

**INFLUÊNCIA DO MÉTODO NA AVALIAÇÃO DA LIODISPONIBILIDADE DE HIDROCLOROTIAZIDA EM COMPRIMIDOS.**

PETROVICK, P.R.\*; JACOB, M.\*\*; BASSANI, V.L.\*; GAUDY, D.\*\*; GUTERRES, S.S.\*  
\* LABORATÓRIO DE DESENVOLVIMENTO GALÊNICO, FACULDADE DE FARMÁCIA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL.  
\*\* LABORATOIRE DE PHARMACIE GALÉNIQUE, PHARMACOTECHNIE ET BIOPHARMACIE, UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER I, MONTEPELLIER, FRANCE.

**INTRODUÇÃO:** A hidroclorotiazida (HCT) é um diurético tiazídico amplamente empregado. Devido a sua hidrossolubilidade limitada é relacionada entre as substâncias com problemas potenciais de biodisponibilidade (DEPELLER, 1981; SAKR et SIDHOM, 1988). Como a velocidade de dissolução do fármaco da forma farmacêutica pode representar o passo decisivo para a biodisponibilidade, sua determinação "in vitro" pode ser empregada como metodologia de predição desta característica. Em geral equipamentos monocompartimentais são empregados na avaliação da liodisponibilidade. Sistema fechados ou abertos são os mais comumente utilizados (MÖLLER et WIRBITZKI, 1990). Vários são os fatores que podem alterar a cedência da hidroclorotiazida. PETROVICK et al. (1990) estudaram os efeitos dos adjuvantes em cápsulas de gelatina dura, verificando a influência de materiais de enchimento, deslizantes e hidrofílicos no perfil de liberação desta substância ativa. MÖLLER et WIRBITZKI (1990) salientaram que também a natureza do meio de dissolução e a configuração do aparelho de cedência podem igualmente interferir nos resultados. No que diz respeito à este último fator, verifica-se que os estudos da liodisponibilidade em aparelhos de cedência dos tipos células de fluxo ou de pã rotatória (preconizado pela F.Bras.IV) podem, face às diferentes características de construção, levar a interpretações heterogêneas dos perfis de liodisponibilidade.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foram estudados comprimidos contendo 50 mg de hidroclorotiazida (DRENOL, lote 8903067, SEARLE). Para a avaliação da liodisponibilidade foram empregados os seguintes equipamentos e condições: A) Aparelho de célula de fluxo (DESAGA), com fluxo de meio de dissolução de 5,0 ml/min, em sistema aberto. B) Aparelho segundo a F.Bras. IV (ERWEKA DT6R) com pás rotatórias a velocidade de 50 rpm, com 500 ml do meio de dissolução. Este aparelho foi conectado a um espectrofotômetro de cubetas de fluxo múltiplas (PERKIN ELMER LAMBDA 15) e ambos a um microcomputador IBM-AT. O meio de dissolução empregado foi HCl 0,1 N mantido a 37°C. Os resultados representam a média de seis determinações realizadas a 15, 30, 45, 60, 90 e 120 min. Para o cálculo da eficiência de dissolução utilizou-se a metodologia descrita por KHAN (1975). A avaliação estatística dos dados foi realizada através de programas desenvolvidos por D. GAUDY e F. BAYLAC (Université de Montpellier I) e C. RECH (Centro de Processamento de Dados da Universidade Federal do Rio Grande do Sul).

**RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A eficiência de dissolução calculada para o aparelho de célula de fluxo foi de 64,07%  $\pm$  3,66% e para o aparelho de pã rotatória de 62,91%  $\pm$  5,95% no tempo de ensaio de 120 min. Não houve diferença significativa entre estes dados ( $\alpha = 5\%$ ). No entanto este parâmetro estático não pode ser o único a ser considerado numa análise comparativa de formulações. Os perfis de cedência de HCT obtidos a partir dos dois equipamentos encontram-se representados na figura 1. A análise de correlação entre os dados de cada tempo de amostragem resultou num fator de 0,9999, sugerindo uma superposição perfeita das duas curvas. No

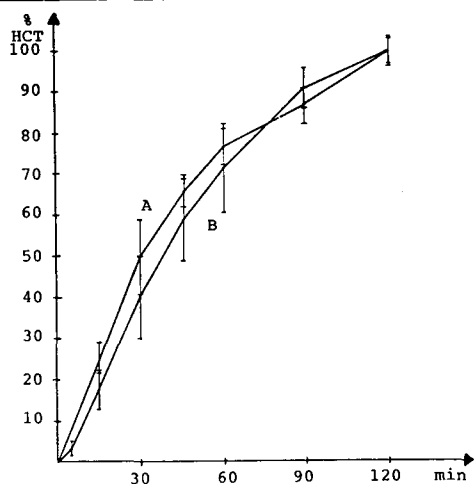


FIGURA 1. Perfis de cedência "in vitro" de comprimidos de HCT: A) Célula de fluxo. B) Aparelho segundo F.Bras. IV.

entanto, a comparação entre os resultados, considerado cada tempo de amostragem, demonstrou que nos tempos inferiores a 60 min, havia maior diferenciação entre as quantidades liberadas de HCT. As análises conduzidas utilizando-se aparelho de célula de fluxo resultaram em concentrações liberadas mais elevadas. Esta observação vem de encontro aos resultados de BROSSARD (1990) que sugere o emprego desta metodologia para as formas farmacêuticas contendo substâncias ativas pouco solúveis nos meios de dissolução. Tal fato deve-se principalmente à renovação constante da fase líquida em torno da forma farmacêutica. A agitação obtida com a pá, no modelo preconizado pela F.Bras. IV, parece não proceder uma homogeneização eficiente do meio, criando inicialmente uma zona de saturação do solvente pela substância ativa.

**CONCLUSÕES:** Não houve diferença significativa na biodisponibilidade de hidroclorotiazida dos comprimidos nas metodologias empregadas, embora o aparelho de célula de fluxo tenha evidenciado melhor o perfil de cedência nos momentos iniciais do teste.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- BROSSARD, D. Intérêts des méthodes à flux contenu pour un essai de vitesse de dissolution. *S.T.P. Pharma.*, v. 6, p. 663-666, 1990.
- DEPELLER, H.P. Hydrochlorothiazide. In: FLOREY, K. (Ed.). *Analytical profiles of drugs substances*. New York: Academic, 1981. p. 405-41.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- KHAN, K.A. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Sci.*, v. 27, p. 48-9, 1975.
- MÖLLER, H.; WIRBITZKI, E. Special cases of dissolution testing using the flow-through system. *S.T.P. Pharma.*, v. 6, p. 657-662, 1990.
- PETROVICK, P.R.; GUTERRES, S.S.; ROSSI, K. Influência de adjuvantes hidrofílicos sobre a cedência de hidroclorotiazida de cápsulas de gelatina dura. *Ciência e Cultura*, v. 42, n.7, supl., p. 503-4, 1990.
- 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.