

**AVALIAÇÃO DA EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA EM COMPRIMIDOS DE
HIDROCLOROTIAZIDA FABRICADOS POR COMPRESSÃO DIRETA E
GRANULAÇÃO VIA ÚMIDA**

**Evaluation of pharmaceutical equivalence in hydrochlorothiazide tablets
Manufactured In By Compression Direct And Grain Via Moist**

Jonathann Corrêa Possato¹, Edson de Oliveira Zaldguer¹, Rahisa Scussel¹, Ricardo
Andrez Machado de Avila¹, Eduardo João Agnes¹

¹ Laboratório de Biologia Molecular e Celular, Unidade Acadêmica de Ciências da
Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense

Endereço para correspondência:

Jonathann Corrêa Possato

Laboratório de Biologia Celular e Molecular, Universidade do Extremo Sul
Catarinense

Av. Universitária, 1105, Bairro Universitário, Criciúma – SC

CEP – 88806-000

Email: jcpossato@unesc.net

Resumo

Objetivos: Avaliar a equivalência farmacêutica dos comprimidos de hidroclotiazida de 50 miligramas produzidos por via direta e por via úmida, fabricados em aula do curso de farmácia na Universidade do Extremo Sul Catarinense. **Metodologia:** Foi realizado teste para a avaliação da velocidade de dissolução dos comprimidos de hidroclorotiazida. O teste foi realizado seguindo parâmetros estabelecidos pela farmacopeia brasileira. **Resultados:** Submetemos os comprimidos testes ao aparelho de dissolutor, para o hidroclotiazida referência (Clorana) obtivemos valores de dissolução iguais a 96,4% em 30 minutos, para comprimidos produzidos em aula por via direta, valores iguais a 71,2% em 30 minutos e produzidos por via úmida, valores iguais a 110,9% em 30 minutos. Como exigido pela farmacopeia, os valores para a dissolução são acima de 60% da substância dissolvida em 30 minutos. Como preconizado na monografia da substância, os valores da concentração do analíto deve ser 93% a 107% da quantidade declarada. Neste quesito, só o referência obteve resultado satisfatório com valor de 101,9% da substância, quando por via direta teve valor de 75,6% e via úmida em 115,5% da substância declarada. **Conclusão:** O processo de fabricação de um fármaco pode causar uma alteração na sua disponibilidade, como testado *in vitro* pelo teste de dissolução. Para os testes observamos que não alcançamos os parâmetros exigidos pela monografia da substância.

Palavras-chaves: Equivalência Farmacêutica; Dissolução; Hidroclorotiazida.

Abstract

Objectives: To evaluate the equivalence of pharmaceutical 50 milligrams hydrochlorothiazide tablets produced by the direct pathway and wet, manufactured in the classroom in the pharmacy course at the Universidade do Extremo Sul Catarinense. **Method:** Test for assessment of the rate of dissolution of hydrochlorothiazide tablets were performed. The test was performed according to standards established by the Brazilian Pharmacopoeia. **Results:** tablets submitted the test appliance to the dissolutor to reference hydrochlorothiazide (Clorana) obtained values equal to 96.4% dissolution in 30 minutes, to tablets produced by direct route class, values equal to 71.2% in 30 minutes and produced via wet, values

equal to 110.9% in 30 minutes. As required by the Pharmacopoeia the values for dissolution are above 60% of the dissolved substance in 30 minutes. As recommended in the monograph substantiates the values of the analyte concentration should be 93% to 107% of the labeled amount. In this regard references only got satisfactory result with a value of 101.9% of the substance, as by direct approach had value of 75.6% and 115.5% wet on the substance declared. Conclusion: The manufacturing process of a drug may cause a change in its availability, as tested by in vitro dissolution test. For testing we noticed that we did not reach the parameters required by the monograph substance.

Keywords: Pharmaceutical Equivalence; Dissolution; Hydrochlorothiazide.

INTRODUÇÃO

A via de administração de um fármaco mais comumente utilizada é a via oral. Dentre os fármacos administrados encontra-se a forma farmacêutica sólida, sendo comprimido o mais utilizado para terapêutica. A produção de comprimidos baseia-se nos processos compressão via granulação úmida, granulação seca e compressão direta^{1,2}. A compressão de comprimidos leva aos rearranjos das partículas de resistência específica definida em um pelete, acarretando na deformação de partículas, formação de ligação entre as partículas e recuperação elástica por meio da ejeção do compactado a partir da matriz. A interação física durante a compressão de comprimidos são as interações intermoleculares no processo de mistura de pó. Devido à natureza termodinâmica das interações intermoleculares e interparticulares, é mais fácil entendê-las em termos de energia. No entanto, são as forças de interação entre corpos macroscópicos que muitas vezes são mais fáceis de medir experimentalmente³.

O processo de granulação consiste que partículas pulveréas primárias se aglomerem de modo a formar partículas maiores, chamadas de grânulos. Em sua grande maioria, ela varia entre 0,2 e 0,5 mm, usados para produção de cápsulas ou comprimidos. A granulação é utilizada para prevenir segregação dos constituintes de uma mistura, assim não ocorre depósito de partículas mais densas na base do

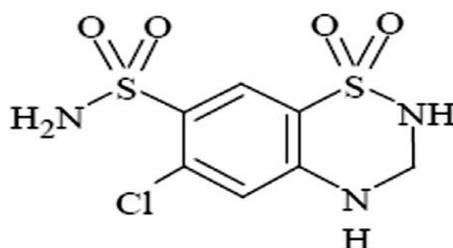
recipiente, obtendo-se uma mistura mais homogênea, pois cada grânulo terá proporção correta de cada componente¹.

A granulação úmida, por sua vez, implica na formação de uma massa da mistura utilizando-se líquido de granulação, o qual deve ser volátil, atóxico e facilmente removido após secagem. Este líquido ainda pode ser usado isoladamente, empregado com água, etanol ou isopropanolol, ou como também pode ser utilizado em combinação com agentes aglutinantes já dissolvidos, a fim de garantir a adesão após a secagem¹.

Diferente da granulação úmida, a compressão direta é mais simples, participando de duas etapas: mistura e compressão. Esse processo vem ganhando espaço pela simplicidade e menor tempo de processo produtivo, o qual é mais viável em termos econômicos. Porém, para desenvolvimento desta técnica deve-se ater às características da matéria-prima e dos seus excipientes, visando a otimização dos processos de mistura, fluidez e compressibilidade do pó. Em alguns casos a granulação úmida ainda é a melhor alternativa, pois elimina alguns dos problemas da compressão direta, a exemplo a segregação do pó^{1,4}.

A Hidroclorotiazida (Figura 1) é um diurético da classe das benzotiazidas, amplamente utilizada como diurético, adjuvante a tratamento da hipertensão arterial e na redução de edema associado à insuficiência cardíaca congestiva. Sua administração é por via oral em doses de 25 e 50 mg na forma farmacêutica de comprimidos⁵.

Figura 1. Estrutura química da hidroclorotiazida.



Segundo a resolução nº 899 de 2003, deve-se demonstrar que o método é apropriado para a finalidade pretendida, ou seja, a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ou quantitativa de fármacos e outras substâncias. No caso de

metodologia analítica descrita em farmacopeias, essa é devidamente reconhecida pela ANVISA, a metodologia é considerada validada⁶.

O teste de dissolução possibilita determinar quantidade de fármaco dissolvida, quando exposto a metodologia descrita nas monografias da substância em todas as condições, assim se enquadrando como teste de desempenho, categoria III pela resolução 899 de 2003^{6,7}. O presente estudo tem como objetivo avaliar o processo de fabricação dos comprimidos de hidroclotiazida, sendo por compressão direta e granulação úmida com mesma quantidade de analito (50 mg) e seguindo a metodologia descrita na farmacopeia brasileira. Para isso foi realizado teste de dissolução, verificando se o comportamento se iguala a medicamento referência, no qual anteriormente foi submetido a testes mais precisos para sua liberação. Importante salientar também que o desenvolvimento deste trabalho justifica-se ao baixo fluxo do pó de hidroclorotiazida durante a fabricação de comprimidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

O presente estudo utilizou medicamento Hidroclorotiazida (Clorana, Sanofi-Aventis farmacêutica Ltda, São Paulo, Brasil), Hidroclorotiazida (Natural Pharma, Jin Jan Juyan chemicals), ácido clorídrico 37% (Química Moderna), hidróxido de sódio (dinamica), dissolutor (Nova Ética), Espectrofotômetro (Femto).

Amostra

As amostras utilizadas foram comprimidos de clorana (hidroclotiazida) 50 mg no lote: 314221; comprimidos de hidroclorotiazida de 50mg produzidos por via direta e via úmida por acadêmicos do curso de farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Compressão Direta

O processo de fabricação por via direta se faz pela pesagem da matéria-prima, trituração, tamisação, mistura e compressão. Os excipientes foram pesados seguindo as proporções da Tabela 1, para o total de 100g da mistura.

Tabela 1. Valores para formulação de 100g.

Matéria-Prima	Qtd em gramas
Aerosil	0,3g
Talco	20g
Amido	52,20g
Estearato de magnésio	2,5g
Hidroclorotiazida	20g
Total	100g

Via Úmida

Para o processo de fabricação por via úmida (Tabela 2), seguem-se as seguintes etapas: pesagem, trituração, tamisação, mistura, aglutinação, granulação, secagem, calibração, lubrificação e compressão. A diferença entre a compressão direta é a obtenção de uma massa úmida na etapa de aglutinação, para melhor uniformidade dos grânulos.

Tabela 2. Valores para formulação de 1200g.

Matéria-Prima	Quantidade
Amido	690g
Talco	150g
Álcool Etílico	300mL
PVP K30	60g
Hidroclorotiazida	300g
Total	1200g

Linearidade

A linearidade relaciona-se com a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito de interesse na amostra, dentro de um intervalo especificado. Recomenda-se que seja determinada através de no mínimo cinco concentrações diferentes. Por meio do *software* Excel realizou-se os cálculos estatísticos e foi determinado o coeficiente de correlação que deve ser para fins de validação do método analítico maior ou igual a 0,99⁶.

Teste de Dissolução

O teste de dissolução foi realizado seguindo os parâmetros preconizados pela farmacopeia brasileira: Aparelhagem (cestos), 900mL de ácido clorídrico 0,1M como meio de dissolução em velocidade de 100 rotações por minuto. A leitura foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda 272nm, contendo uma tolerância de não menos que 60% do fármaco se dissolva em 30min^{6,7}.

Perfil de Dissolução

Para construção do perfil de dissolução foram coletadas alíquotas de 4 mL nos tempos 5, 10, 20, 30 e 45 minutos seguido de diluição de 1 mL da alíquota para 25 mL de água⁹. A leitura foi realizada em espectrofotômetro em comprimento de onda de 272 nm, utilizando-se o diluente como branco. A curva foi construída por meio do método de doseamento, pesando-se 0,040 g de hidroclotiazida e diluindo em 100 mL de hidróxido de sódio 0,1 M nas diferentes concentrações de 4 µg, 8 µg, 12 µg, 16 µg e 20 µg. A partir das leituras obtidas das concentrações citadas foi realizada a curva de calibração e obtenção da equação de reta e seu respectivo coeficiente de correlação para avaliação da linearidade do método^{6,7}. A comparação da dissolução dos comprimidos é obtida pelo cálculo do F2 (Equação 1), que corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis, e F1 (Equação 2), que corresponde a diferença entre os perfis.

Equação 1.

$$F_1 = \left\{ \left[\frac{\sum_{i=1}^n |R_f - T_t|}{\sum_{i=1}^n R_f} \right] \right\} * 100$$

Equação 2.

$$F_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{i=1}^n (R_f - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

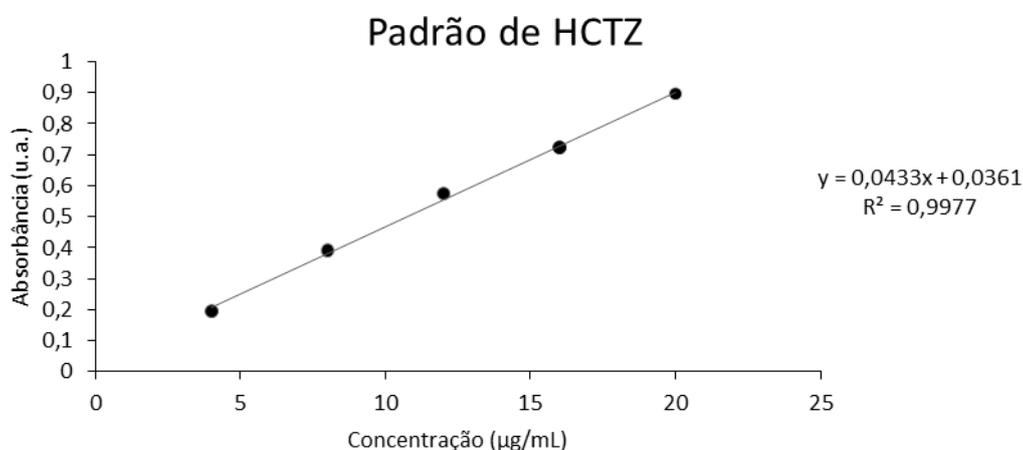
Onde: n = número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t (obtido com medicamento referência); Tt = valor de porcentagem dissolvida do medicamento teste no tempo t^{7,8,9}.

Para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes o valor de F1 deve permanecer entre 0 e 15, sendo quanto mais próximo de 0 mais idêntico. E para o resultado de F2, deve estar entre 50 e 100, quanto mais próximo a 100 as curvas são idênticas⁹.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

As leituras das soluções para curva de calibração obtiveram valor de correlação linear R² igual 0,9970 e/ou R igual a 0,9988, em 272 nm, os quais atendem aos parâmetros da farmacopeia que indica R igual ou maior que 0,980 para avaliação do método de trabalho em controle de medicamentos⁶. O coeficiente de correlação (R) obtido também foi superior ao valor preconizado pela ANVISA, RDC 899 de 2003 para validação do método, que teria que ser superior ou igual a 0,99, indicando uma ótima linearidade e correlação entre a concentração do analito e a resposta do espectrofotômetro, como constata-se na Figura 2.

Figura 2. Gráfico da curva de calibração obtida para a hidroclorotiazida com sua respectiva equação de reta e coeficiente de correlação (R^2).



A partir da obtenção da curva de calibração, utilizou-se a equação de reta para os valores obtidos nas leituras do medicamento referência, os quais foram adicionados à equação como valor de Y, sendo $y = 0,0433x + 0,0361$. Assim os valores obtidos foram corrigidos pelas diluições gerando valor em miligrama do medicamento, os resultados podem ser verificados na Tabela 3.

Tabela 3. Valores da dissolução do comprimido de Hidroclorotiazida referência.

Clorana	5'min	10'min	20'min	30'min	45'min
Comprimido 1 (U.A)	0,090	0,099	0,118	0,128	0,130
Comprimido 2 (U.A)	0,095	0,102	0,120	0,128	0,130
Comprimido 3 (U.A)	0,087	0,102	0,103	0,120	0,131
Média	0,091	0,101	0,114	0,125	0,130
Concentração $\mu\text{g/ml}$ HCTZ	1,260	1,499	1,791	2,061	2,176
Concentração mg de HCTZ	29,489	35,073	41,918	48,223	50,925
% do fármaco	59,0	70,1	83,8	96,4	101,9

A porcentagem da concentração do hidroclorotiazida pode variar para o mínimo 93% e máximo de 107% da quantidade declarada⁸, neste caso 50 mg.

Podemos observar na Tabela 1 que o medicamento referência está dentro dos parâmetros. Nas Tabelas 4 e 5 encontram-se os valores dos comprimidos testes que, quando comparados aos parâmetros da farmacopeia, observamos que ele não se enquadra, mostrando valores abaixo do permitido para fabricação por via direta e acima do permitido para via úmida.

Entretanto, para todos os comprimidos testados observamos que ambos dissolveram quantidade maior que 60% da substância em 30 minutos, como preconizado pela farmacopeia.

Tabela 4. Valores da dissolução hidroclorotiazida por compressão direta.

Direta	5'min	10'min	20'min	30'min	45'min
Comprimido 1 (U.A)	0,081	0,083	0,095	0,096	0,095
Comprimido 2 (U.A)	0,095	0,092	0,096	0,098	0,110
Comprimido 3 (U.A)	0,071	0,097	0,106	0,112	0,113
Média	0,082	0,091	0,099	0,102	0,106
Concentração µg/ml HCTZ	1,068	1,260	1,453	1,522	1,614
Concentração mg de HCTZ	24,985	29,489	33,992	35,613	37,775
% do fármaco	50,0	59,0	68,0	71,2	75,6

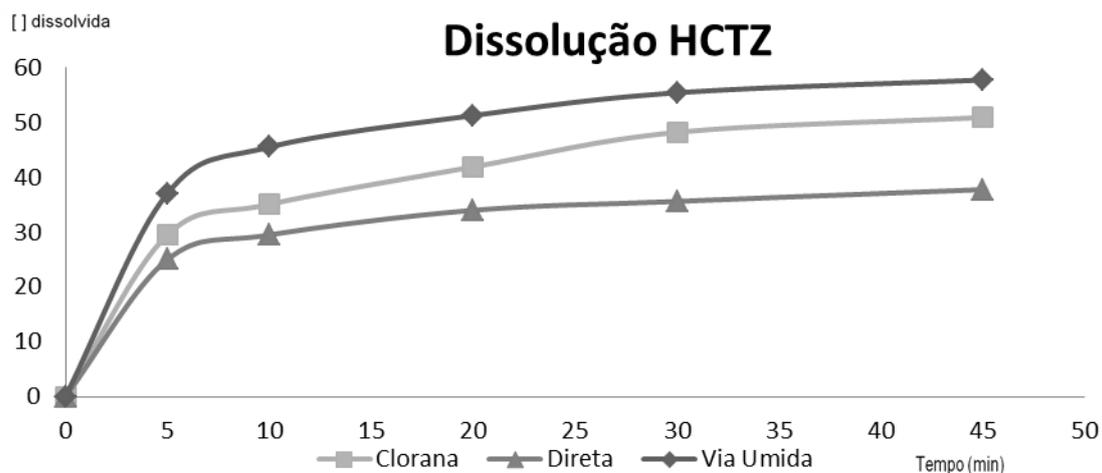
O valor abaixo, quando em compressão direta, pode ser pela diferença de fluxo do pó, causada por excipientes e/ou pela diferença do processo de fabricação. A diferença também pode ser erro no processo de pesagem da matéria-prima¹⁰.

Tabela 5. Valores da dissolução hidroclorotiazida por via úmida.

Via Úmida	5'min	10'min	20'min	30'min	45'min
Comprimido 1 (U.A)	0,102	0,116	0,130	0,138	0,142
Comprimido 2 (U.A)	0,112	0,120	0,132	0,139	0,146
Comprimido 3 (U.A)	0,100	0,125	0,131	0,139	0,141
Média	0,105	0,120	0,131	0,139	0,143
Concentração µg/ml HCTZ	1,584	1,945	2,192	2,369	2,469
Concentração mg de HCTZ	37,055	45,521	51,285	55,429	57,770
% do fármaco	74,1	91,0	102,6	110,9	115,5

Para via úmida podemos citar que o processo de fabricação está diretamente ligado ao fluxo do pó, auxiliando na mistura e na compressão do comprimido¹⁰. Na Figura 3 observamos os gráficos da dissolução dos medicamentos testados, sendo que quanto maior o tempo mais será dissolvido e maior concentração do fármaco estará no meio diluente.

Figura 3. Gráfico da dissolução dos comprimidos de Hidroclorotiazida referência, obtido por compressão direta e por compressão indireta (via úmida).



A comparação dos gráficos foi realizada pelo cálculo de F1, que demonstra a diferença entre os perfis de dissolução, e F2, que demonstra a semelhança destes perfis^{7,9}. A diferença calculada em F1 deve ficar entre 0 e 15, sendo que quanto mais próximo a 0 mais idênticas as dissoluções, e F2 deve ficar entre 50 e 100, sendo que quanto mais próximo de 100, maior a semelhança na dissolução dos comprimidos comparados. Como observa-se na Tabela 4, no cálculo obtivemos resultados não satisfatórios, sendo que os resultados de F1= 20,28 e F2= 51,11 para comprimido fabricado por via direta explanam que a semelhança entre a dissolução de tal comprimido em relação ao referência é baixa. O valor de F2 (53,62) para comprimido fabricado por via úmida revela que este foi mais idêntico ao clorana quando comparado ao fabricado por via direta. Para F1 obtivemos os mesmos resultados em relação aos dois métodos de fabricação quando comparados ao Clorana.

Tabela 6. Valores dos cálculos de semelhança (f2) e diferença (f1).

	Clorana/Direta	Clorana/Via úmida
F1	21,28	-20,15
F2	51,11	53,62

Percebe-se que os métodos de fabricação testados tiveram comportamentos distintos em relação à sua velocidade de dissolução. Observou-se também que o processo de fabricação teve interferência na quantidade/homogeneidade do princípio ativo no comprimido, como ilustra a Figura 3. Desta forma evidencia-se a importância do desenvolvimento da forma farmacêutica para sucesso terapêutico e comercial.

CONCLUSÃO

A comparação dos perfis de dissolução realizados neste trabalho revela que os processos de fabricação por via direta e via úmida obtiveram resultados não satisfatórios quando comparados com medicamento referência, uma vez que não atingiram todos os parâmetros preconizados. O presente estudo ainda evidencia a importância no processo de fabricação, já que cada detalhe pode interferir na sua ação farmacológica ou mesmo na própria fabricação, reduzindo fluxo do pó, por exemplo. A diferença na dissolução dos comprimidos estará diretamente ligada à sua ação, porque se o comprimido não dissolver e/ou dissolver rápido pode não ocorrer efeito farmacológico esperado, ou ainda se tornar tóxico ao organismo, respectivamente.

REFERÊNCIAS

- 1 - Alderborn G. Comprimidos e compressão. In: Aulton M. (ed.). Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 403-6.
- 2 - Banker GS, Anderson NR. Comprimidos. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.509-96.

3 - Wang J, Wen H, Desai D. Lubrication in tablet formulations. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2010;75(1):1-15.

4 - Wells J. Pré-formulação farmacêutica. In: Aulton M. (ed.). Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.125-48.

5 - Goodman LS, Gilman AG. As bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill, 2007.

6 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 899, de 29 de Maio De 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Publicado no Diário Oficial da União. 2003.

7 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010;1:66-70.

8 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 5 ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010;2:1035-37.

9 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 31, de 11 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Publicado no Diário Oficial da União. 2010:36–8.

10 - Lamolha MA, Serra CHR. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50mg obtidos por granulação úmida. Rev Bras Ciênc Farm. 2007;(43):435-46.