

Biosusceptometria de Corrente Alternada: um dispositivo no controle de qualidade de comprimidos

Alternate Current Biosusceptometry: a device in quality control of tablets

Dany Bruno B. S. Grosskaluss¹, Deivid W. Pires¹, Uilan de Andreis¹, Priscileila C. Ferrari¹, Dhardney G. Mendonça², Luciana A. Corá² e José Ricardo A. Miranda¹

¹Departamento de Física e Biofísica, Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.

²Laboratório de Biomagnetismo aplicado à Gastroenterologia, Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) – Maceió (AL), Brasil.

Resumo

Formas farmacêuticas sólidas (FFS), tais como comprimidos, representam a principal escolha, pois são fáceis de preparar, armazenar, transportar e apresentam uma grande aceitação pelos pacientes. Porém, a absorção dos fármacos administrados em FFS depende do processo de desintegração, ou seja, um processo tempo-dependente que ocorre sob a ação de um agente desintegrante e promove a fragmentação da forma farmacêutica em partículas passíveis de serem dissolvidas e absorvidas. Para uma liberação efetiva do ativo, um dos critérios relacionados à formulação, como a escolha dos excipientes e o tipo de revestimento, deve ser considerado. A técnica considerada como “padrão de ouro” para monitorar FFS no trato gastrointestinal humano é a cintilografia, entretanto, métodos alternativos com base na detecção de campo magnético merecem destaque. A técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) tem evoluído, apresentando como vantagem ser um método não invasivo e livre de radiação ionizante. A BAC utiliza bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético, obtido pela resposta de um material magnético ingerido, aplicando-se de um campo magnético alternado no meio biológico. O objetivo deste estudo é empregar a BAC para avaliar, *in vitro*, o processo de desintegração de comprimidos magnéticos revestidos com polímero gastrossolúvel (Opadry TM).

Palavras-chave: sistemas de liberação de medicamentos, comprimidos, magnetismo, controle de qualidade.

Abstract

Solid dosage forms (SDF), such as tablets, represent the main choice, due to their easy preparation, storing, transportation and high acceptance by the patients. However, the absorption of the drugs administered as SDF depends on the disintegration process, i.e., a time dependent process which occurs under the influence of a disintegration agent and promotes the fragmentation of the pharmaceutical form as particles capable of being dissolved and absorbed. In order to obtain an effective active release, one of the criteria related to the formulation, such as the excipient choice or coating type, must be considered. The technique considered as a “gold standard” for SDF monitoring on human gastro intestinal tract is scintigraphy, however, alternative methods based on magnetic field detection are worth mentioning. The Alternate Current Biosusceptometry (ACB) technique has been evolving, showing advantages as the fact that it’s a non-invasive method and ionizing radiation free. The ACB technique uses induction coils for recording the magnetic flux temporal variation obtained by an ingested magnetic material, applying an alternated magnetic field on the biological environment. The aim of this work is to employ the ACB to evaluate, *in vitro*, the disintegration process of magnetic tablets coated with gastrosoluble polymer (Opadry TM).

Keywords: drug delivery systems, tablets, magnetics, quality control.

Introdução

Comprimidos são as formas farmacêuticas sólidas (FFS) mais prescritas, devido às suas características, porém, a absorção dos fármacos administrados em FFS depende do processo de desintegração, que é um processo tempo-dependente que ocorre sob ação de um desintegrante¹⁻³.

A indústria farmacêutica investe continuamente no aperfeiçoamento das formulações, e utilizam diferentes estratégias para melhorar a qualidade e promover a liberação mais efetiva do fármaco. Uma dessas abordagens

consiste no revestimento da FFS com polímeros para melhorar a estabilidade do fármaco, mascarar sabor ou para promover a liberação em locais específicos de acordo com a variação do Ph^{4,5}.

Essas inovações requerem métodos de análises específicos para monitorar o desempenho das FFS *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*. Métodos biomagnéticos, como a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), vêm se destacando como alternativas para a pesquisa farmacêutica. A BAC é uma técnica versátil que permite a caracterização de processos farmacêuticos *in vitro* e, também, no trato gastrointestinal do homem^{6,7}.

O objetivo deste estudo foi empregar a BAC para avaliar, *in vitro*, o processo de desintegração de comprimidos magnéticos revestidos com polímero gastrossolúvel (Opadry™).

Material e métodos

Comprimidos magnéticos ($\varnothing = 11$ mm) foram obtidos por compressão direta (20 kN) de 500 mg de ferrita (Fe_2MnO_3 ; $75 \leq \varnothing \leq 90$ μm) e 300 mg de excipientes. Os comprimidos foram revestidos por uma solução de polímero pH-independente Opadry® TM (Colorcon do Brasil).

As medidas magnéticas foram realizadas empregando o sistema de BAC, com multisensores posicionado em frente ao recipiente, contendo 1.000 mL de solução ácida (pH 1,2; HCl 0,1N) (Figura 1). Amostras de comprimidos ($n=6$) foram adicionadas ao recipiente e os sinais magnéticos foram monitorados continuamente, com frequência de aquisição de 10 Hz/canal, durante 10 min, e armazenados em ASCII para análise.

As análises foram realizadas em ambiente MatLab (Mathworks, Inc., USA) e Origin (OriginLab, USA). Os sinais foram convertidos em imagens magnéticas, que foram processadas e segmentadas para obter a variação da área. A partir das curvas de área *versus* tempo, foram calculados os seguintes parâmetros: tempo de dissolução do revestimento (TDR); e o tempo de desintegração (TD), calculado aplicando Weibull, que representa o intervalo de tempo necessário para atingir 63,2% de variação na área das imagens. Os dados serão apresentados como médias \pm desvios-padrão.

Resultados

O processo de desintegração resulta da interação entre fatores que promovem a fragmentação do comprimido.

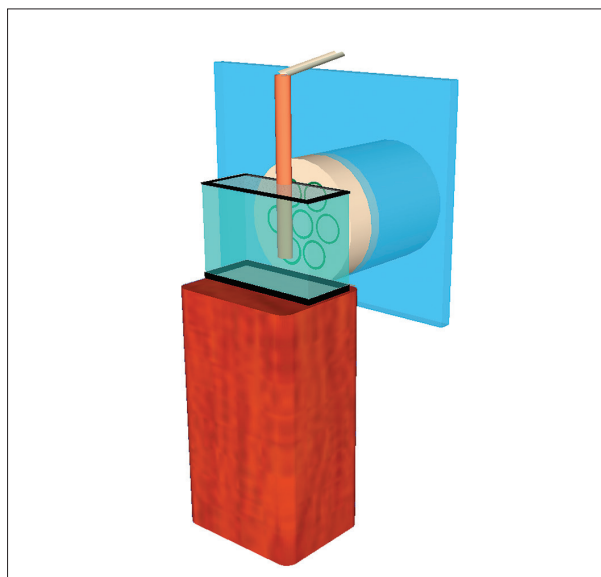


Figura 1. Aparato utilizado nas medidas magnéticas para caracterizar o processo de desintegração dos comprimidos⁴.

A Figura 2 ilustra as imagens magnéticas obtidas a partir dos sinais registrados continuamente, durante a desintegração de um comprimido. As setas indicam a chegada do comprimido na solução, o início e o final do processo de desintegração, respectivamente. Observa-se que, durante a dissolução do revestimento, os sinais permanecem estáveis, com alta intensidade, caracterizando o comprimido como marcador magnético. O processo de desintegração é caracterizado como sendo a transição entre marcador e traçador magnético, com espalhamento do material e consequente distribuição dos sinais.

A camada de revestimento contribui para retardar o início do processo de desintegração, sendo essa uma das estratégias da indústria farmacêutica para controlar a liberação de fármacos. O tempo médio calculado para a dissolução do revestimento foi de $28,0 \pm 18$ s. Aplicando Weibull, o intervalo de tempo necessário para obter 63,2% de variação na área das imagens foi $17,5 \pm 3,8$ s.

A Figura 3 ilustra a variação da área das imagens em função do tempo, obtida para três formulações. As setas indicam o início (1) e o término (2) do processo de desintegração, respectivamente.

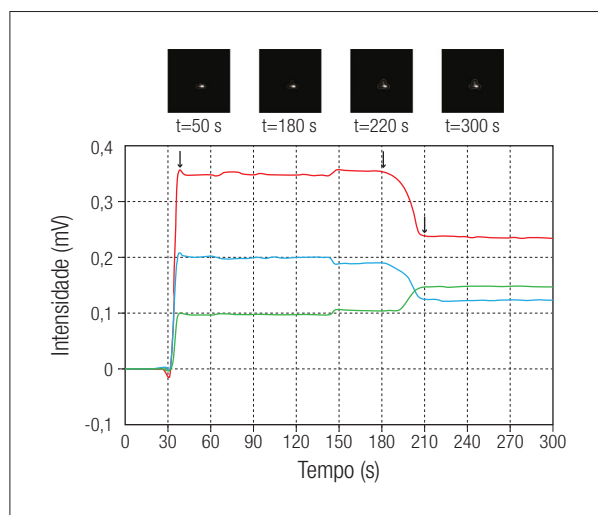


Figura 2. Imagens e sinais magnéticos do processo de desintegração de um comprimido.

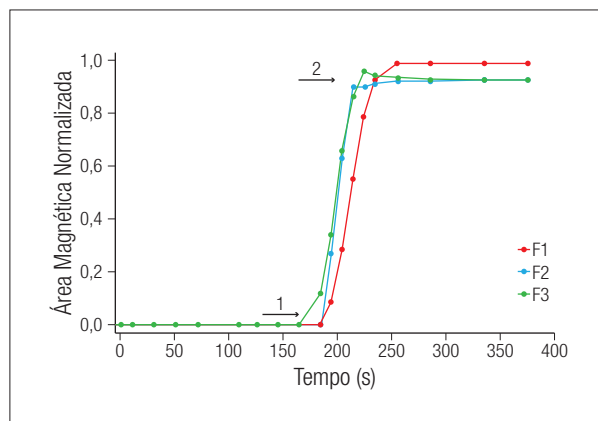


Figura 3. Variação da área *versus* tempo.

Conclusões

A metodologia de BAC com multisensores foi eficiente para o monitoramento dos comprimidos magnéticos. Os comprimidos representam, nos dias atuais, a forma farmacêutica mais aceita. Apesar do processo de revestimento apresentar um acréscimo de etapa na cadeia produtiva, este, na verdade, traz diversos benefícios ao produto final desde a melhora na estética, proteção do comprimido contra agentes externos e até controle na liberação do fármaco no local de ação e em tempos adequados. O filme de revestimento contribui para retardar o início do processo de desintegração, sendo essa uma das estratégias da indústria farmacêutica para controlar a liberação de fármacos.

Agradecimentos

Ao laboratório de biomagnetismo do Instituto de Biociências de Botucatu – Universidade Estadual Paulista - Botucatu, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Referências

1. Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier; 2000. 568 p.
2. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent Technological Advances in Oral Drug Delivery – a Review. *Pharm Sci Technol Today*. 2000;3(4):138-45.
3. Catellani PL, Predella P, Bellotti A, Colombo P. Tablet Water Uptake and Disintegration Force Measurements. *Int J Pharm*. 1989; 51:63-6.
4. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JR. Influence of Compression Forces on Tablets Disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 69(1):372-9.
5. McConnell EL, Short MD, Basit AW. An in Vivo Comparison of Intestinal Ph and Bacteria as Physiological Trigger Mechanisms for Colonic Targeting in Man. *J Control Release*. 2008;130(2):154–60.
6. Corá LA, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Stelzer M, et al. Gastrointestinal Transit and Disintegration of Enteric Coated Magnetic Tablets Assessed by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Sci*. 2006; 27(1):1-8.
7. Weitschies W, Kosch O, Mönnikes H, Trahms L. Magnetic Marker Monitoring: An Application of Biomagnetic Measurement Instrumentation and Principles for the Determination of the Gastrointestinal Behavior of Magnetically Marked Solid Dosage Forms. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57(8):1210-22.