuto e altura de 14 ± 2 mm. O mesmo código oficial define o índice de compressibilidade e a proporção de Hausner como métodos oficiais para medida da compressibilidade de pós, os quais são calculados a partir das equações a seguir. O código admite que para pós com características de fluidez pobres existem, freqüentemente, maiores interações entre as partículas e, conseqüentemente, maiores diferenças entre os valores da densidade aparente e a compactada, ao contrário dos pós que fluem livremente (United States Pharmacopeia, 2002).

$$\textbf{Índice de compressibilidade} = \frac{100 (V_o - V_f)}{V_o}$$

$$\textbf{Razão ou proporção de Hausner} = V_o / V_f$$

Onde:

V_o = Volume ocupado pelo material antes da compactação (cm³)

V_f = Volume ocupado pelo material após a compactação (cm³)

Prescott e Barnum (2000) acreditam que, embora os métodos descritos pela farmacopéia americana possam oferecer alguma repetibilidade em relação às condições nas quais foram realizadas as medidas, estes não representam o comportamento real de compactação que um pó pode passar durante as operações de transferência de carga. Carr (1970) *apud* Velasco Antequera *et al.* (1994) salienta que o índice de compressibilidade não deve ser usado com único método para determinação da fluidez.

Staniforth (1998) ainda cita como métodos indiretos de caracterização das propriedades de fluxo aqueles baseados no uso da célula de cisalhamento, onde um *fator de fluxo* pode ser obtido e relacionado com a fluidez do pó. Valores de *fator de fluxo* maiores que 10 estão relacionados a materiais que fluem livremente, enquanto valores menores que 1,6 relacionam-se com materiais muito coesivos. Finalmente, o autor cita o método do diâmetro mínimo do orifício ou índice de fluidez intrínseco.

Dentre os métodos diretos para caracterização das propriedades de fluxo de materiais Staniforth (1998) apresenta aqueles baseados na determinação da

velocidade de escoamento dos materiais através de um funil e cita o emprego de um equipamento medidor de fluxo o qual possui um funil com diâmetros de orifícios diferentes onde o material é descarregado diretamente no prato de uma balança.

A farmacopéia portuguesa recomenda que a razão de fluxo de massa ou capacidade de escoamento seja determinada medindo-se o tempo necessário, expresso em segundos e décimos de segundo, para o total escoamento de 100g da amostra, através de funil, com ou sem haste, contendo ângulos e diâmetros de orifício diferentes (Farmacopéia Portuguesa 2002).

A razão de fluxo volumétrica pode ser obtida diretamente pelo equipamento ou dividindo-se a razão de fluxo de massa pela densidade aparente do material (Ramachandruni e Hoag, 2001). Os mesmos autores compararam os principais métodos para determinação das características de fluxo dos materiais e concluíram que a determinação do fluxo de massa e volume, com o emprego de um medidor de fluxo, demonstrou ser um método fácil, rápido e mais próximo da realidade, sendo o melhor método para avaliar excipientes para compressão direta. Entretanto, o método não trabalha bem com materiais coesivos.

Prescott e Barnum (2000) acreditam que os métodos do diâmetro mínimo do orifício e da velocidade de fluxo através de um funil são mais aplicáveis na previsão da velocidade máxima de compressão porque estas metodologias simulam de maneira mais próxima a necessidade de se encher uma pequena matriz o mais rápido possível.

Velasco Antequera *et al.* (1994) e Velasco *et al.* (1995) compararam os métodos para estimar a fluidez de acordo com as características dos pós e concluíram que o método mais adequado para avaliar as características de fluidez de um material, desde que o mesmo fosse capaz de fluir através do funil, foi aquele que utilizava um medidor de fluxo. Caso contrário, os autores consideram

como método alternativo mais adequado o uso da célula de cisalhamento que, apesar de ser o mais tedioso dos métodos indiretos, indubitavelmente, fornece mais informações e independe de fatores experimentais tais como nas metodologias de determinação do ângulo de repouso e índice de compressibilidade.

2.1.1.4.3 Planejamento estatístico

Após o levantamento de todas as propriedades físicas e físico-químicas e a realização dos estudos de compatibilidade entre o fármaco e os principais excipientes disponíveis, surge a última etapa dos estudos de pré-formulação, o planejamento da formulação.

Atualmente, o uso de modelos experimentais e da análise estatística tem sido bastante empregado na etapa de planejamento da formulação e têm demonstrado eficácia no desenvolvimento de formulações e processos. Peck *et al.* (1989) citam várias técnicas experimentais que podem ser utilizadas para auxiliar na elaboração da fórmula protótipo, dentre elas, o modelo fatorial.

2.1.1.4.3.1 Modelo fatorial

Bolton (1997) afirma que os modelos fatoriais são os modelos experimentais de escolha para determinações simultâneas dos efeitos de vários fatores e suas interações. O autor conceitua e exemplifica cada componente do modelo fatorial:

- O *fator*, no modelo fatorial, pode ser definido com uma variável do processo, podendo ser qualitativa ou quantitativa. A escolha dos fatores a serem incluídos em um experimento depende dos objetivos do mesmo e deve ser pré-determinado pelo pesquisador.

- Os *níveis* são os valores ou designações de um fator. Como exemplos: 30°C ou 50°C são níveis para o fator temperatura; 0,1 molar ou 0,3 molar são níveis para o fator concentração; fármaco e placebo são níveis para o fator tratamento. Em um experimento fatorial verifica-se a influência de todas as combinações de todos os níveis e fatores.

- O *efeito* de um fator é a mudança na resposta causada pela variação dos níveis do fator. Em muitos casos, o objetivo de um modelo fatorial é caracterizar o efeito das mudanças de níveis de um fator ou combinações de fatores na variável resposta.

- A *interação*, em terminologia estatística, é conhecida com a falta de somatória dos efeitos dos fatores. Por exemplo, se o efeito de um fármaco é o mesmo na presença de altos ou baixos níveis de lubrificantes, o sistema é aditivo e não existem interações. Na ausência de interações o modelo fatorial apresenta eficiência máxima em estimar os efeitos principais.

O principal modelo atualmente empregado é o 2^N , onde N é o número de fatores estudados em 2 níveis. Modelos 2^N onde três fatores em dois níveis são estudados dão origem a $2^3 = 8$ experimentos. Quando dois fatores em dois níveis são avaliados, originam-se $2^2 = 4$ experimentos. Experimentos com um grande número de fatores e/ou níveis, por exemplo, cinco fatores e dois níveis, originam $2^5 = 32$ experimentos. Se o custo do experimento, ou o tempo para a sua realização inviabilizam a realização de um fatorial completo, o fatorial fracionado pode ser empregado. Neste caso, o número de experimentos originados a partir do modelo fatorial pode ser dividido por $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, por exemplo (Bolton, 1997).

O tratamento dos dados de um experimento fatorial pode ser tipicamente analisado por técnicas de análise de variância – ANOVA (Bolton, 1997; Bolton, 2001). A análise de variância – ANOVA unilateral ou fator único pode ser considerada uma extensão do teste t para duas variáveis independentes e para mais do que dois grupos. Peters e Summers (1973) afirmam que a ANOVA é uma técnica versátil e sensível que pode ser utilizada para comparar diferenças entre médias de duas ou mais populações, assumindo-se que a variância dentro de cada grupo a ser comparado é igual, que os resultados são independentes e distribuídos de acordo com uma curva normal (Bolton, 2001). A ANOVA pode ser empregada também para estudar a validade de ensaios biológicos e calcular o erro residual (Farmacopéia Brasileira, 1988).

A partir da aplicação da ANOVA obtêm-se a razão conhecida como F. Os valores de F calculados são comparados aos valores de F críticos presentes em tabelas estatísticas. Caso F calculado for maior que o valor tabelado, a fonte de variação é considerada significativa para o nível de probabilidade utilizado, por exemplo, 95% (Farmacopéia Brasileira, 1988).

Leite (1998) resume da seguinte maneira os possíveis resultados de F calculados:

- a) Se o valor de F calculado for menor que o valor tabelado, pode-se dizer que não há significância na diferença entre as médias comparadas, ao nível de probabilidade empregado.
- b) Se o valor de F calculado for maior do que o valor tabelado, pode-se dizer que a diferença entre as médias comparadas é significativa.

Os valores dos índices de significância (p) calculados pela ANOVA determinam a significância dos resultados obtidos. Quando $p < 0,05$ as diferenças ou semelhanças encontradas quando se compara duas ou mais médias são estatisticamente significativas (Leite, 1998; Farmacopéia Brasileira, 1988).

Diversos pesquisadores tem empregado o modelo fatorial como modelo experimental na etapa de planejamento de formulações. No Brasil, Ferraz (1993) utilizou o modelo fatorial fracionado para avaliar o efeito dos excipientes estudados no desenvolvimento de formulações de comprimidos de ibuprofeno. Pinho (1999) utilizou o modelo fatorial no desenvolvimento de formulações de comprimidos de liberação modificada de cloridrato de metformina.

Hwang *et al* (1998) afirmam que a maior vantagem do emprego de modelos fatoriais está na obtenção de uma metodologia eficaz de avaliação simultânea de todos os fatores potenciais envolvidos. Os autores empregaram um modelo fatorial com o objetivo de sistematizar e otimizar o processo de formulação de comprimidos. Utilizando o modelo fatorial fracionado, conseguiram avaliar o efeito de cada fator na resposta de cada forma farmacêutica e a sua importância, assim como identificar aqueles considerados críticos com base na análise estatística. Uma vez identificados, a formulação final pode ser definida através da otimização destes fatores.

2.1.1.5 Avaliação dos comprimidos

Os comprimidos podem ser avaliados quanto as suas características físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas.

2.1.1.5.1 Avaliação física

Dentre as características físicas, os comprimidos podem ser avaliados quanto aos aspectos; visual (cor e formato) e dimensional (diâmetro e espessura).

Sabendo-se que a escolha do jogo de punções é função do peso do comprimido, a avaliação do seu diâmetro constitui uma das características a ser avaliada. Por outro lado, como os comprimidos são obtidos a partir da compressão de pós ou granulados, a avaliação da altura ou a espessura dos mesmos também se faz necessária (Prista *et al.*, 1991). A espessura e o formato dos comprimidos são características extremamente importantes quando os mesmos são submetidos a um processo de drageamento clássico (Prista *et al.*, 1991). A avaliação dimensional pode ser realizada com o auxílio de um paquímetro ou equipamentos mais sofisticados, que além de avaliarem a dureza, são capazes de medir diâmetro e espessura dos comprimidos em teste.

Os comprimidos também devem ser avaliados quanto à resistência mecânica, com o objetivo de garantir que os mesmos não sofram qualquer dano durante as etapas de revestimento, embalagem ou transporte. Para tanto, os testes de friabilidade e dureza são recomendados pelos principais códigos oficiais farmacêuticos (Farmacopéia Brasileira, 1988; British Pharmacopoeia, 2000; Farmacopéia Portuguesa, 2002; United States Pharmacopeia, 2002).

O ensaio de friabilidade, aplicado a comprimidos não revestidos, destina-se a medir a porcentagem de perda de material, por abrasão ou ruptura, resultantes dos choques mecânicos ou do atrito provocados pelas 100 quedas, a uma altura de cerca de 13cm, sofrida pelos 10 comprimidos submetidos ao teste, em aparato específico, denominado friabilômetro. A Farmacopéia Brasileira (1988) preconiza um valor máximo de 1,5% de friabilidade, enquanto os códigos americano e europeu aceitam no máximo 1,0% de perda após o teste (United States Pharmacopeia, 2002; British Pharmacopoeia, 2000; Farmacopéia Portuguesa, 2002).

O ensaio de dureza ou resistência à ruptura, destina-se a medir a força necessária para provocar a ruptura do comprimidos por esmagamento. A Farmacopéia Portuguesa (2002) recomenda que a medição seja efetuada em 10

unidades e que os resultados sejam expressos como valor médio, máximo e mínimo, em Newton. A farmacopéia brasileira (1988) estabelece que a dureza mínima de um comprimido, quando se utiliza um durômetro baseado na força de uma mola espiral, é de 3Kgf. Quando o equipamento utilizado na determinação da dureza for baseado em uma bomba de ar comprimido, a dureza mínima é de 4,5Kgf.

Prista *et al.*, (1991) afirmam que a dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade. Desta forma, a medida em que a força de compressão é elevada, comprimidos mais resistentes e menos porosos são obtidos e a redução dos espaços vazios acarreta um maior tempo de desintegração.

2.1.1.5.2 Avaliação físico-química

Os comprimidos de liberação convencional devem sofrer desagregação ou desintegração rápida e liberar os princípios ativos, os quais serão dissolvidos e absorvidos pelo organismo (Prista *et al.*, 1991). O teste de desintegração também é recomendado pelos principais códigos oficiais e deve ser realizado em aparato adequado, considerando que a desagregação foi atingida se, decorrido o tempo de teste prescrito na monografia de cada produto, não haja qualquer resíduo sólido palpável, ou que haja no máximo fragmentos de revestimento que possam ter aderido à face interna do disco de acrílico, quando utilizado (Farmacopéia Brasileira, 1988; United States Pharmacopeia, 2002; Farmacopéia Portuguesa, 2002). O código oficial brasileiro preconiza que o teste seja realizado a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, utilizando água purificada como meio de desintegração e estipula o prazo máximo de 30 minutos de tolerância para a desintegração das seis unidades de comprimidos de liberação convencional submetidas ao teste (Farmacopéia Brasileira, 1988).

O ensaio de dissolução tem como objetivo determinar a velocidade e a extensão de dissolução *in vitro* dos princípios ativos a partir das formas farmacêuticas sólidas (Farmacopéia Portuguesa, 2002). O ensaio de dissolução foi introduzido pela USP XVIII (1970) e atualmente é amplamente utilizado como ferramenta fundamental para garantir a qualidade das formas farmacêuticas sólidas de uso oral, lote a lote, orientar o desenvolvimento de novas formulações ou estudos de estabilidade e o estabelecimento de correlações *in vivo in vitro* (Brasil, 2002b).

A Resolução - RE nº 483, de 19 de março de 2002, da ANVISA, aprovou, recentemente, o "Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata (FFSOLI)", cujo objetivo é fornecer as recomendações gerais para ensaios de dissolução, as especificações relacionadas às características biofarmacêuticas de fármacos e os métodos estatísticos para a comparação de perfis de dissolução (Brasil, 2000b). Três tipos de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação imediata são descritos na legislação em questão. O primeiro é o ensaio de dissolução de um único ponto, realizado rotineiramente pelas indústrias farmacêuticas para o controle da qualidade dos comprimidos. Para medicamentos contendo fármacos altamente solúveis que apresentam dissolução rápida (casos I e III do Sistema de Classificação Biofarmacêutica), o teste de dissolução de único ponto (60 minutos ou menos) que demonstre dissolução de pelo menos 85% é suficiente para controle da uniformidade lote a lote (Brasil, 2000b).

O segundo é o ensaio de dissolução de dois pontos, empregado para controle da qualidade de certos tipos de medicamentos (tais como aqueles que contem fármacos pouco solúveis em água). Para fármacos que além de serem pouco solúveis em água, dissolvem-se lentamente (caso II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica), recomenda-se o ensaio de dissolução de dois pontos; o primeiro ponto em 15 minutos e o segundo em 30, 45 ou 60 minutos,

para assegurar 85% de dissolução. Como alternativa, pode-se efetuar um perfil de dissolução (Brasil, 2002b).

O terceiro baseia-se na construção de um perfil de dissolução onde amostras contendo o fármaco dissolvido, são retiradas em intervalos de tempo definidos, com posterior reposição de meio. O perfil de dissolução, obtido a partir da porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo, oferece informações valiosas sobre as características e a cinética de dissolução do fármaco, representando uma poderosa ferramenta para comparação de formulações ou mesmo para isenção de estudos de bioequivalência das formas farmacêuticas de liberação imediata de menor dosagem, quando existirem várias apresentações com a mesma formulação. Neste caso, os perfis devem ser idênticos em todas as dosagens (Brasil, 2002b). Para a obtenção de um perfil de dissolução a legislação referendada recomenda que no mínimo cinco pontos de amostragem sejam efetuados, dos quais no mínimo três correspondam a valores de porcentagem de fármaco dissolvido menores de que 65% e o último ponto seja relativo a um tempo de coleta igual a, pelo menos, o dobro do tempo anterior. Para medicamentos de dissolução rápida, podem ser necessários intervalos de amostragens menores; 5 ou 10 minutos (Brasil, 2002b; United States Pharmacopeia, 2002).

2.1.1.5.3 Avaliação biofarmacotécnica *in vitro*

2.1.1.5.3.1 Eficiência de dissolução

O conceito de eficiência de dissolução foi introduzido por Khan e Rhodes, em 1972. Pode ser definido como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo (t), expressa como uma porcentagem da área do retângulo descrito por 100% de dissolução, no mesmo período de tempo (Khan, 1975).

$$ED (\%) = ASC/A_{Ret.} \times 100$$

ED(%) = Eficiência de dissolução.

ASC = Área sob a curva de dissolução no intervalo de tempo avaliado.

A_{Ret} = Área total do retângulo definido pela ordenada (100% de dissolução) e abscissa (tempo final avaliado)

A eficiência de dissolução pode apresentar uma faixa de valores distintos dependendo do intervalo de tempo escolhido. Este intervalo deve ser, preferencialmente, maior do que aquele necessário para que 90% do fármaco esteja dissolvido ($t_{90\%}$), para garantir que a maior parte do padrão de dissolução seja considerada. Embora isto nem sempre seja conveniente com fármacos de liberação lenta. Qualquer que seja o caso, intervalos de tempo constantes devem ser tomados para comparações (Khan, 1975).

Dentre as vantagens do conceito de eficiência de dissolução descritas por Khan (1975) pode-se citar o fato de que a simples representação gráfica da somatória dos dados da liberação do fármaco, permite uma comparação direta entre perfis de dissolução. Para os autores, a mais importante vantagem está relacionada ao fato de que os valores de ED (%) podem ser teoricamente relacionados com os dados *in vivo*. Finalmente, quando se deseja comparar a influência de qualquer fator de formulação ou parâmetro de processo sobre a dissolução de uma forma farmacêutica sólida, a utilização do conceito de eficiência de dissolução proporciona comparações mais realistas, já que considera o perfil como um todo, ao contrário dos valores de meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) ou ($t_{90\%}$), os quais representam apenas um valor pontual do perfil. Entretanto, como a eficiência de dissolução é um parâmetro comparativo, os próprios autores recomendam que conceito deva ser considerado em conjunto com a meia-vida de dissolução ($t_{50\%}$) ou, preferencialmente, com ($t_{90\%}$).

Ueda (1979) *apud* Ansel *et al.* (2000) demonstrou o uso da regra dos trapezóides como técnica para determinar a área sob a curva de concentração plasmática x tempo. De acordo com a regra dos trapezóides, a área sob a curva pode ser determinada pela somatória das áreas de cada trapezóide, podendo ser calculada pela equação a seguir:

$$ASC = \frac{1}{2}(Q_{n1} + Q_n)(t_n - t_{n-1})$$

Onde:

ASC= Área sob a curva de dissolução no intervalo de tempo avaliado

Q_n = Quantidade dissolvida do fármaco no tempo n

Q_{n-1} = Quantidade dissolvida do fármaco no tempo n-1

$(Q_{n1} + Q_n)$ = Base do trapézio maior + base do trapézio menor

$(t_n - t_{n-1})$ = Altura do trapézio

Ferraz *et al* (1998), Storpirtis *et al* (1999) avaliaram a cinética de dissolução de formulações de comprimidos de liberação imediata contendo, respectivamente, ampicilina e ibuprofeno, no mercado nacional e utilizaram o conceito de eficiência de dissolução como parâmetro de comparação entre as formulações avaliadas. Através da aplicação de métodos estatísticos (Anova - fator único) os valores de ED (%) foram comparados para avaliar a existência de diferenças estatisticamente significativas.

2.2 Hidroclorotiazida

Quimicamente a hidroclorotiazida é a 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido. Apresenta fórmula molecular representada por $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ e peso molecular igual a 297,75g/mol (Farmacopéia brasileira, 1996; United States Pharmacopeia, 2002).

Figura 2.1: Fórmula estrutural da hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um pó cristalino branco, ou quase branco, praticamente inodoro, com leve sabor amargo. Levemente ou muito levemente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool etílico e metílico, solúvel em acetona, livremente solúvel em dimetilformamida, em n-butilamina, e em soluções de hidróxidos alcalinos. Praticamente insolúvel em éter, em clorofórmio e em ácidos minerais diluídos (Farmacopéia brasileira, 1996; Parfitt, 1999; MCEVOY, 2001; United States Pharmacopeia, 2002).

Apresenta valores de $pK_a = 7,9$ e $9,2$ (MCEVOY, 2001) e faixa de fusão entre $266-270^{\circ}C$ (Farmacopéia brasileira, 1996). Sofre hidrólise gerando 4-amino-6cloro-1,3-benzenodisulfonamida, a qual pode estar presente como contaminante

em uma concentração limite de 1%, segundo a farmacopéia americana (United States Pharmacopeia, 2002).

2.2.1 Aspectos farmacológicos

A hidroclorotiazida é um fármaco diurético da classe dos tiazídicos. São chamados diuréticos os fármacos que induzem ao aumento do fluxo urinário. Estes agentes são inibidores do transporte iônico, diminuindo a reabsorção de Na^+ em diferentes locais do néfron. Como resultado, o Na^+ e outros íons como o Cl^- , permanecem no filtrado em quantidades maiores que as habituais, levando de modo passivo, água consigo, para manter o equilíbrio osmótico. Assim, os diuréticos aumentam o volume de água, bem como a composição iônica da urina e do sangue (Mycek *et al.*, 1998).

O termo diurético tiazídico, em geral, é utilizado para todos os membros da classe dos inibidores do sintransporte (transporte simultâneo) Na^+ - Cl^- , os quais são sulfonamidas e muitos são análogos da 1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido. Como os inibidores originais do sintransporte Na^+ - Cl^- eram derivados da benzotiadiazina, esta classe de diuréticos tornou-se conhecida como diuréticos tiazídicos (Jackson, 1996). Os tiazídicos são os diuréticos mais amplamente utilizados. São derivados sulfonamídicos e estruturalmente relacionados aos inibidores da anidrase carbônica (Mycek *et al.*, 1998). Apesar da clorotiazida e seus congêneres desenvolvidos reterem o grupamento sulfamil (SO_2NH_2), o qual é necessário para a inibição da anidrase carbônica, seu efeito primário independe da inibição desta enzima (Berndt e Stitzel, 1996).

2.2.1.1 Farmacocinética

A hidroclorotiazida é absorvida razoavelmente rápido pelo trato gastrointestinal (TGI) e começa a produzir diurese em cerca de 1 hora (Berndt e Stitzel, 1996). Apresenta uma biodisponibilidade de 65 a 70% e estima-se que sua meia-vida plasmática esteja entre 5 e 15 horas. Parece estar preferencialmente ligada às células vermelhas sanguíneas, sendo excretado, em sua maioria inalterado pela urina. Atravessa a barreira placentária e distribui-se pelo leite materno (Parfitt, 1999).

A velocidade e a extensão com que a hidroclorotiazida é absorvida pelo TGI depende da formulação administrada. Ainda não foram realizados estudos para determinar a importância clínica, se é que ela existe, das variações na absorção do fármaco em pacientes que recebem terapia a base de hidroclorotiazida, cronicamente. O fármaco não atravessa a barreira encefálica e aparentemente não é metabolizado, sendo excretado na urina inalterado. Cerca de 61% do fármaco é eliminado dentro de 24 horas (MCEVOY, 2001).

2.2.1.2 Mecanismo de ação

Fortes evidências sugerem que o principal local de ação deste grupo de fármacos é a porção distal do ramo ascendente ou túbulo contorcido distal. Apesar de não se poder excluir um sítio proximal, nas doses terapêuticas usuais a maior parte da diurese é devida à inibição da reabsorção nas porções mais distais do néfron. O mecanismo de ação dos diuréticos não é ainda bem conhecido, no entanto, tem sido sugerido uma inibição da Na^+ , K^+ -adenosina-trifosfatase (ATPase) ou da glicólise (ou ambas), ações que limitariam o suprimento

energético para o transporte ativo. Tem sido proposto também, que a inibição da fosfodiesterase (enzima responsável pela degradação do AMPc) causada pelo tiazídico estaria envolvida na diurese induzida por esta classe de diuréticos (Berndt e Stitzel, 1996).

Os diuréticos tiazídicos precisam chegar ao fluido luminal, ou seja, precisam ser excretados para a luz tubular, antes de exercer qualquer efeito diurético. Isto só é possível graças ao sistema secretor de ácidos orgânicos do túbulo proximal, já que os tiazídicos estão, em grande parte, ligados a proteínas plasmáticas e, portanto, não são prontamente filtrados através dos glomérulos (Berndt Stitzel, 1996). As sulfonamidas são ácidos orgânicos, portanto, são secretadas no túbulo proximal através de uma via secretora de ácidos orgânicos (Jackson, 1996) Assim, com a diminuição da função renal, os diuréticos tiazídicos perdem sua eficácia (Mycek *et al.*, 1998). O uso de agentes como a probenecida pode atenuar a resposta diurética dos tiazídicos, competindo pelo transporte para o túbulo proximal (Jackson, 1996).

2.2.1.3 Usos terapêuticos e posologia

A hidroclorotiazida, bem como os diuréticos tiazídicos em geral, são utilizados no tratamento de edema associado à cardiopatia (Insuficiência cardíaca congestiva - ICC), hepatopatia (cirrose hepática), doença renal (síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, glomerulonefrite aguda), do edema provocado pela terapia com corticosteróides, tensão pré-menstrual e terapia hormonal. Os tiazídicos são mais amplamente utilizados no tratamento da hipertensão, sozinhos ou associados a β -bloqueadores ou inibidores da ECA. Também são a base para o tratamento do diabetes insípido nefrogênico, em substituição ao hormônio antidiurético, reduzindo o volume urinário em até 50% devido à contração do volume, levando a maior absorção no túbulo proximal.

(Jackson, 1996; Berndt e Stitzel, 1996; Harvey *et al.*, 1998; Parfitt, 1999). Algumas vezes os tiazídicos que reduzem a excreção urinária de Ca^{+2} são utilizados no tratamento da osteoporose (Jackson, 1996). Como outros halogênios são excretados por processos renais semelhantes aos do íon cloreto, os diuréticos tiazídicos são úteis no tratamento da intoxicação por íons brometo (Jackson, 1996).

No tratamento de edemas a dose inicial de hidroclorotiazida no adulto é de 25-200mg/dia, dividida em três doses. A dose de manutenção de 25-100mg/dia. Em caso de edemas severos, 100mg devem ser administrados diariamente ou intermitentemente a intervalos de 4 dias. Doses acima de 200mg/dia podem ser requeridas por curtos períodos (Parfitt, 1999; MCEVOY, 2001).

Na hipertensão a dose usual de hidroclorotiazida no adulto é de 12,5 a 50mg, uma vez ao dia. Doses acima de 100mg tem sido recomendadas, mas raramente são necessárias. A dose de manutenção, determinada pela pressão arterial do paciente, normalmente encontra-se na faixa de 25-100mg/dia em dose única (Parfitt, 1999; MCEVOY, 2001).

Crianças de zero a 6 meses requerem uma dose de 3,3mg/Kg/dia dividido em duas doses. Em crianças de 6 meses a 12 anos, a dosagem usual de hidroclorotiazida é 2-2,2mg/Kg ou 60mg/m²/dia, dividido em duas doses. A dose diária total para crianças até 2 anos é 12,5-37,5mg e para crianças de 2 a 12 anos é de 37,5-100mg (MCEVOY, 2001).

2.2.1.4 Efeitos adversos, contra-indicações e interações

Assim como ocorre com os diuréticos de alça, a maioria dos efeitos adversos graves dos tiazídicos está relacionada a anormalidades no equilíbrio hidreletrolítico. Dentre esses efeitos incluem a depleção do volume extracelular,

hipotensão, hipopotassemia ou hipocalemia, a qual pode predispor pacientes em uso de digitálicos a arritmias ventriculares, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia - por inibirem a secreção de Ca^{+2} , hiperuricemia - por diminuírem a quantidade de ácido excretado através do sistema secretor de ácidos orgânicos e hiperglicemia, a qual está relacionada, de alguma maneira, a depleção de K^+ (Jackson, 1996; Berndt e Stitzel, 1996; Mycek *et al.*, 1998; Parfitt, 1999).

Os diuréticos tiazídicos também aumentam os níveis plasmáticos de colesterol LDL, de colesterol total e dos triglicérides totais e são contra-indicados para indivíduos hipersensíveis as sulfonamidas (Jackson, 1996; Berndt e Stitzel, 1996; Parfitt, 1999). Reduzem os efeitos anticoagulantes dos agentes uricosúricos utilizados no tratamento da gota, das sulfoniluréias e insulina, podem aumentar os efeitos dos anestésicos, diazoxida, glicosídeos, digitálicos, lítio, diuréticos de alça e vitamina D (Jackson, 1996). A eficácia dos tiazídicos é reduzida pelos antiinflamatórios não esteroidais, pelos sequestrantes de ácidos biliares, e metenaminas. A anfotericina B e os corticosteróides aumentam o risco de hipocalemia induzida pelos diuréticos tiazídicos (Jackson, 1996).

2.2.2 Aspectos tecnológicos

Em função de suas características físico-químicas a hidroclorotiazida tem sido largamente empregada como modelo de fármaco pouco solúvel para estudos biofarmacotécnicos.

De acordo com o *Sistema de Classificação Biofarmacêuticas* (SCB) a hidroclorotiazida faz parte da *classe IV* (Löbengerg e Amidon, 2000), ou seja, fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, representando um grande desafio, pois os fármacos da classe IV são aqueles que potencialmente

apresentam problemas de absorção quando administrados por via oral (Amidon *et al.*, 1995).

O SCB proposto inicialmente por Amidon *et al.* (1995), baseia-se no princípio de que o controle da extensão e da velocidade de absorção de um fármaco administrado via oral, depende, basicamente, de dois aspectos: a solubilidade e a permeabilidade através das membranas biológicas. Ou seja, parte do pressuposto de que a dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica depende consideravelmente da solubilidade do próprio fármaco e que a absorção no trato gastrointestinal depende das propriedades de permeabilidade deste. Os fármacos são divididos em quatro classes (Quadro 2.1), nas quais são contempladas as características de solubilidade e permeabilidade dos mesmos.

Quadro 2.1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

FONTE: Amidon *et al.* (1995)

Embora esteja limitado a dois dos fatores condicionantes da biodisponibilidade de fármaco, representa um ponto de partida útil para o reconhecimento da importância dos ensaios de dissolução no desenvolvimento e na avaliação de formas farmacêuticas sólidas orais (Dressman *et al.*, 1998; Manadas *et al.*, 2002).

O fármaco é considerado altamente solúvel quando sua maior dosagem é solúvel em volume igual ou menor a 250ml de um meio aquoso com variação de pH entre 1 e 7,5, a temperatura de 37°C (Kano, 2002; Chang, 2002; Kanfer, 2002). O volume estimado de 250ml é derivado dos protocolos de estudo de

bioequivalência que prescrevem a administração da preparação farmacêutica avaliada com um copo de água – o equivalente a cerca de 250ml (Kanfer, 2002).

O fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção é maior ou igual a 90% da dose administrada, na ausência de instabilidade do trato gastrointestinal (USP, 2000; Chang; 2002). Kano, (2002) e Manadas *et al.* (2002) comentam que vários modelos de culturas celulares, tecidos e modelos animais são descritos na literatura para avaliar a permeabilidade, além de estudos que avaliam a permeabilidade diretamente em humanos, ou através de modelos matemáticos.

Fármacos da *classe I* são rapidamente absorvidos pelo organismo e o fator limitante para a absorção está relacionado com o tempo de esvaziamento gástrico, se a dissolução é rápida. Portanto, espera-se que sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do TGI, ou sofram metabolismo de primeira passagem (Amidon *et al.*, 1995; Dressman *et al.*, 1998; Manadas *et al.*, 2002).

Para os fármacos da classe II, a taxa de dissolução do fármaco é o principal fator limitante da sua absorção oral. Neste caso, as condições nas quais o ensaio de dissolução será realizado devem estar muito bem estabelecidas. A adequada comparação de formulações contendo fármacos da classe II requer ensaios de dissolução com múltiplas amostragens para construção do perfil de liberação e, em alguns casos, é necessária a utilização de mais de um meio de dissolução. O estabelecimento de uma correlação *in vitro/in vivo* e a habilidade de discriminar formulações com diferentes biodisponibilidades, dependerá da qualidade da concepção dos ensaios *in vitro*. (Amidon *et al.*, 1995; Dressman *et al.*, 1998; Manadas *et al.*, 2002).

Assim como na *classe I*, os fármacos da *classe III* são rapidamente dissolvidos e, neste caso, a permeabilidade é o passo limitante. É desejável que os fármacos da *classe III* sejam rapidamente dissolvidos para maximizar o tempo de contato entre o fármaco dissolvido e o TGI e conseqüentemente sua biodisponibilidade (Dressman *et al.*, 1998; Manadas *et al.*, 2002). Formulações de fármacos da classe III podem apresentar perfis de dissolução diferentes, mas não apresentar performances *in vivo* diferenciadas (Kano, 2002; Chang, 2002).

Fármacos da classe IV, geralmente, são fracamente absorvidos e, assim como no caso dos fármacos da classe II, uma formulação inadequada pode influenciar negativamente tanto a taxa, quanto à extensão da absorção do fármaco (Manadas *et al.*, 2002). O estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* para esta classe é muito restrito (Amidon *et al.*, 1995; Kano, 2002).

Desde que foi criado, o SCB tornou-se uma referência na regulamentação da bioequivalência de medicamentos orais. Em termos de bioequivalência pode-se assumir que fármacos altamente solúveis e permeáveis inseridos em formulações de rápida dissolução serão bioequivalentes e que, a menos que sejam feitas modificações significativas na formulação, os dados da dissolução podem ser usados como um substituto para os ensaios de bioequivalência. Assim, o SCB permite aos fabricantes reduzir os custos de aprovação de scale-up e de mudanças pós-aprovação para fármacos da classe I, sem comprometer a segurança do público em geral (Dressman *et al.*, 2001).

3- OBJETIVOS

3- OBJETIVOS:

O presente trabalho tem como objetivos:

- Desenvolver formulações de comprimidos de liberação convencional contendo 50mg de hidroclorotiazida através dos processos de granulação úmida e compressão direta, empregando metodologias científicas e conceitos estatísticos.
- Avaliar comparativamente as formulações obtidas quanto às características físicas, físico-químicas, químicas (teor e uniformidade de conteúdo) e biofarmacotécnicas “in vitro” (perfil e eficiência de dissolução).
- Eleger as melhores formulações desenvolvidas por granulação úmida e compressão direta e compará-las com o produto referência de comprimidos de hidroclorotiazida 50mg.

Para atingir os objetivos propostos foram realizados:

- Estudos de pré-formulação empregando métodos termoanalíticos (TG/DTG e DSC) como ferramenta para seleção de excipientes compatíveis com a hidroclorotiazida.
- Estudos micromeríticos para avaliação das propriedades de fluxo e compressibilidade dos materiais empregados.

- Avaliação biofarmacotécnica “in vitro” de duas especialidades (produto referência e um similar) contendo hidroclorotiazida sob a forma de comprimidos de 50mg para utilizá-las como referência para comparação com as melhores formulações desenvolvidas.
- Validação dos métodos espectrofotométricos na região do ultravioleta ($\lambda=272\text{nm}$) empregados na determinação do teor e da uniformidade de conteúdo, perfil e teste de dissolução dos comprimidos contendo hidroclorotiazida.

4- MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS:

4.1 Material

- Hidroclorotiazida - BP 93 – Lote 20010206
- Glicolato de amido sódico (Explotab®) – Lote 0109000515
- Celulose Microcristalina (Microcel® MC-102) – Lote: 1158/02
- Croscarmellose – Lote 18034/98
- Fosfato de cálcio dihidratado – Lote 0109000501
- Lactose anidra – Lote 0109000224
- Lauril sulfato de sódio – Lote 0109000445
- Manitol USP– Lote: 46188
- Povidone (Plasdone 29-32®) –Lote 0007000098 (ISP do Brasil Ltda)
- Povidone cross-linked (Polyplasdone XL®) – Lote 03000025216 (ISP do Brasil Ltda)
- Povidone (Plasdone S630®) –Lote 000026077(ISP do Brasil Ltda)
- Dióxido de silício (Aerosil 200®) – Lotes 0102000194 e C29120II
- Estearato de magnésio – Lotes 0108000359 e 1181
- Amido parcialmente pré-gelatinizado (Starch 1500®) - Lote: IN 503039 (Colorcon do Brasil)
- Amido de milho – Lote: LB047

4.1.1 Amostras dos Produtos Comerciais

Produto S: Neo Hidroclor[®] 50mg comprimidos caixa com 30 comprimidos

Laboratório: Neo Química

Lotes: 6384 e 6140

Produto R: Drenol[®] 50mg comprimidos caixa com 30 comprimidos

Laboratório: Searle

Lotes: E921 e F012

4.1.2. Substância Química de Referência

Empregou-se como padrão de referência primário a hidroclorotiazida Sigma[®] H4759 (Lote: 68H1136), teor de pureza 99%.

4.1.3 Reagentes e Materiais

Foram utilizados os seguintes reagentes e materiais:

- Água purificada degaseificada
- Hidróxido de sódio pa ACS (Synth)
- Ácido clorídrico pa ACS (Synth)

4.1.4 Equipamentos

Foram utilizados os seguintes equipamentos:

- Aparelho de calorimetria exploratória diferencial (DSC) Shimadzu, modelo DSC-50.
- Aparelho de dissolução Nova Ética, modelo 299/6, equipado com seis cubas.
- Balança analítica GEHAKA, modelo AG 200 (sensibilidade 0,1mg)
- Balança analítica METTLER, modelo H15 (sensibilidade 0,1mg).
- Banho de ultra-som mod. USC 2850
- Centrífuga QUIMIS, modelo Q222 T-28.
- Compressora rotativa LAWES® mod. 2000 10 PSC
- Compressora rotativa RIVA® mod. Picolla
- Desintegrador NOVA ÉTICA, modelo 301/AC.
- Desintegrador ERWEKA modelo ZT502.
- Durômetro automático ERWEKA modelo TBH 200
- Durômetro NOVA ÉTICA, modelo 298.
- Espectrofotômetro UV-VIS SHIMADZU, modelo UV-MINI 1240.
- Estufa para secagem de granulados QUIMIS mod. 314M143
- Flow test ERWEKA mod. GTB
- Friabilômetro ERWEKA Modelo TA10.
- Friabilômetro NOVA ÉTICA, modelo 300/1.
- Granulador oscilante LAWES mod. MINI
- Maseira sigma LAWES mod. MINI
- Misturador em V LAWES mod. MINI
- Tamis malha 20 (ABNT 20)
- Tap densiter ERWEKA modelo SVM 12.
- Termobalança SHIMADZU, modelo TGA-50.

4.2 Métodos

4.2.1 Desenvolvimento farmacotécnico de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg

4.2.1.1 Pré-formulação

4.2.1.1.1 Ensaios de identificação e doseamento

A hidroclorotiazida (SQR-substância química de referência) e o fármaco utilizado para a obtenção das formulações foram submetidos aos ensaios de identificação (espectrofotometria no ultravioleta e no infravermelho) preconizados pelas farmacopéias americana, britânica e brasileira (Farmacopéia Brasileira, 1996; British Pharmacopoeia, 2000; United States Pharmacopeia, 2002).

Na determinação do teor do fármaco empregou-se um método espectrofotométrico na região do ultravioleta (272nm), em hidróxido de sódio 0,1M, adaptado da Farmacopéia Britânica e Farmacopéia Portuguesa (British Pharmacopoeia, 2000; Farmacopéia Portuguesa, 2002).

4.2.1.1.2 Estudos termooanalíticos

O fármaco foi submetido a estudos de termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC),

para avaliação quanto ao comportamento térmico, temperatura de fusão e existência de polimorfismo

Para detectar possíveis incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes normalmente empregados em formulações de comprimidos foram realizados ensaios com as matérias-primas isoladas e com as misturas binárias (1:1), em massa, contemplando fármaco e excipiente, nas seguintes condições:

- As curvas TG/DTG foram obtidas utilizando-se uma termobalança modelo TGA-50 da Shimadzu®, na faixa de temperatura entre 25 e 900°C, sob as seguintes condições: atmosfera dinâmica de nitrogênio (50ml/min); razão de aquecimento 10°C.min⁻¹, massa de amostra de 2 a 4,5mg, em cadinho de platina.

- As curvas DSC foram obtidas utilizando-se uma célula modelo DSC-50 da marca Shimadzu®, na faixa de temperatura entre 25 e 500°C, sob as seguintes condições: atmosfera dinâmica de nitrogênio (50ml/min); razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, massa de 1 a 2mg, utilizando-se cápsula de alumínio parcialmente fechada.

4.2.1.1.3 Avaliação micromerítica

As propriedades de fluxo e compressibilidade do fármaco e dos excipientes comumente empregados no desenvolvimento de formulações de comprimidos por compressão direta, foram avaliadas através de testes para determinação de: densidade aparente, densidade compactada, índice de compressibilidade, ângulo de repouso, velocidade de escoamento e a determinação do tamanho médio das partículas.

4.2.1.1.3.1 Determinação da densidade aparente

A determinação da densidade aparente seguiu os critérios descritos pela farmacopéia americana, capítulo geral 616, método I (United States Pharmacopeia, 2002).

Foram pesados exatamente 20,0g de cada matéria-prima testada e, com o auxílio de um funil de vidro, transferiu-se o granulado para uma proveta de 100ml, evitando movimentos bruscos (Figura 4.1) Procedeu-se então, a leitura do volume ocupado pelo material em teste. A densidade aparente foi calculada pela equação abaixo.

Figura 4.1 Aparato para determinação da densidade aparente

$$D_{ap} = M/V_{ap}$$

Onde:

D_{ap} = Densidade aparente

M = Massa da matéria-prima (g)

V_{ap} = Volume ocupado pela matéria-prima (cm³)

4.2.1.1.3.2 Determinação da densidade compactada

A determinação da densidade compactada seguiu os critérios descritos pela farmacopéia americana, capítulo geral 616, método I (United States Pharmacopeia, 2002), sem o emprego do aparato mecânico descrito no método em questão.

Após a leitura do volume ocupado pelo material em teste e cálculo da densidade aparente, a proveta foi submetida a séries de 10 quedas, a uma altura de 5cm, repetidas vezes, até que o volume ocupado pelo granulado não sofresse alterações superiores a 2%. A densidade compactada foi calculada pela equação abaixo.

$$D_{\text{tap}} = M/V_{\text{tap}}$$

Onde:

D_{tap} = Densidade compactada

M = Massa da matéria-prima (g)

V_{tap} = Volume ocupado pela matéria-prima, após compactação (cm³).

4.2.1.1.3.3 Determinação do índice de compressibilidade

A partir dos valores de V_{ap} (item 4.2.1.1.3.1) e V_{tap} (item 4.2.1.1.3.2) obtidos experimentalmente, determinou-se a proporção de Hausner e o índice de compressibilidade das matérias-primas testadas, conforme método descrito pela farmacopéia americana, no seu capítulo geral 616 (United States Pharmacopeia, 2002).

$$\text{Índice de Compressibilidade} = 100 (V_{\text{ap}} - V_{\text{tap}}) / V_{\text{ap}}$$

$$\text{Proporção de Hausner} = V_{\text{ap}} / V_{\text{tap}}$$

Onde:

V_{ap} = Volume ocupado pela matéria-prima (cm³)

V_{tap} = Volume ocupado pela matéria-prima, após compactação (cm³).

4.2.1.1.3.4 Determinação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso estático foi realizada conforme método descrito por PRISTA *et al.* (1991) e Staniforth (1998). O aparato para determinação do ângulo de repouso, baseado na altura fixa do funil, foi montado conforme o esquema abaixo (Figura 4.2), sobre uma superfície plana coberta com papel manteiga.

Figura 4.2 Aparato para determinação do ângulo de repouso estático

Foi pesado, exatamente, cerca de 50,0g de cada material avaliado e transferiu-se para o interior do funil de vidro de 140 mm de diâmetro e abertura nominal 7 mm, tampada. Após abertura da extremidade do funil, mediu-se, com o auxílio de paquímetro, a altura e o diâmetro do cone formado pelo escoamento de cada material. O ângulo de repouso foi calculado conforme equação abaixo:

$$\text{tang } \alpha = h / r$$

Onde:

tang α = coeficiente de fricção entre as partículas

α = Ângulo de repouso

h = Altura do cone formado pelo escoamento do material (mm)

r = raio do cone formado pelo escoamento do material (mm)

4.2.1.1.3.5 Velocidade de escoamento

Para a determinação da velocidade de escoamento dos granulados utilizou-se o mesmo aparato descrito para determinação do ângulo de repouso (Figura 4.2), conforme metodologia adaptada da farmacopéia portuguesa (Farmacopéia Portuguesa, 2002).

Com o auxílio de um cronômetro, determinou-se o tempo necessário para o total escoamento do material em teste através do funil. Empregou-se a seguinte equação para calcular a velocidade de escoamento:

$$V = (60 \times 0,050) / t$$

Onde:

V = Velocidade de escoamento (Kg/min)

60 = Fator de conversão de segundos para minuto

0,050 = Massa do material em teste (Kg)

t = tempo decorrido para total escoamento do material em teste através do funil (segundos)

4.2.1.1.3.6 Determinação do tamanho médio das partículas

A determinação do tamanho médio e distribuição das partículas do fármaco e dos excipientes para compressão direta pré-selecionados foi realizada através do método da tamisação, utilizando jogo de tamises (20, 40, 60, 80, 100 e 200 mesh; de acordo com a ABNT). Após 5 minutos de tamisação manual, as frações retidas em cada tamis foram pesadas e as porcentagens de material retido nos tamises 60, 80 e 100 mesh foram calculadas (Farmacopéia Portuguesa, 2002).

4.2.1.2 Obtenção dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg via granulação úmida

4.2.1.2.1 Planejamento das formulações

As formulações denominadas A1 e A2 foram desenvolvidas com o emprego de pasta de amido a 15% (p/p) como aglutinante, preparada como descrito por Bandelin (1989). As formulações B1 e B2 foram desenvolvidas com o auxílio de dispersão aquosa de Povidone (NF) a 15%(p/p) e as formulações C1 e C2 com o auxílio de dispersão aquosa de amido pré-gelatinizado a 15% (p/p).

Foram planejadas seis (6) formulações distintas (Tabela 4.1), as quais foram produzidas em escala piloto, para um rendimento teórico de cerca de 2950 unidades, correspondendo a 500g de mistura.

Tabela 4.1 Composição das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional por granulação úmida.

Componentes (mg)	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Hidroclorotiazida	50	50	50	50	50	50
Manitol	50	50	50	50	50	50
Amido	59,8	51,3	59,8	51,3	59,8	51,3
Estearato de magnésio	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Dióxido de silício coloidal	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Povidone (NF) *	-----	-----	6,8	6,8	-----	-----
Amido pré-gelatinizado*	-----	-----	-----	-----	6,8	6,8
Crospovidone(NF)	-----	8,5	-----	8,5	-----	8,5
Amido **	6,8	6,8	-----	-----	-----	-----

Peso médio teórico dos comprimidos = 170mg; * Dispersão aquosa a 15% p/p; ** Pasta ou cozimento de amido a 15% p/p

4.2.1.2.2 Obtenção dos granulados

As formulações foram produzidas conforme fluxograma abaixo (Figura 4.3), seguindo um modelo de ficha de fabricação (Anexo), com o objetivo de padronizar as operações envolvidas no processo, facilitar o gerenciamento dos dados e permitir completa rastreabilidade.

Figura 4.3 Fluxograma do processo de obtenção dos comprimidos via granulação úmida

4.2.1.2.3 Avaliação das propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados obtidos

4.2.1.2.3.1 Determinação da densidade aparente

A densidade aparente dos granulados obtidos foi determinada como descrito em 4.2.1.1.3.1. O referido procedimento foi realizado, em triplicata, nos seis granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação, com o objetivo de verificar a influência do tipo de aglutinante e dos lubrificantes utilizados nas propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados.

4.2.1.2.3.2 Determinação da densidade compactada

A densidade compactada dos granulados obtidos foi determinada como descrito em 4.2.1.1.3.2. O referido procedimento foi realizado, em triplicata, nos seis granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação, também com o objetivo com o objetivo de verificar a influência do tipo de aglutinante e dos lubrificantes utilizados nas propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados.

4.2.1.2.3.2 Determinação do índice de compressibilidade e proporção de Hausner dos granulados obtidos

Os índices de compressibilidade e as proporções de Hausner dos granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação foram calculados como descrito em 4.2.1.1.3.3, com o objetivo de verificar suas características de compressibilidade em função do tipo de aglutinante e dos lubrificantes empregados.

4.2.1.2.3.3 Determinação do ângulo de repouso

A determinação dos ângulos de repouso dos granulados obtidos foi realizada como descrito em 4.2.1.1.3.4. O referido procedimento foi realizado, em triplicata, nos seis granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação, com a finalidade de verificar a influência do tipo de aglutinante e dos lubrificantes utilizados nas propriedades de fluxo dos granulados.

4.2.1.2.3.4 Determinação da velocidade de escoamento

A determinação das velocidades de escoamento dos granulados obtidos foi realizada como descrito em 4.2.1.1.3.5. O referido procedimento foi realizado, em triplicata, nos seis granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação, também com a finalidade de verificar a influência do tipo de aglutinante e dos lubrificantes utilizados nas propriedades de fluxo dos granulados.

4.2.1.2.4 Especificação dos comprimidos

Para a obtenção dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg via granulação úmida, estabeleceu-se as seguintes especificações: comprimidos biconvexos de 7mm de diâmetro, peso médio de 170mg e dureza mínima de 4Kgf.

As seis formulações dos granulados lubrificados foram comprimidas em máquina de compressão rotativa Lawes com 10 estações, operando em velocidade mínima, correspondendo a 40Hz, no inversor de frequência.

Durante a etapa de compressão foram realizados os testes de dureza, friabilidade, desintegração, peso médio, como parte integrante do controle em processo recomendado pela ficha de fabricação e pelas normas de Boas Práticas de Fabricação (Brasil 2001).

4.2.1.3 Obtenção dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg por compressão direta

4.2.1.3.1 Planejamento estatístico das formulações

Em função dos resultados da avaliação micromerítica do fármaco e dos adjuvantes pré-selecionados, utilizou-se um planejamento fatorial como tratamento estatístico para verificar os benefícios da adição simultânea dos auxiliares de compressão direta (amido pré-gelatinizado e copovidone) e do superdesintegrante crospovidone, nas formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos.

Os fatores ou variáveis incidiram sobre os três adjuvantes farmacotécnicos citados, utilizando-se dois níveis (mínimo e máximo), originando 2^3 formulações distintas a serem testadas.

As informações referentes ao planejamento estatístico e às formulações planejadas podem ser observadas nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4.

Tabela 4.2 Delineamento estatístico utilizando-se planejamento fatorial 2^x para as formulações de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg por compressão direta, com dois níveis (-/+) e três variáveis (x1, x2 e x3)

Formulações	Copovidone (X1)	Amido pré-gelatinizado (X2)	Crospovidone (X3)
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

Tabela 4.3 Níveis e variáveis para o projeto fatorial 2^3 das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional para compressão direta

Fatores ou variáveis	Função	Nível mínimo (%)	Nível máximo (%)
Copovidone	Auxiliar de compressão	zero	10
Amido pré- gelatinizado	Auxiliar de compressão	zero	10
Crospovidone	Superdesintegrante	2	5

Tabela 4.4 Composição das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional para compressão direta obtidas com o projeto fatorial 2^3

Componentes	Formulações							
	D (mg)	E (mg)	F (mg)	G (mg)	H (mg)	I (mg)	J (mg)	L (mg)
Hidroclorotiazida	50	50	50	50	50	50	50	50
Celulose microcristalina tipo 102	113,2	96,2	96,2	79,2	108	91,1	91,1	74,1
Copovidone	zero	17	zero	17	zero	17	zero	17
Amido pré-gelatinizado	zero	zero	17	17	zero	zero	17	17
Crospovidone	3,4	3,4	3,4	3,4	8,5	8,5	8,5	8,5
Dióxido de silício coloidal	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
Estearato de magnésio	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7

Peso médio teórico dos comprimidos = 170mg

4.2.1.3.2 Obtenção das misturas para compressão direta

As formulações foram desenvolvidas conforme fluxograma abaixo (Figura 4.4), seguindo um modelo de ficha de fabricação, empregando os mesmos equipamentos utilizados no desenvolvimento dos comprimidos obtidos por granulação úmida. Após a etapa de lubrificação, as oito misturas obtidas foram submetidas à nova avaliação micromerítica com o objetivo de avaliar suas propriedades de fluxo e compressibilidade.

Figura 4.4 Fluxograma do processo de obtenção dos comprimidos por compressão direta

4.2.1.3.3 Avaliação das propriedades de fluxo e compressibilidade das misturas para compressão direta

4.2.1.3.3.1 Determinação da densidade aparente

A determinação da densidade aparente seguiu os critérios descritos pela farmacopéia americana, capítulo geral 616, método I (United States Pharmacopeia, 2002).

Foram pesadas, exatamente, 40,0g da mistura obtida após a etapa de lubrificação. Transferiu-se a mistura para proveta de 100mL, evitando movimentos bruscos e procedeu-se a leitura do volume ocupado. O procedimento foi realizado, individualmente, em triplicata, para cada uma das oito misturas obtidas. As densidades aparentes foram calculadas como descrito em 4.2.1.1.3.1.

4.2.1.3.3.2 Determinação da densidade compactada

A determinação da densidade compactada seguiu os critérios descritos pela farmacopéia americana, capítulo geral 616, método I (United States Pharmacopeia, 2002), desta vez, com o emprego do aparato mecânico recomendado, da marca ERWEKA, modelo SVM12.

Após a leitura do volume ocupado pela mistura em teste e cálculo da densidade aparente, a proveta foi submetida inicialmente a 500 batidas e procedeu-se a leitura do volume compactado ocupado pela mistura ($V_{\text{tap a}}$). Em seguida, a proveta foi submetida a 750 batidas adicionais e efetuou-se nova leitura ($V_{\text{tap b}}$). Se a diferença entre os dois volumes for inferior a 2%, considera-se $V_{\text{tap b}} = V_{\text{tap a}}$. Caso contrário, repetiam-se ciclos de 1250 batidas até que o volume ocupado não sofresse alterações superiores a 2%. A densidade compactada foi calculada como descrito em 4.2.1.1.3.2.

4.2.1.3.3.3 Determinação do índice de compressibilidade e da proporção de Hausner

A partir dos valores de V_{ap} e V_{tap} obtidos experimentalmente, determinou-se a proporção de Hausner e o índice de compressibilidade das 8 misturas obtidas, conforme descrito em 4.2.1.1.3.3.

4.2.1.3.3.4 Determinação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso foi realizada, em triplicata, com o emprego de um medidor de fluxo “flowmeter” da marca ERWEKA, modelo GTB, com base no cone formado pelo escoamento da mistura testada.

Foram pesados exatamente 40,0g de cada mistura obtida após a etapa de lubrificação e utilizou-se dispositivo com abertura nominal 11,3mm. O ângulo de repouso foi calculado pelo próprio equipamento.

4.2.1.3.3.5 Determinação da velocidade de escoamento

Para a determinação da velocidade de escoamento das misturas obtidas, utilizou-se o mesmo equipamento descrito para determinação do ângulo de repouso, conforme método descrito pela farmacopéia portuguesa (Farmacopéia Portuguesa, 2002).

Foram pesados, em triplicata, exatamente 100,0g de cada mistura obtida após a etapa de lubrificação e utilizou-se dispositivo com abertura nominal 11,3mm. A velocidade de escoamento da mistura através da abertura do dispositivo foi calculada pelo próprio medidor de fluxo.

4.2.1.3.4 Especificação dos comprimidos

Para a obtenção dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg via compressão direta, estabeleceu-se as mesmas especificações definidas para a granulação úmida: comprimidos biconvexos de 7mm de diâmetro, 170mg de peso médio e dureza mínima de 4Kgf.

As formulações foram comprimidas em máquina de compressão rotativa de 10 estações, com alimentação forçada marca RIVA, sob as seguintes condições de operação: velocidade de operação 25rpm, velocidade de alimentação do carregador 50%, dosificação de 188 a 203, força de compressão de 150 a 210Kg, força de ejeção de 35 a 38Kg.

Assim como na granulação úmida, durante a etapa de compressão foram realizados os testes de dureza, friabilidade, desintegração, peso médio, como parte integrante do controle em processo recomendado pela ficha de fabricação e pelas normas de Boas Práticas de Fabricação(Brasil 2001).

4.2.2 Avaliação dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg

Para avaliar as duas especialidades farmacêuticas escolhidas e as formulações desenvolvidas os comprimidos foram submetidos à análise física, físico-química e biofarmacotécnica “*in vitro*”.

4.2.2.1 Ensaios físicos

4.2.2.1.1 Peso médio

Foram pesadas, individualmente, 20 unidades, em balança semi-analítica. Foram calculados então, o peso médio, o desvio-padrão e o coeficiente de variação (Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.2.2.1.2 Dureza e friabilidade

O ensaio de dureza foi realizado com o emprego de durômetro manual baseado na força exercida por mola espiral, em dez unidades. Segundo critérios de aceitação da Farmacopéia Brasileira (1988), a dureza mínima aceitável é de 3Kgf ou 30 N, para equipamentos do tipo mola espiral. Foram calculados a dureza média, desvio padrão e o coeficiente de variação.

O ensaio de friabilidade foi realizado com o emprego de 20 unidades, segundo os critérios de aceitação descritos na Farmacopéia Brasileira 4ª Edição (1988), considerando-se aceitáveis os comprimidos cuja perda após o teste não ultrapassasse 1,5% do seu peso inicial.

4.2.2.2 Ensaios físico-químicos

4.2.2.2.1 Desintegração

O ensaio de desintegração também seguiu os parâmetros descritos na Farmacopéia Brasileira (1988), obedecendo-se o critério geral estabelecido para o ensaio, cujo limite de tempo é 30 minutos e número de unidades testadas igual a 6.

4.2.2.2.2 Teste e perfil de dissolução

Para o teste e perfil de dissolução, foram utilizados os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Americana: aparato 1 (cesto), 100 rotações por minuto (rpm), 900mL de ácido clorídrico 0,1M como meio de dissolução, preparado com água deionizada degaseificada por aquecimento a 42°C, seguido de filtração a vácuo por membrana de 47mm de diâmetro e poro de 45 micras (United States Pharmacopeia, 2002).

Para o teste de dissolução, amostras de 10,0mL foram retiradas ao final do tempo estipulado na monografia (60 minutos) e centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm. Alíquotas de 1,0mL do sobrenadante das amostras centrifugadas foram transferidas para balões volumétricos de 10mL, completando-se os volumes dos mesmos com ácido clorídrico 0,1M. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro à 272nm, utilizando-se ácido clorídrico 0,1M como branco.

Para a avaliação dos perfis de dissolução, foram coletadas alíquotas de 10,0mL nos intervalos de tempo: 2, 5, 10, 20, 30, 40, 60, com imediata reposição

de meio e procedeu-se a determinação das quantidades dissolvidas como descrito no teste de dissolução.

4.2.2.3 Avaliação biofarmacotécnica “*in vitro*” dos comprimidos avaliados ou desenvolvidos

4.2.2.3.1 Eficiência de dissolução

A partir dos perfis de dissolução obtidos os valores de eficiência de dissolução (%ED), foram calculados através da razão entre a área sob a curva entre os tempos zero e sessenta minutos ($ASC_{0-60\text{minutos}}$) e a área total do gráfico (superfície), representada pela área do retângulo (ASC_{Total}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e abscissa (tempo igual a sessenta minutos), expressa em porcentagem (Khan, 1975; Serra, 1998, Ferraz *et al.*, 1998; Storpirtis *et al.*, 1999; Kano, 2002).

Os valores de eficiência de dissolução (%ED) das especialidades e dos comprimidos desenvolvidos foram comparados aplicando-se análise de variância (ANOVA) – fator único considerando-se a significância da correlação (p) e F (Ferraz *et al.*, 1998; Kano, 2002).

4.2.3 Validação do método espectrofotométrico utilizado no teste e perfil de dissolução

Com o objetivo de assegurar a qualidade e confiabilidade dos resultados da metodologia espectrofotométrica empregada no teste e perfil de dissolução das

especialidades farmacêuticas avaliadas e das formulações de hidroclorotiazida 50mg comprimidos de liberação convencional desenvolvidas, a referida metodologia foi validada conforme os critérios preconizados pela farmacopéia americana e pela Resolução-RDC nº 475, de 19 de mar. 2002 (United States Pharmacopeia, 2002; Brasil 2002c) Para tanto, foram verificados os seguintes parâmetros: especificidade, linearidade, exatidão e precisão.

4.2.3.1 Especificidade

A especificidade do método em questão foi verificada através da comparação entre os espectros de absorção na região do ultravioleta (272nm) de uma solução de hidroclorotiazida (SQR) e das soluções contendo o fármaco e os excipientes dissolvidos em ácido clorídrico 0,1M, preparadas a partir do produto referência e das melhores formulações obtidas por granulação úmida e compressão direta.

4.2.3.2 Linearidade

Pesou-se, analiticamente, cerca de 50mg de hidroclorotiazida (SQR Sigma lote: 68H1136) e transferiu-se para balão volumétrico de 100mL. Adicionou-se 10mL de hidróxido de sódio 0,1N e agitou-se até completa dissolução. Completou-se o volume com ácido clorídrico 0,1M e homogeneizou-se. A solução assim obtida – denominada solução padrão concentrada, de concentração 500 µg/mL, foi mantida sob temperatura de 4°C.

A partir da solução padrão concentrada, foram feitas diluições adequadas de forma a obter soluções com as seguintes concentrações: 2, 3, 5, 10, 15 µg/mL

de hidroclorotiazida em ácido clorídrico 0,1M. As soluções obtidas foram lidas em espectrofotômetro à 272nm utilizando-se ácido clorídrico 0,1M como branco. A partir das leituras obtidas foi construída a curva de calibração correspondente a média de cinco determinações. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados.

4.2.3.3 Precisão

O parâmetro foi avaliado a partir da análise de três diferentes concentrações, em réplicas de cinco, analisadas em um mesmo dia (repetibilidade) e em cinco dias diferentes (precisão intermediária ou interdia). Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação, ou desvio-padrão relativo, conforme equação abaixo:

$$\text{CV (\%)} = \text{Desvio-padrão} \times 100 / \text{média}$$

Onde:

CV (%)= Coeficiente de variação

4.2.3.4 Exatidão

O parâmetro em questão foi determinado conforme recomendado pela AOAC (Association of Official Analytical Chemists, 1995; Kano, 2002). Foram adicionadas quantidades definidas e crescentes de solução padrão às soluções-amostra (Tabela 4.5) e avaliou-se a concentração de hidroclorotiazida após esta adição.

As soluções amostras foram preparadas a partir do produto referência e das melhores formulações obtidas por granulação úmida e compressão direta dissolvidas, inicialmente, em hidróxido de sódio 0,1M e diluídas, posteriormente, em ácido clorídrico 0,1M, até obtenção das concentrações descritas na Tabela 4.5.

A solução padrão foi preparada conforme descrito em 4.2.3.2 e diluída adequadamente em ácido clorídrico 0,1M, até as concentrações descritas na Tabela 4.5, abaixo:

Tabela 4.5 Preparo das soluções para determinação da exatidão do método espectrofotométrico empregado na determinação do perfil e teste de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg

	Quantidade de Hidroclorotiazida (µg/ml)		
	Solução Padrão	Solução Amostra	Quantidade teórica
Solução A	2,5	3,0	5,5
Solução B	5,0	3,0	8,0
Solução C	10,0	3,0	13,0
Solução D	0	3,0	3,0

As soluções A, B, C e D foram preparadas em triplicata

A porcentagem de recuperação foi determinada através do cálculo a seguir:

$$\% R = ((C_x - C_d) / C_t) \times 100$$

Onde:

%R = Porcentagem de recuperação

C_x = Concentração de hidroclorotiazida determinada na solução A, B e C, através do método analítico que está sendo validado.

C_d = Concentração de hidroclorotiazida determinada na solução-amostra, através do método analítico que está sendo validado.

Ct = Concentração do padrão de hidroclorotiazida teórica

4.2.4 Teor e uniformidade de conteúdo

Para determinação do teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos contendo 50 mg de hidroclorotiazida empregou-se um método espectrofotométrico, cujo comprimento de onda utilizado foi de 272nm, adaptado da Farmacopéia Britânica e Farmacopéia Portuguesa (British Pharmacopoeia, 2000; Farmacopéia Portuguesa, 2002).

Na determinação do teor não menos que 10 comprimidos foram triturados em gral de vidro. Pesou-se o equivalente a cerca de 150mg de hidroclorotiazida e transferiu-se, analiticamente, para balão volumétrico de 100mL, com o auxílio de cerca de 50ml de hidróxido de sódio 0,1M. A amostra foi submetida ao banho de ultra-som por 10 minutos, para garantir a total dissolução do princípio ativo e diluída ao volume final do balão com hidróxido de sódio 0,1M. O conteúdo homogeneizado do balão foi então centrifugado por 5 minutos a 2500 rpm e transferiu-se 1,0mL do sobrenadante límpido para novo balão volumétrico de 100mL. Completou-se o volume do balão com hidróxido de sódio 0,1M e homogeneizou-se. A solução assim preparada (contendo cerca de 15µg/mL de hidroclorotiazida) foi encaminhada para leitura em espectrofotômetro em 272nm, empregando-se o mesmo hidróxido de sódio 0,1M utilizado no preparo das soluções como branco. O procedimento foi realizado em triplicata para cada especialidade ou formulação desenvolvida.

Para a determinação da uniformidade de conteúdo, segundo critérios preconizados pela Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeia, 2002), 10 comprimidos foram analiticamente transferidos para 10 balões volumétricos de 100mL, com o auxílio de cerca de 50mL de hidróxido de sódio 0,1M. Os balões

foram submetidos ao banho de ultra-som por 10 minutos, para garantir a total dissolução do princípio ativo, e diluídos aos volumes finais dos balões com hidróxido de sódio 0,1M. Os conteúdos homogeneizados dos balões foram centrifugados por 5 minutos a 2500rpm e transferiram-se 3,0mL de cada balão para novos balões volumétricos de 100mL. Completaram-se os volumes dos balões com hidróxido de sódio 0,1M e homogeneizaram-se os mesmos. As soluções assim preparadas (contendo cerca de 15µg/mL de hidroclorotiazida) foram encaminhadas para leitura em espectrofotômetro em 272nm, empregando-se o mesmo hidróxido de sódio 0,1M utilizado no preparo das soluções como branco.

4.2.4.1 Validação do método empregado na determinação do teor e uniformidade de conteúdo

Com os mesmos objetivos descritos em 4.2., foram verificados os seguintes parâmetros: especificidade, limite de quantificação, linearidade, exatidão e precisão (United States Pharmacopeia, 2002; Brasil 2002c).

4.2.4.1.1 Especificidade

A especificidade do método em questão foi verificada através da comparação entre os espectros de absorção na região do ultravioleta (272nm) de uma solução de hidroclorotiazida (SQR) e as soluções contendo o fármaco e os excipientes dissolvidos em hidróxido de sódio 0,1M, preparadas a partir do produto referência e das melhores formulações obtidas por granulação úmida e compressão direta.

4.2.4.1.2 Linearidade

A linearidade da metodologia espectrofotométrica em questão foi determinada através da construção de uma curva de calibração a partir de soluções padrão de hidroclorotiazida em hidróxido de sódio 0,1M, utilizando hidroclorotiazida (SQR), em concentrações que variaram de 5 a 40 µg/mL. Os resultados obtidos correspondem à média de cinco determinações. A equação da reta foi obtida por regressão linear, através do método dos mínimos quadrados.

4.2.4.1.3 Precisão

O parâmetro foi avaliado conforme critérios descritos na farmacopéia americana (United States Pharmacopeia, 2002) a partir da análise de três diferentes concentrações, em réplicas de cinco, analisadas em um mesmo dia (repetibilidade) e em dias diferentes (precisão intermediária ou interdia). Os resultados foram expressos pelo coeficiente de variação, ou desvio-padrão relativo, conforme equação abaixo:

$$\mathbf{CV\ (\%) = Desvio-padrão \times 100 / \text{média}}$$

Onde:

$$\mathbf{CV\ (\%) = \text{Coeficiente de variação}}$$

4.2.4.1.4 Exatidão

O parâmetro em questão também foi determinado conforme recomendado pela AOAC (Association of Official Analytical Chemists, 1995; Kano, 2002). Foram

adicionadas quantidades definidas e crescentes de solução padrão às soluções-amostra e avaliou-se a concentração de hidroclorotiazida após esta adição.

A solução amostra foi preparada pela dissolução de quantidade do pó triturado dos comprimidos do produto referência e das melhores formulações obtidas por granulação úmida e compressão direta, de modo a obter uma concentração de 50µg/mL de hidroclorotiazida, em hidróxido de sódio 0,1M.

A solução padrão foi preparada pela dissolução de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M, de modo a obter uma concentração de 500µg/mL.

As soluções A, B e C foram preparadas adicionando-se quantidades crescentes da solução padrão, que variaram de 5 a 25µg/mL, a uma concentração constante de 5µg/mL das amostras (Tabela 4.6).

Tabela 4.6 Preparo das soluções para determinação da exatidão do método espectrofotométrico empregado na determinação do teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg

	Quantidade de hidroclorotiazida (µg/mL)		
	Solução Padrão	Solução Amostra	Quantidade teórica
Solução A	5	5	10
Solução B	15	5	20
Solução C	25	5	30
Solução D	0	5	5

As soluções A, B, C e D foram preparadas em triplicata.

A porcentagem de recuperação foi determinada conforme descrito em 4.2.3.4.

5- RESULTADOS

5.1 Desenvolvimento farmacotécnico

5.1.1 Pré-formulação

5.1.1.1 Ensaios de identificação

As Figuras 5.1 e 5.2 apresentam os espectros de absorção na região do infravermelho (IR) da hidroclorotiazida (SQR) e da hidroclorotiazida Lote 20010206 empregada no desenvolvimento das formulações.

Figura 5.1 Espectro de absorção na região do infravermelho da hidroclorotiazida (SQR)

Figura 5.2 Espectro de absorção na região do infravermelho da hidroclorotiazida empregada nos experimentos (Lote: 20010206)

As Figuras 5.3 e 5.4 mostram os espectros de absorção na região do ultravioleta (UV) da hidroclorotiazida SQR e da hidroclorotiazida Lote 20010206 empregada no desenvolvimento das formulações. A matéria-prima empregada apresentava um teor de 99,5%, quando analisada pelo mesmo método espectrofotométrico utilizado na determinação do teor e uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos ou avaliados durante os experimentos.

Figura 5.3 Espectro de absorção na região do ultravioleta da hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/mL)

Figura 5.4 Espectro de absorção na região do ultravioleta da hidroclorotiazida empregada nos experimentos (Lote: 20010206), em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/mL)

5.1.1.2 Estudos termoanalíticos

A Figura 5.5 apresenta as curvas TG/DTG e DSC referentes a hidroclorotiazida Lote 20010206, utilizada no desenvolvimento das formulações de comprimidos de liberação convencional contendo 50mg de ativo.

Figura 5.5 Curvas TG/DTG e DSC da hidroclorotiazida, lote: 20010206, obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

As Figuras 5.6 a 5.33 trazem os resultados dos estudos termoanalíticos realizados com o objetivo de verificar incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes testados.

Figura 5.6 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), estearato de magnésio e a mistura física (HCTZ + estearato de magnésio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.7 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), estearato de magnésio e a mistura física (HCTZ + estearato de magnésio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.8 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), crospovidone (PVP XL®, ISP) e a mistura física (HCTZ + PVP XL) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.9 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), crospovidone (PVP XL®, ISP) e a mistura física (HCTZ + PVP XL) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.10 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), croscarmellose sódica e a mistura física (HCTZ + croscarmellose sódica) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.11 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), croscarmellose sódica e a mistura física (HCTZ + croscarmellose sódica) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$,

Figura 5.12 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), glicolato de amido sódico e a mistura física (HCTZ + glicolato de amido sódico) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.13 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), glicolato de amido sódico e a mistura física (HCTZ + glicolato de amido sódico) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.14 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), povidone (PVP K30) e a mistura física (HCTZ + PVP K 30) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.15 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), povidone (PVP K30) e a mistura física (HCTZ + PVP K 30) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.16 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), copovidone (PVP S630) e a mistura física (HCTZ + PVP S630) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.17 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), copovidone (PVP S630) e a mistura física (HCTZ + PVP S630) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.18 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), laurilsulfato de sódio e a mistura física (HCTZ + laurilsulfato de sódio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.19 Curvas DSC da Hidroclorotiazida (HCTZ), laurilsulfato de sódio e a mistura física (HCTZ + laurilsulfato de sódio) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.20 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), fosfato de cálcio dihidratado e a mistura física (HCTZ + fosfato de cálcio dihidratado) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.21 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), fosfato de cálcio dihidratado e a mistura física (HCTZ + fosfato de cálcio dihidratado) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.22 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), celulose microcristalina e a mistura física (HCTZ + celulose microcristalina) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.23 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), celulose microcristalina e a mistura física (HCTZ + celulose microcristalina) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.24 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), lactose anidra e a mistura física (HCTZ + lactose anidra) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.25 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), lactose anidra e a mistura física (HCTZ + lactose anidra) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.26 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®) e da mistura física (HCTZ + Aerosil) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.27 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), dióxido de silício coloidal (Aerosil 200®) e da mistura física (HCTZ + Aerosil) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.28 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), manitol e da mistura física (HCTZ +Manitol) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$

Figura 5.29 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), manitol e da mistura física (HCTZ +manitol) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$

Em um experimento complementar, aqueceu-se em uma cápsula de porcelana, uma mistura de manitol e hidroclorotiazida (1:1), em massa, e

observou-se que, com a fusão do manitol, ocorre a solubilização da hidroclorotiazida.

Figura 5.30 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), amido parcialmente pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) e da mistura física (HCTZ + Starch 1500®) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.31 Curvas DSC da hidroclorotiazida (HCTZ), amido parcialmente pré-gelatinizado (Starch 1500®, Colorcon Inc.) e da mistura física (HCTZ + Starch 1500) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.32 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), amido de milho e da mistura física (HCTZ + amido de milho) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Figura 5.33 Curvas TG/DTG da hidroclorotiazida (HCTZ), amido de milho e da mistura física (HCTZ + amido de milho) obtidas sob atmosfera dinâmica de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

5.1.2 Avaliação das especialidades farmacêuticas R e S contendo hidroclorotiazida sob a forma de comprimidos de liberação convencional

5.1.2.1 Ensaios físicos

A Tabela 5.1 apresenta os resultados dos ensaios físicos dos produtos R e S, conforme descrito no item 4.2.2.1.1 e 4.2.2.1.2.

Tabela 5.1 Ensaios físicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S

Especialidades	Peso médio mg	Diâmetro mm	Espessura mm	Dureza Kgf *	Friabilidade %
Produto R (Lote E921)	254,5 (1,35)	9,73 (0,31)	3,63 (0,83)	4,4 (11,36)*	0,14
Produto R (Lote F012)	254,5 (1,31)	9,75 (0,00)	3,56 (0,56)	4,4 (8,67)*	0,12
Produto S (Lote 6140)	197,0 (3,16)	7,60 (0,00)	4,22 (0,99)	5,0 (9,00)*	0,22
Produto S (Lote: 6384)	193,7 (0,92)	7,70 (0,00)	4,05 (0,99)	3,0 (10,66)*	0,19

(CV%) = Coeficiente de variação (n=20); *(CV%) = Coeficiente de variação (n=10); ** Farmacopéia Brasileira (1988)

5.1.2.2 Ensaios físico-químicos

A Tabela 5.2 apresenta os resultados dos ensaios de desintegração e dissolução das especialidades contendo hidroclorotiazida avaliadas no presente estudo.

Tabela 5.2 Ensaios físico-químicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S

Ensaio	Especialidades			
	R		S	
	Lote E921	Lote F012	Lote 6140	Lote 6384
Desintegração (segundos)	83	121	529	39
Dissolução (% média dissolvida após 60 minutos)	78,64 (4,78)	82,6 (7,61)	98,58 (2,71)	93,94 (5,65)

(DP)= Desvio-padrão da média (n= 6); Tolerância: Não menos que 65% (Q) em 60 minutos para o estágio S1(United States Pharmacopeia, 2002)

5.1.2.3 Teor e uniformidade de conteúdo

Os resultados do teor e uniformidade de conteúdo das especialidades R e S são mostrados nas Tabelas 5.3 a 5.5.

Tabela 5.3 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R e S

Especialidades		Teor (mg/comprimido)	Teor % V.R.
R	(Lote E921)	50,9 (1,37)	101,9
	(Lote F012)	51,3 (1,74)	102,5
S	(Lote 6140)	50,4 (1,55)	100,7
	(Lote 6384)	52,0 (1,65)	104,0

*Especificação: 90,0 a 110,0%VR United States Pharmacopeia, (2002); %VR = Porcentagem em relação ao valor rotulado;(DP)= Desvio-padrão da média (n= 3)

Tabela 5.4 Uniformidade de conteúdo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades R

Unidades	Lote: E921		Lote: F012	
	mg/comprimido	Teor (%)	mg/comprimido	Teor (%)
1	48,01	96,0	48,10	96,2
2	49,19	98,4	50,62	101,2
3	49,58	99,2	49,63	99,3
4	48,87	97,7	49,31	98,6
5	49,27	98,5	49,31	98,6
6	49,83	99,7	50,55	101,1
7	49,15	98,3	49,19	98,4
8	47,58	95,2	50,78	101,6
9	49,02	98,0	49,65	99,3
10	49,24	97,9	48,67	97,3
Média	48,97	97,9	49,58	99,2
Desvio Padrão	0,68	1,37	0,87	1,74
(CV%)	1,40	1,40	1,75	1,75

(CV%) = coeficiente de variação = (RSD) desvio-padrão relativo

Tabela 5.5 Uniformidade de conteúdo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg das especialidades S

Unidades	Lote: 6140		Lote: 6384	
	mg/comprimido	Teor (%)	mg/comprimido	Teor (%)
1	46,74	93,5	47,37	94,7
2	50,16	100,3	48,65	97,3
3	48,21	96,4	48,76	97,5
4	48,89	97,8	48,80	97,6
5	50,46	100,9	48,57	97,1
6	50,62	101,2	48,72	97,4
7	48,73	97,5	47,93	95,9
8	46,93	93,9	47,64	95,3
9	50,38	100,8	48,75	97,5
10	50,56	101,1	48,54	97,1
Média	49,17	98,3	48,38	96,8
Desvio Padrão	1,50	3,00	0,52	1,05
(CV%)	3,05	3,05	1,09	1,09

(CV%) = coeficiente de variação = (RSD) desvio-padrão relativo.

5.1.2.4 Perfis de dissolução

Os resultados das porcentagens médias dissolvidas em função do tempo e os perfis de dissolução das especialidades R e S avaliadas são apresentados nas Tabelas 5.6 e Figuras 5.34 e 5.35.

Tabela 5.6 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir das amostras da especialidade R (lotes E 921 e F012) e S (lotes 6140 e 6384)

Tempo (minutos)	Especialidade R						Especialidade S					
	Lote E921			Lote F012			Lote 6140			Lote 6384		
	%	(DP)	(CV%)	%	(DP)	(CV%)	%	(DP)	(CV%)	%	(DP)	(CV%)
	dissolvida			dissolvida			dissolvida			dissolvida		
0	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00
2	7,79	1,06	13,59	8,91	1,60	17,94	4,64	0,53	11,48	41,02	4,90	11,94
5	26,84	30,9	11,50	25,35	2,63	10,36	12,59	1,63	12,94	55,29	3,18	5,75
10	48,83	6,39	13,08	47,88	1,60	3,35	26,51	3,00	11,32	67,36	2,09	3,11
20	65,64	8,70	13,25	64,35	2,90	4,50	51,97	4,23	8,14	75,96	4,06	5,34
40	80,14	8,34	10,41	78,54	2,96	3,76	84,19	3,26	3,87	84,94	5,21	6,14
60	85,78	6,79	7,92	84,60	4,00	4,73	96,17	2,21	2,30	89,57	5,65	6,31
80	87,43	5,80	6,63	90,09	3,63	4,03	101,04	3,03	3,00	94,96	6,17	6,50

DP = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

Figura 5.34 Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir da especialidade R, lotes E291 e F012. As barras verticais indicam o desvio-padrão. Os perfis representam a média de seis determinações

Figura 5.35 Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir da especialidade S, lotes 6140 e 6384. As barras verticais indicam o desvio padrão. Os perfis representam a média de seis determinações

As Tabelas 5.7 a 5.10 trazem os valores de eficiência de dissolução (ED%) para as especialidades contendo hidroclorotiazida sob a forma de comprimidos de 50mg.

Tabela 5.7 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidade R; lotes E921 e F012)

	Lote E921	Lote F012	Resultado	Valor-p
(ED%)	65,69 (6,80)	64,47 (2,34)	Semelhantes	0,686

p = índice de significância obtido pela comparação através da Anova –fator único (caso p < 0,05 há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6).

Tabela 5.8 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidade S; lotes 6140 e 6384)

	Lote 6140	Lote 6384	Resultado	Valor-p
(ED%)	61,49 (1,48)	76,05 (3,98)	Diferentes	$7,66 \times 10^{-6}$

p = índice de significância obtido pela comparação através da Anova –fator único (caso p < 0,05 há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6).

Tabela 5.9 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidades R; lotes E921/ F012 e S; lote 6140)

	R (E921)	R(F012)	S(6140)	Resultado	Valor-p
(ED%)	65,69 (6,80)	64,47 (2,34)	61,49 (1,48)	Semelhantes	0,242

p = índice de significância obtido pela comparação através da Anova –fator único (caso p < 0,05 há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6).

Tabela 5.10 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), das especialidades contendo comprimidos de hidroclorotiazida 50mg (Especialidades R; lotes E921/ F012 e S; lote 6384)

	R (E921)	R(F012)	S(6384)	Resultado	Valor-p
(ED%)	65,69 (6,80)	64,47 (2,34)	76,05 (3,98)	Diferentes	0,001

p = índice de significância obtido pela comparação através da Anova –fator único (caso p < 0,05 há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6).

5.1.3 Granulação úmida

5.1.3.1 Avaliação das propriedades de fluxo e índice de compressibilidade dos granulados obtidos

As Tabelas 5.11 e 5.12 apresentam os resultados das propriedades de fluxo e índices de compressibilidade dos seis granulados obtidos por granulação úmida, antes e após a etapa de lubrificação.

Tabela 5.11 Propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados obtidos (formulações A, B e C) destinados a obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (antes da etapa de lubrificação)

Propriedades	A	B	C
Densidade aparente (g/cm ³)	0,406 (0,004)	0,412 (0,001)	0,445 (0,010)
Densidade compactada (g/cm ³)	0,452 (0,005)	0,445 (0,006)	0,477 (0,012)
Índice de compressibilidade	10,07 (0,118)	7,48 (1,178)	6,62 (0,171)
Proporção de Hausner	1,11 (0,001)	1,08 (0,014)	1,07 (0,002)
Ângulo de repouso	35,0° (0,828)	30,5° (1,661)	30,8° (0,908)
Velocidade de escoamento (Kg/min)	0,37 (0,015)	0,43 (0,006)	0,44 (0,006)

(DP)= desvio-padrão da média (n=3); valores inferiores a 1,25 para proporção de Hausner indicam fluxo bom (Wells e Aulton, 1998); ângulos de repouso situados entre 30 e 32° são considerados excelentes e entre 33 e 35° são classificados como bons (Gohel *et al.*, 2000)

Tabela 5.12 Propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados obtidos (formulações A1 e A2, B1 e B2, C1 e C2) destinados a obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (após a etapa de lubrificação)

Propriedades	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Densidade aparente (g/cm ³)	0,452 (0,001)	0,447 (0,002)	0,467 (0,001)	0,461 (0,006)	0,503 (0,001)	0,502 (0,001)
Densidade compactada (g/cm ³)	0,508 (0,002)	0,503 (0,002)	0,506 (0,009)	0,520 (0,007)	0,544 (0,002)	0,543 (0,001)
Índice de compressibilidade	11,11 (0,000)	11,11 (0,000)	7,75 (1,343)	11,45 (0,153)	7,50 (0,000)	7,50 (0,000)
Proporção de Hausner	1,12 (0,000)	1,12 (0,000)	1,08 (0,016)	1,13 (0,002)	1,08 (0,000)	1,08 (0,000)
Ângulo de repouso	33,3° (1,693)	32,3° (0,765)	30,4° (0,166)	31,3° (2,284)	30,4° (0,262)	32,0° (1,021)
Velocidade de escoamento (Kg/min)	0,37 (0,000)	0,36 (0,030)	0,37 (0,029)	0,40 (0,012)	0,42 (0,006)	0,40 (0,025)

(DP)= desvio-padrão da média (n=3); valores inferiores a 1,25 para proporção de Hausner indicam fluxo bom (Wells e Aulton, 1998); ângulos de repouso situados entre 30 e 32° são considerados excelentes e entre 33 e 35° são classificados como bons (Gohel *et al.*, 2000)

As Tabelas 5.13, 5.14 e 5.15 comparam estatisticamente, as propriedades de fluxo: índice de compressibilidade, ângulo de repouso e velocidade de escoamento dos granulados obtidos antes e após a etapa de lubrificação.

Tabela 5.13 Comparação dos resultados dos índices de compressibilidade dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação

Formulação	Antes da lubrificação	Após a lubrificação	Resultado	Valor-p
A1	10,07 (0,118)	11,11 (0,000)	Diferentes	0,0001
A2	10,07 (0,118)	11,11(0,000)	Diferentes	0,0001
B1	7,48 (1,178)	7,75 (1,343)	Semelhantes	0,8071
B2	7,48 (1,178)	11,45 (0,153)	Diferentes	0,0044
C1	6,62 (0,171)	7,50 (0,000)	Diferentes	0,0009
C2	6,62 (0,171)	7,50 (0,000)	Diferentes	0,0009

p= índice de significância obtido pela comparação através da Anova – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP) = Desvio-padrão da média (n=3)

Tabela 5.14 Comparação dos resultados dos ângulos de repouso dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação

Formulação	Antes da lubrificação	Após a lubrificação	Resultado	Valor-p
A1	35,0° (0,828)	33,3° (1,693)	Semelhantes	0,2054
A2	35,0° (0,828)	32,3° (0,765)	Diferentes	0,0149
B1	30,5° (1,661)	30,4° (0,166)	Semelhantes	0,9327
B2	30,5° (1,661)	31,3° (2,284)	Semelhantes	0,6454
C1	30,8° (0,908)	30,4° (0,262)	Semelhantes	0,5246
C2	30,8° (0,908)	32,0° (1,021)	Semelhantes	0,2018

p= índice de significância obtido pela comparação através da Anova – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP) = Desvio-padrão da média (n=3); Ângulos de repouso situados entre 30 e 32° são considerados excelentes e entre 33 e 35° são classificados como bons (GOHEL *et al.*, 2000)

Tabela 5.15 Comparação dos resultados das velocidades de escoamento (Kg/min.) dos granulados (formulações A1 a C2), antes e após a lubrificação

Formulação	Antes da lubrificação	Após a lubrificação	Resultado	Valor-p
A1	0,37 (0,015)	0,37 (0,000)	Semelhantes	0,7246
A2	0,37 (0,015)	0,36 (0,030)	Semelhantes	0,5304
B1	0,43 (0,006)	0,37 (0,029)	Diferentes	0,0349
B2	0,43 (0,006)	0,40 (0,012)	Diferentes	0,0352
C1	0,44 (0,006)	0,42 (0,006)	Diferentes	0,0474
C2	0,44 (0,006)	0,40 (0,025)	Semelhantes	0,0890

p= índice de significância obtido pela comparação através da Anova – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP) = Desvio-padrão da média (n=3)

5.1.3.2 Avaliação dos comprimidos obtidos

5.1.3.2.1 Ensaios físicos

A Tabela 5.16 mostra os resultados dos ensaios físicos realizados nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida, conforme descrito nos itens 4.2.2.1.1 e 4.2.2.1.2.

Tabela 5.16 Ensaio físicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida

Formulações	Peso médio mg	Diâmetro mm**	Espessura mm**	Dureza Kgf **	Friabilidade %
A1	174 (3,89)	7,05 (0,00)	4,14 (1,69)	6,5 (7,69)	0,35
A2	169 (2,19)	7,05 (0,00)	4,15 (0,80)	6,0 (12,50)	0,06
B1	172 (3,10)	7,05 (0,00)	4,15 (1,99)	8,9 (10,89)	0,17
B2	176 (3,47)	7,05 (0,00)	4,15 (2,69)	10,0 (12,80)	0,06
C1	178 (3,39)	7,05 (0,00)	4,30 (1,35)	5,5 (7,45)	0,28
C2	175 (3,35)	7,05 (0,00)	4,30 (1,72)	6,6 (17,73)	0,16
Referência **	170	7,00		Min. 3,0**	1,5**

(CV%) = Coeficiente de variação (n=20); *(CV%) = Coeficiente de variação (n=10); ** Farmacopéia Brasileira (1988)

5.1.3.2.2 Ensaio físico-químicos

A Tabela 5.17 apresenta os resultados dos ensaios de desintegração e dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida.

Tabela 5.17 Ensaio físico-químico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)

Ensaio	Formulações					
	A1	A2	B1	B2	C1	C2
Desintegração (segundos)	31,74	26,74	2,53	2,47	40,06	20,82
Dissolução (% dissolvida após 60 minutos)	99,48 (5,99)	98,02 (4,26)	105,60 (7,42)	101,01 (5,12)	106,82 (6,09)	86,78 (11,26)

(DP)= Desvio-padrão da média (n= 6); Tolerância: Não menos que 65% (Q) em 60 minutos para o estágio S1 (United States Pharmacopeia, 2002)

5.1.3.2.3 Teor e uniformidade de conteúdo

Os resultados do teor e da uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida, são mostrados nas Tabelas 5.18 e 5.19.

Tabela 5.18 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)

Produto	Teor (mg/comprimido)	Teor (% V.R.)
A1	53,2 (0,24)	106,5 (0,49)
A2	50,0 (3,51)	100,0 (7,01)
B1	52,1 (1,80)	104,3 (3,61)
B2	52,1 (1,52)	104,1 (3,04)
C1	52,5 (1,93)	104,9 (3,86)
C2	52,5 (4,04)	105,0 (8,08)

*Especificação: 90,0 a 110,0%VR (United States Pharmacopeia, 2002); %VR = Porcentagem em relação ao valor rotulado; (DP)=Desvio-padrão da média (n= 3)

Tabela 5.19 Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)

Formulações												
	A1		A2		B1		B2		C1		C2	
Unidades	mg/cp.	%	mg/cp.	%	mg/cp.	%	mg/cp.	%	mg/cp.	%	mg/cp.	%
1	50,11	100,23	47,99	95,98	54,20	108,41	51,13	102,26	52,69	105,38	49,94	99,88
2	50,11	100,23	46,69	93,37	53,69	107,37	48,93	97,86	56,26	112,52	48,80	97,61
3	49,66	99,32	48,55	97,09	53,97	107,94	50,48	100,97	52,47	105,94	49,86	99,72
4	53,06	106,16	49,24	98,49	53,10	106,20	47,22	94,45	46,30	92,60	50,07	100,13
5	53,15	106,31	49,19	98,38	50,52	101,05	51,04	102,07	55,99	111,98	50,31	100,62
6	53,61	107,22	46,77	93,55	52,20	104,40	49,74	99,48	49,56	99,11	48,97	97,94
7	45,60	91,20	47,58	95,17	55,91	111,82	46,28	92,56	49,86	99,72	49,52	99,03
8	54,33	108,66	45,88	91,77	57,42	114,85	49,93	99,85	51,54	103,08	52,04	104,08
9	50,52	101,05	46,28	92,56	56,27	112,55	49,13	98,26	49,61	99,23	51,39	102,78
10	53,61	107,22	45,27	90,53	54,64	109,28	51,67	103,33	51,61	103,21	51,32	102,64
Média	51,38	102,76	47,34	94,69	54,19	108,39	49,56	99,11	51,59	103,18	50,22	100,44
(DP)	2,69	5,38	1,39	2,77	2,02	4,05	1,73	3,46	3,02	6,04	1,06	2,13
(CV%)	5,23	5,23	2,93	2,93	3,73	3,73	3,49	3,49	5,86	5,86	2,12	2,12

(CV%) = coeficiente de variação = (RSD) desvio padrão relativo; (DP)= Desvio-padrão

5.1.3.2.4 Perfis de dissolução

Os resultados dos perfis de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida são apresentados nas Tabelas 5.20 a 5.22 e Figuras 5.36 a 5.39.

Tabela 5.20 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações A1 e A2)

Tempo (minutos)	A1			A2		
	Média	DP	(CV%)	Média	DP	(CV%)
0	0	0	0	0	0	0
2	55,99	2,85	5,09	60,32	2,69	4,47
5	73,05	2,24	3,07	72,82	2,84	3,89
10	81,21	3,35	4,12	84,62	3,49	4,13
15	87,05	3,75	4,30	90,19	4,30	4,77
20	90,12	3,76	4,17	92,34	4,47	4,84
30	94,31	3,91	4,15	95,56	4,20	4,40
40	96,19	3,27	3,40	96,14	2,89	3,01
60	98,73	1,41	1,43	97,19	2,61	2,68

DP = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

Figura 5.36 Porcentagem de hidrocortizida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidrocortizida 50mg desenvolvidos (formulações A1e A2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de seis determinações

Tabela 5.21 Porcentagem média de hidrocortizida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações B1 e B2)

Tempo (minutos)	B1			B2		
	Média	DP	(CV%)	Média	D.P	(CV%)
0	0	0	0	0	0	0
2	36,15	1,15	3,19	43,16	3,51	8,14
5	71,24	1,13	1,59	73,22	2,27	3,11
10	86,14	2,16	2,51	84,30	1,62	1,92
15	91,71	1,84	2,00	89,26	2,15	2,41
20	97,57	1,56	1,59	93,36	1,62	1,73
30	99,87	1,45	1,45	96,81	1,50	1,55
40	103,08	1,00	0,97	99,51	1,59	1,60
60	103,53	0,84	0,80	100,53	3,13	3,12

DP = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

Figura 5.37 Porcentagem de hidrocortiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidrocortiazida 50mg desenvolvidos (formulações B1e B2). As barras verticais indicam o desvio-padrão os perfis representam a média de seis determinações

Tabela 5.22 Porcentagem média de hidrocortiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por granulação úmida (formulações C1 e C2)

Tempo (minutos)	C1			C2		
	Média	DP	(CV%)	Média	DP	(CV%)
0	0	0	0	0	0	0
2	45,00	5,60	12,45	48,13	4,26	8,86
5	61,27	4,74	7,73	59,66	4,90	8,22
10	77,34	5,07	6,56	68,68	4,36	6,35
15	85,21	5,91	6,94	72,00	4,20	5,83
20	92,05	6,15	6,68	75,56	3,11	4,11
30	98,29	6,13	6,23	81,13	3,20	3,95
40	102,65	7,10	6,91	84,74	3,27	3,86
60	105,64	5,61	5,31	90,71	3,03	3,34

DP = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

Figura 5.38 Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações C1e C2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de 6 determinações

Figura 5.39 Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações A1 a C2). As barras verticais indicam o desvio-padrão e os perfis representam a média de 6 determinações

5.1.3.2.5 Eficiência de dissolução

A Tabela 5.23 compara os resultados de eficiência de dissolução das seis formulações e as Tabelas 5.24 a 5.26 mostram a influência da adição do superdesintegrante crospovidone, através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%) das formulações desenvolvidas pelo processo de granulação úmida.

Tabela 5.23 Comparação dos resultados de eficiência de dissolução (ED%) dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 a C2)

	A1	A2	B1	B2	C1	C2	Valor-p
(ED%)	88,71	89,64	93,20	90,57	90,55	77,26	1,22x10 ⁻⁸
	(2,80)	(2,82)	(1,02)	(1,01)	(1,01)	(3,32)	

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.24 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A1 e A2)

	A1	A2	Resultado	Valor-p
(ED%)	88,71 (2,80)	89,64 (2,82)	Semelhantes	0,581

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.25 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações B1 e B2)

	B1	B2	Resultado	Valor-p
(ED%)	93,20 (1,02)	90,57 (1,01)	Diferentes	0,001

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.26 Influência da presença de crospovidone, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações C1 e C2)

	C1	C2	Resultado	Valor-p
(ED%)	90,55 (5,41)	77,26 (3,32)	Diferentes	0,0004

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

As Tabelas 5.27 a 5.30 mostram a influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução dos comprimidos obtidos por granulação úmida.

Tabela 5.27 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2 e B2)

	A2	B2	Resultado	Valor-p
(ED%)	89,64 (2,80)	90,57 (1,01)	Semelhantes	0,464

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.28 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2 e C2)

	A2	C2	Resultado	Valor-p
(ED%)	89,64 (2,80)	77,26 (3,32)	Diferentes	$3,86 \times 10^{-5}$

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.29 Influência do tipo de aglutinante utilizado, através da comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações B2 e C2)

	B2	C2	Resultado	Valor-p
(ED%)	90,57 (1,01)	77,26 (3,32)	Diferentes	$2,78 \times 10^{-6}$

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.30 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida (formulações A2, B1 e C1) e a especialidade R (Lote E921).

	(ED%)		Resultado	Valor-p
	R (lote E921)			
A2	89,64 (2,80)	65,69 (6,81)	Diferentes	$1,23 \times 10^{-5}$
B1	93,20 (1,02)	65,69 (6,81)	Diferentes	$1,93 \times 10^{-6}$
C1	90,55 (5,41)	65,69 (6,81)	Diferentes	$3,71 \times 10^{-5}$

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

5.1.4 Compressão direta

5.1.4.1 Avaliação micromerítica

A Tabela 5.31 apresenta os resultados das propriedades de fluxo e compressibilidade da hidroclorotiazida e dos excipientes pré-selecionados pelos estudos de compatibilidade.

5.1.4.2 Avaliação das propriedades de fluxo e índice de compressibilidade das misturas obtidas para compressão direta

A Tabela 5.32 apresenta os resultados das propriedades de fluxo e compressibilidade das oito misturas obtidas após a etapa de lubrificação.

5.1.4.3 Avaliação dos comprimidos obtidos

5.1.4.3.1 Ensaios físicos

A Tabela 5.33 informa os resultados dos ensaios físicos realizados nos comprimidos de hidroclorotiazida obtidos por compressão direta, conforme descrito nos itens 4.2.2.1.1 e 4.2.2.1.2.

Tabela 5.31 Propriedades de fluxo e compressibilidade do fármaco e dos excipientes pré-selecionados pelos estudos de compatibilidade utilizados para a obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida

Propriedades	Hidroclorotiazida	Crospovidone	Copovidone	Starch 1500	CM 101	CM 102	CM 200
Densidade aparente (g/cm ³)	0,478 (0,001)	0,254 (0,008)	0,248 (0,001)	0,640 (0,031)	0,386 (0,019)	0,359 (0,004)	0,395 (0,018)
Densidade compactada (g/cm ³)	0,692 (0,002)	0,302 (0,009)	0,317 (0,002)	0,761 (0,035)	0,470 (0,007)	0,442 (0,006)	0,469 (0,006)
Índice de compressibilidade	30,95 (0,000)	16,03 (0,230)	21,81 (0,710)	18,75 (0,590)	15,23 (0,160)	18,56 (0,951)	16,45 (3,470)
Proporção de Hausner	1,45 (0,000)	1,19 (0,000)	1,28 (0,010)	1,23 (0,010)	1,18 (0,001)	1,23 (0,014)	1,20 (0,049)
Ângulo de repouso	50,8° (0,167)	32,4° (2,370)	35,2° (3,740)	23,8° (1,500)	41,1° (1,030)	35,9° (1,110)	27,2° (0,470)
% Retida (mesh 60)	63,03	19,36	1,45	1,35	1,12	2,40	31,22
% Retida (mesh 80)	95,31	69,60	27,47	75,58	73,08	64,27	48,80
% Retida (mesh 100)	96,10	71,50	29,02	76,38	74,74	65,72	54,09
Velocidade de escoamento (Kg/min)	*	*	*	*	*	*	*

(DP)= desvio-padrão da média (n=3); Valores inferiores a 1,25 para Proporção de Hausner indicam fluxo bom. Ângulos de repouso situados entre 30 e 40 indicam fluxo aceitável (AULTON, 1998); * Não foi possível determinar

Tabela 5.32 Propriedades de fluxo e compressibilidade das misturas (formulações D a L) destinadas à obtenção de comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg (após adição dos lubrificantes)

Propriedades	Formulações							
	D	E	F	G	H	I	J	L
Densidade aparente (g/cm ³)	0,4080 (0,001)	0,4082 (0,002)	0,4393 (0,001)	0,4301 (0,006)	0,4000 (0,001)	0,4032 (0,001)	0,4255 (0,001)	0,4032 (0,001)
Densidade compactada (g/cm ³)	0,513 (0,002)	0,500 (0,002)	0,548 (0,001)	0,5333 (0,007)	0,5031 (0,002)	0,5102 (0,001)	0,5263 (0,001)	0,5102 (0,001)
Índice de compressibilidade	20,41 (0,000)	18,37 (0,000)	19,78 (0,001)	19,35 (0,153)	20,50 (0,000)	20,97 (0,000)	19,15 (0,001)	20,97 (0,001)
Proporção de Hausner	1,26 (0,000)	1,23 (0,000)	1,25 (0,016)	1,24 (0,002)	1,26 (0,000)	1,27 (0,000)	1,24 (0,000)	1,27 (0,001)
Ângulo de repouso	41,4° (1,693)	42,2° (0,765)	41,0° (0,166)	34,3° (2,284)	41,3° (0,262)	38,3° (1,021)	40,4° (0,000)	38,2° (0,001)
Velocidade de escoamento (Kg/min)	0,23 (0,000)	0,19 (0,030)	0,18 (0,029)	0,20 (0,012)	0,17 (0,006)	0,21 (0,025)	0,20 (0,020)	0,23 (0,001)

(DP)= desvio-padrão da média (n=3); Valores inferiores a 1,25 para Proporção de Hausner indicam fluxo bom. Ângulos de repouso situados entre 30 e 40 indicam fluxo aceitável (AULTON, 1998)

Tabela 5.33 Ensaios físicos dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L)

Ensaios	Formulações							
	D	E	F	G	H	I	J	L
Peso médio	174	168	175	170	172	171	174	171
(mg)	(0,92)	(1,05)	(1,08)	(0,62)	(0,62)	(0,55)	(0,83)	(0,47)
Diâmetro	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05	7,05
(mm)*	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)
Espessura	4,37	4,43	4,51	4,44	4,49	4,45	4,53	4,44
(mm) *	(0,80)	(1,86)	(0,70)	(1,12)	(0,39)	(0,92)	(1,07)	(0,89)
Dureza	6,6	6,7	6,0	6,2	6,8	8,5	5,6	7,8
(Kgf)*	(9,69)	(5,07)	(5,50)	(5,64)	(12,06)	(5,88)	(3,93)	(3,46)
Friabilidade	0,06	0,06	0,30	0,06	0,06	0,00	0,00	0,00
(%)								

(CV%) = Coeficiente de variação (n=20); *(CV%) = Coeficiente de variação (n=10)

5.1.4.3.2 Ensaio físico-químico

A Tabela 5.34 apresenta os resultados dos ensaios de desintegração e dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta.

Tabela 5.34 Ensaio físico-químico dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta

Ensaio	Formulações							
	D	E	F	G	H	I	J	L
Desintegração (segundos)	9,09 (3,44)*	17,81 (0,91)*	6,19 (0,37)*	28,98 (0,46)*	4,92 (0,58)*	30,94 (1,54)*	6,35 (0,47)*	40,60 (3,65)*
Dissolução (% média dissolvida após 60 minutos)	65,47 (3,49)	91,38 (4,37)	94,92 (3,47)	80,81 (2,04)	95,65 (3,29)	85,43 (2,32)	99,06 (0,84)	86,31 (7,27)

(DP)= Desvio-padrão da média (n= 6); (DP)*= Desvio-padrão da média (n=3); Tolerância: Não menos que 65% (Q) em 60 minutos para o estágio S1 (United States Pharmacopeia, 2002)

5.1.4.3.3 Teor e uniformidade de conteúdo

Os resultados do teor e da uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta são mostrados nas Tabelas 5.35 e 5.36.

Tabela 5.35 Teor de princípio ativo nos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta

Formulação	Teor (mg/comprimido)	Teor (% V.R.)
D	49,3 (0,64)	98,6 (1,28)
E	48,3 (0,75)	96,5 (1,50)
F	49,6 (1,23)	99,3 (2,45)
G	48,2 (0,45)	96,4 (1,70)
H	49,2 (0,84)	98,5 (1,68)
I	49,6 (1,02)	99,1 (2,04)
J	50,0 (0,95)	100,0 (1,89)
L	49,1 (0,63)	98,2 (0,71)

*Especificação: 90,0 a 110,0%VR (United States Pharmacopeia, 2002); %VR = Porcentagem em relação ao valor rotulado; (DP)=Desvio-padrão da média (n= 3)

Tabela 5.36 Uniformidade de conteúdo dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L)

Formulações																
D			E		F		G		H		I		J		L	
Unid.	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)	mg/cp.	(%)
1	50,1	100,2	48,0	96,0	48,5	97,1	48,8	97,5	49,7	99,3	49,4	98,9	47,4	94,8	48,1	96,2
2	51,4	102,9	48,6	97,2	49,2	98,3	48,8	97,6	49,9	99,8	48,8	97,6	48,9	97,7	49,5	99,0
3	47,9	95,7	47,8	95,7	49,9	99,9	48,9	97,7	49,7	99,3	49,0	97,9	49,1	98,3	48,4	96,9
4	48,9	97,7	48,6	97,3	50,1	100,2	48,1	96,3	48,0	95,9	48,8	97,5	49,0	97,9	48,3	96,6
5	49,6	99,2	48,9	97,8	50,3	100,7	48,3	96,6	49,7	99,3	49,8	99,6	48,6	97,2	50,0	100,0
6	49,7	99,4	48,3	96,6	48,4	96,9	47,5	95,1	47,9	95,7	47,7	95,3	49,3	98,5	51,7	103,4
7	49,7	99,4	47,1	94,1	49,9	99,8	47,6	95,1	48,8	97,5	49,8	99,5	49,7	99,4	47,9	95,9
8	50,2	100,5	48,9	97,8	49,1	98,3	47,8	95,7	48,6	97,2	49,6	99,3	49,7	99,4	47,0	94,0
9	50,5	101,0	48,3	96,6	50,4	100,9	48,5	97,0	49,3	98,7	49,2	98,3	48,1	96,2	48,1	96,2
10	49,6	99,3	48,5	96,9	49,0	98,0	48,9	97,9	48,8	97,7	49,9	99,9	49,2	98,3	48,8	97,5
Média	49,8	99,5	48,3	96,6	49,5	99,0	48,3	96,6	49,0	98,0	49,2	98,4	48,9	97,8	48,8	97,6
(DP)	0,95	1,90	0,56	1,11	0,73	1,46	0,53	1,06	0,73	1,46	0,69	1,37	0,71	1,42	1,32	2,63
(CV%)	1,91	1,91	1,15	1,15	1,48	1,48	1,10	1,10	1,49	1,49	1,40	1,40	1,45	1,45	2,70	2,70

(CV%) = coeficiente de variação = (RSD) desvio-padrão relativo

5.1.4.3.4 Perfis de dissolução

Os resultados dos perfis de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta estão representados na Figura 5.40 e nas Tabelas 5.37 e 5.38.

Figura 5.40 Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações D à L). Os perfis representam a média de seis determinações

Tabela 5.37 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por compressão direta (formulações D a G)

Tempo	D			E			F			G		
	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	5,47	0,36	6,52	25,71	3,08	11,96	35,08	3,50	9,97	56,01	2,67	4,76
5	11,38	1,13	9,90	35,01	3,65	10,43	43,48	2,08	4,78	65,02	1,21	1,87
10	22,68	2,18	9,59	50,95	4,92	9,67	77,69	7,63	9,83	70,82	1,64	2,32
15	29,82	2,94	9,86	55,93	4,40	7,86	80,45	7,22	8,98	74,05	1,68	2,27
20	33,99	2,74	8,06	62,06	5,14	8,28	83,72	6,08	7,27	75,59	1,61	2,13
30	43,66	3,88	8,88	73,99	7,32	9,89	89,08	8,11	9,10	77,97	1,76	2,25
40	53,06	4,09	7,71	85,82	6,49	7,58	91,48	6,40	7,00	79,67	1,76	2,21
60	65,47	3,83	5,84	91,38	4,78	5,24	94,93	3,80	4,01	80,81	2,04	2,52

(DP) = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

Tabela 5.38 Porcentagem média de hidroclorotiazida dissolvida em função do tempo a partir dos comprimidos obtidos por compressão direta (formulações H a L)

Tempo	H			I			J			L		
	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)	Média	(DP)	(CV%)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	18,04	0,74	4,12	51,04	3,80	7,45	59,34	5,89	9,92	57,62	3,25	5,63
5	35,24	2,31	6,56	64,34	2,01	3,12	78,55	3,08	3,92	68,40	2,64	3,86
10	50,92	4,23	8,32	72,80	2,40	3,29	87,78	0,99	1,14	75,01	5,20	6,93
15	59,40	4,29	7,23	76,94	1,58	2,05	92,05	1,77	1,92	78,32	6,67	8,52
20	69,93	5,33	7,62	79,56	1,40	1,76	94,73	1,84	1,94	80,25	7,11	8,86
30	80,30	5,62	7,00	81,80	2,14	2,62	96,94	1,65	1,70	82,76	7,28	8,80
40	87,10	3,70	4,24	84,00	2,08	2,48	98,57	2,10	2,13	84,32	7,54	8,94
60	95,65	3,29	3,44	85,43	2,54	2,98	99,06	0,84	0,85	86,32	7,96	9,23

(DP) = desvio-padrão da média (n=6); (CV%) = coeficiente de variação (n=6)

5.1.4.3.5 Eficiência de dissolução

As Tabelas 5.39 a 5.41 resumem a influência da adição dos três adjuvantes estudados sobre os valores das eficiências de dissolução (ED%) das formulações de hidroclorotiazida 50mg obtidas por compressão direta.

Tabela 5.39 Influência da adição de copovidone, através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta

	D	E	Resultado	Valor-p
(ED%)	41,06 (2,15)	69,04 (4,09)	Diferentes	$3,91 \times 10^{-8}$
	F	G		
(ED%)	81,54 (4,86)	74,57 (1,57)	Diferentes	0,007
	H	I		
(ED%)	72,14 (3,69)	77,71 (1,41)	Diferentes	0,006
	J	L		
(ED%)	91,85 (1,30)	79,03 (6,19)	Diferentes	0,001

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.40 Influência da adição do amido pré-gelatinizado através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta

	D	F	Resultado	Valor-p
(ED%)	41,06 (2,15)	81,54 (4,86)	Diferentes	$4,24 \times 10^{-9}$
	E	G		
(ED%)	69,04 (4,09)	74,57 (1,57)	Diferentes	0,011
	H	J		
(ED%)	72,14 (3,69)	91,85 (1,30)	Diferentes	$2,25 \times 10^{-7}$
	I	L		
(ED%)	77,71 (1,41)	79,03 (6,19)	Semelhantes	0,566

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.41 Influência da concentração de crospovidone, através da comparação dos valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta

	D	H	Resultado	Valor-p
(ED%)	41,06 (2,15)	72,14 (3,69)	Diferentes	$7,78 \times 10^{-23}$
	F	J		
(ED%)	81,54 (4,86)	91,85 (1,30)	Diferentes	0,0005
	E	I		
(ED%)	69,04 (4,09)	77,71 (1,41)	Diferentes	0,0006
	G	L		
(ED%)	74,57 (1,57)	79,03 (6,19)	Semelhantes	0,1215

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

As Tabelas 5.42 e 5.43 comparam os valores de eficiência de dissolução (ED%) das oito formulações obtidas por compressão direta entre si e com os valores da especialidade R (Lote E921).

Tabela 5.42 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L)

	D	E	F	G	H	I	J	L	Valor-p
(ED%)	41,06	69,04	81,54	74,57	72,14	77,71	91,85	79,03	$7,8 \times 10^{-23}$
	(2,15)	(4,09)	(4,86)	(1,57)	(3,69)	(1,41)	(1,30)	(6,19)	

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Tabela 5.43 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por compressão direta (formulações D a L) e a especialidade R (Lote E921).

	(ED%)	Resultado	Valor-p
R (lote E921)			
D	41,06 (2,15)	65,69 (6,81)	Diferentes
E	69,04 (4,09)	65,69 (6,81)	Semelhantes
F	81,54 (4,86)	65,69 (6,81)	Diferentes
G	74,57 (1,57)	65,69 (6,81)	Diferentes
H	72,14 (3,69)	65,69 (6,81)	Diferentes
I	77,71 (1,41)	65,69 (6,81)	Diferentes
J	91,85 (1,30)	65,69 (6,81)	Diferentes
L	79,03 (6,19)	65,69 (6,81)	Diferentes

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

A Tabela 5.44 e a figura 5.41 comparam os perfis de dissolução e os valores da eficiência de dissolução das melhores formulações obtidas por granulação úmida e compressão direta com a especialidade R (lote E921).

Tabela 5.44 Comparação entre os valores de eficiência de dissolução (ED%), da formulação J obtida por compressão direta e a formulação B1 obtida por granulação úmida

Formulações	(ED%)		Resultado	Valor-p
	B1			
J	91,85 (1,30)	93,20 (1,02)	Semelhantes	0,430

p = índice de significância obtido pela Análise de variância (Anova) – fator único (caso $p < 0,05$ há diferença significativa); (DP)= Desvio-padrão da média (n=6)

Figura 5.41 Comparação entre as porcentagens de hidroclorotiazida dissolvida (%) em função do tempo a partir dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg desenvolvidos (formulações B1 e J) e da especialidade R (Lote E921) avaliada. Os perfis representam a média de seis determinações

5.2 Validação do método espectrofotométrico para teste e perfil de dissolução

5.2.1 Especificidade

As Figuras 5.42 a 5.45 mostram os espectros de absorção na região do ultravioleta da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) e das soluções preparadas a partir da especialidade R (lote E921) e das formulações B1 e J desenvolvidas, em ácido clorídrico 0,1M.

Figura 5.42 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M (10µg/ml)

Figura 5.43 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução da especialidade R (lote: E921) em ácido clorídrico 0,1M (5 μ g/ml)

Figura 5.44 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por granulação úmida (formulação B1) em ácido clorídrico 0,1M (5 μ g/ml)

Figura 5.45 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por compressão direta (formulação J) em ácido clorídrico 0,1M (5µg/ml)

5.2.2 Linearidade

Os resultados referentes à curva de calibração (Figura 5.46) são mostrados na Tabela 5.45, abaixo.

Tabela 5.45 Resultados referentes à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M

Concentração (µg/ml)	Absorvância (272nm)	(DP)	(CV %)
2	0,1655	0,002	1,09
3	0,2264	0,002	0,76
5	0,3482	0,003	0,84
10	0,6520	0,003	0,50
15	0,9560	0,003	0,67

(DP) = Desvio-padrão da média (n=5); (CV%) = Coeficiente de variação (n=5)

Figura 5.46 Curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M

O método demonstrou linearidade na faixa de 2 a 15µg/mL e os parâmetros relacionados à curva estão descritos na Tabela 5.46.

Tabela 5.46 Parâmetros relacionados à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em ácido clorídrico 0,1M

Parâmetros	Valores obtidos
Coeficiente angular (a)	0,0608
Coeficiente linear (b)	0,044
Coeficiente de correlação (r^2)	0,9999
Erro padrão da regressão (S_e)	0,0001

5.2.3 Precisão

Os resultados referentes a repetibilidade e da precisão intermediária do método espectrofotométrico (272nm) estão apresentados na Tabela 5.47.

Tabela 5.47 Precisão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do perfil e teste de dissolução, expressa através dos coeficientes de variação (CV%) intra-ensaios (repetibilidade) e interensaios (precisão intermediária)

Concentração (µg/ml)	Repetibilidade (CV %)	Precisão intermediária (CV%)
2,5	1,76	1,98
5,0	1,80	1,21
10,0	1,00	0,78

Os resultados correspondem à média de cinco determinações.

5.2.4 Exatidão

Os resultados da porcentagem de recuperação, calculados como descrito no item 4.2.3.4, para a especialidade R avaliada e para as formulações B1 e J desenvolvidas no presente estudo são apresentados na Tabela 5.48, a seguir:

Tabela 5.48 Exatidão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do perfil e teste de dissolução, expresso como porcentagem de recuperação de hidroclorotiazida a partir das soluções A, B e C dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg da especialidade R e das formulações B1 e J, desenvolvidas

Especialidade/ Formulações	Soluções teste	Quantid. adicionada *	Quantid. Recuperada *	Recuperação (%)
Especialidade R (Lote E921)	A	2,50	2,51	100,4
	B	5,00	5,08	101,6
	C	10,00	10,07	100,7
Formulação B1	A	2,50	2,60	101,8
	B	5,00	5,17	101,4
	C	10,00	10,35	101,5
Formulação J	A	2,50	2,54	99,8
	B	5,00	5,18	101,5
	C	10,00	10,38	101,7

Os resultados correspondem à média de três determinações; * µg/mL

5.3 Validação do método espectrofotométrico para teor e uniformidade de conteúdo

5.3.1 Especificidade

As Figuras 5.47 a 5.50 mostram os espectros de absorção na região do ultravioleta da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) e das soluções preparadas a partir da especialidade R (lote E921) e das formulações B1 e J desenvolvidas, em hidróxido de sódio 0,1M.

Figura 5.47 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M (10µg/ml)

Figura 5.48 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução da especialidade R (lote: E921) em hidróxido de sódio 0,1M (15µg/ml)

Figura 5.49 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por granulação úmida (formulação B1) em hidróxido de sódio 0,1M (15 μ g/ml)

Figura 5.50 Espectro de absorção na região do ultravioleta da solução obtida a partir da dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida desenvolvidos por compressão direta (formulação J) em hidróxido de sódio 0,1M (15 μ g/ml)

5.3.2 Linearidade

Os resultados referentes à curva de calibração (Figura 5.51) podem ser visualizados na Tabela 5.49, a seguir.

Tabela 5.49 Resultados da curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M

Concentração ($\mu\text{g/ml}$)	Absorvância (272nm)	(DP)	(CV %)
5	0,2608	0,0006	0,25
10	0,5169	0,0049	0,95
15	0,7698	0,0014	0,19
20	1,0312	0,0028	0,27
30	1,5218	0,0137	0,90
40	2,0179	0,1493	0,15

(DP) = Desvio-padrão da média (n=5); (CV%) = Coeficiente de variação (n=5)

Figura 5.51 Curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M

O método demonstrou linearidade na faixa de 5 a 40 $\mu\text{g/mL}$ e os parâmetros relacionados à curva estão descritos na Tabela 5.50.

Tabela 5.50 Parâmetros relacionados à curva de calibração obtida por espectrofotometria (272nm) a partir da solução padrão de hidroclorotiazida (SQR) em hidróxido de sódio 0,1M

Parâmetros	Valores obtidos
Coeficiente angular (a)	0,0502
Coeficiente linear (b)	0,0163
Coeficiente de correlação (r^2)	0,9999
Erro padrão da regressão (S_e)	0,0071

5.3.3 Precisão

Os resultados referentes a repetibilidade e da precisão intermediária da metodologia espectrofotométrica (272nm) estão apresentados na Tabela 5.51.

Tabela 5.51 Precisão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do teor e uniformidade de conteúdo, expressa através dos coeficientes de variação (CV%) intra-ensaios (repetibilidade) e interensaios (precisão intermediária)

Concentração ($\mu\text{g/ml}$)	Repetibilidade (CV%)	Precisão intermediária (CV%)
5,0	0,36	1,80
15,0	0,16	1,41
30,0	0,55	1,29

Os resultados correspondem à média de cinco determinações.

5.2.4 Exatidão

Os resultados da porcentagem de recuperação, calculados como descrito no item 4.2.4.1.4, para a especialidade R avaliada e para as formulações B1 e J desenvolvidas no presente estudo são apresentados na Tabela 5.52, a seguir:

Tabela 5.52 Exatidão do método espectrofotométrico (272nm) para determinação do teor e uniformidade de conteúdo, expresso como porcentagem de recuperação de hidroclorotiazida a partir das soluções A, B e C dos comprimidos de hidroclorotiazida 50mg da especialidade R e das formulações B1 e J desenvolvidas

Especialidade/ Formulações	Soluções teste	Quantid. adicionada *	Quantid. Recuperada *	Recuperação (%)
Especialidade R (Lote E921)	A	5,00	4,96	99,10
	B	15,00	14,96	99,74
	C	25,00	25,05	100,18
Formulação B1	A	5,00	5,10	101,97
	B	15,00	15,22	101,48
	C	25,00	25,31	101,22
Formulação J	A	5,00	5,05	101,06
	B	15,00	15,15	101,01
	C	25,00	25,14	100,57

Os resultados correspondem à média de três determinações; * µg/mL

5.3.5 Limite de quantificação

Consideraram-se 5 µg/mL como limite de quantificação, pois o método demonstrou ser preciso e exato até esta concentração e não haveria motivos para quantificar concentrações inferiores a este valor nos comprimidos contendo hidroclorotiazida avaliados ou desenvolvidos.

6- DISCUSSÃO

Os ensaios de identificação da matéria-prima utilizados nos experimentos demonstraram que a mesma cumpre com os critérios especificados pelos principais códigos oficiais consultados, os quais recomendam os métodos espectrofotométricos nas regiões do ultravioleta e infravermelho, para identificação da hidroclorotiazida (Farmacopéia Brasileira, 1996, United States Pharmacopeia, 2002, Farmacopéia Portuguesa, 2002).

Os estudos termoanalíticos revelaram que a hidroclorotiazida empregada nos experimentos apresenta-se termicamente estável até, aproximadamente, 300°C. As curvas TG/DTG revelam que sua decomposição térmica tem início à temperatura de 312°C (Figura 5.5).

A curva DSC da hidroclorotiazida mostra um evento endotérmico, em 269,7°C, característico da fusão do fármaco. Não foram observados, nas condições analíticas empregadas, quaisquer outros eventos térmicos que pudessem caracterizar a existência de polimorfismo. Não foi possível determinar o grau de pureza do fármaco por meio do DSC, pois o mesmo apresenta fusão seguida de decomposição exotérmica e a linha de base da curva DSC não retorna a posição do zero diferencial (Figura 5.5).

Para avaliação da compatibilidade entre a hidroclorotiazida e os excipientes normalmente usados no desenvolvimento de comprimidos, foram obtidas curvas TG/DTG e DSC obtidas do fármaco puro, dos excipientes individualmente e das misturas físicas fármaco/excipiente na proporção 1:1, em massa. A partir da comparação entre os perfis termoanalíticos das substâncias individualmente e os respectivos comportamentos das misturas, observou-se a ocorrência ou não de alterações ou deslocamentos significativos nas curvas, caracterizando desta forma, possíveis incompatibilidades entre o fármaco e o excipiente testado.

Com relação ao estearato de magnésio (Figuras 5.6 e 5.7), crospovidone (Figuras 5.8 e 5.9), laurilsulfato de sódio (Figuras 5.18 e 5.19), fosfato de cálcio

(Figuras 5.20 e 5.21) e dióxido de silício coloidal (5.26 e 5.27), não há indícios de nenhum tipo de incompatibilidade entre o fármaco e estes excipientes, já que não se observou qualquer alteração nas curvas TG/DTG e DSC.

Os superdesintegrantes croscarmelose e amido glicolato de sódio apresentaram, nas curvas TG/DTG das misturas físicas fármaco/excipientes (Figuras 5.10 e 5.12), deslocamentos em relação à temperatura de início de decomposição (t_{onset}) da hidroclorotiazida. Este comportamento, confirmado pelo DSC (Figuras 5.11 e 5.13), pode ser interpretado como um indício de incompatibilidade, portanto, foi descartado o emprego destes excipientes, ainda que Fenyvesi *et al.* (1991) tenham empregado o amido glicolato de sódio em formulações de comprimidos de hidroclorotiazida e concluído que a desintegração e a dissolução foram melhoradas pela adição de 2-5% de amido glicolato de sódio extragranular ou 2-10% intragranular sem afetar a resistência ao esmagamento.

Sakr *et al.* (1993) também empregaram estes dois superdesintegrantes, além do crospovidone, em formulações de comprimidos contendo hidroclorotiazida e triantereno e concluíram que a croscarmelose demonstrou ser o mais eficiente em uma concentração de 2%, exibindo tempos de desintegração consideravelmente menores. Entretanto, com base nos resultados obtidos, decidiu-se que somente o crospovidone seria testado como superdesintegrante nas formulações a serem desenvolvidas.

As curvas TG/DTG da celulose microcristalina (Figura 5.22) apresentam indícios de incompatibilidade, decorrentes do deslocamento da temperatura de início de decomposição da mistura física para temperaturas mais baixas que a encontrada para hidroclorotiazida sozinha. Entretanto, os resultados do DSC (Figura 5.23) mostram que o pico de fusão da hidroclorotiazida na mistura física mantém-se inalterado. A celulose microcristalina é um dos excipientes mais empregados na obtenção de formas farmacêuticas sólidas e a única incompatibilidade descrita para este excipiente é frente a agentes oxidantes fortes

(Kibbe, 2000), o que não é o caso da hidroclorotiazida. Vários autores têm empregado a celulose microcristalina em formulações com hidroclorotiazida e não foram relatadas quaisquer incompatibilidades (Landin *et al.*, 1993; Wambolt *et al.*, 1993; Li *et al.*, 1996). Portanto, o excipiente foi empregado, normalmente, nos estudos.

Comportamentos muito semelhantes ao da celulose microcristalina foram observados com o amido de milho e o amido pré-gelatinizado. As curvas TG/DTG (Figuras 5.30 e 5.32) apresentam deslocamentos das temperaturas de início de decomposição das misturas físicas para temperaturas mais baixas que a encontrada para hidroclorotiazida. Entretanto, assim como ocorreu na celulose microcristalina, os resultados do DSC (Figuras 5.31 e 5.33) mostram que o pico de fusão da hidroclorotiazida na mistura física mantém-se inalterado, não evidenciando, problemas de incompatibilidade.

Com relação ao amido, Pinho (1999) encontrou alterações nos estudos termoanalíticos realizados na etapa de pré-formulação, quando a mistura binária entre amido de milho e cloridrato de metformina foi avaliada. O amido de milho é um dos excipientes mais antigos e dos mais utilizados na produção de comprimidos, sendo empregado como aglutinante, sob a forma de pasta de amido, ou como desintegrante (Bandelin, 1989), inclusive em formulações com hidroclorotiazida Karr *et al.* (1990).

As curvas TG/DTG do manitol (Figura 5.28) também apresentaram deslocamentos indicativos de interação fármaco-excipiente. Analisando a curva DSC (Figura 5.29) observa-se que o pico de fusão da hidroclorotiazida aparentemente desaparece, surgindo um pico referente a um evento endotérmico em temperatura próxima a 300°C. Ford e Timmins (1989) citaram que um dos problemas de interpretação das curvas DSC e DTA de misturas de dois componentes é a possibilidade de dissolução do segundo componente na fusão

do primeiro, não representando, portanto, um problema real em condições normais de processamento ou de estocagem.

O copovidone apresenta um comportamento térmico similar ao povidone. Suas curvas TG/DTG (Figura 5.16) apresentam fenômenos de perdas de massa, provavelmente correspondentes à quebra dos monômeros e posterior decomposição dos mesmos. O copovidone apresenta-se amorfo, por isso seu processo de fusão não é registrado pela curva DSC (Figuras 5.17). Neste caso, não se evidencia incompatibilidade fármaco-excipiente, já que a temperatura em que a hidroclorotiazida sofre decomposição, permanece inalterada na mistura física, como pode ser observada na Figura 5.16. O desaparecimento do pico de fusão do fármaco observado na curva DSC (Figura 5.17) da mistura física fármaco e copovidone, também foi observado por Mura *et al.* (1998b) entre misturas de picotamida e povidone. Os autores afirmaram que esta interação, sob o ponto de vista farmacêutico, não acarreta problemas à formulação, ainda que altere o comportamento térmico evidenciado pelo DSC. Na mesma referência, Mura *et al.* citam que comportamento similar foi encontrado com outros fármacos tais como o naproxeno e o cetoprofeno.

No caso da lactose, observam-se deslocamentos significativos tanto das curvas TG/DTG (Figura 5.24), quanto na curva DSC (Figura 5.25). Neste caso, os resultados vêm confirmar o achado de Pinho (1999), que também encontrou alterações significativas nos perfis termoanalíticos de misturas entre lactose e cloridrato de metformina e a conhecida incompatibilidade da lactose com compostos contendo grupos aminas primárias (reação de Maillard), desaconselhando o seu uso nas formulações com hidroclorotiazida (Kibbe, 2000).

Finalmente, cabe ressaltar o exposto por Mura *et al.*, (1998a) que qualquer alteração observada nas curvas DSC deve ser cuidadosamente avaliada por meio de técnicas complementares tais como difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura (SEM) e microscopia em estágio quente (HSM), para evitar erros de interpretação. Além do fato de que interações observadas em altas temperaturas, nem sempre são relevantes em condições normais de temperatura. Entretanto, os autores afirmaram que o emprego dos estudos termooanalíticos na etapa de pré-formulação é uma ferramenta valiosa nas mãos do pesquisador (Mura *et al.*, 1995).

Os quatro lotes das especialidades R e S avaliadas cumpriram com os requisitos farmacopéicos estabelecidos para todos os ensaios físicos avaliados; determinação de peso e peso médio, dureza, friabilidade e desintegração. Os resultados dos ensaios de dureza, friabilidade e peso médio dos dois lotes da especialidade R (E-921 e F012) foram muito semelhantes. Os valores de dureza encontrados foram baixos, sobretudo para o lote 6384 da especialidade S, entretanto, não afetaram os valores de porcentagem de friabilidade, os quais foram inferiores a 0,5% para todos os lotes avaliados (Tabela 5.1).

De acordo com os critérios da farmacopéia americana (United States Pharmacopeia, 2002), a qual preconiza no estágio (S1) que cada uma das seis unidades analisadas dissolva, no prazo máximo de 60 minutos, no mínimo 65% do valor rotulado de hidroclorotiazida, todos os lotes cumpriram com o teste de dissolução. Não sendo necessário, portanto, a realização do estágio (S2) com seis unidades adicionais. (Tabela 5.2). Em relação ao teste de dissolução, chama a atenção o fato do código brasileiro ser bem mais rígido quanto aos critérios de aprovação. Para a farmacopéia brasileira, comprimidos de hidroclorotiazida devem dissolver, no mínimo 65% do valor rotulado, mas, no prazo máximo de 30 minutos (Farmacopéia Brasileira, 1996).

Conforme os parâmetros da farmacopéia brasileira (Farmacopéia Brasileira, 1996), comprimidos de hidroclorotiazida por conterem 50mg de princípio ativo, compreendendo menos que 50% em peso da dose unitária, devem ser submetidos ao ensaio de uniformidade de conteúdo, no qual 10 unidades são inicialmente analisadas, determinando-se em cada unidade o teor de ativo, utilizando-se a metodologia proposta para o doseamento. Segundo o critério A, do código em questão, o resultado do teor de cada unidade analisada deve estar compreendido entre 85,0 a 115,0% do valor rotulado e o desvio-padrão relativo (RSD), ou coeficiente de variação (%CV) não deve ser superior a 6,0%. Todos os quatro lotes das especialidades avaliadas cumpriram com o especificado (Tabelas 5.3 a 5.5).

Os perfis de dissolução obtidos para a especialidade R (lotes E921 e F012) foram muito semelhantes (Figura 5.34), assim como as demais características físicas e físico-químicas avaliadas. A comparação entre os perfis foi realizada por meio dos valores de eficiência de dissolução (ED%), descritos por Khan e Rhodes (1975) e calculados pela regra dos trapezóides. Os resultados das (ED%) dos lotes E921 e F012 foram considerados semelhantes, após comparação empregando-se ANOVA – fator único (Tabela 5.7).

Já os perfis obtidos para a especialidade S (lotes 6140 e 6384) foram visualmente diferentes (Figura 5.35). A comparação estatística dos perfis, através dos valores de eficiência de dissolução, revelou que os perfis são significativamente distintos (Tabela 5.8).

Os resultados apresentados pelos lotes da especialidade S reforçam a importância e a utilidade do perfil de dissolução, enquanto ferramenta para comparação de formulações de formas farmacêuticas sólidas em geral, o qual avalia o comportamento de dissolução *in vitro* da formulação como um todo, ao contrário do teste de dissolução de um único ponto, utilizado na rotina de controle de qualidade de formulações. No entanto, os dois lotes da especialidade S

cumprem com os parâmetros farmacopéicos para comprimidos de hidroclorotiazida.

Com base nos estudos de compatibilidade na etapa de pré-formulação, na literatura consultada (Alam e Parrott, 1971; Desai *et al.*, 1996; Karr *et al.*, 1990; Kibbe, 2000) e na experiência prévia de trabalho com o fármaco em questão, optou-se por avaliar dois parâmetros nas formulações: o tipo de aglutinante e o benefício da adição do superdesintegrante – crospovidone (NF), tendo em vista as características de solubilidade da hidroclorotiazida.

Os granulados desenvolvidos pelo processo da granulação úmida foram avaliados quanto às propriedades de fluxo e compressibilidade, através dos parâmetros densidade aparente e compactada, índice de compressibilidade, proporção de Hausner e ângulo de repouso. Estes parâmetros, classificados como métodos indiretos para determinação das propriedades de fluxo de um material (Staniforth, 1988), foram determinados com o auxílio dos aparatos descritos nas Figuras 4.1 e 4.2. O parâmetro velocidade de escoamento, classificado por Staniforth (1998) como método direto para caracterização das propriedades em questão, também foi determinado com o auxílio do aparato descrito na Figura 4.2 e demonstrou ser uma metodologia útil para avaliar, de forma mais realista, as propriedades de fluxo (Prescott e Barnum, 2000). Tanto os métodos diretos quanto os métodos indiretos, caracterizaram-se pela facilidade de execução, simplicidade e reprodutibilidade, proporcionando informações valiosas que permitiram estimar e comparar as propriedades dos seis granulados obtidos (formulações A1 a C2).

Os parâmetros foram avaliados antes e após a adição dos lubrificantes (mistura de dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio - 1:1, adicionados a 2%- p/p) e do superdesintegrante crospovidone para avaliar a influência destes adjuvantes nas propriedades dos granulados. Os resultados descritos na Tabela 5.12 informam que os três aglutinantes empregados: pasta de amido (formulações A1 e A2), as dispersões aquosas de povidone (formulações B1 e B2) e amido pré-

gelatinizado (formulações C1 e C2), originaram granulados com excelentes propriedades de fluxo, caracterizados pelos valores dos índices de compressibilidade inferiores a 15 (Wells e Aulton, 1988) e pelos valores dos ângulos de repouso situados entre 30 e 32° para as formulações B e C e 33 a 35° para a formulação A (Gohel *et al.* 2000). Nota-se que as formulações B e C apresentaram valores de índice de compressibilidade e ângulo de repouso muito semelhantes e melhores do que a formulação A.

Houve um aumento estatisticamente significativo nos valores dos índices de compressibilidade após a adição dos lubrificantes e do superdesintegrante para as formulações A, B e C (Tabela 5.13), mas os valores referentes aos índices de compressibilidade continuaram inferiores a 15. Houve também uma melhora significativa no valor do ângulo de repouso na formulação A (Tabela 5.14) e um decréscimo estatisticamente significativo na velocidade de escoamento da formulação B (Tabela 5.15). Contudo, durante a etapa de compressão, não foram observados problemas sérios de fluidez, somente uma dificuldade natural relacionada à própria característica de alimentação da compressora utilizada, a qual não possui um sistema de alimentação forçada.

As seis formulações desenvolvidas originaram comprimidos de acordo com os padrões estabelecidos: peso médio 170mg, dureza mínima de 4Kgf, caracterizados por uma variação de peso aceitável (%CV inferior a 5%), baixa friabilidade e desintegração extremamente rápida, independente da ação do superdesintegrante. As formulações a base de povidone (B1 e B2) apresentaram desintegração praticamente instantânea (Tabela 5.17). Os resultados encontrados para o parâmetro desintegração podem ser explicados pela presença de amido de milho (30 a 35%p/p) em todas as formulações via úmida.

Todas as formulações obtidas por granulação úmida cumpriram com os requisitos de teor e uniformidade de conteúdo dos principais códigos oficiais (Tabelas 5.18 e 5.19), indicando que os tempos estabelecidos para as etapas de

mistura (10 minutos) e lubrificação (5 minutos) foram adequados para as quantidades produzidas e para o equipamento utilizado, gerando granulados e comprimidos com uniformidade de dosagem, característica essencial para um comprimido de boa qualidade (Banker e Anderson, 2001).

As seis formulações cumpriram com os testes de dissolução preconizados pela USP 25 em seu estágio (S1), ou seja, todas as 6 unidades analisadas dissolveram no mínimo 65% do valor rotulado de hidroclorotiazida, no prazo de 60 minutos (Tabela 5.17).

As seis formulações obtidas originaram perfis de dissolução distintos, cujos valores de eficiência de dissolução foram considerados significativamente diferentes (Figura 5.39 e Tabela 5.23).

As formulações A1 e A2 que apresentaram perfis de dissolução visualmente semelhantes (Figura 5.36), foram consideradas estatisticamente semelhantes, quando comparadas quanto aos valores de eficiência de dissolução (Tabela 5.24). As formulações B1 e B2 também aparentemente semelhantes (Figura 5.37), quanto ao comportamento dos perfis de dissolução, foram consideradas estatisticamente diferentes (Tabela 5.25). As formulações C1 e C2, que apresentam perfis de dissolução visualmente distintos (Figura 5.38), foram consideradas estatisticamente diferentes pelos cálculos de ANOVA (Tabela 5.26).

Com base nos valores da eficiência de dissolução, na análise estatística, e nas condições experimentais empregadas, verificou-se que a adição do superdesintegrante crospovidone não trouxe benefícios estatisticamente significativos às formulações desenvolvidas por via úmida (A, B ou C). A formulação C2, que foi granulada com o auxílio da dispersão aquosa de amido pré-gelatinizado a 15%, demonstrou ser significativamente inferior às formulações A2 e B2. A formulação B2, processada com o auxílio de uma dispersão aquosa de povidone a 15% como líquido aglutinante, demonstrou ser ligeiramente superior a

formulação A2 que empregou pasta de amido na mesma concentração, (Tabela 5.27 a 5.29).

Comparando os valores da (ED%) das formulações obtidas por granulação úmida com a especialidade R (lote E921), produto de referência para hidroclorotiazida, observa-se que as formulações A2, B1 e C1 são significativamente superiores, nas condições experimentais empregadas (Tabela 5.30).

Para serem comprimidas diretamente, as misturas de pós devem apresentar boas propriedades de fluxo e compressibilidade. Os componentes da mistura devem apresentar também valores de densidade aparente próximos para se evitar problemas de segregação (Banker e Anderson, 2001). A existência de uma proporção de pós finos é descrita como condição ideal para se obter fluidez. Portanto, a formulação deve apresentar também componentes com tamanhos de partículas menores, idealmente na proporção de 10 a 20% (Prista 1991), os quais além de preencherem o vazio entre as partículas maiores, também aderem à superfície destas últimas ou formam aglomerados. Yu *et al.* (1997) observaram que este efeito é mais pronunciado quanto maior a diferença de tamanho entre os componentes individuais da mistura.

Observou-se que a matéria-prima empregada nos estudos apresenta propriedades de fluxo extremamente pobres, caracterizadas pelos altos valores de índice de compressibilidade, proporção de Hausner e ângulo de repouso obtidos (Tabelas 5.31).

Ansel *et al.*, (2000) acreditam que partículas cujo tamanho varia entre 250-2000 μ m fluem livremente se o formato das mesmas for propício. Enquanto partículas cujo tamanho varia entre 75-250 μ m, podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo dentre outras coisas, do formato das mesmas. A análise da granulometria da hidroclorotiazida utilizada informa que 95,31% das partículas apresentam tamanho superior a 180 μ (Tabela 5.31), portanto, era de se esperar que a mesma apresentasse boas propriedades de fluxo. Entretanto, o formato irregular e não esférico de suas partículas, pode justificar as fracas propriedades de fluxo observadas experimentalmente. Desta forma, a escolha dos componentes da mistura teve de ser feita com critério.

O modelo fatorial, freqüentemente empregado na etapa de planejamento de formulações, com o objetivo de avaliar a influência simultânea dos fatores ou variáveis avaliadas sob as características dos comprimidos obtidos, demonstrou ser de grande utilidade. O fatorial 2^3 , caracterizado por 3 fatores avaliados em 2 níveis, foi empregado originando 8 formulações a serem testadas. O primeiro fator teve o objetivo de verificar o benefício da adição ou não do copovidone, classificado como aglutinante para compressão direta ou auxiliar de compressão (Moroni, 2001). O segundo fator também teve o objetivo de verificar o benefício da adição do amido pré-gelatinizado como auxiliar de compressão (COLORCON, 2003) e o terceiro fator objetivou avaliar a necessidade da adição do superdesintegrante crospovidone, nas concentrações de 2 e 5% (p/p), em função das características de solubilidade da hidroclorotiazida.

As oito formulações originaram misturas para compressão que, após a adição dos mesmos lubrificantes empregados na granulação úmida apresentaram propriedades de fluxo muito semelhantes; caracterizadas por Wells e Aulton (1998) como fracas a aceitáveis, levando-se em consideração os valores de índice de compressibilidade compreendidos entre 18 a 21, ou mesmo muito pobres, considerando-se os valores dos ângulos de repouso próximos ou acima de 40° para as formulações D, E, F, H e J (Tabela 5.32). As formulações G, I e L, as

quais apresentaram valores de ângulo de repouso entre 30-40°, seriam consideradas aceitáveis, segundo os critérios dos referidos autores. A formulação G e L, que apresentaram os melhores valores de ângulo de repouso são as que possuem em sua constituição os dois auxiliares de compressão avaliados (amido parcialmente pré-gelatinizado e copovidone), o que pode justificar os resultados encontrados (Tabela 4.4).

Apesar das propriedades de fluxo e compressibilidade das misturas para compressão direta obtidas não poderem ser diretamente comparadas com as mesmas propriedades dos granulados obtidos por granulação úmida, já que foram obtidas a partir de métodos distintos, os resultados demonstraram, claramente, que as características dos granulados foram bem superiores à das misturas. Confirmando Bandelin (1989) e Summers (1998), que argumentam que a granulação melhora as características de fluxo e compressibilidade, além de prevenir a segregação dos constituintes da mistura. Entretanto, as fracas características de fluxo e compressibilidade das oito misturas não interferiram na etapa de compressão, muito provavelmente porque se utilizou uma compressora contendo alimentação forçada das matrizes e estágio de pré-compressão, os quais evitam problemas de variação de peso, episódios de laminação e facilitam, sobremaneira, a tarefa de obtenção de comprimidos por compressão direta, como descrito por Shangraw (1989).

Os comprimidos obtidos para as 8 formulações cumpriram plenamente com os mesmos padrões estabelecidos para granulação úmida: peso médio de 170mg, dureza mínima de 4Kgf e os critérios farmacopéicos. A baixa variação de peso dos comprimidos (%CV inferior a 1,5%), provavelmente foi proporcionada pelo sistema de alimentação forçada da compressora. Foram obtidos comprimidos com dureza variando entre 5,6 e 8,5 Kgf e friabilidade muito próximas a zero (Tabela 5.33). Todos os comprimidos obtidos desintegraram em tempos inferiores a 1 minuto (Tabela 5.34).

Todas as formulações obtidas por compressão direta cumpriram com os requisitos de teor e uniformidade de conteúdo dos principais códigos oficiais (Tabelas 5.35 e 5.36), indicando que os tempos estabelecidos para as etapas de mistura (10 minutos), adição dos auxiliares de compressão (5 minutos) e lubrificação (5 minutos) também foram adequados para as quantidades produzidas e para o equipamento utilizado, gerando misturas e comprimidos com uniformidade de dosagem, característica essencial para um comprimido de boa qualidade (Banker e Anderson, 2001).

Quanto ao teste de dissolução, a formulação D apresentou em média 65,5% de hidroclorotiazida dissolvida (Tabela 5.34), entretanto, 2 das 6 unidades analisadas apresentaram porcentagens de fármaco dissolvido abaixo de 65%, não cumprindo, portanto, os critérios preconizados pela USP 25, em seu estágio (S1). Os comprimidos não foram submetidos ao estágio (S2), onde 6 unidades adicionais seriam analisadas e observado se a média das 12 unidades seria maior ou igual a 60% do fármaco dissolvido e nenhuma unidade inferior a 45%. Como os resultados do perfil de dissolução foram muito semelhantes ao teste de dissolução e pôde-se verificar que, ao final do ensaio, grande quantidade de resíduos dos comprimidos restava dentro dos cestos de dissolução, a formulação foi reprovada. Analisando a composição da formulação D, verifica-se que a mesma não possuía nenhum dos auxiliares de compressão avaliados, embora contivesse crospovidone, no nível mínimo avaliado - 2% (Tabela 4.4) . Os resultados do teste e perfil de dissolução só vêm confirmar a importância destes ensaios para avaliar a adequabilidade das formulações, já que a mesma apresentava resultados bastante favoráveis na desintegração (Tabela 5.34). Em função das suas características de solubilidade é particularmente desejável que as formulações de comprimidos de hidroclorotiazida apresentem resultados biofarmacotécnicos “*in vitro*” bastante favoráveis, para se evitar possíveis problemas de biodisponibilidade (Amidon *et al.*, 1995; Dressman *et al.*, 1998).

As demais formulações apresentaram resultados bastante favoráveis para o teste de dissolução, estando aprovadas já no estágio (S1), pois apresentaram dissolução bem superior a 65% do valor rotulado de hidroclorotiazida dissolvida, após 60 minutos de ensaio (Tabela 5.34).

As oito formulações obtidas originaram perfis de dissolução distintos, cujos valores de eficiência de dissolução foram considerados significativamente diferentes (Figura 5.40 e Tabela 5.42).

Analisando-se a influência da adição do copovidone (Tabela 5.39), com base nos valores de eficiência de dissolução, verificou-se que a formulação E, que possui 10%(p/p) de copovidone e 2%(p/p) de crospovidone é significativamente superior à formulação D, que possui o mesmo nível de crospovidone, mas não possui copovidone. Verifica-se um comportamento similar quando a formulação I, a qual possui 10%(p/p) de copovidone e 5%(p/p) de crospovidone é comparada com a formulação H, que possui o mesmo nível de crospovidone, mas não possui copovidone. Portanto, observou-se, nas condições experimentais utilizadas, que a adição do copovidone acentuou significativamente os valores de (ED%) das formulações E e I, quando comparadas com D e H.

Com respeito à influência da adição do amido pré-gelatinizado (Tabela 5.40), também com base nos valores de eficiência de dissolução, verificou-se que a formulação F, a qual possui 10%(p/p) de amido pré-gelatinizado e 2%(p/p) de crospovidone é significativamente superior à formulação D, que possui o mesmo nível de crospovidone, mas não possui amido pré-gelatinizado. Verifica-se um comportamento similar quando a formulação J, que possui 10%(p/p) de copovidone e 5%(p/p) de crospovidone é comparada com a formulação H, que possui o mesmo nível de crospovidone, mas sem amido pré-gelatinizado. Portanto, observou-se, nas condições experimentais empregadas, que a adição do amido pré-gelatinizado acentuou significativamente os valores de (ED%) das formulações F e J, quando comparadas com D e H.

Quanto à influência da concentração do superdesintegrante adicionado (Tabela 5.41), utilizando-se sempre como parâmetro de comparação os valores de eficiência de dissolução, observou-se que a formulação H, a qual não possui nenhum dos auxiliares de compressão avaliados, mas tem em sua composição 5%(p/p) de crospovidone é significativamente superior à formulação D, que possui 2%(p/p) do mesmo superdesintegrante. Observa-se também que a formulação J, que apresenta o maior valor de (ED%) entre as oito formulações, tem 5%(p/p) de crospovidone e 10% de amido pré-gelatinizado, que também é um desintegrante (Tabela 5.64). Com base nos resultados da eficiência de dissolução observou-se que, a maior concentração de crospovidone e a adição do amido pré-gelatinizado combinadas proporcionam melhores valores de eficiência de dissolução. Entretanto, a relação custo/benefício deve ser cuidadosamente avaliada, tendo em vista que o produto hidroclorotiazida, vendido comercialmente sob a forma de comprimidos, apresenta um baixo valor de venda.

Comparando os valores da (ED%) das formulações obtidas por compressão direta com a especialidade R (lote E921), produto de referência para hidroclorotiazida, observa-se que, com exceção da formulação D, que foi rejeitada pelo teste de dissolução e a formulação E, que demonstrou ser semelhante, as demais formulações foram consideradas significativamente superiores (Tabela 5.43).

Ainda que as avaliações farmacoeconômicas não estejam entre os objetivos deste trabalho, o desenvolvimento de formulações farmacêuticas deve ser pautado também pelo aspecto econômico. Uma alteração no processo de obtenção, ou na formulação de um comprimido, deve ser alvo de um estudo minucioso, para avaliar as conseqüências desta alteração. A tendência atual é a substituição dos processos de granulação úmida pela compressão direta e, como foi demonstrado pelos resultados experimentais, foi possível desenvolver formulações estatisticamente semelhantes, quanto à eficiência de dissolução, pelos dois processos, (Tabela 5.44).

Após o aumento da escala das melhores formulações, estudos de estabilidade acelerados e de longa duração devem ser realizados para complementar e avaliar os resultados encontrados. Além disso, é importante ressaltar que estudos de biodisponibilidade e bioequivalência são fundamentais para garantir a eficácia e segurança de uma formulação.

7- CONCLUSÃO

Diante dos resultados apresentados no presente estudo pode-se concluir:

- As seis formulações desenvolvidas pelo processo de granulação úmida e as oito formulações obtidas por compressão direta foram avaliadas quanto ao peso médio, dureza, friabilidade, diâmetro e espessura, desintegração, dissolução, teor e uniformidade de conteúdo, perfil e eficiência de dissolução. Exceção feita à formulação D, as demais formulações cumpriram com as especificações estabelecidas para o produto e com os critérios de qualidade estabelecidos pelos principais códigos farmacêuticos consultados.
- As melhores formulações obtidas por granulação úmida (formulação B1) e compressão direta (formulação J) foram consideradas estatisticamente semelhantes entre si e superiores ao produto referência, quanto ao critério eficiência de dissolução, nas condições experimentais empregadas.
- Nas condições experimentais adotadas, os estudos termoanalíticos (TG/DTG e DSC) indicaram prováveis interações entre a hidroclorotiazida e os excipientes croscarmellose, amido glicolato de sódio e lactose.
- Os estudos micromeríticos demonstraram, nas condições experimentais utilizadas, que os três aglutinantes avaliados (amido de milho, polivinilpirrolidona e amido pré-gelatinizado) originaram granulados - via úmida, com excelentes propriedades de fluxo, caracterizados pelos baixos valores de índice de compressibilidade e ângulo de repouso. Também confirmaram as melhores propriedades de fluxo e compressibilidade dos granulados, quando comparadas com as mesmas propriedades das misturas de pós para compressão direta.

- As especialidades R e S avaliadas cumpriram com todos os parâmetros preconizados pelas principais farmacopéias consultadas.
- As metodologias espectrofotométricas ($\lambda = 272\text{nm}$), empregadas na determinação do teor e uniformidade de conteúdo, em hidróxido de sódio 0,1M, e perfil e teste de dissolução, em ácido clorídrico 0,1M, foram validadas segundo os parâmetros descritos pela farmacopéia americana (USP25), apresentando-se em conformidade quanto aos critérios de precisão, exatidão, especificidade e limite de quantificação.

- 1 ALAM, A.S.; PARROTT, E.L. Effect of aging on some physical properties of hydrochlorothiazide tablets. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.60, n.2, p.263-266, 1971.
- 2 AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharm. Res.**, New York, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- 3 ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier, 2000. 568p.
- 4 ARMSTRONG, N.A. Características de compressão direta do lactitol granulado. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.2, n.3, p.35-40, 1998.
- 5 ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official methods of analysis of Association of Official Analytical Chemists**. 16.ed. Washington, 1995. v.1, pt.1, p.xviii.
- 6 BANAKAR, U.V. **Pharmaceutical dissolution testing**. New York: Marcel Dekker, 1992. 437p. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.49).
- 7 BANDELIN, F.J. Compressed tablets by wet granulation. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed.rev.exp. New York: Marcel Dekker, 1989. p.131-193.
- 8 BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.509-596.
- 9 BERNDT, O.W.; STITZEL, R.E. Água, metabolismo dos eletrólitos e diuréticos. In: CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E, eds. **Farmacologia moderna**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.201-202.

- 10 BRASIL. Resolução RDC n.134, de 13 de Julho de 2001. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para boas práticas de fabricação de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.136, 16 jul. 2001. Seção 1, p.32-76.
- 11 BRASIL. Resolução RDC n.84, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o regulamento técnico para medicamentos genéricos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.54, 20 mar. 2002a. Seção 1, p.75-77.
- 12 BRASIL. Resolução RDC n.483, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (FFSLI). **Diário Oficial da União**, Brasília, n.54, 20 mar. 2002b. Seção 1, p.116-118.
- 13 BRASIL. Resolução RDC n.475, de 19 de março de 2002. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia par validação de métodos analíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, n.54, 20 mar. 2002c. Seção 1, p.107-109.
- 14 BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics**: practical and clinical applications. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 1997. p.327-354. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.80).
- 15 BOLTON, S. Aplicações estatísticas às ciências farmacêuticas. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.425-505.
- 16 BOTZOLAKIS, J.E.; AUGSBURGER, L.L. The role of disintegrates in hard gelatin capsules. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.36, p.77-84, 1984.
- 17 BRITISH pharmacopoeia 2000. London: Stationery Office, 2000. v.1, p.813-814, v.2, p.2005-2006.

- 18 CANOTILHO, J.; SOUSA, A.T.B.; PINTO, J.A.M.C. Análise térmica: interesse em tecnologia farmacêutica. **Rev. Port. Farm.**, Lisboa, v.42, n.4, p.5-12, 1992.
- 19 CARSTENSEN, J.T.; RHODES, C.T., eds. **Drug stability**: principles and practices. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 1995. p.253-257, 293-315. (Drugs and the pharmaceutical sciences, 68).
- 20 CHANG, R.-K.; SHINWARI, M.; LEONZIO, M.; WU, L.-S.; PANG, J.; HUSSAIN, M.A. Evaluation of the disintegrant properties for an experimental cross linked polyalkylammonium polymer. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.173, p.87-92, 1998.
- 21 ÇELİK, M. The past, present and future of tableting technology. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.22, n.1, p.1-10, 1996.
- 22 COLORCON. **Starch 1500**. Disponível em: http://www.colorcon.com/pharma/excipients/starch/lit/sales_brochures/English.pdf. Acesso em: 29 Abr. 2003.
- 23 CORRIGAN, O.I.; TIMONEY, R.F.; WHELAN, M.J. Influence of polyvinylpyrrolidone on the dissolution and bioavailability of hydrochlorothiazide. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.28, p.703-706, 1976.
- 24 CORVELEYN, S.; RENON, J.P. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilization using hydrochlorothiazide as a model drug. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.152, p.215-225, 1997.
- 25 COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.220, p.77-83, 2001.
- 26 CROWDER, T.M.; HICKEY, A.J. A física da fluidez de pós aplicada aos sólidos farmacêuticos. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.4, n.2, p.30-36, 2000.
- 27 CHANG, K.H. **Avaliação da bioequivalência de comprimidos contendo hidroclorotiazida**. São Paulo, 2002. 188p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

- 28 DESAI, D.S.; RUBITSKI, B.A.; VARIA, S.A.; JAIN, N.B. Povidone and polaxamer mediated degradation of hydrochlorothiazide in a antihypertensive combination tablet product. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.142, n.27, p.61-66, 1996.
- 29 DEF 2001/2002: dicionário de especialidades farmacêuticas. 30.ed. São Paulo: EPUC, 2001. 1081p.
- 30 DMV INTERNATIONAL. **Pharmacel microcrystalline cellulose**. Disponível em: <http://www.dmv-international.com/pharma/pdf/10909.pdf>. Acesso em: 29 de Abr. 2003.
- 31 DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, New York, v.15, n.1, p.11-12, 1998.
- 32 DRESSMAN, J.; BUTLER, J.; HEMPENSTALL, J.; REPPAS, C. Qual é o futuro do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.5, n.6, p.28-34, 2001.
- 33 EL-YAZIGI, A. Disintegration: dissolution analysis of percent dissolved time data. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.70, n.5, p.535-537, 1981.
- 34 FARMACOPÉIA brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. part.1, XIII.5-3 p., part. 2, n.1, p. V.1.6-V.1.6-3, 33-33.1.
- 35 FARMACOPÉIA portuguesa VII: edição oficial 2002. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 2002. p.211-215.
- 36 FENYVESI, E.; BALAZS, A.; SZALAY, L.; SAGHI, P. Sodium starch glycolate in hydrochlorothiazide tablets made by wet granulation. **Acta Pharm. Hung.**, Budapest, v.61, n.3, p.160-164, 1991.
- 37 FERRAZ, H.G. **Comprimidos de Ibuprofeno**: formulação e avaliação do perfil de dissolução. São Paulo, 1993. 115p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 38 FERRAZ, H.G. **Avaliação biofarmacêutica in vitro e in vivo (Bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500mg comercializados no Brasil**. São Paulo, 1997. 135p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

- 39 FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo**, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.
- 40 FIESE, E.F.; HAGEN, T. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-337.
- 41 FORD, J.L.; TIMMINS, P. **Pharmaceutical thermal analysis**: techniques and applications. Chichester: Ellis Horwood; New York: Halsted Press, 1989. p.238-247. (Ellis Horwood books in biological sciences. Series in pharmaceutical technology).
- 42 FMC. **Avicel pH**. Disponível em : <http://www.fmcbiopolymer.com/Biopolymer/V2/Product/0,1424,LOB%253D3%2526LOBName%253DPharmaceuticals%2526TYPE%253D3%2526Key%253D543,00.html> Acesso em 29 Abr. 2003.
- 43 GOHEL, M.C.; PRANAV, D.J. Uma investigação sobre as características de compressão direta da lactose co-processada: celulose microcristalina por meio de um modelo estatístico. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.4, n.1, p.12-18, 2000.
- 44 HARDY, M.J. Pharmaceutical applications of thermal analysis. In: CHARSLEY, E.L.; WARRINGTON, S.B., eds. **Thermal analysis**: techniques and applications. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1992. p.180-197. (Special publication, n.117).
- 45 HEGDE, R.P.; WELCH, R.S.; RHODES, T. Studies of powder flow using a recording powder flowmeter and measurement of the dynamic angle of repose. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.74, n.1, p.11-15, 1985.
- 46 HWANG, R.-C.; GEMOULES, M.K.; RAMLOSE, D.S.; THOMASSON, C.E. Processo sistemático para otimização da formulação de um produto genérico. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.2, n.4, p.10-20, 1998.

- 47 HWANG, R.-C.; PECK, G.R. A systematic evaluation of compression and tablet characteristics of various types of lactose and dibasic calcium phosphate. **Pharm. Technol.**, Eugene, v.25, n.6, p.54-96, 2001.
- 48 INGHELBRECHT, S.; RENON, J.P. Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.171, p.195-206, 1998.
- 49 IONASHIRO, M.; GIOLITO, I.; Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, São Paulo, v.26, n.121, p.17-24, 1980.
- 50 JACKSON, E.K. Diuréticos. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. p.513-515.
- 51 JRS. **Vivapur microcrystalline cellulose**. Disponível em: <http://www.jrs.de/jrs/uk/pharma/bi fi.htm#vivapur>. Acesso em: 29 abr. 2003.
- 52 KANFER, I. Report on the international workshop on the biopharmaceutics classification system (BCS): scientific and regulatory aspects in practice. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.5, n.1, p.1-4, 2002. Disponível em: <http://www.ualberta.ca/~csps>. Acesso em: 12 nov. 2002.
- 53 KANO, E.K. **Avaliação biofarmacêutica de formulações contendo cefadroxil**: estudos *in vitro* e *in vivo* (Bioequivalência). São Paulo, 2003. 233p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 54 KARR, J.I.; SHIROMANI, P.K.; BAVITZ, J.F. Binding efficiencies of starch N.F. and modified starches in formulations of poorly water soluble drugs. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.16, n.5, p.821-835, 1990.
- 55 KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, Wallingford, v.27, n.1, p.48-49, 1975.

- 56 KIBBE, A.H., ed. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2000. p.60-67, 102-106, 143-145, 160-164, 276-285, 305-308, 317-319, 324-328, 433-439, 501-504, 515-518, 522-530, 555-557.
- 57 KOPARKAR, A.D.; AUGSBURGER, L.L.; SHANGRAW, R.F. Intrinsic dissolution rates of tablet filler-binder and their influence on the dissolution of drugs from tablet formulation. **Pharm. Res.**, New York, v.7, n.1, p.80-86, 1990.
- 58 LANDIN, M.; GONZALEZ, M.P.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; GOMEZ-AMOZA, J.L.; MARTINEZ-PACHECO, R. Comparison of two varieties of microcrystalline cellulose as filler-binders. Part 2. Hydrochlorothiazide tablets. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.19, n.10, p.1211-1220, 1993.
- 59 LEITE, F. **Validação em análise química**. 3.ed. Campinas: Átomo, 1998. 224p.
- 60 LI, J.; REKHI, G.S.; AUGSBURGER, L.L., SHANGRAW, R.F. Role of intra and extragranular microcrystalline cellulose in tablet dissolution. **Pharm. Dev. Technol.**, New York, v.1, n.4, p.343-355, 1996.
- 61 LÖBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: new scientific approaches to international regulatory standards. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Shannon, v.50, p.3-12, 2000.
- 62 MAARSCHALK, F.V.D.V.; BOLHUIS, G.K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.3, n.4, p.17-25, 1999.
- 63 MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.38, n.4, p.375-399, 2002.

- 64 MARSHALL, K. Compressão e consolidação de sólidos em pó. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.113-170.
- 65 MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P. **Physical pharmacy**: physical chemical principles en the pharmaceutical sciences. 4.ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1993. p.423-452.
- 66 MATOS, J.R.; MERCURI, L.P.; STORPIRTIS, S.; PINHO, J.J.R.G. Estudo termoanalítico do cloridrato de metformina: matéria-prima e substância química de referência. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.36, n.2, p.271-276, 2000.
- 67 MATOS, J.R. **Introdução aos métodos termoanalíticos**. São Paulo: Laboratório de Análise Térmica prof. Dr. Ivo Giolito do Instituto de Química da USP, 2001. s.p. [Apostila].
- 68 MERCK. **Sorbitol**. Disponível em: <http://www.merckscld.co.uk/lsp/topics/sorbitol.htm> Acesso em: 29 Abr. 2003.
- 69 MCEVOY, G.K., ed. **AHFS**: Drug information 2001. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2001. p. 2545-2547.
- 70 MORETÓN, R.C. Tablet excipients to the year 2001: a look into the crystal ball. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.22, n.1, p.11-23, 1996.
- 71 MORONI, A. Um novo aglutinante de copovidone para granulação a seco e fabricação de comprimidos por compressão direta. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.5, n.6, p.56-60, 2001.
- 72 MURA, P.; FAUCCI, M.T.; MANDERIOLI, A.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Thermal analysis as a screening technique in preformulation studies of picotamide solid dosage forms. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.24, n.8, p.747-756, 1998a.

- 73 MURA, P.; BETTINETTI, G.P.; FAUCCI, M.T.; MADERIOLI, A.; PARRINI, P.L. Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients. **Thermochim. Acta**, Amsterdam, v.321, p.59-65, 1998b.
- 74 MYCEK, M.J.; HARVEY, R.A.; CHAMPE, P.C. **Farmacologia ilustrada**. 2.ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998. p.228-231.
- 75 NYNOMYA, T. Produção Estatal de medicamentos no Brasil. **Rev. Farm.**, São Paulo, v.4, n.44, p.11-12, 2000.
- 76 PARFITT, K., ed. **Martindale: the complete drug reference**. 32.ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.885-889.
- 77 PECK, G.E.; BANKER, G.S.; BAILEY, G.J.; McCURDY, V.E.; BANKER, G.S. Tablet formulation and design. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B, eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed.rev.exp. New York: Marcel Dekker, 1989. p.75-130.
- 78 PETERS, W.S.; SUMMERS, G.W **Análise estatística e processo decisório**. Rio de Janeiro: Fundação Getúlio Vargas, 1973. p.391-428.
- 79 PETROVICK, P.R.; JACOB, M.; GAUDY, D.; BASSANI, V.; GUTERRES, S. Influence of adjuvants on the *in vitro* dissolution of hydrochlorothiazide from hard gelatin capsules. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.76, p.49-53, 1991.
- 80 PINHO, J.J.R.G. **Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada**: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica. São Paulo, 1999. 215p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 81 PRISTA, L.V.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M.R. Técnica farmacêutica e farmácia Galénica. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1991. v.1, p.591-799.
- 82 PRESCOTT, J.K.; BARNUM R.A. Sobre a fluidez de pós. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.4, n.6, p.16-30, 2000.

- 83 RAMACHANDRUNI, H.; HOAG, S.W. Design and validation of an annular shear cell for pharmaceutical powder testing. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.90, n.5, p.531-539, 2001.
- 84 RUBINO, O.P. Tecnologia do leito fluidizado: resumo e critérios para seleção do processo. **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.3, n.5, p.23-30, 1999.
- 85 SAKR, A.; BOSE, M.; TAULBEE, J. Effect of accelerated storage conditions on the characteristics of triamterene/hydrochlorothiazide directly compressed tablets. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.55, n.2, p.180-186, 1993.
- 86 SCWARTZ, J.B.; BAVITZ, J.F. Direct compression vehicles. **Drug Cosmet. Ind.**, Cliveland, v.118, p.60-64, 120-121, 1976.
- 87 SERRA, C.H.R. **Avaliação biofarmacotécnica de comprimidos contendo cefalexina**: cinética de dissolução e bioequivalência. São Paulo, 1998. 206p. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 88 SETH, P. Study of the influence of formulation factors and processing techniques on the dissolution rates of hydrochlorothiazide tablets. **Pharm. Acta Helv.**, Zurich, v.47, n.6/7, p.457-465, 1972.
- 89 SHANGRAW, R.F. Compressed tablets by direct compression. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed.rev.exp. New York: Marcel Dekker, 1989. p.195-246.
- 90 SINCHAIPANID, N.; RUNGVEJHAVUTTIVITTAYA, Y.; MITREVEJ, A. Preparation and evaluation of various starches on tablet disintegration and dissolution. **J. Pharm. Sci.**, New York, v.22, n.2, p.68-75, 1995.
- 91 STANIFORTH, F.N. Particle size analysis. In: AULTON, M.E., ed. **Pharmaceutics: the science of dosage form design**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p.564-580.
- 92 STANIFORTH, F.N. Powder flow. In: AULTON, M.E., ed. **Pharmaceutics: the science of dosage form design**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p.600-615.

- 93 STORPIRTIS, S.; ROLIM, C.M.B.; KIMURA, E.; REZENDE, K.R.; PALUDETTI, L.A.; MORI, A.L.P.M. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados no Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v.35, n.2, p.281-288, 1999.
- 94 SUMMERS, M.P. Granulation. In: AULTON, M.E., ed. **Pharmaceutics: the science of dosage form design**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p.616-628.
- 95 UNITED States Pharmacopeia: USP25. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002. p.1981-1982.
- 96 VELASCO, M.V.; MÛNHOZ-RUIZ, A.; MONEDERO, M.C JIMENEZ-CASTILLANOS, M.R. Flow studies on maltodextrins as directly compressible vehicles. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.21, n.10, p.1235-1243, 1995.
- 97 VELASCO ANTEQUERA, M.V.; MUÑOZ RUIZ, A.; MONEDERO PERALES, M.C.; MUÑOZ MUÑOZ, N.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.103, p.155-161, 1994.
- 98 VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; WALLIS, S.H. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. **Drug. Dev. Ind. Pharm.**, New York, v.21, n.7, p.847-855, 1995
- 99 VIANA, M.A. **International specialty products**. São Paulo. 2002. 17p. [Apostila].
- 100 VOIGHT, H.R.; BORNSCHEIN, M. **Tratado de tecnologia farmacêutica**. Zaragoza: Editorial Acribia, 1982. p.177-224.
- 101 WADKE, D.A.; SERAJUDDIN, A.T.M.; JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 2.ed.rev.exp. New York: Marcel Dekker, 1989. p.53-72.

- 102 WANBOLT, E.; McKNIGHT, C.; TURKOGLU, M.; SAKR, A. Comparison of two microcrystalline cellulose brands for the direct compression of hydrochlorothiazide tablets. **Pharm. Ind.**, Aulendorf, v.55, n.11, p.1046-1051, 1993.
- 103 WELLS, F.I.; AULTON, M.E. Preformulation. In: AULTON, M.E., ed. **Pharmaceutics: the science of dosage form design**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p.223-253.
- 104 WENDLANDT, W.W. **Thermal analysis**. 3.ed. New York: Wiley, 1985. 815p.
- 105 WORTS, O. Granulação úmida: comparando as técnicas do granulador de leito fluidizado e do granulador de alta eficiência (high shear mixer). **Pharm. Technol., Ed. Bras.**, São Paulo, v.5, n.4, p.40-43, 2001.
- 106 YU, A.B.; BRIDGWATER, J.; BURBIDGE, A. On the modeling of the packing of fine particles. **Powder Technol.**, Lausanne, v.92 p.185-194, 1997.

RESUMO

No presente trabalho, foram desenvolvidos e avaliados comprimidos de liberação convencional de hidroclorotiazida 50mg: 6 por granulação úmida e 8 por compressão direta. Na etapa de pré-formulação, foram realizados estudos termoanalíticos (TG/DTG e DSC) para seleção de excipientes compatíveis com o fármaco e estudos micromeríticos para avaliação das propriedades de fluxo e compressibilidade das matérias-primas empregadas, dos granulados e das misturas para compressão direta obtidos. As formulações foram avaliadas quanto ao diâmetro, espessura, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, teor, uniformidade de conteúdo, perfil e eficiência de dissolução, empregando-se métodos analíticos devidamente validados. As melhores formulações obtidas por granulação úmida (formulação B1) e compressão direta (formulação J) foram comparadas com o produto referência para comprimidos de hidroclorotiazida, quanto à eficiência de dissolução e demonstraram ser estatisticamente semelhantes entre si e superiores ao produto referência, nas condições empregadas.

ABSTRACT

In this work, conventional liberation of hidroclorotiazida 50 mg: 6 for wet granulation and 8 for direct compression - were developed and valuated. In the pre-formulation stage, thermoanalytical studies (TG/DTC and DSC) were realized to select compatible excipients with the drug; as well as micromeritical studies were realized to value the flow and compressibility properties of the used raw materials, granulates and obtained mixtures for direct compression. The prescriptions were valuated in relation to diameter, thickness, hardness, friability, disintegration, dissolution, assay, uniformity of contents, profile and efficiency of dissolution, using analytical methods properly validated. The best formulations obtained by wet granulation (B1 formulation) and direct compression (J formulation) were compared with the reference product to tablet of hidroclorotiazida, concerning to the efficiency of dissolution and they demonstrated to be statistically similar to each other and to be superior to the reference product, in the used conditions.