

DETERMINAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE INTUMESCIMENTO DE ADJUVANTES.

PETROVICK, P.R., LIMA NETO, S.A.

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA DA UFRGS, PORTO ALEGRE, BRASIL

INTRODUÇÃO : A maioria das formas farmacêuticas sólidas aglomeradas (grânulos e comprimidos) necessita de sua desintegração nas partículas primárias para que ocorra a liberação da substância ativa (GOULD, TAN, 1985). Embora o interesse sobre o mecanismo de desagregação de comprimidos já tenha sido constatado no início deste século e aumentado continuamente até os dias de hoje, não se encontra na literatura uma visão que consiga generalizar este fenômeno (LIST, MUZZAM, 1979). A biodisponibilidade destes produtos é dependente do tempo de desintegração, que por sua vez, está relacionado com as características do adjuvante empregado para este fim (GANDER et al., 1985, SCHWARTZ, ZELISKIE, 1978). Várias teorias tem sido propostas para explicar o mecanismo de ação de desintegrantes. Os adjuvantes mais comumente empregados são os que agem por absorção de líquidos e por conseqüente intumescimento (WAN, PRASAD, 1990a). A quantidade de líquido requerida pode depender do espaço interparticular, isto é da saturação dos espaços capilares entre as partículas, e também do poder de hidratação das moléculas do adjuvante, o qual é característico de cada substância. Este fenômeno ocorre através do rompimento das pontes de hidrogênio existentes entre os grupamentos funcionais das macromoléculas do desintegrante e estabelecimento de novas ligações físicas entre estes radicais e as moléculas do líquido, resultando num aumento das distâncias entre as cadeias poliméricas do adjuvante, com conseqüente acréscimo de volume (SOLTYS et al., 1990, WAN, PRASAD, 1990b).

Os desintegrantes que agem por intumescimento pertencem a uma classe de adjuvantes constituída por macromoléculas com grupamentos funcionais com capacidade de hidratação, que pode ser classificada de acordo com seu grau de intumescimento. No grupo dos adjuvantes de alto poder de intumescimento são citados como exemplo a croscarmelose sódica e o carboximetilamido sódico. Entre os desintegrantes de moderado poder de intumescimento, a crospovidona e a carboximetilcelulose sódica, são representantes típicos. O amido de milho pertence às macromoléculas de fraco desempenho.

A determinação do poder de intumescimento pode servir como metodologia de decisão na escolha de um desintegrante. A técnica de sua avaliação não deve, no entanto, medir somente um parâmetro momentâneo, já que o fenômeno é altamente dinâmico, que depende do tempo e do volume de líquido disponível.

Com o objetivo de determinar o poder de intumescimento da croscarmelose isolada ou na presença de adjuvantes foi desenvolvido equipamento de avaliação dinâmica do fenômeno.

MATERIAL E MÉTODOS : A croscarmelose, polímero interpolimerizado de carboximetilcelulose sódica (Explocel) foi gentilmente doada pela firma Blanver (Cotia/SP). O adjuvante foi utilizado sem tratamento prévio. Cerca de 450 mg do desintegrante foram colocados no tubo de medição do equipamento (figura 1) e compactados em volumetro de compactação, através de 1250 quedas. A seguir o tubo de medição foi conectado ao equipamento e, a temperatura ambiente, foram determinados o consumo de água

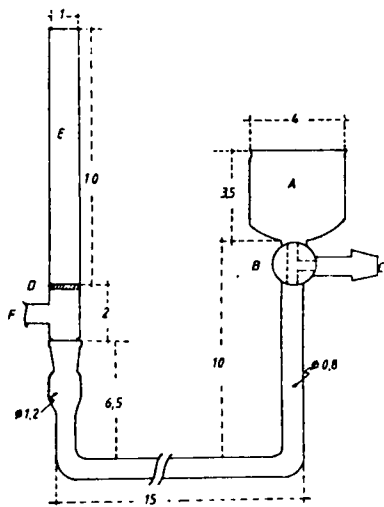


FIGURA 1- Esquema do aparelho de determinação do poder de intumescimento. (medidas em cm, explicações = vide texto).

total e o acréscimo da altura da coluna de pó compactado em função do tempo. O equipamento (figura 1) foi adaptado a partir de um aparelho para determinação do poder de absorção de pós segundo Enslin, consiste de um recipiente de líquido (A), uma torneira de três vias (B) conectada a uma pipeta graduada de 5 ml com divisões de décimos de mililitro (C). O recipiente está unido ao tubo de medição (E) que possui um filtro de vidro sinterizado G4 de 1,0mm de espessura (D). Para o nivelamento da fase líquida o tubo de medição possui uma válvula de escape (F).

RESULTADOS E DISCUSSÃO : A croscarmelose sódica apresentou um diâmetro médio de $9,5 \cdot 10^{-3}$ mm sendo que 80% das partículas eram menores do que $79 \cdot 10^{-3}$ mm. O volume total de água absorvido em 50 min de teste foi de $1,8 \text{ ml} \pm 0,05\text{ml}$ resultando num índice de Enslin de 4 ml/g. O acréscimo da altura da coluna sólida no mesmo intervalo de tempo está representado na figura 2. Podem ser observadas duas fases distintas de intumescimento. Um aumento rápido nos primeiros 5 min e, a seguir um comportamento quase linear até o final do experimento. Esta fase inicial correspondeu igualmente ao intervalo de tempo de maior absorção de água pelo

adjuvante. Este fenômeno pode ser explicado pela ocupação e saturação dos intervalos capilares existentes entre as partículas, assim como caracteriza o acomodamento das moléculas de água nas camadas mais exteriores das partículas do desintegrante. A fase linear, mais lenta, traduz, por sua vez, a ocorrência de fenômenos de difusão dificultada da fase líquida ao interior das partículas, quer pela imobilização das moléculas de água na camada estruturada de grande viscosidade, quer pela necessidade inicial de ser alcançado um equilíbrio entre a água ligada por pontes de hidrogênio aos grupamentos ativos do adjuvante e as moléculas de água disponíveis no meio (fig. 2).

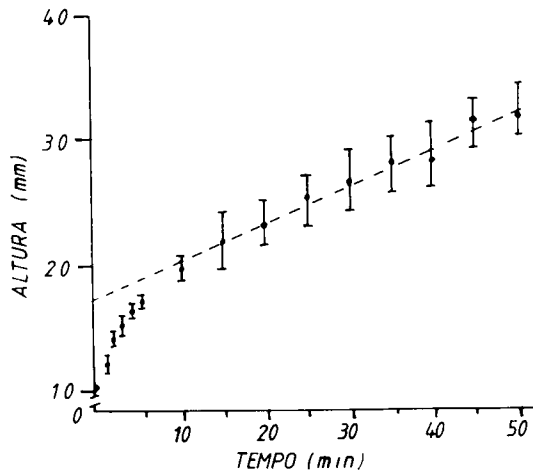


FIGURA 2 - Comportamento da croscarmelose sódica no teste de intumescimento em água (n = 3).

A reta que representa o desenvolvimento pode ser traduzida segundo a expressão $D_i = 17,19 + 0,296t_i$, onde :

D_i = altura da coluna de pó (mm) no tempo i , e
 t_i = tempo de ensaio, em min .

CONCLUSÕES : O equipamento desenvolvido permite a avaliação dinâmica do intumescimento da croscarmelose.

O desenvolvimento desta característica pode ser determinado através de parâmetros cinéticos, tais como a equação da reta da fase mais lenta de intumescimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. GANDER, B., GURNY, R., DOELKER, E. Einfluss der Zerfallseigenschaften von Tabletten auf die Freigabe und Absorption einer quasi unloeslichen Modellschubstanz. Acta Pharm. Technol., v. 31, n. 2, p. 77 - 84, 1985.
2. GOULD, P.L., TAN, S.B. The Effect of Recompression on the Swelling Kinetics of Wet Massed Tablets Containing "Super" Disintegrants. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 11, n. 9 & 10, p. 1819 - 1836, 1985.
3. LIST, P.H., MUAZZAM, U.A. Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall. Pharm. Ind., v. 45, n. 5, p. 459 - 464, 1979.
4. SCHWARTZ, J.B., ZELINSKIE, J.A., The Swelling of Tablets. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 4, n. 5, p. 463 - 483, 1978.
5. WAN, L.S.C., PRASAD, K.P.P. Comparison on the Swelling Characteristics of Tablet Disintegrants at the Microscopic Level. Acta Pharm. Technol., v. 36, n. 1, p. 20 - 23, 1990a.
6. WAN, L.S.C., PRASAD, K.P.P. A Study of the Swelling of Tablet Excipients using Video Recorder. Drug Dev. Ind. Pharm., v. 16, n. 6, p. 921 - 933, 1990b.
7. SOLTYS, J., KNAPCZYK, J., KOZUBSKI, R., Phenomenological Model of Swelling of a Hydrocolloidal Tablet. Acta Pharm. Technol., v. 36, n. 4, p. 244 - 248, 1990.