

# Estabilidade e absorção intestinal de medicamentos contendo isoniazida preparados extemporaneamente em farmácias institucionais

## Stability and intestinal isoniazid medicine absorption prepared extemporaneously by institutional pharmacies

Beatriz Zanchetta<sup>1</sup>, Patrícia Severino<sup>1</sup>, Pollyanna Tamascia<sup>1</sup>; Luiz Madaleno Franco<sup>1</sup>, Manoel R. C. Santos<sup>2</sup>, Maria Ondina Paganelli<sup>2</sup>, Rosa F. Ignácio<sup>2</sup>, Yoko Y. Franco<sup>1</sup> & Marco Vinícius Chaud<sup>1</sup>

**RESUMO** – A isoniazida (INH) é um agente tuberculostático de primeira escolha para o tratamento e prevenção da tuberculose em todo mundo. Embora esse fármaco seja muito utilizado na clínica neonatal, comercialmente, está disponível na forma sólida e de solução para administração parenteral. Para o uso em crianças e pessoas com dificuldade de deglutição, farmácias hospitalares utilizam uma dispersão do comprimido triturado em uma solução aquosa de sorbitol. Com isso, o objetivo deste trabalho foi estudar a estabilidade física e química da INH em preparações extemporâneas por 20 dias e a avaliação da absorção intestinal, através da técnica do saco intestinal invertido. Os resultados mostraram que a preparação de INH é estável no meio de dispersão de sorbitol, mas, a fração absorvida pelo intestino diminui com o decorrer do tempo.

**PALAVRAS-CHAVE** – Isoniazida, absorção intestinal, preparação extemporânea, tuberculose.

**SUMMARY** – Isoniazida (INH) is a tuberculostatic agent employed in tuberculosis treatment and prevention all around in the world. It is used in neonate clinic and sale only in solid form and solution for parenterally administration. Used by children and people with difficult swallow, SOUZA, (2000), in his study suggests its compressed titration in aqueous sorbitol solution. The objective of this work was to evaluate the physical-chemical characteristics and intestinal INH absorption in aqueous sorbitol liquid pharmaceutical form for 20 days. The results show that INH is stable in aqueous sorbitol dispersion, but the intestinal absorption fraction decreases with the time.

**KEYWORDS** – Isoniazida, intestinal absorption, extemporaneously preparation, tuberculosis.

## INTRODUÇÃO

Administração de um fármaco por qualquer via tem, como principal objetivo, tornar possível a ação terapêutica a que ele se destina. Nos regimes terapêuticos convencionais, uma grande quantidade de fármaco é administrada e uma grande fração é excretada, sem exercer nenhuma atividade.

A busca de alternativas mais eficientes que tornem os fármacos mais disponíveis para determinado sítio-alvo e com taxas de liberação mais adequadas tem sido amplamente descritos na literatura. Essas visam, sobretudo, aumentar o índice terapêutico, diminuir efeitos colaterais, direcionar os fármacos a sítios específicos do organismo, reduzir toxicidade, liberar o fármaco de maneira controlada e aumentar a solubilidade em sistemas aquosos.

Após a administração oral, a solubilidade dos fármacos em meios aquosos e sua permeabilidade, através das membranas absorptivas do trato gastrointestinal, é um fator importante na biodisponibilidade e altamente influenciado pela razão de dissolução, coeficiente de partição, velocidade de difusão, métodos de preparação e adjuvantes presentes na formulação (BLUME & SCHUNG, 1999).

Quando o fármaco é administrado por via oral em uma forma de dosagem sólida, como comprimidos, cápsulas ou suspensões, ele deve ser liberado da forma farmacêutica e dissolvido nos fluidos gastrintestinais antes de ser absorvido. A biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água é limitada por sua taxa de dissolução, a qual por sua vez é controlada pela área de superfície que ela apresenta para dissolução (FINCHER, 1968).

A estabilidade do fármaco pode ser alterada pela redução do tamanho da partícula. Contudo, o aumento da área de superfície coloca mais moléculas do fármaco em posição vulnerável de degradação pelo fluido gastrointestinal (SIMONELLI, MEHTA & *et al.*, 1969).

A INH foi descoberta em 1950 e é considerado o fármaco de primeira escolha para o tratamento da tuberculose, devido à sua ação antibactericida ao *Mycobacterium tuberculosis* (FOYE & LEMKE & *et al.*, 1995; KOROLKOVAS, 2000). Por ser comercializada apenas na forma farmacêutica de comprimidos e soluções injetáveis, as farmácias institucionais, principalmente aquelas em hospitais, se vêem na necessidade de preparar uma forma farmacêutica extemporânea.

Na maioria das vezes, essa conversão é feita a partir de

Recebido em 05/6/2008

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Univ. Metodista de Piracicaba, Rod. do Açúcar, Km 156 Piracicaba/SP – Brasil – CEP: 13400-911

<sup>2</sup>Departamento de Assistência Farmacêutica-MS, Brasil

medicamentos do estado sólido (comprimidos ou cápsulas) para a forma líquida, a fim de atender pacientes com dificuldade de deglutição e crianças. Os veículos utilizados nessas preparações extemporâneas são bastante variados, como xaropes, elixires, suspensões de hidróxido de alumínio, lactose ou água destilada. A consequência farmacotécnica ou biológica dessa modificação, da forma farmacêutica, não é avaliada e o prazo de validade estabelecido é obtido a partir de dados da literatura (SOUZA, 2000).

Porém, esses dados não descrevem os fatores relacionados às condições na qual o medicamento é produzido e armazenado e, as possíveis interações que possam ocorrer, entre o fármaco e os componentes da formulação extemporânea.

Com isso, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar as propriedades físico-químicas da preparação extemporânea de INH em solução aquosa de sorbitol e a avaliação da absorção intestinal *in vitro*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Materiais

Comprimidos de isoniazida 100mg, LAFEPE®, gentilmente cedidos pelo Serviço Único de Saúde (SUS-Piracicaba), ácido clorídrico, sorbitol 70%, thionembutal®, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio dihidratado, fosfato de sódio dibásico anidro e glicose.

### Métodos

Para a produção das preparações extemporâneas, 10 comprimidos de INH foram triturados e misturados com 180mL de sorbitol 70%, adicionando-se em seguida, água até se obter uma concentração de 5mg/mL. Para a avaliação da influência dos excipientes dos comprimidos na estabilidade das preparações extemporâneas, foi feita uma dispersão de INH, grau farmacêutico, nessas mesmas condições.

Ambas as preparações foram mantidas por 20 dias sob refrigeração e ao abrigo da luz, como sugerido por SOUZA (2000).

A estabilidade foi avaliada nos tempos 0, 5, 10, 15 e 20 dias por espectrofotometria UV, no comprimento de onda de 265nm. O experimento consistiu em dissolver uma alíquota da preparação em HCl 0,01N até se obter a concentração de 20µg/mL, para ficar no meio da curva.

O modelo de estudo da absorção intestinal, através do saco intestinal invertido, foi utilizado para avaliar uma possível interferência dos adjuvantes do comprimido de INH no mecanismo de absorção da INH contida na preparação extemporânea. Ratos machos adultos (200-250g) da raça Wistar, foram anestesiados com Tiopental e o intestino delgado imediatamente dissecado e lavado com solução de TC sem glicose ( $\pm 10^\circ\text{C}$ ). O segmento intestinal foi invertido com auxílio de um bastão cilíndrico. Uma das extremidades foi fechada com fio de sutura e o segmento preenchido com TC sem glicose ( $37^\circ\text{C}$ ); a outra foi fechada de modo que ficasse com 10 cm de comprimento a partir do piloro. O saco intestinal foi colocado em meio de incubação contendo solução de TC-199-glicose e INH previamente oxigenada ( $95\%\text{O}_2$ ;  $5\%\text{CO}_2$ ), mantido por uma hora em banho-maria à temperatura de  $37^\circ\text{C}$ . Após este tempo, foi retirado do Erlenmeyer e lavado com TC-199. A solução

presente dentro do segmento intestinal foi retirada, filtrada e realizada a leitura espectrométrica ( $\lambda = 265 \text{ nm}$ ). Esse procedimento foi realizado com  $n = 6$ . Para avaliar a influência dos adjuvantes do comprimido de INH na absorção, foram utilizadas preparações extemporâneas de INH padrão e INH proveniente de comprimidos, dispersas em TC-199 glicose.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 compara a concentração de isoniazida padrão (INH) e isoniazida proveniente dos comprimidos (INH\*), nos tempos 0, 5, 10, 15 e 20 dias. Os resultados são a média de três determinações.

As Figuras 2 e 3 mostram a quantidade de isoniazida absorvida através do saco intestinal invertido. Comparan-

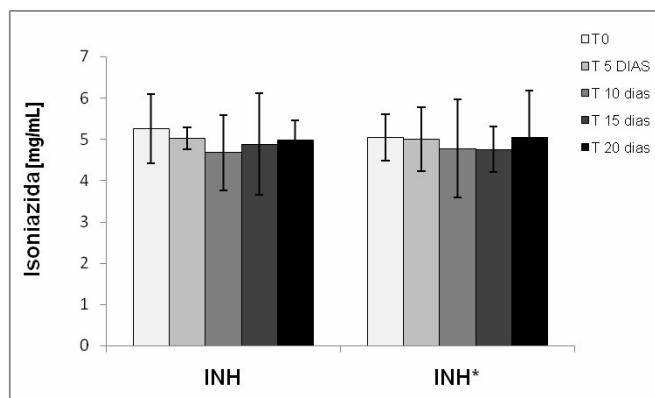


FIG. 1 - Controle físico-químico da solução de isoniazida preparada extemporaneamente.

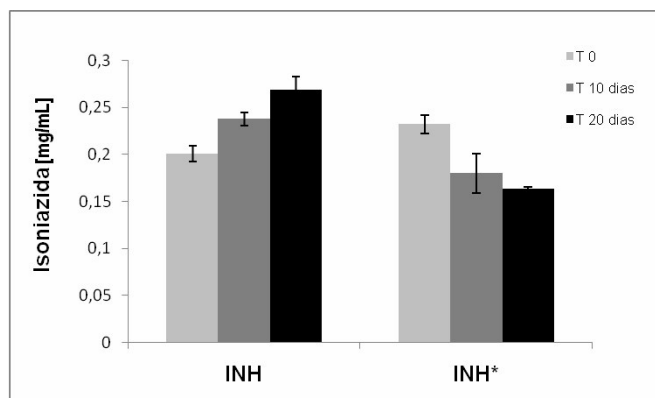


FIG. 2 - Quantidade de isoniazida absorvida a partir da preparação extemporânea, contendo 0,5 mg/mL.

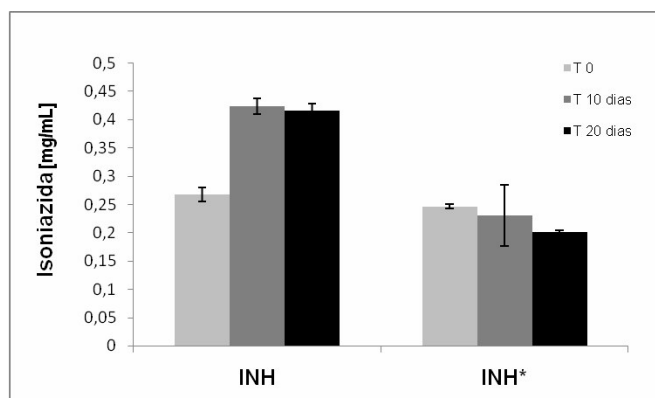


FIG. 3 - Quantidade de isoniazida absorvida a partir da preparação extemporânea, contendo 1,0 mg/mL.

do a absorção da isoniazida padrão (INH) e isoniazida proveniente dos comprimidos (INH\*), nos tempos 0, 10 e 20min após incubação, partindo de duas soluções de diferentes concentrações (0,5 e 1,0mg/mL).

Verifica-se que no T0 os resultados são praticamente iguais, contudo uma diferença bastante significativa ocorre após 10 e 20 dias de armazenamento. No caso dos comprimidos provavelmente está ocorrendo uma interação multifatorial entre o fármaco, os excipientes e o meio de incubação. Mesmo que os testes anteriores, tenham se mostrado estável quimicamente.

### CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que o veículo utilizado na preparação extemporânea recomendado por SOUZA (2000), não garante a estabilidade química da INH, interferindo na absorção intestinal da mesma. A violação da forma farmacêutica vem para atender pacientes com dificuldade de deglutição e crianças, mas tecnicamente essa preparação não é estável o que pode tornar o sucesso terapêutico ineficaz, colocando em risco a vida do paciente.

Uma nova forma farmacêutica deve ser buscada para

formular INH, que atenda pacientes com dificuldade de deglutição e crianças garantindo o sucesso terapêutico.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLUME, H.H & SCHUNG, B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 9, n. 2, p. 17-121. 1999.
2. FINCHER, J.H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. *Journal Pharmaceutical Science*. v. 57, n.11, p.1825-1835. 1968.
3. FOYE, W.O; LEMKE, T.L & WILLIAMS, D.A. *Principles of Medicinal Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – Pennsylvania, 1995.
4. KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*, 2000/2001, Editora Guanabara- Koogan, Rio de Janeiro, 2000.
5. SIMONELLI, A.P; MEHTA, S.C & HIGUCHI, W.I. Dissolution rates of high-energy polyvinylpyrrolidone-sulfathiazole coprecipitates. *Journal Pharmaceutical Science*. v. 58, n. 5, p. 538-549. 1969.
6. SOUZA, G.B. *Manipulação Farmacêutica: Estabilidade de formulações de uso hospitalar*. Ed. do autor. Rio de Janeiro. Edição do autor, p. 110, 2000.

---

Endereço para correspondência:

Beatriz Zanchetta  
Rod. do Açúcar, Km 156 - CEP: 13400-911,  
Piracicaba/SP – Brasil – Faculdade de Ciências da Saúde,  
Univ. Metodista de Piracicaba.  
E-mail: biapharma@gmail.com