

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

INFLUÊNCIA DE ADJUVANTES SOBRE AS
CARACTERÍSTICAS FARMACÊUTICAS DE CÁPSULAS DE
GELATINA DURA CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA.

Dissertação apresentada por
SÍLVIA STANISQUASKI GUTERRES
para obtenção do Grau Acadê-
mico de Mestre em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. PEDRO ROS PETROVICK

PORTO ALEGRE, 1990.

Dissertação apresentada e aprovada em 20 de dezembro de 1990, perante a Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck
Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Elfrides Eva Scherman Schapoval
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Amélia Teresinha Henriques
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

G 983i Guterres, Sílvia Stanisçuaski

Influência de adjuvantes sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo hidroclorotiazida/Sílvia S. Guterres. - Porto Alegre: UFRGS, 1990. - 118 p. - il., tab., graf.

Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia.

1. Tecnologia farmacêutica. 2. Medicamentos. 3. Cápsulas. 4. Título.

Índice para catálogo sistemático:

CDU: 615.453

615.2

615.014.672

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick pelo exemplo profissional, orientação e incentivo;
- À firma BIOLAB pelo envio de hidroclorotiazida;
- À CAPES e PROPESP/UFRGS pela concessão de bolsas de estudo;
- À Profª Drª Amélia T. Henriques e a Profª Drª Elfrides Eva Scherman Schapoval pelo estímulo no decorrer do curso;
- Às Bibliotecárias Ivone Antunes, Maria Helena D. Candela e a Secretária Alice Brenner;
- À Farmacêutica Karine Rossi pelo auxílio na execução do trabalho;
- Às colegas de laboratório Miriam e Selma pela amizade e ajuda cotidianas durante a realização do trabalho experimental;
- Aos amigos Alexandre, Mauro, Gilsane, Célia, Emílio, Eliana, Eliane, Luciana; Eugênio e Júnior;
- E muito especial à Ângela, Stela, Teresa e Vera pela amizade e presença em todos os momentos.

RESUMO

A biodisponibilidade é uma característica decisiva para a eficácia dos medicamentos, podendo sua intensidade ser estimada através da cedência "in vitro". Vários fatores são capazes de influenciá-la, entre eles, a composição quali e quantitativa dos adjuvantes, assim como as características da substância ativa e da forma farmacêutica.

A hidroclorotiazida é um diurético de amplo emprego, que apresenta problemas de biodisponibilidade e bioequivalência devido a sua baixa hidrossolubilidade.

Através de planejamento fatorial 2^3 foram preparadas formulações de cápsulas de gelatina dura contendo 50 mg de hidroclorotiazida.

Foi analisada a influência dos fatores material de enchimento (lactose e celulose microcristalina), reguladores de fluxo (dióxido de silício altamente disperso e estearato de magnésio) e hidrofílicante (polissorbato 80) sobre as características de qualidade dos complexos farmacêuticos e das cápsulas

O regulador de fluxo ou a interação entre este e o material de enchimento foram os fatores determinantes nas características de fluxo dos complexos farmacêuticos, analisadas através do ângulo de repouso e do índice de compressibilidade.

A cedência "in vitro" das cápsulas, determinada com auxílio de aparelho de célula de fluxo e parametrizada pela eficiência de dissolução, foi influenciada preponderantemente pelo regulador de fluxo.

Foram comparados os perfis de cedência "in vitro" entre as cápsulas e comprimido do mercado. O comportamento intermediário demonstrado pelo comprimido indica a necessidade de avaliação comparativa entre medicamentos contendo hidroclorotiazida a fim de assegurar sua bioequivalência.

Palavras-Chave: HIDROCLOROTIAZIDA, CÁPSULAS, ADJUVANTES,
PLANEJAMENTO FATORIAL.

ABSTRACT

The bioavailability is a decisive characteristic to drugs efficacy that can be predict by different "in vitro" dissolution methods. The bioavailability has been shown to be dependent on factors such as the drug, the dosage forms, type and quality of adjuvants.

Hydrochlorothiazide is a widely used diuretic. Due to its limited aqueous solubility, this drug has potencial bioavailability problems.

Eight differents hydrochlorothiazide hard gelatin capsules, containing 50mg of the drug, were prepared according to a 2^3 factorial design.

The influence of fillers (lactose or microcrystalline cellulose), glidants (magnesium stearate or coloidal silicon dioxide) and surfactant (polysorbate 80) on the pharmaceutical characteristics of powder mixtures and capsules were evaluated.

The powder mixtures flow characteristics were evaluated through repose angle and compressibility index. It was determined that the glidant and its interaction with filler influenced this characteristic.

The "in vitro" release of hydrochlorothiazide from capsules was carried out by a open flow-through dissolution method. The dissolution efficiency was the selected parame-

ter to express the drug release. The glidant was the determinant factor.

The dissolution profile of these capsules and marketed tablets was compared. The results evidenced the importance of comparative evaluation of hydrochlorothiazide dosage forms to assure their bioequivalence.

Key words: HYDROCHLOROTHIAZIDE, HARD GELATIN CAPSULES, ADJUVANTS, FACTORIAL DESIGN.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE FIGURAS	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS	xx
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. RELEVÂNCIA DO TEMA	1
1.2. OBJETIVOS DO TRABALHO	3
1.3. REVISÃO DE LITERATURA	3
2. PARTE EXPERIMENTAL	23
2.1. MATERIAIS	23
2.1.1. Aparelhos/Equipamentos	23
2.1.2. Matérias-primas	24
2.1.3. Reagentes	24
2.2. CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS	25
2.2.1. Hidroclorotiazida (HCTZ)	25
2.2.1.1. Identificação	25
2.2.1.1.1. Espectroscopia no ultra-violeta	25
2.2.1.1.2. Ponto de fusão	25
2.2.1.2. Pureza: pesquisa de aminas primárias aro- máticas	26

	Página
2.2.1.3. Determinação da perda por dessecação	26
2.2.1.4. Doseamento	26
2.2.1.4.1. Preparação da curva padrão	26
2.2.1.4.2. Preparação da amostra	26
2.2.1.5. Determinação das densidades bruta e de compactação	27
2.2.1.6. Análise granulométrica	28
2.2.1.7. Determinação do ângulo de repouso	28
2.2.2. Lactose	29
2.2.2.1. Identificação	29
2.2.2.2. Determinação do pH	30
2.2.2.3. Ensaio de cor e limpidez da solução	30
2.2.2.4. Determinação da perda por dessecação	30
2.2.2.5. Determinação das densidades bruta e de compactação	30
2.2.2.6. Análise granulométrica	30
2.2.2.7. Determinação do ângulo de repouso	31
2.2.3. Celulose microcristalina	31
2.2.3.1. Identificação	31
2.2.3.2. Determinação do pH	31
2.2.3.3. Pureza: pesquisa de substâncias solúveis em água	31
2.2.3.4. Determinação da perda por dessecação	31
2.2.3.5. Determinação das densidades bruta e de compactação	32
2.2.3.6. Análise granulométrica	32
2.2.3.7. Determinação do ângulo de repouso	32
2.2.4. Estearato de magnésio	32
2.2.4.1. Identificação	32

	Página
2.2.4.2. Determinação do pH	33
2.2.4.3. Doseamento	33
2.2.4.4. Determinação da perda por dessecação	33
2.2.4.5. Determinação das densidades bruta e de compactação	33
2.2.4.6. Análise granulométrica	33
2.2.4.7. Determinação do ângulo de repouso	34
2.2.5. Dióxido de silício altamente disperso	34
2.2.5.1. Identificação	34
2.2.5.2. Determinação do pH	34
2.2.5.3. Determinação das densidades bruta e de compactação	34
2.2.6. Polissorbato 20 e polissorbato 80	35
2.2.6.1. Identificação	35
2.2.6.2. Determinação do índice de acidez	35
2.2.6.3. Determinação do índice de saponificação .	35
2.3. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DE POLISSORBATO 20 E PO- LISSORBATO 80 SOBRE A HIDROSSOLUBILIDADE DA HCTZ A 37 ° C	35
2.3.1. Tratamento da HCTZ com polissorbato 20 e po- lissorbato 80	35
2.3.2. Preparação das suspensões	36
2.3.2.1. HCTZ não tratada (NT)	36
2.3.2.2. HCTZ tratada com polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80)	36
2.3.3. Determinação da hidrossolubilidade	36
2.4. ELABORAÇÃO DOS COMPLEXOS FARMACÊUTICOS	37
2.4.1. Projeto fatorial	37

	Página
2.4.2. Formulações	38
2.4.3. Determinação das características farmacêuticas	39
2.4.3.1. Determinação da homogeneidade de conteúdo	39
2.4.3.1.1. Preparação da curva padrão	39
2.4.3.1.2. Doseamento da HCTZ nos complexos farmacêuticos	40
2.4.4. Determinação das características tecnológicas	40
2.4.4.1. Determinação das densidades bruta e de compactação	40
2.4.4.2. Determinação do ângulo de repouso	40
2.4.4.3. Determinação do índice de compressibilidade	40
2.5. ENCAPSULAMENTO	41
2.5.1. Procedimento	41
2.5.2. Determinação das características farmacêuticas	41
2.5.2.1. Determinação do peso médio	41
2.5.2.2. Determinação da uniformidade de conteúdo .	41
2.5.2.3. Determinação do tempo de desintegração ..	42
2.5.2.4. Determinação da cedência "in vitro"	43
2.6. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS FORMULAÇÕES OBTIDAS COM COMPRIMIDOS DO MERCADO NACIONAL CONTENDO 50mg DE HCTZ	44
2.6.1. Determinação das características farmacêuticas	44
2.6.1.1. Determinação do peso médio	44
2.6.1.2. Determinação da dureza	44
2.6.1.3. Determinação da friabilidade	44
2.6.1.4. Doseamento da HCTZ nos comprimidos	45
2.6.1.5. Determinação do tempo de desintegração ..	45

	Página
2.6.1.6. Determinação da cedência "in vitro"	45
3. RESULTADOS	46
3.1. CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS	46
3.1.1. Hidroclorotiazida (HCTZ)	46
3.1.1.1. Características físico-químicas	47
3.1.1.2. Características tecnológicas	48
3.1.2. Lactose	49
3.1.2.1. Características físico-químicas	49
3.1.2.2. Características tecnológicas	49
3.1.3. Celulose microcristalina	51
3.1.3.1. Características físico-químicas	51
3.1.3.2. Características tecnológicas	51
3.1.4. Estearato de magnésio	52
3.1.4.1. Características físico-químicas	52
3.1.4.2. Características tecnológicas	53
3.1.5. Dióxido de silício altamente disperso	54
3.1.5.1. Características físico-químicas	54
3.1.5.2. Características tecnológicas	54
3.1.6. Polissorbato 20 e polissorbato 80	55
3.1.6.1. Características físico-químicas	55
3.2. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DE POLISSORBATO 20 E POLISSORBATO 80 SOBRE A HIDROSSOLUBILIDADE DA HCTZ A 37 °C	55
3.3. COMPLEXOS FARMACÊUTICOS	57
3.3.1. Homogeneidade de conteúdo	57
3.3.2. Características tecnológicas	58
3.3.3. Análise fatorial	59

	Página
3.4. CÁPSULAS	64
3.4.1. Características farmacêuticas	64
3.4.1.1. Peso médio	64
3.4.1.2. Uniformidade de conteúdo	64
3.4.1.3. Tempo de desintegração	66
3.4.1.4. Cedência "in vitro"	66
3.4.1.4.1. Porcentagens de HCTZ liberada	66
3.4.1.4.2. Áreas sob as curvas de cedência "in vi- tro" (ASC)	67
3.4.1.4.3. Análise fatorial	69
3.5. COMPRIMIDOS DE HCTZ	71
3.5.1. Características farmacêuticas	71
3.5.1.1. Peso médio	71
3.5.1.2. Dureza	71
3.5.1.3. Friabilidade	71
3.5.1.4. Doseamento	71
3.5.1.5. Tempo de desintegração	71
3.5.1.6. Cedência "in vitro"	72
3.5.1.6.1. Porcentagens de HCTZ liberada	72
3.5.1.6.2. Área sob a curva de cedência "in vitro" (ASC)	72
4. DISCUSSÃO	73
5. CONCLUSÕES	107
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

LISTA DE TABELAS

	Página
1. Relação entre o índice de compressibilidade e o fluxo	20
2. Combinações dos fatores para realização dos experimentos	37
3. Composição quali e quantitativa (mg) das formulações	39
4. Determinações físico-químicas da HCTZ	47
5. Determinações tecnológicas da HCTZ	48
6. Determinações físico-químicas da lactose	49
7. Determinações tecnológicas da lactose	49
8. Determinações físico-químicas da celulose microcristalina	51
9. Determinações tecnológicas da celulose microcristalina	51
10. Determinações físico-químicas do estearato de magnésio	52
11. Determinações tecnológicas do estearato de magnésio	53
12. Determinações físico-químicas do dióxido de silício altamente disperso	54
13. Determinações tecnológicas do dióxido de silício altamente disperso	54

14. Determinações físico-químicas do polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80)	20	55
15. Influência de polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80) sobre a hidrossolubilidade da HCTZ a 37 °C		56
16. Homogeneidade de conteúdo dos complexos farmacêuticos (CF1 a CF8)		57
17. Características tecnológicas dos complexos farmacêuticos (CF1 a CF8)		58
18. Efeitos e interações (E/I) dos fatores sobre densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), ângulo de repouso (Å) e índice de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF)		59
19. Análise de variância para densidade bruta (db) dos complexos farmacêuticos (CF)		60
20. Análise de variância para densidade de compactação (dc) dos complexos farmacêuticos (CF)		61
21. Análise de variância para o ângulo de repouso (Å) dos complexos farmacêuticos (CF)		62
22. Análise de variância para índice de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF)		63
23. Peso médio (\bar{p}) das formulações F1 a F8		64
24. Uniformidade de conteúdo das formulações F1 a F8 (DPR = desvio-padrão relativo)		65
25. Tempos de desintegração das formulações F1 a F8 ..		66
26. Porcentagens de HCTZ liberada das 8 formulações em função do tempo		67

27. Áreas sob as curvas de cedência "in vitro" (ASC) para as formulações F1 a F8	68
28. Efeitos e interações (E/I) dos fatores sobre a cedência "in vitro" de HCTZ das formulações considerando-se as áreas sob as curvas (ASC)	69
29. Análise da variância para cedência "in vitro" das formulações considerando-se as áreas sob as curvas (ASC)	70
30. Porcentagens de HCTZ liberada dos comprimidos em função do tempo	72
31. Densidades bruta (db) dos complexos farmacêuticos (CF) com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento	81
32. Densidades compactação (dc) dos complexos farmacêuticos (CF) com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento	83
33. Ângulos de repouso médios (\bar{A}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo)	85
34. Índices de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF) com estearato de magnésio ou dióxido de silício como regulador de fluxo	87
35. Quociente entre as áreas sob as curvas (ASC) com referência à formulação F7 (QA)	94
36. Áreas médias sob as curvas de cedência (\bar{ASC}) das formulações com estearato de magnésio e dióxido de silício	95

37. Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) das formulações com polissorbato 80 e formulações sem este tensioativo	97
38. Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) das formulações com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento	98
39. Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo)	100
40. Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e C (presença/ausência de polissorbato 80) ...	101
41. Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) para as combinações dos fatores B (regulador de fluxo) e C (presença/ausência de tensioativo)	102

LISTA DE FIGURAS

	Página
1. Fórmula molecular da HCTZ	4
2. Volúmetro de compactação	27
3. Aparelho para determinação do ângulo de repouso ...	29
4. Encapsuladora manual APONORM	42
5. Aparelho de célula de fluxo segundo DIBBERN	43
6. Espectros no ultravioleta em HCl 1% da HCTZ matéria-prima e padrão	46
7. Curva padrão da HCTZ em água a 270 nm	47
8. Distribuição granulométrica da HCTZ	48
9. Distribuição granulométrica da lactose	50
10. Distribuição granulométrica da celulose microcristalina	52
11. Distribuição granulométrica do estearato de magnésio	53
12. Curva padrão da HCTZ em NaOH 0,1N	57
13. Curva padrão da HCTZ em HCl 0,1N	69
14. Influência de polissorbato 20 e polissorbato 80 sobre a hidrossubilidade da HCTZ a 37 C	79
15. Princípio da ação do dióxido de silício coloidal e do estearato de magnésio	88
16. Correlação entre o peso médio das cápsulas (mg) e a composição por dose (mg) dos complexos farmacêuticos (CF)	90

17. Perfis de cedência "in vitro" das formulações de cápsulas de HCTZ	92
18. Cubo das combinações dos fatores	103
19. Perfil de cedência de comprimidos de HCTZ do mer- cado nacional	106

LISTA DE ABREVIATURAS

Â - ângulo de repouso

ASC - área sob a curva

AUFS - absorbance units of full scale (unidades de absorvância de escala total).

db - densidade bruta

dc - densidade de compactação

CF - complexo farmacêutico

F - formulação

HCTZ - hidroclorotiazida

NT - HCTZ não tratada

P20 - HCTZ tratada com polissorbato 20

P80 - HCTZ tratada com polissorbato 80

1. INTRODUÇÃO

1.1. RELEVÂNCIA DO TEMA

O reconhecimento da real importância dos adjuvantes farmacêuticos pode ser considerado aspecto recente no desenvolvimento das Ciências Farmacêuticas. Somente a partir da determinação da correlação entre o valor da intensidade do efeito biológico das substâncias ativas e a composição quali e quantitativa dos adjuvantes na forma farmacêutica é que foram iniciados estudos sistemáticos sobre a influência destes auxiliares de formulação sobre a biodisponibilidade das substâncias ativas.

A biodisponibilidade é um fator importante na determinação da eficácia de um medicamento. Vários são os fatores capazes de influenciá-la. Entre os fatores tecnológicos, a composição quali e quantitativa dos adjuvantes e a forma farmacêutica utilizada são os determinantes. Como a determinação da biodisponibilidade é realizada "in vivo", constituindo-se teste caro e que implica em riscos aos voluntários, têm sido propostos e inclusive constam de códigos oficiais, testes de dissolução ou cedência "in vitro" (SHAH & NEEDHAM, 1979; AIACHE e col., 1983).

A hidroclorotiazida é um salurético tiazídico de ampla utilização (SAKR & SIDHOM, 1988). De acordo com FDA (Food and Drug Administration) apresenta potenciais problemas de biodisponibilidade e bioequivalência (AUGSBURGER e col.; 1983). Este fato é decorrente de suas baixas hidrossolubilidade e umectabilidade (PANDIT & KHAKUREL, 1984).

No Brasil, a hidroclorotiazida é comercializada exclusivamente na forma de comprimidos de 50mg. Neste sentido e, considerando-se a sua potencialidade em apresentar problemas biofarmacêuticos, é de interesse a possibilidade de formulá-la sob forma de cápsulas de gelatina dura, que apresenta vantagem, entre as quais uma melhor biodisponibilidade que os comprimidos (OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983).

A modulação das características de cedência da substância ativa pode ser obtida também através da seleção adequada dos adjuvantes presentes na formulação, o que tem sido relatado na literatura inclusive para hidroclorotiazida (SHAH e col., 1981). Para o caso de substâncias com características hidrofóbicas, pode-se antecipar que uma composição adequada, utilizando adjuvantes hidrofílicos, poderia afetar beneficemente o perfil de cedência do fármaco.

Na etapa de formulação de um medicamento vários são os parâmetros que devem ser controlados para obtenção de produto com qualidade adequada. As características farmacêuticas apresentadas são dependentes da forma farmacêutica utilizada e, também, podem ser afetadas pelos adjuvantes.

A avaliação de todas estas influências pode ser realizada de forma efetiva e racional utilizando planejamento ou delineamento fatorial. Este método, embora utilizado originalmente em experimentos agrônômicos, tem sido bastante empregado nas Ciências Farmacêuticas, principalmente em pesquisas destinadas à otimização de formulações (LEUNBERGER & BECKER, 1975).

1.2. OBJETIVOS DO TRABALHO

- . Através de planejamento fatorial 2^3 obter formulações de cápsulas de gelatina dura contendo 50 mg de hidroclorotiazida.
- . Avaliar a influência dos adjuvantes sobre as características farmacêuticas das cápsulas obtidas.
- . Comparar a cedência "in vitro" das cápsulas obtidas com comprimidos do mercado.

1.3. REVISÃO DE LITERATURA

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um importante diurético tiazídico amplamente utilizada no tratamento de hipertensão, deficiências cardíacas congestivas e outras condições edematosas (AUGSBURGER e col., 1983; SAKR & SIDHOM, 1988; RANDOLPH e col., 1985; GILMAN e col., 1987).

Apresenta-se na forma de pó branco cristalino e quimicamente correspondente a 6-cloro-3,4-dihidro-7-sulfamoil-2 H-1,2,4-benzotiazina 1,1-dióxido (Figura 1).

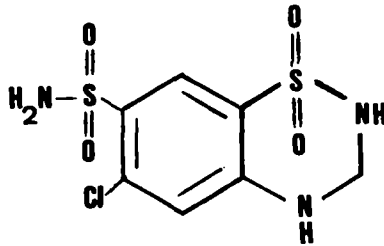


FIGURA 1 - Fórmula molecular da HCTZ.

É administrada por via oral em doses de 25 a 100 mg, sendo a mais usual 50 mg. Age devido a um aumento da excreção renal de sódio, cloreto e água (GILMAN e col., 1987).

Para sua síntese dois caminhos são utilizados (DEPPELER, 1981):

- 5-cloro-2,4-disulfamoilanilina e p-formaldeido reagem em meio não aquoso para produzir HCTZ;
- 5-cloro-7-sulfamoil-2H-1,2,4-benzotiadiazina 1,1-dióxido reage com formaldeido em solução aquosa alcalina formando HCTZ.

A HCTZ possui limitada hidrossolubilidade (108×10^{-3} g/ml a 37°C) (DEPPELER, 1981) e em conseqüência, possibilidades de apresentar pequena ou irregular absorção gastro-intestinal (AUGSBURGER e col., 1983; PANDIT & KHAKUREL, 1984)). É relacionada pelo FDA (Food and Drug Administra-

tion) entre as substâncias com potenciais problemas de biodisponibilidade e bioequivalência (SHAH & NEEDHAM, 1979; AUGSBURGER e col., 1983;; PANDIT & KHAKUREL, 1984; SAKR & SIDHOM, 1988).

A biodisponibilidade de um medicamento é uma característica biofarmacêutica que expressa a velocidade e quantidade que uma determinada substância é liberada de uma forma farmacêutica ficando disponível ao organismo (VOIGT & BORNSCHEIN, 1982). Vários são os fatores capazes de influenciar a biodisponibilidade. Entre os fatores tecnológicos e de formulação podem-se citar: as características da substância ativa, a forma farmacêutica em si, a tecnologia de preparação e a composição quali e quantitativa dos adjuvantes presentes na preparação (NEWTON e col., 1971a; LODI, 1984). Apenas o fato de uma determinada formulação conter a quantidade correta de substância ativa não é garantia de sua eficácia. Uma formulação adequada deve permitir a rápida liberação do fármaco no local de absorção, pois sua concentração neste local é decisiva para sua eficácia terapêutica (CARVALHO, 1976).

Estudos referentes à biodisponibilidade da HCTZ são freqüentes e muitas vezes contraditórios. PATEL e col. (1984) realizaram comparação entre comprimidos e suspensão de HCTZ e concluíram que os níveis plasmáticos médios foram independentes da formulação e proporcionais à dose. No mesmo trabalho obtiveram dados que demonstraram que a HCTZ e a clorotiazida, agente diurético relacionado, apresentam características de absorção diferentes, exceto quando admi-

nistradas na dose de 50 mg.

Uma desvantagem apresentada pela HCTZ é sua capacidade de causar aumento da excreção de potássio, podendo inclusive conduzir à hipocalemia clinicamente significativa (GILMAN e col., 1987). Uma estratégia para corrigir este problema é associá-la a outro agente diurético que não aumente a excreção de potássio. No caso, é relatada a associação com triantereno (TAT), que potencia a ação da HCTZ e restringe a perda de potássio. RATTIE & RAVIN (1980) patentearam sete formulações de cápsulas de gelatina dura contendo 50 mg de TAT e 25 mg de HCTZ. Ambas, HCTZ e TAT, estão sujeitas ao efeito de primeira passagem hepática, o que faz com que a disponibilidade destas substâncias seja primariamente determinada pela extensão da absorção. Isto sugere, realmente, que a absorção pode ser aumentada por modificações apropriadas da formulação (RANDOLPH e col., 1985).

Para evitar o problema da hipocalemia, a HCTZ também é freqüentemente combinada com cloreto de potássio. MARVOLA e col. (1980) investigaram as características biofarmacêuticas e a cedência "in vitro" de três formulações contendo essa associação. Não foram evidenciadas, "in vitro", diferenças significativas entre elas. A correlação entre os resultados obtidos "in vivo" e "in vitro" foi pequena. Os autores concluíram também que, para o caso da HCTZ, a dissolução não é fator limitante na absorção gastro-intestinal. Contrariamente, a velocidade de dissolução é usualmente apontada como a etapa do processo de absorção

para substâncias pouco solúveis (MONKHOUSE & LACH, 1972; EL BANNA e col., 1980).

BARBHAIYA e col. (1982) realizaram estudo comparativo dos níveis plasmáticos e excreção urinária de HCTZ após administração oral de dose simples, em indivíduos sãos em jejum ou não e concomitantemente com grandes ou pequenos volumes de líquido. Em contradição com estudos anteriores, foi verificada que a absorção de HCTZ dos comprimidos não foi significativamente afetada pelo volume de líquido ingerido. Por outro lado, observaram que os níveis plasmáticos eram menores quando a administração era feita após as refeições. Os dados referentes à excreção urinária foram semelhantes. É importante salientar que em função da HCTZ ser excretada de forma praticamente intacta, normalmente é a excreção urinária cumulativa o melhor parâmetro para avaliação da biodisponibilidade (DEPPELER, 1981).

A cinética da absorção da HCTZ foi investigada por REDALIEU e col. (1985), em voluntários normais, com o objetivo de comparar modelos de absorção de primeira e zero-ordem para os dados referentes a administração oral da HCTZ. Os resultados indicaram que a HCTZ apresenta cinética de absorção de zero-ordem.

De acordo com FDA a bioequivalência para a maioria dos produtos pode ser antecipada através de testes "in vitro" nos quais o fármaco é comparado com material de referência. De preferência os resultados dos testes "in vitro" devem apresentar correlação com os dados obtidos "in vivo". Independentemente deste requisito, o estudo da cedência

(liberação "in vitro") é extremamente importante nos trabalhos de pré-formulação, principalmente na seleção dos adjuvantes a serem utilizados (CARLI e col., 1982). Inclusive, a influência dos adjuvantes sobre as características farmacêuticas de formas farmacêuticas contendo diferentes substâncias ativas, tem sido objeto de vários estudos (NEWTON & RAZZO, 1974; NEWTON & RAZZO, 1975; NEWTON & RAZZO, 1977; ABD ELBARY e col., 1984; BOTZOLAKIS & AUGSBURGER, 1984; DE BEUKELAER e col., 1984; STANIFORTH e col., 1989). Como consequência, houve no decorrer do tempo uma evolução gradual e considerável do conceito de adjuvantes (ROCHAT & VERAÏN, 1983).

Vários são os métodos disponíveis para a determinação da cedência "in vitro" (BAUN & WALKER, 1969; CARLI e col. 1982; LODI, 1984; ABDU, 1985), que podem ser agrupados em classes quanto ao princípio de funcionamento: monocompartimentais abertos ou fechados e multicompartimentais com separação entre os compartimentos através de membranas ou interfaces líquidas (BAUER e col., 1986; STRICKER, 1987). TINGGSTAD (1978) relacionou os requisitos que os testes de dissolução devem cumprir. Apontou como mais importante a obtenção de dados reprodutíveis. A capacidade de discriminar os efeitos das variações de formulação e flexibilidade para permitir ampla variedade de condições experimentais foram os principais itens citados.

O tipo de construção do aparelho de cedência afeta os resultados do teste de dissolução em função de uma série de fatores: geometria e estrutura do mesmo, tipo e intensidade da agitação e composição/volume do líquido de dissolução. Esses fatores influenciam a velocidade de abrasão da forma sólida intacta sobre as partículas desintegradas, a homogeneidade do líquido de dissolução e finalmente a reprodutibilidade do método (LODI, 1984; ABDU, 1985).

Comparado com os métodos oficiais da Farmacopéia Americana (pás e cesta), o método da célula de fluxo (não oficial) apresenta vantagens. Em função de não utilizar mecanismo de agitação interno a forma farmacêutica é continuamente exposta a um fluxo laminar não turbulento e homogêneo que pode ser precisamente controlado. Como há renovação contínua do líquido de dissolução (condição sink), o aparelho é adequado para produtos que contenham substâncias ativas com escassa solubilidade. Para este tipo de fármaco o limite de 1000 ml de volume dos testes oficiais torna-se crítico. Finalmente, alterações no líquido de dissolução (pH por exemplo) podem ser realizadas com facilidade durante o teste. Por outro lado, apresenta como desvantagens a tendência de obstrução do filtro e variações nos resultados obtidos como decorrência do tipo de bomba utilizada (MOLLER, 1983; ABDU, 1985).

As desvantagens dos métodos oficiais são relacionados a sua forma: pouca flexibilidade de variações experimentais e perda de homogeneidade do líquido de dissolução devido ao grande volume. Por outro lado, este mesmo volume

é pequeno ao considerar-se substâncias com solubilidade limitada (MÖLLER, 1983).

Para várias formas farmacêuticas contendo diferentes substâncias, a Farmacopéia Americana 21ª edição inclui na monografia o teste de dissolução. Para o caso de comprimidos de HCTZ especifica a liberação de no mínimo 60% da quantidade nominal do fármaco em 30 minutos.

Mc GILVERAY e col. (1973) avaliaram comprimidos de HCTZ produzidos por 39 empresas canadenses. A cedência "in vitro" foi determinada utilizando o aparelho oficial da Farmacopéia Americana e a biodisponibilidade, através da medida de excreção urinária. Pequena correlação foi encontrada entre esses dois parâmetros. No mesmo trabalho foi demonstrado que a quantidade de HCTZ liberada, para algumas formulações, diminuiu com o tempo de armazenamento dos comprimidos. Neste ponto cabe salientar que a HCTZ (no estado sólido) é considerada uma substância quimicamente estável. Foi demonstrado que a mesma, em temperatura ambiente, mantém-se estável por um período de cinco anos (DEPPELER, 1981).

MEYER e col. (1975) avaliaram quatorze formulações de HCTZ disponíveis no mercado americano. Também não foi evidenciada correlação entre a determinação realizada "in vitro" com a "in vivo".

É relevante reiterar a afirmação que mesmo na ausência de correlação "in vivo"/"in vitro", os dados referentes ao teste de dissolução são adequados no sentido de controlar as variáveis de formulação e produção e devem

constituir-se valioso indicador para uniformidade de produção de formas farmacêuticas sólidas (BAUN & WALKER, 1969; TINGSTAD, 1978; DOELKER e col., 1981; CARLI e col., 1982; AUGSBURGER e col., 1983; LODI, 1984).

AUGSBURGER e col. (1983) realizaram um levantamento do perfil de dissolução de comprimidos do comércio americano contendo HCTZ utilizando várias metodologias e em função dos resultados, propuseram padrão de especificação para o ensaio de dissolução: não menos que 80% da substância deve ser liberada em 60 minutos, utilizando o método das pás da Farmacopéia Americana.

O efeito do meio de dissolução sobre a desintegração e dissolução de comprimidos de HCTZ foi determinado por ALAM & PARROT (1971) que investigaram a influência da adição de polissorbato 80 ao meio. Foi concluído que a adição deste tensioativo não altera o tempo de desintegração e dissolução dos comprimidos e que não houve correlação entre os mesmos.

É amplamente relatado na literatura que os adjuvantes utilizados numa formulação podem afetar significativamente a cedência da substância ativa (MUNZEL, 1971; CARVALHO, 1976; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983; ROCHAT e VERRAIN, 1983). Determinante também no sentido de influenciar o perfil da liberação "in vitro" e a biodisponibilidade de uma substância é a forma farmacêutica selecionada (BLANCHARD, 1978; AIACHE e col., 1983; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983).

A maioria dos medicamentos encontra-se sob formas farmacêuticas sólidas (NEWTON e col., 1971; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983). Entre elas estão incluídas as cápsulas de gelatina dura que podem ser definidas como formas farmacêuticas constituídas por invólucros ocos de gelatina de formato cilíndrico e dimensões variadas, que contém o complexo farmacêutico (VOIGT & BORNSCHEIN, 1982).

As cápsulas de gelatina dura apresentam uma série de vantagens: conferem boa proteção ao fármaco; possuem excelentes características organolépticas; possibilitam uma fácil identificação pelo paciente através da utilização de cores variadas; apresentam relativamente poucos problemas de formulação, pois requerem um reduzido número de adjuvantes e apresentam boa biodisponibilidade da substância ativa se comparadas a outras formas farmacêuticas sólidas (FAHRIG & HOFER, 1983).

O Catálogo Brasileiro de Produtos Farmacêuticos (BRASIL, 1984) relaciona oitenta e um medicamentos contendo HCTZ (em associação ou não). Destes, setenta e nove encontram-se sob forma de comprimidos, um como comprimido revestido e um como drágea. No Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 1989) constam dois produtos com esta substância ativa sob forma de comprimidos na dose de 50 mg. No Physicians Desk Reference (PHYSICIANS, 1979) encontram-se relatadas três formulações de cápsulas de gelatina dura contendo este fármaco em associação (hidralazina ou propranolol).

A maioria dos trabalhos referentes a tecnologia de formas farmacêuticas contendo HCTZ refere-se ao estudo da influência dos adjuvantes sobre as características tecnológicas da forma farmacêutica em questão.

Em função de sua baixa hidrossolubilidade, a HCTZ é considerada substância modelo para avaliação da eficácia de desintegrantes em formas sólidas (GORMAN e col., 1982). Desta forma, são freqüentes os trabalhos que utilizam a HCTZ com esta finalidade.

METHA & AUGSBURGER (1981) estudaram formulações de cápsulas de gelatina dura contendo HCTZ, celulose microcristalina ou lactose como material de enchimento e estearato de magnésio como lubrificante, sendo avaliada a cedência "in vitro". Foi concluído que a utilização de celulose microcristalina como material de enchimento associada ao estearato de magnésio (em porcentagens mais elevadas que as usuais) é adequada.

Sob este mesmo enfoque foram avaliados os efeitos de desintegrantes sobre a dissolução de cápsulas de gelatina dura contendo HCTZ 4%, sendo verificado um aumento significativo da cedência quando da utilização de derivados da celulose (BOTZOLAKIS e col., 1982).

HENNING & SCHUBERT (1987) compararam três formulações diferentes de comprimidos de HCTZ. O PVP-Cl demonstrou ser o desintegrante mais efetivo e o amido, o pior, no que diz respeito às características tecnológicas dos comprimidos.

A ação desintegrante da croscarmelose tipo A e croscarmelose tipo B foi comparada com a do amido utilizando comprimidos de HCTZ em formulações com celulose microcristalina como material de enchimento. Os resultados demonstraram evidente superioridade dos dois tipos de croscarmelose sobre o amido (GORMAN e col., 1982).

Foi igualmente verificada a influência dos adjuvantes sobre a cedência "in vitro" e a biodisponibilidade de "pellets" de HCTZ com celulose microcristalina ou mistura de celulose microcristalina/carboximetilcelulose como matriz. A cedência "in vitro" e a biodisponibilidade dos "pellets" foram inferiores às de formulações convencionais de comprimidos (HERMAN e col., 1987).

EL-BANNA e col. (1980) investigaram a possibilidade de aumentar a velocidade de dissolução da HCTZ através de co-precipitação com uréia. A escolha da uréia foi baseada nas suas propriedades diurética e antisséptica ao lado de sua aplicação em sistemas de dispersões sólidas. Foi demonstrado um aumento da dissolução "in vitro" da HCTZ.

BLOCH e col. (1982) observaram que a HCTZ em dispersão sólida com xilitol apresentou liberação mais rápida do que a substância micronizada, devida a uma interação através de forças de London entre o fármaco e o adjuvante.

A utilização de dispersões sólidas ternárias e sistemas de deposição de solvente para aumentar a velocidade de dissolução da HCTZ foi investigada por PANDIT & KHAKUREL (1984). Comprimidos preparados utilizando esses materiais apresentaram biodisponibilidade superior a compri-

dos do mercado. Foi observada correlação linear entre os dados obtidos "in vivo" e "in vitro" para alguns produtos.

É restrito o número de publicações referentes a otimização de formulações de HCTZ na sua dose terapêutica (25 - 100mg). SAKR & SIDHOM (1988) realizaram estudo no qual foram produzidos por compressão direta, comprimidos utilizando mistura de celulose microcristalina e fosfato de cálcio dibásico. A efetividade da carboximetilcelulose "cross-linked" foi comparada com a do amido. O derivado da celulose demonstrou ação desintegrante superior.

SHAH e col. (1981) estudaram cinco diferentes formulações de cápsulas de gelatina contendo 50mg de HCTZ preparadas utilizando-se os seguintes diluentes: amido de milho, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina e carboximetilamido sódico. Das comparações dos perfis de cedência "in vitro" foram observadas diferenças significativas, sendo que a lactose demonstrou ser o adjuvante mais adequado e o carboximetilamido sódico, o menos.

Também as condições do equipamento durante a produção de formas farmacêuticas constituem aspectos importantes na otimização de formulações. SHAH e col. (1987) investigaram as implicações das variáveis de operação de encapsuladora automática do tipo disco-dosador sobre a liberação "in vitro", utilizando a HCTZ como modelo de substância hidrofóbica.

A interferência dos adjuvantes sobre a cedência da substância medicamentosa é decorrente de implicações físico-químicas a eles relacionadas, como tendências de parti-

ção, absorção, formação de complexos, interações e influências sobre as propriedades de dissolução (CARVALHO, 1976; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983).

Especificamente no que diz respeito às formas sólidas, os mecanismos de interferência podem traduzir-se em modificações das características de molhabilidade (umectabilidade), dispersibilidade ou de solubilidade da substância ativa (CARVALHO, 1976; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983). Modificações destas características são extremamente úteis no caso de substâncias com propriedades hidrofóbicas (POPE & WILKINSON, 1986), como é o caso da HCTZ.

As metodologias disponíveis para aumentar a velocidade de liberação de substâncias ativas são bem documentadas (AIACHE e col., 1983; DANIEL e col., 1989). Incluem a redução do tamanho de partícula, formação de polimorfos, sais ou complexos da substância ativa e principalmente a incorporação de adjuvantes de características hidrofílicas.

A categoria de adjuvantes mais importante nesse sentido são os tensioativos e sua utilização é corrente (ELWORTHY & LIPSCOMB, 1968; BLANCHARD, 1978; CASCIOLI & PETRANGELI, 1978; CARVALHO, 1976; SCHOTT e col., 1982; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983; CHOWDARY & RAVI KUMAR, 1984; POPE & WILKINSON, 1986; DANIEL e col., 1989). Entre eles são especialmente importantes os do tipo não-iônico, que apresentem elevados valores de EHL (Equilíbrio Hidrofilo-lipófilo) (CARVALHO, 1976), como por exemplo os polissorbatos (DANIEL e col., 1989).

O efeito dos agentes tensioativos é complexo e de difícil interpretação em função da multiplicidade de ações que estas substâncias podem apresentar, entre as quais destacam-se as seguintes como as mais importantes (BLANCHARD, 1978; SCHOTT e col., 1982; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983):

- **ação umectante:** devido a uma diminuição da tensão superficial, há uma modificação da superfície hidrofóbica de substâncias pouco solúveis, com conseqüente substituição de interface sólido/ar por uma sólido/líquido. Ocorre quando o tensioativo é utilizado em concentrações inferiores a concentração micelar crítica (cmc);
- **ação solubilizante:** pode ser considerada como uma ação dispersante levada a seu nível máximo e, ocorre quando o tensioativo é utilizado em concentrações superiores a concentração micelar crítica (cmc). Há um aumento da concentração de soluto no solvente devido a má incorporação nas micelas do agente tensioativo.

Conforme referido anteriormente, na formulação de cápsulas de gelatina dura, é necessário um número reduzido de adjuvantes, o que se constitui uma vantagem (AIACHE e col., 1983). Na maioria das vezes são requeridas somente duas classes de adjuvantes: materiais e de enchimento e reguladores de fluxo para contornar os problemas de obtenção desta forma farmacêutica (CHEMTOB & MATHIEU, 1989).

As substâncias utilizadas como materiais de enchimento devem ser selecionadas levando-se em consideração dois fatores: a quantidade e solubilidade da substância

ativa. É preferível a utilização de diluentes solúveis ou hidrofílicos quando o fármaco apresentar características hidrofóbicas (CHEMTOB & MATHIEU, 1989). Sabe-se que a solubilidade do material de enchimento pode afetar a liberação da substância ativa (JONES, 1974; STEWART e col., 1979; CHEMTOB & MATHIEU, 1989). Os principais materiais de enchimento são: os açúcares (lactose, sacarose); os amidos e os derivados da celulose (celulose microcristalina) (VOIGT & BORNSCHEIN, 1982).

Os reguladores de fluxo desempenham papel fundamental, uma vez que a maioria das substâncias ativas e adjuvantes apresentam fluidez inadequada (CHEMTOB & MATHIEU, 1989).

Problemas de mau fluxo de uma mistura de pós (complexo farmacêutico) podem significar falta de uniformidade de conteúdo da forma farmacêutica resultante (HERZFELDT & SCHERER, 1987).

O comportamento de fluxo de uma mistura de pós é resultante da contraposição das forças de fluxo e forças coersivas. As forças de fluxo podem ser descritas pela equação (1):

$$F = S \cdot V_p \cdot g \quad (1)$$

Onde: F = forças de fluxo (N)

S = densidade ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$)

V_p = volume de partícula (m^3)

g = aceleração da gravidade ($\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$)

Na prática, é significativa a dimensão particular expressa como volume de partícula, sendo válidas as seguintes relações:

- pós com diâmetro médio $> 300 \mu\text{m}$ apresentam fluxo livre;
- pós com diâmetro médio entre 50 e $300 \mu\text{m}$ apresentam efeitos inibitórios de fluxo;
- pós com diâmetro médio $< 50 \mu\text{m}$ não apresentam capacidade de fluxo devido a fortes forças coersivas.

Este fenômeno ocorre com partículas de pequeno diâmetro devido a grande área superficial que origina forças eletrostáticas fortes como resultado do processamento e/ou em função de fenômeno de aglomeração (LIEBERMAN & LACHMAN, 1989).

O estearato de magnésio é o regulador de fluxo mais eficiente utilizado na formulação de cápsulas e comprimidos (HARDING e col., 1989). Apresenta a desvantagem de ser altamente hidrofóbico o que pode contribuir para uma redução da cedência de substâncias ativas (MURA e col., 1984). Também encontra utilização o dióxido de silício coloidal que apresenta a vantagem de ter características hidrofílicas (ITO e col., 1969; HERZFELDT & SCHERER, 1987; CHEMTOB & MATHIEU, 1989).

O índice de compressibilidade é também importante parâmetro que apresenta relação direta com as capacidades de fluxo dos pós. É calculado a partir dos valores das densidades bruta e de compactação (LIEBERMAN & LACHMAN, 1990. Foi estabelecida a seguinte relação entre índice de compressibilidade e fluxo (Tabela 1) (JONES, 1977):

TABELA 1 - Relação entre índice de compressibilidade e fluxo.

COMPRESSIBILIDADE (%)	FLUXO
5 - 15	excelente
12 - 16	bom
18 - 21	razoável
23 - 35	pequeno
33 - 38	muito pequeno
> 40	extremamente pequeno

As características de fluxo também podem ser representadas pelo ângulo de repouso (GOLD e col., 1968; CARSTENSEN & CHAN, 1977; KURIHARA & ICHIKAWA, 1978; SZEWZAK e col., 1983-4; LIEBERMAN e col., 1989). Vários são os métodos disponíveis para sua determinação (PAHTIRANA & GUPTA, 1976; SZEWZAK e col., 1983-4; HERZFELDT & SCHERER, 1987; LIEBERMAN e col., 1989) e, dependente deste, diferente será o valor medido (LIEBERMAN e col., 1989)

PIPEL (LIEBERMAN e col. 1989) e PAHTIRANA & GUPTA (1976) descreveram métodos baseados na formação de um cone do material particulado livre de distorções, devido ao impacto durante a queda das partículas.

O planejamento ou delineamento fatorial é um método racional para o estudo e avaliação objetiva dos fatores que apresentam alguma influência sobre a qualidade de um produto. Permite a realização experimental de pesqui-

sas destinadas a otimizar formulações, como no caso da seleção e adequação de adjuvantes (VOIGT & BORNSCHEIN, 1982).

Diferentemente das normas experimentais básicas, nas quais cada série de experimentos pode ter apenas uma variável, no planejamento fatorial pode-se obter uma investigação mais efetiva e reduzir-se o número de experimentos necessários, como também conhecer os efeitos mútuos (interações) que podem ter lugar entre os fatores considerados. Para o planejamento fatorial 2^n são importantes as seguintes definições (LIST & SCHIMIDT, 1984; STANIFORTH e col., 1989):

Fator: toda grandeza que exerça influência sobre o valor de utilidade do produto. A escolha dos fatores é consequência dos objetivos experimentais podendo ser quantitativo ou qualitativo;

Nível: descreve a ordenação dos fatores qualitativos ou quantitativos em dois patamares. O nível superior, representado pelo símbolo (+), e o inferior, pelo símbolo (-). Esta ordenação pode ser feita nos fatores quantitativos, através da grandeza de seus valores, ou nos fatores qualitativos, de modo arbitrário;

Efeito: é a repercussão da influência de um fator sobre o valor de utilidade do produto;

Interação: ação conjunta de dois ou mais fatores.

O planejamento fatorial é bastante adequado para as etapas iniciais de formulação de produtos, especialmente para seleção de adjuvantes (LEUNBERGER & BECHER, 1975).

Este tipo de delineamento experimental foi desenvolvido inicialmente por YATES & HALE (1939) para aplicação em experimentos agronômicos. Atualmente tem encontrado, com algumas modificações, aplicações na área farmacêutica (NEWTON e col., 1971; NEWTON & RAZZO, 1974, 1975 e 1977; MALINOWSKI & SMITH, 1975; BOLTON, 1983; SANDERSON e col., 1984; MELLO, 1989) com os seguintes propósitos (LEUNBERGER & BECKER, 1975):

- **quantitativo:** determinações da proporção ótima de adjuvantes de uma formulação qualitativamente conhecida;

- **qualitativo:** para seleção de adjuvantes adequados de uma formulação quantitativamente conhecida.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. MATERIAIS.

2.1.1. Aparelhos/Equipamentos.

- Agitador mecânico KOTTERMANN - tipo 410;
- Aparelho de célula de fluxo DESAGA 147060 com acessório de movimento vertical 147065, bomba peristáltica multiuso DESAGA STA 131900 e termostato com agitador;
- Aparelho para determinação da dureza de comprimidos SCHLEUNIGER;
- Desintegrador ÉTICA de agitação mecânica pendular, 30 movimentos por minuto;
- Encapsuladora manual APONORM para 60 cápsulas nº 2;
- Espectrofotômetro VDC 2500;
- Estufa de ar circulante MEMERT TV 60uL;
- Estufa HERAEUS tipo RVT 360;
- Friabilômetro J. ENGELSMANN;;
- Higrômetro de cabelo;
- Microscópio ótico JENA com ocular calibrável;
- Microscópio de ponto de fusão segundo KOFLER;
- Motor J.ENGELSMANN - tipo JEL-70;
- Potenciômetro KNIK - tipo 520;
- Volúmetro de compactação J.ENGELSMANN.

2.1.2. Matérias-primas.

- Celulose microcristalina (MICROCEL^R) - Trinca;
- Comprimidos do mercado nacional contendo hidrocloreotiazida - (DRENOL^R - Searle - Lote 8903067 - Data fabricação: 03/90 - Válido até 02/94);
- Dióxido de silício altamente disperso (AEROSIL 200^R - Degussa);
- Estearato de magnésio - Fornecido pela firma Delaware;
- Hidrocloreotiazida - Fornecido pela firma Biolab;
- Lactose - Fornecida pela firma Delaware;
- Polissorbato 20 - Fornecido pela firma Delaware;
- Polissorbato 80 - Fornecido pela firma Delaware.

As matérias-primas foram utilizadas sem tratamento prévio.

2.1.3. Reagentes.

Todos os reagentes utilizados possuem grau de pureza pró-análise.

- Acetona
- Ácido clorídrico
- Ácido nítrico
- Ácido sulfúrico
- Carbonato de potássio
- Cloreto de sódio
- Etanol
- Fenolftaleína

- Fosfato de sódio
- Hidróxido de amônio
- Hidróxido de sódio
- Iodeto de potássio
- Iodo metálico
- Nitrito de sódio
- Oxalato de N-(-1-naftil)N'- dietanolamina
- Sulfato cúprico
- Tampão fosfato pH 7,0
- Vermelho de metila

2.2. CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS.

2.2.1 Hidroclorotiazida (HCTZ).

2.2.1.1. Identificação.

2.2.1.1.1. Espectroscopia no ultravioleta.

A determinação foi realizada por comparação com amostra autêntica de HCTZ em ácido clorídrico 1%, na concentração de 10 µg/ml.

2.2.1.1.2. Ponto de fusão.

Foi avaliado em aparelho para determinação do ponto de fusão segundo KOFER, previamente calibrado com fenolftaleína.

2.2.1.2. Pureza: pesquisa de aminas primárias aromáticas.

A determinação foi realizada segundo técnica descrita na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.1.3. Determinação da perda por dessecação.

Foi executada de acordo com técnica contida na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.1.4. Doseamento.

2.2.1.4.1. Preparação da curva padrão.

Foram pesados 50,0 mg de HCTZ padrão (em triplicata), transferindo-se para balão volumétrico de 50 ml com auxílio de 30,0 ml de água destilada. As suspensões foram aquecidas em banho-maria por 15 minutos. Após resfriamento até temperatura ambiente os volumes foram completados com água. A partir destas soluções-mãe, foram preparadas diluições contendo 4, 10, 15 e 20 $\mu\text{g/ml}$ de HCTZ. As absorvâncias foram determinadas em espectrofotômetro a 270 nm, utilizando-se água como branco.

2.2.1.4.2. Preparação da amostra.

Utilizou-se a mesma metodologia descrita para a

curva padrão preparando-se, em triplicata, a partir da solução-mãe, diluições correspondentes a 10 μ g/ml.

2.2.1.5. Determinação das densidades bruta e de compactação (VOIGT & BORNSCHEIN, 1982).

Foram pesados 50g de HCTZ e transferidos cuidadosamente para proveta de 100ml para determinação da densidade bruta, através da medida do volume ocupado pelo pó.

A densidade de compactação foi determinada em triplicata com auxílio de volúmetro de compactação (Figura 2). O pó contido na proveta do aparelho foi submetido a 1250 quedas segundo a norma DIN 53194. O ensaio foi repetido até que a diferença entre duas leituras subseqüentes fosse inferior a 2 ml.

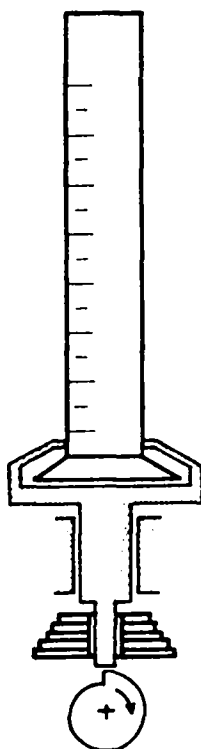


FIGURA 2 - Volúmetro de compactação.

2.2.1.6. Análise granulométrica (LIEBERMAN e col. 1989).

Foi realizada através da medição do diâmetro de 300 partículas em microscópio ótico, ocular com nônio graduado através de escala de 1mm com 100 divisões, utilizando suspensão aquosa, previamente homogeneizada, contendo cerca de 50 mg/ml de HCTZ.

2.2.1.7. Determinação do ângulo de repouso (PARTHIRANA & GUPTA, 1976).

Foi determinado utilizando aparelho segundo PARTHIRANA modificado (Figura 3). Consiste de um cilindro de vidro móvel ajustado a uma base fixa, acoplado a um motor que, quando acionado, separa o cilindro da base pela ascensão do mesmo. Uma superfície vertical dotada de planilha foi utilizada para registro da sombra projetada pela incidência da fonte luminosa sobre o cone do pó formado após a elevação do cilindro contendo a amostra. Foram realizadas 10 determinações utilizando-se 40g de HCTZ. As medidas foram feitas diretamente no registro das sombras projetadas, segundo a equação (2).

$$\alpha = \frac{180 - \alpha'}{2} \quad (2)$$

Onde:

α = ângulo de repouso (°)

α' = ângulo da ápice do triângulo (°)

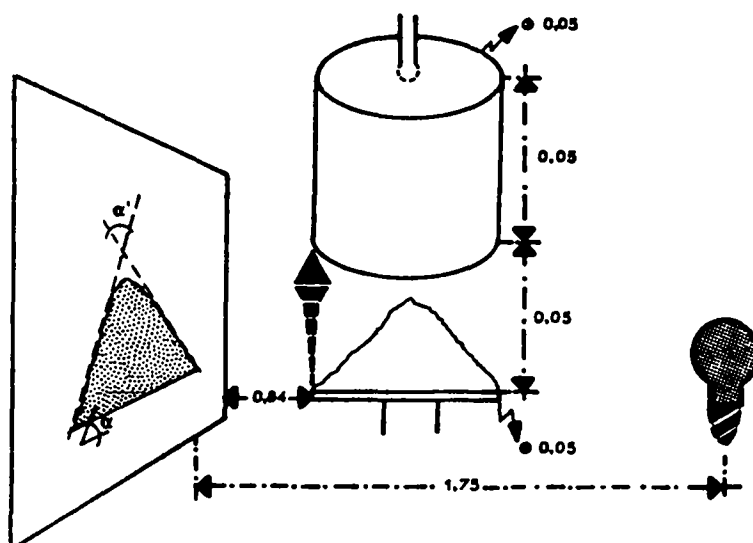


FIGURA 3 - Aparelho para determinação do ângulo de repouso (dimensões em m).

2.2.2. Lactose.

2.2.2.1. Identificação.

Foram realizados os testes de identificação A e B descritos na Farmacopéia Brasileira 3ª ed. (FARMACOPÉIA, 1977).

2.2.2.2. Determinação do pH.

O pH foi determinado conforme metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 20ª ed. (THE UNITED, 1980).

2.2.2.3. Ensaio de cor e limpidez da solução.

O ensaio foi conduzido utilizando-se técnica descrita na Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.2.4. Determinação da perda por dessecação.

Foi determinada utilizando-se metodologia descrita na Farmacopéia Americana 20ª ed. (THE UNITED, 1980).

2.2.2.5. Determinação das densidades bruta e de compactação.

Conforme descrita em 2.2.1.5., utilizando 50g de lactose.

2.2.2.6. Análise granulométrica.

Foi avaliada através da medição do diâmetro de 300 partículas, conforme descrito em 2.2.1.6., utilizando suspensão etanólica, previamente homogeneizada, contendo cerca de 50 mg/ml de lactose.

2.2.2.7. Determinação do ângulo de repouso.

Foram realizadas 10 determinações utilizando 40g de lactose conforme metodologia descrita em 2.2.1.7.

2.2.3. Celulose microcristalina.

2.2.3.1. Identificação.

Foi executado o teste 2 descrito na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.3.2. Determinação do pH.

A determinação foi realizada de acordo com metodologia descrita na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.3.3. Pureza: pesquisa de substâncias solúveis em água.

O ensaio foi conduzido de acordo com técnica citada na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.3.4. Determinação da perda por dessecação.

De acordo com metodologia descrita na Farmacopéia Japonesa 10ª ed. (THE PHARMACOPOEIA, 1982).

2.2.3.5. Determinação das densidades bruta e de compactação.

Utilizando 50g de celulose microcristalina, a determinação foi realizada conforme metodologia descrita em 2.2.1.5.

2.2.3.6. Análise granulométrica.

Foi executada conforme descrito em 2.2.1.6. utilizando suspensão aquosa previamente homogeneizada contendo 50 mg/ml.

2.2.3.7. Determinação do ângulo de repouso.

Foram realizadas 10 determinações conforme metodologia descrita em 2.2.1.7., empregando 50g de celulose microcristalina.

2.2.4. Estearato de magnésio.

2.2.4.1. Identificação.

Foi avaliada utilizando teste descrito na Farmacopéia Brasileira 3ª ed. (FARMACOPÉIA, 1977).

2.2.4.2. Determinação do pH.

Conforme metodologia descrita na Farmacopéia Britânica 13ª ed. (BRITISH, 1980).

2.2.4.3. Doseamento.

A quantificação foi realizada utilizando metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 20ª ed. (THE UNITED, 1980).

2.2.4.4. Determinação da perda por dessecação.

Conforme metodologia descrita na Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.4.5. Determinação das densidades bruta e de compactação.

Utilizando 50g de estearato de magnésio, as densidades foram determinadas de acordo com metodologia citada em 2.2.1.5.

2.2.4.6. Análise granulométrica.

Através de metodologia descrita em 2.2.1.6. utilizando suspensão etanólica de estearato de magnésio, previamente homogeneizada, numa concentração de cerca de 50mg/ml.

2.2.4.7. Determinação do ângulo de repouso.

Foram realizadas 10 determinações utilizando 20g de estearato de magnésio conforme técnica descrita em 2.2.1.7.

2.2.5. Dióxido de silício altamente disperso.

2.2.5.1. Identificação.

Foi realizada utilizando teste descrito na Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.5.2. Determinação do pH.

Conforme metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.5.3. Determinação das densidades bruta e de compactação.

As determinações foram executadas de acordo com metodologia descrita em 2.2.1.5., utilizando 12g de produto.

2.2.6.1. Identificação.

Foi realizada através do teste A descrito na Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.6.2. Determinação do índice de acidez.

Conforme metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.2.6.3. Determinação do índice de saponificação.

Foi realizada empregando metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 21ª ed. (THE UNITED, 1985).

2.3. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DE POLISSORBATO 20 E POLISSORBATO 80 SOBRE A HIDROSSOLUBILIDADE DA HCTZ A 37 ° C.

2.3.1. Tratamento da HCTZ com polissorbato 20 e polissorbato 80.

Triturou-se HCTZ juntamente com o equivalente a 1% (p/p) de polissorbato 20 ou polissorbato 80, respectivamente, em grãos de porcelana. A HCTZ não tratada foi submetida às mesmas condições. As 3 amostras foram acondicionadas em frascos de vidro âmbar.

2.3.2. Preparação das suspensões.

2.3.2.1. HCTZ não tratada (NT).

Foi pesado 0,400g de HCTZ e transferido com auxílio de 20,0ml de água para balão volumétrico de 50ml.

2.3.2.2. HCTZ tratada com polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80).

Conforme descrito em 2.3.2.1., pesando 0,0404g de HCTZ tratada com polissorbato 20 e com polissorbato 80, respectivamente.

2.3.3. Determinação da hidrossolubilidade.

Os balões volumétricos contendo as amostras NT, P20 e P80 foram acoplados a um eixo conectado a motor rotativo (24 min^{-1}). O conjunto foi mantido em estufa a $37^\circ\text{C} \pm 1 \text{ C}$. O ensaio, em duplicata, foi realizado 5 vezes para cada tempo, respectivamente 0,25; 1; 2 e 4 horas.

Após, as suspensões foram filtradas através de papel filtro comum (camada dupla). A partir destas soluções-mãe foram preparadas as diluições pipetando-se 1,0ml e transferindo-se para balões volumétricos de 100ml. Os volumes foram completados com água a temperatura ambiente. Foram medidas as absorvâncias a 270mm utilizando água como branco.

2.4. ELABORAÇÃO DOS COMPLEXOS FARMACÊUTICOS.

2.4.1. Projeto fatorial.

Foram planejadas e obtidas oito formulações de acordo com o seguinte esquema padrão para projeto fatorial 2^3 :

FATORES	NÍVEIS
A. Material de enchimento	+ lactose - celulose microcristalina
B. Regulador de fluxo	+ estearato de magnésio - dióxido de silício altamente disperso
C. Tensioativo	+ 1% (p/p) polissorbato 80 - sem tensioativo

TABELA 2. Combinações dos fatores para realização dos experimentos.

Experimento	Tratamento	Fator		
		A	B	C
7	(1)	-	-	-
3	a	+	-	-
6	b	-	+	-
8	ab	-	-	+
1	c	+	+	-
4	ac	+	-	+
5	bc	-	+	+
2	abc	+	+	+

A seqüência de realização dos experimentos foi feita por ordenação aleatória dos mesmos.

A avaliação dos efeitos dos fatores e das suas interações bi e trifatoriais foi feita através do método de YATES (1939) e após, foi realizada análise de variância.

As seguintes características foram utilizadas para a avaliação dos efeitos dos fatores:

- para os complexos farmacêuticos (CF): ângulo de repouso, densidades bruta e de compactação e índice de compressibilidade;
- para as cápsulas obtidas (F): área sob as curvas de cedência "in vitro" (ASC). As medidas foram realizados através de programa LOTUS 123, baseado no cálculo das áreas por aproximação trapezoidal.

2.4.2. Formulações.

As oito formulações foram preparadas através da mistura dos pós em gral e o tempo de mistura foi padronizado, em todos os casos, em 15 minutos. As quantidades de adjuvantes requeridos para cada formulação foram determinadas em função da densidade dos pós e consequentes volumes necessários para o enchimento dos invólucros.

TABELA 3. Composição quali e quantitativa (mg) das formulações.

COMPOSIÇÃO (mg)	FORMULAÇÃO							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
HCTZ	50,0	-	50,0	-	-	50,0	50,0	-
HCTZ/P80	-	50,5	-	50,5	50,5	-	-	50,5
LACTOSE	232,8	220,8	212,8	193,8	-	-	-	-
CELULOSE								
MICROCRIS-								
TALINA	-	-	-	-	117,0	146,0	125,5	121,4
ESTEARATO DE								
MAGNÉSIO	2,8	2,7	-	-	1,7	2,0	-	-
DIÓXIDO DE								
SILÍCIO	-	-	2,6	2,5	-	-	1,8	1,7
TOTAL	285,6	274,0	265,4	246,8	169,2	198,0	177,3	173,6

2.4.3. Determinação das características farmacêuticas.

2.4.3.1. Determinação da homogeneidade de conteúdo.

2.4.3.1.1. Preparação da curva padrão.

Foram pesados 50,0 mg de HCTZ padrão em triplicata, transferindo-se para balão volumétrico de 100 ml com auxílio de 25 ml de hidróxido de sódio 0,1N. Os volumes foram completados e diluições contendo 5, 10 e 15 $\mu\text{g/ml}$ de HCTZ foram preparadas. As absorvâncias foram medidas a 273 nm, utilizando-se hidróxido de sódio 0,1N como branco.

2.4.3.1.2. Doseamento da HCTZ nos complexos farmacêuticos. (CF).

Foram pesadas 3 amostras de cada formulação, quantificando-se conforme técnica descrita no item 2.4.3.1.1., considerando-se a alíquota do complexo farmacêutico correspondente a 50,0 mg de HCTZ.

2.4.4. Determinação das características tecnológicas.

2.4.4.1. Determinação das densidades bruta e de compactação.

Foram determinadas utilizando-se metodologia descrita em 2.2.1.5., com 50g do complexo farmacêutico.

2.4.4.2. Determinação do ângulo de repouso.

Foi avaliado conforme descrito em 2.2.1.7. com 50g do complexo farmacêutico.

2.4.4.3. Determinação do índice de compressibilidade.

Foi calculado utilizando os dados obtidos em 2.4.4.1., segundo a equação (3).

$$IC = \frac{dc - db}{dc} \times 100 \quad (3)$$

Onde:

IC = índice de compressibilidade

db = densidade bruta (g/ml)

dc = densidade de compactação (g/ml)

2.5. ENCAPSULAMENTO.

2.5.1. Procedimento.

O enchimento das cápsulas de gelatina dura número 2 foi realizado utilizando encapsuladora manual (Figura 4). Foram preparadas 200 cápsulas de cada formulação. O enchimento foi baseado no volume ocupado pelos complexos farmacêuticos, empregando como instrumento de medida uma proveta. Após enchimento as preparações foram acondicionadas em frascos de vidro âmbar com tampa.

2.5.2. Determinação das características farmacêuticas.

2.5.2.1. Determinação do peso médio (FARMACOPÉIA, 1988).

Foi determinado pesando-se 20 cápsulas individualmente e calculando-se o valor médio e o desvio-padrão.

2.5.2.2. Determinação da uniformidade de conteúdo (THE UNITED, 1985).

Foram separadas aleatoriamente 30 unidades de cada

a formulação, ensaiando-se individualmente 10 cápsulas de acordo com a metodologia descrita em 2.4.3.1. Calculou-se o desvio-padrão relativo.

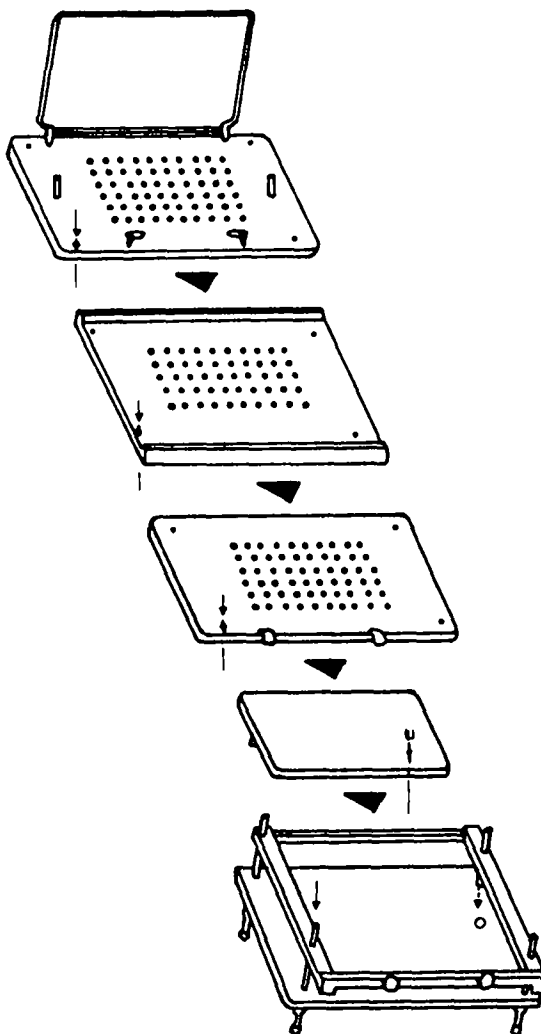


FIGURA 4 - Encapsuladora manual APONORM.

2.5.2.3. Determinação do tempo de desintegração (FARMACOPÉIA, 1988).

Foi determinado utilizando-se 6 cápsulas de cada formulação em água a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como líquido de desintegração.

2.5.2.4. Determinação da cedência "in vitro" (ABDOU, 1985).

Foi avaliada em aparelho de células de fluxo segundo DIBBERN (Figura 5), utilizando-se as seguintes condições:

- meio de dissolução: HCl 0,1N
- velocidade de fluxo: 5,0ml/minuto
- coleta de amostras: 15, 30, 45, 60, 90, 120 e 180 minutos
- número de amostras por formulação: 8
- temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ C}$

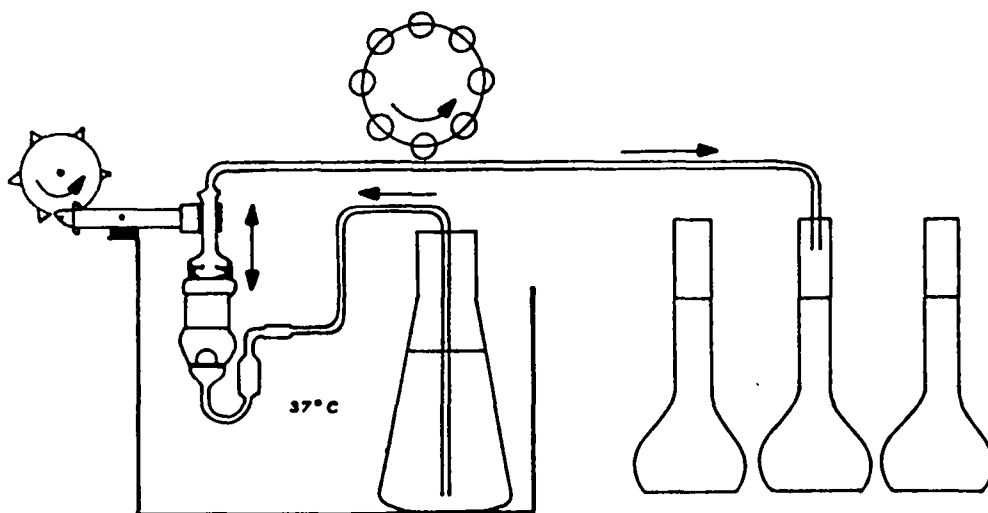


FIGURA 5 - Aparelho de célula de fluxo segundo DIBBERN.

A concentração da HCTZ liberada foi quantificada por espectroscopia no ultravioleta, com leituras das absorvâncias a 272nm, em HCl 0,1N. A curva-padrão de HCTZ em HCl 0,1N foi previamente determinada utilizando-se diluições contendo 1, 5, 10 e 15 μ g/ml de HCTZ.

2.6. AVALIAÇÃO COMPARATIVA DAS FORMULAÇÕES OBTIDAS COM COMPRIMIDOS DO MERCADO NACIONAL CONTENDO 50 mg DE HCTZ.

2.6.1. Determinação das características farmacêuticas.

2.6.1.1. Determinação do peso médio.

Foi determinado utilizando metodologia citada em 2.5.2.1.

2.6.1.2. Determinação da dureza.

Determinou-se a resistência a compressão radial utilizando 20 comprimidos.

2.6.1.3. Determinação da friabilidade.

Foi utilizada amostra de 20 comprimidos para a determinação em friabilômetro a 20 rotações por minuto por 5 minutos.

2.6.1.4. Doseamento da HCTZ nos comprimidos.

Conforme metodologia descrita em 2.4.3.1., utilizando-se dez comprimidos previamente triturados e pesando-se o correspondente a 50 mg de HCTZ.

2.6.1.5. Determinação do tempo de desintegração.

De acordo com item 2.5.2.3., utilizando 6 comprimidos.

2.6.1.6. Determinação da cedência "in vitro".

Foi determinada empregando metodologia descrita em 2.5.2.4.

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS-PRIMAS.

3.1.1. Hidroclorotiazida (HCTZ).

3.1.1.1. Características físico-químicas.

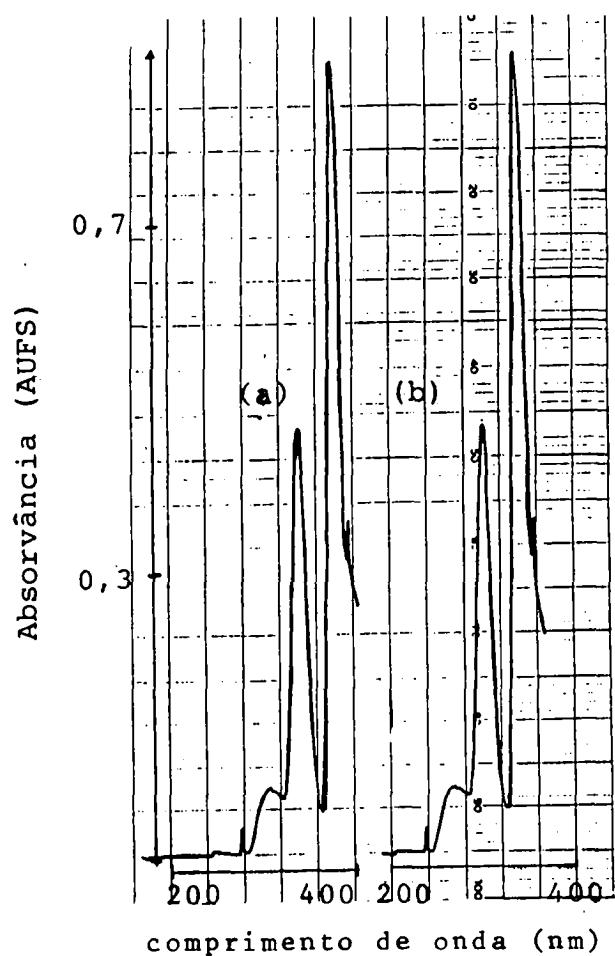


FIGURA 6 - Espectros no ultravioleta em HCl 1% da HCTZ matéria-prima (a) e padrão (b).

TABELA 4 - Determinações físico-químicas da HCTZ.

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Ponto de fusão	263-270 °C	263 °C
Pesquisa de aminas primárias aromáticas	0,100 (absorvância)*	0,032
Perda por dessecação	máximo 1%	0,90% ± 0,07
Doseamento	98 -101.5%	99,67% ± 0,20%

* Absorvância máxima a 525nm

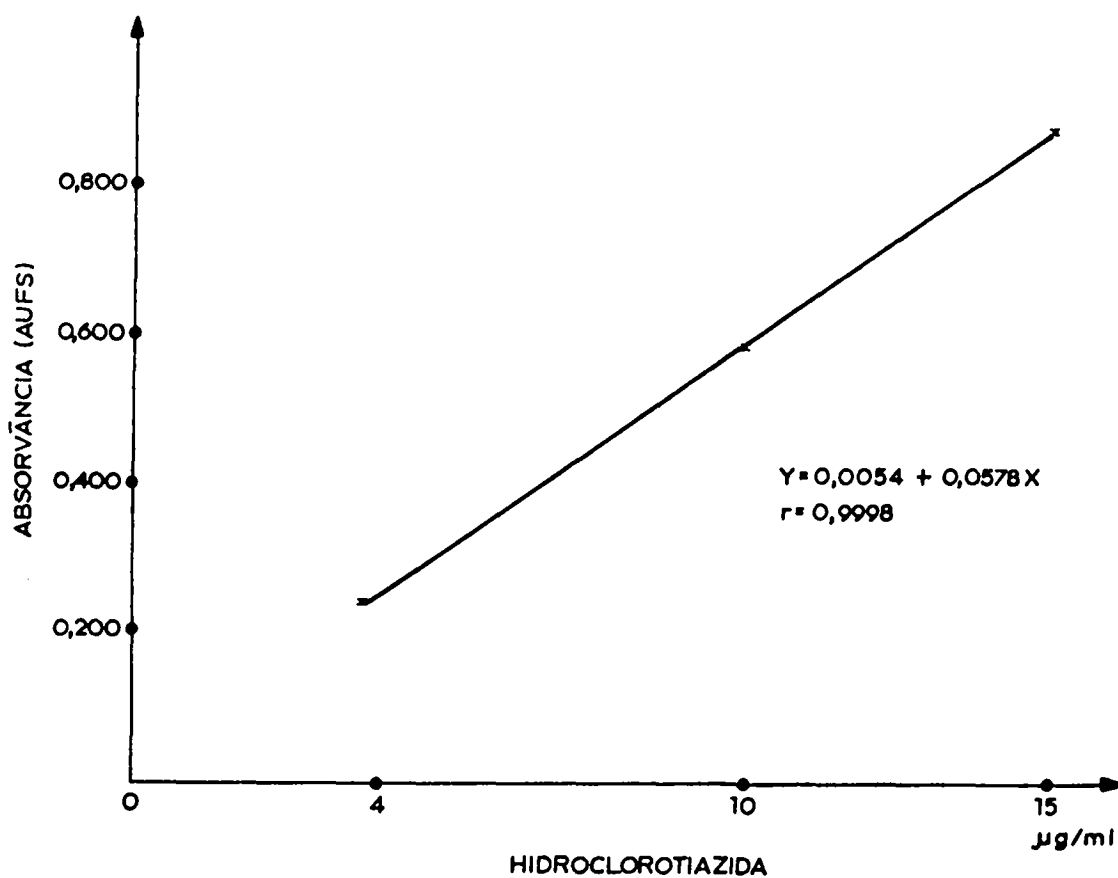


FIGURA 7 - Curva padrão da HCTZ em água a 270nm.

3.1.1.2. Características tecnológicas.

TABELA 5 - Determinações tecnológicas da HCTZ.

DETERMINAÇÕES	RESULTADO		
	(g/ml)	$\pm s$	CV%
Densidades bruta (db)	0,517	0,006	1,16
e de compactação (dc)	0,773	0,007	0,90
Ângulo de repouso (Å)	(°)		
	$\pm s$	CV%	
	61,70	2,81	4,55

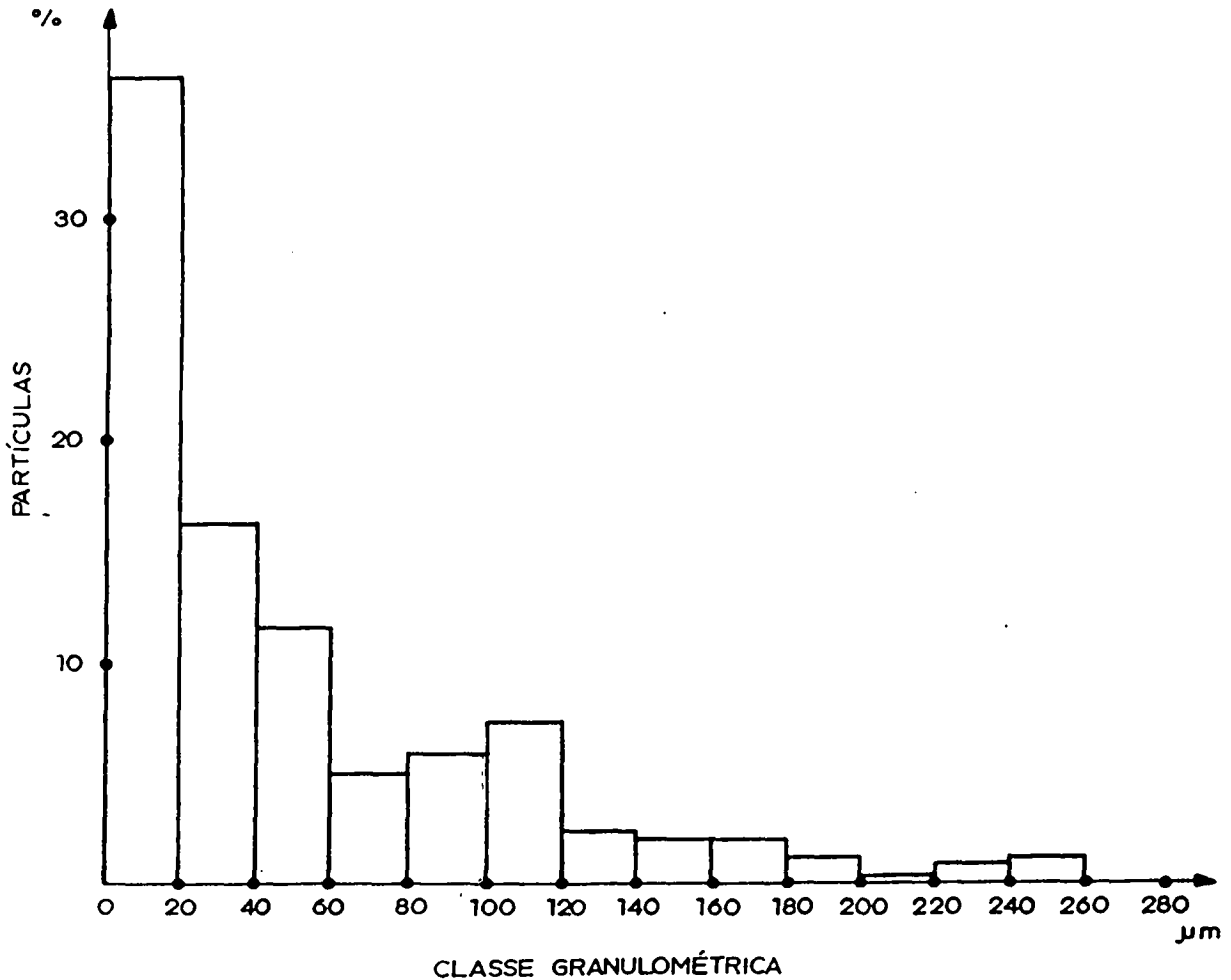


FIGURA 8 - Distribuição granulométrica da HCTZ.

3.1.2. Lactose.

3.1.2.1. Características físico-químicas.

TABELA 6 - Determinações físico-químicas da lactose.

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Testes de identificação	A ppt* vermelho	de acordo
	B cor vermelha	de acordo
pH	4,0 - 6,5	5,4 ± 0,05
Ensaio de cor e limpidez da solução	solução pouco corada e quase inodora	de acordo
Perda por dessecação	até 5,5%	0,11% ± 0,01%

ppt* - precipitado

3.1.2.2. Características tecnológicas.

TABELA 7 - Determinações tecnológicas da lactose.

DETERMINAÇÕES	RESULTADOS		
	(g/ml)	± s	CV%
Densidades bruta (db)	0,675	0,027	4,00
e de compactação (dc)	0,947	0,038	4,01
Ângulo de Repouso (Ã)	(°)	± s	CV%
	66,52	2,17	3,26

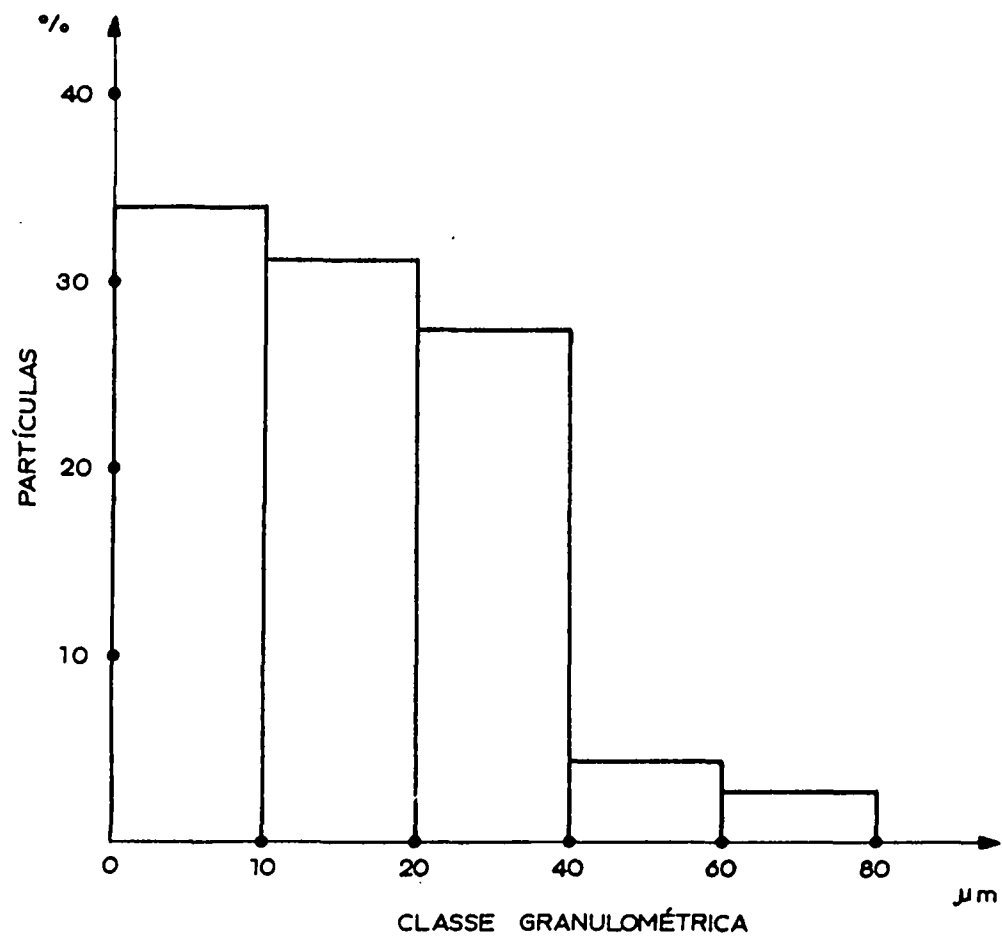


FIGURA 9 - Distribuição granulométrica da lactose.

3.1.3. Celulose microcristalina.

3.1.3.1. Características físico-químicas.

TABELA 8 - Determinações físico-químicas da celulose microcristalina.

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Teste de identificação	cor azul-púrpura	de acordo
pH	5,5 - 7,0	6,0 \pm 0,05
Pesquisa de substâncias solúveis em água	resíduo de até 4,00 mg	4,05 mg
Perda por dessecação	até 7,0%	6,76% \pm 0,47%

3.1.3.2. Características Tecnológicas.

TABELA 9 - Determinações tecnológicas da celulose microcristalina.

DETERMINAÇÕES	RESULTADOS		
	(g/ml)	\pm s	CV%
Densidades bruta (db)	0,391	0,037	9,46
e de compactação (dc)	0,535	0,050	9,34
Ângulo de repouso (Å)	(°)	\pm s	CV%
	62,01	3,92	6,32

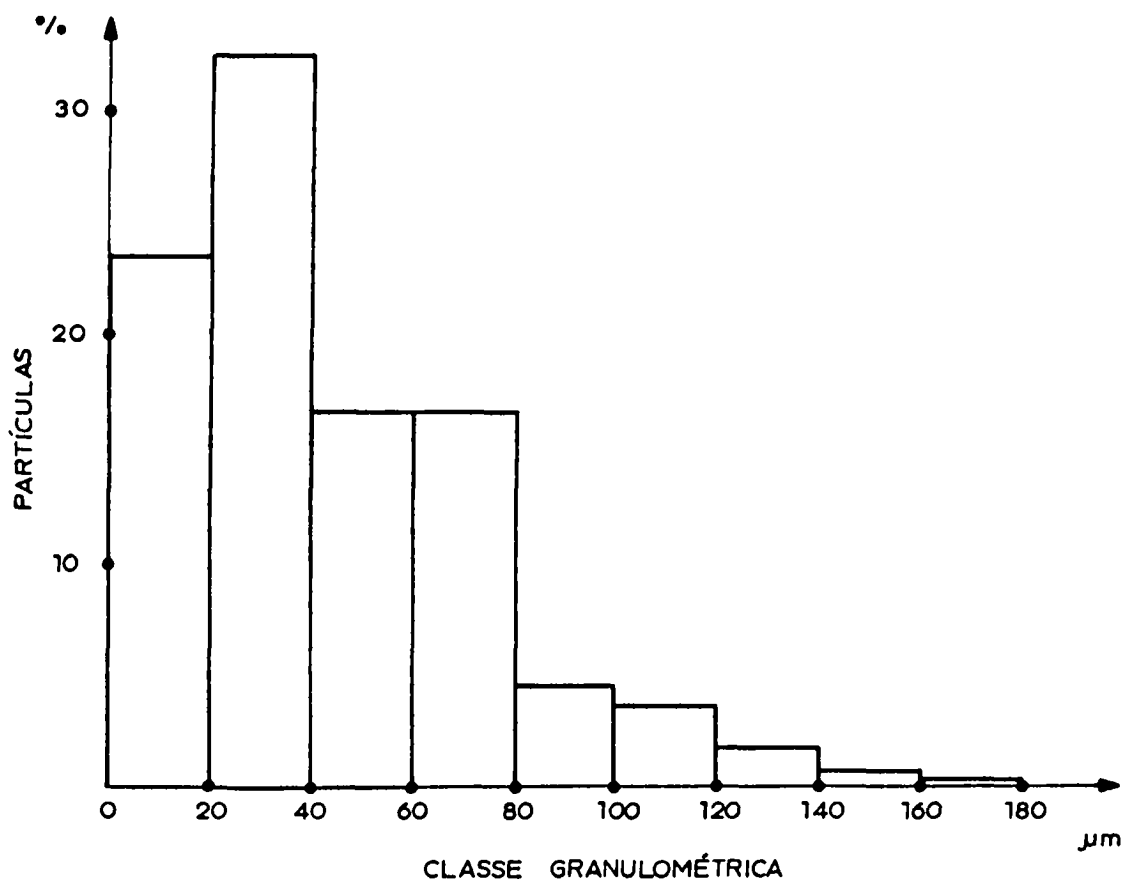


FIGURA 10 - Distribuição granulométrica da celulose micro cristalina.

3.1.4. Estearato de magnésio.

3.1.4.1. Características físico-químicas.

TABELA 10 - Determinações físico-químicas do estearato de magnésio.

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Testes de identificação	A precipitado branco	de acordo
	B ponto de solidificação do ácido esteárico: no mínimo 54°C	57°C
pH	6,2 - 7,4	6,4 ± 0,03
Doseamento	6,2 - 8,0% de MgO	6,84% ± 0,18%
Perda por dessecação	até 4,0%	1,04% ± 0,04%

3.1.4.2. Características tecnológicas.

TABELA 11 - Determinações tecnológicas do estearato de magnésio.

DETERMINAÇÕES	RESULTADOS		
	(g/ml)	± s	CV%
Densidades bruta (db)	0,467	0,004	0,86
e de compactação (dc)	0,659	0,001	0,15
	(°)	± s	CV%
Ângulo de repouso (Å)	62,26	4,99	8,01

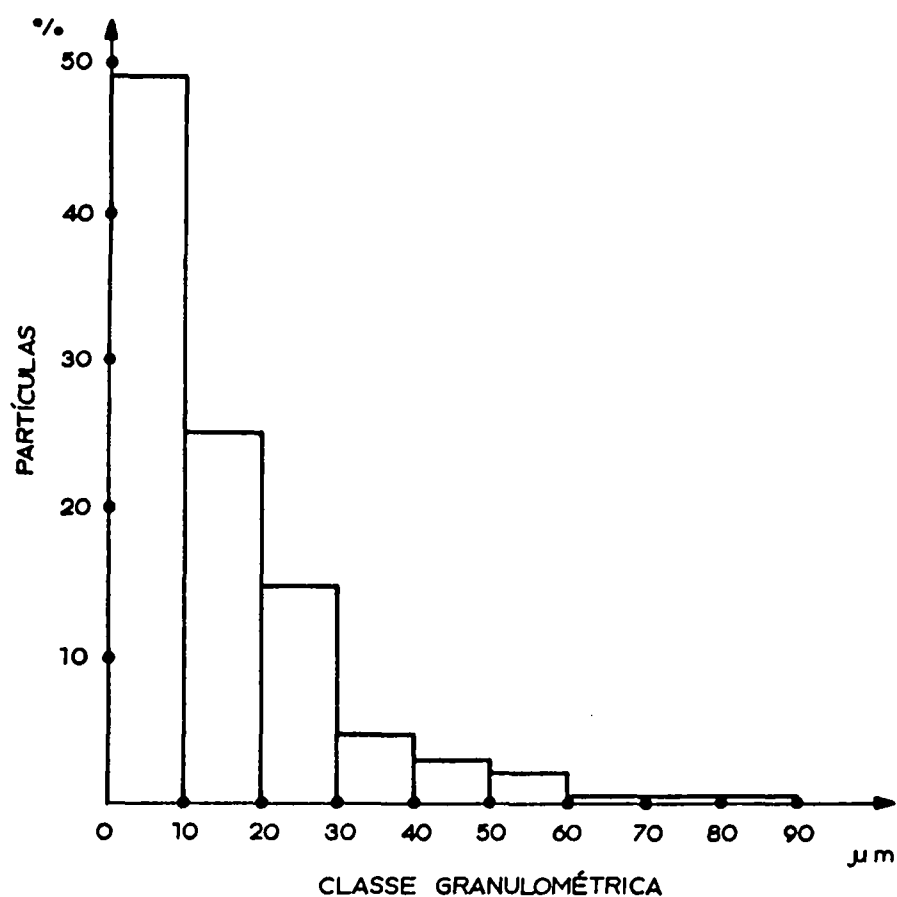


FIGURA 11 - Distribuição granulométrica do estearato de magnésio.

3.1.5. Dióxido de silício altamente disperso.

3.1.5.1. Características físico-químicas.

TABELA 12 - Determinações físico-químicas do dióxido de silício altamente disperso.

DETERMINAÇÃO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Teste de Identificação	cor amarela intensa	de acordo
pH	3,5 - 4,4	4,6 ± 0,12

3.1.5.2. Características tecnológicas.

TABELA 13 - Determinações tecnológicas do dióxido de silício altamente disperso.

DETERMINAÇÃO	RESULTADO		
	(g/ml)	± s	CV%
Densidades bruta (db)	0,047	0,001	2,13
e de compactação (dc)	0,054	0,0003	0,55

3.1.6. Polissorbato 20 e polissorbato 80.

3.1.6.1. Características físico-químicas.

TABELA 14 - Determinações físico-químicas do polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80).

DETERMINAÇÃO		ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Teste de identificação	P20	formação de solução opalescente	de acordo
	P80	formação de solução opalescente	de acordo
Índice de acidez	P20	máximo 2,2	0,6
	P80	máximo 2,2	0,1
Índice de saponificação	P20	40 - 50	43,65
	P80	45 - 65	46,05

3.2. ESTUDO DA INFLUÊNCIA DE POLISSORBATO 20 E POLISSORBATO 80 SOBRE A HIDROSOLUBILIDADE DA HCTZ A 37 ° C.

TABELA 15 - Influência de polissorbato 20 (P20) e polissorbato 80 (P80) sobre a hidrossolubilidade da HCTZ a 37°C.

AMOSTRAS	QUANTIDADE DE HCTZ DISSOLVIDA (mg/ml) \pm s (CV%)			
	TEMPO DE AGITAÇÃO (h)			
	0,25	1	2	4
HCTZ	0,9846 \pm 0,0102 (1,03)	1,0275 \pm 0,0148 (1,44)	1,0293 \pm 0,0241 (2,34)	1,0382 \pm 0,0159 (1,53)
HCTZ P80	1,0275 \pm 0,0102 (0,99) *	1,0953 \pm 0,0518 (0,52) *	1,1221 \pm 0,0089 (0,79) *	1,1221 \pm 0,0220 (1,96) *
HCTZ P20	0,9900 \pm 0,0107 (1,08) (NS)	1,0828 \pm 0,0625 (0,58) *	1,0882 \pm 0,0273 (2,51) *	1,0882 \pm 0,0262 (2,41) **

* significante 0,01

** significante 0,001

(NS) não significante

3.3. COMPLEXOS FARMACÊUTICOS.

3.3.1. Homogeneidade de conteúdo.

TABELA 16 - Homogeneidade de conteúdo dos complexos farmacêuticos (CF1 a CF8).

FORMULAÇÃO	CF1	CF2	CF3	CF4	CF5	CF6	CF7	CF8
%	98,29	100,47	100,90	99,39	97,15	99,22	101,81	101,43
$\pm s$	1,78	0,73	0,76	1,07	0,96	1,77	0,84	0,94
CV%	1,81	0,73	0,75	1,07	0,99	1,78	0,82	0,93

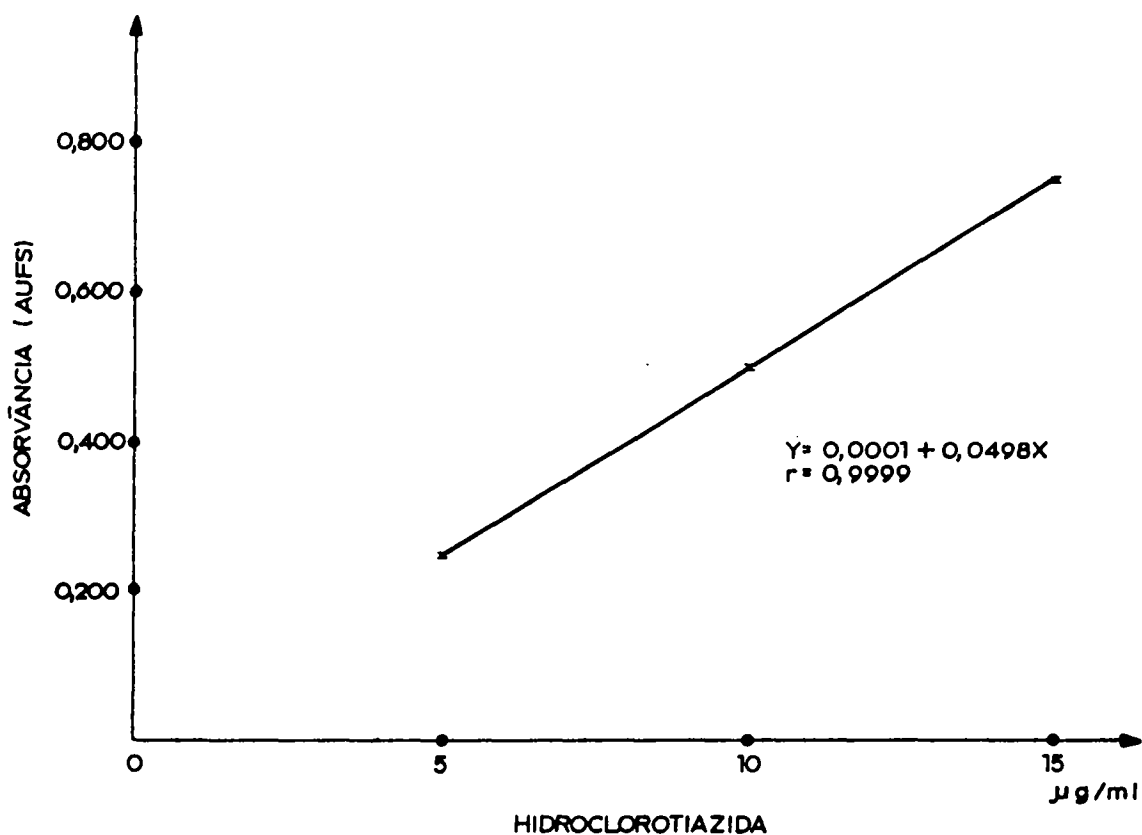


FIGURA 12 - Curva padrão da HCTZ em NaOH 0,1N.

3.3.2. Características tecnológicas.

TABELA 17 - Características tecnológicas dos complexos farmacêuticos (CF1 a CF8).

DETER- MINAÇÃO	RESULTADO							
	CF1	CF2	CF3	CF4	CF5	CF6	CF7	CF8
(db)								
g/ml	0,745	0,740	0,649	0,682	0,451	0,525	0,477	0,479
\pm s	0,004	0,004	0,002	0,001	0,012	0,006	0,008	0,017
CV%	0,54	0,54	0,31	0,15	2,67	1,14	1,68	3,55
(dc)								
g/ml	0,924	0,924	0,916	0,938	0,613	0,666	0,657	0,657
\pm s	0,008	0,065	0,012	0,031	0,004	0,007	0,006	0,007
CV%	0,87	0,65	1,31	3,30	0,65	1,05	0,91	1,06
(\tilde{A})								
o	57,75	60,05	64,37	61,70	66,82	64,72	58,80	61,80
\pm s	2,36	2,51	1,92	2,00	1,66	2,26	1,79	1,78
CV%	4,09	4,18	2,98	3,24	2,48	3,49	3,04	2,88
(IC)								
x	19,37	20,00	29,14	27,32	26,44	21,09	27,45	27,11
\pm s	0,62	0,14	0,80	1,77	2,20	1,46	1,15	1,12
CV%	3,20	0,70	2,74	6,48	8,32	6,92	4,19	4,13

db:Densidade bruta

 \tilde{A} :Ângulo de repouso

dc:Densidade de compactação

IC:Índice do compressibilidade

3.3.3. Análise fatorial.

TABELA 18 - Efeitos e interações (E/I) dos fatores sobre densidade bruta (db), densidade de compactação (dc), ângulo de repouso (\hat{A}) e índice de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF).

E/I	db(g/ml)	dc(g/ml)	\hat{A} (°)	IC
EA	+ 0,2206	+ 0,2773	- 2,06	- 1,56
EB	+ 0,0436	- 0,0103	+ 0,66	- 6,03
EC	- 0,0114	- 0,0077	+ 1,18	+ 0,96
IAB	+ 0,0168	+ 0,0038	- 2,40	- 1,26
IAC	+ 0,0149	+ 0,0093	- 0,68	- 0,77
IBC	- 0,0143	- 0,0093	+ 0,51	+ 1,02
IACB	+ 0,0048	+ 0,0038	+ 0,73	- 0,40

TABELA 19 - Análise de variância para a densidade bruta
(db) dos complexos farmacêuticos (CF).

CAUSA DA VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	F
Blocos	2	0,00021	0,00011	
Efeitos principais				
a	1	0,28978	0,28978	3622*
b	1	0,01092	0,01092	137*
c	1	0,00091	0,00091	11*
Interação simples				
ab	1	0,00640	0,00640	80*
ac	1	0,00340	0,00340	43*
bc	1	0,00527	0,00527	66*
Interação tríplice				
abc	1	0,00045	0,00045	6*
Erro experimental	14	0,00107	0,00008	
TOTAL	23	0,31841		

F ; 14; 0,05 = 4,60

k = 3

n = 8

* = significante

TABELA 20 - Análise de variância para a densidade de compactação (dc) dos complexos farmacêuticos (CF).

CAUSA DA VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	F
Blocos	2	0,00096	0,00048	
Efeitos principais				
a	1	0,46143	0,46143	2563,5*
b	1	0,00064	0,00064	3,6 (NS)
c	1	0,00036	0,00036	2,0 (NS)
Interação simples				
ab	1	0,00036	0,00036	2,0 (NS)
ac	1	0,00210	0,00210	11,7*
bc	1	0,00036	0,00036	2,0 (NS)
Interação tríplice				
abc	1	0,00036	0,00036	2,0 (NS)
Erro experimental	14	0,00252	0,00018	
TOTAL	23	0,46909		

F ; 14; 0,05 = 4,60

k = 3

n = 8

* = significante

(NS) não significante

TABELA 21 - Análise de variância para o ângulo de repouso
(A) dos complexos farmacêuticos (CF).

CAUSA DA VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	F
Blocos	9	80,52	8,95	
Efeitos principais				
a	1	85,59	85,59	22,64*
b	1	8,59	8,94	2,37(NS)
c	1	27,91	27,91	7,38*
Interação simples				
ab	1	462,00	462,00	122,22*
ac	1	37,47	37,47	9,91*
bc	1	20,76	20,76	5,49*
Interação tríplice				
abc	1	43,14	43,14	11,41*
Erro experimental	63	237,95	3,78	
TOTAL	79	1004,28		

F ; 14; 0,05 = 4,00

k = 3

n = 8

* = significante

(NS) = não significante

TABELA 22 - Análise de variância para o índice de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF).

CAUSA DA VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	F
Blocos	2	4,9257	2,4629	
Efeitos principais				
a	1	14,6484	14,6484	8,2*
b	1	217,9845	217,9845	122,3*
c	1	5,4626	5,4626	3,1 (NS)
Interação simples				
ab	1	37,8759	37,8759	21,2*
ac	1	14,3685	14,3685	8,1*
bc	1	24,8270	24,8270	13,9*
Interação tríplice				
abc	1	3,9447	3,9447	2,2 (NS)
Erro experimental	14	24,9621	1,7830	
TOTAL	23	348,9994		

F ; 14; 0,05 = 4,60

k = 3

n = 8

* = significante

(NS) = não significante

3.4. CÁPSULAS.

3.4.1. Características farmacêuticas.

3.4.1.1. Peso médio.

TABELA 23 - Peso médio (\bar{p}) das formulações F1 a F8.

\bar{p}	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
mg	356,0	343,4	333,0	311,6	236,1	262,5	244,3	240,7
\pm s	8,5	10,3	9,5	10,8	3,7	3,6	5,8	4,4
CV%	2,39	3,00	2,85	3,46	1,57	1,37	2,37	1,83

3.4.1.2. Uniformidade de Conteúdo.

TABELA 24 - Uniformidade de conteúdo das formulações F1 a F8

(DPR = desvio-padrão relativo).

AMOSTRA	% HCTZ							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	96,32	96,64	95,43	96,77	98,37	98,82	98,73	97,05
2	97,94	95,25	96,34	96,20	99,24	97,27	94,51	96,31
3	98,68	96,10	97,84	96,21	98,29	96,66	99,17	96,26
4	95,62	96,66	96,71	96,63	99,46	95,35	99,46	95,46
5	96,46	96,14	97,69	96,37	100,51	96,12	95,66	96,78
6	100,36	96,23	95,80	95,16	102,63	98,64	101,51	97,53
7	98,70	96,53	96,09	96,64	99,83	97,65	99,25	96,31
8	100,11	97,53	96,35	98,35	101,49	98,46	98,75	97,65
9	100,65	97,19	96,37	95,64	99,23	99,07	100,78	98,15
10	100,01	96,21	96,88	100,70	98,41	97,15	99,52	98,70
\bar{x}	98,48	96,45	96,60	96,67	99,75	97,52	98,73	97,02
$\pm s$	1,84	0,63	0,77	1,50	1,43	1,24	2,13	0,99
CV%	1,87	0,65	0,79	1,55	1,43	1,27	2,15	1,02
DPR (%)	3,45	0,41	0,61	2,32	2,78	1,58	5,10	1,02

3.4.1.3. Tempo de desintegração.**TABELA 25 - Tempos de desintegração das formulações F1 a F8**

ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO
Após 45 minutos todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.	de acordo

3.4.1.4. Cedência "in vitro".**3.4.1.4.1. Porcentagens de HCTZ liberada.**

3.4.1.4.2. Áreas sob as curvas de cedência "in vitro" (ASC).

TABELA 26 - Porcentagens de HCTZ liberada das 8 formulações em função do tempo.

TEMPO (min)	% liberada	FORMULAÇÕES							
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
15	\bar{x}	4,52	42,87	51,16	40,11	28,81	5,12	55,53	41,72
	$\pm s$	0,67	3,14	2,95	8,14	5,43	0,84	4,23	6,00
	CV %	14,86	7,32	5,77	20,29	18,85	16,45	7,62	16,75
30	\bar{x}	13,56	57,47	64,01	60,27	55,80	9,41	79,17	66,75
	$\pm s$	2,31	3,43	3,18	7,29	9,90	1,48	6,86	6,46
	CV %	17,03	5,97	4,97	12,09	17,74	15,73	8,67	9,68
45	\bar{x}	22,84	68,08	71,75	71,52	76,61	13,91	88,60	85,39
	$\pm s$	4,11	2,58	2,67	6,54	9,37	1,67	4,40	7,11
	CV %	17,99	3,79	3,72	9,14	12,23	12,00	4,97	8,33
60	\bar{x}	33,21	72,87	75,04	77,99	87,98	17,95	92,30	91,13
	$\pm s$	7,06	2,74	3,70	6,74	8,01	2,16	4,67	5,99
	CV %	21,92	3,76	4,93	8,64	9,10	12,03	5,06	6,57
90	\bar{x}	42,25	78,77	85,55	83,54	97,01	26,35	95,80	92,84
	$\pm s$	5,61	3,13	1,52	7,52	6,17	3,27	4,17	2,93
	CV %	13,28	3,98	1,78	9,00	6,36	12,41	4,35	3,15
120	\bar{x}	55,42	84,45	88,53	87,53	99,04	32,14	97,56	95,96
	$\pm s$	7,35	3,10	2,53	8,71	5,38	3,58	3,64	3,52
	CV %	13,26	3,67	2,86	9,92	5,43	11,14	3,73	3,67
180	\bar{x}	61,93	89,99	95,45	91,87	101,35	42,23	99,72	97,33
	$\pm s$	6,68	3,75	2,23	9,05	5,20	4,19	2,76	3,61
	CV %	10,79	4,17	2,34	9,85	5,13	9,92	2,77	3,71

TABELA 27 - Áreas sob as curvas de cedência "in vitro" (ASC) para as formulações F1 a F8.

AMOSTRA	FORMULAÇÕES							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
1	5688,30	13355,78	13710,53	12526,73	13021,88	3792,45	15315,38	14521,20
2	6989,33	13352,40	14155,88	13993,43	14776,20	4128,98	16335,30	14801,33
3	7959,40	13000,20	13673,93	14519,78	16114,73	4409,25	15931,43	15615,00
4	7385,85	12280,20	13993,58	14084,85	14710,05	4512,83	15093,45	15025,20
5	7181,18	13256,03	13643,63	12761,55	14274,23	4558,20	16240,73	15116,18
6	6535,28	12909,38	14109,98	14286,90	16279,35	4420,58	16266,30	15405,00
7	7399,80	13075,35	14000,33	12011,78	14510,85	4269,53	15096,23	14353,13
8	7176,90	13013,03	13835,33	15308,40	14757,90	4637,48	15178,88	15039,98
\bar{x}	7039,50	13030,29	13890,39	13686,68	14805,65	4341,16	15682,21	14984,63
$\pm s$	679,22	324,26	201,62	1130,33	1131,57	274,27	563,11	421,43
CV %	9,65	2,49	1,45	8,26	6,64	6,32	3,59	2,81

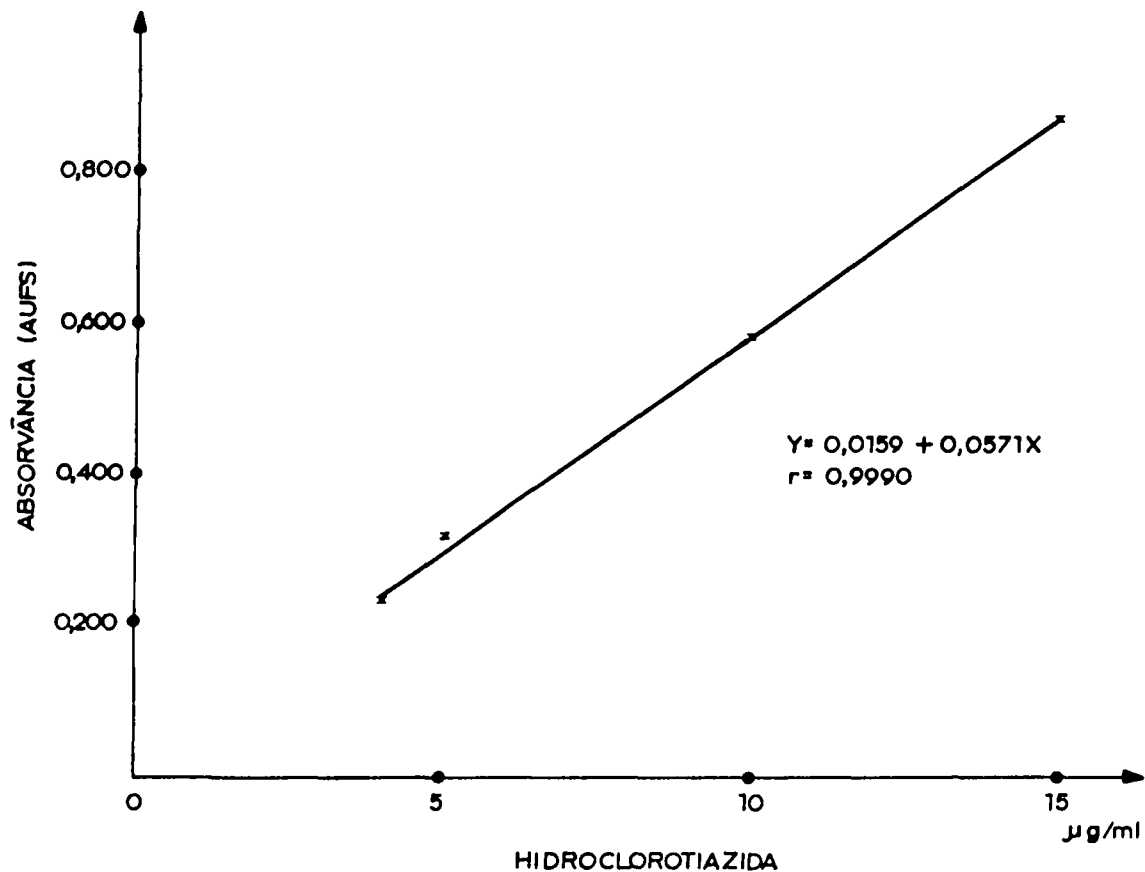


FIGURA 13 - Curva padrão da HCTZ em HCl 0,1N.

3.4.1.4.3. Análise Fatorial.

TABELA 28 - Efeitos e interações (E/I) dos fatores sobre a cedência "in vitro" de HCTZ das formulações considerando-se as áreas sob as curvas (ASC).

E/I	CEDÊNCIA "IN VITRO"
EA	- 563,57
EB	- 4778,71
EC	+ 3910,37
IAB	+ 490,66
IAC	- 486,49
IBC	- 2180,51
IABC	- 610,01

TABELA 29 - Análise de variância para cedência "in vitro"
das formulações considerando-se as áreas sob as
curvas (ASC).

CAUSA DA VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	F
Blocos	7	7938765	7938765	
Efeitos principais				
a	1	4694979	4694979	13,71(*)
b	1	362038526	362038526	105,68(*)
c	1	241926605	241926605	70,62(*)
Interações simples				
ab	1	16102163	16102163	47,00(*)
ac	1	15839047	15839047	46,24(*)
bc	1	301250522	301250522	87,94(*)
Interação tríplice				
abc	1	24676752	24676752	72,03(*)
Erro experimental	49	16786064	342573	
<hr/>				
TOTAL	63	991253423		

F ; 49; 0,05 = 4,04 k = 8 n = 8 (*) = significante

3.5. COMPRIMIDOS DE HIDROCLOROTIAZIDA.

3.5.1. Características farmacêuticas.

3.5.1.1. Peso médio.

O resultado obtido foi $259,1 \text{ mg} \pm 4,6 \text{ mg}$ (CV% = 1,76).

3.5.1.2. Dureza.

Observou-se uma resistência a compressão radial com valor médio de $76,46\text{N} \pm 10,51\text{N}$ (CV% = 13,92).

3.5.1.3. Friabilidade.

Os comprimidos perderam 0,23% em peso por efeito do rolamento e queda (atrito e choque).

3.5.1.4. Doseamento.

O resultado obtido foi $101,17\% \pm 0,28\%$ (CV% = 0,28).

3.5.1.5. Tempo de desintegração.

Todos comprimidos apresentaram-se completamente desintegrados após 45 minutos. (item 3.4.1.3.).

3.5.1.6. Cedência "in vitro".

3.5.1.6.1. Porcentagens de HCTZ liberada.

TABELA 30 - Porcentagens de HCTZ liberada dos comprimidos em função do tempo.

	Tempo de cedência (min)						
	15	30	45	60	90	120	180
% HCTZ	26,21	50,53	66,37	76,23	86,51	92,83	98,94
± s	2,09	4,70	4,34	4,97	3,66	2,05	3,14
CV %	7,97	9,30	6,54	6,52	4,23	2,21	3,17

3.5.1.6.2. Área sob a curva de cedência "in vitro" (ASC).

A área sob a curva de cedência foi de 13596,84.

4. DISCUSSÃO

No planejamento e produção de formas farmacêuticas é fundamental a caracterização das matérias-primas utilizadas. Nesse sentido, é importante a garantia da identidade química e pureza, além do conhecimento das propriedades físico-químicas, pois são fatores que podem afetar significativamente as propriedades do produto final (JONES, 1977; HANNA, 1989).

A caracterização físico-química da hidroclorotiazida (HCTZ) e dos adjuvantes lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício altamente disperso, polissorbato 20 e polissorbato 80 foi realizada utilizando testes e ensaios descritos em códigos oficiais. Como critério de escolha da metodologia considerou-se a disponibilidade de reagentes e equipamentos, bem como sua adequabilidade.

A HCTZ foi identificada através de espectroscopia no ultravioleta por comparação com padrão. Este método é usual para sua identificação juntamente com espectroscopia no infravermelho e técnicas cromatográficas (DEPPELER, 1981).

A adequabilidade da espectroscopia no ultravioleta foi discutida, uma vez que a mesma não permite diferenciar entre HCTZ e seu produto de hidrólise 5 - cloro 2,4 - dissulfamoilânilina (DEPPELER, 1981). O problema da falta

de especificidade foi contornado pela pesquisa de aminas primárias aromáticas na matéria-prima (Tabela 4).

As Farmacopéias Brasileira (FARMACOPÉIA, 1977), Americana (THE UNITED, 1985) e Japonesa (THE PHARMACOPOEIA, 1982) preconizam reações químicas com estequiometria definida para o doseamento da HCTZ. Estes métodos requerem reativos especiais e constituem-se técnicas morosas com vários fatores de erro, o que as tornam de difícil execução em análises quantitativas repetitivas.

Embora a espectroscopia no ultravioleta apresente limitações quando da presença dos produtos de hidrólise, ela tem sido utilizada na quantificação de HCTZ tanto em formas farmacêuticas (DEPPELER, 1981) como no teste de dissolução do código oficial norte-americano (THE UNITED, 1985). Os dados da figura 7, que representam a curva-padrão de HCTZ em água, demonstram, através de uma correlação altamente significativa, a adequabilidade desta metodologia no doseamento de HCTZ, com as vantagens adicionais de simplicidade técnica e rapidez de execução.

A especificação da qualidade das matérias-primas não deve limitar-se somente aos testes de identificação e pureza das mesmas. A finalidade a qual se destinam estas substâncias na elaboração da forma farmacêutica exigem ensaios adicionais que são englobados sob o termo "qualidade tecnológica".

A perda por dessecação foi um parâmetro físico-químico também determinado. A umidade residual é capaz de afetar a estabilidade de formas farmacêuticas sólidas, in-

clusive induzindo interações químicas com os demais componentes da formulação ou interferindo sobre as características tecnológicas tais como distribuição granulométrica ou qualidade de fluxo (BOLTON, 1984; HERZFELD & SCHERER, 1987). No caso específico da HCTZ a determinação da perda por dessecação reveste-se ainda de maior importância uma vez que foi demonstrado que a mesma, sob influência da umidade, reage com adjuvantes contendo compostos metálicos (DEPPELER, 1981). Este fato assume especial significado neste trabalho, pois quatro formulações contêm estearato de magnésio como regulador de fluxo. Todas as matérias-primas (HCTZ, lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio) apresentaram teor de umidade de acordo com as especificações farmacopeicas (Tabelas 4, 6, 8 e 10).

A granulometria das matérias-primas, exceto para o dióxido de silício, foi determinada e evidenciou-se em todos os casos uma distribuição relativamente homogênea de diâmetro das partículas de pó (Figuras 8, 9, 10 e 11). Para o dióxido de silício esta determinação microscópica não foi possível, em função de seu diâmetro de cerca de $0,012 \mu\text{m}$ (FIEDLER, 1981). As demais matérias-primas apresentaram mais de 50% das partículas com diâmetro inferior ou igual a $40 \mu\text{m}$. O estearato de magnésio e a lactose apresentaram distribuição exclusivamente abaixo a $100 \mu\text{m}$. Assim, pode-se atribuir a todas matérias primas potenciais problemas referentes à capacidade de fluxo, uma vez que a diâmetros particulares baixos normalmente está associada uma baixa capacidade de deslizamento de um pó (HERZFELDT & SCHERER, 1987).

Para a caracterização da qualidade tecnológica das matérias-primas também foram determinadas a densidade bruta (db) e a densidade de compactação (dc). Esses parâmetros são extremamente importantes, pois através dos mesmos pode obter-se informações a respeito das características de empacotamento dos pós (JONES, 1977). Os resultados podem ser observados nas tabelas 5, 7, 9, 11 e 13.

Em função das diferenças porcentuais entre os valores das db e dc observadas é possível atribuir ao dióxido de silício o sistema de empacotamento mais estável. A HCTZ apresentou a maior instabilidade de distribuição espacial. Não foram verificadas diferenças entre lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio. Como os materiais de enchimento constituem-se os representantes em maior proporção nas formulações espera-se que os mesmos venham a determinar esta característica.

O ângulo de repouso (\hat{A}) foi determinado para HCTZ, lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio (Tabelas 5, 7, 9 e 11). Em todos os casos os resultados situaram-se entre 60° e 70° demonstrando serem matérias-primas com comportamentos de fluxo semelhantes. Neste sentido deve-se salientar que os métodos para determinação de \hat{A} são pouco precisos e mais adequados para determinação de pós com granulometria $> 150 \mu\text{m}$, pois nestes casos os efeitos coesivos são mínimos (LIEBERMAN e col., 1989). A metodologia utilizada neste trabalho apresentou um coeficiente de variação médio de 5,05%, o que permite, para dez repetições do ensaio, reconhecer desvios significantes a nível de

3,6% ($p \geq 0,05\%$) (GRIMM & SCHEPKY, 1980).

Relacionando-se os resultados obtidos para determinação do ângulo de repouso (\tilde{A}) com os obtidos para o índice de compressibilidade (IC) é possível confirmar tratam-se de matérias-primas com más características de fluxo, isto é, pós coesivos. Exceção deve ser feita ao dióxido de silício altamente disperso, cujo IC o coloca como apresentando boas características de fluxo e cujo \tilde{A} não pode ser determinado em função de sua baixa densidade que não permitiu a formação de cones adequados.

A determinação da fluidez de materiais particulados é um dos temas mais polêmicos nas pesquisas em tecnologia farmacêutica. As características medidas através de diferentes métodos nem sempre avaliam esta propriedade de forma global, enfatizando um ou outro fator que a influencia. Até o presente momento não foi obtida nenhuma relação específica entre os resultados dos diversos métodos (DE GREVE e col., 1986).

No planejamento de formulações uma medida importante no sentido de otimizá-las é a seleção apropriada dos adjuvantes empregados. Para substâncias ativas de baixa umectabilidade a utilização de substâncias anfifílicas (tensioativos) para melhorar sua hidrossolubilidade é corrente (OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983).

Foi realizado estudo da influência de polissorbato 20 a 1% e polissorbato 80 a 1% sobre a hidrossolubilidade da HCTZ a 37 C e demonstrado (Tabela 15) que ambos propor-

cionaram um aumento da quantidade de substância ativa dissolvida (Figura 14). Foi constatada uma ascensão da quantidade de HCTZ em solução até a segunda hora de ensaio, notando-se a seguir um platô estável até a quarta hora. Com base nesta observação fixou-se o tempo de ensaio em quatro horas. Em todos os tempos observou-se maior efetividade do polissorbato 80 (EHL 15,0) sobre o polissorbato 20 (EHL 16,5) (FIEDLER, 1981).

O aumento da quantidade de substância ativa dissolvida observado pode ser atribuído em parte a uma diminuição da tensão superficial com conseqüente redução do ângulo de contato superfície particular/líquido de dissolução e aumento da umectabilidade. Por outro lado esta constatação também pode ser explicada pela solubilização micelar parcial alcançada, em função dos agentes tensioativos terem sido empregados em concentrações superiores a concentração micelar crítica (cmc).

Os dois tensioativos utilizados apresentam valores de EHL que os situam como agentes hidrofílicos. O valor apresentado pelo polissorbato 80 é menor que a do polissorbato 20, o que significa maior proporção de parte hidrófoba na molécula. Este fato poderia estar relacionado ao melhor desempenho do primeiro, em decorrência de uma maior afinidade pela HCTZ.

Em função do melhor comportamento obtido utilizando-se polissorbato 80 a 1%, este tensioativo foi selecionado para integrar quatro formulações, constituindo-se o fator C do planejamento fatorial.

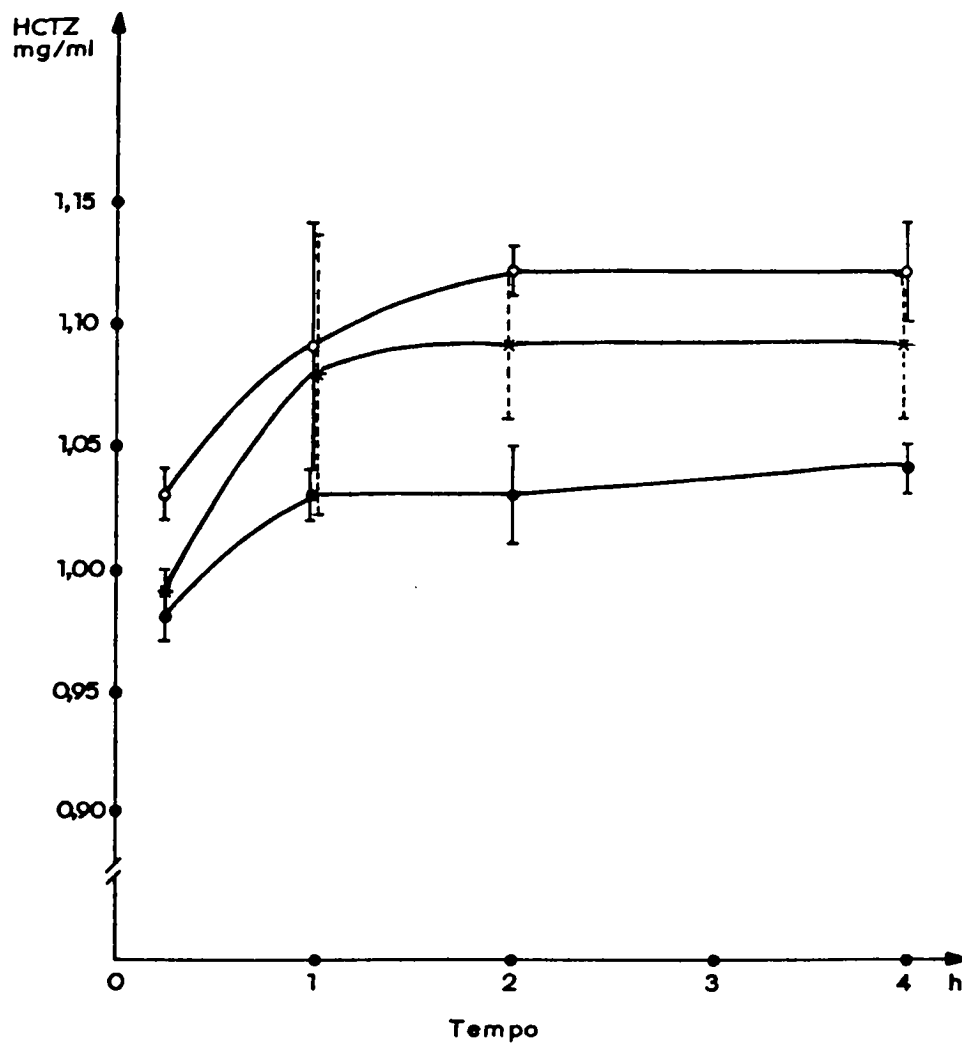


FIGURA 14 - Influência de polissorbato 20 e polissorbato 80 sobre a hidrossolubilidade da HCTZ a 37°C (●- HCTZ não tratada, *- HCTZ tratada com polissorbato 20 a 1% e o- HCTZ tratada com polissorbato 80 a 1%).

Após a preparação dos complexos farmacêuticos (CF) todas as formulações tiveram a homogeneidade de conteúdo avaliada. A quantificação da HCTZ dos complexos farmacêuticos, assim como para matéria-prima foi realizada por espectroscopia no ultravioleta. Neste caso, porém, utilizou-se alternativamente hidróxido de sódio 0,1N para preparação das soluções em substituição à água.

A curva padrão obtida pode ser observada na figura 12. A utilização deste solvente apresentou a vantagem de dispensar o aquecimento que era necessário quando o doseamento era realizado empregando água.

Os resultados para homogeneidade de conteúdo (Tabela 16) demonstraram que todos CF apresentaram variação da quantidade de HCTZ dentro de níveis aceitáveis (CV% 0,73 a 1,81), indicando que a operação de mistura foi suficientemente eficiente para permitir o posterior encapsulamento destes complexos.

Os parâmetros analisados para os CF foram densidade bruta (db) e de compactação (dc), índice de compressibilidade (IC) e ângulo de repouso (\bar{A}). Os resultados encontram-se relacionados na tabela 17. Uma avaliação global dos resultados permitiu atribuir-se, conjugando-se os dados obtidos para o IC e \bar{A} , a todos os CF razoáveis características de fluxo. Comparando-se estes mesmos valores com os obtidos para a HCTZ pode-se também observar que a intensidade e sentido dos efeitos sobre as características de fluxo dependem da composição dos complexos farmacêuticos.

A análise dos dados obtidos através do delineamento fatorial constantes da Tabela 18 permitiu uma avaliação inicial dos fatores estudados e de suas interações sobre os parâmetros tecnológicos determinados para os CF.

Conforme esperado, o fator que apresentou maior influência sobre a densidade bruta (db) foi o material de enchimento (A) utilizado. Esta influência foi cerca de 5,06 vezes maior que o efeito do regulador de fluxo (EB) e 19,35 maior que a influência da presença ou ausência de tensioativo (EC). Através da análise de variância verifica-se que os três efeitos principais são significantes (Tabela 19).

Na Tabela 31 são apresentadas as médias das densidades bruta (db) para os complexos farmacêuticos (CF) contendo lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

TABELA 31 - Densidades bruta (db) dos complexos farmacêuticos (CF) com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

MATERIAL DE ENCHIMENTO			
lactose		celulose microcristalina	
CF	db (g/ml)	CF	db (g/ml)
1	0,743	5	0,450
2	0,740	6	0,525
3	0,649	7	0,477
4	0,682	8	0,479
média	0,703	média	0,483

A partir destes dados verifica-se que a utilização de lactose como material de enchimento ocasionou um aumento de 45,7% na db em relação à utilização de celulose microcristalina, o que corresponde aproximadamente à relação porcentual entre as densidades brutas desses adjuvantes (42,07%).

Este fato foi decorrência da proporção majoritária que os materiais de enchimento fizeram parte da formulações e também evidencia a influência positiva da lactose em função de sua maior densidade (0,675 g/ml) frente a da celulose microcristalina (0,391 g/ml).

Pode-se observar que todos os CF contendo celulose microcristalina apresentaram valores de db superiores ao desta matéria-prima isolada, o que pode significar que este adjuvante sofre influência não seletiva quanto ao sentido, mas sim quanto à grandeza dos demais componentes da formulação. Por outro lado, os CF contendo lactose apresentaram valores de db superiores ou inferiores ao deste adjuvante isolado, o que denota que o sentido da influência é dependente dos demais componentes da formulação.

Apesar da significância estatística (Tabela 19) a intensidade das interações IAB, IAC, IBC e IABC foi respectivamente 13,13; 14,80; 15,43 foi 45,96 vezes menor que a influência do material de enchimento, confirmando ser este o principal fator determinante da db.

Da mesma forma, para densidade de compactação (dc) (Tabela 18), o fator mais relevante foi o material de enchimento (A). Esta influência foi 26,92 vezes maior que a

do regulador de fluxo (EB) e 36,01 vezes maior que a influência da presença ou ausência do tensioativo. Através da análise de variância verificou-se que apenas o efeito do material de enchimento (EA) foi significante (Tabela 20).

Na tabela 32 são apresentadas as médias das densidades de compactação (dc) para os complexos farmacêuticos (CF) contendo lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

TABELA 32 - Densidades de compactação (dc) dos complexos farmacêuticos (CF) com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

MATERIAL DE ENCHIMENTO			
lactose		celulose microcristalina	
CF	db (g/ml)	CF	db (g/ml)
1	0,924	5	0,613
2	0,924	6	0,666
3	0,916	7	0,657
4	0,938	8	0,657
média	0,925	média	0,648

A partir destes dados observa-se que a utilização de lactose como material de enchimento proporcionou um acréscimo de 42,80% na dc média em relação à utilização de celulose microcristalina, o que corresponde a aproximadamente à relação percentual entre as densidades de compactação (dc) desses adjuvantes (43,50%).

Entre as interações, a referente aos fatores A e C mostrou-se significativa, indicando que a utilização simultânea de lactose e polissorbato 80 acarretou um acréscimo da dc. Esta interação foi cerca de 219,10 vezes menor que a influência causada pelo material de enchimento (EA). Logo, tanto para a db como a dc, o fator que apresentou influência mais importante sobre estas características farmacêuticas foi o material de enchimento.

Através da determinação do ângulo de repouso (\bar{A}), já referido, pode-se obter informações a respeito do comportamento de fluxo dos pós. A análise dos dados obtidos através de delineamento fatorial (Tabela 18) permitiu a constatação que este parâmetro é mais intensamente afetado pela interação material de enchimento/regulador de fluxo (Tabela 21). A influência desta interação foi cerca de 1,16 vezes maior que a influência do regulador de fluxo e 2,03 vezes maior que a influência da presença/ausência de tensoativo.

Apenas a utilização do regulador de fluxo, (ao contrário do esperado) não causou influência significativa sobre o ângulo de repouso.

Na Tabela 33 pode-se observar os valores de ângulo de repouso verificados nas combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo).

TABELA 33 - Ângulos de repouso médios (\bar{A}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo).

regulador de fluxo	material de enchimento		
	lactose	celulose microcristalina	média
estearato de magnésio	58,90	65,78	62,34
dióxido de silício	63,04	60,30	61,67
média	60,97	63,04	62,00

Os resultados desta tabela demonstraram que o cruzamento mais significativo foi celulose microcristalina x estearato de magnésio, que acarretou um acréscimo no valor do \bar{A} de 8,3% em relação às demais combinações. Valores de \bar{A} mais elevados significam piores características de fluxo.

O índice de compressibilidade (IC) é uma característica farmacêutica que informa a estabilidade de empacotamento de pós e indiretamente descreve o comportamento de fluxo.

O fator que apresentou maior influência sobre o IC (Tabela 18) foi o regulador de fluxo (B) utilizado, sendo que esta foi cerca de 8,2 vezes maior que a influência do material de enchimento (A). Através da análise de variância verificou-se que dos efeitos principais apenas o causado

pela presença/ausência de tensioativo (C) não foi significativa (Tabela 21).

Esta interpretação dos dados é aparentemente contrária aos resultados obtidos na avaliação do (A). Convém lembrar, porém, que os princípios dos métodos empregados para determinação do IC e A justificam esta disparidade.

A determinação do A pode ser altamente influenciada pelas forças coersivas das partículas, antepondo-se à queda livre, isto é à atração gravitacional. Assim, o atrito interparticular perde significado como fator determinante da movimentação da massa de pós. O valor do IC é obtido a partir dos dados das densidades bruta e de compactação do material. A segunda pressupõe a existência de uma força capaz de sobrepujar as atrações coulométricas das partículas de pequeno diâmetro, que causam sua coesão, dificultando o fluxo. Este fato deve acontecer nestes casos, uma vez que os componentes dos CF apresentam diâmetros muito baixos. É explicável, portanto, que os reguladores de fluxo, por diminuírem o atrito interparticular facilitem, sob ação da compactação, o deslizamento entre as partículas, causando um empacotamento mais denso.

Na Tabela 34 encontram-se relacionadas as médias dos índices de compressibilidade (IC) para os complexos farmacêuticos (CF), contendo estearato de magnésio ou dióxido de silício como regulador de fluxo.

TABELA 34 - Índices de compressibilidade (IC) dos complexos farmacêuticos (CF) com estearato de magnésio ou dióxido de silício como regulador de fluxo.

regulador de fluxo			
estearato de magnésio		dióxido de silício	
CF	IC	CF	IC
1	19,37	3	29,14
2	20,00	4	27,32
5	26,44	7	27,45
6	21,09	8	27,11
média	21,72	média	27,75

Estes dados permitem concluir que a utilização de dióxido de silício proporcionou um acréscimo de 27,8 no valor do IC, em relação a utilização de estearato de magnésio, ou seja, a utilização de estearato de magnésio conferiu ao CF uma maior estabilidade de distribuição espacial.

Tal resultado pode ser explicado pelo princípio de funcionamento dos reguladores de fluxo empregados. Enquanto o dióxido de silício coloidal provoca um rolamento das partículas sobre si mesmo (Figura 15), logo uma ação puntual, o estearato de magnésio forma película sobre as partículas, transferindo o atrito para as interfaces onde está disponível, possuindo maior superfície de contacto. Como o atrito entre as novas superfícies é diminuído, as partículas fluem com mais facilidade (SUCKER e col., 1978).

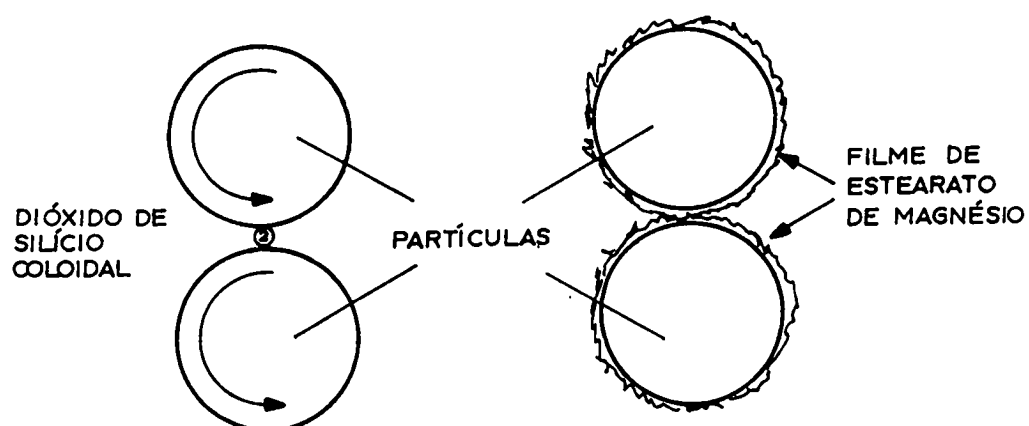


FIGURA 15 - Princípio de ação do dióxido de silício coloidal e do estearato de magnésio.

Após o encapsulamento dos complexos farmacêuticos foram determinados peso médio, uniformidade de conteúdo, tempo de desintegração e cedência "in vitro" das formulações obtidas.

A uniformidade de peso de formas farmacêuticas, segundo os códigos oficiais, depende da quantidade de substância ativa. Para cápsulas de gelatina dura a variação permitida de acordo com este critério é da ordem de 7,5 e 10% (FARMACOPÉIA, 1988). Todas as formulações apresentaram variação de peso dentro dos limites especificados (Tabela 23).

Esta característica é dependente de fatores ligados ao complexo farmacêutico e à técnica de enchimento. Face a metodologia empregada neste trabalho, padronizando-se o modo de enchimento das cápsulas, as pequenas variações observadas devem-se às propriedades de fluxo e as características de estabilidade de empacotamento das diferentes formulações. Na figura 16 é possível observar uma correlação estatisticamente significativa ($r=0,9994$) entre o peso médio das cápsulas e o peso de complexo farmacêutico contendo 50mg da substância ativa, indicando que o método de cálculo prévio da quantidade de complexo farmacêutico a ser contido em cada cápsula através das densidades brutas foi adequado. As diferenças de peso que podem ser observadas entre a composição por dose de cada formulação e o peso médio correspondem aos pesos dos invólucros de gelatina.

Apenas a determinação da uniformidade de peso não garante a qualidade da formulação. Associada a este teste, em várias Farmacopéias, há a exigência da determinação da uniformidade de conteúdo, que informa a respeito da homogeneidade do complexo farmacêutico e conseqüente necessidade de correção da dose da substância ativa.

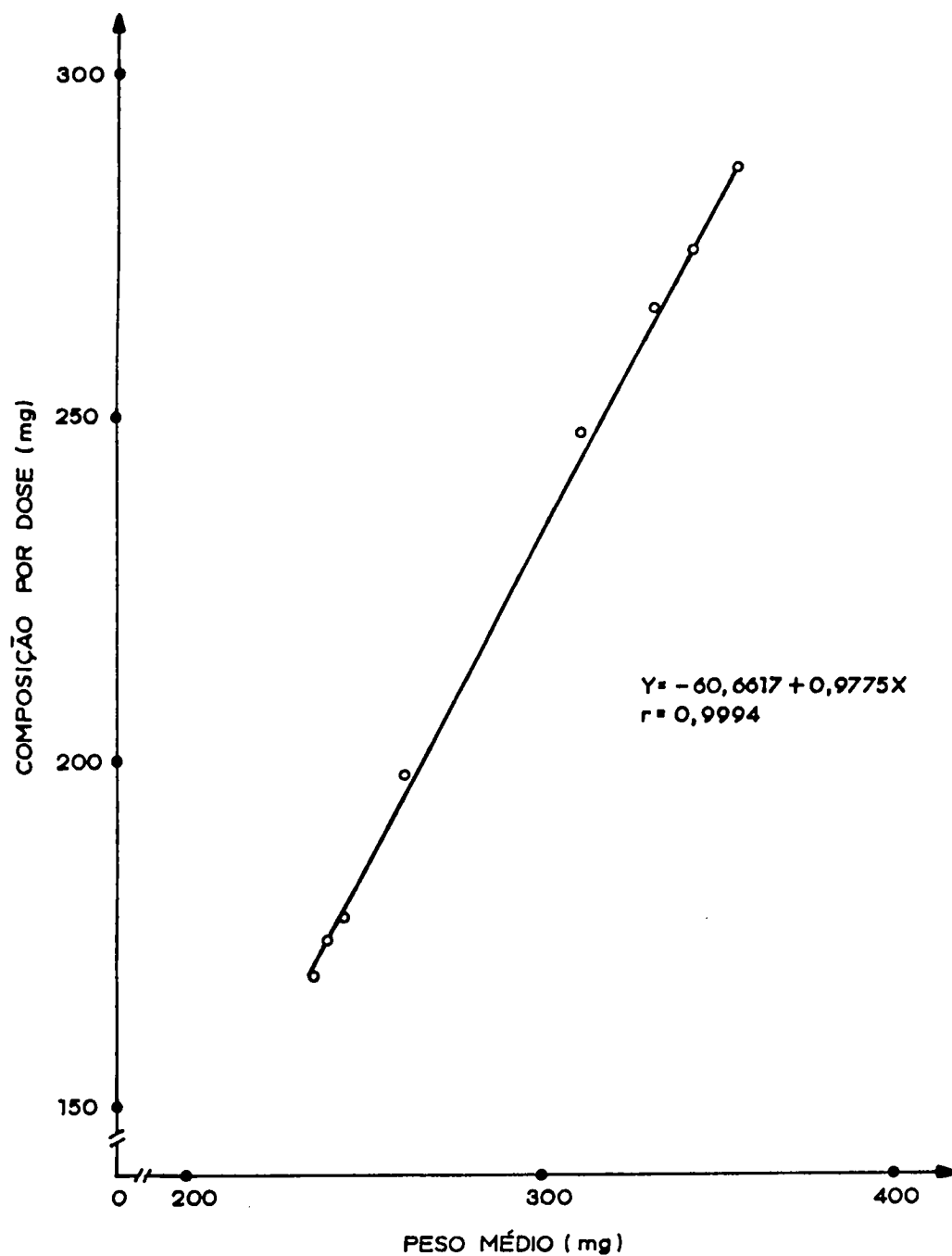


FIGURA 16 - Correlação entre o peso médio das cápsulas (mg) e a composição por dose (mg) dos complexos farmacêuticos (CF).

Esta característica está ligada à metodologia de preparação dos complexos farmacêuticos, especialmente à técnica de mistura. Fatores relacionados com os componentes da fórmula tais como, diferenças de densidade e de granulometria dos componentes em relação à substância ativa e capacidade de retenção do fármaco por um ou mais adjuvantes, poderiam comprometer a uniformidade de conteúdo. A análise estatística dos valores percentuais de HCTZ por formulação indicam existência de homogeneidade entre os mesmos, sugerindo que os adjuvantes não causaram influência sobre esta qualidade (Tabela 24).

Também para o teste de tempo de desintegração todas as formulações apresentaram resultados de acordo com a especificação farmacopéica (Tabela 25).

A cedência ou liberação "in vitro" é um parâmetro decisivo no desenvolvimento de formulações e serve como indicativo da qualidade do produto. As formulações obtidas tiveram seus perfis de cedência determinados utilizando aparelho de célula de fluxo. É importante ressaltar que este método é considerado o mais adequado para a avaliação de cápsulas de gelatina dura (MÖLLER, 1983) embora seja preconizada outra técnica nos códigos oficiais.

Os perfis de cedência de HCTZ obtidos podem ser observados na figura 17 e 18. Há uma evidente inferioridade das formulações F1 e F6, sendo que esta última não chega a permitir a liberação de 50% da quantidade de substância ativa da forma farmacêutica. No decorrer do experimento, para estas formulações, após a dissolução do invólucro de

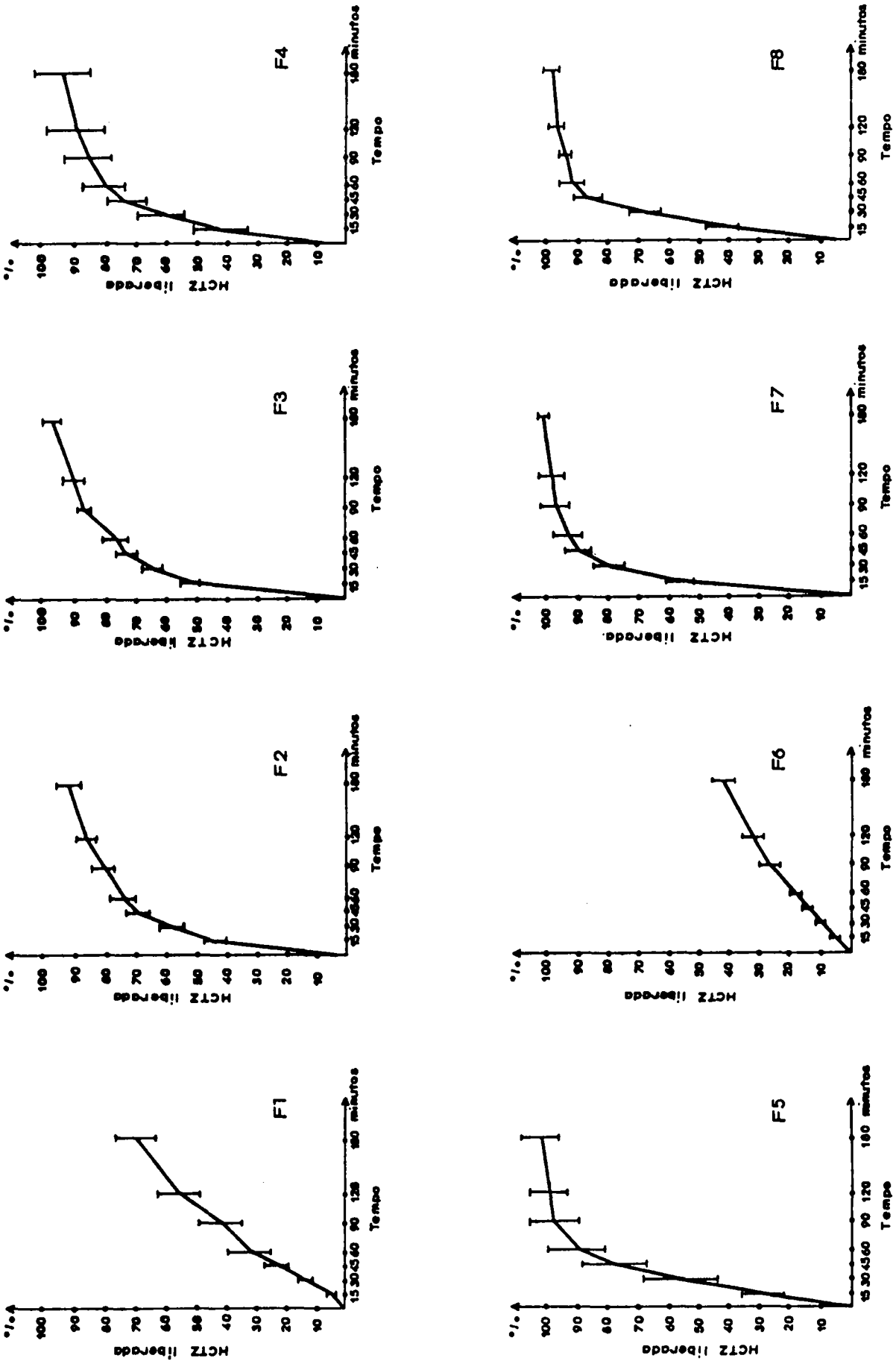


FIGURA 17 - Perfis de cedência "in vitro" das formulações de cápsulas de HCTZ.

gelatina, o complexo farmacêutico manteve sua forma sólida praticamente inalterada. As demais formulações não apresentaram este comportamento. Por outro lado seus perfis de liberação foram superiores e visualmente semelhantes entre si. Para a maioria das formulações, após 120 minutos ocorreu a formação de um platô.

A eficiência de dissolução (ED%) representa uma forma adequada de parametrização das curvas de cedência e em consequência, um instrumento efetivo de comparação da dissolução "in vitro" de diferentes formulações. Existem várias metodologias para sua determinação, porém a mais simples e utilizada é a que calcula a ED% através da relação porcentual da ASC de cedência com a área total do retângulo teórico a um determinado tempo (DE BEUKELAER e col., 1984; IBRAHIM, 1985). Desta forma foram calculadas as ED% para as formulações considerando-se o tempo total do teste (180 minutos). Os resultados obtidos permitiram uma ordenação das mesmas, como segue: F7 (87,12%) > F8 (83,25%) > F5 (82,25%) > F3 (77,17%) > F4 (76,04%) > F2 (72,39%) > F1 (39,11%) > F6 (24,12%).

Outra possibilidade mais simples relacionada com a ED% que também pode ser utilizada para a avaliação da cedência "in vitro" é a utilização direta das ASC (KHAN, 1975). Na tabela 35 pode-se observar uma ordenação das formulações considerando o quociente entre as mesmas (QA) obtido através da relação entre as ASC com referência a formulação F7 (QA7 = 1).

TABELA 35 - Quociente entre as áreas sob as curvas (ASC)
com referência a formulação F7 (QA).

FORMULAÇÃO	QA
F7	1,00
F8	0,96
F5	0,94
F3	0,89
F4	0,87
F2	0,83
F1	0,44
F6	0,28

A análise do delineamento fatorial dos dados das AUC constantes da tabela 28 permite uma avaliação inicial dos fatores e de suas interações sobre a cedência da substância ativa. Verifica-se que a porcentagem de HCTZ liberada das formulações foi influenciada pelo material de enchimento e em maior intensidade pelo regulador de fluxo utilizado, bem como pela ausência ou presença de polissorbato 80. Através da verificação dos resultados da análise de variância pode-se verificar que todos os efeitos principais assim como as interações entre os fatores são significantes (Tabela 29).

O fator que apresenta maior influência sobre a cedência de HCTZ das cápsulas é o regulador de fluxo (B) utilizado. Esta influência é cerca de 1,22 vezes maior que a do efeito da presença ou ausência de polissorbato 80 (EC) e 8,50 vezes maior que a do material de enchimento (EA). Enquanto que o estearato de magnésio exerce uma redução da cedência, o dióxido de silício altamente disperso promove um efeito positivo sobre esta característica. A presença do tensioativo aumenta a quantidade de substância ativa liberada. Estas influências podem ser melhor visualizadas na Tabela 36 onde são apresentadas as áreas médias sob as curvas de cedência para as formulações com estearato de magnésio e dióxido de silício como regulador de fluxo.

TABELA 36 - Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) das formulações com estearato de magnésio e dióxido de silício

REGULADOR DE FLUXO			
estearato de magnésio		dióxido de silício	
Formulação	\overline{ASC}	Formulação	\overline{ASC}
1	7039,50	3	13890,39
2	13030,29	4	13686,68
5	14805,65	7	15682,21
6	4341,16	8	14894,63
Média	9804,15	Média	14560,98

A partir destes dados deduz-se que a utilização de dióxido de silício altamente disperso ocasiona um aumento da área de aproximadamente 48,5% em relação à utilização de estearato de magnésio.

Este fato encontra explicação nas características físico-químicas destes dois adjuvantes. Embora o estearato de magnésio seja eficiente regulador de fluxo, apresenta uma séria desvantagem sob o ponto de vista biofarmacêutico relacionado com sua hidrofobicidade, podendo causar diminuição na liberação de algumas substâncias ativas (JONES, 1974; NEWTON & RAZZO, 1974; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983). Apresenta propriedade de formar película hidrofóbica contínua ao redor das partículas da substância ativa e dos adjuvantes presentes na formulação (STANIFORTH, 1989). Isto ocorre porque durante a operação de mistura, partículas de estearato se absorvem formando um filme, cuja extensão e importância é dependente do tempo de mistura (HARDING e col., 1989) e da quantidade em que o mesmo encontra-se presente na formulação (MURA e col., 1984). No presente trabalho, a influência do tempo de mistura não foi analisada e a quantidade de estearato de magnésio encontra-se dentro dos limites usuais (1 a 2%). A existência deste filme hidrofóbico ocasiona uma diminuição do contacto da fase líquida com a substância ativa, reduzindo assim sua velocidade de dissolução.

A influência favorável do dióxido de silício, pode ser explicada por suas características hidrofílicas (AIACHE e col., 1983) facilitando o contato entre o meio de cedên-

cia e as partículas do fármaco. A cedência "in vitro" também foi influenciada pela presença de polisorbato 80 (EC) (Tabela 38). As áreas médias sob as curvas de HCTZ liberada das formulações com ou sem tensioativo podem ser observadas na Tabela 37 .

TABELA 37 - Áreas médias sob as curvas de cedência (ASC) das formulações com polissorbato 80 e formulações sem este tensioativo.

polissorbato 80			
presença		ausência	
formulação	ASC	formulação	ASC
2	13030,29	1	7039,50
4	13686,68	3	13890,39
5	14805,65	6	4341,16
8	14984,63	7	15682,21
média	14126,81	média	10238,31

Um acréscimo de aproximadamente 38% da área média das curvas de cedência da HCTZ foi observado para as formulações nas quais estava presente o hidrofilizante. Conforme citado anteriormente as características tensioativas desta substância poderiam aumentar a umectabilidade da substância ativa ou solubilizá-la micelarmente, dados estes que são reforçados pela alteração da solubilidade da HCTZ sob ação de polissorbato 20 e 80.

Finalmente, entre os efeitos principais, o material de enchimento (A) utilizado também é fator que influencia a liberação da HCTZ das cápsulas. Porém, como pode ser visto na Tabela 28 a intensidade deste efeito é menor que a dos outros dois efeitos principais (regulador de fluxo (B) e presença/ausência de tensioativo (C)).

Na Tabela 38 podem ser observadas as áreas sob as curvas de cedência das formulações com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

TABELA 3 - Áreas médias sob as curvas de cedência (ASC) das formulações com lactose ou celulose microcristalina como material de enchimento.

MATERIAL DE ENCHIMENTO			
Lactose		Celulose microcristalina	
Formulação	ASC	Formulação	ASC
1	7039,50	5	14805,65
2	13030,29	6	4341,16
3	13890,39	7	15682,21
4	13686,68	8	14984,63
Média	11911,71	Média	12453,41

A análise dos resultados da tabela anterior demonstra que a utilização de celulose microcristalina como material de enchimento proporcionou um acréscimo na área média das curvas de cedência de cerca de 4,5% em relação a utilização de lactose.

A maior eficiência da celulose microcristalina deve-se ao fato deste material de enchimento permitir a fácil permeação do líquido de dissolução por efeito de capilaridade para o interior da massa de pós. Este efeito é função de sua elevada porosidade e baixa densidade bruta, o que a torna facilmente dispersível. A boa dispersibilidade promove uma maior exposição da substância ativa ao meio de dissolução (DANIEL e col., 1989).

Ao contrário da celulose microcristalina, a lactose é hidrossolúvel, o que determina a presença de uma segunda espécie em solução, fato que poderia acarretar uma interferência negativa sobre o produto de solubilidade da HCTZ.

Uma vez que as interações simples foram significantes (Tabela 29) é necessária a utilização de cruzamentos entre os fatores com o objetivo de verificar onde encontra-se a relação significativa.

Na Tabela 39 estão descritos os valores das áreas sob as curvas de cedência "in vitro" verificadas nas combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo).

TABELA 39 - Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e B (regulador de fluxo).

regulador de fluxo	material de enchimento		
	lactose	celulose microcristalina	média
estearato de magnésio	10034,90	9573,40	9804,15
dióxido de silício	13788,54	15333,42	14560,98
média	11911,72	12453,41	12182,56

A análise dos resultados desta tabela demonstra que o cruzamento mais significativo foi o dióxido de silício x celulose microcristalina, concluindo-se que a utilização simultânea destes dois adjuvantes proporciona um acréscimo de 37,7% em relação às demais combinações dos fatores A e C.

Na tabela 40 estão relacionados os valores das áreas sob as curvas de cedência verificados nas combinações dos fatores A (material de enchimento) e C (presença/ausência de tensioativo).

TABELA 40 - Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{ASC}) para as combinações dos fatores A (material de enchimento) e C (presença/ausência de polissor_{bato} 80).

polissor _{bato} 80	material de enchimento		
	lactose	celulose microcristalina	média
presença	13358,48	14895,12	14126,81
ausência	10464,96	10011,68	10238,32
média	11911,72	12453,40	12182,56

Com base nos dados desta tabela pode-se verificar que o aumento mais relevante foio causado por celulose microcristalina x presença de polissor_{bato} 80, levou a um aumento da área de cerca de 32,1% em relação à média das demais combinações entre os fatores A e C.

Relacionando-se os efeitos do material de enchimento (EA = -563,57) e do tensioativo (EC = +3910,37) com a interação entre estes fatores (IAC = -486,49) pode-se observar que a presença concomitante destas duas classes de adjuvantes tem sua influência ditada pelo material de enchimento e que a melhoria da cedência causada pelo polissor_{bato} é discreta. Logo, não há efeito sinérgico (positivo ou negativo) marcante, mais sim um leve efeito aditivo, significando um comprometimento da atividade do tensioativo causado pelo material de enchimento.

Para as combinações B (regulador de fluxo) e C (presença/ausência de tensioativo), os valores das áreas sob as curvas de cedência encontram-se na Tabela 41.

TABELA 41 - Áreas médias sob as curvas de cedência (\overline{AUC}) para as combinações dos fatores B (regulador de fluxo) e C (presença/ausência de tensioativo).

polissorbato 80	regulador de fluxo		
	estearato de magnésio	dióxido de silício	média
presença	13917,97	14335,63	14126,81
ausência	5690,33	14786,31	10238,32
média	9804,15	14560,97	12182,56

Neste caso é relevante a interação entre estearato de magnésio e ausência de polissorbato 80 que gerou um decréscimo de 60,3% da área média sob as curvas de cedência "in vitro" em relação as demais combinações dos fatores B e C.

A avaliação comparativa entre os efeitos do regulador de fluxo (EB = -4778,71) e do tensioativo (EC = +3910,37) com a interação entre estes fatores (IBC = -2180,51) demonstra a influência predominante do regulador de fluxo sobre a cedência de HCTZ, indicando também a existência de interação entre estes dois fatores que pode ser

analisada como um desvio do esforço do tensioativo em aumentar a dissolução de HCTZ para neutralizar a propriedade hidrofóbica do estearato de magnésio.

Como a interação tríplice mostrou significância, foi realizada uma análise do cubo de combinação dos fatores para determinação da localização da relação significativa (Figura 18).

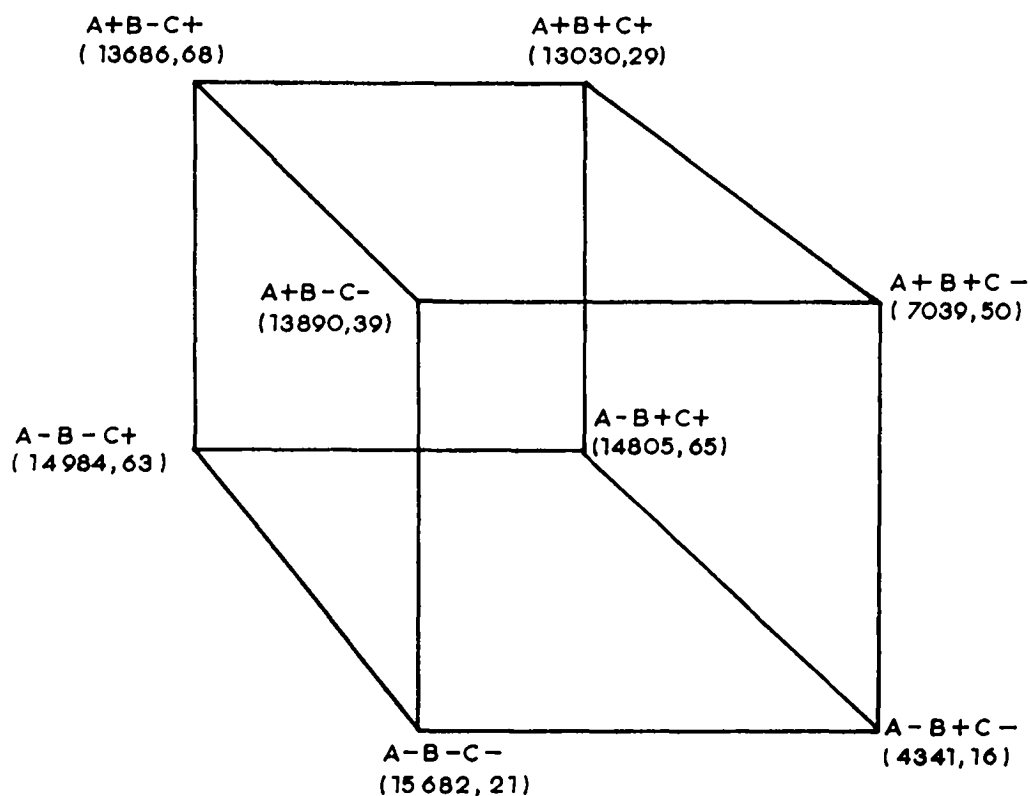


FIGURA 18 - Cubo das combinações dos fatores.

A análise do mesmo permite demonstrar que a formulação ABC nos seus níveis inferiores (F7) resultante da combinação celulose microcristalina x dióxido de silício altamente disperso X ausência de polissorbatos 80 registrou um acréscimo de 34,2% na área da curva de cedência "in vitro" em relação às demais médias das combinações entre os fatores A, B e C.

Conforme referido anteriormente, uma das vantagens das cápsulas de gelatina dura frente aos comprimidos é sua capacidade de apresentar melhor desempenho biofarmacêutico (JONES, 1972). A influência da forma farmacêutica sobre a biodisponibilidade é assunto de alta relevância nas pesquisas farmacêuticas. A comparação entre os perfis biofarmacêuticos de cápsulas e comprimidos encontra exemplos contraditórios na literatura não sendo possível generalizar que as cápsulas de gelatina dura apresentem melhores características de cedência que outras formas farmacêuticas sólidas (JONES, 1972; OBACH VIDAL & PLÁ DELFINA, 1983). Esta observação aliada à discussão da bioequivalência entre diferentes medicamentos contendo a mesma substância ativa, na mesma dosagem (genéricos) impõe a avaliação comparativa, em cada caso, dos perfis de cedência (GRÖNING, 1988). Desta forma a cedência "in vitro" de especialidade farmacêutica sob a forma de comprimidos de HCTZ do mercado nacional foi avaliada e seu perfil comparado com os das formulações de cápsulas preparadas.

Previamente foram determinadas as características farmacêuticas destes comprimidos buscando verificar através

de critérios objetivos sua qualidade.

Todos os ensaios realizados - peso médio, dureza, friabilidade, doseamento e tempo de desintegração - apresentaram resultados de acordo com as especificações farmacopéicas.

O perfil de cedência obtido para os comprimidos de HCTZ pode ser observado na figura . A ED% apresentada foi de 75,54. Relacionando-se a curva de cedência do comprimido com as das cápsulas verifica-se que a primeira é comparável em forma e eficiência de dissolução as das formulações F2, F3 e F4. Os comprimidos apresentaram desempenhos (ED%) inferiores às formulações F7, F8 e F5 e superiores as formulações F1 e F6.

Estes resultados reforçam a necessidade de avaliar individualmente cada comparação entre medicamentos apresentados sob diferentes formas farmacêuticas, além de ressaltar a influência diferenciada causada pelos adjuvantes presentes nas formulações, o que vem explicar os dados contraditórios encontrados na literatura.

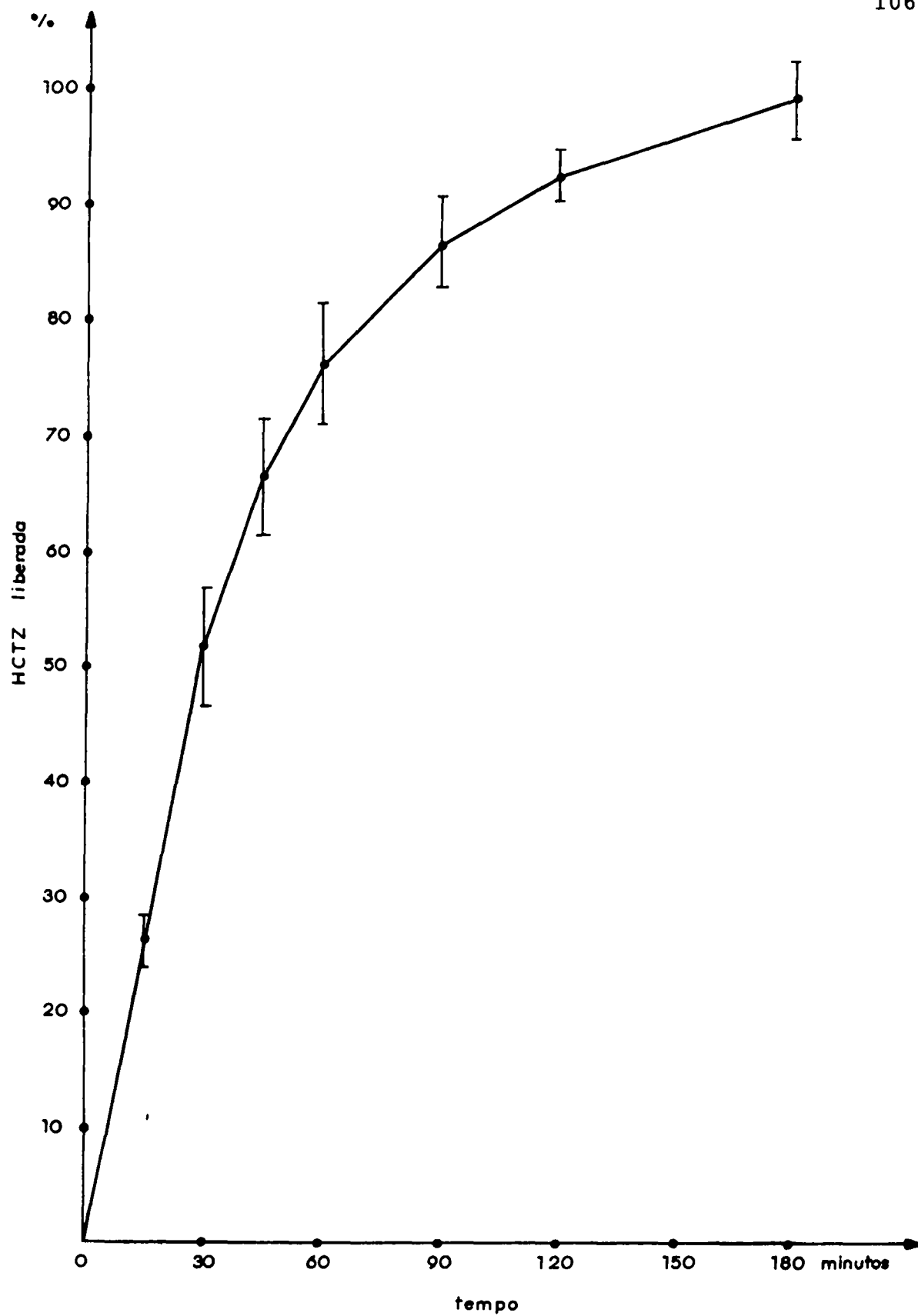


FIGURA 19 - Perfil de cedência "in vitro" de comprimidos de HCTZ do mercado nacional.

5. CONCLUSÕES

- A concentração de hidroclorotiazida em água a 37 °C foi aumentada com a utilização de polissorbato 20 e polissorbato 80 a 1%, este último mais efetivo;
- Os adjuvantes utilizados influenciaram as características de qualidade dos complexos farmacêuticos e das cápsulas contendo 50 mg de hidroclorotiazida;
- As densidades bruta e de compactação dos complexos farmacêuticos foram mais intensamente influenciadas pelo material de enchimento utilizado nas formulações, sendo que a lactose causou um aumento destas características;
- O comportamento de fluxo dos complexos farmacêuticos foi preponderantemente influenciado pelo material de enchimento utilizado e pela interação entre material de enchimento e regulador de fluxo;
- O ângulo de repouso dos complexos farmacêuticos foi mais intensamente afetado pela interação entre material de enchimento e regulador de fluxo. O maior acréscimo no valor deste parâmetro foi observado através da utilização simultânea de celulose microcristalina e estearato de magnésio;

- O fator que apresentou maior influência sobre o índice de compressibilidade foi o regulador de fluxo, sendo que a utilização de estearato de magnésio conferiu ao complexo farmacêutico uma maior estabilidade de distribuição espacial;
- Os fatores que apresentaram maior influência sobre a cedência "in vitro" de hidroclorotiazida foram o regulador de fluxo e a presença de polissorbato 80;
- Enquanto o estearato de magnésio exerceu uma redução da cedência, o dióxido de silício altamente disperso promoveu um efeito positivo sobre esta característica;
- A utilização de polissorbato 80 a 1% determinou um acréscimo da quantidade de hidroclorotiazida liberada das formulações;
- O pior perfil de cedência foi apresentado pela formulação F6 (celulose microcristalina, estearato de magnésio, sem polissorbato 80);
- O melhor perfil de cedência foi apresentado pela formulação F7 (celulose microcristalina, dióxido de silício altamente disperso, sem polissorbato 80);
- Os comprimidos do mercado analisados apresentaram um perfil de cedência intermediário ao das formulações de cápsulas de gelatina dura obtidas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD ELBARY, A; FADEL, H.M.; NOUR, S.A. Dissolution rate of chloramphenicol from hard gelatin capsules as a function of type of adjuvants and method of granulation. Pharmazie, v.39, p.110-13, 1984.
- ABDOU, H.M. Dissolution. In; GENNARO, A.R. (Ed.). Remington's Pharmaceutical Sciences. 17 ed. Easton: Mack, 1985.
- AIACHE, J.M.; AIACHE, S.; RENOUX, R.; MOHAMED, H. Le point sur les gélules: aspects biopharmaceutiques. Labo-Pharma-Probl.Tech., v.31, n.337, p.226-34, 1983.
- AIACHE, J.M.; DEVISSAGUET, J.Ph.; GUYOT-HERMANN; A.M. Bio-farmacia. Mexico: Manual Moderno, 1983.
- ALAM, A.S.; PARROT, E.L. Effect of dissolution on disintegration and dissolution of hydrochlorothiazide tablets. J.Pharm.Sci., v.60, n.5, p.195-97, 1971.
- AUGSBURGER, L.L.; SHANGRAW, R.F.; GIANNINI, R.P.; SHAH, V. P.; PRASAD, V.K.; BROWN, D. Thiazides VIII: dissolution survey of marketed hydrochlorothiazide tablets. J.Pharm.Sci., v.72, n.8, p.876-80, 1983.
- BAICHWAL, M.R.; DESHPANDE, S.G.; SHETTY, U.C. Comparative evaluation of four dissolution apparatus. Drug Dev.Ind. Pharm., v.11, n.8, p.1639-56, 1985.
- BARBHAYA, R.H.; CRAIG, W.A.; CORRICK-WEST, H.P.; WELLING, P.G. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in fasted and nonfasted subjects: a comparison of plasma level and urinary excretion methods. J.Pharm.Sci., v.71, n.2, p.245-48, 1982.
- BAUER, K.H.; FRÖMMING, K.H.; FÜHRER, C. Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Georg Thieme, 1986.
- BAUN, D.C. & WALKER, G.C. Apparatus for determining the rate of drug release from solid dosage forms. J.Pharm.Sci., v.58,, n.5, p.611-16, 1969.
- BLANCHARD, J. Gastrointestinal absorption II: Formulation factors affecting drug bioavailability. Am.J.Pharm., p.132-51, 1978.

- BLOCH, D.W.; EL EGAKEY, M.A.; SPEISER, P.P. Verbesserung de Auflösungs-geschwindigkeit von Hydrochlorothiazid durch feste Dispersionen mit Xylitol. Acta Pharm. Technol., v.28, n.3, p.177-83, 1982.
- BOLTON, S. Factorial designs in pharmaceutical stability studies. J.Pharm.Sci., v.72, n.4, p.362-66, 1983.
- BOLTON, S. Process validation for hard gelatin capsules. Drug & Cosmet.Ind., v.134, p.42-47, 85-7, 1984.
- BOTZOLAKIS, J.E.; AUGSBURGER, L.L. The role of disintegrants in hard-gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.36, p.77-84, 1984.
- BOTZOLAKIS, J.E.; SMALL, L.E; AUGSBURGER L.L. Effect of disintegrants on drug dissolution from capsules filled on a dosator-type automatic capsule-filling machine Int.J. Pharm., v.12, p.341-49, 1982
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Divisão de Medicamentos. Catálogo Brasileiro de Produtos Farmacêuticos: Brasília, 1984.
- BRITISH Pharmacopoeia 1980. 13 ed. London: Her Majesty's Stationery Office, 1980.
- CARLI, F.; CERIANI, D.; FRATTINI, C.; GORLATO, P. MAFFIONE, G.; MORO, L.; NERI, G.; CIRANNI SIGNORETTI, E. Applicazione del saggio di dissoluzione nel controllo della biodisponibilità delle forme farmaceutiche solide orali. Ann.Inst.Super.Sanitá., v.18, n.3, p.551-58, 1982.
- CARSTENSEN, J.T.; CHAN, P.C. Flow rates and repose angles of wet - processed granulations. J.Pharm.Sci., v.66, n.9, p.1235-38, 1977.
- CARVALHO L.S. Formulação farmacêutica e biodisponibilidade. III influência dos "excipientes". Rev.Port.Farm. v.26, p.30-63, 1976.
- CASCIOLI, D.; PETRANGELI, B. Assorbimento del farmaci e problemi di biodisponibilità di compresse e capsule. Boll.Chim.Farm., v.117, p.437-51, 1978.
- CHEMTOB, C.; MATHIEU, P. Les capsules dures ou gélules. Conseil de fabrication. Act.Pharm., n.267, p.47-50, 1989.
- CHOWDARY, K.P.R.; KUMAR, T.R. Effect of surfactants on the dissolution of sulfamethoxazole from tablets. Indian J. Pharmaceutical Sci., v.46, p.99-101, 1984.

- CONTROULIS, J. Hard gelatin capsules - new developments from Capsugel. Drug Dev. Ind. Pharm., v.11, n.2 & 3, p.585-90, 1985.
- DANIEL J. E.; DRAPER, J.R.; SIMON, T.H. Development of a clinical capsule formulation containing a marginally water soluble drug. Drug. Dev. Ind. Pharm., v.15, n.4, p.585- 607, 1989.
- DAVIS, S.S. Scientific principles in designs of drug dosage formulations. Br. Med. J., v.8, p.102-6, 1972.
- DE BEUKELAER, P.; MATHIEU, A.M.; LUDWIG, A.; VAN OOTEGHEM, M. The influence of the swelling characteristics of disintegrants on the availability of a hydrophobic drug from hard gelatin capsules. J. Pharm. Belg., v.39, n.6, p.361- 5, 1984.
- DEF. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 89/90. Rio de Janeiro: EPUME, 1989.
- DE GREVE, C.; VAN AERDE, P.; VAN SEVEREN, R.; COUVREUR, A. Determination of flowability of pharmaceutical powders using a computerized strain gauge balance. Acta Pharm. Technol., v.32, n.2, p.63-6, 1986.
- DEPPELER, H.P. Hydrochlorothiazide. In: FLOREY, K. (Ed.). Analytical profiles of drug substances. New York: Academic, 1981. p.405-41.
- DOELKER, E.; DOELKER, C.; MORDIER, D. Importance du mouillage dans le processus de libération des principes actifs hydrophobes incorporés dans des gélules. J. Pharm. Belg., v.36, n.6, p.404-11, 1981.
- DOUGHTY, D.G. Volume/surface weighted mean diameter as an indicator of dissolution rate. Drug Dev. Ind. Pharm., v.15, n.14-16, p.2455-74, 1989.
- EL-BANNA, H.M.; EL-GHOLMY, Z.A.; HAMMOUDA, Y. Phase diagram and dissolution-rate studies on hydrochlorothiazide-urea solid dispersions. Pharm. Acta Helv., v.55, n-9, p.244-48, 1980.
- ELWORTHY, P.H.; LIPSCOMB, F.J. The effect of some non-ionic surfactants and a polyoxyethylene glycol on the dissolution rate of griseofulvin. J. Pharm. Pharmacol., v.20, p.923-33, 1968.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 3 ed. São Paulo: Andrei, 1977.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FAHRIG, W; HOFER, V. Die Kapsel - Grundlagen, technologie und Biopharmazie einer modernen Arzneiform. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1983.

FIEDLER, H.P. Lexikon der Hilfstoffe. Aulendorf: Cantor, 1981. v.1.

FLUEHLER, H.; HIRTZ, J.; MOSER, H.A. An aid to decision making in bioequivalence assessment. J.Pharmacokinet. Biopharm., v.9, n.2, p.234-43, 1981.

GILMAN, A.G.; GOODMAN, L.S.; RALL, T.W.; MURAD, F. (Eds.). As bases farmacológicas da terapêutica. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.

GOLD, G.; DUVALL, R.N.; PALERMO, B.T.; SLATER, J.G. Factors affecting the flow of lactose granules. J.Pharm. Sci., v.57, n.4., p.667-71, 1968.

GORMAN, E.A.; RHODES, C.T.; RUDNIC, E.M. An evaluation of croscarmellose as a tablet disintegrant in direct compression systems. Drug Dev.Ind.Pharm., v.8, n.3, p.397-410, 1982.

GRIMM, W. & SCHEPKY, G. Stabilitätsprüfung in der Pharmazie. Aulendorf: Cantor, 1980. p.31-32.

GRÖNING, R. Generika. Köln: Deutscher Ärzte, 1988.

HANNA, S.A. Quality assurance. Drug Dev.Ind.Pharm., v.15, n.6 & 7, p.869-94, 1989.

HARDING, V.D.; HIGGINSON, S.J.; WELLS, J.I. Predictive stress tests in the scale-up of capsule formulations. Drug Dev.Ind.Pharm., v.15, n.14-16, p.2315-38, 1989.

HENNING, D.; SCHUBERT, E. Einfluss ausgewählter Sprengmittel auf die Eigenschaften von drei Hydrochlorothiazid - Tablettenrezepturen. Pharmazie., v.42, p.725-28, 1987.

HERMAN, J.; REMON, J.P.; LEFEBVRE, R.; BOGAERT, M.; KLINGER, G.H.; SCHWARTZ, J.B. The dissolution rate and bioavailability of hydrochlorothiazide in pellet formulations. J.Pharm.Pharmacol., v.40, p.157-60, 1988.

HERZFELDT, C.-D.; SCHERER, D. Herstellung von Hartgelatin kapseln in der Apotheke. Acta Pharm.Technol., v.33, n.3, suppl.4. p.1-3, 1987.

IBRAIM, H.G. Observations on the dissolution behavior of a tablet formulation: effect of compression forces. J. Pharm. Sci., v.74, n.5, p.575-7, 1985.

- ITO, K.; HITOMI, M.; KAGA, S.; TAKEYA, Y. Studies on hard gelatin capsules. II) The capsule filling on powders and effects of glidand by ring filling method - madrine. Chem.Pharm.Bull., v.17, n.6, p.1138-45, 1969.
- JONES, B.E. Disintegration of hard gelatin capsules. Acta Pharm.Suecica, v.9, 261-3, 1972.
- JONES, B.E. Étude du mode de libération du principe actif contenu dans des gélules. Labo-Pharma - Probl.Tech., v.231, p.349-53, 1974.
- JONES, T.M. The influence of physical characteristics of excipients on the design and preparation of tablets and capsules. Pharm.Ind., v.39, n.5, p.469-76, 1977.
- KANENIWA, N.; WATARI, N. Dissolution of slightly soluble drugs. I. Influence of particle size on dissolution behavior. Chem.Pharm.Bull., v.22, n.8, p.1699-1705, 1974.
- KENDALL, C.E.; LOW, K.C.; HAILEY, D.M. Uniformity of content requirements for tablets and capsules. J.Pharm. Pharmacol., v.33, p.197-202, 1981.
- KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency J.Pharm. Pharmacol., v.27, p.48-9, 1975.
- KURIHARA, K.; ICHIKAWA, I. Effect of powder flowability on capsule-filling-weight-variation. Chem.Pharm.Bull., v.26, n.4, p.1250-56, 1978.
- KURUP, T.T.R. Weight uniformity of hard gelatin capsules. East.Pharm., v.22, p.49-53, 1979.
- LEUENBERGER, H.; BECKHER, W. A factorial design for compatibility studies in preformulation work. Pharm.Acta. Helv., v.50, n.4, p.88-91, 1975.
- LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Eds.) Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989. v.1.
- LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Eds.) Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2.
- LIST, P.H. Arzneiformlehre. Stuttgart: Wissenschaftliche, 1976
- LODI, M.C. Bioequivalenza di forme farmaceutiche solide - significato del teste in vitro. Boll. S.I.F.O., v.30, p.191-98, 1984.

- MALINOWSKI, H.J.; SMITH, W.E. Use of factorial designs to evaluate granulations prepared by spherization. J. Pharm. Sci., v.64, n.10, p.1688-92, 1975.
- MARVOLA, M.; JOKILA, P.; TUDERMAN, V.; NIITTYRANTA, L.; HILTUNEN, R. Biopharmaceutical studies on three hydrochlorothiazide + potassium chloride tablet formulation. Acta Pharm. Fenn., v.89, p.101-8, 1980.
- MCGILVERAY, I.J.; HOSSIE, R.D.; MATOK, G.L. Biopharmaceutical studies of commercial hydrochlorothiazide formulations. Can.J.Pharm.Sci., v.8, n.1, p.13-15, 1973.
- METHA, A.M.; AUGSBURGER, L.L. A preliminary study of the effect of slug hardness on drug dissolution from hard gelatin capsules filled on an automatic capsule-filling machine. Int.J.Pharm., v.7, p.327-34, 1981.
- MELLO, J.C.P. Desenvolvimento galênico de macerados de Bacharis trimera (LESS) D.C. - Compositae - (Carqueja). Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1989. Dissertação (Mestrado em Farmácia).
- MEYER, M.C.; MILIKIAM, Ap.A.; WHYATT, P.L.; SLYMKA, G.A. Studies on commercial hydrochlorothiazide formulations. Curr.Ther.Res. v.17, p.576, 1975.
- MÖLLER, H. Dissolution testing of different dosage forms using the flow-through method. Pharm.Ind., v.45, n.6, p.617-22, 1983.
- MONKHOUSE, D.C.; LACH, J.L. Drug - excipient interactions. Can.J.Pharm.Sci., v.2, n.7, p.29-45, 1972.
- MONKHOUSE, D.C.; LACH, J.L. Use of absorbents in enhancement of drug dissolution I. J.Pharm.Sci., v.61, n.9, p.1430-35, 1972a.
- MONKHOUSE, D.C. Stability of preformulation and formulation of solid pharmaceuticals. Drug Dev.Ind.Pharm., v.10, n.8 & 9, p.1373-1412, 1984.
- MÜLLER, B.W. Aspekte der rezepturmässigen Herstellung von Hartgelatine - Kapseln. Offizinpharmazie, v.8, p.60-9, 1984.
- MÜNDEL, K. The influence of formulation on drug action. Pharm.Acta Helv., v.46, n.9, p.513-38, 1971.
- MURA, P.A.; MAZZI, G.; LIGUORI, A. BRAMANTI, G.; PAPINI, P. Studio "in vitro" su alcuni fattori che influenzano la diffusione di ossitetraciclina cloridrato da capsule dure di gelatina. Boll.Chim.Farm., n.123, p.344-51, 1984.

- MURTHY, K.S.; SAMYN, J.C. Effect of shear mixing on "in vitro" drug release of capsule formulations containing lubricants. J.Pharm.Sci., v.66, n.9, p.1215-19, 1977.
- NAIDOO, N.T. Formulation and processing factors affecting the disintegration of hard-shell gelatin capsules. Drug Dev.Ind.Pharm., v.15, n.9, p.1329-39, 1989.
- NEWTON, J.M.; RAZZO, F.N. The influence of additives on the "in vitro" release of drugs from hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.26, suppl., p.301-36, 1974.
- NEWTON, J.M.; RAZZO, F.N. The interaction of formulation factors and dissolution fluid and the "in vitro" release of drug from hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.27, suppl., p.78, 1975.
- NEWTON, J.M.; RAZZO, F.N. The "in vitro" bioavailability of various drugs formulated as hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.29, p.205-8, 1977.
- NEWTON, J.M.; RAZZO, F.N. The influence of additives on the preservation of a drug in hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.29, p.294-97, 1977a.
- NEWTON, J.M.; ROWLEY, G.; TÖRNBLÖM, J.F.V. Further studies on the effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.23, suppl., p.156-60, 1971.
- NEWTON, J.M.; ROWLEY, G.; TÖRNBLÖM, J.F.V. The effect of additives on the release of drug from hard gelatin capsules. J.Pharm.Pharmacol., v.23, p.452-3, 1971a.
- OBACH VIDAL, R.; PLÁ DELFINA, J.M. Influencia de los factores fisicoquímicos y farmacotécnicos en la biodisponibilidad de los medicamentos (II). J.Asoc.Esp.Farm.Hosp., v.7, n.3, p.223-34, 239-46, 1983.
- PANDIT, J.K.; KHAKUREL, B.K. "In vitro" and "in vivo" evaluation of some fast release dosage forms of hydrochlorothiazide. Drug.Dev.Ind.Pharm., v.10, n.10. p.1709-24, 1984.
- PARVEZ, R.; BOLTON, S. Evaluation of a new fine particulate cellulose as a direct compression tablet aid. Drug.Dev.Ind.Pharm., v.11, n.2 & 3, p.565-83, 1985.
- PATEL, K.B.; PATEL, U.R.; ROGGE, M.C.; SHAH, V.P.; PRASAD, V.K.; SELEN, A.; WELLING, P.G.. Bioavailability of hydrochlorothiazide from tablets and suspensions. J.Pharm.Sci., v.73, n.3, p.359-61, 1984.

- PARTHIRANA, W.K. & GUPTA, B.K. Determination of the angle of repose by shadow tracing method. Can I.Pharm.Sci., v.11, n.1, p.30-32, 1976.
- PIANETTI, G.A. Controle de qualidade de suas formas farmacêuticas contendo "sulfametoxazol + trimetropima". Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Farmácia da UFRGS, 1986. Dissertação (Mestrado em Farmácia).
- PIPEL, N. Chem.Process.Eng. v.6, n.167. Apud: LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. (Eds.). Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2.
- POPE, D.G.; WILKINSON, K. A system for enhancing the water dissolution rate and solubility of poorly soluble drugs. European Patent Office, 0 179583, 30.4.86.
- PHYSICIANS Desk Reference. 33 ed. New Jersey: Litton/Medical Economics, 1979.
- RANDOLPH, W.C.; BEG, M.M.A.; SWAGZDIS, J.E.; PUTTERMAN, K. Bioavailability of a modified formulation capsule containing 25 mg hydrochlorothiazide and 50 mg triamterene. Curr.Ther.Res., v.38, n.6, p.990-96, 1985.
- RATTIE, E.S.; RAVIN, L.J. Triamterene compositions. AU-B-64687/80, 22.9.83.
- REDALIEU, E.; CHAN, K.; TIPNIS, V. ZAK, S.B.; GILLERAN, T. G.; WAGNER, W.E.; LESHER, A.R. Kinetics of hydrochlorothiazide absorption in humans. J.Pharm.Sci., v.74, n.7, p.765-67, 1985.
- ROCHAT, M.H.; VERAÏN, A. Rôle actuel de l'excipient en formulation. Ann.Pharm.Fr., v.41, n.6, p.499-506, 1983.
- SAKR, A.; SIDHOM, M. Direct compression of diuretic tablets. Part 2: effectiveness of cross linked carboxymethylcellulose in directly compressed hydrochlorothiazide tablets. Pharm.Ind., v.50, n.1, p.105-7, 1988.
- SANDERSON, I.M.; KENNERLEY, J.W.; PARR, G.D. An evaluation of the relative importance of formulation and process variables using factorial desing. J.Pharm.Pharmacol., v.36, p.789-95, 1984.
- SCHOTT, H. KWAN, C.L.; FELDMAN, S. The role of surfactants in the release of very slightly soluble drugs from tablets. J.Pharm.Sci., v.71, n.9, p.1038-45, 1982.

- SHAH, K.A.; NEEDHAM, T.E. Correlation of urinary excretion with "in vitro" dissolution using several dissolution methods for hydrochlorothiazide formulations. J.Pharm.Sci., v.68, n.12, p.1486-90, 1979.
- SHAH, K.A.; WARREN, J.W.; ONWELEZI, G.; BENMANAM, J.D.; MONK, C.M. "In vitro" release of hydrochlorothiazide from capsules formulations. Drug Dev.Ind.Pharm., v.7, n.6, p.683-91, 1981.
- SHAH, K.A.; AUGSBURGER, L.L.; MARSHALL, K. Multiple tampering effects on drug dissolution from capsules filled on a dosing-disk type automatic capsules filling machine. J.Pharm.Sci., v.76, n.8, p.639-45, 1987.
- SIEH, D.H.; PERLMANS, S. Mechanism for the high bias in the USP colorimetric assay for diazotable substances in hydrochlorothiazide. J.Pharm.Sci., v.73, n.11, p.1545-47, 1984.
- SIMIONI, L. Influence of pharmaceutical additives on some relevant factors affecting bioavailability of solid oral dosage forms. Pharm.Ind., v.39, n.5, p.483-87, 1977.
- SOININEM, A.; KUUSIVUORI, P. Influence of the length of mixing time on bioavailability of capsule formulations containing magnesium stearate. Acta Pharm.Fenn., v.89, p.215-22, 1980.
- STANIFORTH, J.N.; CRYER, S.; AHMED, H.A.; DAVIES, S.P. Aspects of pharmaceutical tribology. Drug Dev.Ind.Pharm., v.15, n.16, p.2265-94, 1989.
- STEWART, A.G.; GRANT, J.W.; NEWTON, J.M. The release of model low-dose drug (riboflavine) from hard gelatin capsule formulations. J.Pharm.Pharmacol., v.31, p.1-6, 1979.
- STRICKER, H. (Ed.) Physikalische Pharmazie. 3 Aufl, Stuttgart: Wissenschaftliche, 1987.
- SUCKER, H.; FUCHS, P.; SPEISER, P. (Hrsg.). Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Georg Thieme, 1978.
- SZEWZAK, E.H.; FERENCZ, G.; CHOCIAI, J.C. Equipamento para determinação do ângulo de repouso de pós. Trib.Farm., v.51-2, n.1-2, p.88-92, 1983-4.
- TANIGAWARA, Y.; YAMAOKA, K.; NAKAGANA, T.; UNO, T. New method for the evaluation of "in vitro" dissolution time and disintegration time. Chem.Pharm.Bull., v.30, n.3, p.1088-90, 1972.
- THE PHARMACOPOEIA of Japan. 10.ed. English version. Tokio: Yakuji Nippo, 1982.

- THE UNITED States Pharmacopeia. USP XX. 20.rev. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack, 1980.
- THE UNITED States Pharmacopeia. USP XXI. 21.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Easton: Mack, 1985.
- THOMAS, C.; MARILIER, M.; POURCELOT-ROUBEAU, Y. Système matriciel: édification du réseau poreux et lyodisponibilité du principe actif. Pharm.Acta Helv., v.64, n.11, p.301-6, 1989.
- TINGSTAD, J.E. Dissolution rate testing for the optimization of formulations and routine control. Pharm.Ind., v.40, n.7, p.751-57, 1978.
- VAN HERLE, L. Capsules en gélatine vides (gélules) - fabrication et importance. Fármaco - Ed.Prat., v.24, n.12, p.745-59.
- VOIGHT, R.; BORNSCHEIN, M. Tratado de tecnologia farmaceutica. Zaragoza: Acribia, 1982.
- YATES, F.; HALE, R.W. The analyses of latin squares when two or more rows, columns or treatments are missing. J.R. Stat.Soc., v.6, suppl., p.67-79, 1939.
- YAU, M.K.T.; MEYER, M.C. "In vivo-in vitro" correlations with a commercial dissolution simulator I: methenamine, nitrofurantoin, and chlorothiazide. J.Pharm.Sci., v.70, n.9, p.1017-23, 1981.