

FATORES DETERMINANTES DA DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS - PARTE I: FORMULAÇÃO E TECNOLOGIA DE FABRICAÇÃO

FERRAZ, H.G. (Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP)

1. INTRODUÇÃO:

Quando uma substância ativa é administrada oralmente, sob a forma sólida, esta deve dissolver-se no conteúdo gastrointestinal para que a absorção sistêmica ocorra. Geralmente, a velocidade de absorção do fármaco é determinada pela velocidade de dissolução da forma farmacêutica. Conseqüentemente, se é importante obter o pico do nível sanguíneo rapidamente, será importante obter uma rápida dissolução da forma farmacêutica. Nestes casos, o perfil de dissolução pode determinar o total de absorção do fármaco, bem como a velocidade de absorção. Então, a velocidade de dissolução deverá influenciar, diretamente, na eficácia do medicamento.

WAGNER (1969), numa revisão, abordou a questão dos fatores que podem influenciar a dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Além dos fatores que podem interferir no ensaio in vitro de dissolução, tais como agitação, meio de dissolução empregado, temperatura, etc, tem-se ainda:

- Formulação e tecnologia de fabricação;
- Propriedades físico-químicas do fármaco;
- Idade da forma farmacêutica.

O objetivo deste artigo é, então, abordar aspectos relativos à formulação e à tecnologia de fabricação capazes de exercer influência sobre a dissolução de formas farmacêuticas sólidas.

2- INFLUÊNCIA DOS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO:

2.1. INFLUÊNCIA DOS DILUENTES:

Em geral, utilizam-se diluentes digeríveis na formulação de comprimidos para que não ocorra retardamento na liberação dos princípios ativos. Emprega-se então, vários tipos de carboidratos, embora substâncias insolúveis tais como carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio coloidal e carbonato de magnésio também possam ser utilizadas.

LEVY *et alii* (1963) estudaram este tipo de influência sobre a dissolução em formulações de ácido salicílico, preparadas por dupla compressão. Observaram que o aumento do conteúdo do amido, utilizado como diluente, era capaz de aumentar a velocidade de dissolução proporcionalmente ao conteúdo deste na formulação.

2.2- INFLUÊNCIA DOS DESAGREGANTES:

Os desagregantes geralmente exercem seu

efeito devido à capacidade que possuem de aumentar seu volume com a água captada do meio em que se encontram. Então, os diferentes desagregantes possuem uma maior ou menor capacidade de promoverem a desagregação, em função do seu mecanismo de ação (CID & JAMINET, 1971).

Assim, KHAN & RHODES (1971), estudaram cinco desagregantes diferentes. Concluíram que, com o amido glicolato de sódio, os tempos de desagregação eram menores e que a carboximetilcelulose proporcionava tempos de desagregação maiores. Comparativamente, os tempos de desagregação obedeceram à seguinte ordem: carboximetilcelulose > amido > alginato > resina catiônica > amido glicolato de sódio.

2.3- INFLUÊNCIA DOS AGLUTINANTES:

Os aglutinantes são adicionados às formulações de comprimidos para obter-se uma liga dos pós, tornando possível a obtenção de grânulos, os quais podem ser mais facilmente compactados, dando origem aos comprimidos. Então, genericamente, pode-se dizer que a adição de um aglutinante terá como conseqüência um aumento no tempo de desagregação e uma diminuição na velocidade de dissolução dos comprimidos.

ITIOLA & PIPEL (1986) e JACOB & PLEIN (1968) relatam estudos do efeito de aglutinantes sobre a desagregação e dissolução de comprimidos. De maneira geral, estes trabalhos indicam que aglutinantes tais como polivinilpirrolidona, goma de amido, gelatina e metilcelulose são mais adequados, pois não retardam a desagregação dos comprimidos. Indicam, também, que um aumento na concentração do aglutinante é capaz de diminuir a velocidade de dissolução da forma farmacêutica.

2.4- INFLUÊNCIA DOS LUBRIFICANTES:

Em geral, os lubrificantes utilizados em formulações de comprimidos são substâncias hidrofóbicas e, quando utilizados em porcentagem elevada, podem diminuir a velocidade de dissolução destas.

Assim, LEVY & GUMTOW (1963), verificaram que lubrificante insolúveis (estearato de magnésio, estearato de alumínio, ácido esteárico e talco) eram capazes de diminuir a velocidade de dissolução de

comprimidos de ácido salicílico, usados como modelo. Em contrapartida, lubrificantes solúveis, tais como laurilsulfato de sódio e oleato de sódio, não provocam este tipo de efeito indesejado.

2.5- INFLUÊNCIA DE TENSOATIVOS:

Os tensoativos podem ser adicionados à determinadas formulações com a finalidade de acelerar a dissolução desta. Em alguns casos podem ser utilizados como lubrificantes.

COOPER & BRECHT (1957) foram os pioneiros na investigação do uso de tensoativos em comprimidos, com a finalidade de reduzir o tempo de desagregação deste. Analisando os efeitos da adição de vinte e um tipos de tensoativos, concluíram os autores que estes eram efetivos em várias formulações, em termos de redução do tempo de desagregação, principalmente se combinados à 0,2% na formulação com 10% de amido.

3- INFLUÊNCIA DA TECNOLOGIA DE FABRICAÇÃO:

3.1- INFLUÊNCIA DO MÉTODO DE GRANULAÇÃO EMPREGADO NA PRODUÇÃO:

O método de granulação empregado em determinada formulação poderá ditar a resistência mecânica deste, o que irá, conseqüentemente, influenciar na velocidade de dissolução da forma farmacêutica.

Os comprimidos podem ser produzidos por granulação úmida, granulação seca ou por compressão direta. Na granulação úmida, o aglutinante exercerá uma ação muito importante sobre a dissolução. Na granulação seca, a força de compressão utilizada na pré-compressão é um fator crítico para a dissolução.

Embora SOLVANG & FINHOLT (1970) tenham encontrado velocidades de dissolução semelhantes em comprimidos de fenobarbital sódico, tanto para aqueles produzidos por granulação seca ou úmida, os comprimidos produzidos por compressão direta do fármaco com celulose microcristalina apresentaram melhores resultados de dissolução.

3.2- INFLUÊNCIA DA GRANULOMETRIA:

Assim como as dimensões das partículas do princípio ativo influenciam a velocidade de dissolução, também o tamanho dos grânulos a comprimir exercem, evidentemente, marcada influência.

Assim, LEVY et alii (1963) estudaram, entre outros fatores, o efeito do tamanho dos grânulos sobre a dissolução de comprimidos de ácido salicílico, usados como modelo. Concluíram os autores que a velocidade de dissolução destes era maior para os comprimidos produzidos com grânulos menores.

Espera-se que, quanto menor for a partícula, mais rápida será a dissolução. Porém, deve-se considerar que transformações físicas podem ocorrer

durante o processo de compressão, ocasionando variações no tamanho granulométrico devido à ruptura ou aglomeração. Isto foi demonstrado por GANDERTON *et alii* (1967) que, trabalhando com comprimidos de fenindiona, estabeleceram que, a valores de força de compressão baixos, a dissolução aumentava na medida em que diminuía-se o tamanho dos grânulos. Porém, com grânulos muito pequenos, e a valores de força de compressão mais elevados, a compactação ocasionava uma diminuição na velocidade de dissolução dos comprimidos.

3.3- INFLUÊNCIA DA FORÇA DE COM-PRESSÃO:

A força de compressão utilizada no processo irá determinar a porosidade dos comprimidos e esta determinará a velocidade com que a água irá penetrar no comprimido, promovendo a desagregação deste.

HIGUCHI *et alii* (1953, 1954) foram os primeiros pesquisadores a estudarem a influência da força de compressão sobre as diversas características de comprimidos, inclusive a desagregação. Nestes trabalhos estabeleceu-se uma relação linear entre força de compressão e desagregação dos comprimidos estudados.

Porém, ocorrendo uma fragmentação dos grânulos, quando se aplica determinada pressão, a dissolução é mais rápida se a força de compressão é aumentada, pois a fragmentação irá promover um aumento da superfície dos grânulos. Porém, se a ligação entre as partículas é o fenômeno predominante, o aumento da força aplicada origina um decréscimo na velocidade de dissolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. CID, E., JAMINET, F. Influence des adjuvants sur la vitesse de dissolution et la stabilité de l'acide acétylsalicylique dans les comprimés. I. Effets de quelques agents disintégrant. *J. Pharm. Belg.*, v.26, n.1, p.38-48. 1971.
2. COOPER, B.F., BRECHT, E.A. Surfactants in tablets to improve desintegration. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, Washington, v. 46, n.9, p.520-524, 1957.
3. GADERTON, D., HADGRAFT, J.W., RISPIN, W.T., THOMPSON, A.G. The break-up and dissolution of phenindione tablets. *Pharm. Acta Helv.*, Bern, v.42, n.3, p.152-162, 1967.
4. HIGUCHI T., RAO A. N. BUSSE W.L., SWINTOSKY, V.J. The physics of tablet. II. The influence of degree of compression on properties of tablets. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, Washington, v.42, n.4, p.194-200, 1953.
5. HIGUCHI T., ELOWE N.L., BUSSE W.L. The physics of tablet compression V. Studies on aspirin,

lactose, lactose-aspirin, and sulfadiazine tablets. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci Ed.*, Washington, v.43, n.11, p.685-689, 1954.

6. ITIOLA, O.A., PIPEL, N. Studies on metronidazole tablet formulations. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.38, n.2, p.81-86, 1986.

7. JACOB, J.T., PLEIN E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness, and storage conditions on the dissolution rate of phenobarbital from tablets. *J. Pharm. Sci., Washington*, v.57, n.5, p.802-805, 1968.

8. KHAN, K.A., RHODES, C. T., An evaluation of five commercially available tablet desintegrants for possible use in insoluble direct compression systems. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.23, suppl, p. 261s-262s, 1971.

9. LEVY, G., ANTROWIAK, J.M., PROCKNAL, J.A., WRITE, D.C. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active in

redient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure. *J Pharm. Sci.*, Washington, v.52, n.11, p.1047-1051, 1963.

10. LEVY, G., GUMTOW, R.H. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. Tablet lubricants. *J.Pharm. Sci.*, Washinton, v.52, n.12, p.1139-1144, 1963.

11. SOLVANG, S., FINHOLT, P. Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate of the active ingredient in human gastric juice. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.59, n.1, p.49-52, 1970.

12. WAGNER, J.G. Biopharmaceutics. 15. Desintegration of dosage forms in vitro and in vivo part V. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Cincinnati, v.3, n.12, p.357-363, 1969.