Maria Helena dos Anjos Rodrigues Amaral

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

MODULAÇÃO DA CEDÊNCIA DE FÁRMACOS

EFEITO DAS CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS NOS MODELOS DE LIBERTAÇÃO

PORTO

2003

Maria Helena dos Anjos Rodrigues Amaral
(Assistente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto)

MODULAÇÃO DA CEDÊNCIA DE FÁRMACOS

EFEITO DAS CARACTERÍSTICAS TECNOLÓGICAS NOS MODELOS DE LIBERTAÇÃO

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

2003

À memória do meu Pai

À minha Mãe

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar os mais sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor José Manuel Correia Neves de Sousa Lobo pela oportunidade concedida para a realização do doutoramento, pela orientação científica e pela valiosa revisão crítica da presente dissertação. Agradeço também os ensinamentos, os conselhos e a confiança sempre demonstrada.

Ao Professor Doutor Domingos de Carvalho Ferreira pela co-orientação deste trabalho, pela disponibilidade, pelo entusiasmo e pelas palavras de incentivo dispensadas ao longo deste trabalho.

À Professora Doutora Maria Fernanda Guedes Bahia, pelo apoio incondicional, pela amizade sincera e pelo bom acolhimento sempre demonstrado.

À Dra. Maria Rosa Pena Ferreira pela amizade sincera, pelo apoio incondicional, pelo encorajamento e incentivo sempre demonstrados.

Ao Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso da Costa e ao Dr. Paulo Alexandre Lourenço Lobão pelo companheirismo e pela ajuda que sempre me dispensaram.

Aos Professores Doutores Delfim Fernando Gonçalves dos Santos e Carlos Maurício Gonçalves Barbosa pela simpatia e pela atenção que sempre me dispensaram.

Aos Professores Doutores Luís Vasco Nogueira Prista e Rui Manuel Ramos Morgado e ao Dr. Edmundo Caldas Vilar pelo carinho e pela confiança que me transmitiram.

À Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz, à Dra. Carla Martins Lopes, à Dra. Isabel Filipa Almeida e ao Dr. José Paulo Sousa e Silva pela amizade e pelo apoio manifestados.

Ao Professor Doutor Rui Lapa pela ajuda prestada.

À Sra. D. Adelina Fiel Resende, Sr. Joaquim Ribeiro e Sr. Basílio Costa pela colaboração e pela boa vontade sempre demonstradas.

Aos meus familiares pelo carinho e pelo apoio incondicional que sempre me dispensaram, especialmente ao Fábio André pela colaboração prestada ao longo de todo este trabalho.

A todos os meus colegas e amigos pela simpatia e pelo entusiasmo que me incutiram.

À Janssen-Cilag (Portugal) pela cedência do naproxeno (matéria-prima).

Ao LABGRAN (Coimbra) pela análise granulométrica do naproxeno.

Aos Laboratórios BIAL pelo apoio bibliográfico.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia e ao Fundo Social Europeu no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio pelo suporte financeiro da presente dissertação.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS i

ÍNDICE SISTEMÁTICO iii

ÍNDICE DE FIGURAS ix

ÍNDICE DE TABELAS xiv

RESUMO xxii

ABSTRACT xxiii

RESUMÉE xxiv

TRABALHOS PUBLICADOS xxv

ABREVIATURAS xviii

ORGANIZAÇÃO GERAL DA DISSERTAÇÃO xxx

CAPÍTULO I - CONSIDERAÇÕES GERAIS I.1

1.1.FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA I.1

1.2.ESTUDO DAS CINÉTICAS DE LIBERTAÇÃO DOS FÁRMACOS I.12

1.3.ETIOLOGIA DA INFLAMAÇÃO I.19

1.4.ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES I.21

1.5.NAPROXENO I.23

1.5.1.Generalidades I.23

1.5.2.Características físico-químicas I.24

1.5.3.Farmacocinética I.24

1.5.4.Mecanismo de acção I.25

CAPÍTULO II - VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DE DOSEAMENTO DO NAPROXENO POR HPLC II.1

2.1.INTRODUÇÃO II.1

2.2.PARTE EXPERIMENTAL II.3

2.2.1.Material e métodos II.3

2.2.1.1.Exactidão II.5

2.2.1.2.Linearidade de resposta do detector II.6

2.2.1.3.Precisão de resposta do detector II.6

2.2.1.4.Especificidade II.6

2.2.1.5.Amplitude (range) II.7

2.3.RESULTADOS II.7

2.4.DISCUSSÃO II.11

CAPÍTULO III - ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO III.1

3.1.INTRODUÇÃO III.1

3.2.PARTE EXPERIMENTAL III.4

3.2.1.Material e métodos III.4

3.2.1.1.Caracterização química do naproxeno III.4

3.2.1.1.1.Solubilidade III.5

3.2.1.1.2.Coeficiente de partilha III.6

3.2.1.2.Caracterização mecânica do naproxeno III.7

3.2.1.2.1.Volume aparente III.7

3.2.1.2.2.Ângulo de repouso III.9

3.2.1.3.Caracterização física do naproxeno III.10

3.2.1.3.1.Análise granulométrica do pó III.10

3.3.RESULTADOS III.12

3.3.1.Caracterização química do naproxeno III.12

3.3.1.1.Solubilidade III.12

3.3.1.2.Índice de lipofilia III.13

3.3.2.Caracterização mecânica do naproxeno III.14

3.3.2.1.Volume aparente III.14

3.3.2.2.Ângulo de repouso III.15

3.3.3.Caracterização física do naproxeno III.15

3.4.DISCUSSÃO III.17

CAPÍTULO IV - DISSOLUÇÃO "IN VITRO": ESTUDO DAS CONDIÇÕES DE ENSAIO IV.1

4.1.INTRODUÇÃO IV.1
4.2.PARTE EXPERIMENTAL IV.15
4.2.1.Material e métodos IV.15
4.2.1.1.Método de dissolução IV.16
4.2.1.2.Composição do líquido de dissolução IV.17
4.2.1.3.Volume do líquido de dissolução IV.18
4.2.1.4.Condições hidrodinâmicas IV.18
4.3.RESULTADOS IV.19
4.4.DISCUSSÃO IV.27

CAPÍTULO V - FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA: MATRIZES HIDRÓFILAS V.1

5.1.INTRODUÇÃO V.1
5.1.1.Derivados da celulose V.7
5.1.2.Polímeros do ácido acrílico V.11
5.1.3.Derivados do ácido algínico V.13
5.2.PARTE EXPERIMENTAL V.16
5.2.1.Material e métodos V.16
5.2.1.1.Caracterização mecânica dos excipientes hidrófilos V.17
5.2.1.2.Absorção de água V.17
5.2.1.3.Viscosidade V.18
5.2.1.4.Erosão V.19
5.2.1.5.Preparação dos comprimidos V.20
5.2.1.6.Verificação dos comprimidos V.22
5.2.1.6.1.Uniformidade de massa V.22
5.2.1.6.2.Dureza V.23
5.2.1.6.3.Friabilidade V.23
5.2.1.6.4.Ensaio de dissolução/libertação V.23

5.2.1.7.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação V.24
5.3.RESULTADOS V.25
5.3.1. Caracterização mecânica dos excipientes hidrófilos V.25
5.3.2.Absorção de água V.26
5.3.3.Viscosidade V.28
5.3.4.Erosão V.31
5.3.5.Verificação dos comprimidos V.33
5.3.5.1.Uniformidade de massa V.33
5.3.5.2.Dureza V.35
5.3.5.3.Influência da razão fármaco/HPMCK100M V.36
5.3.5.4.Influência da adição de diluentes V.40
5.3.5.5.Influência do tipo de polímero V.44
5.3.5.6.Influência da razão polímero/lactose V.47
5.3.6. Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação V.53
5.4.DISCUSSÃO V.59

CAPÍTULO VI - FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA: MATRIZES INERTES E LIPÍDICAS VI.1

6.1.INTRODUÇÃO VI.1
6.1.1.Matrizes inertes VI.1
6.1.1.1.Etilcelulose VI.4
6.1.1.2.Polimetacrilatos VI.6
6.1.2.Matrizes lipídicas VI.7
6.1.2.1.Cera de carnaúba VI.9
6.1.2.2.Óleo de rícino hidrogenado VI.9
6.2.PARTE EXPERIMENTAL VI.11
6.2.1.Material e métodos VI.11
6.2.1.1.Caracterização mecânica dos agentes moduladores VI.12
6.2.1.2.Erosão VI.12
6.2.1.3.Preparação dos comprimidos VI.12
6.2.1.4.Verificação dos comprimidos VI.15
6.2.1.4.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade VI.15
6.2.1.4.2.Ensaio de dissolução/libertação VI.15

6.2.1.5.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VI.16
6.3.RESULTADOS VI.17
6.3.1.Caracterização mecânica dos pós VI.17
6.3.2.Erosão VI.18
6.3.3.Verificação dos comprimidos VI.18
6.3.3.1.Uniformidade de massa VI.18
6.3.3.2.Dureza VI.20
6.3.4.Comprimidos de óleo de rícino hidrogenado VI.22
6.3.4.1.Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado VI.22
6.3.4.2.Influência da adição de diluentes VI.27
6.3.4.3.Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose VI.29
6.3.5.Comprimidos de etilcelulose VI.30
6.3.5.1.Influência da adição de diluentes VI.30
6.3.5.2.Influência do tamanho das partículas de etilcelulose VI.31
6.3.6.Comprimidos de Eudragit VI.34
6.3.7.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VI.36
6.4.DISCUSSÃO VI.40

CAPÍTULO VII – INFLUÊNCIA DE EXCIPIENTES HIDROSSOLÚVEIS NA LIBERTAÇÃO DO NAPROXENO VII.1

7.1.INTRODUÇÃO VII.1
7.2.PARTE EXPERIMENTAL VII.6
7.2.1.Material e métodos VII.6
7.2.1.1.Preparação dos comprimidos VII.7
7.2.1.1.1.Comprimidos contendo agentes tampão VII.7
7.2.1.1.2.Comprimidos contendo laurilsulfato de sódio VII.8
7.2.1.1.3.Comprimidos contendo croscarmelose sódica VII.10
7.2.1.1.4.Comprimidos contendo dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 ..... VII.12
7.2.1.2.Verificação dos comprimidos VII.13
7.2.1.2.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade VII.13
7.2.1.2.2.Ensaio de dissolução/libertação VII.13
7.2.1.3.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VII.14

7.3.RESULTADOS VII.14
7.3.1.Verificação dos comprimidos VII.14
7.3.1.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade VII.14
7.3.1.2.Influência de agentes tampão VII.17
7.3.1.3.Influência do laurilsulfato de sódio VII.19
7.3.1.4.Influência da croscarmelose sódica VII.20
7.3.1.5.Influência da dispersão sólida de naproxeno em PEG 4000 ..... VII.21
7.3.2.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VII.27
7.4.DISCUSSÃO VII.32

CAPÍTULO VIII –COMPRIMIDOS DE DUPLA CAMADA VIII.1

8.1.INTRODUÇÃO VIII.1
8.2.PARTE EXPERIMENTAL VIII.4
8.2.1.Material e métodos VIII.4
8.2.1.1.Preparação dos comprimidos VIII.5
8.2.1.2.Verificação dos comprimidos VIII.8
8.2.1.2.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade VIII.8
8.2.1.2.2.Ensaio de dissolução/libertação VIII.9
8.2.1.3.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VIII.10
8.3.RESULTADOS VIII.10
8.3.1.Verificação dos comprimidos VIII.10
8.3.1.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade VIII.10
8.3.1.2.Ensaio de dissolução/libertação VIII.11
8.3.2.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação VIII.18
8.4.DISCUSSÃO VIII.19

CAPÍTULO IX – CONCLUSÕES GERAIS IX.1

BIBLIOGRAFIA X.1

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Fig. 1. 1 - Sequência de processos envolvidos na libertação dos fármacos. I.6
Fig. 1. 2 - Eficácia de Dissolução de um fármaco. I.16
Fig. 1. 3 - Estrutura química do naproxeno I.24

CAPÍTULO II

Fig. 2. 1 - Linearidade de resposta do detector. II.8
Fig. 2. 2 - Cromatograma correspondente à avaliação da especificidade do método de doseamento do naproxeno por HPLC. II.10

CAPÍTULO III

Fig. 3. 1 - Solubilidade do naproxeno em função do pH. III.13
Fig. 3. 2 - Índice de lipofilia do naproxeno. III.14
Fig. 3. 3 - Análise microscópica das partículas de pó do naproxeno (ampliação 10 x) III.16
Fig. 3. 4 - Distribuição granulométrica do naproxeno por tamisação. III.16

CAPÍTULO IV

Fig. 4. 1 - Representação esquemática do modelo de película de difusão. IV.4
Fig. 4. 2 - Sequência de mecanismos ao nível do tracto gastrintestinal após administração de uma forma farmacêutica oral sólida IV.6
Fig. 4. 3 – Aparelho com pá agitadora. IV.12
Fig. 4. 4 – Aparelho com cesto de rede IV.12
Fig. 4. 5 – Aparelho de fluxo contínuo. IV.13
Fig. 4. 6 - Influência da utilização do método da pá e do cesto na dissolução do naproxeno. IV.21
Fig. 4. 7 - Influência da composição do meio na dissolução do naproxeno. IV.21
Fig. 4. 8 - Influência da concentração de LsS na dissolução do naproxeno. IV.21
Fig. 4. 9 - Influência do volume de solução na dissolução do naproxeno. IV.25
Fig. 4. 10 - Influência da velocidade de agitação na dissolução do naproxeno. IV.25

CAPÍTULO V

Fig. 5.1 – Libertação de uma substância activa incorporada num sistema matricial, por erosão e por difusão..... V.2
Fig. 5.2 - Transição do estado vítreo para o estado maleável. V.3
Fig. 5.3 - Esquema das frentes de movimento durante o intumescimento e a dissolução dos polímeros hidrófilos. V.4
Fig. 5.4. - Estrutura da hidroxipropilmetilcelulose. V.8
Fig. 5.5 - Estrutura do Carbopol..... V.11
Fig. 5.6 - Estrutura do alginato de sódio..... V.14
Fig. 5.7 - Absorção de água dos comprimidos de HPMC V.27
Fig. 5.8 - Absorção de água dos comprimidos de Carbopol..... V.27
Fig. 5.9 - Absorção de água dos comprimidos de alginato de sódio..... V.27
Fig. 5.10 - Viscosidade aparente dos geles de HPMC em água destilada..... V.29
Fig. 5.11 - Viscosidade aparente dos geles de Carbopol em água destilada..... V.29
Fig. 5.12 - Viscosidade aparente dos geles de Carbopol em tampão pH 7,4..... V.30
Fig. 5.13 - Viscosidade aparente dos geles de alginato de sódio em água e em tampão pH 7,4..... V.30
Fig. 5.14 – Erosão dos polímeros hidrófilos comprimidos, ao fim de 8 horas.....V.32
Fig.5.15 – Perfil de erosão de comprimidos de HPMC K100M e de alginato de sódio.....V.32
Fig.5.16 – Influência da razão fármaco/HPMC K100M na libertação do naproxeno.....V.39
Fig.5.17 – Influência do teor de fármaco na libertação do naproxeno.....V.39
Fig.5.18 – Influência da adição de diluentes na libertação do naproxeno.....V.39
Fig.5.19 – Influência da lactose na quantidade acumulada de naproxeno dissolvido.V.42
Fig.5.20 – Influência da lactose na erosão dos comprimidos de HPMC K100M.....V.42
Fig.5.21 - Influência da lactose na absorção de água dos comprimidos de HPMC K100M.....V.43
Fig.5.22 - Influência da lactose na viscosidade dos geles de HPMC K100M.....V.43
Fig.5.23 - Influência do tipo de HPMC na libertação do naproxeno.....V.45
Fig.5.24 - Influência do tipo de Carbopol na libertação do naproxeno.....V.45
Fig.5.25 - Influência do alginato de sódio na libertação do naproxeno.....V.45
Fig.5.26 - Influência da razão HPMC K4M/lactose na libertação do naproxeno.....V.49
Fig.5.27 - Influência da razão HPMC K100M/lactose na libertação do naproxeno...V.49

Fig.5.28 - Influência da razão Carbopol 934/lactose na libertação do naproxeno.....V.51
Fig.5.29 - Influência da razão Carbopol 940/lactose na libertação do naproxeno.....V.51
Fig.5.30 - Influência da razão alginato de sódio/lactose na libertação do naproxeno.V.51

CAPÍTULO VI

Fig. 6.1 – Esquema de uma matriz inerte VI.2
Fig. 6.2 – Formação da etilcelulose.....VI.4
Fig. 6.3 – Alguns exemplos de polimetacrilatos.....VI.6
Fig. 6.4 – Fórmula estrutural do óleo de rícino hidrogenado.....VI.10
Fig. 6.5 – Erosão de comprimidos constituídos por agentes moduladores inertes e lipídicos.....VI.18
Fig. 6.6 – Influência do método de preparação dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.....VI.25
Fig. 6.7 –Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado na libertação do naproxeno.....VI.25
Fig. 6.8 – Influência da lactose e do Encompress na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado VI.28
Fig. 6.9 – Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose na libertação do naproxeno.....VI.28
Fig. 6.10 – Influência da substituição de óleo de rícino hidrogenado por cera de carnaúba.....VI.28
Fig. 6.11 – Influência da lactose e do Encompress na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de etilcelulose.....VI.32
Fig. 6.12 – Influência da granulometria da etilcelulose na libertação do naproxeno.....VI.32
Fig. 6.13 – Influência do Aerosil na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de etilcelulose.....VI.32
Fig. 6.14 –Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de Eudragit S100 (ED1) e RLPO (ED2).....VI.35

CAPÍTULO VII

Fig. 7.1 – Representação esquemática do aumento da biodisponibilidade da dispersão sólida de um fármaco pouco solúvel em comparação com um comprimido ou cápsula convencional.....VII.2

Fig. 7.2 – Estrutura da croscarmelose sódica.....VII.12
Fig. 7.3 – Influência da adição de bicarbonato de sódio (BS), carbonato de cálcio (CC) e citrato de sódio (CS) na libertação do naproxeno.....VII.18
Fig. 7.4 – Influência da adição de diversas concentrações de laurilsulfato de sódio na libertação do naproxeno.....VII.18
Fig. 7.5 – Influência da razão HPMC K100M/croscarmelose sódica na libertação do naproxeno.....VII.21
Fig. 7.6 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir da dispersão sólida comprimida de naproxeno/PEG 4000 (1:1) e da mesma dispersão sólida em grânulos.....VII.23
Fig. 7.7 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir da dispersão sólida e da mistura física de naproxeno/PEG 4000 em comprimidos.....VII.23
Fig. 7.8 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de dispersões sólidas de naproxeno/PEG4000 (1:1), (1:2) e (2:1) em comprimidos.....VII.23
Fig. 7.9 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de HPMC K100M contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno em PEG4000 (1:1).....VII.25
Fig. 7.10 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de Cutina HR contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno em PEG4000 (1:1).....VII.25

CAPÍTULO VIII

Fig. 8.1 – Alteração dos comprimidos de dupla camada após contacto com o meio de dissolução.....VIII.2
Fig. 8.2 – Modelo farmacocinético de uma forma farmacêutica de libertação prolongada.....VIII.3
Fig. 8.3 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC1) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(1) e II VIII.12
Fig. 8.4 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC2) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(2) e II..... VIII.14
Fig. 8.5 –Comparação entre o naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC2) e de 2 comprimidos individuais constituídos pelas misturas I(2) e II..... VIII.14

Fig. 8.6 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC3) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(3) e II VIII.16

Fig. 8.7 –Comparação entre o naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC3) e de 2 comprimidos individuais constituídos pelas misturas I(3) e II VIII.16

Fig. 8.8 – Comparação dos perfis de libertação do naproxeno a partir das formulações DC1, DC2 e DC3 ..... VIII.17

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO I

Tabela I. 1 - Classificação das formas farmacêuticas sólidas (ICH, 1991). I.3
Tabela I. 2 - Materiais utilizados na formulação de comprimidos matriciais. I.9
Tabela I. 3 - Exemplos de polímeros hidrófilos. I.11
Tabela I. 4 - Expoente e mecanismo de libertação do fármaco. I.15
Tabela I. 5 - Razões COX-2/COX-1 IC50 de alguns AINE. I.23

CAPÍTULO II

Tabela II. 1 - Requisitos para a validação de um método de doseamento para ensaios de dissolução. II.2
Tabela II. 2 - Exactidão do método de doseamento do naproxeno por HPLC. II.7
Tabela II. 3 - Repetibilidade do método analítico. II.9

CAPÍTULO III

Tabela III. 1 - Aspectos da etapa de pré-formulação. III.2
Tabela III. 2 - Classificação dos fármacos segundo *Amidon et al.* III.4
Tabela III. 3 - Solubilidade do naproxeno em função do pH. III.12
Tabela III. 4 - Parâmetros de compressibilidade do naproxeno. III.14
Tabela III. 5 - Ângulo de repouso do naproxeno. III.15
Tabela III. 6 - Granulometria do naproxeno. III.15

CAPÍTULO IV

Tabela IV.1 – Factores que afectam a velocidade de dissolução. IV.3
Tabela IV.2 – Factores físicos e fisiológicos importantes para a dissolução dos fármacos IV.8
Tabela IV.3 – Dissolução do naproxeno (%) utilizando os métodos do cesto e da pá agitadora IV.20
Tabela IV.4 - Influência da composição do líquido de dissolução na quantidade de naproxeno dissolvido (%). IV.20
Tabela IV.5 - Influência da concentração de Laurilsulfato de Sódio na quantidade de naproxeno dissolvido (%). IV.20

Tabela IV.6 - Parâmetros de dissolução do naproxeno utilizando diferentes métodos..... IV.22
Tabela IV.7 - Parâmetros de dissolução do naproxeno em diferentes líquidos de dissolução..... IV.23
Tabela IV.8 - Aplicação do teste t de Student para comparação entre a ED t_{60} em líquido de dissolução isento de LsS e a ED t_{60} em soluções contendo diferentes concentrações de tensioactivo..... IV.23
Tabela IV.9 - Comparação dos perfis de dissolução utilizando o factor de semelhança..... IV.24
Tabela IV.10 - Influência do volume de líquido de dissolução na quantidade de naproxeno dissolvido (%)..... IV.24
Tabela IV.11 - Influência da velocidade de agitação na quantidade de naproxeno dissolvido (%)..... IV.24
Tabela IV.12 - Parâmetros de dissolução do naproxeno em diferentes volumes de líquido de dissolução..... IV.26
Tabela IV.13 - Parâmetros de dissolução do naproxeno utilizando diferentes velocidades de agitação..... IV.26

CAPÍTULO V

Tabela V.1 - Substituição química dos vários tipos de Methocel® Premium..... V.9
Tabela V.2 – Propriedades físico-químicas dos carbómeros..... V.12
Tabela V.3 - Composição dos comprimidos contendo diferentes proporções fármaco/HPMC K100M (mg)..... V.20
Tabela V.4 - Composição dos comprimidos de HPMC (mg)..... V.21
Tabela V.5 - Composição dos comprimidos de Carbopol (mg)..... V.21
Tabela V.6 - Composição dos comprimidos de alginato de sódio (mg)..... V.22
Tabela V.7 - Modelos matemáticos de libertação..... V.25
Tabela V.8 – Caracterização mecânica dos diversos tipos de HPMC..... V.25
Tabela V.9 – Caracterização mecânica dos diferentes carbómeros e do alginato de sódio..... V.26
TabelaV.10–Uniformidade de massa dos comprimidos de HPMC K100M..... V.33
Tabela V.11–Uniformidade de massa dos comprimidos constituídos por diferentes tipos de HPMC..... V.33
Tabela V.12– Uniformidade de massa dos comprimidos de Carbopol..... V.34

Tabela V.13 – Uniformidade de massa dos comprimidos de alginato de sódio.....V.34
Tabela V.14 – Dureza dos comprimidos de HPMC K100M.....V.35
Tabela V.15 – Dureza dos comprimidos de constituídos por diferentes tipos de HPMC.....V.35
Tabela V.16 – Dureza dos comprimidos de Carbopol.....V.36
Tabela V.17 – Dureza dos comprimidos de alginato de sódio.....V.36
Tabela V.18 – Influência da razão fármaco/HPMC K100M na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.37
Tabela V.19 – Influência da dose de fármaco na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.38
Tabela V.20 – Influência da adição de diluentes na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.41
Tabela V.21 – Influência do tipo de HPMC na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.44
Tabela V.22 – Influência do tipo de carbómero na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.46
Tabela V.23 – Influência do alginato de sódio na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.47
Tabela V.24 – Influência da razão HPMC K4M/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.47
Tabela V.25 – Influência da razão HPMC K100M/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.48
Tabela V.26 – Influência da razão Carbopol 934/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.50
Tabela V.27 – Influência da razão Carbopol 940/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.50
Tabela V.28 – Influência da razão alginato de sódio/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).....V.52
Tabela V.29 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de HPMC K100M.....V.53
Tabela V.30 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de HPMCK100M, HPMC K15M e HPMC K4M.....V.54
Tabela V.31 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de Carbopol.....V.55

Tabela V.32 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de alginato de sódio.....V.55
Tabela V.33 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de HPMC K100M.....V.56
Tabela V.34 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de HPMCK100M, HPMCK15M e HPMCK4M.....V.57
Tabela V.35 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de Carbopol.....V.57
Tabela V.36 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de alginato de sódio.....V.58

CAPÍTULO VI

Tabela VI. 1 - Propriedades da cera de carnaúba. VI.9
Tabela VI. 2 - Propriedades do óleo de rícino hidrogenado. VI.10
Tabela VI. 3 - Composição dos comprimidos contendo diferentes proporções fármaco/óleo de rícino hidrogenado (mg). VI.13
Tabela VI. 4 - Composição dos comprimidos de matriz lipídica (mg). VI.14
Tabela VI. 5 - Composição dos comprimidos de matriz inerte (mg). VI.14
Tabela VI. 6 - Condições do ensaio de dissolução *in vitro*..... VI.16
Tabela VI. 7 - Modelos matemáticos de libertação..... VI.16
Tabela VI. 8 - Caracterização mecânica dos agentes moduladores lipídicos e inertes..... VI.17
Tabela VI. 9 - Uniformidade de massa dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado..... .....VI.19
Tabela VI. 10 - Uniformidade de massa dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (CHR1, CHR2, CHR3 e CHR4) e de cera de carnaúba (CC1). VI.19
Tabela VI. 11 - Uniformidade de massa dos comprimidos de etilcelulose (EC1, EC2 e EC3), Eudragit S100 (ED1) e Eudragit RLPO (ED2). VI.20
Tabela VI. 12 - Dureza dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado. VI.20
Tabela VI. 13 - Dureza dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (CHR1, CHR2, CHR3 e CHR4) e de cera de carnaúba (CC1)..... VI.21
Tabela VI. 14 - Dureza dos comprimidos de etilcelulose (EC1) e de Eudragit (ED1 e ED2)..... VI.21
Tabela VI. 15 - Influência do método de preparação dos comprimidos na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.22

Tabela VI.16 - Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.24
Tabela VI. 17 - Comparação dos perfis de dissolução de formulações contendo diferentes razões fármaco/óleo de rícino hidrogenado. VI.26
Tabela VI. 18 - Influência da lactose e do Encompress na quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (%).... VI.27
Tabela VI. 19 - Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.29
Tabela VI. 20 - Efeito da substituição de óleo de rícino hidrogenado por cera de carnaúba, na acumulada de naproxeno libertado (%)..... VI.30
Tabela VI. 21 - Influência da lactose e do Encompress na quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de etilcelulose (%). VI.31
Tabela VI. 22 - Efeito do tamanho das partículas de etilcelulose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.33
Tabela VI. 23 - Efeito da presença de dióxido de silício coloidal na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.34
Tabela VI. 24 - Influência do tipo de Eudragit na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%). VI.35
Tabela VI. 25 - Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes razões naproxeno/óleo de rícino hidrogenado. VI.36
Tabela VI. 26 - Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado. VI.37
Tabela VI. 27 - Parâmetros de dissolução dos comprimidos de matriz lipídica. VI.37
Tabela VI. 28 - Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de matriz lipídica. VI.38
Tabela VI. 29 - Parâmetros de dissolução dos comprimidos de matriz inerte..... VI.38
Tabela VI. 30 - Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de etilcelulose. VI.39

CAPÍTULO VII

Tabela VII.1 – Composição dos comprimidos contendo agentes tampão (mg) VII.8
Tabela VII.2 – Composição dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio (mg) VII.9
Tabela VII.3 – Propriedades físico-químicas do laurilsulfato de sódio VII.10

Tabela VII.4 – Composição de comprimidos contendo croscarmelose sódica (mg) VII.11
Tabela VII.5 – Composição dos comprimidos contendo dispersões sólidas de naproxeno em PEG4000 (1:1) VII.13
Tabela VII.6 – Condições do ensaio de dissolução *in vitro* VII.14
Tabela VII.7 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo agentes tampão VII.15
Tabela VII.8 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio VII.15
Tabela VII.9 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo croscarmelose sódica VII.15
Tabela VII.10 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno/PEG 4000 (1:1) VII.15
Tabela VII.11 – Dureza dos comprimidos contendo agentes tampão VII.16
Tabela VII.12 – Dureza dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio VII.16
Tabela VII.13 – Dureza dos comprimidos contendo croscarmelose sódica VII.16
Tabela VII.14 – Dureza dos comprimidos contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno/PEG 4000 (1:1) VII.17
Tabela VII.15 – Influência de diferentes agentes tampão na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) VII.17
Tabela VII.16 – Influência de diferentes concentrações de LsS na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) VII.19
Tabela VII.17 – Influência de diferentes concentrações de croscarmelose sódica na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) VII.20
Tabela VII.18 – Quantidade acumulada de naproxeno dissolvido (%) a partir de DS de naproxeno em PEG 4000 nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 ..... VII.22
Tabela VII.19 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de HPMC K100M contendo DS ou MF de naproxeno em PEG 4000 (1:1) VII.24
Tabela VII.20 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de Cutina HR contendo DS ou MF de naproxeno em PEG 4000 (1:1) VII.24
Tabela VII.21 – Comparação entre o perfil de dissolução da fórmula F6 e os perfis das fórmulas MF1 e DS1 ..... VII.26

Tabela VII.22 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo agentes tampão VII.27
Tabela VII.23 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo agentes tampão VII.27
Tabela VII.24 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes concentrações de laurilsulfato de sódio VII.28
Tabela VII.25 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio VII.29
Tabela VII.26 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes concentrações de croscarmelose sódica VII.29
Tabela VII.27 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo croscarmelose sódica VII.30
Tabela VII.28 – Parâmetros de dissolução da mistura física e das dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 ..... VII.30
Tabela VII.29 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo misturas físicas ou dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 ..... VII.31
Tabela VII.30 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo PEG 4000 ..... VII.32

CAPÍTULO VIII

Tabela VIII.1 – Composição da fórmula DC1 (mg) VIII.7
Tabela VIII.2 – Composição da fórmula DC2 (mg) VIII.7
Tabela VIII.3 – Composição da fórmula DC3 (mg) VIII.8
Tabela VIII.4 – Condições do ensaio de dissolução *in vitro* VIII.9
Tabela VIII.5 – Condições de análise de HPLC VIII.9
Tabela VIII.6 – Uniformidade de massa dos comprimidos de dupla camada VIII.10
Tabela VIII.7 – Dureza dos comprimidos de dupla camada VIII.10
Tabela VIII.8 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de dupla camada (DC1) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(1) e II. VIII.11
Tabela VIII.9 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de dupla camada (DC2) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(2) e II. VIII.12
Tabela VIII.10 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de

comprimidos de dupla camada (DC3) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(3) e II. VIII.15

Tabela VIII.11 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de dupla camada.... VIII.18

Tabela VIII.12 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de dupla camada VIII.18

RESUMO

Os processos de obtenção de formas de libertação prolongada são muito variados, exigindo alguns deles equipamento tecnológico apropriado. Além disso, esses processos não permitem, em geral, obter um conteúdo em substância activa superior a 60% da massa total da unidade administrada, o que limita o seu emprego aos fármacos utilizados em doses baixas.

O naproxeno é um fármaco geralmente utilizado em doses terapêuticas elevadas. A preparação de comprimidos de libertação prolongada contendo este fármaco pode originar comprimidos de grandes dimensões, uma vez que, para além da elevada quantidade de substância activa, é necessária a adição de excipientes, nomeadamente agentes retardantes e lubrificantes. As elevadas dimensões dos comprimidos dificultam a toma dos mesmos e podem levar à falta de adesão à terapêutica por parte do doente.

O naproxeno é um fármaco pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteróides, pelo que, seria desejável que, após a sua administração, uma fracção da dose total actuasse imediatamente e que o seu efeito se prolongasse durante algumas horas, de modo a optimizar o efeito terapêutico. Com base nestas considerações pretende-se, neste trabalho, estudar a melhor forma de veicular o naproxeno, por forma a conseguir uma formulação que possibilite uma acção analgésica e anti-inflamatória rápida, a qual se deverá manter durante um longo período de tempo, sem haver necessidade de administrar doses demasiado elevadas de fármaco.

Numa primeira fase, o objectivo da presente dissertação consistiu em desenvolver e caracterizar comprimidos matriciais contendo naproxeno e estudar o efeito das características deste fármaco nos modelos cinéticos de libertação. Numa segunda fase, com base nos dados adquiridos nos ensaios precedentes, procurou-se optimizar uma formulação de modo a melhorar a eficácia terapêutica do fármaco em estudo.

ABSTRACT

There's a wide variety of processes to obtain sustained release dosage forms and some of them demand an appropriate technological equipment. Besides, those processes don't allow to reach a drug content higher than 60% of the whole weight of the dosage form, restricting itsuse to drugs with low therapeutic doses.

Naproxen is a drug usually used in high therapeutic doses. The preparation of sustained release tablets containing this drug can originate tablets with large dimensions because, besides the high drug dose, it's necessary the addition of excipients such as modulating agents and lubricants. High weight tablets are difficult to swallow and can give rise to therapeutic rejection.

Naproxen is a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), so it would be desirable that, after administration, a percentage of the whole dose acts immediately, while the other fraction sustained the therapeutic effect during several hours.

The aim of this work was to develop a suitable form of naproxen administration, making possible a fast analgesic and anti-inflammatory effect which should be maintained during a long period of time without necessity of administration of high drug amounts.

The first part of this work consisted in the development and characterization of matrix tablets containing naproxen and to study the effect of the drug properties on the release kinetics models. Based on the results obtained in the previous studies, a dosage form was developed in order to improve the naproxen therapeutic efficacy.

RESUMÉE

Les procès d'obtention de comprimés de libération prolongée son trés varies et quelqu'uns exigent équipement tecnologique approprié. Ces procès ne permetent pas l'obtention d'un teneur de substance actif supérieur a 60% de la totalité de masse par unité de prise, ce qui limite leur emploi aux substances utilisées en dosages baisses.

Le naproxéne est une substance actif habituellement utilisée en dosages thérapeutiques elevées. La preparation de comprimés de libération prolongée contenant cette substance actif peut originer des comprimés trop grands, car malgré la grande quantité de substance actif, il faut aussi ajouter quelques excipients comme des agents modulateurs et des lubrificants. Par conséquence, les grandes dimensions des comprimés rendent difficile leur administration et peuvent causer le rejet de la thérapeutique.

Le naproxéne est un anti-inflammatoire non steroidique. Ainsi, il est souhaitable d'avoir la libération immédiate d'une certaine pourcentage de substance actif et ensuite la manutention de l' activité thérapeutique.

L'objectif de ce travail a eté le development d'un medicament capable de possibiliter une action analgésique et anti-inflammatoire rapide, laquelle devrait se prolonger pedant un large periode de temps sans avoir la necessité d'administration de dosages trop elevées de substance actif.

Dans la premiére partie de ce travail on a developé et caractérisé des comprimés matriciels de naproxéne et étudié l'effet des caractéristics de cette substance actif sur les modéles kinétiques de libération. Dans une deuxième étape, avec les résultats obtenus aux essais précédents, on a essayé de préparer une formulation pour améliorer l'éfficace thérapeutique du naproxéne.

Ao abrigo do número 2 do artigo 8º do Decreto-Lei nº 388/70, de 18 de Agosto, declara-se que a presente dissertação inclui resultados que foram parcialmente utilizados nas publicações e comunicações abaixo indicadas.

Trabalhos publicados

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Effect of the drug amount on naproxen release from sustained release tablets". Proceed. 18th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Utrecht (Holland), Vol. 1: 245-253 (1999).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Polymer erosion and drug release study of hydrophilic matrices". Proceed. 19th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Baveno (Itália), Vol. 2: 204-211, (2000).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Naproxen availability from variable-dose and weight sustained-release tablets". Drug Dev. Ind. Pharm. 27(3), 1-6 (2001).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira, "Effect of hydroxypropyl methylcellulose and hydrogenated castor oil on naproxen release from sustained-release tablets". AAPS Pharm.Sci.Tech. 2 (2), art. 6 (2001).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Comparative study of hydrophilic and lipidic matrix tablets containing a sparingly-soluble drug". Proceed. 20th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Liverpool (Reino Unido) Vol. 1, 44-46 (2001).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Effect of water soluble carriers on naproxen release from hydrophilic matrix tablets". (Submetido para publicação na revista S.T.P. Pharma Sciences).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Influence of water uptake, erosion, and polymer concentration on drug release from hydrophilic matrices". (Submetido para publicação na revista Drug Development and Industrial Pharmacy).

Comunicações orais

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Effect of tablet/liquid contact surface on naproxen availability from sustained-release dosage forms". 1st IPSF Scientific Symposium, (Coimbra, 1998).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Comparative study of hydrophilic and lipidic matrix tablets containing a sparingly-soluble drug". 20th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, (Liverpool, 2001).

Comunicações em poster

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Influência da concentração e do tipo de HPMC na libertação do naproxeno em comprimidos de libertação modificada". III Congresso Hispano – Luso de Libertação Controlada de Medicamentos, (Lisboa, 1998).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Effect of the drug amount on naproxen release from sustained release tablets". 18th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, (Utrecht, 1999).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Polymer erosion and drug release study of hydrophilic matrices". 19th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, (Baveno, 2000).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Formulation and release characteristics of hydrogenated castor oil sustained release tablets containing naproxen". 27th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, (Paris, 2000).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Effect of the hydrodinamic conditions on naproxen release from matrix tablets". AAPS Annual Meeting (Indianapolis, 2000).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Development of matrix tablets containing PEG 4000 as hydrophilic carrier". AAPS Annual Meeting (Indianapolis, 2000).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "The effect of lactose and dibasic calcium phosphate on naproxen release from inert and hydrophilic matrix tablets". AAPS Annual Meeting (Denver, 2001).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Biphasic release of naproxen from double-layer sustained release tablets". 4th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (Florença, 2002).

M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, D. C. Ferreira. "Release modulation of a poorly water-soluble NSAID: Effect of anionic surfactants on drug release". 1° Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas (Lisboa, 2003).

ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

CC – Capacidade de compactação

Cl - Clearance

CMC – Concentração micelar crítica

Conc. - Concentração

COX – Cicloxigenase

Cs – Concentração à saturação

CV – Coeficiente de variação

D_i – Dose de acção imediata

D_m – Dose de manutenção

D_t – Dose total

DNA – Ácido desoxirribonucleico

dp – Desvio padrão

DS – Dispersão sólida

ED – Eficácia de dissolução

EHL – Equilíbrio hidrófilo-lipófilo

Eq. - Equação

f_1 – Factor de diferenciação

f_2 – Factor de semelhança

fs – Factor de simetria

FDA – Food and Drug Administration

Fig. – Figura

FP VII – Farmacopeia Portuguesa VII

GI - Gastrintestinal

HPLC – Cromatografia líquida de alta pressão

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

IC – Índice de Compressibilidade

IC50 – Concentração necessária para a inibição de 50% da actividade enzimática

IC*r* – Índice de Carr

IVIVC – Correlação *in vitro/in vivo*

k' – Factor de capacidade

k_e – Velocidade específica de eliminação

Log k' – Índice de lipofilia

LsS – Laurilsulfato de sódio

MDT ("Mean Dissolution Time") – Tempo Médio de Dissolução

MF – Mistura Física

µl- microlitros

µm- micrómetros

mg - miligramas

Min – Minuto

ml – mililitros

mm - milímetros

mPa – milipascal

nm - nanómetros

NP – Naproxeno

ORH – Óleo de rícino hidrogenado

PEG – Polietilenoglicol

Ph. Eur. – Farmacopeia Europeia

$P_{O/A}$ – Coeficiente de partilha óleo/água

RH – Razão de Hausner

r/min – Rotações por minuto

S.A – Substância activa

Sw – Número da interface de intumescimento

$t_{1/2}$ – Tempo de semi-vida

$t_{25\%}$ - Tempo necessário para se libertar 25% de fármaco

$t_{50\%}$ - Tempo necessário para se libertar 50% de fármaco

t_r – Tempo de retenção

t_0 – Tempo morto

Tg – Temperatura de transição vítrea

USP – "United States Pharmacopeia"

UV/VIS – Ultravioleta/Visível

V_d – Volume aparente de distribuição

ORGANIZAÇÃO GERAL DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação está dividida em nove capítulos, subdivididos em vários subcapítulos.

No Capítulo I é feita uma revisão dos principais conceitos teóricos em que assenta o desenvolvimento do trabalho experimental apresentado nos capítulos subsequentes. Este capítulo apresenta também um resumo das principais características físico-químicas e farmacocinéticas do naproxeno.

O Capítulo II descreve, de forma sucinta, o conjunto de determinações realizadas para validar o método de doseamento do naproxeno por cromatografia líquida, o qual foi posteriormente utilizado em praticamente todas as etapas do desenvolvimento do trabalho experimental.

No Capítulo III são descritos os diversos ensaios relativos aos estudos de preformulação, os quais permitem um conhecimento prévio, mais aprofundado, das principais características físicas, mecânicas e químicas do fármaco a ser posteriormente utilizado nas etapas de formulação.

O trabalho descrito no Capítulo IV constitui, também, um conjunto de ensaios prévios que permitem estudar as condições mais adequadas para a realização dos ensaios de dissolução *in vitro,* utilizados nos capítulos posteriores.

Os Capítulos V e VI correspondem ao desenvolvimento e verificação de comprimidos matriciais (matrizes hidrófilas, lipídicas e inertes) contendo naproxeno. Aos resultados dos ensaios de dissolução são aplicados alguns modelos matemáticos com a finalidade de se estudarem os mecanismos de libertação do fármaco a partir das fórmulas matriciais preparadas.

No Capítulo VII são apresentadas formulações às quais foram adicionados alguns excipientes com a finalidade de optimizar as características de libertação do naproxeno.

Tendo por base os resultados obtidos nos ensaios realizados nos capítulos anteriores, o Capítulo VIII corresponde ao desenvolvimento de comprimidos capazes de libertar rapidamente a dose terapêutica de fármaco, mantendo-a, sem grandes oscilações, durante um longo período de tempo.

Finalmente, o Capítulo IX apresenta uma síntese das conclusões obtidas nos trabalhos descritos nos capítulos anteriores e constitui uma reflexão acerca da importância dos resultados dos estudos realizados.

CAPÍTULO I

CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1.Formas farmacêuticas de libertação modificada

Desde os tempos mais remotos que o Homem recorre a diversos tipos de produtos com a finalidade de minorar ou anular as doenças. De facto, era este o objectivo das conhecidas fórmulas de aplicação cutânea usadas pelos antigos Egípcios e é também esta a finalidade dos mais inovadores sistemas terapêuticos recentemente comercializados. Entre umas e outras o caminho foi longo e sempre reflectiu a atenção crescente que foi sendo dada à formulação.

A preparação e a formulação de medicamentos foi, durante muitos anos, considerada uma arte e o seu estudo como disciplina era constituído por uma grande quantidade de conhecimentos empíricos e descritivos, os quais se foram transformando, na actualidade, num conjunto de noções de elevado rigor científico. O objectivo primordial da tecnologia farmacêutica é a transformação de substâncias activas em medicamentos facilmente administrados e que proporcionem uma resposta terapêutica adequada. As razões pelas quais se tornou importante a formulação de formas farmacêuticas pode resumir-se no seguinte:

- conveniência por parte do paciente;
- exactidão da dose terapêutica;
- melhoria da biodisponibilidade;
- melhoria da estabilidade;
- diminuição dos efeitos secundários;
- modificação da dissolução/libertação.

O desenvolvimento de novos medicamentos envolve mais do que a síntese de substâncias que apresentam um efeito específico no organismo. A indústria farmacêutica deve também considerar como é que as substâncias activas podem ser transportadas para os locais apropriados do organismo onde devem ser libertadas de modo a exercerem o respectivo efeito terapêutico. Pelo que se referiu, em muitos casos, o desenvolvimento da forma farmacêutica apropriada pode ser tão complexo como o desenvolvimento do próprio fármaco e é importante que a concentração sanguínea do

fármaco se mantenha de acordo com os níveis que permitam o máximo benefício terapêutico.

Por razões de diversa natureza, a Tecnologia Farmacêutica sofreu um rápido desenvolvimento nas última décadas. Uma dessas razões é do tipo económico, pois nos últimos anos os custos associados à introdução de uma nova substância activa no mercado farmacêutico cresceram de forma extraordinária. O aumento dos custos da investigação farmacêutica e o longo tempo necessário para a comercialização de um novo medicamento muitas vezes constituem factores determinantes para a necessidade de incorporar substâncias activas já conhecidas em novas formas farmacêuticas com a finalidade de melhorar a eficácia terapêutica.

A industrialização da produção de medicamentos causou progressos importantes no âmbito da Tecnologia Farmacêutica, podendo citar-se os seguintes:

- a introdução de um grande número de novos excipientes cujas características permitem a formulação de formas farmacêuticas de elevada qualidade;
- o desenvolvimento de numerosas técnicas úteis para a caracterização tanto das substâncias activas como dos excipientes;
- o melhor conhecimento dos princípios físico-químicos que regem os fenómenos que têm lugar nos sistemas dispersos;
- a generalização do uso de técnicas de automatização que, além de permitirem uma grande redução de trabalho, permitem uma auto-regulação dos processos por meio de circuitos de *feed-back*.

Do ponto de vista da comodidade para o doente, o ideal é utilizar a via de administração oral, que é o processo fisiológico de entrada das substâncias no organismo. A via oral é sem dúvida a mais importante das vias de administração e em particular as formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, cápsulas e pós) são as mais frequentemente utilizadas.

A primeira referência histórica de uma forma de administração parecida com o comprimido encontra-se na literatura árabe. No entanto, só no século XIX é que surge o primeiro registo efectuado por William Brocketon. Atribui-se a este químico inglês a preparação, em 1843, dos primeiros comprimidos de bicarbonato de potássio. As primeiras patentes para máquinas de comprimir datam dos anos 1874-1876 e foram introduzidas pelos técnicos norteamericanos McFerran, Remington e Dunron. Mais tarde, em Inglaterra, surgiu o termo "tablet" para designar este tipo de forma

farmacêutica. Em 1916 a USP IX (United States Pharmacopeia IX) reconhece oficialmente o primeiro comprimido. Desde então, várias Farmacopeias começaram a introduzir diversas monografias sobre comprimidos (Vila Jato, 1997).

Os estudos respeitantes ao fabrico de medicamentos nos últimos anos na União Europeia demonstraram que os comprimidos e as cápsulas representam aproximadamente 60% das formas comercializadas. Alguns dos critérios utilizados para classificar as formas farmacêuticas sólidas incluem:

- o tipo de preparação farmacêutica;
- o processo de fabrico;
- a acção terapêutica;
- o processo de libertação dos constituientes.

Tendo em conta o modo de libertação dos constituintes, as formas farmacêuticas sólidas podem classificar-se em formas de libertação convencional ou imediata e em formas de libertação modificada (Tabela I.1).

Tabela I. 1 – Classificação das formas farmacêuticas sólidas (ICH, 1991).

Formas de libertação convencional	
Formas de libertação modificada	Formas de libertação retardada
	Formas de libertação prolongada
	Formas de libertação sequencial

As formas farmacêuticas de libertação convencional são preparações em que a libertação das substâncias activas não foi objecto de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou método de fabrico especial.

Nas formas farmacêuticas de libertação imediata o sistema farmacêutico interfere pouco nas características de libertação, servindo apenas de suporte do fármaco. Neste tipo de formas farmacêuticas todo o sistema é concebido para favorecer a

libertação, sendo utilizados excipientes muito hidrossolúveis e/ou desagregantes, por forma a aumentar a velocidade de libertação.

As formas farmacêuticas de libertação modificada são preparações cuja libertação das substâncias activas foi objecto, quanto à velocidade e/ou local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.

O crescente interesse no desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada deve-se às seguintes vantagens:

- redução da frequência de administração (melhor adesão do doente)
- maior segurança e eficácia das substâncias activas
- diminuição dos efeitos secundários indesejáveis.

Nas formas de libertação modificada, o sistema farmacêutico não constitui apenas um suporte mecânico, intervindo na dissolução e na libertação das substâncias activas. Com este tipo de preparações, procura-se modular a cinética de libertação. A dissolução da substância activa pode ocorrer, mas esta fica aprisionada no interior do sistema farmacêutico, sendo a velocidade de libertação menor que a velocidade de dissolução.

As formas farmacêuticas de libertação modificada incluem as formas de libertação retardada, as formas de libertação sequencial e as formas de libertação prolongada. As formas de libertação retardada apenas libertam o fármaco, de uma forma imediata, depois de um determinado período de tempo após a administração. As formas de libertação sequencial caracterizam-se, como o próprio nome indica, por uma libertação sequencial das substâncias activas. Nas formas de libertação prolongada a velocidade de libertação das substâncias activas é inferior à que se verifica com as formas de libertação convencional administradas pela mesma via, permitindo obter uma acção terapêutica sustentada.

O termo "libertação modificada" tem sido associado aos sistemas a partir dos quais os fármacos podem ser libertados a velocidades pré-determinadas, durante um longo período de tempo. A optimização da terapêutica passa pela distribuição eficiente das substâncias activas pelos tecidos e órgãos que necessitam de tratamento. A eficácia da resposta terapêutica pode ser aumentada escolhendo a velocidade que conduza a uma concentração adequada de fármaco nas células alvo. A libertação controlada, ou de ordem zero, corresponde a um conceito perfeitamente definido em que a velocidade de

libertação do fármaco é constante ao longo do tempo. A libertação controlada de fármacos não significa apenas o prolongamento da duração da acção, mas implica também a previsibilidade e a reprodutibilidade das cinéticas de libertação do fármaco (Chien, 1982).

Têm sido propostos muitos sistemas para controlar a libertação dos fármacos. Esses sistemas baseiam-se no controlo da libertação por:

- difusão do fármaco;
- activação do solvente;
- intumescimento do polímero;
- reacção química;
- osmose.

Apesar de existirem diversos tipos de formas farmacêuticas de libertação modificada, os comprimidos apresentam um interesse acrescido por parte da indústria farmacêutica. A formulação e o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas capazes de proporcionar um adequado perfil de distribuição do fármaco é da responsabilidade do formulador em conjugação com outros elementos da equipa de desenvolvimento.

A sequência de processos envolvidos na passagem dos fármacos das formas farmacêuticas sólidas para a solução e subsequente absorção pode ser representada pelo esquema representado na Figura 1.1.

A absorção do fármaco e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade dependem das características de libertação da forma farmacêutica que o veicula, da velocidade de dissolução e das características de permeabilidade das membranas fisiológicas. Como se pode prever no caso dos fármacos pouco solúveis, a dissolução é um dos factores mais importantes para a biodisponibilidade. A força motriz para a dissolução é a diferença entre a solubilidade do fármaco à saturação na camada de difusão que rodeia as partículas sólidas e a concentração do fármaco no seio da solução, de acordo com a teoria da dissolução de Nernst e Brunner.

A velocidade de dissolução é uma característica do fármaco, enquanto a velocidade de libertação depende do sistema físico em que o fármaco se encontra inserido. A velocidade de libertação depende fundamentalmente da solubilidade do fármaco e das características físicas e químicas da forma farmacêutica, as quais incluem

o tipo de sistema, a capacidade de desagregar e de sofrer erosão, a molhabilidade, a capacidade de penetração do líquido de dissolução, etc.

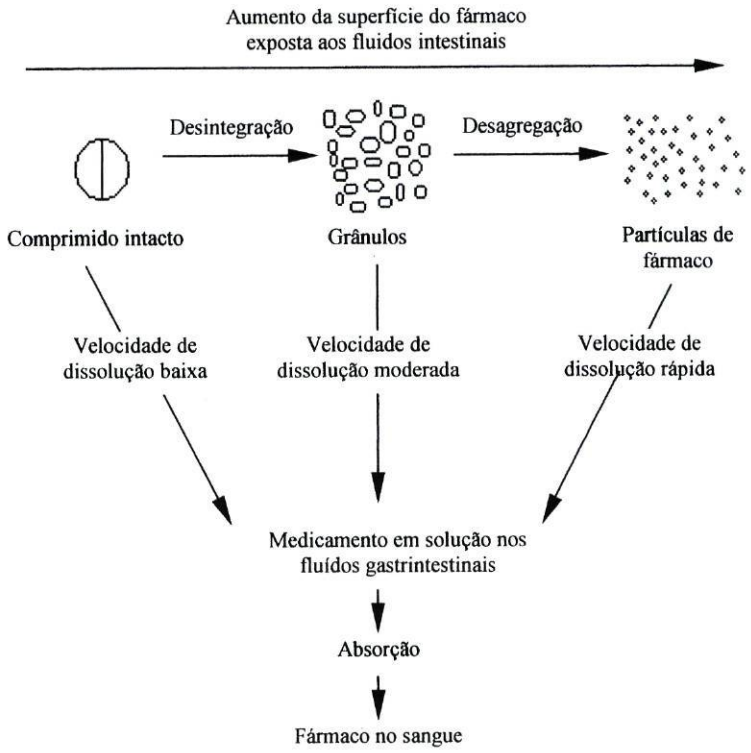

Fig. 1. 1 - Sequência de processos envolvidos na libertação dos fármacos.

As formas farmacêuticas não são constituídas apenas pela substância activa, há outros componentes presentes na formulação que são imprescindíveis para que seja alcançado o efeito farmacológico e/ou farmacocinético desejado. Segundo o Dec. Lei 72/91, esses componentes denominam-se excipientes e constituem toda a matéria prima que incluída nas formas farmacêuticas se junta às substâncias activas para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade.

Há diversos factores de formulação susceptíveis de influenciar a libertação da substância activa. Alguns desses factores incluem:

- a natureza e a proporção do excipiente;
- o processo de fabrico;
- a granulometria da substância activa e do excipiente;

- a força de compressão.

A qualidade de um produto farmacêutico não depende apenas das características da substância activa e do processo de produção, mas também da natureza e das propriedades dos excipientes. O conhecimento do importante papel desempenhado pelos excipientes na libertação das substâncias activas e na actividade terapêutica dos medicamentos constitui um dos avanços mais significativos no âmbito da tecnologia farmacêutica. Alguns factores, tais como a origem e a qualidade das matérias primas justificam o crescente interesse pelo controlo dos excipientes.

Do ponto de vista químico, a inércia dos excipientes deve ser aceite com algumas reservas. O conceito tradicional de excipiente tem sofrido uma considerável evolução nas últimas décadas. No passado, a atenção da indústria farmacêutica e das autoridades de registo estava direccionada principalmente para o controlo da qualidade das substâncias activas. No entanto, a rápida evolução económica, tecnológica e científica fez com que fosse também realçado o controlo da qualidade dos excipientes. Actualmente existem cerca de um milhar de produtos com estruturas que variam desde moléculas simples até complexos polímeros de elevado peso molecular, que são utilizados como excipientes.

Além das funções normais de suporte e veículo, os excipientes devem garantir a estabilidade, a precisão e a eficácia da preparação farmacêutica, devendo também modificar as suas características organolépticas, quando necessário, por forma a melhorar a adesão por parte do doente. Actualmente, além das funções anteriormente descritas, os excipientes têm também a função de controlar a velocidade de desintegração e de dissolução com repercussões favoráveis nos perfis de libertação dos fármacos e na biodisponibilidade dos mesmos (Pifferi, 1999). Utilizando os excipientes adequados é possível optimizar a eficácia terapêutica e diminuir os efeitos secundários dos medicamentos. Alguns estudos realizados durante a fase de pré-formulação permitem verificar quais os excipientes mais adequados e em que medida estes contribuem para a eficácia do produto final.

O renovado interesse nas formas de libertação modificada e nos novos sistemas terapêuticos contribuiu para a investigação de novos excipientes com propriedades tecnológicas específicas. A procura de formas farmacêuticas originais tem um papel cada vez mais importante na indústria farmacêutica. Essa procura seria impensável sem a utilização de polímeros. Actualmente, os investigadores empenhados no

desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação prolongada recorrem à utilização de polímeros com especificações muito precisas. Pequenas modificações estruturais num polímero podem provocar alterações significativas nos perfis de libertação das substâncias activas neles incorporadas. Uma modificação no nível de relaxamento macromolecular, por exemplo, pode influenciar a cinética de libertação do fármaco (Peppas, 1983).

A dose, a solubilidade, o coeficiente de partilha, o pka, a massa molecular e o tempo de semi-vida biológica são algumas das propriedades fisico-químicas e biológicas do fármaco que é necessário conhecer para se proceder à preparação de formas de libertação modificada.

Existem muitos tipos de sistemas ou de métodos que podem ser utilizados com a finalidade de controlar a libertação e a distribuição dos fármacos. Estes sistemas incluem:

- os revestimentos entéricos,
- as bombas osmóticas,
- os pró-fármacos,
- os sistemas transdérmicos,
- os comprimidos matriciais.

Os sistemas matriciais, também designados de monolíticos, são aqueles em que o fármaco se encontra dissolvido ou disperso no polímero ou no agente formador da matriz. Existem sistemas em que o fármaco se encontra dissolvido (quando a concentração é igual ou inferior à respectiva concentração de saturação no polímero). Noutros sistemas, esta concentração é ultrapassada e as partículas sólidas do fármaco encontram-se distribuídas na matriz. Há ainda outros sistemas em que o conteúdo de fármaco é tão elevado que as partículas estão em contacto entre si e após a respectiva dissolução forma-se uma estrutura polimérica porosa.

Na Tabela I.2 estão representados alguns exemplos das três classes de agentes moduladores utilizados na preparação de comprimidos matriciais. A primeira classe consiste em polímeros que formam matrizes hidrófilas, a segunda classe representa materiais insolúveis em água que são potencialmente erodíveis e a terceira classe consiste em excipientes que formam matrizes inertes.

Tabela I. 2 – Materiais utilizados na formulação de comprimidos matriciais.

Características da matriz	Material
Hidrófila	Metilcelulose
	Hidroxietilcelulose
	Hidroxipropilmetilcelulose
	Carboximetilcelulose sódica
	Carboxipolimetileno
	Galactomanose
	Alginato de sódio
Insolúvel, erodível	Cera de carnaúba
	Óleo de rícino hidrogenado
	Triglicerídeos
Insolúvel, inerte	Polietileno
	Cloreto de polivinilo
	Polimetacrilatos e polimetilacrilatos
	Etilcelulose

As matrizes lipídicas e as inertes apresentam mecanismos idênticos de libertação dos fármacos, pelo que aparecem por vezes incluídas no mesmo grupo. A quantidade de polímeros e a diversidade de factores que permitem controlar a velocidade de libertação dos fármacos é bastante ampla. A selecção desses factores depende da velocidade e da duração de acção pretendidas, das propriedades físico-químicas do fármaco e da via de administração.

A difusão, a erosão polimérica e a libertação por activação são mecanismos que ocorrem na maioria destes sistemas de libertação modificada. Os sistemas matriciais geralmente utilizados podem manter mais ou menos constante a sua forma ou podem dilatar-se e posteriormente sofrer erosão quando em contacto com o meio de dissolução.

A libertação de uma substância activa a partir de um sistema polimérico consiste no movimento do fármaco através do polímero. A nível macroscópico, a difusão das

moléculas do fármaco através do polímero pode ser descrita pela lei de difusão de Fick (Eq. 1.1).

A difusão é um fenómeno físico em que ocorre transferência de matéria de um local para outro no interior do mesmo sistema. A difusão pode ser descrita pela lei de Fick, a qual se traduz na seguinte expressão matemática:

$$\frac{dM}{dt} = -D\frac{dC}{dx} \qquad \text{Eq. 1.1}$$

sendo dM/dt a velocidade de difusão, M a massa de fármaco transportada, t o tempo, C a concentração da substância que difunde, D o coeficiente de difusão e x a distância percorrida pelo fármaco até à superfície de libertação. O sinal negativo surge porque a difusão provoca uma diminuição da concentração no compartimento correspondente ao tracto gastrintestinal (que contém a forma farmacêutica). Para alguns polímeros, como é o caso dos plastómeros, a difusão não é convenientemente descrita pela lei de Fick. Estes polímeros apresentam um comportamento não Fickiano ou anómalo. No entanto, no caso dos elastómeros, a difusão pode ser correctamente descrita pela lei de Fick.

Nos sistemas erodíveis, o fármaco vai sendo libertado à medida que ocorre a degradação da matriz. O perfil de libertação do fármaco depende do modo como a erosão ocorre. Tem sido demonstrado que a libertação dos fármacos muito solúveis ocorre por difusão, enquanto a libertação dos fármacos pouco solúveis é controlada por erosão.

Para se definir matriz é necessário conhecer as características que a diferenciam de outros sistemas farmacêuticos. A classificação dos sistemas matriciais pode basear-se em vários critérios, nomeadamente:

- a estrutura da matriz;
- a cinética de libertação;
- a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados.

Os polímeros utilizados na preparação de matrizes hidrófilas dividem-se em três grupos: derivados da celulose, polímeros não celulósicos naturais ou semi-sintéticos e

polímeros do ácido acrílico. Na Tabela II.3 estão representados alguns exemplos de polímeros hidrófilos (Salsa, 1997).

Tabela I. 3 – Exemplos de polímeros hidrófilos.

Derivados da celulose	Metilcelulose
	Hidroxietilcelulose
	Hidoxipropilmetilcelulose
	Hidroxipropilmetilcelulose
	Carboximetilcelulose sódica
Polímeros não celulósicos naturais ou semi-sintéticos	Agar-agar
	Alginatos
	Gomas
	Quitosano
	Amidos modificados
Polímeros do ácido acrílico	Carbómeros

Os grupos hidroxilo dos éteres da celulose podem reagir covalentemente com muitas espécies químicas por forma a estabilizar e tornar insolúvel a sua estrutura. As reacções intermoleculares incluem a formação de acetais com aldeídos monofuncionais, a formação de hemiacetais ou de acetais com dialdeídos, a formação de ligações éter com epóxidos, sulfonas, etc. A análise térmica dos éteres da celulose demonstrou que ocorrem interacções fármaco-polímero na camada de gele que rodeia o comprimido matricial (Ju, 1995).

Os comprimidos preparados com polímeros inertes não se alteram no tracto gastrintestinal, sendo eliminados praticamente intactos. A biodisponibilidade dos fármacos incluídos neste tipo de matrizes, a qual é dependente da razão fármaco:polímero, pode ser modificada pela substituição de pequenas quantidades de polímero por diluentes solúveis como a lactose.

Os sistemas constituídos por matrizes lipídicas controlam a libertação dos fármacos essencialmente por dois processos: a difusão e a erosão. Materiais como as ceras e o óleo de rícino hidrogenado apresentam características físicas adequadas para formar matrizes facilmente compressíveis e estáveis. Utilizando estes compostos pode conseguir-se uma dispersão mais uniforme se for utilizada a técnica de fusão, na qual os fármacos são misturados aos componentes lipídicos fundidos a temperaturas ligeiramente superiores ao seu ponto de fusão.

Um dos processos menos complicados de produção de formas farmacêuticas de libertação prolongada consiste na compressão directa de misturas de pós com formação de comprimidos nos quais o fármaco se encontra homogeneamente disperso numa matriz constituída pelo agente modulador. Alternativamente, as misturas aglutinante-fármaco podem ser granuladas a húmido ou a seco, antes da compressão.

1.2.Estudo das cinéticas de libertação dos fármacos

Uma das áreas mais importantes a considerar no âmbito da administração de fármacos consiste em prever o tipo de libertação dos mesmos em função do tempo, utilizando diversos modelos matemáticos. A importância destes modelos prende-se com a sua utilidade durante o desenvolvimento de uma nova formulação e na verificação experimental do mecanismo de libertação. A maioria dos modelos teóricos baseia-se em equações de difusão. O fenómeno da difusão está relacionado com a estrutura do material através do qual a difusão ocorre.

Os resultados dos ensaios de dissolução/libertação das preparações farmacêuticas podem ser interpretados empregando funções algébricas que relacionam a quantidade acumulada de fármaco dissolvido (M), com o tempo (t). Diz-se que o processo de dissolução segue uma cinética de ordem zero quando a quantidade de fármaco libertada é constante ao longo do tempo. Este processo de libertação pode ser expresso pela equação:

$$M = kt \qquad \text{Eq. 1.2}$$

em que k é uma constante de proporcionalidade.

É conveniente que a velocidade de difusão da substância activa, do interior para o exterior da matriz, seja menor que a respectiva velocidade de dissolução, para que se forme uma solução saturada, a qual permitirá a cedência constante do fármaco segundo uma cinética de ordem zero.

O modelo de ordem um é muito frequentemente utilizado quando se pretende descrever cinéticas de absorção e de eliminação de fármacos. Este modelo aplica-se no estudo da cinética de dissolução de fármacos cuja quantidade libertada diminui à medida que a libertação ocorre. Este modelo pode ser expresso pela seguinte equação:

$$LnM_t = LnM_0 + kt \qquad \text{Eq. 1.3}$$

em que M_t é a quantidade de fármaco libertado no tempo t, M_0 é a quantidade inicial de fármaco e k é uma constante de libertação.

A equação que rege a libertação de um fármaco disperso numa matriz inerte deve-se a Higuchi (Higuchi,1963) e estabelece que:

$$M = k\sqrt{t} \qquad \text{Eq. 1.4}$$

sendo M a quantidade de fármaco libertado, k uma constante de libertação e t o tempo.

Esta equação foi obtida assumindo que:

- existem condições pseudo-estacionárias durante a libertação;
- a concentração de fármaco na matriz (Co) é consideravelmente maior que a concentração de saturação (Cs);
- o processo de libertação ocorre em condições *sink*;
- o diâmetro das partículas é menor que o percurso médio de difusão;
- o coeficiente de difusão permanece constante;
- não há qualquer tipo de interacção entre o fármaco e a matriz.

A taxa de libertação dos fármacos neste tipo de sistemas diminui ao longo do tempo, não seguindo uma cinética de ordem zero. No entanto, os comportamentos observados clinicamente com muitas substâncias activas traduzem-se numa situação próxima de uma cinética de ordem zero (Longer e Robinson, 1990).

A linearização dos perfis de libertação segundo a lei de Hixson e Crowell tem sido proposta por muitos autores, principalmente no caso das matrizes hidrófilas e lipídicas erodíveis.

Segundo Hixson e Crowell, a dissolução de partículas esféricas monodispersas pode exprimir-se em termos de massa como:

$$M_o^{1/3} - M^{1/3} = kt \qquad \text{Eq. 1.5}$$

sendo M_o a quantidade total de substância activa por comprimido (%), M a quantidade não libertada (%), k uma constante (h^{-1}) e t o tempo (h).

O modelo de Higuchi teve vários melhoramentos nos últimos anos. No entanto, é importante referir o modelo desenvolvido por Korsmeyer *et al.* (Korsmeyer, 1983), o qual pode ser representado pela equação:

$$M_t/M_\infty = k\, t^n \qquad \text{Eq. 1.6}$$

ou

$$\log M_t/M_\infty = \log k + n \log t \qquad \text{Eq. 1.7}$$

sendo M_t a quantidade de fármaco libertado ao fim do tempo t, M_∞ a quantidade máxima de fármaco libertado, k uma constante que inclui as características estruturais e geométricas do sistema e n o expoente que indica o mecanismo de libertação do fármaco. Para a determinação do expoente n só devem ser utilizados valores de M_t/M_∞ inferiores a 0,6. Este modelo é muito utilizado para analisar a cedência de fármacos a partir de matrizes poliméricas, principalmente quando pode estar envolvido mais do que um mecanismo de libertação. Na Tabela I.4 estão representados os valores que n pode apresentar em função do mecanismo de libertação do fármaco. Esta equação foi posteriormente alterada (Ford, 1987) e passou a incluir o tempo de latência (t_{lat}) que pode ocorrer no início da libertação do fármaco.

$$M_{(t-tlat)}/M_\infty = k\,(t - t_{lat})^n \qquad \text{Eq. 1.8}$$

Tabela I. 4 – Expoente e mecanismo de libertação do fármaco.

Expoente de libertação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco
< 0,5	Difusão
0,5 < n < 1,0	Transporte anómalo (não Fickiano)
1,0	Transporte Caso II
> 1,0	Super-transporte Caso II

As cinéticas de libertação dos fármacos podem também ser caracterizadas utilizando um novo tipo de análise. As condições físicas que determinam a cinética de libertação dos fármacos a partir de matrizes intumescidas foram estudadas por Peppas (Peppas, 1999) e Franson que introduziram o conceito de S_w ("Swelling interface number" ou Número da interface de intumescimento). Este número é um indicador da mobilidade da frente do solvente relativamente à mobilidade do fármaco após relaxamento do polímero e pode ser definido pela seguinte equação:

$$Sw = \frac{vd(t)}{D} \qquad \text{Eq. 1.9}$$

sendo v a velocidade de deslocação da frente de intumescimento, $d(t)$ representa a espessura do gele (que varia com o tempo) e D o coeficiente de difusão do fármaco na fase intumescida. Este número exprime a relação entre as mobilidades relativas do solvente e do fármaco na matriz, cujo polímero sofre, ao mesmo tempo, relaxamento macromolecular. Os valores de S_w próximos da unidade indicam transporte anómalo, enquanto os valores superiores a 1 indicam que a difusão se processa segundo a lei de Fick. Valores muito menores que 1 correspondem a um transporte caso II.

Geralmente, os métodos de avaliação dos perfis de dissolução envolvem a comparação do tempo necessário para que determinadas proporções da substância activa sejam libertadas ou se encontrem dissolvidas no meio de dissolução, sendo frequentemente utilizados os parâmetros $t_{25\%}$, $t_{50\%}$ e $t_{80\%}$.

A Eficácia de Dissolução (ED) constitui um outro parâmetro para a avaliação dos resultados dos ensaios de dissolução "in vitro" e pode ser calculada utilizando a seguinte equação:

$$ED = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\% \qquad \text{Eq. 1.10}$$

sendo y a percentagem de fármaco libertado e t o tempo

ou ainda,

$$ED(\%) = \frac{AS}{AR} \times 100 \qquad \text{Eq. 1.11}$$

sendo AS a área sombreada e AR a área do rectângulo (100 x t) (Figura 1.2).

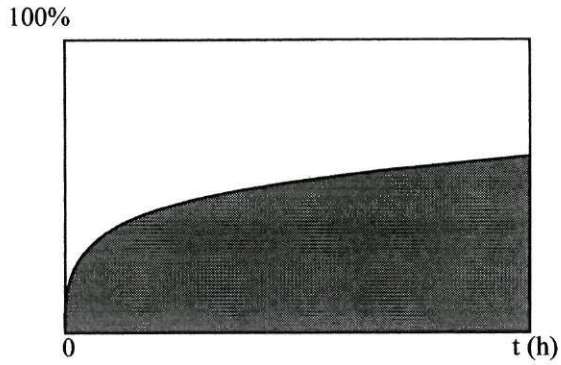

Fig. 1. 2 – Eficácia de Dissolução de um fármaco.

A Eficácia de Dissolução é um parâmetro comparativo e deve ser utilizado em conjugação com os valores de $t_{50\%}$ ou $t_{80\%}$.

Nos estudos da dissolução de preparações de libertação controlada e quando se comparam perfis de libertação no decurso do desenvolvimento de novas formulações, a aplicação do tempo médio de dissolução MDT ("Mean Dissolution Time") parece ser mais realista e expressiva do que a determinação do $t_{50\%}$ e do $t_{80\%}$ (Kim, 1997).

O tempo médio de dissolução corresponde ao somatório das diferentes fracções de fármaco libertado durante o ensaio de dissolução a dividir pela dose total.

$$MDT = \sum_{i=1}^{n} \hat{t}_i \frac{Mt}{M\infty} \qquad \text{Eq. 1.12}$$

sendo Mt a fracção de fármaco libertado no tempo $\hat{t}_i = (t_i + t_{i-1})/2$ e $M\infty$ a quantidade total de fármaco libertado.

Na sequência da realização de ensaios de dissolução de vários lotes de formulações é inevitável que se estabeleçam comparações entre os diversos perfis de dissolução. Recentemente, têm sido descritos na literatura farmacêutica métodos quantitativos de comparação de perfis de dissolução (Polli, 1997 e Peh, 2000).

Com o objectivo de uniformizar a comparação entre os perfis de dissolução obtidos "in vitro", a FDA (Food and Drug Administration) introduziu novos documentos nos quais são propostas metodologias recorrendo a modelos independentes e a modelos dependentes. Nos modelos dependentes inclui-se o ajustamento prévio dos perfis de dissolução a modelos matemáticos e comparação dos mesmos. Dentro dos modelos independentes estão incluídos o factor de diferenciação (f_1) e o factor de semelhança (f_2). Estes factores resultam de cálculos matemáticos simples que dão origem a um valor numérico absoluto que determina o grau de semelhança ou de diferença entre dois perfis de dissolução.

Para garantir a aplicabilidade destes factores, a FDA impõe o cumprimento de determinados critérios que incluem o seguinte:

1 - O ensaio deve ser efectuado em 12 unidades dos produtos em ensaio e de referência e, a partir dos doze resultados obtidos para cada tempo, descreve-se um perfil com as médias da percentagem dissolvida acumulada.

2 - Para poderem ser comparados, os perfis devem ser obtidos nas mesmas condições de ensaio.

3 - Cada perfil deve ser definido por um mínimo de 3 pontos e não mais do que um deles deve ultrapassar 85% do teor inicial de fármaco.

4 - Dado que este factor não considera a variabilidade das respostas obtidas em cada tempo de recolha, a FDA recomenda que não se devem utilizar perfis médios obtidos com variabilidades superiores a 20% para os tempos até os primeiros 15 minutos e superiores a 10% para os restantes tempos.

O factor de diferenciação (f_1) permite calcular a diferença percentual entre duas curvas a cada tempo de leitura, constituindo uma medida do erro relativo entre as mesmas. É calculado utilizando a fórmula:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n} R_j} x100 \qquad \text{Eq. 1.13}$$

em que R é a quantidade de produto de referência libertada ao fim do tempo t, T a quantidade dissolvida do produto em estudo ao fim do tempo t e n o número de recolhas (n>3).

Sempre que o valor de f_1 for superior a 15, os perfis de dissolução em causa são considerados diferentes.

O factor de semelhança (f_2) pode ser calculado utilizando a equação 1.14.

$$f_2 = 50\ log\ \{[\ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2\ ]^{-0.5} \text{ x } 100\ \} \qquad \text{Eq. 1.14}$$

em que R_t e T_t são as percentagens de fármaco dissolvido em cada tempo t. A aplicação desta equação é mais adequada para a comparação de perfis de libertação quando existem mais de três tempos de dissolução.

O factor de semelhança pode adquirir valores entre 0 (perfis muito diferentes) e 100 (perfis sobreponíveis). São considerados semelhantes os perfis de dissolução que, quando comparados, originam valores de f_2 entre 50 e 100.

Os estudos de Barreto *et al.* (Barreto, 2000) demonstraram que o factor de semelhança é bastante fiável para a comparação de perfis de dissolução, sendo independente da formulação que se escolhe como referência. Pillay *et al.* (Pillay, 1998) também concluíram que os resultados da aplicação do factor de semelhança (f_2) eram mais fiáveis do que os resultantes da aplicação do tempo médio de dissolução ou do $t_{x\%}$.

Recentemente, Gohel *et al.* (Gohel, 2000) propuseram um novo modelo para comparação dos perfis de dissolução, utilizando o factor de semelhança S_d (Eq. 1.15).

$$S_d = \frac{\sum_{t=1}^{n-1} |\log((AUC_{Rt})/(AUC_{Tt}))|}{n-1} \qquad \text{Eq. 1.15}$$

em que n é o número de amostras recolhidas durante o ensaio de dissolução *in-vitro* e AUC_{Rt} e AUC_{Tt} são, respectivamente, as áreas sob as curvas de dissolução das formulações de referência e teste, no tempo t.

A diferença percentual entre os dois perfis de dissolução pode ser calculada utilizando a equação 1.16.

$$\text{Diferença percentual} = (S_d - 0.0022)/0.0038 \qquad \text{Eq. 1.16}$$

Para que os perfis de dissolução das formulações teste e de referência sejam idênticos, o valor de S_d deve ser igual a zero. A diferença entre os perfis de dissolução aumenta com o aumento do valor do S_d.

As principais vantagens do factor de semelhança S_d em relação ao f_2 são a simplicidade e a flexibilidade, pois os dados podem ser expressos em quantidade de fármaco dissolvido ou em percentagem (Gohel, 2002).

1.3.Etiologia da inflamação

Dado que o fármaco utilizado no desenvolvimento do trabalho experimental relativo à presente dissertação se enquadra no grupo dos anti-inflamatórios, será pertinente fazer uma breve alusão ao processo inflamatório e às causas que induzem o seu aparecimento.

A inflamação é uma reacção natural do organismo a lesões ou infecções, podendo surgir em qualquer órgão ou tecido. É fundamentalmente uma resposta de protecção cuja finalidade é eliminar o organismo causador da lesão celular (microrganismo, toxina) e as consequências dessa lesão, como as células e os tecidos necrosados. Embora seja difícil apresentar uma descrição adequada do fenómeno inflamatório, há certos aspectos de todo o processo que são característicos. Alguns desses aspectos incluem:

a) a alteração do calibre vascular levando a um aumento do fluxo sanguíneo local;

b) a mudança estrutural na microvasculatura que permite a saída de proteínas plasmáticas e de leucócitos, formando edema;

c) a migração de leucócitos da microcirculação, principalmente neutrófilos e a sua acumulação no foco da lesão.

Ao nível macroscópico os tecidos comprometidos sofrem um processo de edema (inchaço) e vermelhidão, começam a ficar quentes, distendidos e tornam-se extremamente dolorosos.

Durante a resposta inflamatória são libertados localmente diversos mediadores químicos tais como a histamina, a 5-hidroxitriptamina (5-HT), vários factores quimiotácticos, bradiquinina, leucotrienos e prostaglandinas. As células fagocíticas migram para a área afectada e as membranas celulares lisossomais podem romper-se libertando enzimas líticas. No entanto, os fármacos anti-inflamatórios do tipo da aspirina praticamente não apresentam nenhum efeito na libertação ou na actividade da histamina, da 5-HT ou das enzimas lisossomais. De modo semelhante, os potentes antagonistas da histamina e da 5-HT têm efeito terapêutico negligenciável na inflamação (Goodman, 1985).

Numa fase final do ciclo químico, existe a acção de anticorpos (neutrófilos) que migram até ao processo infeccioso e, ou o processo infeccioso cessa em virtude de uma importante acção bactericida que controla a disseminação bacteriana, ou ocorre a migração de qualquer outro tipo de microrganismo para outros locais do organismo. É devido a todo este processo que ocorre o inchaço local, a vermelhidão, a dor e o aumento da temperatura.

A inflamação interna pode ser causada, muitas vezes, por infecções bacterianas e também por doenças como a artrite reumatóide (inflamação articular) ou as alergias. A inflamação externa é mais comum e é resultante de lesões, podendo ser agravada por infecções, alergias ou outros factores.

Uma das patologias mais preocupantes associada à inflamação é sem dúvida a artrite reumatóide, doença inflamatória que causa dor, inchaço, rigidez e perda da sensibilidade nas articulações. Além disso, os doentes com este tipo de patologia podem também apresentar fadiga, febre e mal estar geral. Esta doença afecta as articulações dos joelhos, dos pulsos e dos dedos, podendo também afectar outras partes do corpo e apresentando algumas características diferentes de indivíduo para indivíduo. Para algumas pessoas, a artrite reumatóide aparece apenas durante alguns meses ou um ano

ou dois, desaparecendo sem causar qualquer dano. Outras pessoas apresentam sintomas ligeiros ou moderados da doença, em que os períodos de agravamento dos sintomas alternam com períodos em que o doente se sente melhor.

A inflamação em pacientes com artrite reumatóide envolve, provavelmente, a combinação de um antigénio (gama globulina) com um anticorpo (factor reumatóide) e com um complemento, causando a libertação local de factores quimiotácticos que atraem leucócitos. A libertação de enzimas lisossomais provoca danos nas cartilagens e noutros tecidos, favorecendo o grau de inflamação. Durante todo o processo são também libertadas prostaglandinas.

1.4.Anti-inflamatórios não esteróides

Os fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) são bastante utilizados não só como anti-inflamatórios, mas também como analgésicos e antipiréticos. No entanto, estes fármacos apresentam efeitos secundários ao nível gastrintestinal e por vezes podem causar danos hepáticos. Infelizmente, os efeitos indesejáveis parecem estar associados às principais acções terapêuticas destes fármacos.

No início dos anos setenta, Vane e colaboradores (Fries, 2000) verificaram que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides apresentavam uma acção comum: a inibição da síntese das prostaglandinas, a qual era também responsável pelos principais efeitos secundários. Isto levou à formulação da hipótese de que a grande maioria dos efeitos da aspirina e fármacos similares poderia dever-se à inibição de uma enzima chamada cicloxigenase (COX)-1. Nos anos noventa foi descoberta uma nova cicloxigenase, a COX-2, a qual apresentava várias diferenças relativamente à COX-1. Enquanto a COX-1 é uma enzima constituinte das células, a COX-2 aparece rapidamente após exposição das células a determinados agentes pro-inflamatórios tais como as citoquinas e os lipopolissacarídeos. A enzima COX-2 é muito menos sensível à inibição pelos AINE do que a COX-1. Como consequência deste facto, foi desenvolvida uma hipótese segundo a qual os inibidores selectivos da COX-2 deveriam ser eficazes como inibidores da COX-1, mas não deveriam apresentar alguns dos efeitos secundários normalmente apresentados pela generalidade dos AINE, nomeadamente no que se refere aos danos a nível gástrico.

A enzima COX-2 é muito menos sensível à acção dos AINE do que a COX-1. Quando administrados em doses que inibem as COX-2, a maioria dos AINE também actua sobre as COX-1.

A noção de que os AINE actuam predominantemente na inibição da síntese das prostaglandinas coincidiu com a descoberta de que estas apresentavam acção pirética, pro-inflamatória e hiperalgésica.

Embora o conceito de que os AINE actuam por inibição da síntese das prostaglandinas constitua a melhor forma de explicar a acção farmacológica destes anti-inflamatórios, poderão existir outros efeitos destes fármacos que podem contribuir não só para a terapêutica, mas também para o aparecimento de efeitos indesejáveis.

Os fármacos para serem eficazes necessitam de atingir os locais de acção em concentrações adequadas. Por esta razão, a biodistribuição e as propriedades farmacocinéticas dos AINE apresentam um interesse especial. A maioria dos fármacos AINE são ácidos fracos (principalmente ácidos carboxílicos) e, por isso, são bem absorvidos no estômago após protonação em ambientes com baixo pH. No entanto, muitos dos inibidores preferenciais e selectivos das COX-2 não são ácidos carboxílicos, apresentando propriedades farmacocinéticas diferentes, o que pode explicar a sua melhor tolerabilidade.

A selectividade relativa dos AINE para as COX-1 e COX-2 pode ser expressa pela razão IC_{50}COX-2/IC_{50}COX-1, em que os valores IC_{50} (concentração necessária para uma inibição de 50%) são determinados após a realização de ensaios "in vitro". Têm sido desenvolvidos muitos ensaios "in vitro", mas os que utilizam sangue humano parecem simular melhor a situação clínica. Os AINE clássicos como o diclofenac e o piroxicam são equipotentes contra as COX-1 e as COX-2, enquanto o etodolac e o nimesulide inibem preferencialmente as COX-2.

Na Tabela I.5 estão representadas as razões COX-2/COX-1 IC_{50} de alguns AINE.

A aspirina, o piroxicam e a indometacina são inibidores mais potentes da COX-1 do que da COX-2, enquanto o diclofenac apresenta perfis de inibição das duas enzimas muito parecidos. Dentre os fármacos apresentados na Tabela I.5, o naproxeno é o que apresenta uma menor razão COX-2/COX-1 IC50, o que significa um maior poder de inibição das COX-2 do que das COX-1.

Tabela I. 5 – Razões COX-2/COX-1 IC50 de alguns AINE.

	IC_{50} COX-1 (μmol/l)	IC_{50} COX-2 (μmol/l)	IC_{50} COX-2/COX-1 (μmol/l) razão IC_{50}
Piroxicam	0,002	0,604	250
Tolmetin	0,156	25,6	175
Aspirina	1,67	278,0	166
Indometacina	0,028	1,68	60
Ibuprofeno	4,85	72,8	15
Flurbiprofeno	0,082	0,102	1,3
Diclofenac	1,57	1,1	0,7
Naproxeno	9,56	5,65	0,6

1.5.Naproxeno

O naproxeno (NP) representa um dos AINE de maior impacto no tratamento de patologias crónicas associadas a processos inflamatórios. A sua formulação em preparações farmacêuticas mais eficazes e com um número mais reduzido de tomas diárias tem sido alvo de diversos trabalhos de investigação.

1.5.1.Generalidades

O naproxeno é um pó cristalino branco ou quase branco, com sabor amargo e cheiro pouco activo. Quimicamente denomina-se ácido (*S*)-2-(6-metoxi-2-naftil)propiónico (Figura 1.3), sendo obtido por acetilação do 6-metoxinaftaleno na posição 2 e conversão do grupo acetilo em $CH(CH_3)COOH$ por uma sequência de reacções - Willgerodt-Kindler, esterificação, alquilação e hidrólise - que conduzem ao *DL*-Naproxeno (Remington's, 1990).

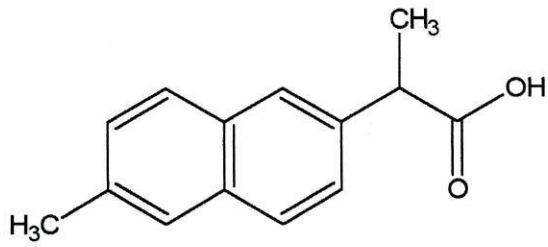

Fig. 1. 3 – Estrutura química do naproxeno.

Além das propriedades anti-inflamatórias, o naproxeno apresenta também acção analgésica e antipirética.

O naproxeno ou o seu sal sódico estão contra-indicados em pacientes com problemas gastrintestinais e com alergia a estes compostos. As perturbações gastrintestinais que se podem manifestar após administração oral deste fármaco variam desde dispepsias até náuseas, vómitos e hemorragia gástrica. No entanto, tem sido demonstrado que o naproxeno produz menos efeitos gastrintestinais indesejáveis que os outros fármacos antirreumatismais (Wanwimolruk, 1990).

1.5.2.Características físico-químicas

A Farmacopeia Portuguesa VII inclui uma monografia do naproxeno. A fórmula molecular deste composto é $C_{14}H_{14}O_3$, a que corresponde uma massa molecular relativa de 230,3.

O naproxeno é solúvel no álcool, no clorofórmio e no metanol, é pouco solúvel no éter e praticamente insolúvel na água, apresentando um pka de 4,2 a 25°C e um intervalo de fusão entre os 154 e os 158°C (Martindale, 1993 e Todd, 1990).

1.5.3.Farmacocinética

O naproxeno é rapidamente absorvido quando administrado por via oral, podendo a velocidade de absorção ser influenciada pela presença de alimentos no estômago. Os picos de concentração plasmática ocorrem duas a três horas após a

ingestão e podem ser atingidos mais rapidamente no caso do naproxeno sódico, que é, por isso, mais utilizado como analgésico. Uma dose de 500mg de naproxeno equivale a 550mg de naproxeno sódico (Runkel, 1972). Após doses terapêuticas usuais, o naproxeno liga-se quase totalmente às proteinas plasmáticas, o que limita a distribuição nos tecidos.

O naproxeno tem um pH próximo de 4, pelo que, em meio plasmático, cujo pH é de 7,4, praticamente todo o fármaco se encontra na forma aniónica (Suh, 1995). No homem, a semi-vida plasmática deste fármaco é de cerca de 12 horas, sendo aproximadamente 95% da dose absorvida excretada pela urina sob a forma de naproxeno inalterado ou sob a forma de 6-orto-desmetilnaproxeno e seus derivados conjugados com sulfato ou com ácido glucurónico (Suh, 1996; Upton, 1980).

O naproxeno também é bem absorvido por via rectal, mas os picos das concentrações plasmáticas são alcançados mais lentamente. Além das administrações oral e rectal, o naproxeno tem também sido bastante utilizado em formas de aplicação cutânea, sendo, de um modo geral, bem tolerado pela pele humana.

1.5.4.Mecanismo de acção

Como foi referido no ponto 1.5, o mecanismo de acção do naproxeno parece estar relacionado com a inibição da síntese das prostaglandinas. O naproxeno inibe a cicloxigenase (prostaglandina sintetase), enzima que cataliza a formação dos percursores das prostaglandinas (endoperóxidos) a partir do ácido araquidónico (AHFS, 1984).

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II – VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO DE DOSEAMENTO DO NAPROXENO POR HPLC

2.1. Introdução

A cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) constitui uma metodologia de quantificação eficaz não só para a avaliação da solubilidade, mas também para a determinação da bioequivalência, da biodisponibilidade e das características farmacocinéticas dos fármacos. Este tipo de metodologia analítica permite a análise directa das soluções aquosas e, devido à elevada sensibilidade e especificidade, possibilita a separação cromatográfica do fármaco das impurezas. A separação cromatográfica processa-se por meio de um mecanismo de interacção selectiva das moléculas da amostra em duas fases, uma móvel e outra estacionária. A fase móvel ou eluente flui continuamente através do sistema, arrastando a amostra injectada.

O objectivo da validação de um método analítico é demonstrar que o mesmo é adequado para o fim a que se destina. A FDA (Food and Drug Administration) define validação como um processo que gera dados suficientes, de modo a assumir que o processo irá produzir aquilo que é esperado. Validar é verificar com documentação que um método ou processo realmente apresenta os requisitos necessários para uma análise fiável (Borrego, 1995). Por outras palavras, pode afirmar-se que a validação de um método analítico não é mais do que o respectivo controlo da qualidade. A validação permite assegurar que um determinado método analítico é exacto, específico, preciso, reprodutível e robusto, na gama de concentrações em que o composto é analisado.

Um dos primeiros projectos de harmonização elaborados pela ICH foi o desenvolvimento da norma intitulada "Validação de Métodos Analíticos: Definições e Terminologia". Os requisitos para a validação variam de acordo com a finalidade do ensaio. Na Tabela II.1 está representada a lista de requisitos necessários para a validação de um método de doseamento para ensaios de dissolução, especificada nas "ICH – Harmonised Tripartite Guidelines". No entanto, deve ter-se em atenção a existência de situações excepcionais. É de notar que a robustez (capacidade dos resultados para se manterem inalterados perante variações pequenas dos parâmetros do método) não vem representada na lista de requisitos, mas pode também ser considerada

numa determinada etapa ou desenvolvimento analítico. A robustez de um método pode ser avaliada determinando o efeito que se produz no resultado quando se fazem variar alguns parâmetros como o pH, a força iónica, a temperatura, etc.

Tabela II. 1 – Requisitos para a validação de um método de doseamento para ensaios de dissolução.

Características	Doseamento (dissolução, teor)
Exactidão	+
Precisão	
Repetibilidade	+
Precisão intermédia	+
Especificidade	+
Limite de detecção	-
Limite de quantificação	-
Linearidade	+
Amplitude (range)	+

(-) significa que a característica não é avaliada

(+) significa que a característica é avaliada

Antes de se proceder à validação do método analítico é necessário verificar se o equipamento a utilizar está validado, para que seja fácil identificar a origem dos problemas, na eventualidade destes aparecerem.

A revalidação de um método analítico pode ser necessária nas seguintes circunstâncias:

- alteração da via de síntese do fármaco;
- alteração da composição do produto acabado;
- alteração do procedimento analítico.

O grau de revalidação requerido depende da natureza das alterações.

Os resultados da avaliação dos parâmetros de validação devem ser tratados estatisticamente, de modo que possam ser tomadas decisões, eliminando assim alguma subjectividade acerca da fiabilidade do método analítico em estudo.

2.2. Parte experimental

2.2.1. Material e métodos

Para o doseamento do naproxeno foram utilizados os materiais e métodos a seguir descritos.

Cromatógrafo líquido VARIAN LC STAR

Detector UV/VIS VARIAN 9050

Sistema de controlo de eluentes VARIAN 9012

Computador IBM PS/1

Programa de tratamento de dados VARIAN Workstation

Impressora HP Deskjet 510

Coluna Waters C18, 15 cm x 4,6 mm, 5 μm

Acetonitrilo Lichrosolv (Merck)

Água destilada para HPLC

Naproxeno (Sigma-Aldrich)

Solução tampão de fosfatos de pH 7,4 indicada como meio de dissolução para comprimidos de naproxeno (FP VII)

Na análise cromatográfica do naproxeno por HPLC foram utilizadas as condições cromatográficas a seguir descritas:

Fase móvel - Acetonitrilo: Água : Ácido Acético Glacial (50:49:1, v/v/v)

Fluxo - 1,0 ml/min

Detector UV/VIS - 331 nm

Volume de injecção - 20 μl

Eluição isocrática com a duração de 5 minutos

Acerto automático do zero - no tempo zero

Atenuação - 0,100 UA (Unidades de Absorvência)

As condições cromatográficas utilizadas basearam-se no método indicado na Farmacopeia Americana (USP XXV, 2002) para o doseamento do naproxeno, tendo

sido feitas pequenas alterações, nomeadamente no que diz respeito ao comprimento de onda e à velocidade de fluxo.

O espectro de ultravioleta de uma solução metanólica de naproxeno padrão apresenta quatro máximos de absorção, respectivamente, em 262, 271, 316 e 331 nm (FP VII). Injectaram-se amostras de solução padrão de naproxeno após regulação do detector para os diversos comprimentos de onda de máxima absorção do naproxeno e obtiveram-se cromatogramas isentos de interferentes e picos bem definidos em 331 nm. A velocidade de fluxo utilizada foi 1,0 ml/min, para que não fossem atingidas pressões demasiado altas.

O factor de simetria é um parâmetro que quantifica a simetria ou assimetria de um pico cromatográfico e pode ser calculado utilizando a seguinte equação:

$$fs = \frac{b_{0.05}}{2A} \qquad \text{Eq.2.1}$$

sendo $b_{0.05}$ a largura do pico na zona relativa a 5% da altura e A é a distância entre a perpendicular baixada a partir do máximo do pico e o ponto localizado no ramo ascendente do mesmo pico a 5% da altura. Um pico é simétrico se apresentar um factor de simetria igual a um. O valor do factor de simetria aumenta à medida que aumenta o "tailing" ou arrastamento do pico. Não são recomendados picos com factores de simetria superiores a dois (Reviewer Guidance, 1994).

O sistema de eluentes (água/acetonitrilo/ácido acético glacial) utilizado nas proporções recomendadas pela USP XXV permitiu obter picos bem definidos e com boa simetria (fs = 0,85).

O acetonitrilo é um aceitador fraco de hidrogénios, tem um elevado momento dipolar e pode manifestar interacções dipólo-dipólo selectivas com certos solutos. A água para HPLC é uma água purificada, sem iões e com elevado grau de pureza. O ácido acético glacial, utilizado em proporções muito baixas, serviu apenas para ajustar o pH da mistura de solventes. Tem sido demonstrado que o pH da fase móvel afecta significativamente o cromatograma do naproxeno. O naproxeno é um ácido fraco (pka = 4,2), pelo que o tempo de retenção é mais elevado a pH 2,5 do que a valores mais próximos da neutralidade. Este facto pode ser atribuído à grande adsorção à fase estacionária por parte da forma ácida do naproxeno. À medida que o pH aumenta, o

naproxeno elui mais rapidamente, podendo eluir ao mesmo tempo que alguns interferentes (Suh, 1995).

Utilizando as condições cromatográficas descritas, calculou-se o factor de retenção ou factor de capacidade (k'), aplicando a seguinte equação:

$$k' = \frac{(t_r - t_0)}{t_0} \qquad \text{Eq. 2.2}$$

em que t_r é o tempo de retenção e t_0 é o tempo morto da coluna. Para um comportamento cromatográfico adequado o valor de *k'* deve estar compreendido entre 1 e 20. Com um tempo de retenção médio de 3,8 minutos e com um tempo morto de 1,1 minutos, aplicando a equação anterior, obtém-se um valor de k' satisfatório (k' = 2,4).

Com base nos requisitos apresentados anteriormente na Tabela II.1, para a validação do método de doseamento do naproxeno por cromatografia líquida de alta pressão foram avaliadas a exactidão, a precisão, a especificidade, a linearidade e a amplitude.

2.2.1.1.Exactidão

A exactidão consiste na avaliação da aproximação do resultado encontrado no decorrer da análise relativamente ao valor aceite como verdadeiro, por convenção ou por se tratar de um valor de referência.

Para avaliar a exactidão foram preparadas 10 soluções de naproxeno padrão de diferentes concentrações (20, 50, 80, 100, 120, 150, 175, 200, 250 e 300 μg/ml). Na preparação das soluções padrão pesou-se a substância activa, dissolveu-se em 1,0 ml de acetonitrilo e completou-se o volume de 50,0 ml com solução tampão de fosfatos de pH 7,4. Cada solução padrão foi injectada 3 vezes e foi calculada a média das respectivas áreas, tendo posteriormente sido calculada a exactidão de acordo com a equação:

$$Exactidão(\%) = \frac{Conc.prática}{Conc.teórica} x100 \qquad \text{Eq. 2.3}$$

A exactidão pode também ser apresentada sob a forma de carta de controlo.

2.2.1.2.Linearidade de resposta do detector

A linearidade corresponde à capacidade do método para (dentro de limites bem determinados) originar resultados directamente proporcionais à concentração (ou quantidade) de analito na amostra.

Utilizando os resultados das injecções efectuadas para a avaliação da exactidão, representou-se graficamente a área *versus* a concentração de fármaco.

2.2.1.3.Precisão de resposta do detector

A precisão é um requisito que consiste na avaliação do grau de desvio existente numa série de medições obtidas a partir de diversas alíquotas colhidas numa amostra de produto. Este parâmetro deve ser avaliado utilizando amostras homogéneas. No entanto, na impossibilidade de se obterem amostras homogéneas, a precisão pode ser avaliada utilizando soluções da amostra. A precisão é, geralmente, expressa como o coeficiente de variação de uma série de determinações. O estudo da precisão engloba a avaliação de 3 parâmetros: a precisão intermédia, a repetibilidade e a reprodutibilidade.

Repetibilidade – precisão obtida nas mesmas condições operatórias, num intervalo de tempo curto, podendo também ser denominada precisão intra-ensaio.

Precisão intermédia – expressa variações obtidas na sequência de determinações efectuadas por diferentes analistas, em diferentes dias e com equipamento diferente.

Reprodutibilidade – expressa a precisão entre laboratórios (colaboração de estudos geralmente aplicados à padronização de metodologias).

Para o método de doseamento do naproxeno procedeu-se apenas à avaliação da repetibilidade, tendo-se efectuado 10 injecções da solução padrão de naproxeno na concentração de 150 μg/ml.

2.2.1.4.Especificidade

A especificidade de um método analítico é a capacidade de avaliar o analito na presença de outros componentes cuja existência é esperada, nomeadamente impurezas, produtos de degradação, excipientes, etc.

Para a análise da especificidade, em primeiro lugar, foi injectado apenas solvente, depois foi injectada a substância activa dissolvida no mesmo solvente e finalmente foi injectada a solução da mistura da substância activa com os excipientes (diluentes, aglutinantes e lubrificantes).

2.2.1.5.Amplitude (range)

A amplitude é o intervalo entre a maior e a menor concentração de analito na amostra para a qual se demonstrou que a técnica analítica apresenta níveis adequados de precisão, exactidão e linearidade.

2.3.Resultados

Na Tabela II.2 estão representados os resultados do estudo da exactidão. O método analítico apresentou uma exactidão de 100% e um coeficiente de variação aceitável (2,5%).

Tabela II. 2 – Exactidão do método de doseamento do naproxeno por HPLC.

Conc. Teórica (µg/ml)	Área	Conc. Prática (µg/ml)	Exactidão (%)
20	72644	20	100
50	171852	48	96
80	277225	79	99
100	365541	105	105
120	421965	121	101
150	514919	148	99
175	625500	180	103
200	693733	200	100
250	847061	245	98
300	1041982	301	100
Média			100
Desvio padrão			2,5
CV			2,5 %

Para avaliar a linearidade da resposta do detector representou-se graficamente a área (resposta do detector) em função da concentração de fármaco (Fig. 2.1), obtendo-se os valores da ordenada na origem, o declive da recta de regressão e o coeficiente de determinação (R^2).

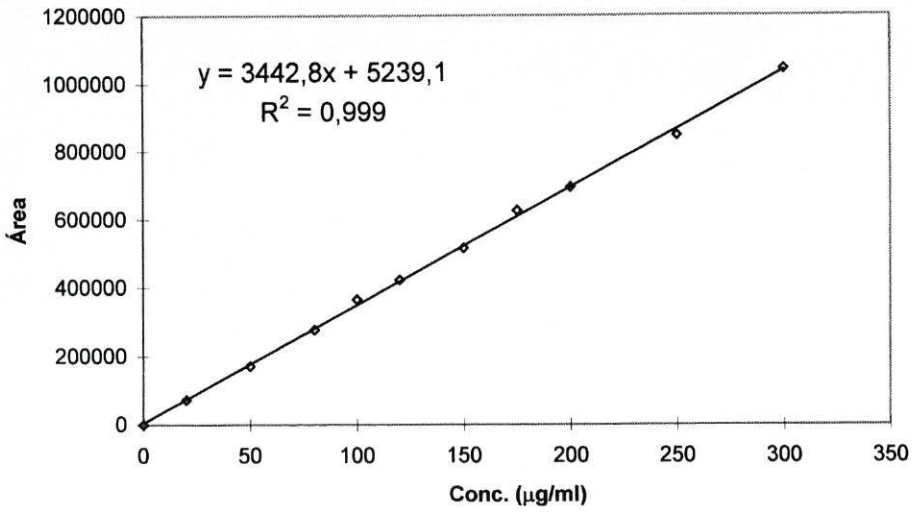

Fig. 2. 1 – Linearidade de resposta do detector.

A recta de regressão obtida permitiu verificar a existência de uma correlação linear (R^2=0,999) entre a concentração dos padrões e as respectivas áreas de pico, para a gama de concentrações ensaiadas.

Na Tabela II.3 encontram-se representados os resultados correspondentes ao estudo da precisão (repetibilidade) do método de doseamento do naproxeno por HPLC. Os resultados da avaliação da repetibilidade apresentaram um coeficiente de variação inferior a 2,0% (1,6%).

Tabela II. 3 – Repetibilidade do método analítico.

Injecção	Área
1	527233
2	527680
3	523893
4	514393
5	509148
6	506488
7	513889
8	510512
9	514926
10	501027
Média	514919
Desvio padrão	8445
CV	1,6 %

Como se pode ver na Fig. 2.2, a especificidade do método analítico ficou comprovada devido ao facto de não ter surgido nenhum outro pico, além do pico correspondente ao naproxeno, após a injecção da solução na qual se encontravam misturados também os excipientes solúveis no meio de dissolução utilizado.

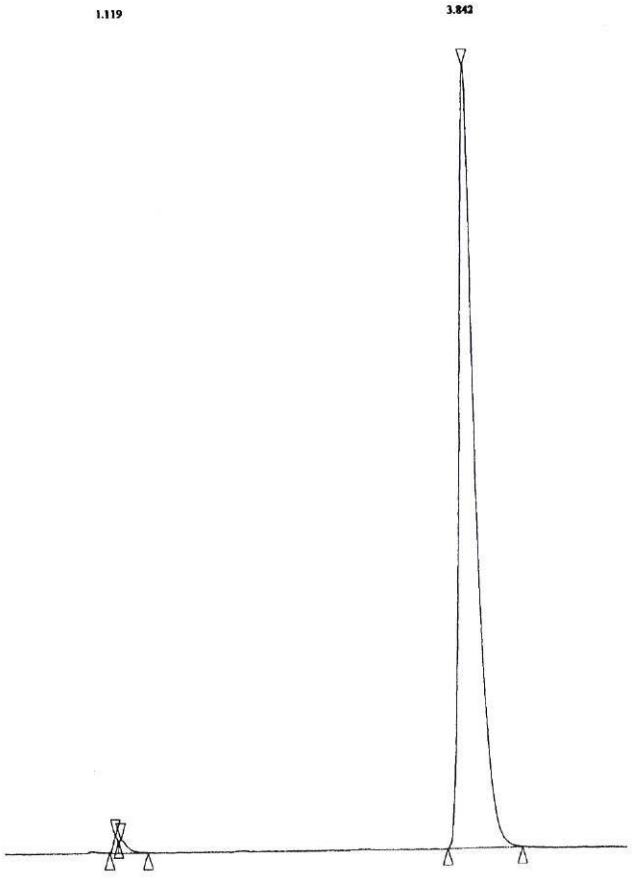

Fig. 2. 2 – Cromatograma correspondente à avaliação da especificidade do método de doseamento do naproxeno por HPLC.

2.4.Discussão

Quando se procede à determinação quantitativa de fármacos é necessário utilizar métodos analíticos bem definidos e perfeitamente validados, de modo a que sejam obtidos resultados seguros. A obtenção de resultados que obedecem às especificações indicadas nas *guidelines* constitui uma garantia de que o método é adequado para o fim a que se destina.

A cromatografia líquida de alta pressão demonstrou ser um método simples e eficaz para o doseamento do naproxeno. Os estudos de validação demonstraram existir uma boa precisão, exactidão, especificidade e linearidade de resposta do detector, no intervalo de concentrações entre os 20 e os 300 μg/ml. Por este motivo, o método analítico em estudo é fiável, podendo ser utilizado, sem reservas, no doseamento do naproxeno nas diversas etapas do desenvolvimento de novas preparações farmacêuticas.

CAPÍTULO III

CAPÍTULO III – ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

3.1. Introdução

Hoje em dia, a obtenção de um medicamento requer uma grande quantidade de trabalho desenvolvido por equipas multidisciplinares, de modo a obter-se a forma farmacêutica mais adequada para veicular uma determinada substância activa. Os estudos de pré-formulação constituem uma das primeiras etapas do desenvolvimento de formas farmacêuticas. É importante que o formulador disponha do máximo de informação acerca das propriedades da substância activa, antes de proceder ao desenvolvimento de novos medicamentos. Os estudos de pré-formulação podem ser descritos como uma etapa do desenvolvimento farmacêutico, durante a qual são caracterizadas as propriedades químicas e físicas da substância activa que são importantes para a formulação de formas farmacêuticas estáveis, eficazes e seguras.

Os principais objectivos dos estudos de pré-formulação consistem em estabelecer as bases para o processo de formulação, maximizar as probabilidades de sucesso no desenvolvimento de preparações aceitáveis e fornecer as bases para a optimização da qualidade dos produtos.

Na Tabela III.1 estão indicados os vários aspectos a ter em consideração durante os estudos de pré-formulação. Todos esses aspectos estão relacionados entre si, pelo que os estudos a realizar se devem coordenar até se obter a forma farmacêutica definitiva.

O aspecto terapêutico deve sempre ser tido em consideração no desenvolvimento de qualquer formulação. Por exemplo, se o objectivo é o tratamento de um processo patológico agudo, a formulação a desenvolver deve ter uma acção o mais rápida possível, ao passo que no caso de um tratamento preventivo de uma alteração crónica pode ser desejável uma acção prolongada.

Tabela III. 1 – Aspectos da etapa de pré-formulação.

CONDICIONALISMOS PRÉVIOS GERAIS
Finalidade terapêutica
Efeitos toxicológicos
Reacções adversas
Dose
Características farmacocinéticas
Frequência de administração
CONDICIONALISMOS BIOFARMACÊUTICOS
Biodisponibilidade
Via de administração
Características biofarmacêuticas da formulação
CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E FARMACOTÉCNICAS
Cristalinidade e polimorfismo
Ponto de fusão
Solubilidade
Fluidez
Estabilidade
Compatibilidade

No caso concreto do desenvolvimento de comprimidos podem considerar-se as seguintes etapas (Lieberman, 1980):

1. Definição do local adequado para a libertação do fármaco a nível do tracto gastrintestinal.
2. Escolha do método de fabrico (compressão directa, dupla compressão ou granulação a húmido).
3. Selecção de excipientes compatíveis.
4. Ensaios "in vitro".
5. Ensaios "in vivo" em animais ou directamente no ser humano.
6. Estudos de estabilidade.

A libertação dos fármacos a partir das formas farmacêuticas e a sua subsequente absorção são controladas pelas suas propriedades fisico-químicas, pela forma de distribuição e pelas propriedades fisiológicas do sistema biológico. A dose, a solubilidade, a dimensão molecular, a ligação às proteínas e o pKa do fármaco são alguns dos factores a ter em consideração, quando se formulam formas farmacêuticas de libertação controlada. El-Bary *et al.* (El-Bary, 1998), demonstraram que a estrutura química pode afectar as propriedades de libertação dos derivados do ácido propiónico a partir das formas farmacêuticas. À medida que o tamanho das cadeias e a aromaticidade dos compostos aumentam, a velocidade de libertação dos fármacos diminui. Devido à presença de grupos naftilo, os quais aumentam a aromaticidade e a hidrofobia, o naproxeno apresentou níveis de libertação mais baixos que os outros derivados do ácido propiónico estudados. Estes investigadores demonstraram também que a libertação dos fármacos diminui com o aumento do intervalo de fusão dos compostos e que a massa molecular não tem influência na velocidade de libertação.

Os fármacos podem apresentar características de biodisponibilidade muito diferentes e essa variedade está muitas vezes directamente relacionada com aspectos associados à formulação. Para optimizar a acção dos fármacos é necessário ter um conhecimento aprofundado das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e biofarmacêuticas dos mesmos. Nos estudos de pré-formulação são avaliados parâmetros tais como: o tamanho e a forma das partículas de pó, a solubilidade em função do pH, o polimorfismo, o efeito de partilha e a permeabilidade do fármaco. No decurso destes estudos, são também avaliadas as possíveis interacções do fármaco com os vários excipientes a serem utilizados na composição da preparação farmacêutica. Os dados obtidos com os estudos de pré-formulação são relacionados com os dados obtidos nos estudos farmacológicos e bioquímicos realizados preliminarmente e fornecem uma informação que permite a selecção dos excipientes mais adequados para o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

O naproxeno é um anti-inflamatório utilizado, por vezes, em tratamentos de longa duração. Por este motivo, as interacções deste fármaco com outros componentes do medicamento devem ser investigadas. A interacção dos fármacos com diversos excipientes, por exemplo a formação de pontes de hidrogénio ou de ligações de Van der Waals, conduz por vezes a alterações significativas das propriedades físico-químicas dos mesmos. Durante os estudos de pré-formulação é muito importante averiguar as

interacções fármaco/excipiente, de modo a permitir a escolha adequada dos componentes da preparação farmacêutica.

O conhecimento das diversas características de um pó, ou de misturas de pós, é de fundamental importância nas diversas etapas de desenvolvimento de produtos na indústria farmacêutica e direcciona o formulador não só para a escolha dos melhores excipientes, como também para a selecção de procedimentos que permitam a optimização dos métodos de produção.

3.2. Parte experimental

Antes de se proceder à formulação de comprimidos de naproxeno, realizaram-se vários ensaios tendo como objectivo a caracterização química, física e mecânica deste fármaco.

3.2.1. Material e métodos

3.2.1.1. Caracterização química do naproxeno

A solubilidade e o coeficiente de partilha são parâmetros determinantes para a dissolução e distribuição dos fármacos (Yalkowsky, 1972). Amidon *et al.* (Amidon, 1995) classificaram os fármacos em quatro classes, de acordo com as respectivas características de solubilidade e de permeabilidade (Tabela III.2).

Tabela III. 2 – Classificação dos fármacos segundo Amidon *et al.*

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	elevada	elevada
II	baixa	elevada
III	elevada	baixa
IV	baixa	baixa

3.2.1.1.1. Solubilidade

A solubilidade dos fármacos em meio aquoso é um parâmetro biofarmacêutico fundamental. O naproxeno é praticamente insolúvel em água (Merck index, 1989). Os problemas de absorção ou biodisponibilidade geralmente surgem quando a hidrossolubilidade dos fármacos é inferior a 1g/100ml no intervalo de pH entre 1 e 8 (Lieberman, 1989). Para que um fármaco seja absorvido, este deve, em primeiro lugar, dissolver-se na fase aquosa que rodeia o local de administração. Duas das mais importantes propriedades físico-químicas do fármaco que podem influenciar a absorção são a solubilidade e, caso se trate de um ácido ou de uma base fracos, o pKa. A solubilidade do fármaco influencia a sua velocidade de dissolução, a qual estabelece a concentração do fármaco em solução. No caso dos fármacos pouco solúveis em soluções aquosas, o processo de dissolução é, geralmente, o passo condicionante da absorção, determinando, por conseguinte, a extensão da absorção a partir do tracto gastrintestinal.

A solubilidade de uma substância foi definida por James *et al.* (James, 1986) como a concentração atingida quando se estabelece o equilíbrio entre o soluto dissolvido e o não dissolvido. No caso das partículas dos fármacos, a solubilidade depende de diversos factores, nomeadamente da temperatura, da presença de tensioactivos, da natureza do solvente e do respectivo pH, do tamanho das partículas e do estado cristalino ou amorfo da substância. A determinação experimental da solubilidade pode dividir-se em três etapas:

-preparação de uma solução saturada do fármaco;

-separação da solução do excesso de fármaco dissolvido;

-quantificação da concentração de fármaco em solução.

Na determinação da solubilidade do naproxeno utilizou-se o seguinte material:

Tubos de ensaio de 10ml com rolha

Filtros *Watman* de 0,45μm e sistema de filtração

Cromatógrafo líquido de alta pressão VARIAN

Banho termostatado

Soluções tampão de diferentes pH

Foram preparadas soluções saturadas de naproxeno em soluções tampão com diferentes valores de pH. As soluções, mantidas em banho termostatado a 37ºC, foram agitadas e, posteriormente, procedeu-se à filtração das soluções por filtro Watman (0,45μm), antes de se proceder à sua análise cromatográfica.

3.2.1.1.2. Coeficiente de partilha

A determinação do coeficiente de partilha óleo/água permite avaliar a lipofilia dos compostos e fornece indicações acerca da capacidade que os mesmos apresentam para atravessar as membranas celulares e interagir com o receptor. Os dados resultantes da determinação do coeficiente de partilha não são, por si só, suficientes para a previsão da absorção "in vivo", mas permitem caracterizar a natureza lipófila/hidrófila dos compostos.

O coeficiente de partilha pode ser definido como a razão das concentrações do fármaco não ionizado distribuído entre a fase oleosa (orgânica) e a fase aquosa, em condições de equilíbrio.

$$P_{O/A} = \frac{C_{óleo}}{C_{água}} \qquad \text{Eq. 3.1}$$

Na equação 3.1, $C_{óleo}$ corresponde à concentração de fármaco na fase orgânica e $C_{água}$ corresponde à concentração de fármaco na fase aquosa. O logaritmo do coeficiente de partilha óleo/água (log P) tem sido utilizado como medida da hidrofobia dos compostos orgânicos e tem um papel muito importante nos estudos da relação estrutura–actividade dos compostos. Um procedimento convencional para a determinação do log P consiste no método "shake-flask" (agitação em frasco), o qual corresponde à determinação da razão da concentração, no equilíbrio, de um composto entre duas fases, apolar e polar. Embora a fase polar seja quase sempre a água, a escolha da fase apolar é arbitrária, podendo utilizar-se clorofórmio, hexano e outros solventes. No entanto, o solvente apolar mais frequentemente utilizado neste tipo de determinações é o octanol. De um modo geral, este método não é aplicado a compostos altamente hidrófobos, devido às concentrações demasiado baixas dos mesmos na fase aquosa. Além disso, este método clássico de avaliar o coeficiente de partilha pode apresentar problemas de reprodutibilidade e exactidão. Por esta razão, vários autores têm referido o recurso à cromatografia de alta pressão como método alternativo para

avaliar a lipofilia dos compostos (Yamana, 1977; Garst, 1984; Jenke, 1996; Negishi, 1995; Yamagami, 1999). No método de HPLC em fase reversa, o logaritmo do factor de retenção (k) é utilizado como parâmetro de hidrofobia. O log k ou índice de lipofilia, pode ser definido como:

$$\log k = \log\left[\frac{(t_r - t_0)}{t_0}\right] \qquad \text{Eq. 3.2}$$

sendo t_r o tempo de retenção do composto em análise e t_0 o tempo de retenção do solvente. De um modo geral, são utilizadas colunas C-18, como fase estacionária, e misturas de metanol e água ou de acetonitrilo e água, como fase móvel. Este método apresenta a vantagem de ser rápido, exacto e reprodutível.

Procedeu-se à avaliação do índice de lipofilia do naproxeno por HPLC, utilizando o seguinte equipamento:

Coluna *Waters* C18 (150 x 4,6 mm, 5μm)

Cromatógrafo líquido de alta pressão *VARIAN LC STAR*

Válvula de injecção de 20μl

Utilizando como fase móvel a mistura acetonitrilo/água nas seguintes proporções: 80/20, 75/25, 70/30, 65/55, 60/40, 55/45, 50/50, injectaram-se 20 μl de solução padrão de naproxeno (50 μg/ml) em acetonitrilo. Registaram-se os tempos de retenção dos picos correspondentes à eluição com as diferentes misturas de solventes. Representou-se graficamente o log k' em função da percentagem de acetonitrilo. Extrapolando a recta, o ponto de intersecção com o eixo dos yy (0% de acetonitrilo) corresponde ao índice de lipofilia do composto em análise.

3.2.1.2. Caracterização mecânica do naproxeno

3.2.1.2.1. Volume aparente

A determinação do volume aparente permite prever as características de compressibilidade das partículas de um pó. O volume aparente é igual ao somatório do

volume ocupado pelo pó e do volume do ar intersticial, sendo influenciado pela forma e pela dimensão das partículas. O volume aparente (V) é dado pela equação:

$$V = Va + Vp \qquad \text{Eq. 3.3}$$

sendo V_a o volume do ar intersticial e V_p o volume das partículas de pó.

A porosidade (E) do pó é definida como a razão volume aparente/volume total do empacotamento:

$$E = \frac{(Vt - Vp)}{Vt} = 1 - \left(\frac{Vp}{Vt}\right) \qquad \text{Eq. 3.4}$$

Uma mistura de pós com uma porosidade elevada poderá não permitir o enchimento eficaz dos punções da máquina de comprimir.

Em função dos dados obtidos procedeu-se ao cálculo dos seguintes parâmetros: Capacidade de Compactação (CC), Massa volúmica (d), Índice de Compressibilidade (IC), Índice de Carr (IC_r) e Razão de Hausner (RH) (equações 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 e 3.9, respectivamente).

$$CC = V_{10} - V_{500}\,(ml) \qquad \text{Eq. 3.5}$$

$$d = \frac{m}{V}\left(g/ml\right) \qquad \text{Eq.3.6}$$

$$IC = \left(\frac{V_0 - V_{500}}{V_0}\right) \times 100 \qquad \text{Eq. 3.7}$$

$$IC_r = \left(\frac{d_{500} - d_0}{d_{500}}\right) \times 100 \qquad \text{Eq. 3.8}$$

$$RH = \frac{d_{500}}{d_{10}} \qquad \text{Eq. 3.9}$$

A determinação do volume aparente consistiu em medir, numa proveta graduada de 250 ml, o volume ocupado por 50 g de pó antes da compactação (V_0), ao fim de 10 batimentos (V_{10}) e ao fim de 500 batimentos (V_{500}).

3.2.1.2.2. Ângulo de repouso

Uma das características mais importantes das misturas de pós está relacionada com as suas propriedades de fluxo, as quais influenciam a sua posterior utilização. Uma mistura de pós que não flui livremente origina sérios problemas na produção de cápsulas e comprimidos. Os factores que influenciam as características de fluxo dos pós devem-se, quer à estrutura das partículas (forma, tamanho e estrutura da superfície), quer à natureza da substância (forças de adesão, carga electrostática, etc.). Alguns dos recursos geralmente utilizados em tecnologia farmacêutica para melhorar o fluxo dos pós incluem intervenções na forma e no tamanho das partículas e a adição de agentes promotores do fluxo.

Um dos métodos mais utilizados para avaliar a extensão das forças entre as partículas consiste na determinação do ângulo de repouso. A avaliação do ângulo de repouso permite determinar, em condições definidas, a capacidade de os pós escoarem verticalmente. Quando um pó desliza livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, o material depositado forma um cone. O ângulo da base do cone denomina-se ângulo de repouso (α) e depende, essencialmente, da força de fricção (μ) entre as partículas do pó, podendo exprimir-se pela equação:

$$tg\alpha = \mu = \frac{h}{r} \qquad \text{Eq. 3.10}$$

sendo, h a altura do cone e r o raio.

O processo de avaliar o ângulo de repouso consistiu na utilização de um funil no qual foi lançada uma determinada quantidade de pó que se deixou cair sobre uma folha de papel milimétrico, verificando-se posteriormente a altura e o raio do cone de pó formado. O ângulo de repouso e o fluxo são inversamente proporcionais. Valores de α superiores a 40° sugerem que o pó flui com dificuldade. O tamanho e a forma das partículas, a humidade e o uso de aglutinantes são alguns dos factores que exercem

influência sobre o ângulo de repouso. De um modo geral, o ângulo de repouso é tanto maior quanto mais reduzido é o tamanho das partículas do pó. A adição de substâncias com efeito deslizante provoca a redução do ângulo de repouso e melhora as propriedades de fluxo do material. Os deslizantes têm a capacidade de reduzir as forças de fricção entre as partículas e, além disso, promovem uma certa diminuição nas irregularidades da superfície das mesmas. Devido à sua reduzida granulometria, os deslizantes alojam-se nos sulcos e nas fissuras das partículas, reduzindo as forças mecânicas que possam, eventualmente, dificultar o fluxo. À medida que o grau de hidratação e a humidade do pó aumentam, o ângulo de repouso aumenta também. O ângulo de repouso é também tanto maior, quanto mais irregular for o formato das partículas.

3.2.1.3. Caracterização física do naproxeno

A caracterização física visa caracterizar essencialmente uma partícula.

3.2.1.3.1. Análise granulométrica do pó

Clinicamente, a área das partículas de um determinado fármaco pode interferir na libertação deste último, a partir da forma farmacêutica, qualquer que seja a via de administração. O tamanho das partículas de um pó pode ser determinado por diversos métodos:

-microscopia electrónica;

-tamisação;

-ultracentrifugação;

-adsorção;

-sedimentação;

-difractometria laser.

A análise microscópica do pó dá uma indicação grosseira do tamanho das partículas e das propriedades de cristalinidade.

A distribuição granulométrica é uma das propriedades físicas básicas dos pós e representa a frequência de ocorrência de partículas de todos os tamanhos. Geralmente, o que tem interesse prático não são as características das partículas isoladas, mas sim as características médias de um grande número de partículas.

Tem sido demonstrado que a velocidade de dissolução, a velocidade de absorção, a uniformidade de teor, a cor, o sabor, a textura e a estabilidade dependem do tamanho e da distribuição granulométrica das partículas do pó.

A velocidade de dissolução das partículas depende da superfície específica em contacto com o meio líquido pelo que, geralmente, as partículas mais pequenas dissolvem-se mais rapidamente do que as partículas grandes.

Os fármacos pouco hidrossolúveis, cujo factor limitante da absorção é a sua velocidade de dissolução, como é o caso do naproxeno, apresentam uma maior biodisponibilidade quando são administrados sob a forma de partículas finamente divididas. O tamanho das partículas do fármaco também desempenha um papel importante na homogeneidade do comprimido, apresentando-se as partículas de pó mais finas distribuídas mais uniformemente.

A caracterização granulométrica do naproxeno foi realizada pela técnica de variação da resistência electrolítica (Técnica do *Coulter Counter*), por difracção laser e por tamisação, tendo sido utilizado o seguinte equipamento:

Coulter Counter Multisizer II

Difractómetro laser *Malvern 2600c*

Tamisador automático *Retsh AS200-digit*

Técnica do *Coulter Counter*

Na técnica de variação da resistência electrolítica foi utilizado o *Coulter Multisizer II.* Suspenderam-se cerca de 50 mg de naproxeno numa solução electrolítica (ISOTON II) previamente saturada com o fármaco. A suspensão foi depois colocada num banho de ultrasons com a finalidade de desfazer eventuais aglomerados de partículas. Em seguida, pipetaram-se cerca de 8 ml de suspensão para o copo do Coulter, adicionando-se a solução saturada de electrólito até perfazer 400 ml.

Difractometria laser

Na técnica de difracção laser foi utilizado um granulómetro laser *Malvern* 2600c. O naproxeno foi suspenso numa mistura de água com um tensioactivo (*Teepol*). Retiraram-se, sob agitação, algumas gotas de suspensão que se introduziram na célula onde já se encontrava solução saturada de fármaco.

Tamisação

A tamisação é a operação mais importante da pulverização. Cada pó deve ter uma tenuidade bem estabelecida, geralmente determinada por recurso a tamises com diferentes aberturas de malha.

Procedeu-se à tamisação de 25g de naproxeno num tamisador automático *Resh AS200-digit*, tendo sido utilizados tamises com as seguintes aberturas de malha: 710, 500, 250, 125, 90 e 63 μm. O sistema foi submetido a uma vibração de 1,5 mm de amplitude, durante 30 minutos, sendo posteriormente pesada a quantidade de pó que ficou retida em cada tamis.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização química do naproxeno

3.3.1.1. Solubilidade

Na Tabela III.3 e no gráfico da Fig. estão representados os resultados do ensaio de solubilidade do naproxeno em soluções tampão de diferente pH, à temperatura de 37°C.

Tabela III. 3 – Solubilidade do naproxeno em função do pH.

pH	Conc. (mg/ml)
5,2	0,1
6,0	0,4
7,4	6,0
8,0	7,0
10,0	10,9

A solubilidade do naproxeno aumenta para valores de pH superiores ao seu pka (4,2).

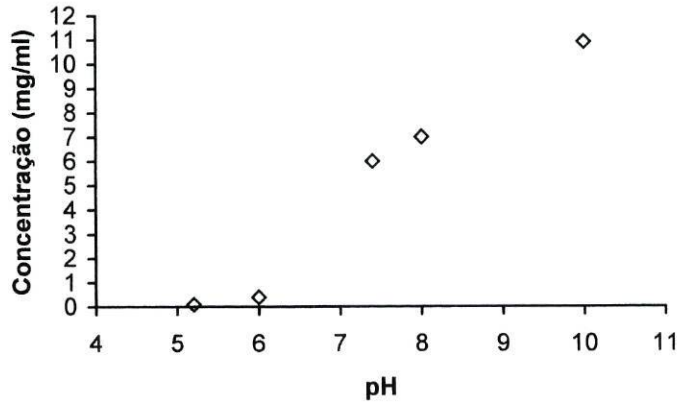

Fig. 3. 1 – Solubilidade do naproxeno em função do pH.

3.3.1.2. Índice de lipofilia

A Figura 3.2 apresenta a representação gráfica do log k' em função da percentagem de acetonitrilo. Cada ponto da recta corresponde à média de três determinações. Extrapolando a recta obtida, de modo a interceptar o eixo dos yy (0% de acetonitrilo), pode verificar-se que o valor do índice de lipofilia do naproxeno apresenta um valor médio de 1,584.

A utilização do acetonitrilo na avaliação do índice de lipofilia deveu-se ao facto de este solvente orgânico ser mais discriminativo que o metanol, promovendo a separação eficaz de misturas de compostos.

A utilização da cromatografia líquida de alta pressão para a avaliação da lipofilia dos compostos tem a vantagem de ser um método de fácil execução, exacto e específico.

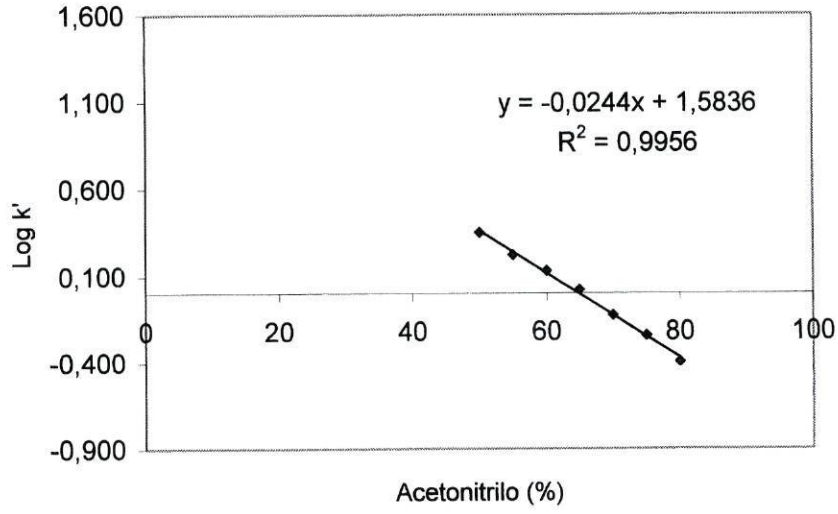

Fig. 3. 2 – Índice de lipofilia do naproxeno.

3.3.2. Caracterização mecânica

3.3.2.1. Volume aparente

Na Tabela III.4 estão representados os valores referentes aos cálculos dos diversos parâmetros de compressibilidade relativos ao naproxeno.

Tabela III. 4 – Parâmetros de compressibilidade do naproxeno.

Ensaio	V_o (ml)	V_{10} (ml)	V_{500} (ml)	(V_{10}-V_{500})	IC (%)	IC_r (%)	RH
1	115,0	105,0	70,0	35,0	39,1	39,1	1,50
2	114,0	104,0	70,0	34,0	38,6	38,5	1,49
3	115,0	102,0	68,0	34,0	40,9	40,8	1,50
Média	114,7	103,7	69,3	34,3	39,5	39,5	1,50

Um índice de compressibilidade (IC) superior a 25% indica que o pó apresenta má compressibilidade. Do mesmo modo, uma Razão de Hausner (RH) superior a 1,25 também nos dá a indicação de um pó com má compressibilidade.

3.3.2.2. Ângulo de repouso

Os dados resultantes da avaliação do ângulo de repouso encontram-se representados na Tabela III.5.

Tabela III. 5 – Ângulo de repouso do naproxeno.

Ensaio	Tempo (s)	h (cm)	d (cm)	r (cm)	tg α	α
1	52	3,0	7,0	3,5	0,86	40,7°
2	38	3,2	6,8	3,4	0,94	43,2°
3	45	2,6	7,0	3,5	0,74	36,5°
Média	45	2,9	6,9	3,5	0,85	40,1°

O pó em estudo apresentou um ângulo de repouso (α) superior a 40°, o que é característico de um escoamento difícil.

3.3.3. Caracterização física do naproxeno

Dadas as características do naproxeno, a análise granulométrica das respectivas partículas de pó resultou melhor utilizando a difractometria laser do que o método do *Coulter Counter*. Na Tabela III.6 estão representados os resultados da análise granulométrica do naproxeno obtidos por difractometria laser.

Tabela III. 6 – Granulometria do naproxeno.

	Mediana	Média	Moda
Naproxeno	36,2 μm	47,0 μm	37,1 μm

A análise microscópica (Fig. 3.3), com uma ampliação de 10 x, das partículas de pó do naproxeno permitiu verificar que estas apresentam uma forma irregular e pouco homogénea.

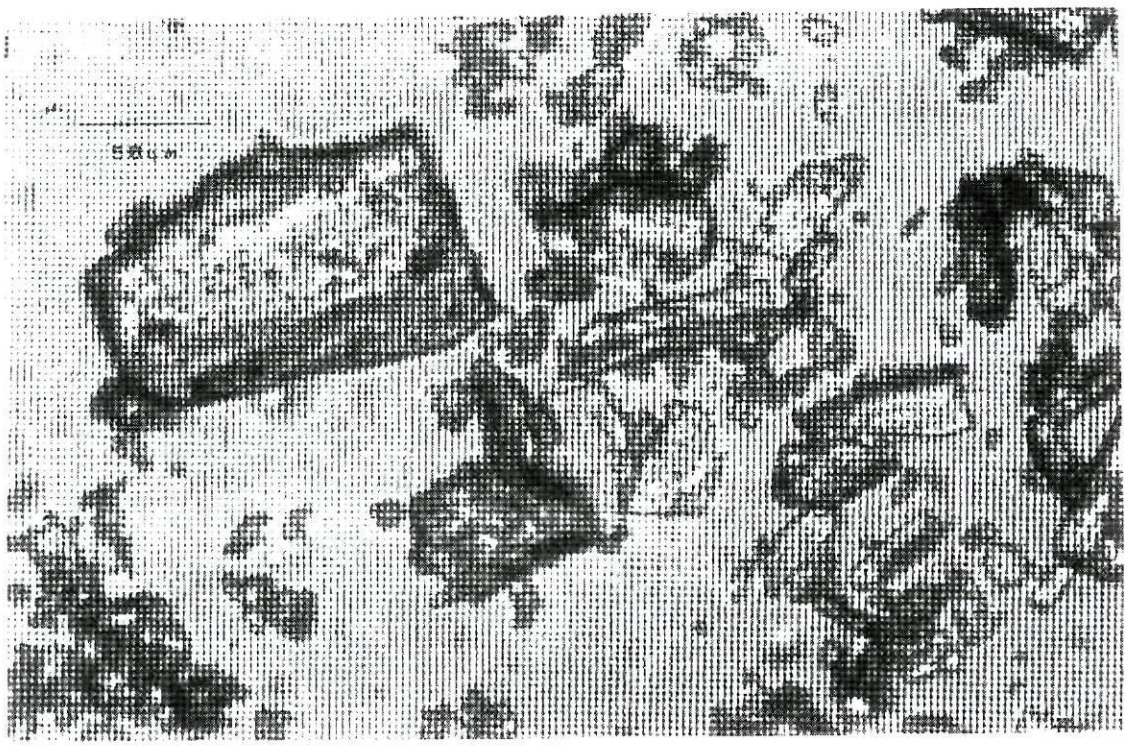

Fig. 3. 3 – Análise microscópica das partículas de pó do naproxeno (ampliação 10 x).

A distribuição granulométrica do pó foi também avaliada por tamisação automática. Os resultados encontram-se representados na Fig. 3.4 e correspondem à média de 3 determinações.

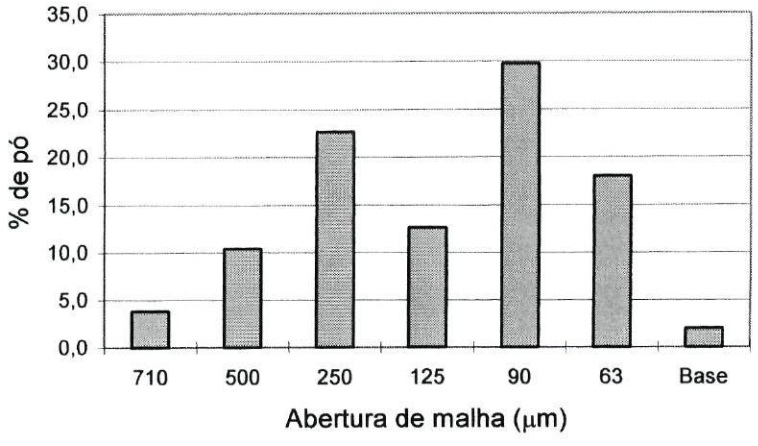

Fig. 3. 4 – Distribuição granulométrica do naproxeno por tamisação.

Como se pode verificar pela análise da Figura 3.4, a maior percentagem de pó ficou retida no tamis com uma abertura de malha de 90 μm.

O naproxeno apresenta-se sob a forma de um pó fino, com carácter oleoso e com tendência para formar agregados, tapando as aberturas do tamis e ficando aderido às suas paredes. Por esta razão, torna-se difícil a sua classificação granulométrica com o sistema de tamises utilizado. Para fármacos com este tipo de características seria mais adequada a utilização de um outro sistema de tamisação.

3.4. Discussão

O naproxeno é um composto pouco solúvel na água, cuja solubilidade é tanto maior quanto mais elevado for o pH. Este composto apresenta um elevado índice de lipofilia. De acordo com a classificação de Amidon *et al.* (Amidon, 2002), pode incluir-se este fármaco na classe II (baixa solubilidade, elevada permeabilidade).

A partir dos valores do ângulo de repouso e da compressibilidade é possível obter uma indicação razoável das propriedades de fluxo inerentes ao material. Perante os resultados obtidos pelo cálculo dos diversos parâmetros de compressibilidade, pode concluir-se que o naproxeno não apresenta boas características de compressibilidade.

Como é evidente, não é de esperar que, num pó com uma determinada tenuidade, todas as partículas tenham exactamente a mesma dimensão. Por isso, o que tem interesse são os valores médios, sendo a predominância de partículas com um determinado tamanho que condiciona a tenuidade do pó. Considera-se que um pó tem uma determinada tenuidade quando mais de 50% das suas partículas satisfazem esse requisito e as restantes apresentam tamanhos aproximados da média.

O naproxeno é um pó demasiado ténue e as suas partículas tendem a aderir às paredes e às malhas do tamis, tornando difícil a sua classificação por tamisação. Os métodos electrónicos (*Coulter Counter* e difractometria laser) permitem classificar com maior rigor as dimensões das partículas de pós demasiado ténues, como é o caso do naproxeno.

CAPÍTULO IV

CAPÍTULO IV – DISSOLUÇÃO "IN VITRO": ESTUDO DAS CONDIÇÕES DE ENSAIO

4.1.Introdução

Um dos principais requisitos necessários para que se possa verificar uma resposta terapêutica eficaz consiste na libertação ou cedência da substância activa a partir da forma farmacêutica. Nesta perspectiva, os ensaios de dissolução constituem uma etapa fundamental na formulação e no controlo de preparações farmacêuticas orais sólidas. Estes ensaios permitem avaliar a cedência dos fármacos em função do tempo e também permitem seleccionar os excipientes adequados para a formulação. Além disso, são também utilizados quando se pretende seleccionar formas farmacêuticas com perfis de libertação adequados e reprodutíveis. No entanto, é necessário ter em atenção que se estes ensaios não forem executados em condições apropriadas podem conduzir a conclusões erradas.

Alguns aspectos importantes da garantia da qualidade dos medicamentos incluem a capacidade de confirmar se foram seguidos os correctos procedimentos de produção dos lotes, se a reprodutibilidade de lote para lote está de acordo com os requisitos e se o produto origina os resultados adequados. O ensaio de dissolução tem sido utilizado para assegurar a uniformidade de lote para lote e, em certos casos, a equivalência das formas orais sólidas. Este tipo de ensaio permite também detectar alterações na produção, as quais podem originar variações na biodisponibilidade dos produtos. Além disso, os ensaios de dissolução são também bastante utilizados em estudos de estabilidade de formas orais sólidas.

No início dos anos sessenta os testes de desagregação eram os únicos testes *in vitro* oficiais indicados nas farmacopeias para prever a libertação *in vivo*. Com a modernização da tecnologia os testes de dissolução ganharam mais popularidade. Inicialmente os ensaios de dissolução foram introduzidos para caracterizar os perfis de libertação de fármacos pouco solúveis em meios aquosos, mas actualmente o objectivo é adoptar este tipo de ensaios nas monografias de quase todas as formas farmacêuticas orais sólidas.

A primeira referência aos testes de dissolução surgiu em 1897 num artigo de Noyes e Whitney. Estes autores sugeriram que a velocidade de dissolução das substâncias sólidas era controlada pela velocidade de difusão de uma camada muito fina de solução saturada que se forma instantaneamente em torno das partículas de soluto. Estes autores desenvolveram a relação matemática que correlaciona a velocidade de dissolução com o gradiente de concentrações do sólido.

Uns anos mais tarde, em 1900, Brunner e Tolloczko demonstraram que a velocidade de dissolução dependia da estrutura físico-química do soluto, da superfície exposta ao meio, da velocidade de agitação e da temperatura.

Em 1904, Nernst e Brunner modificaram a equação de Noyes-Whitney aplicando a lei de difusão de Fick, estabelecendo-se uma relação entre a velocidade de dissolução e o coeficiente de difusão.

A velocidade de dissolução é um parâmetro que exprime a maior ou menor rapidez com que um soluto se dissolve em determinadas condições de agitação e de temperatura, entre outros factores. Está intimamente relacionada com a solubilidade, mas corresponde a um conceito diferente. Enquanto a solubilidade é um conceito estático que se refere a um estado de equilíbrio termodinâmico, a velocidade de dissolução corresponde a um conceito dinâmico do processo (concentração de fármaco que se dissolve por unidade de tempo).

Os factores que afectam a velocidade de dissolução das substâncias sólidas (Tabela IV.1) podem agrupar-se em duas categorias: factores relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco e factores dependentes das condições em que se realiza o estudo. Quando o fármaco se encontra incluído numa forma farmacêutica existe uma terceira categoria que agrupa os factores tecnológicos e de formulação e o armazenamento.

Tabela IV. 1 – Factores que afectam a velocidade de dissolução.

Propriedades fisico-químicas do fármaco	Condições de ensaio		Forma farmacêutica
Massa molecular	Meio de dissolução	Equipamento	Formulação
Polaridade	Temperatura	Tipo de aparelho	
Tamanho de partícula	pH	Procedimento	Tecnologia de fabrico
Superfície específica	Viscosidade	Recipiente	
Cristalinidade	Força iónica	Agitação	Armazenamento
Polimorfismo	Tensão superficial		
Hidratação	Polaridade		

A velocidade de dissolução pode ser definida como a quantidade de fármaco que se solubiliza na unidade de tempo, sob condições padronizadas de interface sólido--líquido, temperatura e composição do solvente. Este facto pode ser descrito segundo o modelo de película de Nernst e Brunner, que é dado por:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D}{h} A(Cs - C) \qquad \text{Eq. 4.1}$$

em que D é o coeficiente de difusão, h é a espessura da camada estacionária, A é a área interfacial e $(Cs - C)$ é o gradiente de concentração. O coeficiente de difusão é uma característica do fármaco que, para além das condições de pressão e de temperatura, depende das propriedades do meio de dissolução. A espessura da camada de difusão (h) depende também das propriedades do meio de dissolução e, principalmente, das condições hidrodinâmicas do mesmo. Assim, um aumento da velocidade de agitação origina menores valores de h, promovendo a dissolução.

Na Fig. 4.1 é apresentada a representação esquemática do modelo de película de difusão para uma partícula aproximadamente esférica de fármaco.

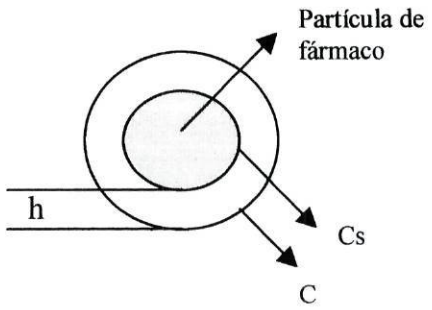

Fig. 4. 1 – Representação esquemática do modelo de película de difusão.

A velocidade de dissolução é proporcional ao gradiente de concentrações *(Cs--C)*, sendo *Cs* o valor da solubilidade e *C* a concentração do soluto num dado instante. Para que *Cs-C* se possa considerar aproximadamente constante (condições *sink*), o valor de *C* deve ser inferior a 15% do valor da solubilidade. Pelo que foi referido se depreende que é necessário conhecer o valor de *Cs*, ou seja, a solubilidade do fármaco. A diminuição de *C* não só favorece a dissolução como simula, de um modo mais aproximado, as condições "in vivo", nas quais o fármaco é continuamente absorvido dos fluidos gastrintestinais.

Em condições *sink* as concentrações do fármaco são mantidas muito baixas em relação à sua concentração de saturação no líquido de dissolução, pelo que praticamente não interferem na subsequente dissolução.

A equação:

$$DC/dt = KSCs \qquad \text{Eq. 4.2}$$

vulgarmente referida como de condições *sink*, indica que durante toda a dissolução a força motriz do processo é a solubilidade do fármaco no líquido de dissolução. No caso dos fármacos muito pouco solúveis, a concentração no meio de dissolução pode aproximar-se da concentração de saturação, impedindo a manutenção das condições de equilíbrio. Por esta razão, é imprescindível o conhecimento prévio da solubilidade dos fármacos no líquido de dissolução.

Na tentativa de garantir a manutenção das condições *sink* pode recorrer-se a vários métodos:

- uso de um fluxo contínuo do líquido de dissolução;

- uso de uma fase orgânica imiscível, para a qual o fármaco tenha maior afinidade;
- uso de absorventes que retirem o fármaco da solução;
- uso de baixas concentrações de substâncias com capacidade de aumentar a solubilidade do fármaco.

A velocidade de agitação, a solubilidade do fármaco, o volume e a natureza do líquido de dissolução, o pH e a força osmótica do líquido de dissolução são alguns dos factores que podem afectar a manutenção das condições *sink*.

A solubilidade do fármaco é o principal factor que determina a velocidade de dissolução. Os outros factores incluem a dimensão das partículas do fármaco, o estado cristalino, a solvatação, a complexação e também a presença de agentes tensioactivos e de agentes tampão. No caso dos fármacos muito insolúveis é muito difícil manter as condições *sink*, sendo geralmente necessário utilizar volumes elevados de líquido de dissolução. Existe uma relação directa entre a superfície das partículas do fármaco e a velocidade de dissolução. Dado que a superfície aumenta com a diminuição do tamanho das partículas, pode conseguir-se aumentar a velocidade de dissolução se forem utilizadas partículas de menores dimensões.

Após a administração oral de formas farmacêuticas sólidas, a biodisponibilidade dos fármacos a partir do tracto gastrintestinal pode ser descrita por dois processos que ocorrem consecutivamente: a dissolução e o transporte das moléculas do fármaco através da membrana do tubo digestivo (absorção). O passo mais lento irá condicionar a entrada do fármaco na corrente sanguínea. No caso dos fármacos pouco solúveis, como é o caso do naproxeno, a dissolução é, geralmente, o passo limitante. É possível aumentar a absorção dos fármacos, e portanto a sua biodisponibilidade, aumentando a velocidade de dissolução. Na Fig. 4.2 está representada a sequência de mecanismos que ocorrem ao nível do tracto GI após a administração de uma forma farmacêutica oral sólida.

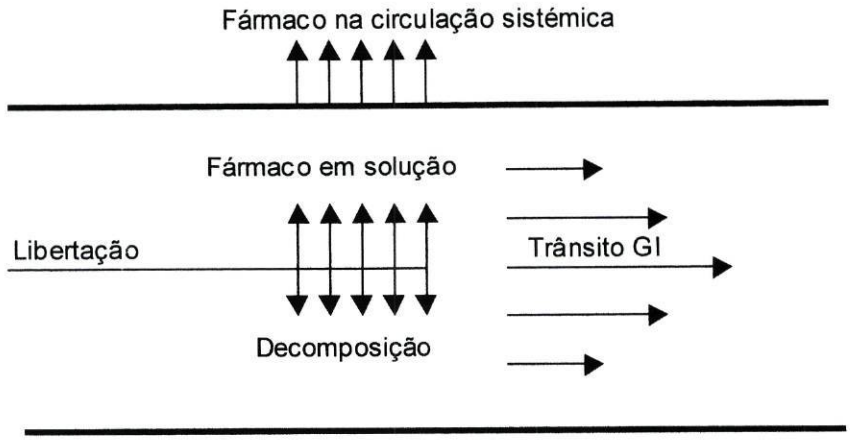

Fig. 4. 2 – Sequência de mecanismos ao nível do tracto gastrintestinal após administração de uma forma farmacêutica oral sólida.

Os fármacos da Classe I (elevada solubilidade/ elevada permeabilidade) devem ser mais de 90% absorvidos. Os da Classe II são aqueles que apresentam solubilidade demasiado baixa para poderem ser completamente absorvidos, apesar de terem boa permeabilidade. Os fármacos da Classe III apesar de apresentarem boa solubilidade são incapazes de penetrar através da parede do intestino com uma velocidade suficiente para que haja uma absorção completa. Finalmente, os fármacos da Classe IV não apresentam nem boa solubilidade nem boa permeabilidade para que possa haver uma absorção completa.

Os fármacos da Classe II permitem obter melhores correlações dos testes *in vivo* com os resultados dos ensaios de dissolução, pois, neste caso, a velocidade de dissolução é o primeiro factor limitante da absorção. Um outro caso em que se consegue uma boa correlação *in vivo/in vitro* obtém-se com fármacos da Classe I em formulações de libertação prolongada, pois também neste caso o perfil de libertação condiciona a velocidade de absorção.

Os factores importantes para a dissolução podem ser identificados a partir da seguinte modificação da equação de Noyes-Whitney (Dressman, 2000).

$$DR = \frac{dX}{dt} = \frac{AxD}{h}(C_s - \frac{Xd}{V}) \qquad \text{Eq.4.3}$$

A velocidade de dissolução, *DR*, é função da superfície do fármaco (*A*), do coeficiente de difusão do fármaco (*D*), da espessura da camada circundante (*h*), da concentração do fármaco à saturação (C_s), do volume de líquido disponível para dissolver o fármaco (*V*) e da quantidade de fármaco já dissolvido (*Xd*).

A razão dose/solubilidade indica em que medida a capacidade dos fluidos gastrintestinais é suficiente para dissolver a totalidade da dose administrada. Se a razão dose/solubilidade for superior a 250 ml não se verificam as condições *sink* e, por conseguinte, as condições de solubilidade do fármaco no tracto gastrintestinal não são favoráveis (Dressman, 1986).

A concentração do fármaco dissolvido, *Xd/V*, tem influência na força motriz para a dissolução, a qual resulta da diferença entre a solubilidade e a concentração na solução. As substâncias com elevada permeabilidade são rapidamente absorvidas e as respectivas concentrações em solução permanecem baixas, mantendo-se uma força motriz máxima para a dissolução. Por esta razão, a permeabilidade das paredes do tracto gastrintestinal pode também afectar indirectamente a velocidade de dissolução dos fármacos.

As condições do ensaio de dissolução devem, tanto quanto possível, aproximar-se das condições do tracto gastrintestinal. É necessário desenvolver ensaios de dissolução que permitam prever melhor a actuação "in vivo" dos medicamentos, o que pode ser conseguido se forem reconstituídas, com o máximo de rigor possível, as condições do tracto gastrintestinal.

As condições do lúmen do tracto gastrintestinal variam bastante de indivíduo para indivíduo. Essa variabilidade pode ocorrer como resultado do ritmo circadiano, da ingestão de alimentos e da actividade física, além de outros factores. Além dos alimentos ingeridos juntamente com o medicamento, são segregados pelo tracto gastrintestinal alguns fluidos que incluem ácido clorídrico, bicarbonato, enzimas, tensioactivos, electrólitos, muco e água (Dressman, 1998).

Há numerosos factores anatómicos, fisiológicos e bioquímicos do tracto digestivo susceptíveis de influenciar as condições de absorção dos medicamentos e, por conseguinte, a sua biodisponibilidade. Na Tabela IV.2 estão representados alguns dos parâmetros físicos e fisiológicos mais relevantes para a dissolução dos fármacos.

Tabela IV. 2 – Factores físicos e fisiológicos importantes para a dissolução dos fármacos.

Factor físico	Factor fisiológico
Dimensão da partícula	Tensioactivos naturais
Dimensão molecular	Viscosidade do conteúdo do lúmen GI
	Motilidade
	Velocidade de fluxo
Hidrofilia	pH, capacidade tampão
Estrutura cristalina	Bílis, alimentos
	Permeabilidade
	Secreções

O tempo de permanência das substâncias deglutidas, nas várias partes constituintes do tracto gastrintestinal, pode apresentar variações de indivíduo para indivíduo. No entanto, o tempo médio de permanência no intestino delgado parece ser de 3 a 4 horas independentemente da forma farmacêutica. Davis *et al.* (Davis, 1984) estudaram o tempo de trânsito gastrintestinal de soluções, de granulados, de comprimidos matriciais e de sistemas osmóticos por cintiligrafia de raios gama após administração, com e sem alimentos, a 200 voluntários. Estes investigadores verificaram que as soluções e os granulados abandonavam o estômago antes do seu esvaziamento, ao passo que as formas unitárias ficavam retidas durante períodos mais ou menos longos.

A importância fisiológica dos sais biliares é reconhecida desde o século passado. Com o advento da biofarmácia os investigadores começaram a interessar-se pela acção dos sais biliares nos processos de dissolução e de absorção gastrintestinal das substâncias activas. As propriedades fisico-químicas destes tensioactivos têm sido muito invocadas para explicar certas variações na absorção dos fármacos.

Devido à sua estrutura molecular os sais biliares apresentam propriedades tensioactivas que são particularmente evidenciadas no caso da digestão dos lípidos e de diversos agentes terapêuticos. Os efeitos dos sais biliares na absorção dos medicamentos podem classificar-se em três categorias (Nook, 1987):

- alteração da resistência da barreira gastrintestinal;
- modificação do peristaltismo;
- solubilização por formação de micelas.

Os sais biliares são solúveis em água até uma determinada concentração a partir da qual se associam em agregados ou micelas. A concentração micelar crítica (CMC) situa-se entre 2 e 12 mmol/l, segundo o tipo de sal biliar.

Os sais biliares são tensioactivos e, como tal, modificam a permeabilidade das membranas fisiológicas fluidificando a sua estrutura por interacção com os fosfolípidos que a compõem. Este facto foi demonstrado sobretudo para a mucosa intestinal (Feldman, 1973). Em virtude desta acção ao nível das membranas da mucosa digestiva pode pressupor-se que as moléculas dos fármacos atravessam melhor esta barreira na presença dos sais biliares.

Outro parâmetro que tem um papel significativo no processo de dissolução é a força iónica. Segundo Bodmeier *et al.* (Bodmeier, 1996) a libertação de formas farmacêuticas de libertação prolongada contendo polímeros hidrófilos como a hidroxipropilmetilcelulose pode ser afectada por alterações na força iónica do líquido de dissolução. Os estudos de Chetty *et al.* (Chetty, 1994) também demonstraram que comprimidos de libertação prolongada de diclofenac de sódio contendo hidroxipropilmetilcelulose apresentaram perfis de libertação significativamente diferentes em meios de dissolução com o mesmo pH (6,8), mas diferente força iónica.

A presença de alimentos no estômago também pode afectar a dissolução/libertação dos fármacos. Para tentar simular o efeito da presença de alimentos gordos no tracto GI alguns investigadores procederam ao pré-tratamento das formas farmacêuticas com óleo de amendoim (El-Arini, 1990), outros utilizaram leite como meio de dissolução (Macheras, 1989). Do mesmo modo, o efeito da presença de várias enzimas digestivas tem sido estudado adicionando estas substâncias ao líquido de dissolução (El-Arini, 1990).

Os ensaios de dissolução permitem avaliar as velocidades de libertação e de dissolução *in vitro* de substâncias activas, a partir de formas farmacêuticas, em

diferentes meios como a água destilada, soluções de ácido clorídrico ou noutros meios que permitam simular os líquidos biológicos. Estes testes são fáceis de realizar e de interpretar, permitindo, estabelecer comparações com os estudos *in vivo*. Nos ensaios de libertação *in vitro* tentam-se simular as condições fisiológicas do tracto gastrintestinal, sendo avaliado o teor de fármaco libertado no meio de dissolução. Nos ensaios de libertação *in vivo* monitoriza-se a variação da concentração sérica do fármaco em voluntários. Embora complexos, os estudos *in vivo* permitem avaliar com maior rigor a eficácia das preparações farmacêuticas.

A avaliação das cinéticas de libertação dos fármacos a partir de formas farmacêuticas tem grande importância no desenvolvimento de novas formulações. Como foi referido anteriormente, para a realização destes estudos utilizam-se, geralmente, aparelhos de dissolução (métodos *in vitro*) ou recorre-se a métodos *in vivo*. No entanto, embora sejam mais rigorosos, os estudos *in vivo* são geralmente demorados, implicam custos elevados e o recurso a seres humanos.

O desenvolvimento de um método de dissolução eficaz deve incluir considerações baseadas nas características físico-químicas e fisiológicas do tracto gastrintestinal (GI). Dado que os testes de dissolução são muitas vezes utilizados para garantir a qualidade e assegurar a uniformidade dos lotes das formas orais sólidas, as condições de ensaio devem ser suficientemente sensíveis para detectar pequenas variações (Shah, 1992).

Tendo em consideração a quantidade de estudos de dissolução realizada até à data, não é de surpreender o facto de terem sido propostos cerca de cem aparelhos de dissolução diferentes. No entanto, todos os aparelhos descritos na literatura para ensaios de investigação e de controlo da qualidade devem obedecer a um certo número de critérios:

- apresentar meios convenientes de colocação da amostra, de modo que esta fique completamente imersa no líquido de dissolução;
- o recipiente de dissolução deve ser termostatado, deve estar fechado para evitar a evaporação do solvente e deve ser transparente para permitir a observação das características de desintegração dos comprimidos;
- permitir a recolha das amostras, sem interrupção da agitação do líquido de dissolução.

Até ao momento não existe um aparelho de dissolução que se adapte ao estudo das características de dissolução de todos os tipos de formas farmacêuticas. Contudo, o

método da pá e o do cesto são, provavelmente, os mais utilizados nos ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas e de fármacos puros, estando descritos nas principais farmacopeias (USP XXV, 2002 e Farmacopeia Europeia, 2002). Estes métodos permitem obter directamente perfis de dissolução por representação directa da concentração de fármaco dissolvido em função do tempo.

Apesar de ser frequentemente utilizado, o aparelho de dissolução da USP com a pá ou com o cesto (Fig. 4.3 e 4.4) apresenta algumas desvantagens quando se procede à análise de formulações de libertação prolongada. Em primeiro lugar, o sistema não permite o fluxo automático do líquido de dissolução com valores de pH variáveis. Em segundo lugar, este tipo de sistema apresenta fraca capacidade de manter as condições *sink* quando se procede à análise de formas farmacêuticas contendo fármacos com solubilidade muito baixa (Khan, 1996). Para tentar ultrapassar algumas das dificuldades referidas anteriormente, têm sido sugeridas várias modificações, mas nenhum dos métodos modificados apresenta propriedades que permitam analisar vários tipos de formas farmacêuticas de libertação prolongada.

Uma das modificações ao método da pá agitadora consistiu na colocação de esferas de poliestireno no meio de dissolução para aumentar a fricção e a destruição mecânica da forma farmacêutica.

Uma forma modificada do método do cesto de rede fabricada pela *Vankel Industries, Inc.* é conhecida pelo nome de "Bio-Dis". Este sistema é computorizado e permite o fluxo de líquidos de dissolução com diferente pH. No entanto, este sistema não permite utilizar o método da pá e é muito dispendioso.

Em alternativa aos métodos da pá e do cesto, a F.P VII apresenta o aparelho de dissolução de fluxo contínuo (Fig. 4.5), o qual constitui um sistema aberto. Este método é capaz de manter um fluxo contínuo do líquido de dissolução, apresentando vantagens relativamente aos métodos da pá e do cesto quando se procede ao ensaio de formas farmacêuticas de libertação prolongada (Komuro, 1991).

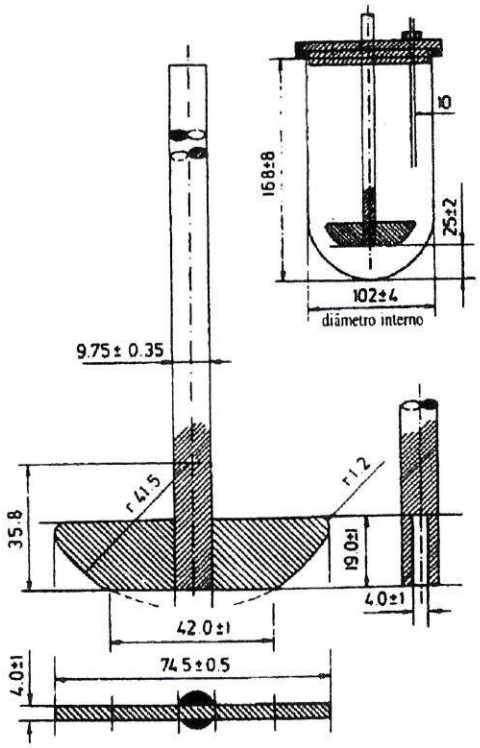

Fig. 4.3 – Aparelho com pá agitadora.

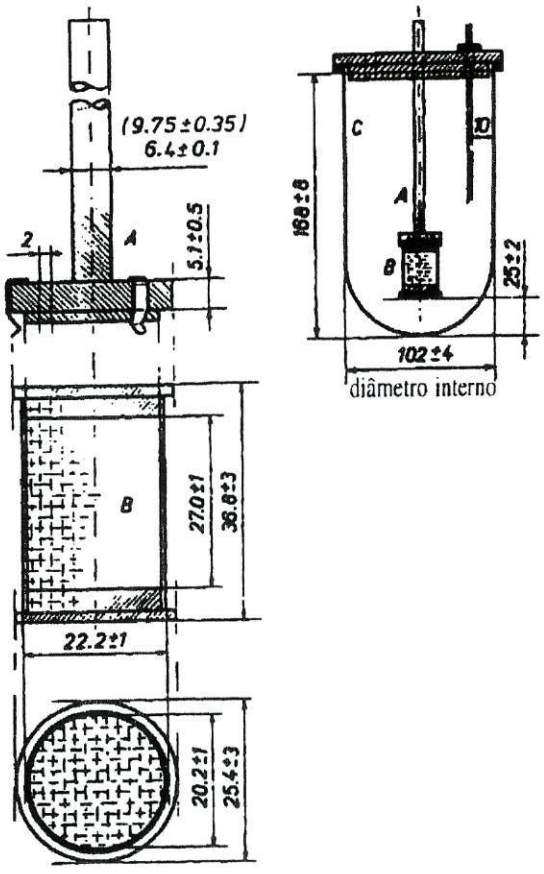

Fig. 4.4 – Aparelho com cesto de rede.

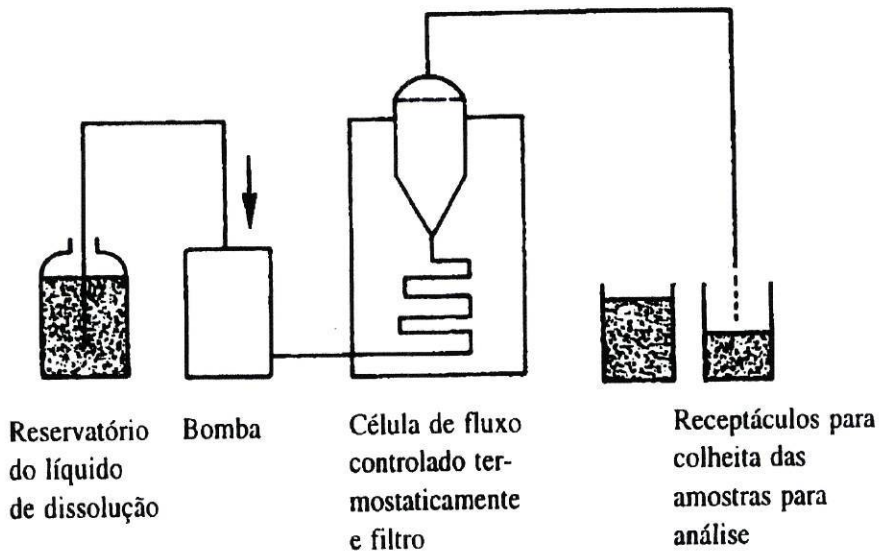

Fig. 4.5 – Aparelho de fluxo contínuo.

Os métodos *in vivo* para avaliar a biodisponibilidade podem basear-se em ensaios clínicos, na medição de um efeito farmacológico ou na determinação da variação da concentração sérica ou plasmática do fármaco ou dos respectivos metabolitos em função do tempo.

Há mais de 100 anos, Bernard Proctor reconheceu que a dissolução das formas orais sólidas era um pré-requisito necessário para a absorção dos fármacos. No entanto, só a partir de 1930 é que os investigadores tentaram relacionar os testes *in vitro* com a disponibilidade *in vivo*. Desde então, com a finalidade de minimizar a necessidade de realizar testes em seres humanos, as correlações *in vitro/in vivo* (IVIVC) entre os ensaios de dissolução e a biodisponibilidade *in vivo* têm vindo a tornar-se parte integrante do desenvolvimento das formas farmacêuticas de libertação prolongada. Devido ao interesse científico e à utilidade das correlações *in vitro/in vivo* como uma valiosa ferramenta, a FDA publicou, em Setembro de 1997, uma norma intitulada "Formas farmacêuticas orais de libertação prolongada: Desenvolvimento, Avaliação e Aplicação das Correlações *in vitro/in vivo*. Esta norma fornece os métodos gerais para o estabelecimento das IVIVC. No entanto, mais trabalhos de investigação devem ser realizados na área do desenvolvimento de métodos de dissolução apropriados e IVIVC

para formas farmacêuticas não orais. As IVIVC habilitam a dissolução *in vitro* para servir de substituto dos testes de bioequivalência *in vivo*. Estas correlações podem ser utilizadas em vez dos estudos biológicos que seriam, de outro modo, necessários para demonstrar a bioequivalência.

Na norma da FDA são descritas quatro categorias de correlações *in vitro/in vivo*:

Nível A – Uma correlação de nível A representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* e a dissolução *in vivo* dos fármacos. Geralmente estas correlações são lineares, mas as correlações não lineares são também aceitáveis. Uma correlação de nível A é considerada mais informativa e muito útil do ponto de vista regulamentar.

Nível B – Numa correlação de nível B o tempo médio de dissolução *in vitro* é comparado com o tempo médio de residência ou com o tempo médio de dissolução *in vivo*. Embora este tipo de correlação utilize todos os dados *in vitro* e *in vivo*, não se pode considerar uma correlação ponto a ponto. Este tipo de correlação não é muito útil do ponto de vista regulamentar.

Nível C – Uma correlação de nível C estabelece uma relação num único ponto entre um parâmetro de dissolução ($t_{50\%}$ ou percentagem dissolvida em 4 horas) e um parâmetro farmacêutico (AUC ou C_{max}). Este tipo de correlação não é muito útil do ponto de vista regulamentar, mas pode ser útil numa fase prévia do desenvolvimento farmacêutico.

Nível C múltiplo – Relaciona um ou vários parâmetros farmacocinéticos de interesse com a quantidade de fármaco dissolvido em vários pontos do perfil de dissolução. O desenvolvimento de um nível de correlação C múltiplo significa que também se pode desenvolver um nível de correlação A (Uppoor, 2001).

Para se desenvolver com sucesso uma IVIVC, a dissolução *in vitro* deve ser o passo limitante na sequência de etapas que conduzem à absorção de fármacos para a corrente sanguínea. Assim, se o fármaco é muito permeável e a dissolução *in vitro* é o passo limitante, é muito provável que se consiga desenvolver uma IVIVC com sucesso. Em geral, as IVIVC devem ser desenvolvidas utilizando duas ou mais formulações com diferentes velocidades de libertação.

Alguns dos factores que dificultam o estabelecimento de correlações *in vivo/in vitro* são:

- a grande variabilidade de valores de pH ao longo do tracto gastrintestinal (de 1 a 8);
- a presença, a qualidade e a quantidade de alimentos;
- o estado físico do estômago.

4.2.Parte Experimental

As cinéticas de dissolução dos compostos estão sujeitas a um grande número de influências físico-químicas. Essas influências estão relacionadas com factores que actuam directamente no sistema físico (temperatura e agitação), factores resultantes de alterações nas características das partículas do soluto e factores resultantes de alterações no meio de dissolução. Os parâmetros importantes do meio de dissolução que devem ser tidos em consideração quando se estudam as condições experimentais dos ensaios de dissolução são a composição, o pH, a força iónica, a viscosidade, o volume e as condições hidrodinâmicas. A escolha das condições de ensaio deve basear-se no conhecimento das porções do tracto gastrintestinal onde o fármaco é melhor absorvido. Geralmente considera-se que o local desejado para a absorção corresponde à parte proximal e média do intestino delgado, pois é nessa zona que grande parte dos fármacos são preferencialmente absorvidos (Li, 1987).

4.2.1.Material e métodos

Neste trabalho procedeu-se ao estudo da influência do método, da composição do meio, do volume e da velocidade de agitação na dissolução de comprimidos de naproxeno, tendo sido utilizados os materiais e métodos a seguir descritos.

Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*

Máquina de comprimir *KORSH-9048-71*

Balança *METTLER AE 200*

Cromatógrafo líquido de alta pressão *VARIAN LC STAR*

Detector UV/VIS VARIAN 9050

Sistema de controlo do eluente VARIAN 9012

Coluna *Waters* C18 (150 x 4,6 mm, 5µm)

Fosfato monossódico (Merck, Alemanha, lote nº A124146834)

Fosfato dissódico (Merck, Alemanha, lote nº F776386012)

Laurilsulfato de sódio (J.V.P., Portugal, lote nº 1312001.)

Naproxeno (Janssen-Cilag, Portugal, lote nº 8002573)

Acetonitrilo Lichrosolv (Merck)

Ácido acético glacial (*Merck*)

4.2.1.1.Método de dissolução

Como foi referido anteriormente, o método da pá e do cesto de rede são os mais utilizados nos ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas e de fármacos puros. Para verificar se existiam diferenças entre os dois métodos procedeu-se à realização de ensaios de dissolução do naproxeno (pó comprimido) em 1000 ml de solução tampão de fosfato de pH 7,4 a 37,0±0,5°C, utilizando o método da pá ou do cesto rodando a 100 r/min. Em intervalos de tempo previamente estabelecidos (30, 60, 120 e 240 minutos), foram recolhidas amostras (5,0 ml) de meio de dissolução, tendo sido reposto esse volume com igual quantidade da mesma solução utilizada como meio de dissolução. Depois de filtradas, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta pressão, utilizando a aparelhagem e as condições de ensaio descritas no Capítulo II ("Validação de um método de doseamento do naproxeno por HPLC").

Os valores das áreas dos picos cromatográficos correspondentes às várias alíquotas foram corrigidos de acordo com a equação 4.4, de modo a considerar o efeito de diluição cumulativa resultante da adição do volume de líquido de compensação após cada recolha.

$$Ac_n = Ax_n + 0{,}005(Ac_{n-1}) \qquad \text{Eq. 4.4}$$

em que Ac_n é a área corrigida, Ax_n é a área da amostra, Ac_{n-1} é a área corrigida determinada imediatamente antes e *n* é o número da leitura.

Na equação 4.4 o valor 0,005 corresponde à razão entre o volume de amostra recolhido em cada intervalo de tempo (5,0 ml) e o volume total de meio de dissolução (1000 ml).

4.2.1.2.Composição do líquido de dissolução

Ao contrário das formas orais sólidas convencionais, ou de acção rápida, as preparações farmacêuticas de libertação modificada permanecem mais tempo no meio de dissolução, estando expostas às variações de pH que ocorrem ao longo do tracto gastrintestinal. Por conseguinte, o pH constitui um dos principais factores a ter em consideração, uma vez que este pode influenciar significativamente o processo de dissolução. A selecção do meio de dissolução adequado para o ensaio de dissolução depende fundamentalmente da solubilidade do fármaco, embora por vezes se tenha que ter também em atenção razões de ordem prática ou económica. Tanto o pH como a tensão interfacial podem apresentar uma influência significativa nas cinéticas de dissolução.

Estudos realizados em cápsulas e em comprimidos convencionais demonstraram que a adição de tensioactivos ao meio de dissolução (mesmo abaixo da concentração micelar crítica) provocava um aumento significativo da velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis, provavelmente devido à diminuição da tensão interfacial. Devido aos sais biliares, a tensão superficial dos fluidos gastrintestinais é um pouco baixa quando comparada com a das soluções aquosas. A presença de tensioactivos no meio de dissolução permite obter condições experimentais semelhantes às existentes *in vivo*. A composição do meio de dissolução *in vivo* inclui sais biliares, lecitina, colesterol e respectivos ésteres e uma grande variedade de lípidos, que podem variar consideravelmente com o tipo de refeição e com a dieta (Amidon, 1995). Com base no conhecimento das condições fisiológicas do tracto gastrintestinal, os sais biliares poderiam ser a escolha mais lógica. No entanto, a utilização destes no trabalho de rotina seria demasiado dispendiosa. O laurilsulfato de sódio (LsS) é um tensioactivo aniónico solúvel em água que tem sido utilizado, muito frequentemente, nos ensaios *in vitro*, em substituição dos sais biliares (Schott, 1982 e Abebe, 1991). Estudos realizados por Homsek *et al.* (Homsek, 1999) demonstraram que a velocidade de dissolução e a solubilidade da Nimodipina, um fármaco pouco solúvel, aumentavam com a concentração de laurilsulfato de sódio no meio de dissolução. Jinno *et al.* (Jinno, 2000) também estudaram o efeito combinado do pH e da presença de tensioactivos na dissolução do piroxicam. É recomendável a adição de baixas concentrações de tensioactivo ao meio de dissolução de modo a obter uma melhor correlação *in vivo/in vitro*.

Realizaram-se ensaios de dissolução do naproxeno (pó comprimido) em meio clorídrico (solução de HCl 0,1M), em água destilada (pH = 6,5) e em solução tampão de fosfatos de pH 7,4 (FP VII). Nos vários ensaios foram utilizados 1000 ml de líquido de dissolução e o método da pá agitadora rodando a 100 r/min. Para cada líquido de dissolução foram realizados, no mínimo, três ensaios puro e foi calculada a média e o desvio padrão.

Com a finalidade de melhorar a solubilidade do naproxeno no meio de dissolução e na tentativa de uma maior aproximação das condições fisiológicas, foram também realizados ensaios em que foram adicionadas diferentes concentrações de laurilsulfato de sódio (0,1%, 0,5%, 1,0% e 2,0%) à solução tampão de fosfatos de pH 7,4.

4.2.1.3.Volume do líquido de dissolução

Para fármacos pouco solúveis é conveniente utilizar um volume suficiente de meio de dissolução, de modo que sejam mantidas as condições *sink*. No entanto, a utilização de volumes demasiado grandes de meio de dissolução pode originar problemas técnicos, nomeadamente no que diz respeito a uma conveniente agitação e a uma recolha representativa das amostras.

Realizaram-se ensaios de dissolução do naproxeno (comprimido) utilizando o método da pá e volumes de 500 ml e 1000 ml de solução tampão de fosfatos de pH 7,4, mantida a 37,0±0,5ºC, sob uma agitação constante de 100 r/min. O procedimento utilizado na realização destes ensaios foi semelhante ao descrito anteriormente para o estudo da influência do método de dissolução. Para cada volume de líquido de dissolução foram ensaiados três comprimidos de naproxeno puro e foi calculada a média e o desvio padrão.

4.2.1.4.Condições hidrodinâmicas

A velocidade de agitação constitui um dos parâmetros de dissolução mais importantes. Vários investigadores têm estudado a influência da velocidade de agitação nos ensaios de dissolução *in vitro* (Needham, 1972 e Nikolic, 1992). Durante os estudos de dissolução *in vitro,* a velocidade de agitação deve ser suficiente para garantir a homogeneidade do meio e permitir uma amostragem adequada.

Quando se utilizam dispositivos de dissolução como o cesto ou a pá, a velocidade de agitação gera uma corrente que modifica continuamente a interface sólido/líquido entre o fármaco e o solvente. O estudo do efeito da agitação conduziu à relação empírica entre a velocidade de dissolução e a intensidade de agitação:

$$K = a(N)^b \qquad \text{Eq. 4.5}$$

sendo N a velocidade de agitação, K a velocidade de dissolução e a e b constantes. Se o processo de dissolução for controlado por difusão, o valor de b deve ser 1 ou próximo de 1, de acordo com a teoria de Nernst-Brunner, a qual estabelece que a espessura da película é inversamente proporcional à velocidade de agitação. No entanto, se o processo de dissolução é controlado por uma reacção interfacial, a velocidade de agitação não tem influência na dissolução e b deve aproximar-se de zero. Se ambos os processos estiverem envolvidos, o valor de b deve situar-se entre 0 e 1. Outros factores que afectam a correlação entre a agitação e a velocidade de dissolução incluem a densidade da fase sólida, o tamanho e as características do sólido, o tipo de agitador, o tipo de recipiente de dissolução e a temperatura da solução (Wurster, 1965).

Realizaram-se ensaios de dissolução do naproxeno, sob a forma de pó comprimido, em 1000 ml de solução tampão de fosfatos de pH 7,4, utilizando o método da pá agitadora rodando a 50, 100 e 150 r/min. Os ensaios foram realizados nas mesmas condições descritas anteriormente. Para cada velocidade de agitação foram ensaiados três comprimidos e foi calculada a média e o respectivo desvio padrão.

4.3.Resultados

Os resultados dos ensaios de dissolução do naproxeno utilizando o método da pá agitadora e do cesto de rede estão representados na Tabela IV.3 e os respectivos perfis de dissolução estão representados no gráfico da Fig. 4.6.

Os resultados do estudo da influência da composição do líquido de dissolução estão representados nas Tabelas IV.4 e IV.5 e os gráficos correspondentes estão representados nas Fig. 4.7 e 4.8.

Tabela IV.3 – Dissolução do naproxeno (%) utilizando os métodos do cesto e da pá agitadora.

Tempo (min)	Cesto de rede	dp	Pá agitadora	dp
0	0	0	0	0
30	26,9	2,6	26,2	1,1
60	45,8	5,5	40,9	0,9
90	59,5	5,7	55,8	3,1
120	74,7	5,9	64,9	2,5

Tabela IV.4 – Influência da composição do líquido de dissolução na quantidade de naproxeno dissolvido (%).

Tempo (min)	Água destilada	dp	Sol. HCl 0,1M	dp	Tampão pH 7,4	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	14,1	0,1	-	-	8,0	1,0
60	16,7	0,7	-	-	38,7	1,7
120	20,0	2,0	-	-	63,7	3,0
240	24,0	4,0	-	-	86,6	5,0

Tabela IV.5 – Influência da concentração de Laurilsulfato de sódio na quantidade de naproxeno dissolvido (%).

Tempo (min)	0,1 % LsS	dp	0,5 % LsS	dp	1,0 % LsS	dp	2,0 % LsS	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	5,1	0,2	6,3	1,5	9,0	0,5	5,5	0,1
15	14,3	0,6	14,6	2,4	21,3	4,4	15,8	0,6
30	29,0	0,7	29,5	4,1	34,1	1,0	29,5	4,5
45	38,3	1,1	38,3	5,4	45,5	1,2	43,2	5,7
60	47,6	1,5	51,4	7,4	56,8	1,1	53,9	10,8

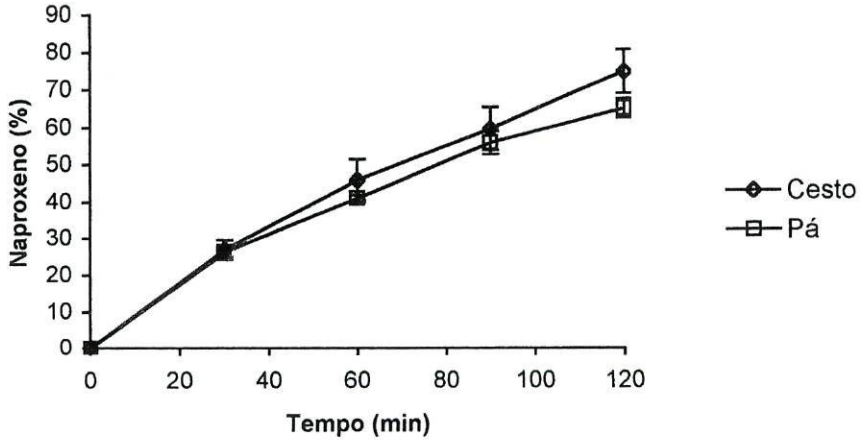

Fig. 4.6 - Influência da utilização do método da pá e do cesto na dissolução do naproxeno.

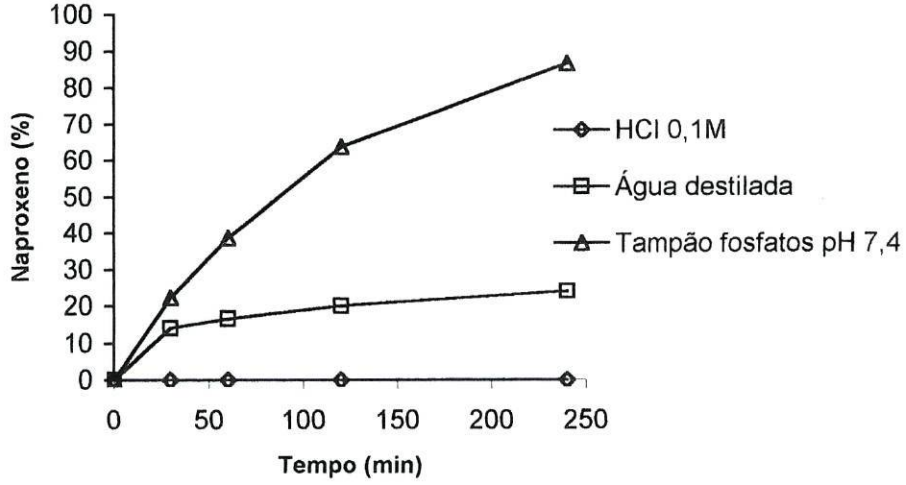

Fig. 4.7 - Influência da composição do meio na dissolução do naproxeno.

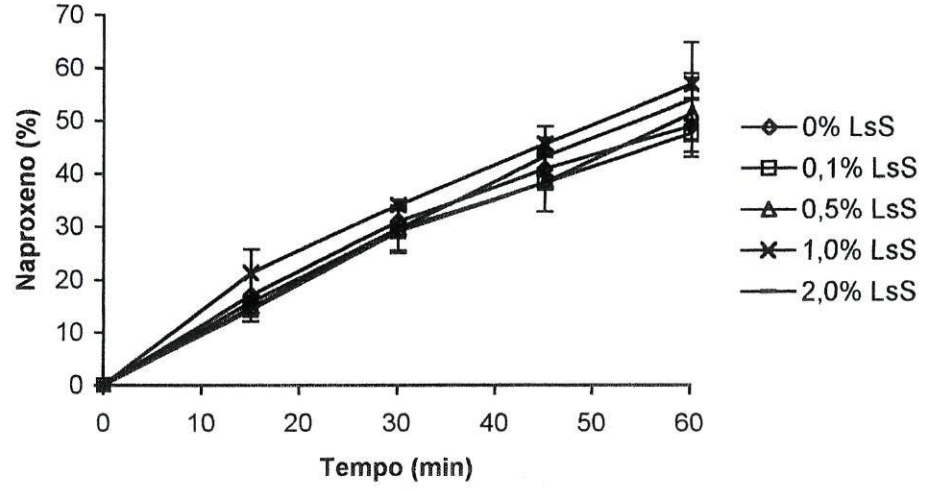

Fig. 4.8 - Influência da concentração de LsS na dissolução do naproxeno.

Para caracterizar os perfis de dissolução do naproxeno em função das diferentes condições de ensaio foram calculados alguns parâmetros de dissolução. Na Tabela IV.6 estão representados o $t_{25\%}$, o $t_{50\%}$ e a eficácia de dissolução (ED) relativos aos ensaios realizados com a pá agitadora e com o cesto de rede.

Tabela IV.6 - Parâmetros de dissolução do naproxeno utilizando diferentes métodos.

Método	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{120}(%)	dp
Cesto de rede	27,7	69,2	41,9	4,1
Pá agitadora	27,7	75,2	38,4	1,6

Os ensaios realizados com o cesto e com a pá agitadora apresentam valores de $t_{25\%}$ idênticos ao passo que o valor de $t_{50\%}$ do ensaio com o cesto é ligeiramente inferior ao obtido com a pá agitadora. A aplicação do teste t de Student para um nível de significância de 5% demonstrou que, relativamente à eficácia de dissolução, os dois perfis de dissolução não apresentam diferenças significativas. Além disso, pelo cálculo do factor de semelhança (Eq. 1.14) o valor obtido foi superior a 50 (f_2 = 61,5) o que significa que os referidos perfis de dissolução são semelhantes.

Como se pode verificar na Tabela IV.4 e no gráfico representado na Fig. 4.7, em meio clorídrico a dissolução do naproxeno é nula ao fim de 240 minutos de ensaio. No mesmo gráfico pode verificar-se que em solução tampão de fosfatos de pH 7,4 a dissolução do naproxeno é consideravelmente maior do que em água destilada.

Os perfis de dissolução do naproxeno em solução tampão de fosfatos de pH 7,4 contendo diferentes concentrações de LsS, representados na Fig. 4.8, demonstram que para a gama de concentrações de LsS ensaiadas, o aumento da concentração de agente tensioactivo praticamente não produziu alteração na dissolução do fármaco. Na Tabela IV.7 estão representados os parâmetros de dissolução do naproxeno em diferentes líquidos de dissolução.

Tabela IV.7 – Parâmetros de dissolução do naproxeno em diferentes líquidos de dissolução.

Meio de dissolução	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{60} (%)	dp
HCl 0,1M	-	-	-	-
Água destilada	220,0	-	18,4	0,4
Tampão pH 7,4	23,0	-	28,5	7,0
Tampão pH 7,4 + 0,1% LsS	25,2	-	25,9	0,8
Tampão pH 7,4 + 0,5% LsS	25,2	57,7	26,8	4,1
Tampão pH 7,4 + 1,0% LsS	19,0	51,5	32,1	0,7
Tampão pH 7,4 + 2,0% LsS	22,0	53,5	28,5	3,7

A análise dos resultados da tabela anterior demonstra que a eficácia de dissolução no tempo t_{60} em solução tampão pH 7,4 é consideravelmente superior à ED t_{60} em água destilada.

Como se verifica na Tabela IV.8, os valores do t calculado são inferiores ao t tabelado o que significa que, para um nível de significância de 5%, não existem diferenças significativas entre os valores da eficácia de dissolução (ED t_{60}) da solução tampão de pH 7,4 isenta de LsS relativamente às soluções contendo 0,1%; 0,5%; 1,0% e 2,0% do mesmo tensioactivo.

Tabela IV.8 – Aplicação do teste t de Student para comparação entre a ED t_{60} em líquido de dissolução isento de LsS e a ED t_{60} em soluções contendo diferentes concentrações de tensioactivo.

Concentração de LsS	t calculado	t tabelado
0,1%	0,52	4,303
0,5%	0,16	4,303
1,0%	1,25	4,303
2,0%	0,46	4,303

Na Tabela IV.9 estão representados os valores do factor de semelhança (f_2) para comparação do perfil de dissolução do naproxeno em solução tampão de fosfato de pH 7,4 com os perfis do mesmo fármaco em soluções tampão contendo diferentes concentrações de LsS. Como se pode verificar, em todos os casos os valores do factor

de semelhança são superiores a 50, o que significa que os perfis de dissolução comparados podem ser considerados semelhantes.

Tabela IV.9 – Comparação dos perfis de dissolução utilizando o factor de semelhança.

Concentração de LsS	f_2
0,1% LsS	79,5
0,5% LsS	81,3
1,0% LsS	65,8
2,0% LsS	76,3

Nas Tabelas IV.10 e IV.11 estão representados, respectivamente, os resultados do estudo da influência do volume e da velocidade de agitação do líquido de dissolução na quantidade de naproxeno dissolvido.

Tabela IV.10 – Influência do volume de líquido de dissolução na quantidade de naproxeno dissolvido (%).

Tempo (min.)	1000 ml	dp	500 ml	dp
0	0	0	0	0
15	18,5	0,1	7,4	1,7
30	26,2	1,1	15,7	1,7
60	40,9	0,9	28,7	1,1
120	64,9	2,5	47,4	2,0
180	81,8	3,1	66,2	2,8
240	90,5	2,7	76,0	0,1

Tabela IV.11 – Influência da velocidade de agitação na quantidade de naproxeno dissolvido (%).

Tempo (min.)	50 r/min	dp	100 r/min	dp	150 r/min	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	26,6	1,2	26,2	1,1	36,5	0,7
60	39,5	1,0	40,9	0,9	58,7	2,1
90	50,7	0,5	55,8	3,1	75,7	1,3
120	61,4	1,2	64,9	2,5	93,4	1,0

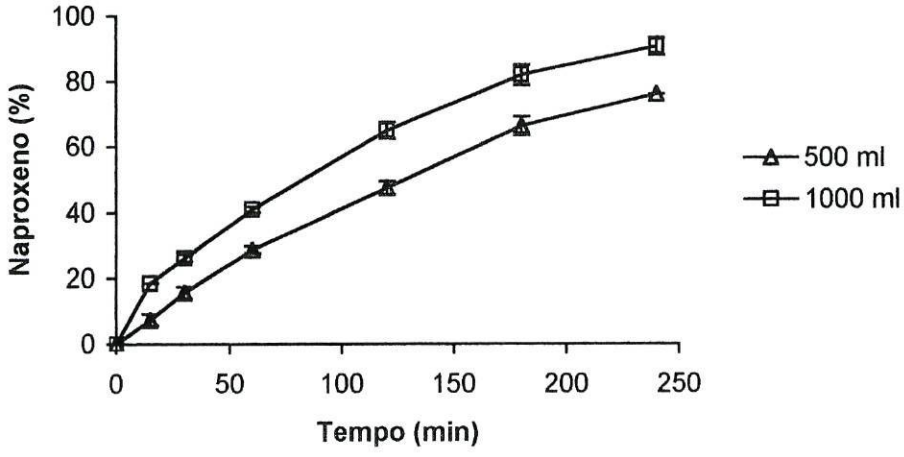

Fig. 4.9 - Influência do volume de solução na dissolução do naproxeno.

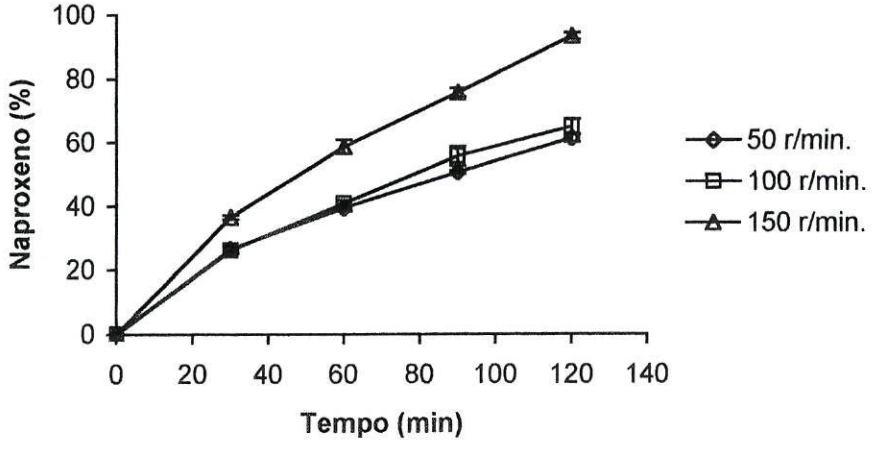

Fig. 4.10 - Influência da velocidade de agitação na dissolução do naproxeno.

A Fig. 4.9 representa o gráfico correspondente ao estudo da influência do volume de líquido de dissolução e a Fig. 4.10 corresponde ao estudo da influência da velocidade de agitação na dissolução do naproxeno.

Os resultados do cálculo dos parâmetros de dissolução relativos aos ensaios realizados com diferentes volumes de dissolução e a diferentes velocidades de agitação estão representados, respectivamente, nas Tabelas IV.12 e IV.13.

Tabela IV.12 – Parâmetros de dissolução do naproxeno em diferentes volumes de líquido de dissolução.

Volume de tampão pH 7,4	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{240}(%)	dp
500 ml	50,0	140,5	44,9	1,5
1000 ml	25,0	112,5	58,4	2,0

Os perfis de dissolução representados no gráfico da Fig. 4.9 demonstram que o volume de meio de dissolução tem influência na velocidade de dissolução do naproxeno. A utilização de 1000 ml de líquido de dissolução permite baixar consideravelmente o $t_{25\%}$ e o $t_{50\%}$ e obter uma melhor eficácia de dissolução do que a utilização de metade desse volume.

Tabela IV.13 - Parâmetros de dissolução do naproxeno utilizando diferentes velocidades de agitação.

Velocidade de agitação	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{120}(%)	dp
50 r/min	28,0	82,0	36,5	0,4
100 r/min	28,0	78,0	38,4	1,6
150 r/min	20,0	48,0	53,9	0,9

Como se pode verificar no gráfico da Fig. 4.10, para velocidades de agitação de 50 e de 100 r/min os perfis de dissolução do naproxeno são praticamente sobreponíveis. Para estas velocidades de agitação, para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade, o t calculado é inferior ao t tabelado o que prova que os valores da eficácia de dissolução não apresentam diferenças significativas. No entanto, para a velocidade de agitação de 150 r/min, verifica-se um aumento da quantidade de fármaco dissolvido ao

longo do tempo de ensaio. Quando se utilizam velocidades de agitação de 150 r/min os valores de $t_{25\%}$ e de $t_{50\%}$ diminuem e o valor da ED aumenta consideravelmente.

4.4.Discussão

A dissolução do naproxeno é praticamente igual quando se utiliza o método do cesto de rede ou o método da pá agitadora. Embora não existem diferenças significativas entre os perfis de dissolução obtidos quando se utilizam os métodos referidos, é importante salientar que, no caso dos comprimidos que têm tendência a flutuar, o método do cesto de rede será mais apropriado. Relativamente ao método da pá agitadora é necessário ter em atenção que pequenas variações na posição onde é colocado o comprimido podem provocar alterações acentuadas nos perfis de dissolução.

A composição do líquido de dissolução constitui um dos parâmetros mais importantes a ter em atenção no planeamento das condições experimentais dos ensaios de dissolução/libertação *in vitro*. O estudo prévio das condições a utilizar nos ensaios de dissolução do naproxeno demonstrou um aumento da velocidade de dissolução deste fármaco quando se utilizam solventes com pH mais elevado. Para valores de pH da ordem dos 7,4, o fármaco encontra-se na forma ionizada, tendo sido obtidos resultados satisfatórios. Todavia, a presença de diferentes concentrações de LsS na solução tampão de fosfatos de pH 7,4 não produziu alteração significativa na dissolução do naproxeno. Este resultado deve-se ao facto de o fármaco se encontrar ionizado, sendo praticamente nulo o efeito da presença de um agente tensioactivo no líquido de dissolução.

O volume de líquido de dissolução tem também influência na velocidade de dissolução do naproxeno. Devido à baixa solubilidade deste fármaco, a utilização do dobro do volume de meio de dissolução provocou um aumento significativo da respectiva velocidade de dissolução e a manutenção das condições *sink*.

A velocidade de agitação do líquido de dissolução é outro factor que pode ter influência na velocidade de dissolução do naproxeno. Velocidades de agitação de 50 e 100 r/min não produzem diferenças significativas na dissolução do naproxeno. Todavia, o aumento na dissolução do fármaco quando se utilizam velocidades de agitação de 150 r/min deve-se, provavelmente, a uma maior dispersão das partículas e a um aumento da circulação de líquido na superfície das mesmas.

Perante os resultados obtidos pode concluir-se que o pH, o volume de líquido de dissolução e uma velocidade de agitação superior a 100 r/min são os factores que mais afectam a dissolução do naproxeno. Pode estabelecer-se algum paralelismo entre os resultados obtidos com o naproxeno e os estudos realizados por Nikolic *et al.* (Nikolic, 1992) com um outro AINE. Estes investigadores demonstraram que o pH e a velocidade de agitação eram os factores que mais afectavam a velocidade de dissolução da aspirina.

O estudo das condições do ensaio de dissolução permitiu obter algumas indicações acerca do comportamento do fármaco quando se utiliza o método da pá agitadora ou do cesto sob diferentes velocidades de agitação, em diferentes volumes e em diferentes líquidos de dissolução. Essas informações permitiram seleccionar as condições mais adequadas para serem utilizadas posteriormente no estudo das cinéticas de libertação do naproxeno incorporado em diversas formulações. No entanto, devido à complexidade das propriedades farmacocinéticas do fármaco e dos processos que ocorrem ao nível do tracto gastrintestinal, poderá ser difícil obter boas correlações *in vitro/in vivo*.

Como a solubilidade é um parâmetro que depende da temperatura, o controlo desta última durante o processo de dissolução é também um factor muito importante a ter em atenção. Além disso, é conveniente salientar que a viscosidade do meio de dissolução também deve ser um factor a considerar. Utilizando soluções com várias concentrações de sacarose e de metilcelulose, Braun e Parrot demonstraram que a velocidade de dissolução do ácido benzóico é inversamente proporcional à viscosidade do meio de dissolução (Remington's, 1990).

CAPÍTULO V

CAPÍTULO V – FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA: MATRIZES HIDRÓFILAS

5.1. Introdução

Como já foi referido anteriormente, a quantidade e o tipo de excipientes utilizados na formulação são dois dos factores mais importantes que permitem modular a libertação dos fármacos a partir das formas farmacêuticas. A maioria dos sistemas de libertação modificada recorre à utilização criteriosa de diversos tipos de polímeros com o objectivo de conseguir regular a taxa de libertação dos fármacos. É conveniente que a velocidade de difusão do fármaco do interior para o exterior da matriz seja menor que a sua velocidade de dissolução para que se forme uma solução saturada, a qual permitirá a cedência constante do mesmo, segundo uma cinética de ordem zero. No entanto, por vezes torna-se difícil modular a libertação dos fármacos de modo a conseguir obter cinéticas de ordem zero.

Nas últimas décadas tem-se recorrido bastante à utilização de sistemas matriciais constituídos por polímeros de diversas origens com o intuito de conseguir cinéticas de libertação adequadas ao fim terapêutico a que os fármacos se destinam. Além das vantagens inerentes às formas farmacêuticas de libertação modificada, a utilização de matrizes é importante devido ao facto de a sua utilização requerer uma tecnologia simples, rápida e económica. Além disso, a utilização de matrizes permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de medicamento. Nos sistemas constituídos por matrizes hidrófilas a libertação do soluto é controlada por um ou mais dos seguintes processos (Ranga Rao, 1988):

- transporte do solvente para a matriz polimérica;
- intumescimento do polímero;
- difusão do soluto através do polímero intumescido;
- erosão do polímero intumescido.

A Fig. 5.1 apresenta a representação esquemática da libertação de um fármaco incorporado num sistema matricial, por um mecanismo de erosão e de difusão.

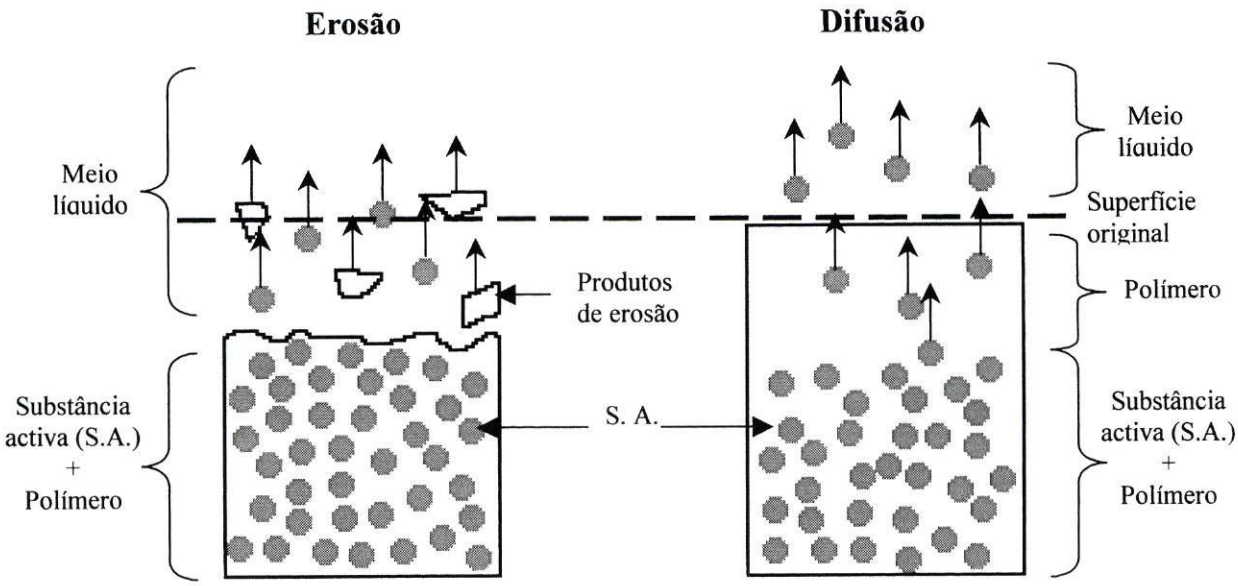

Fig. 5.1 – Libertação de uma substância activa incorporada num sistema matricial, por erosão e por difusão.

A libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrófilas processa-se em várias fases. Logo após o primeiro contacto do comprimido com o meio de dissolução a água começa a penetrar no sistema, especialmente pelos poros do comprimido, e uma parte da substância activa é libertada antes da formação da matriz gelificada. Numa segunda fase a água continua a penetrar no sistema, agora especialmente através da camada gelificada que se vai formando lentamente. Em seguida, o fluido vai dissolver a substância activa que será então libertada por difusão através da camada hidratada. Todos os constituintes solúveis eventualmente presentes no comprimido contribuem para a modificação da porosidade no decurso do processo de libertação. Essa porosidade, fraca no estado seco, torna-se muito elevada não só devido ao espaço deixado livre pelos constituintes solúveis, mas também por modificação da estrutura do reservatório formado pelas macromoléculas.

O mecanismo de libertação dos fármacos a partir de sistemas constituídos por polímeros hidrófilos é complexo. Em geral, a libertação de fármacos a partir de comprimidos constituídos por polímeros hidrófilos baseia-se na transição do estado vítreo ("glassy") para o estado maleável ("rubbery") resultante da penetração da água na

matriz. A temperatura de transição vítrea (Tg) corresponde à temperatura em que um polímero no estado vítreo passa ao estado maleável (Fig. 5.2).

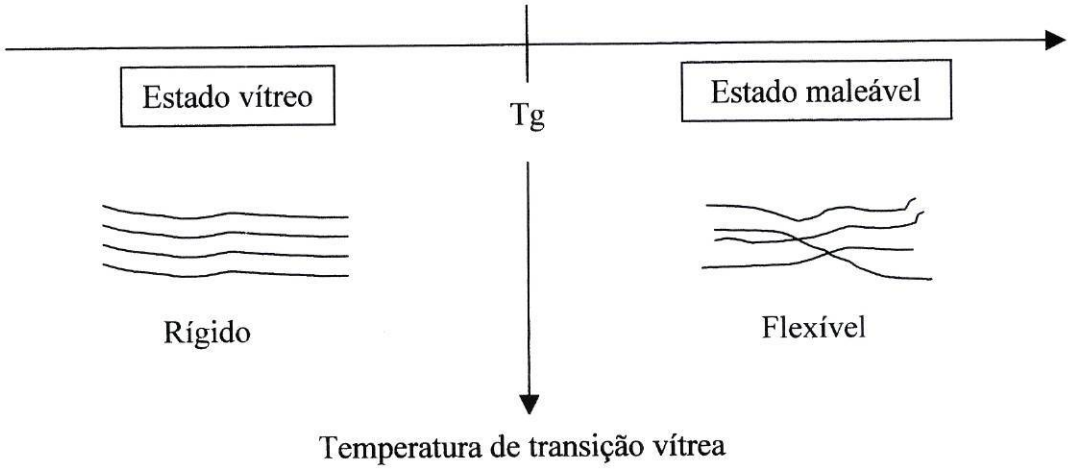

Fig. 5. 2 – Transição do estado vítreo para o estado maleável.

Em contacto com o meio aquoso, o polímero que se encontra inicialmente no estado vítreo ("glassy") sofre um processo de relaxamento que pode ser observado macroscopicamente como intumescimento e gelificação. Como resultado deste processo formam-se duas frentes (Fig. 5.3). Na frente de intumescimento (interface polímero vítreo/gele) ocorre hidratação, intumescimento e coalescência das partículas individuais do polímero. Na frente de erosão (interface gele/meio de dissolução) ocorre o desenrolamento das cadeias do polímero e a concomitante dissolução da matriz hidratada. Tem sido descrita a possibilidade de existência de uma terceira frente dentro da camada de gele, designada por frente de difusão, que depende da solubilidade e da dose de fármaco. A medição da posição das frentes permite determinar três parâmetros importantes relacionados com o comportamento da matriz: a velocidade de penetração de água, a velocidade de dissolução do fármaco e a velocidade de erosão da matriz. A distância entre a frente de intumescimento e a de erosão corresponde à espessura da camada de gele e tem sido designada como espessura da camada de difusão. Esta distância depende da solubilidade do fármaco e da velocidade relativa do movimento da frente de intumescimento em relação à frente de erosão (Skoug, 1993).

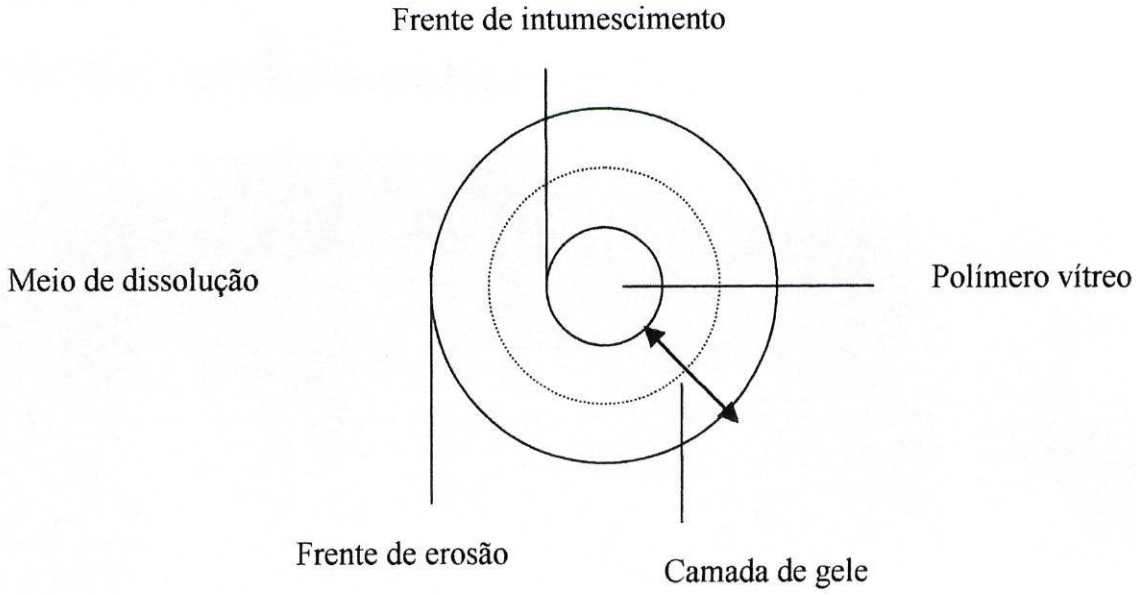

Fig. 5. 3 – Esquema das frentes de movimento durante o intumescimento e a dissolução dos polímeros hidrófilos.

Existem três fases distintas de crescimento do gele que podem ser facilmente identificadas. Uma fase inicial de aumento rápido da espessura do gele que ocorre ao fim de cerca de duas horas, seguida de um aumento mais lento entre as duas e as oito horas e uma fase final em que há uma aceleração do crescimento da camada de gele, resultante da penetração da água no centro do comprimido. O tempo que demora a ocorrer esta última fase depende do tipo de formulação.

Têm sido desenvolvidos diversos aparelhos para medir o intumescimento dos polímeros hidrófilos (Khare, 1992; Bell, 1996). Recentemente, o recurso a uma técnica de ressonância magnética nuclear denominada *NMR Imaging* tem permitido estudar, com maior rigor, a penetração de água e o intumescimento dos comprimidos matriciais (Baille, 2002; Tritt-Goc, 2002). Nesta técnica, os comprimidos são imersos em água e são recolhidas imagens em diferentes intervalos de tempo, permitindo interpretar e diferenciar os mecanismos de difusão. As imagens permitem visualizar claramente o seguinte:

- o crescimento da camada de gele ao longo do tempo;
- a diminuição do tamanho do núcleo seco à medida que o polímero hidrata;
- o aumento do diâmetro do polímero ao longo do tempo.

Este método não é destrutivo e fornece informações acerca da natureza das interacções entre o solvente e o polímero. Nos sistemas polímero-solvente podem observar-se fenómenos de difusão Fickiana (ou caso I) ou comportamentos "anómalos" (caso II). Os fenómenos do tipo caso II ocorrem geralmente no estado vítreo, enquanto a difusão Fickiana ocorre no estado maleável (Tritt-Goc, 2002).

Há vários factores de formulação que podem influenciar a velocidade de libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrófilas. A dose de fármaco, a razão fármaco/polímero, a granulometria do fármaco e do polímero e a viscosidade deste último têm sido os principais factores descritos como moduladores da libertação. Todavia, Bamba *et al.* (Bamba, 1979) concluíram que dois processos concomitantes, a penetração do meio de dissolução e a velocidade de difusão da substância dissolvida no gele, são também factores importantes que regem a libertação. Pelo contrário, as velocidades de gelificação e de dissolução do polímero não são determinantes (Buri,1980).

O efeito da geometria da matriz hidrófila na libertação dos fármacos a partir de formas farmacêuticas de libertação modificada também tem sido descrito por vários investigadores (Cobby, 1974; Siepmann, 1999; Siepmann, 2000). Para sistemas em que a libertação do fármaco ocorre predominantemente por difusão, a razão superfície/volume do comprimido constitui uma variável que é importante ter em consideração no controlo da libertação dos fármacos a partir de comprimidos matriciais de HPMC (Reynolds, 2002). Skoug *et al.* (Skoug, 1991) demonstraram que duas metades de comprimidos de libertação prolongada apresentam um aumento de cerca de 16% na razão superfície/volume relativamente aos comprimidos inteiros. Como resultado, a libertação do fármaco a partir das duas metades era maior do que a partir dos comprimidos inteiros.

Nos sistemas erodíveis, a velocidade de libertação do fármaco é controlada pela degradação ou pela dissolução do polímero. A morfologia dos polímeros permite prever o tipo de erosão (heterogénea ou homogénea). Os polímeros hidrófilos absorvem água ocorrendo erosão através da matriz (erosão homogénea). Por outro lado, os polímeros hidrófobos sofrem erosão apenas à superfície (erosão heterogénea). Os fármacos incorporados em matrizes constituídas por polímeros que sofrem erosão heterogénea podem apresentar cinéticas de libertação próximas da ordem zero.

Os passos importantes envolvidos durante a dissolução do polímero hidrófilo incluem a absorção/adsorção da água nos locais mais acessíveis, a quebra das ligações

polímero-polímero com a criação simultânea de ligações água-polímero, a separação das cadeias de polímero, o intumescimento e, finalmente, a dispersão das cadeias do polímero no meio (Wan, 1991; Joshi, 1993).

Alguns autores consideram que os polímeros que intumescem e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogeles, enquanto os hidrossolúveis devem ser designados polímeros hidrófilos (Peppas, 2000). Nos últimos anos as aplicações terapêuticas dos hidrogeles, nomeadamente no que concerne à administração de fármacos com elevada massa molecular, têm aumentado consideravelmente.

Os hidrogeles são estruturas poliméricas emaranhadas produzidas por reacção de um ou mais monómeros ou pela formação de ligações de hidrogénio ou de Van der Waals entre as cadeias. Estes polímeros constituem redes tridimensionais capazes de absorver grandes quantidades de água ou de fluidos biológicos. As redes são constituídas por homopolímeros e por copolímeros insolúveis devido à presença de um emaranhado de ligações cruzadas. De acordo com a estrutura física, este tipo de polímeros podem ser classificados em:

-amorfos;

-semicristalinos;

-estruturas supermoleculares e

-agregados hidrocoloidais.

Nos hidrogeles amorfos as cadeias macromoleculares estão dispostas ao acaso, ao passo que os hidrogeles semicristalinos apresentam regiões de cadeias macromoleculares ordenadas (Peppas, 1996).

Baumgartner *et al.* (Baumgartner, 2002) consideram que para avaliar a capacidade dos hidrogeles para veicular fármacos é importante conhecer a estrutura e as propriedades da rede polimérica formada durante o intumescimento. A estrutura química do polímero pode afectar a velocidade de intumescimento dos hidrogeles. Os hidrogeles que contêm grupos hidrófilos apresentam um maior grau de intumescimento que aqueles que contêm grupos hidrófobos.

Segundo Zuleger *et al.* (Zuleger, 2002), para se poder compreender e descrever os fenómenos que ocorrem durante o intumescimento é necessário recorrer a uma combinação de métodos que permitam avaliar vários parâmetros, nomeadamente a expansão axial, a espessura da camada de gel, a velocidade de intumescimento e a textura do gel.

A cinética de intumescimento dos hidrogeles pode ser classificada em Fickiana (controlada pela difusão) ou não-Fickiana (controlada pelo relaxamento). Quando a difusão da água para o interior do hidrogele ocorre mais rapidamente que o relaxamento das cadeias do polímero a cinética de intumescimento é Fickiana.

5.1.1.Derivados da celulose

Desde que começou a produção industrial dos éteres da celulose, em 1910, os polímeros semi-sintéticos desta família passaram a ter enorme aplicação na preparação de formulações orais e tópicas.

Os derivados da celulose são bastante utilizados na indústria farmacêutica como aglutinantes e no revestimento de comprimidos. Actualmente, têm sido amplamente utilizados na produção de comprimidos matriciais de libertação prolongada (Pham, 1994; Sung, 1996; Dortunç, 1997; Xu, 1997; Eyjolfsson, 1999). O intumescimento e a erosão deste tipo de polímeros constituem os principais factores que influenciam a libertação das substâncias medicamentosas a partir de comprimidos matriciais.

Além da solubilidade e do tamanho molecular, há muitos outros factores que podem controlar a libertação dos solutos a partir de matrizes celulósicas. Esses factores incluem (Ranga Rao, 1990):

- a interacção entre o(s) polímero(s) e o fármaco;
- a penetração do solvente na matriz;
- a erosão da camada de gele;
- a solubilização do fármaco pelo(s) polímero(s), etc.

Um dos derivados da celulose mais utilizados actualmente na formação de matrizes hidrófilas é a hidroxipropilmetilcelulose (Fig. 5.4). A hidrofilia deste polímero hidrossolúvel derivado da celulose é afectada pela presença de grupos substituintes metoxilo e hidroxipropoxilo.

A Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é uma mistura de éteres alquil--hidroxilados da celulose, que se apresenta como um pó branco-amarelado, praticamente inodoro e higroscópico após secagem. É praticamente insolúvel na água quente, na acetona, no etanol, no éter e no tolueno. Dissolve-se na água fria originando soluções coloidais viscosas. É solúvel em misturas de metanol e diclorometano. Sofre uma transformação reversível de solução coloidal para gele por acção do calor e retorna

ao estado original após arrefecimento. Dependendo do tipo de HPMC, a temperatura de formação do gele varia entre 50 e 90°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2000).

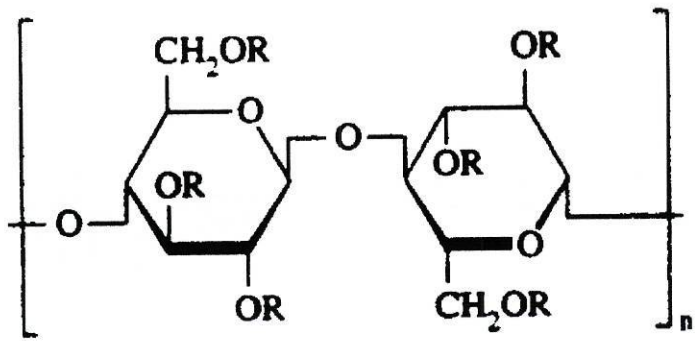

Fig. 5. 4. – Estrutura da hidroxipropilmetilcelulose.

Kavanagh *et al.* (Kavanagh, 1998), demonstraram que o intumescimento e a erosão das matrizes de HPMC dependem da força iónica do meio de dissolução. Estes investigadores demonstraram também que a presença de fármacos ou de excipientes reduz o intumescimento e aumenta a erosão aparente deste tipo de matrizes hidrófilas.

Os derivados da celulose encontram-se disponíveis numa grande variedade de viscosidades. Nos polímeros hidrófilos lineares, como é o caso da HPMC, forma-se, após hidratação, uma camada gelatinosa na superfície do comprimido. A espessura e a resistência desta camada gelatinosa, dependem da concentração, da massa molecular e da viscosidade do polímero utilizado. A barreira de gele que se opõe à libertação rápida do fármaco permite controlar simultaneamente a penetração da água no comprimido. Em concentrações muito elevadas, as cadeias lineares dos polímeros formam um emaranhado, originando a formação de uma camada de gele bastante consistente. À medida que as cadeias lineares intumescem, o polímero dissolve-se e a camada de gele sofre erosão, libertando o fármaco. Assim, a velocidade de erosão controla a velocidade de libertação do fármaco. Em concentrações muito baixas, estes geles celulósicos apresentam uma viscosidade muito baixa, permitindo a libertação quase imediata dos fármacos.

No grupo dos derivados da celulose, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é particularmente favorável, pois não apresenta grandes problemas de compatibilidade devido ao facto de não ter carga iónica, não formando complexos com sais metálicos nem com iões orgânicos. As variações de pH não afectam a sua viscosidade, contrariamente ao que acontece com a carboximetilcelulose sódica. Segundo Feely *et al.* (Feely, 1998) a HPMC parece ter um certo poder tampão, o que pode tornar independentes do pH os sistemas nos quais se encontra incorporada.

A HPMC fornecida pela Dow Chemicals tem o nome comercial Methocel® e apresenta-se em quatro variedades: E, F, J e K, que correspondem, para a U.S.P XXV/NFXX, aos tipos 2910, 2906, 1828 e 2208, respectivamente. Na Tabela V.1 estão representadas as percentagens dos grupos metoxilo e hidroxipropilo dos principais tipos de Methocel® Premium (K, E e F).

Tabela V. 1 – Substituição química dos vários tipos de Methocel® Premium.

Produto	USP	Metoxilo %	Hidroxipropilo %
Methocel® K Premium	HPMC 2208	22,1	8,1
Methocel® E Premium	HPMC 2910	29,0	8,5
Methocel® F Premium	HPMC 2906	28,4	5,0

As propriedades reológicas de soluções aquosas de Methocel® são afectadas pela massa molecular e pela concentração deste tipo de polímeros e também pela temperatura.

A Methocel® K, devido ao seu reduzido conteúdo em grupos metoxilo, apresenta um grau de hidratação acelerado e, por isso, é adequada para a preparação de matrizes de comprimidos de libertação modificada.

Devido à possível existência de diferenças nos processos de síntese, em associação com variações no conteúdo de grupos metoxilo e hidroxipropilo, as partículas dos polímeros de HPMC podem apresentar características diferentes. As variações na morfologia e nas características das HPMC podem afectar as propriedades de compactação e os perfis de dissolução dos respectivos pós comprimidos. Segundo Gustafsson *et al.* (Gustafsson, 1999), uma percentagem elevada de grupos metoxilo pode suprimir o efeito dos substituintes hidroxipropilo, resultando numa redução da

velocidade de hidratação e de intumescimento dos comprimidos e na consequente diminuição da libertação do fármaco.

Dahl *et al.* (Dahl,1990) demonstraram que a velocidade de libertação dos fármacos é directamente proporcional ao conteúdo em grupos hidroxipropilo da HPMC, obtendo-se perfis de libertação satisfatórios quando se utilizam HPMC cujo conteúdo em grupos hidroxipropilo é superior a 7,5%.

Os fenómenos de transporte envolvidos na libertação de fármacos a partir de matrizes de HPMC são complexos devido ao facto de as micro e macro-estruturas das moléculas de HPMC sofrerem alterações quando expostas à água. Vários ensaios têm demonstrado que a libertação de fármacos hidrossolúveis a partir de HPMC de alta viscosidade segue principalmente um processo de difusão controlada. No caso dos compostos pouco hidrossolúveis e/ou no caso da utilização de matrizes de baixa viscosidade, a dissolução do polímero tem um papel mais importante no controlo da libertação dos fármacos. Nos ensaios realizados por Katzhendler *et al.* (Katzhendler, 1997) com a amoxicilina, a libertação deste fármaco a partir das diferentes formulações examinadas ocorria durante a dissolução das matrizes. No final dos ensaios de libertação a matriz estava completamente dissolvida, sugerindo que a libertação do fármaco era controlada pela erosão do comprimido. Estes autores demonstraram que a libertação da amoxicilina a partir de uma formulação contendo 20% de Methocel K4M era idêntica à velocidade de dissolução da matriz. Neste caso, a libertação do fármaco pode ser descrita como um processo que é controlado unicamente pela erosão do comprimido.

Ford (Ford, 1985) e Xu (Xu, 1995) demonstraram que a razão fármaco/HPMC é o factor que tem maior influência na velocidade de libertação. Um aumento na concentração de polímero faz aumentar a viscosidade do gele, provocando a diminuição do coeficiente de difusão do fármaco e a redução da respectiva velocidade de libertação. Os resultados de Velasco *et al.* (Velasco, 1999) também demonstraram que a libertação do diclofenac sódico a partir de comprimidos matriciais de HPMC K15M era controlada principalmente pela razão fármaco/HPMC e era independente da força de compressão.

Ford *et al.* (Ford, 1985) demonstraram que a influência do tamanho das partículas do fármaco na velocidade de libertação é importante apenas no caso dos compostos insolúveis. Os fármacos com menor diâmetro de partícula dissolvem mais facilmente quando o meio de dissolução penetra através da matriz, ocorrendo uma

difusão mais rápida. Os fármacos com maior diâmetro de partícula dissolvem mais lentamente e estão mais susceptíveis à erosão à superfície da matriz.

A temperatura também tem influência na hidratação das HPMC (Lapidus, 1968). À medida que a temperatura aumenta, este tipo de polímeros perde a água de hidratação e ocorrem interacções polímero-polímero, em primeiro lugar devido aos grupos metoxilo que são hidrófobos, aumentando a viscosidade. Outro fenómeno observado nos geles de HPMC com o aumento da temperatura é a precipitação das moléculas (Mitchell, 1990).

5.1.2.Polímeros do ácido acrílico

Os polímeros do ácido acrílico, também designados por carbómeros, foram sintetisados e patenteados pela primeira vez em 1957. Existem vários tipos de carbómeros com diferente massa molecular e estrutura polimérica. Nos últimos anos, tem sido desenvolvido um grande número de formulações de libertação prolongada e de novos sistemas terapêuticos contendo este tipo de polímeros (Baun, 1971; Mura, 1992; Huang, 1995; Nakanishi,1998).

O Carbopol é um polímero sintético do ácido acrílico, com elevada massa molecular e estrutura emaranhada (Fig. 5.5). Este tipo de polímeros contêm entre 56 e 58% de grupos carboxílicos e em meio aquoso absorvem água, hidratam e intumescem. À medida que a superfície externa do comprimido hidrata, forma-se também uma camada gelatinosa. A formação do gel depende do tipo de polímero, da respectiva percentagem no comprimido e do pH do meio de dissolução (Meshali, 1996).

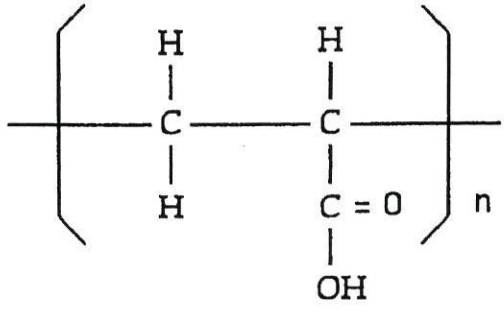

Fig. 5. 5 – Estrutura do Carbopol.

Dependendo da concentração de polímero, as dispersões aquosas de Carbopol podem apresentar valores de pH entre 2,8 e 3,2. Na forma de pó, as moléculas destes polímeros apresentam-se fortemente enroladas. Quando dispersas em água, as macromoléculas hidratam e desenrolam ligeiramente, aumentando a viscosidade do sistema. A viscosidade será tanto maior, quanto mais distendidas se encontrarem as moléculas. As características reológicas dos polímeros do ácido acrílico são influenciadas pelo pH e pela força iónica da solução aquosa. Após neutralização, o polímero fica ionizado e a repulsão de cargas do mesmo sinal provoca o desenrolamento das moléculas, aumentando a viscosidade.

Devido à sua natureza hidrófoba e estrutura emaranhada, os carbómeros têm sido bastante utilizados em sistemas mucoadesivos de libertação controlada de fármacos (Singla, 2000). No entanto, a camada de gele formada é estruturalmente diferente dos outros tipos de matrizes hidrófilas. Os polímeros de Carbopol são muito diferentes dos polímeros de HPMC, pois não são solúveis em água e a erosão não ocorre como nos polímeros lineares.

Na Tabela V.2 estão resumidas as principais propriedades físico-químicas dos carbómeros (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2000).

Tabela V.2 – Propriedades físico-químicas dos carbómeros.

Densidade aparente	1,40 g/L
Ponto de fusão	260ºC
Distribuição granulométrica	2-7 μm
pka	6,0±0,5
Temperatura de transição vítrea	100-105ºC
Massa molecular	700 000 a 4 000 000

A camada de gele formada após hidratação deste tipo de polímeros consiste em microgeles constituídos por inúmeras partículas de polímero nas quais o fármaco se encontra disperso. À medida que a concentração de fármaco aumenta na camada de gele, há um aumento do potencial termodinâmico e a barreira de gele funciona como

uma membrana que permite a libertação linear do fármaco. Alguns dos factores que influenciam a velocidade de dissolução são a estrutura molecular e a velocidade de hidratação e de intumescimento do polímero.

Um aumento da concentração de carbómero na composição dos comprimidos resulta na diminuição da libertação do fármaco e na linearização dos perfis de dissolução/libertação.

Devido à ramificação das suas estruturas, os polímeros de Carbopol em baixas concentrações podem apresentar melhores propriedades de controlo da libertação que outros polímeros hidrófilos. Neste tipo de polímeros, a viscosidade não é um factor determinante na cinética de libertação dos fármacos, como acontece no caso dos polímeros lineares.

Se um fármaco pouco solúvel for incluído numa matriz hidrófila do tipo das HPMC, esta dissolver-se-á e a erosão resultará na libertação "Fickiana" do fármaco. No entanto, com os carbómeros a estabilidade da camada gelatinosa origina a libertação linear do fármaco ao longo do tempo. Vários investigadores estudaram as cinéticas de libertação dos fármacos a partir de matrizes de Carbopol (Huang, 1995) e verificaram que estas matrizes em diferentes concentrações originavam cinéticas de libertação de ordem zero.

Estes polímeros permitem preparar comprimidos com excelente dureza e friabilidade numa gama variada de forças de compressão.

A utilização destes polímeros em ambientes ricos em iões pode interferir nas propriedades adesivas e de controlo da libertação dos fármacos.

É necessário ter em atenção que a ingestão de formas orais sólidas contendo Carbopol com uma quantidade insuficiente de água pode provocar a aderência do produto à mucosa esofágica, agravando a toxicidade local dos fármacos administrados.

5.1.3.Derivados do ácido algínico

Os alginatos têm sido bastante utilizados como matéria-prima em diversas preparações farmacêuticas (Hodsdon, 1995; Al-Musa, 1999; Giunchedi, 2000). Estes hidrocolóides de origem vegetal constituem um dos principais componentes estruturais das algas marinhas castanhas (*Phaeophyceae*), conferindo-lhes rigidez e flexibilidade. O processo de extracção dos alginatos a partir da sua fonte natural envolve mais de 20

etapas. Os alginatos depois de extraídos com soluções alcalinas são refinados até se obter um pó cujo tamanho de partícula, teor de humidade, pH e viscosidade são cuidadosamente controlados.

Os alginatos pertencem a uma família de copolímeros binários não ramificados de ácido β-D-manurónico e α-L-gulurónico. Este último pode estar presente em várias proporções, alterando as propriedades físico-químicas do polímero formado (Moe, 1995). Algumas características do gele, nomeadamente a porosidade, podem ser modificadas se for alterada a razão guluronato/manuronato. Os alginatos com elevado teor de guluronato originam geles mais viscosos do que os ricos em manuronato.

Os iões metálicos monovalentes formam sais solúveis com os alginatos, enquanto os catiões divalentes e multivalentes (com excepção do Mg^{2+}) formam geles ou precipitados. Na Fig. 5.6 está representado o sal sódico do ácido algínico.

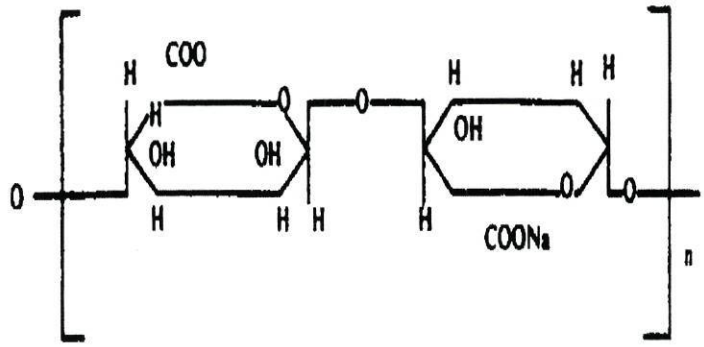

Fig. 5.6 – Estrutura do alginato de sódio.

O ácido algínico e os seus sais sódicos e cálcicos não são tóxicos e são biocompatíveis. No entanto, como estes produtos são obtidos a partir da natureza, podem eventualmente conter certas impurezas, nomeadamente metais pesados, proteínas e endotoxinas (Tonnesen, 2002). Para a utilização ao nível farmacêutico estas impurezas devem ser totalmente removidas, de modo a obter-se uma matéria-prima que obedeça às especificações da monografia do ácido algínico existente na Farmacopeia Europeia (Ph.Eur., 2002).

Devido às propriedades físico-químicas os alginatos são muito utilizados em formas farmacêuticas de libertação prolongada, incluindo:

- comprimidos;
- microcápsulas;

- suspensões orais de libertação prolongada;
- supositórios de libertação prolongada.

Em meio aquoso as moléculas dos alginatos hidratam e originam uma camada hidrocoloidal de elevada viscosidade que funciona como uma barreira que limita a difusão das moléculas do fármaco. Após a ingestão destes polímeros, o fluido gástrico promove o relaxamento das respectivas cadeias e a formação de uma barreira de gele que vai sofrendo erosão. A proporção relativa de fármaco libertado por erosão ou por difusão depende não só da natureza fisico-química do gele, mas também das características da substância activa. As substâncias activas solúveis e insolúveis actuam de forma distinta em função do pH do meio de dissolução. Os fármacos pouco solúveis praticamente não difundem em meio ácido, mas apresentam uma libertação aproximadamente linear em meio alcalino. Os fármacos solúveis apresentam perfis de libertação aproximadamente lineares em ambos os meios.

As alterações no pH para valores da ordem dos 3 ou 4 influenciam a hidratação e a reologia do gele de alginato de sódio, devido à interconversão dos aniões (alginato de sódio) em grupos carboxílicos livres (ácido algínico), à medida que aumenta a concentração de hidrogeniões (Hodsdon, 1995). A pH neutro, o alginato de sódio é solúvel e hidrata formando soluções viscosas. Dado que as características de hidratação do polímero e as propriedades físicas da barreira de gele podem influenciar a libertação dos fármacos, qualquer alteração causada por variações de pH, nas propriedades da camada hidratada, pode afectar o desempenho do alginato de sódio como veículo para libertação modificada.

Dependendo da concentração, o alginato de sódio pode funcionar como desagregante ou como aglutinante. Quando utilizado em grandes quantidades, este excipiente forma uma matriz que retarda a libertação das substâncias activas. Salib *et al.* (Salib, 1976) demonstraram que a incorporação de apenas 2,5% de alginato de sódio provoca um aumento da velocidade de libertação dos fármacos devido à sua acção como indutor da desintegração. Por outro lado, a incorporação de 20, 35 e 50% de alginato de sódio demonstrou um retardamento pronunciado na libertação dos fármacos.

Devido às suas propriedades, nos últimos anos, os alginatos têm sido utilizados na produção de matrizes que veiculam biomoléculas como o DNA, proteínas e células (Patil, 1997). O alginato de sódio pode também ser utilizado para mascarar o sabor desagradável de certos fármacos incorporados em formas farmacêuticas orais (Kaneko, 1997).

5.2. Parte experimental

5.2.1. Material e métodos

Nos estudos de formulação de comprimidos de libertação modificada de matriz hidrófila foi utilizado o seguinte equipamento:

-Proveta de compactação (*ELECTROLAB ETD-1020*)

-Funil de escoamento

-Viscosímetro rotativo *BROOKFIELD*, modelo RV

-Estufa *HERAEUS*

-Máquina de comprimir alternativa *KORSH 9048-71*

-Balança *METTLER AE 200*

-Aparelho de dureza *ERWEKA TBH 28*

-Friabilómetro *ERWEKA TAP*

-Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*

-Cromatógrafo líquido *VARIAN LC STAR*

-Coluna *Waters* C18 (150 x 4,6 mm; 5 μm)

Como polímeros hidrófilos foram utilizadas Hidroxipropilmetilceluloses (HPMC) com diferentes viscosidades (Methocel K100LV, Methocel K4M, Methocel K15M e Methocel K100M), diversos tipos de polímeros carboxivinílicos (Carbopol 934, Carbopol 940 e Carbopol 974) e ésteres do ácido algínico (Alginato de Sódio).

Na preparação dos comprimidos de libertação modificada foram utilizadas as matérias primas a seguir descritas:

-Naproxeno (*Janssen-Cilag,Portugal,* lote nº 8002573)

-Methocel® K100 LV (*Colorcon, U.K.*, lote nº *KI03012N21*)

-Methocel® K4M (*Colorcon, U.K,* lote nº *KD18012N11*)

-Methocel® K15M (*Colorcon, U.K,* lote nº *KJ26012N01*)

-Methocel® K100M (*Colorcon, U.K,* lote nº KF25012N03)

-Carbopol 934 (*BF Goodrich*, Bélgica, lote nº *C24121*)

-Carbopol 940 (*BF Goodrich*, Bélgica, lote nº *C50005*)

-Carbopol 974 (*BF Goodrich*, Bélgica, lote nº *C40785*)

-Alginato de Sódio (*J.V.P.*, Portugal, lote nº T87410)

-Lactose (*J.V.P., Portugal,* lote nº L24609*)*

-Encompress (*J.V.P.*, Portugal, lote nº E96297)

-Aerosil 200 (*J.V.P.*, Portugal, lote nº 915838)

-Ácido esteárico (*Henkel*, Alemanha, lote nº 921320)

5.2.1.1.Caracterização mecânica dos excipientes hidrófilos

A densidade aparente e o ângulo de repouso são características intimamente relacionadas com as propriedades de fluxo das partículas de pó.

Quando uma massa pulverulenta se deixa cair livremente, as partículas de sólido agrupam-se formando um cone. O valor numérico do ângulo de repouso constitui um indicador da capacidade de escoamento do pó. Assim, considera-se que as substâncias com um ângulo de repouso inferior a 25º fluem livremente, enquanto aquelas com ângulo superior a 40º são coesivas e apresentam más características de escoamento.

Procedeu-se à avaliação das características de escoamento (funil de escoamento) e da densidade aparente (proveta de compactação *Electrolab ETD-1020)* das partículas de pó correspondentes a cada um dos excipientes utilizados como agentes moduladores da libertação.

5.2.1.2.Absorção de água

Os estudos de absorção de água podem ser utilizados para caracterizar os diversos excipientes e podem ser úteis para uma melhor compreensão dos mecanismos de desintegração dos comprimidos.

A penetração de água constitui a primeira etapa no processo de desintegração dos comprimidos e, consequentemente, a velocidade de desintegração pode ser controlada pela velocidade e pela quantidade de líquido que é absorvido pelo sistema. A desintegração dos comprimidos depende também dos componentes da preparação farmacêutica e das condições de fabrico. Para além do tipo de constituinte da matriz, a velocidade de penetração da água depende da solubilidade de outros componentes presentes no comprimido. Os comprimidos constituídos por excipientes com elevada

solubilidade apresentam, geralmente, uma elevada absorção de água. No entanto, a velocidade de penetração de água pode diminuir, caso haja um aumento da viscosidade ou estejam presentes compostos hidrófobos. Por exemplo, tem sido demonstrado que a desintegração dos comprimidos pode ser muito afectada pela presença de lubrificantes hidrófobos, os quais inibem a penetração de água. Lerk *et al.* (Lerk, 1979) demonstraram que o estearato de magnésio tinha um efeito negativo na velocidade de penetração da água e que este efeito era causado pela formação de uma película de lubrificante em torno das partículas dos outros componentes da formulação. Wan *et al.* (Wan, 1986) incorporaram diferentes excipientes (amido, PVP e estearato de magnésio) em comprimidos de fenacetina e estudaram o efeito dos mesmos na penetração de água, na desintegração, na dissolução, na friabilidade e na densidade aparente. Estes autores concluíram que a penetração da água nestes comprimidos era devida, principalmente, à absorção de água pelo amido e que o PVP diminuía as propriedades hidrófobas do estearato de magnésio.

Embora, muitas vezes, os termos "penetração de água" e "intumescimento" sejam utilizados como sinónimos, não representam fenómenos idênticos, pois a água ou outros líquidos podem ser absorvidos sem que haja intumescimento. Todavia, o grau de intumescimento de um polímero hidrófilo pode ser caracterizado medindo a sua capacidade de absorção de água.

Neste trabalho foi utilizado o método gravimétrico para o estudo de absorção da água. Os diversos polímeros comprimidos foram pesados e colocados em recipientes contendo uma quantidade de água rigorosamente pesada. A intervalos de tempo determinados, cada comprimido foi removido e a quantidade de água absorvida foi determinada.

A quantidade de água absorvida foi representada graficamente em função do tempo.

5.2.1.3.Viscosidade

A escolha dos polímeros é de grande importância para se conseguir um perfil de libertação desejado. Além das propriedades físico-químicas dos polímeros (massa molecular, natureza química do monómero, carga iónica, grau de substituição, etc.), as propriedades reológicas também desempenham um papel importante na libertação dos

fármacos a partir dos sistemas matriciais. Um estudo reológico aprofundado constitui uma ferramenta valiosa para uma melhor compreensão da eficácia dos polímeros. Vários estudos têm demonstrado a influência das características reológicas dos polímeros hidrófilos na cinética de libertação dos fármacos a partir deste tipo de matrizes (Braun, 1972; Opota, 1988; Bonferoni, 1992; Hamdani, 1996; Talukdar, 1996).

A viscosidade aparente tem sido muito utilizada como forma de prever a resistência dos geles à difusão. No entanto, os estudos realizados com as dispersões aquosas de certos polímeros hidrófilos celulósicos e não celulósicos têm demonstrado que a velocidade de difusão dos fármacos dificilmente se altera, mesmo no caso de grandes variações de concentração de polímero que correspondem a variações consideráveis da viscosidade aparente (Smidt, 1991).

Alguns investigadores sugeriram que a propriedade conhecida como microviscosidade (medida da viscosidade à escala microscópica) deve ser usada em vez da macroviscosidade como meio de prever a velocidade de difusão dos fármacos nas matrizes hidrófilas (Al-Khamis, 1986; Smidt, 1991).

Preparam-se dispersões a 2% (m/m) dos diferentes polímeros hidrófilos em água destilada e em solução tampão de fosfatos de pH 7,4. Os geles formados foram deixados em repouso durante 24 horas. Procedeu-se à avaliação da viscosidade aparente dos geles, à temperatura de 37°C, utilizando o viscosímetro rotativo *Brookfield*, modelo RV.

5.2.1.4.Erosão

Como foi referido anteriormente, a erosão das matrizes poliméricas é um dos factores que controlam a libertação dos fármacos. Nos sistemas em que a erosão é o mecanismo predominante, o fármaco encontra-se uniformemente disperso na matriz polimérica e a velocidade de difusão do fármaco na camada de gele é lenta, comparada com a dissolução do polímero. Os sistemas não erodíveis permanecem sem alteração ao longo do tempo e os fármacos são libertados por difusão.

Procedeu-se previamente à compressão directa dos diversos polímeros hidrófilos a serem utilizados posteriormente na preparação das várias fórmulas. Depois de pesados, os comprimidos contendo apenas polímero foram colocados em cestos, mergulhados em 1000ml de água destilada a 37°C e submetidos a uma agitação de 100

r/min. Ao fim de 8 horas, os comprimidos, ou o que restou deles, foram colocados em estufa a 40ºC até peso constante.

5.2.1.5.Preparação dos comprimidos

Com o objectivo de estudar o efeito da razão fármaco/polímero hidrófilo na velocidade de libertação, prepararam-se comprimidos contendo naproxeno e HPMC K100M nas seguintes proporções: 25.0/75.0; 37.5/62.5; 50.0/50.0; 62.5/37.5; 75.0/25.0; 81.3/18.7; 87.5/12.5 e 93.7/6.3 (Tabela V.3). Devido às características de compressibilidade e de escoamento dos componentes das misturas foi necessário adicionar lubrificantes (*Aerosil 200* e ácido esteárico). As diversas formulações foram preparadas misturando o naproxeno com os vários excipientes em almofariz de vidro durante 10 minutos. Os comprimidos foram preparados por dupla compressão, utilizando uma máquina de comprimir *Korsh* munida de punções de 12 mm de diâmetro.

Para verificar a influência do teor de fármaco na libertação prepararam-se também comprimidos de HPMC K100M contendo 160 mg e o dobro da dose de naproxeno (320mg).

Tabela V. 3 – Composição dos comprimidos contendo diferentes proporções fármaco/HPMC K100M (mg).

	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Naproxeno	320	300	280	260	240	200	160	120	80	320
HPMC K100M		20	40	60	80	120	160	200	240	160
Aerosil	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Á. Esteárico	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Com o objectivo de estudar a influência da adição de diluentes solúveis (lactose) e insolúveis (fosfato de cálcio dibásico) na cinética de libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC prepararam-se comprimidos contendo fármaco, polímero e diluente na mesma proporção (1:1:1).

Na Tabela V.4 estão representadas as formulações contendo diferentes tipos de HPMC. Prepararam-se comprimidos contendo uma quantidade fixa de fármaco (32%) e

quantidades variáveis de polímero e de diluente. Utilizando HPMC K4M e HPMC K100M, foram preparadas formulações com quantidades variáveis de polímero (32%, 16% e 8%) e de lactose (32%, 48% e 56%).

Preparou-se também uma formulação (H9) contendo HPMC K100M em que a lactose foi substituída por fosfato de cálcio dibásico ou *Encompress*.

Tabela V. 4 – Composição dos comprimidos de HPMC (mg).

	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9
Naproxeno	160	160	160	160	160	160	160	160	160
HPMC K100LV	160								
HPMC K4M		160	80	40					
HPMC K15M					160				
HPMC K100M						160	80	40	160
Lactose	160	160	240	280	160	160	240	280	
Encompress									160
Aerosil 200	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Na Tabela V.5 estão representadas as formulações contendo diferentes tipos de Carbopol. Prepararam-se comprimidos contendo uma quantidade fixa de fármaco (32%) e quantidades variáveis de Carbopol 934 e 940 (32%, 16% e 8%) e de lactose (32%, 48% e 56%).

Tabela V. 5 – Composição dos comprimidos de Carbopol (mg).

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
Naproxeno	160	160	160	160	160	160	160
Carbopol 934	160	80	40				
Carbopol 940				160	80	40	
Carbopol 974							160
Lactose	160	240	280	160	240	280	160
Aerosil 200	15	15	15	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5	5	5	5

Na Tabela V.6 estão representadas as formulações contendo alginato de sódio. Prepararam-se comprimidos contendo uma quantidade fixa de naproxeno (32%) e quantidades variáveis de alginato de sódio (32%, 16% e 8%) e de lactose (32%, 48% e 56%).

Tabela V. 6 – Composição dos comprimidos de alginato de sódio (mg).

	A1	A2	A3
Naproxeno	160	160	160
Alginato de sódio	160	80	40
Lactose	160	240	280
Aerosil 200	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5

5.2.1.6.Verificação dos comprimidos

Além do exame da superfície dos comprimidos e da apreciação da sua cor, procedeu-se à avaliação da uniformidade de massa, da dureza, da friabilidade e da velocidade de dissolução.

5.2.1.6.1. Uniformidade de massa

Na prática é impossível conseguir que todos os comprimidos tenham a mesma massa. No entanto, são permitidas variações de massa, dentro de certos limites especificados nas farmacopeias. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa VII, para comprimidos de massa igual ou superior a 250 mg a tolerância é de ±5%. Apenas dois comprimidos podem diferir mais de 5% relativamente à massa média e nenhum deles pode apresentar uma diferença superior ao dobro dessa percentagem.

Pesaram-se 20 unidades de cada lote de comprimidos (balança *Mettler AE 200*), calculou-se a massa média, o desvio padrão (dp), o coeficiente de variação (CV) e os respectivos limites superior e inferior.

5.2.1.6.2. Dureza

O ensaio de dureza consiste em avaliar a resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à penetração. A dureza dos comprimidos é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à porosidade, portanto, quanto maior for a força de compressão, menos porosos e mais duros se apresentam os comprimidos.

Procedeu-se à determinação da dureza de 10 comprimidos de cada uma das formulações recorrendo a um aparelho de dureza *Erweka TBH 28*.

5.2.1.6.3. Friabilidade

A avaliação da friabilidade corresponde à determinação da resistência mecânica a acções diversas e corresponde à percentagem de detritos que se separam do comprimido.

Procedeu-se à avaliação da friabilidade, utilizando um friabilómetro *Erweka TAP*. Pesaram-se 20 comprimidos de cada lote e colocaram-se no friabilómetro, durante 4 minutos, sob uma agitação de 25 r/min. Após ser retirado o pó dos comprimidos, estes foram pesados novamente, determinando-se a perda percentual de massa.

5.2.1.6.4. Ensaio de dissolução/libertação

Para estudar a cedência de fármaco ao longo do tempo, realizaram-se ensaios de dissolução/libertação das várias formulações preparadas, tendo como base as condições de ensaio estudadas no Capítulo IV.

Basicamente, a dissolução é controlada pela afinidade entre a substância sólida e o líquido de dissolução. Alguns dos factores que influenciam as características de dissolução dos fármacos são: as características físico-químicas da forma farmacêutica, a capacidade de penetração do solvente, a desintegração e a desagregação da forma farmacêutica, a sua molhabilidade, etc.

Tem sido demonstrado que o ensaio de dissolução constitui um método adequado para o desenvolvimento de formas farmacêuticas mais eficazes. Quando realizados adequadamente, os ensaios de dissolução de formas farmacêuticas

constituem testes muito importantes que permitem assegurar a qualidade do produto final.

O ensaio de dissolução é, de certo modo, considerado como um método de controlo da qualidade dos lotes de modo a assegurar que a(s) substância(s) activa(s) incluída(s) nos comprimidos passa(m) para a solução, podendo posteriormente ser absorvida(s).

Na realização dos ensaios de dissolução, no decurso deste trabalho, não se pretendeu simular as condições "in vivo", mas apenas se tentou reproduzir a temperatura e o pH característicos de uma determinada porção do tracto gastrintestinal.

Os ensaios de dissolução das diferentes fórmulas foram realizados utilizando as seguintes condições:

-Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*

-Método da pá agitadora

-Líquido de dissolução - solução tampão de fosfatos de pH 7,4 (FP VII)

-Volume de líquido de dissolução - 1000 ml

-Velocidade de agitação - 100 r/min

-Volume de recolha – 5,0 ml

-Temperatura – 37,0±0,5°C

-Tempos de recolha – 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

As amostras, depois de filtradas, foram analisadas por HPLC, tendo sido utilizadas as condições de ensaio descritas anteriormente no Capítulo II (2.2.1.).

5.2.1.7.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Uma vez obtidos os perfis de dissolução experimentais, procedeu-se ao cálculo dos seguintes parâmetros de libertação: $t_{25\%}$, $t_{50\%}$ e Eficácia de Dissolução (ED) (Eq.1.11). Procedeu-se também à aplicação dos modelos de ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas, cujas equações, já apresentadas no Capítulo I (1.2), se encontram resumidas na Tabela V.7.

Embora existam outros modelos matemáticos que permitem a interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução/libertação, apenas foram utilizados aqueles que apresentam maior aplicação. Os modelos de Higuchi e de ordem zero representam dois casos limite nos fenómenos de libertação dos fármacos,

apresentando-se o modelo de Korsmeyer-Peppas como um parâmetro de decisão entre os dois primeiros.

Tabela V. 7 – Modelos matemáticos de libertação.

Modelo de Higuchi	$M = k\sqrt{t}$
Modelo de Ordem zero	$M = kt$
Modelo de Ordem um	$LnM_t = lnM_0 + kt$
Modelo de Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$

5.3. Resultados

5.3.1.Caracterização mecânica dos excipientes hidrófilos

Na Tabela V.8 estão representados os resultados dos cálculos da densidade aparente, do Índice de Compressibilidade, da Razão de Hausner e do ângulo de repouso relativos aos pós correspondentes ao HPMC K100LV, K4M, K15M e K100M. Os valores apresentados correspondem à média de 3 determinações.

Tabela V.8 – Caracterização mecânica dos diversos tipos de HPMC.

Parâmetros	HPMC K100LV	HPMC K4M	HPMC K15M	HPMC K100M
Densidade aparente	0,4901 g/ml	0,4545 g/ml	0,4817 g/ml	0,4901 g/ml
Índice de Comp.	29,167%	32,099%	26,760%	35,443 %
Razão de Hausner	1,412	1,473	1,365	1,549
Ângulo de repouso	37,4°	39,4°	33,7°	39,7°

Todos os tipos de HPMC apresentam índices de compressibilidade superiores a 25% e valores da Razão de Hausner superiores a 1,250, característicos dos pós com más características de compressibilidade. Relativamente ao ângulo de repouso, os pós apresentaram valores superiores a 30°C o que significa que estes polímeros não apresentam boas propriedades de escoamento.

Os resultados da caracterização mecânica dos vários tipos de carbómeros e do alginato de sódio estão representados na Tabela V.9 e correspondem à média de 3 determinações.

Tabela V.9 – Caracterização mecânica dos diferentes carbómeros e do alginato de sódio.

Parâmetros	Carbopol 934	Carbopol 940	Carbopol 974	Alginato
Dens. aparente	0,3125 g/ml	0,2500 g/ml	0,2830 g/ml	0,9615 g/ml
Índice de Comp.	25,000 %	33,333 %	24,286 %	23,529 %
Razão de Hausner	1,333	1,500	1,321	1,308
Ângulo de repouso	35,8°	38,6°	26,5°	30,2°

O Carbopol 940 é o carbómero que apresenta piores características de compressibilidade e de escoamento.

Dos vários polímeros hidrófilos ensaiados, o alginato de sódio foi o que apresentou melhores características de compressibilidade. No entanto, além das características mecânicas, existem outros parâmetros que é necessário ter em consideração quando se procede à escolha do agente modulador mais adequado. A avaliação da absorção de água, da viscosidade e da erosão dos vários tipos de polímeros hidrófilos também contribui, em larga medida, para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na libertação do fármaco a partir das várias formulações.

5.3.2.Absorção de água

Na Fig. 5.7 estão representados os resultados dos ensaios de absorção de água das HPMC na forma de pó comprimido. Os perfis de absorção de água do HPMC K4M, K15M e K100M não apresentaram diferenças consideráveis, enquanto o HPMC K100LV apresenta uma maior absorção de água que os anteriores.

Na Fig. 5.8 estão representados os resultados dos ensaios de absorção de água dos vários carbómeros comprimidos.

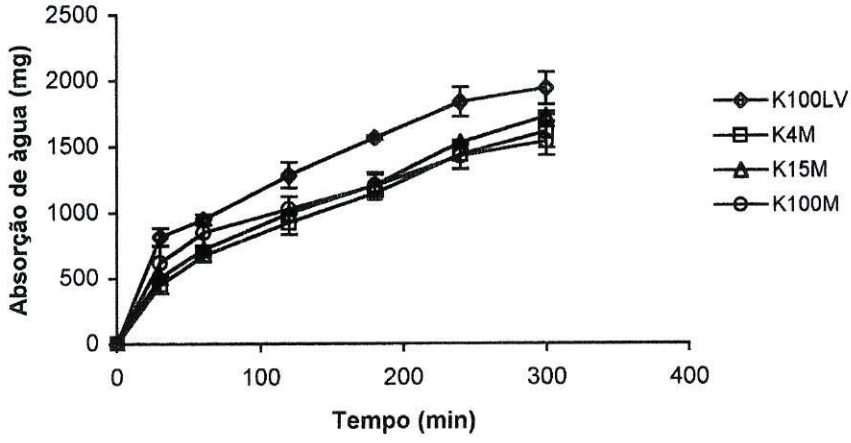

Fig. 5.7 - Absorção de água dos comprimidos de HPMC.

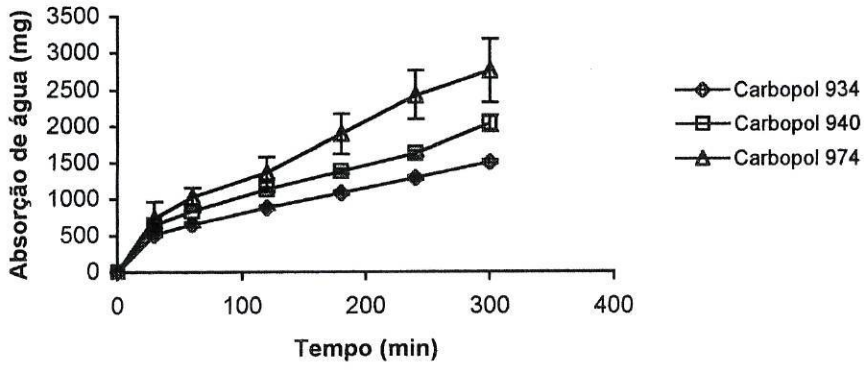

Fig. 5.8 - Absorção de água dos comprimidos de Carbopol.

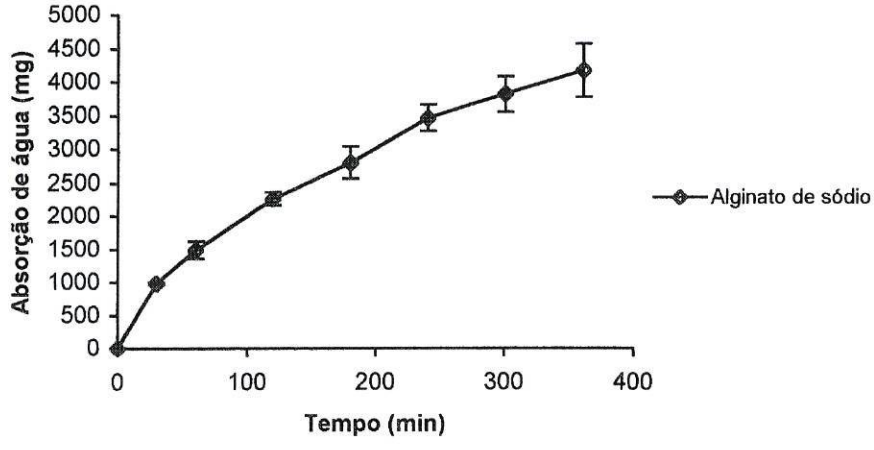

Fig. 5.9 - Absorção de água dos comprimidos de alginato de sódio.

Como se pode verificar no gráfico da Fig. 5.8 os comprimidos de Carbopol 940 e 974 apresentaram uma maior capacidade de absorção de água que os derivados da celulose. O Carbopol 974 foi o que apresentou maior absorção de água, seguindo-se o Carbopol 940. O Carbopol 934 apresentou níveis de absorção de água comparáveis aos apresentados pelos diversos tipos de HPMC.

Como se pode verificar na Fig. 5.9, o alginato de sódio apresentou maior capacidade de absorção de água que todos os outros polímeros hidrófilos estudados (cerca de 4000 mg ao fim de 300 minutos).

5.3.3. Viscosidade

A avaliação da viscosidade aparente dos geles de HPMC a 2% (m/m) foi realizada apenas em geles preparados com água destilada, uma vez que a viscosidade deste tipo de polímeros é independente do pH. Como se pode verificar na Fig. 5.10, a viscosidade dos geles de HPMC aumenta na seguinte ordem : HPMC K100LV ≅ HPMC K4M < HPMC K15M < HPMC K100M.

Como mostra o gráfico da Fig. 5.11, os geles de Carbopol 940 e 974 apresentam viscosidades aparentes muito próximas, enquanto o Carbopol 934 apresenta valores consideravelmente mais baixos que os anteriores. Como os polímeros do ácido acrílico formam geles viscosos a pH neutro, procedeu-se também à avaliação da viscosidade aparente dos geles de Carbopol a 2% (m/m) em solução tampão de fosfatos de pH 7,4. A análise da Fig. 5.12 demonstra que a viscosidade aparente dos geles de Carbopol em solução tampão de pH 7,4 é muito superior à viscosidade em água destilada. Neste caso, os valores da viscosidade do Carbopol 974 não são tão próximos dos valores apresentados pelo gele de Carbopol 940 e os valores do Carbopol 934 não são tão afastados dos outros dois.

Foram também preparados geles de alginato de sódio a 2% (m/m) em água e em solução tampão de fosfatos de pH 7,4. O gráfico da Fig. 5.13 demonstra que os geles de alginato de sódio, quer em água quer em solução tampão de pH 7,4, apresentaram valores de viscosidade aparente mais baixos (inferiores a 800 mPa) que os dos outros polímeros hidrófilos, não havendo grandes variações deste parâmetro em função da velocidade de rotação. Todavia, verifica-se um ligeiro aumento dos valores da viscosidade aparente do gele em solução tampão de pH 7,4, pois próximo da neutralidade o alginato de sódio tem tendência a formar soluções mais viscosas.

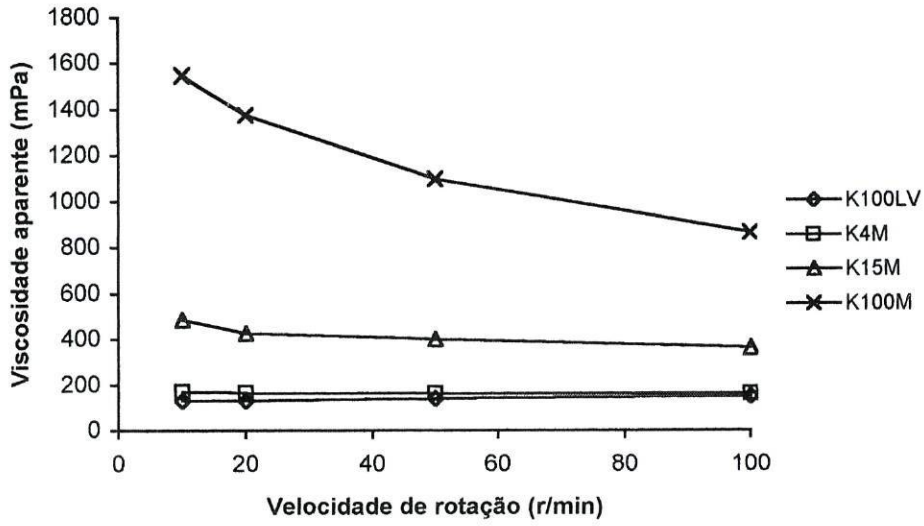

Fig. 5.10 - Viscosidade aparente dos geles de HPMC em água destilada.

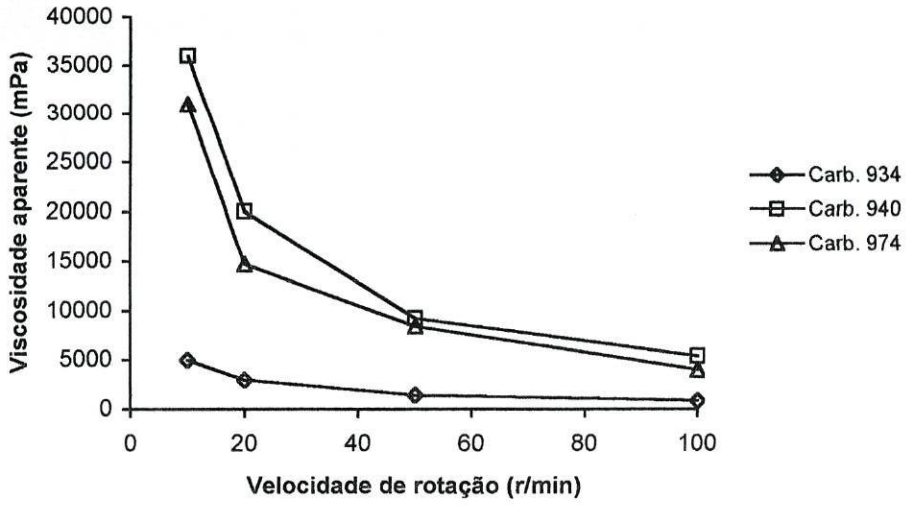

Fig. 5.11 - Viscosidade aparente dos geles de Carbopol em água destilada.

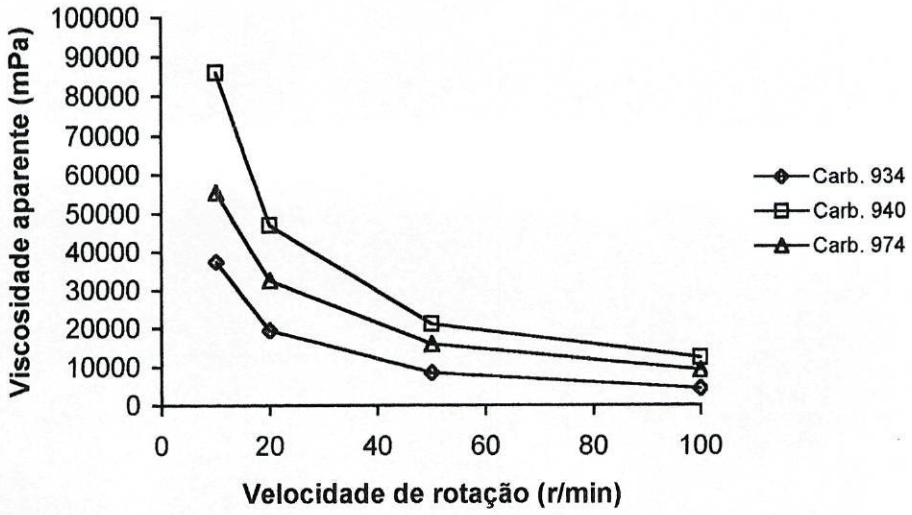

Fig. 5.12 - Viscosidade aparente dos geles de Carbopol em tampão pH 7,4.

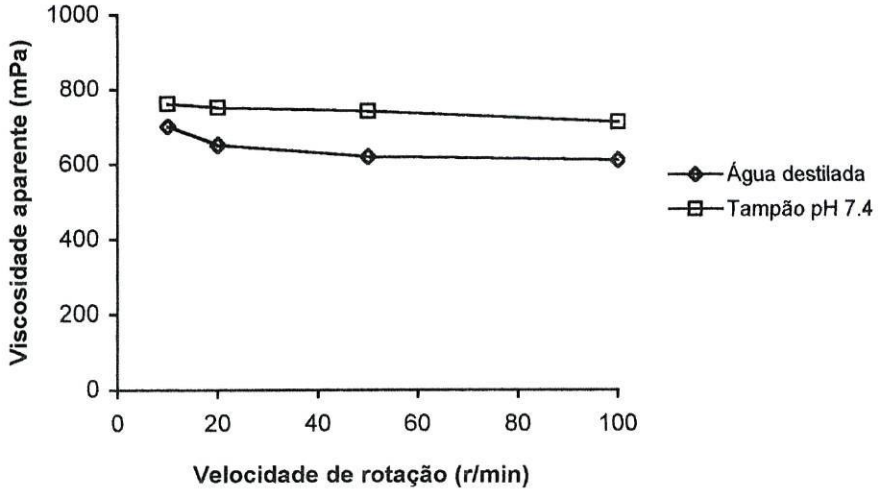

Fig. 5.13 - Viscosidade aparente dos geles de alginato de sódio em água e em tampão pH 7,4.

5.3.4.Erosão

Os resultados dos ensaios de erosão dos diversos polímeros, ao fim de 8 horas de ensaio e sob uma agitação de 100 r/min, estão representados na Fig. 5.14. Como se pode verificar, o derivado celulósico de mais baixa viscosidade (HPMC K100LV) apresenta uma percentagem de erosão muito superior à dos polímeros de maior viscosidade pertencentes ao mesmo grupo. A HPMC K100M apresenta uma percentagem de erosão ligeiramente inferior à HPMC K15M, o mesmo sucedendo com esta, relativamente à HPMC K4M.

O Carbopol 974 apresentou uma percentagem de erosão superior à do Carbopol 934 e do Carbopol 940, sendo este último o carbómero que apresentou valores mais baixos (inferiores a 20%) ao fim de 8 horas.

De todos os polímeros hidrófilos estudados, o alginato de sódio foi o que apresentou uma percentagem de erosão mais elevada (quase 100%), ao fim de 8 horas de ensaio.

No gráfico da Fig. 5.15 estão representados os perfis de erosão dos polímeros que sofrem maior e menor erosão, alginato de sódio e HPMC K100M, respectivamente. Como se pode verificar no caso dos comprimidos de alginato de sódio, a erosão ao fim de apenas 240 minutos de ensaio foi aproximadamente 100%, não restando qualquer vestígio de polímero no final do ensaio.

No caso dos comprimidos de HPMC K100M a erosão é muito baixa (inferior a 10%), mantendo-se praticamente sem alteração ao longo dos 480 minutos de ensaio.

Procedeu-se apenas ao estudo da erosão ao longo do tempo, de comprimidos de HPMC K100M e de alginato de sódio, pois foram estes dois tipos de polímeros estudados que apresentaram, respectivamente, o mínimo e o máximo de erosão ao fim de 8 horas.

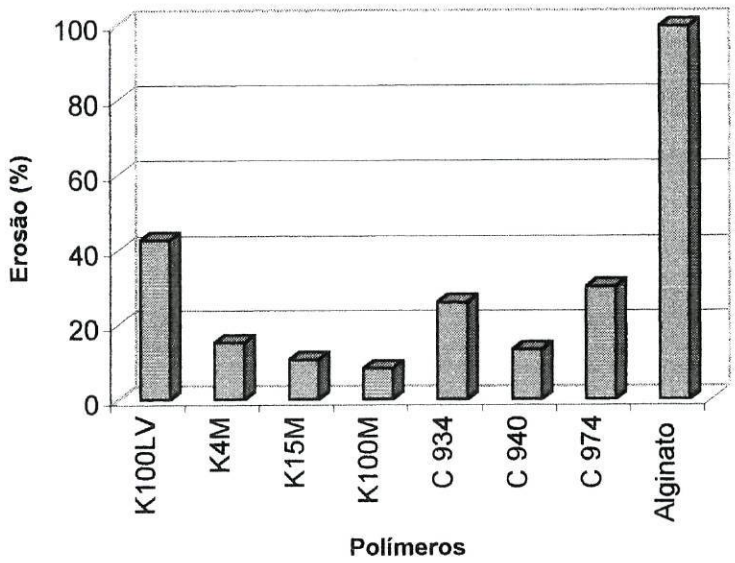

Fig. 5.14 - Erosão dos polímeros hidrófilos comprimidos, ao fim de 8 horas.

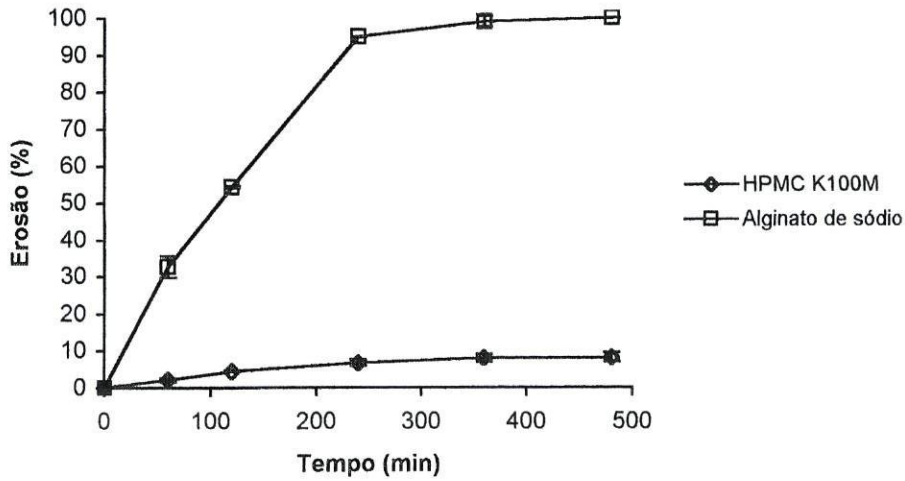

Fig. 5.15 - Perfil de erosão de comprimidos de HPMC K100M e de alginato de sódio.

5.3.5.Verificação dos comprimidos

5.3.5.1.Uniformidade de massa

Os resultados relativos à avaliação da uniformidade de massa dos comprimidos correspondentes às diferentes formulações encontram-se representados nas Tabelas V.10, V.11, V.12 e V.13. Os resultados correspondem à média de 20 determinações e os limites máximo e mínimo correspondem, respectivamente, a valores 5% acima ou abaixo do valor médio.

Tabela V.10 – Uniformidade de massa dos comprimidos de HPMC K100M.

Fórmula	Média (mg)	Limite máx.	Limite mín.	D. padrão	CV (%)
F9	452,1	472,7	427,7	14,8	3,3
F8	354,7	372,4	337,0	15,4	4,3
F7	364,5	382,7	346,3	13,0	3,6
F6	347,3	364,7	329,9	12,5	3,6
F5	339,8	356,8	322,8	11,9	3,5
F4	330,7	347,2	314,2	13,2	4,0
F3	342,4	359,5	325,3	10,5	3,1
F2	319,8	335,8	303,8	13,0	4,1
F1	320,0	336,0	304,0	15,0	4,7

Tabela V.11 – Uniformidade de massa dos comprimidos constituídos por diferentes tipos de HPMC.

Fórmula	Média (mg)	Limite máx.	Limite mín.	D. padrão	CV (%)
H1	470,5	494,0	447,0	10,1	2,1
H2	524,3	550,5	498,1	9,0	1,7
H3	493,0	517,6	468,4	17,5	3,5
H4	466,6	489,9	443,3	35,2	7,5
H5	459,6	482,6	436,6	12,7	2,8
H6	496,8	521,6	472,0	19,4	3,9
H7	459,0	481,9	436,0	13,4	2,9
H8	513,2	538,9	487,5	12,2	2,4
H9	500,6	525,9	475,6	15,9	3,2

Tabela V.12 – Uniformidade de massa dos comprimidos de Carbopol.

Fórmula	Média (mg)	Limite máx.	Limite mín.	D. padrão	CV (%)
C1	498,6	523,5	473,7	11,3	2,3
C2	529,8	556,3	503,3	9,8	1,8
C3	488,3	512,7	463,9	13,4	2,7
C4	505,1	530,3	479,8	6,8	1,3
C5	532,4	559,0	505,7	33,5	6,3
C6	486,0	510,3	461,7	13,5	2,8
C7	513,7	539,4	488,0	40,1	7,8

Tabela V.13 – Uniformidade de massa dos comprimidos de alginato de sódio.

Fórmula	Média (mg)	Limite máx.	Limite mín.	D. padrão	CV (%)
A1	456,8	480,2	434,0	26,6	5,8
A2	446,3	468,6	424,0	21,4	4,9
A3	517,9	543,8	492,0	9,2	1,8

A análise dos resultados da avaliação da uniformidade de massa dos diversos comprimidos matriciais demonstrou que nenhum dos lotes ultrapassou os limites estipulados pela Farmacopeia Portuguesa VII.

5.3.5.2.Dureza

Nas Tabelas V.14, V.15, V.16 e V.17 estão representados os resultados dos ensaios de dureza dos vários lotes de comprimidos. Cada resultado corresponde à média de 10 determinações.

Tabela V.14 – Dureza dos comprimidos de HPMC K100M.

Fórmula	Média (Kp)	Desvio padrão
F9	6,6	1,8
F8	7,6	2,8
F7	7,3	1,4
F6	7,0	2,2
F5	4,5	0,5
F4	5,8	1,3
F3	7,1	1,0
F2	7,9	1,6
F1	5,0	1,0

Tabela V.15 – Dureza dos comprimidos constituídos por diferentes tipos de HPMC.

Fórmula	Média (Kp)	Desvio padrão
H1	9,7	1,6
H2	8,8	1,6
H3	6,9	2,1
H4	8,6	3,9
H5	6,2	1,1
H6	5,7	0,9
H7	5,8	1,4
H8	6,0	1,2
H9	5,5	1,6

Tabela V.16 - Dureza dos comprimidos de Carbopol.

Fórmula	Média (Kp)	Desvio padrão
C1	13,8	1,3
C2	11,4	3,2
C3	7,5	1,0
C4	10,3	0,7
C5	8,0	1,0
C6	8,5	1,2
C7	8,5	3,1

Tabela V.17 - Dureza dos comprimidos de alginato de sódio.

Fórmula	Média (Kp)	Desvio padrão
A1	7,7	2,1
A2	9,4	1,2
A3	11,3	1,4

Os resultados dos ensaios de dureza e de friabilidade dos vários lotes demonstraram que os comprimidos correspondentes às diversas formulações apresentaram uma resistência adequada para poderem ser utilizados nos ensaios a realizar posteriormente.

5.3.5.3.Influência da razão fármaco/HPMC K100M

Os resultados representados na Tabela V.18 e o gráfico da Fig. 5.16 correspondem à quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir dos vários lotes de comprimidos contendo diferentes proporções de fármaco e de HPMC K100M.

Na Tabela V.19 e na Fig. 5.17 estão representados os resultados do estudo da influência da dose de fármaco na libertação.

Tabela V.18 – Influência da razão fármaco/HPMC K100M na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	F0	dp	F1	dp	F2	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	14,7	3,0	87,2	1,7	46,0	7,5
60	23,3	4,7	94,7	1,0	56,3	2,4
120	34,3	4,7	93,0	0,2	63,1	0,6
180	41,9	4,7	93,7	1,2	69,6	2,7
240	50,7	4,3	92,6	1,5	74,0	1,2
300	57,7	3,9	-	-	75,8	0,9
360	62,9	3,9	-	-	77,7	0,8
420	66,7	3,8	-	-	77,9	1,1
480	70,3	4,0	-	-	78,7	1,8
Tempo (min)	F3	dp	F4	dp	F5	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	39,9	0,1	14,1	3,9	5,0	0,6
60	43,4	4,3	18,0	2,4	7,6	0,6
120	48,0	3,5	21,4	2,0	11,3	0,8
180	50,8	4,2	25,0	1,9	14,2	0,9
240	54,6	3,7	28,2	1,9	16,4	1,0
300	56,8	2,8	31,1	2,2	18,6	1,0
360	58,1	3,4	34,0	2,5	21,2	1,4
420	60,7	4,0	37,0	3,2	23,8	1,7
480	64,0	3,9	39,3	3,2	24,7	1,2
Tempo (min)	F6	dp	F7	dp	F8	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,1	0	4,1	0,3	2,5	0,8
60	6,7	0,5	7,4	1,1	5,7	0,3
120	9,5	0,7	11,4	1,7	9,7	1,7
180	11,4	1,6	15,0	1,8	13,8	2,4
240	14,1	0,8	18,8	0,9	16,6	2,7
300	15,8	0,3	20,5	1,6	18,4	2,8
360	18,3	1,9	22,1	2,5	20,0	2,8
420	20,8	0,1	24,2	3,4	22,5	3,3
480	22,9	0,9	27,5	3,9	24,9	3,9

Tabela V.19 – Influência da dose de fármaco na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	F6	dp	F9	dp
0	0	0	0	0
30	5,1	0	13,5	0,6
60	6,7	0,5	16,3	1,1
120	9,5	0,7	19,2	0,4
180	11,4	1,6	22,4	1,1
240	14,1	0,8	25,5	1,1
300	15,8	0,3	27,1	0,9
360	18,3	1,9	28,1	1,0
420	20,8	0,1	30,4	1,1
480	22,9	0,9	32,1	2,0

Como se pode verificar, pela análise da Fig. 5.16, as formulações contendo proporções fármaco/HPMCK100M inferiores a 83.7/16.3 apresentaram um considerável efeito retardante. No entanto, os lotes contendo razões fármaco/HPMCK100M de 87.5/12.5 (F2) e 93.7/6.3 (F1) apresentaram um aumento na velocidade de libertação do naproxeno comparativamente com os comprimidos isentos de agente modulador (F0). Nos primeiros 240 minutos de ensaio os comprimidos correspondentes à formulação F3 (81.3/18.7) também apresentaram maior libertação do naproxeno do que a formulação F0. Os comprimidos contendo 93,7% de fármaco e apenas 6,3% de HPMC K100M (F1) desagregaram completamente nos primeiros 60 minutos de ensaio o que significa que a quantidade de polímero não era suficiente para formar uma matriz uniforme e coesa.

As formulações F5 (62.5/37.5), F6 (50.0/50.0), F7 (37.5/62.5) e F8 (25.0/75.0) apresentaram perfis de libertação praticamente sobreponíveis. Os valores dos factores de semelhança (Eq. 1.14, Capítulo I) correspondentes à comparação do perfil de dissolução da formulação contendo a mesma proporção de fármaco e de HPMC K100M (F6) com os perfis das formulações F5, F7 e F8 são 81,5; 72,0 e 82,6, respectivamente. Dado que os valores de f_2 são superiores a 50, pode-se concluir que os perfis comparados são semelhantes.

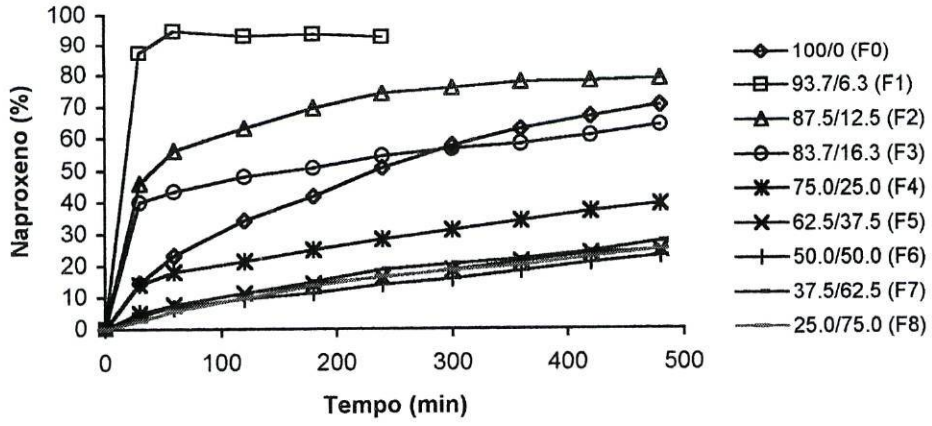

Fig. 5.16 - Influência da razão fármaco/HPMC K100M na libertação do naproxeno.

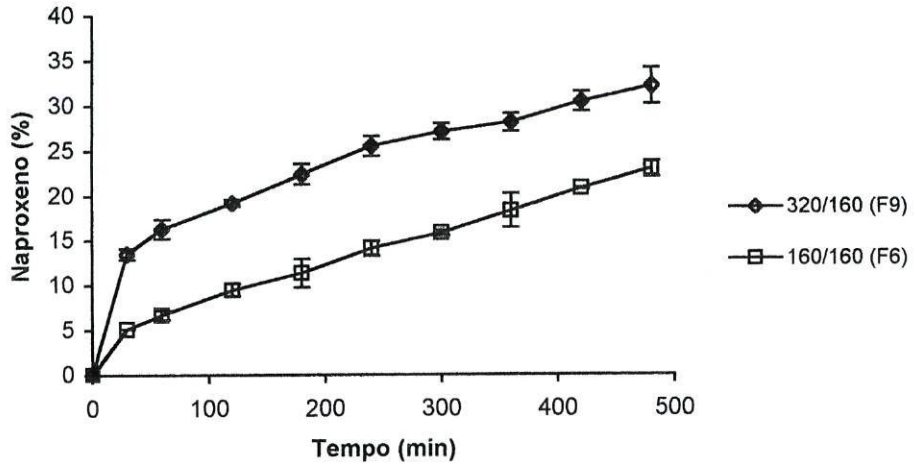

Fig. 5.17 - Influência do teor de fármaco na libertação do naproxeno.

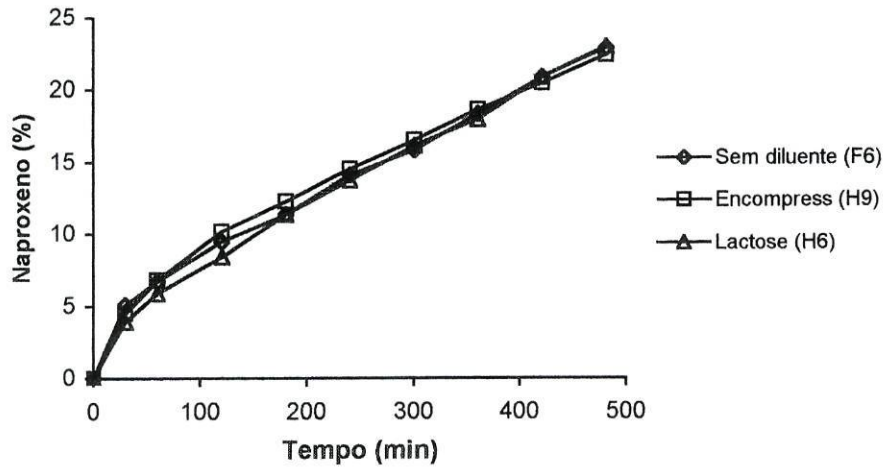

Fig. 5.18 - Influência da adição de diluentes na libertação do naproxeno.

A análise da Fig. 5.17 permite verificar que, ao fim de 8 horas de ensaio, a quantidade acumulada de naproxeno libertado aumenta cerca de 10% quando se duplica a dose do fármaco e se mantém constante a concentração de HPMC K100M na formulação.

5.3.5.4.Influência da adição de diluentes

A adição de vários diluentes aos sistemas constituídos por matrizes poliméricas pode afectar o intumescimento e a erosão da matriz e/ou a solubilidade dos fármacos, permitindo a modulação das cinéticas de libertação. Por exemplo, a adição de um diluente solúvel como a lactose pode promover a erosão de matrizes constituídas por HPMC (Gao, 1996). Além disso, a presença de substâncias ionizáveis, muito hidrossolúveis podem hidratar mais rapidamente, reduzindo a velocidade de hidratação do polímero e do fármaco (Durig, 2002).

Procedeu-se ao estudo da influência da presença de um diluente solúvel (lactose) e de um diluente insolúvel (fosfato de cálcio dibásico ou *Encompress*) na cinética de libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC K100M. Os resultados dos ensaios de dissolução estão representados na Tabela V.20.

Como se pode verificar pela análise dos resultados da Tabela V.20 e do gráfico da Fig. 5.18, a adição quer de lactose quer de fosfato de cálcio dibásico à matriz de HPMC K100M (na proporção de 1:1) não provocou qualquer efeito na libertação do naproxeno. Pelo cálculo dos factores de semelhança para comparação do perfil de dissolução da formulação isenta de diluente (F6) com os perfis das formulações contendo *Encompress* (H9) ou lactose (H6) obtiveram-se os valores 97,1 e 96,2, respectivamente. Estes resultados demonstram que os perfis de dissolução comparados são similares.

Tabela V.20 - Influência da adição de diluentes na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	F6	dp	H9	dp	H6	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,1	0	4,4	0,3	3,9	0,5
60	6,7	0,5	6,7	0,4	5,9	0,6
120	9,5	0,7	10,2	0,3	8,4	0,0
180	11,4	1,6	12,6	0,4	11,4	1,5
240	14,1	0,8	15,0	0,9	13,7	1,5
300	15,8	0,3	16,9	0,9	16,1	0,9
360	18,3	1,9	18,8	1,1	17,9	1,3
420	20,8	0,1	20,7	0,8	20,8	2,5
480	22,9	0,9	22,3	0,2	22,9	2,2

Embora, como mostra a Fig. 5.19, a mistura de lactose com naproxeno faça aumentar a dissolução deste último, a adição de igual quantidade de HPMC K100M à mistura anterior parece anular o efeito promotor da dissolução do fármaco apresentado pelo diluente hidrossolúvel. Todavia, os estudos de erosão dos comprimidos constituídos por misturas de HPMC K100M com lactose na proporção de 1:1 (Fig. 5.20) não apresentaram diferenças significativas (para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade) relativamente aos resultados dos ensaios efectuados com comprimidos contendo apenas HPMC K100M. Como se pode verificar no gráfico da Fig. 5.21, os perfis de absorção de água dos comprimidos só de HPMC K100M e dos comprimidos contendo a igual percentagem deste polímero e de lactose são praticamente sobreponíveis. Todavia, os estudos de viscosidade das dispersões a 2% (m/m) de misturas de HPMC K100M e de lactose (1:1) apresentaram valores superiores aos correspondentes às dispersões simples do mesmo polímero (Fig. 5.22). Neste caso, a absorção de água pela lactose faz diminuir a quantidade de água disponível para o HPMC K100M, o qual origina geles mais viscosos.

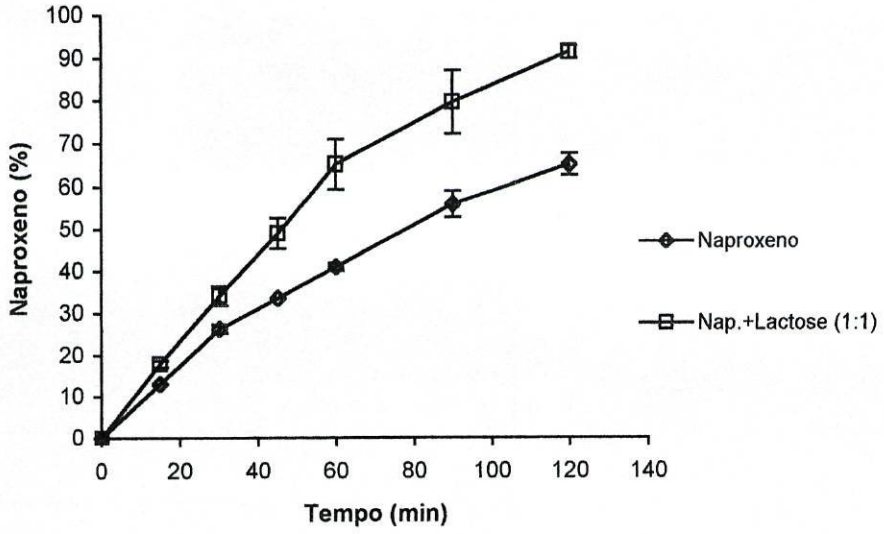

Fig. 5.19 - Influência da lactose na quantidade acumulada de naproxeno dissolvido.

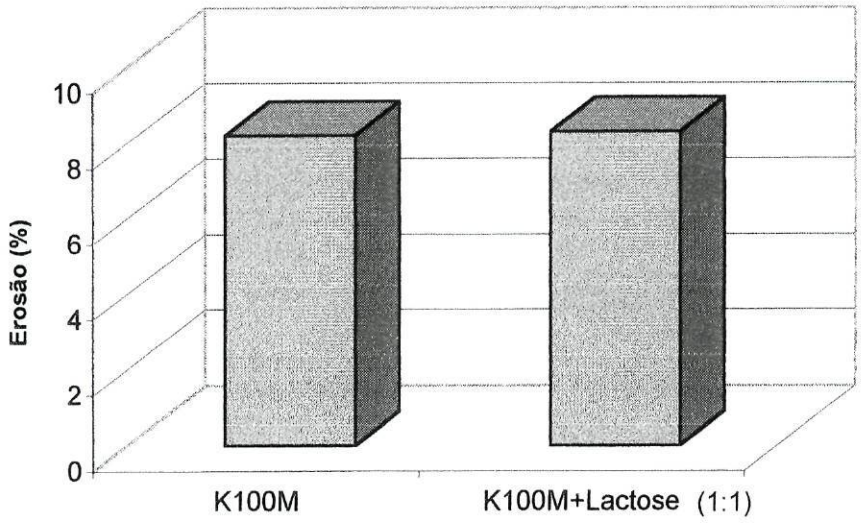

Fig. 5.20 - Influência da lactose na erosão dos comprimidos de HPMC K100M.

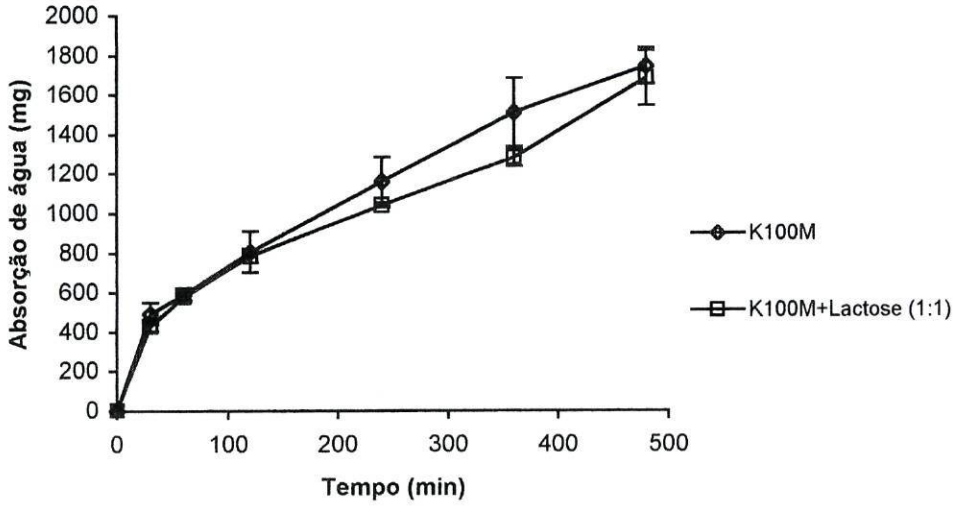

Fig. 5.21 - Influência da lactose na absorção de água dos comprimidos de HPMC K100M.

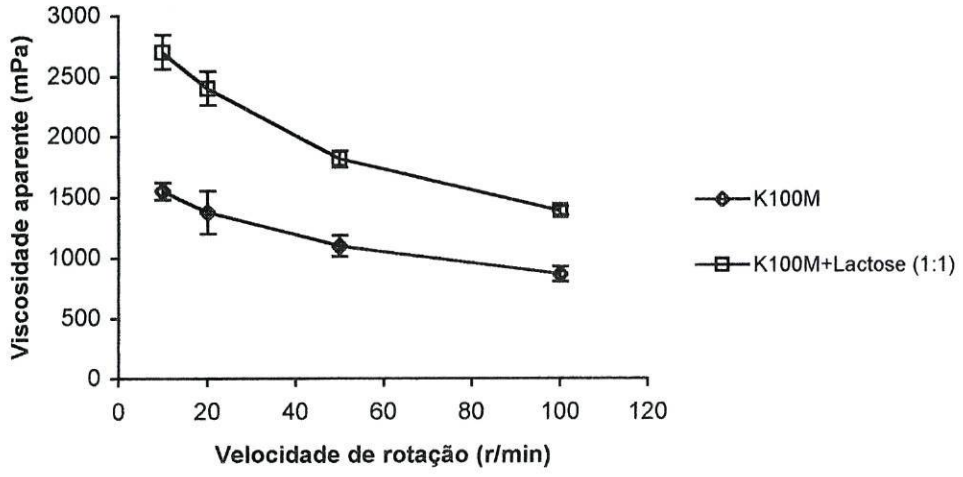

Fig. 5.22 - Influência da lactose na viscosidade dos geles de HPMC K100M.

5.3.5.5.Influência do tipo de polímero

Procedeu-se ao estudo comparativo das características de libertação do naproxeno a partir das diversas matrizes de HPMC, dos vários tipos de carbómeros e de alginato de sódio.

Os resultados da Tabela V.21 e o gráfico da Fig. 5.23 correspondem ao estudo da influência de diversos tipos de HPMC na libertação do naproxeno.

Tabela V.21 – Influência do tipo de HPMC na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

T (min)	H6	dp	H5	dp	H2	dp	H1	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	3,9	0,5	4,5	1,1	8,2	2,4	10,6	1,1
60	5,9	0,6	6,8	1,1	10,2	2,2	14,0	1,8
120	8,4	0,0	10,5	1,3	14,4	2,7	19,1	2,4
180	11,4	1,5	13,2	1,7	17,5	2,4	23,0	2,8
240	13,7	1,5	15,6	1,9	19,9	2,9	26,9	3,1
300	16,1	0,9	17,3	1,6	22,4	2,5	31,6	3,2
360	17,9	1,3	19,4	1,6	24,2	2,4	34,6	4,9
420	20,8	2,5	21,7	1,3	26,4	2,2	38,4	4,8
480	22,9	2,2	24,2	1,5	28,9	3,8	41,4	5,9

Como se pode verificar pela análise da Fig. 5.23, a HPMC de mais baixa viscosidade (HPMC K100LV) é a que origina maiores valores de cedência do fármaco enquanto os outros tipos de derivados da celulose originam perfis de dissolução aproximados. No decurso do ensaio de dissolução verificou-se que os comprimidos contendo HPMC K100LV (Fórmula H1) apresentavam uma menor espessura de gele devido ao facto de esta matriz se dissolver mais rapidamente.

Os valores dos factores de semelhança (f_2) entre o perfil de dissolução dos comprimidos de HPMC K100M (H6) e os perfis de dissolução dos comprimidos de HPMC K15M (H5), HPMC K4M (H2) e HPMC K100LV (H1) são, respectivamente, 87,8; 65,9 e 43,0. Estes resultados demonstram que apenas existem semelhanças entre o perfil de dissolução da fórmula H6 e os perfis das fórmulas H5 e H2.

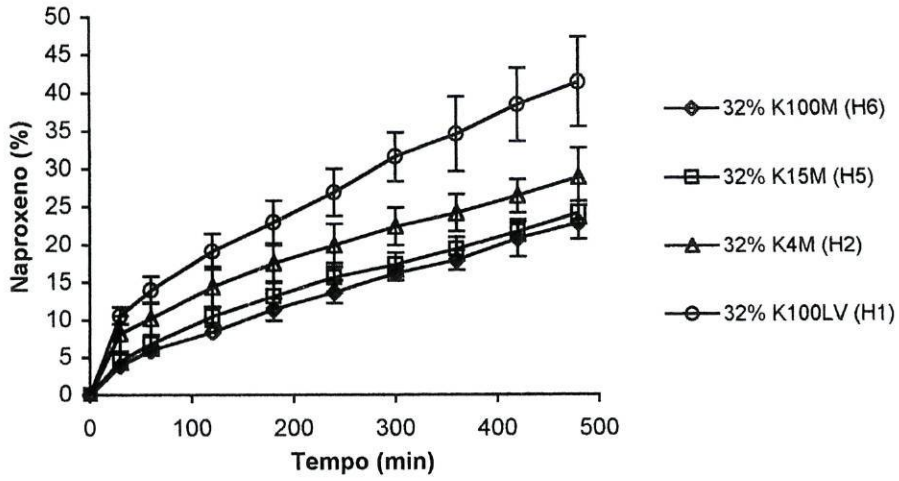

Fig. 5.23 - Influência do tipo de HPMC na libertação do naproxeno.

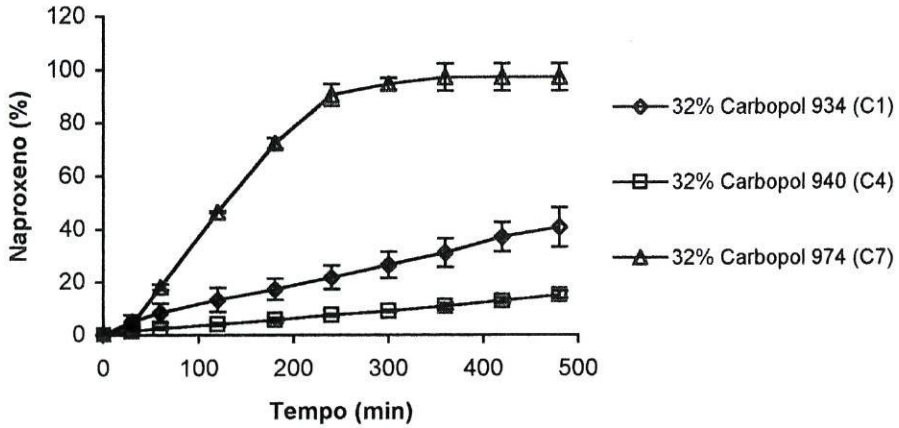

Fig. 5.24 - Influência do tipo de Carbopol na libertação do naproxeno.

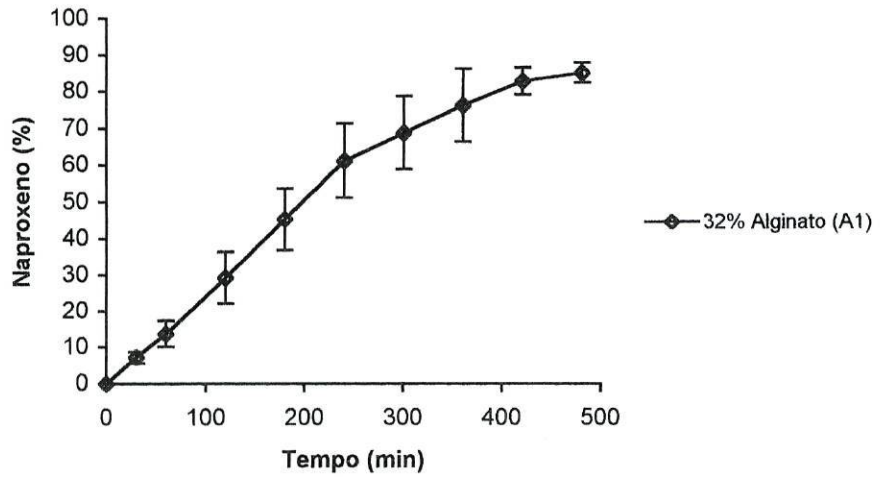

Fig. 5.25 - Influência do alginato de sódio na libertação do naproxeno.

Na Tabela V.22 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução relativos ao gráfico da Fig. 5.24 e que correspondem ao estudo do efeito de diferentes tipos de carbómeros na libertação do naproxeno.

Tabela V.22 – Influência do tipo de carbómero na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	C1	dp	C4	dp	C7	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,1	2,4	1,5	0,1	3,9	0,6
60	8,3	3,6	2,5	0,5	18,3	1,0
120	13,4	4,6	4,1	0,7	46,5	0,3
180	17,5	4,1	5,7	0,9	72,5	2,1
240	22,0	4,5	7,5	0,5	90,6	4,1
300	26,6	4,9	9,0	0,4	94,6	2,3
360	31,2	5,3	10,8	1,1	97,0	5,0
420	37,1	5,5	13,0	1,2	97,1	5,1
480	40,7	7,5	15,2	1,3	97,1	5,1

Como se pode verificar, os comprimidos constituídos por Carbopol 974 (C7) são os que apresentam uma libertação mais rápida, sendo libertados cerca de 90% de fármaco ao fim de apenas 240 minutos de ensaio. No entanto, os comprimidos contendo Carbopol 934 (C1) e Carbopol 940 (C4) libertaram, respectivamente, apenas 40,7% e 15,2% de naproxeno ao fim de 480 minutos de ensaio.

Na Tabela V.23 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução relativos ao gráfico da Fig. 5.25 e que correspondem ao estudo do efeito do alginato de sódio na libertação do naproxeno. Como se pode verificar, ao fim de 480 minutos foram libertados 85,1% de naproxeno.

Tabela V.23 - Influência do alginato de sódio na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	A1	dp
0	0	0
30	7,2	1,6
60	13,8	3,6
120	29,3	7,1
180	45,4	8,5
240	61,4	10,0
300	68,9	9,9
360	76,4	9,8
420	82,8	3,7
480	85,1	2,7

5.3.5.6.Influência da razão polímero/lactose

Nas Tabelas V.24 e V.25 e nas Fig. 5.26 e 5.27 estão representados, respectivamente, os resultados dos ensaios correspondentes ao estudo da influência da razão HPMC K4M/lactose e HPMC K100M/lactose na libertação do naproxeno.

Tabela V.24 – Influência da razão HPMC K4M/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	H2	dp	H3	dp	H4	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	8,2	2,4	22,5	3,3	70,0	0,2
60	10,2	2,2	33,0	1,3	90,0	0,2
120	14,4	2,7	43,8	2,8	95,5	0,2
180	17,5	2,4	50,4	3,5	95,5	0,2
240	19,9	2,9	57,1	2,9	-	-
300	22,4	2,5	67,8	5,5	-	-
360	24,2	2,4	79,7	9,6	-	-
420	26,4	2,2	82,8	6,3	-	-
480	28,9	3,8	84,9	3,3	-	-

Tabela V.25 – Influência da razão HPMC K100M/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	H6	dp	H7	dp	H8	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	3,9	0,5	12,1	0,6	31,4	5,8
60	5,9	0,6	14,5	0,5	36,0	5,6
120	8,4	0,0	20,3	0,5	45,5	6,2
180	11,4	1,5	26,3	3,4	50,7	3,0
240	13,7	1,5	30,9	1,0	57,3	3,1
300	16,1	0,9	34,3	1,8	63,2	4,1
360	17,9	1,3	36,5	1,9	68,7	6,3
420	20,8	2,5	42,1	3,8	71,3	4,7
480	22,9	2,2	43,8	1,0	76,3	4,5

A Fig. 5.26 representa graficamente a percentagem acumulada de naproxeno libertado, em função do tempo, correspondente às formulações contendo diferentes proporções de HPMC K4M e de lactose (formulações H2, H3 e H4). Para uma proporção HPMC K4M/ lactose de 1:1, a libertação do naproxeno é muito baixa, não ultrapassando os 40% ao fim de 8 horas. A utilização de 16% de polímero e de 48% de diluente solúvel permite obter uma libertação de quase 90% de fármaco ao fim de 8 horas. Para concentrações de 8% de HPMC K4M e 56% de lactose não há formação de uma matriz coesa, ocorrendo indução da libertação do fármaco em vez de retardamento. Neste caso, verifica-se que praticamente todo o naproxeno é libertado nos primeiros minutos de ensaio.

A Fig. 5.27 representa a influência da razão HPMC K100M/lactose na taxa de libertação do naproxeno a partir das formulações H6, H7 e H8. Como se pode verificar, a quantidade de naproxeno libertado é tanto menor quanto maior for a concentração de polímero e menor for a quantidade de lactose presente na formulação. À medida que a concentração de HPMC aumenta na matriz do comprimido, a camada gelatinosa resultante torna-se mais forte e mais resistente à erosão e/ou à difusão do fármaco. Neste caso, só com uma percentagem de 8% de HPMC K100M é que se consegue obter uma concentração razoável de fármaco libertado após as 8 horas de ensaio (cerca de 80%).

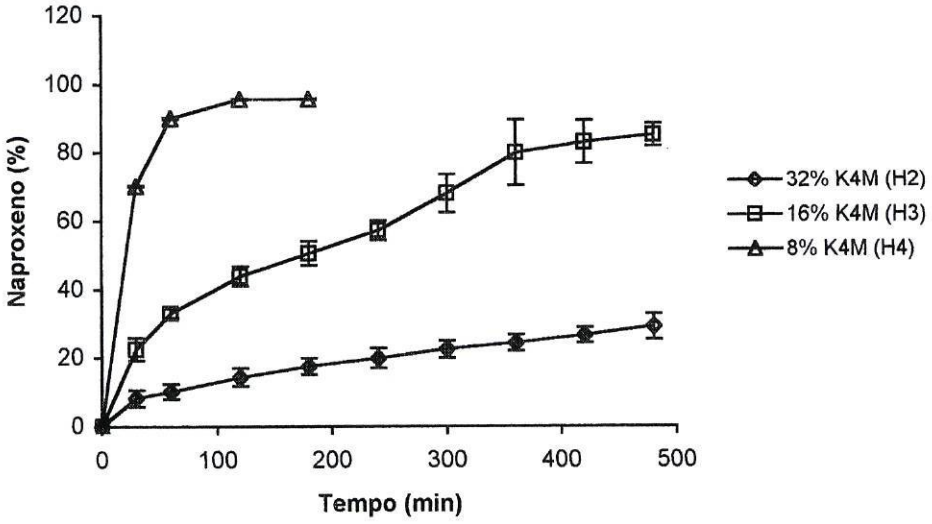

Fig. 5.26 - Influência da razão HPMC K4M/lactose na libertação do naproxeno.

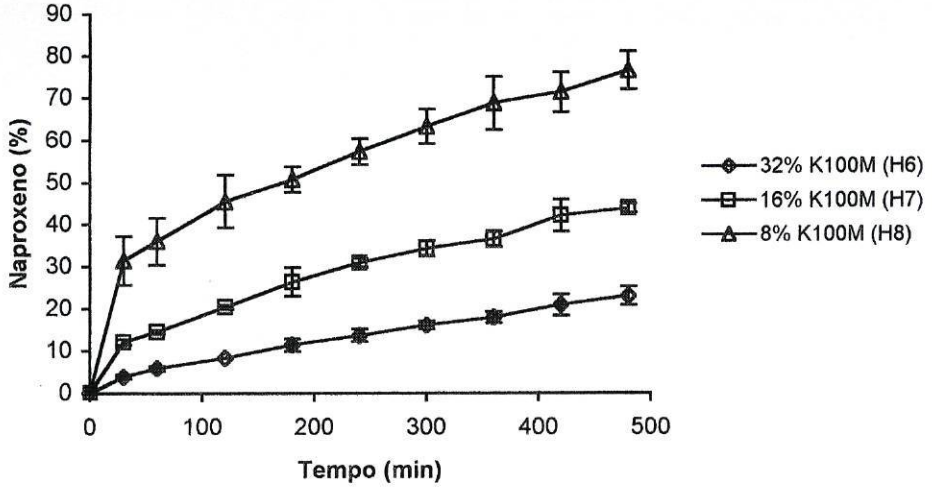

Fig. 5.27 - Influência da razão HPMC K100M/lactose na libertação do naproxeno.

Nas Tabelas V.26 e V.27 e nas Fig. 5.28 e 5.29 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução correspondentes ao estudo da influência da razão Carbopol 934/lactose e Carbopol 940/lactose, respectivamente.

Tabela V.26 – Influência da razão Carbopol 934/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	C1	dp	C2	dp	C3	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,1	2,4	2,4	0,4	9,2	0,3
60	8,3	3,6	5,6	0,9	26,9	0,8
120	13,4	4,6	10,5	1,1	64,6	1,3
180	17,5	4,1	19,0	1,1	94,5	4,4
240	22,0	4,5	28,3	1,6	93,5	3,1
300	26,6	4,9	34,1	2,0	-	-
360	31,2	5,3	44,6	2,3	-	-
420	37,1	5,5	51,9	2,0	-	-
480	40,7	7,5	56,4	0,3	-	-

Tabela V.27 – Influência da razão Carbopol 940/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	C4	dp	C5	dp	C6	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	1,5	0,1	1,7	0,3	1,1	0,3
60	2,5	0,5	3,3	0,3	3,0	0,6
120	4,1	0,7	6,6	0,4	6,6	1,5
180	5,7	0,9	9,8	0,2	11,2	0,8
240	7,5	0,5	13,3	0,6	14,4	0,6
300	9,0	0,4	16,6	0,4	18,9	1,4
360	10,8	1,1	21,7	1,4	24,6	2,5
420	13,0	1,2	27,3	1,4	33,3	4,0
480	15,2	1,3	33,1	1,6	37,8	2,8

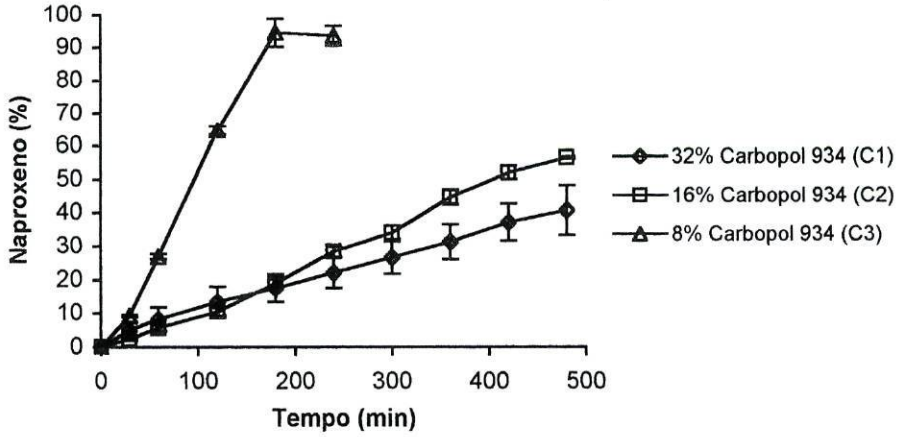

Fig. 5.28 - Influência da razão Carbopol 934/lactose na libertação do naproxeno.

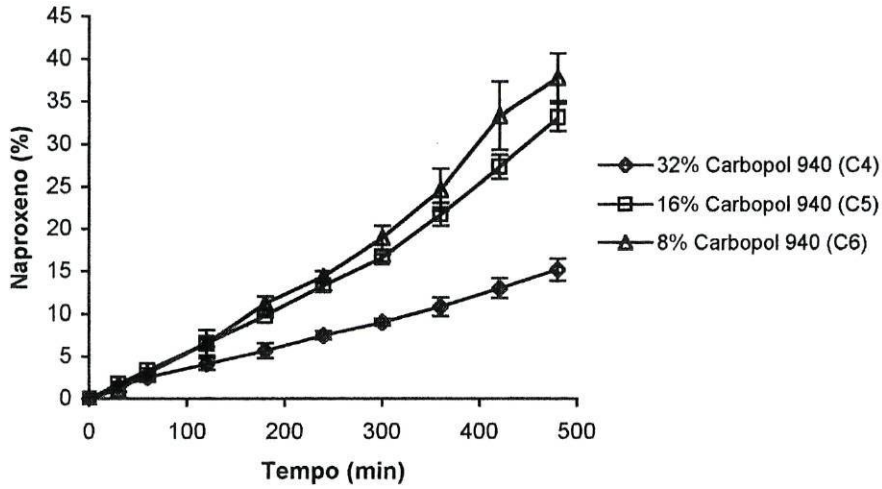

Fig. 5.29 - Influência da razão Carbopol 940/lactose na libertação do naproxeno.

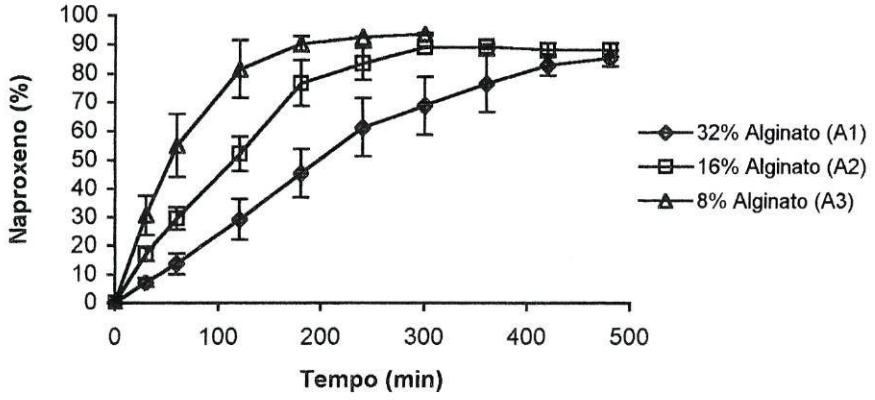

Fig. 5.30 - Influência da razão alginato de sódio/lactose na libertação do naproxeno.

Na Tabela V.28 e na Fig. 5.30 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução correspondentes ao estudo da influência da razão alginato de sódio/lactose na libertação do naproxeno.

Tabela V.28 – Influência da razão alginato de sódio/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	A1	dp	A2	dp	A3	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	7,2	1,6	17,2	2,3	30,7	6,9
60	13,8	3,6	29,6	3,9	55,0	11,0
120	29,3	7,1	52,2	6,0	81,5	10,1
180	45,4	8,5	76,6	8,0	90,3	2,6
240	61,4	10,0	83,4	5,5	92,5	0,2
300	68,9	9,9	89,0	1,3	93,5	0,4
360	76,4	9,8	89,2	0,9	-	-
420	82,8	3,7	88,0	2,5	-	-
480	85,1	2,7	88,0	2,5	-	-

A Fig. 5.28 permite verificar que, utilizando uma quantidade muito baixa de Carbopol 934 (Fórmula C3) relativamente ao teor de lactose, ocorre uma cedência quase instantânea da totalidade do fármaco nas primeiras horas de ensaio. No entanto, se aumentarmos a concentração de Carbopol 934 e diminuirmos o teor de lactose, verifica-se um retardamento acentuado da cedência do naproxeno ao longo das 8 horas de ensaio.

No caso do Carbopol 940 (Fig. 5.29), para concentrações de 16% e de 8% de polímero (Fórmulas C5 e C6, respectivamente), os perfis de libertação do naproxeno não apresentam diferenças consideráveis. Para concentrações mais elevadas de Carbopol 940 (Fórmula C4), os níveis de fármaco libertado são extremamente baixos (inferiores a 20% após 8 horas de ensaio).

A Fig. 5.30 demonstra que, no caso dos comprimidos de alginato de sódio, há um aumento proporcional da cedência de fármaco quando se diminui a razão polímero/lactose. Quando se utiliza uma concentração de 8% de polímero e de 56% de lactose (Fórmula A3), a libertação do naproxeno é praticamente total ao fim de 300

minutos de ensaio. Para concentrações superiores de alginato de sódio (Fórmulas A1 e A2) verifica-se uma libertação de naproxeno superior a 80% ao fim de 8 horas.

5.3.6.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de libertação relativos aos comprimidos contendo diferentes proporções fármaco/HPMCK100M estão representados na Tabela V.29.

Tabela V.29 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de HPMC K100M.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480}(%)
F0	68,4	236,8	46,8
F1	7,9	15,8	-
F2	15,8	42,1	67,8
F3	21,0	157,9	51,4
F4	184,2	-	27,1
F5	426,3	-	15,7
F6	426,3	-	13,6
F7	426,3	-	16,7
F8	426,3	-	14,9
F9	230,8	-	23,2

Devido à rápida libertação do naproxeno a partir da formulação F1 não foi possível calcular o valor da respectiva ED no tempo t_{480}.

As formulações contendo mais elevada razão fármaco/HPMC K100M (F2 e F3) apresentaram maior EDt_{480} que a formulação isenta de agente modulador (F0). Para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade as formulações F5, F6, F7 e F8 não apresentaram diferenças significativas, no que diz respeito aos valores da EDt_{480}.

A duplicação da dose de naproxeno, mantendo fixa a concentração de agente modulador, faz com que a EDt_{480} passe de 13,6% (F6) para 23,2% (F9) ao fim de 8 horas de ensaio.

Os resultados dos parâmetros de dissolução relativos aos comprimidos matriciais de diferentes tipos de HPMC, de Carbopol e de alginato de sódio estão representados, respectivamente, nas Tabelas V.30, V.31 e V.32.

Tabela V.30 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de HPMC K100M, HPMC K15M e HPMC K4M.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
H1	200,0	-	25,9
H2	333,2	-	18,4
H3	33,3	166,6	56,9
H4	8,3	20,8	90,0
H5	-	-	14,2
H6	-	-	12,6
H7	165,1	-	28,2
H8	26,1	173,8	54,3
H9	-	-	10,8

Para a maioria das formulações os valores de $t_{50\%}$ não são apresentados, pois, nestes casos, ao fim de 8 horas de ensaio a quantidade de fármaco libertado foi inferior a 50%.

De um modo geral, os comprimidos constituídos pelos vários tipos de HPMC, na concentração de 32%, apresentaram valores da eficácia de dissolução muito baixos. A aplicação do teste t para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade demonstrou que os valores da ED relativos aos comprimidos de HPMC K100LV (Fórmula H1) são significativamente diferentes dos valores da ED correspondentes às formulações contendo HPMC K15M e K100M (Fórmulas H5 e H6).

O valor da eficácia de dissolução mais elevado foi obtido com a formulação contendo apenas 8% de HPMC K4M e uma elevada percentagem de lactose (Fórmula H4). Os valores de ED das formulações H6 e H5 não apresentaram diferenças significativas (para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade).

Tabela V.31 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de Carbopol.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
C1	270,2	-	21,7
C2	216,2	400,0	27,2
C3	54,0	97,3	75,6
C4	-	-	7,2
C5	391,0	-	13,8
C6	356,3	-	15,8
C7	72,7	127,3	66,1

Os comprimidos constituídos por Carbopol 940 (Fórmulas C5 e C6) apresentaram valores de $t_{25\%}$ bastante elevados e valores de ED muito baixos (inferiores a 20%). Os comprimidos contendo 32% de Carbopol 974 (Fórmula C7) apresentaram uma ED muito superior à das formulações contendo a mesma percentagem dos outros carbómeros. Os valores da ED das formulações C1 e C2 não apresentaram diferenças significativas, o mesmo sucedendo no caso das formulações de C5 e C6, pois em ambos os casos os valores do t calculado foram inferiores a 2,776 (valor do t tabelado, para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade). De um modo geral, verifica-se uma diminuição do $t_{25\%}$ e um aumento da ED à medida que diminui a proporção carbómero/lactose.

Tabela V.32 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de alginato de sódio.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
A1	95,6	191,2	52,1
A2	43,4	113,0	62,4
A3	21,7	52,1	80,6

No caso dos comprimidos de alginato de sódio também se verifica uma diminuição do $t_{25\%}$ e do $t_{50\%}$ e um aumento da ED à medida que diminui a proporção alginato de sódio/lactose.

De todos os polímeros hidrófilos utilizados na concentração de 32%, o Carbopol 974 foi o que originou comprimidos com maior eficácia de dissolução.

A aplicação de modelos matemáticos de linearização dos perfis de libertação do naproxeno a partir dos vários lotes de comprimidos está representada nas Tabelas V.33, V.34, V.35 e V.36. Nas referidas Tabelas estão representados os coeficientes de determinação (R^2), as taxas de libertação (k) e os valores do expoente *n*, correspondentes aos modelos matemáticos aplicados.

Tabela V.33 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de HPMC K100M.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
F9	0,039	0,968	0,002	0,918	1,124	0,996	-	-	-
F8	0,047	0,966	0,004	0,794	1,335	0,997	0,68	0,378	0,991
F7	0,049	0,969	0,004	0,838	1,379	0,996	0,62	0,391	0,994
F6	0,039	0,998	0,003	0,944	1,074	0,980	0,68	0,341	0,989
F5	0,043	0,981	0,003	0,883	1,217	0,996	0.67	0,416	0,991
F4	0,054	0,988	0,002	0,938	1,512	0,994	0,40	3,414	0,987
F3	0,049	0,971	0,001	0,947	1,406	0,996	0,20	2,288	0,990
F2	0,146	0,934	0,002	0,901	2,847	0,974	-	-	-
F0	0,121	0,961	0,003	0,851	3,448	0,997	0,54	2,584	0,996

Os resultados relativos aos comprimidos contendo uma razão 93.7/6.3 de fármaco/HPMC K100M (Fórmula F1) não foram apresentados, pois a rápida libertação do naproxeno não permitiu dispor de dados suficientes para a aplicação dos diversos modelos matemáticos.

De um modo geral, os comprimidos apresentaram um mecanismo de libertação anómalo ou não "Fickiano", sugerindo que a cedência do naproxeno resulta da conjugação de dois mecanismos, a difusão e a erosão.

Tabela V.34 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de HPMCK100M, HPMC K15M e HPMC K4M.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
H1	0,067	0,993	0,003	0,929	1,884	0,993	0,53	1,488	0,994
H2	0,045	0,983	0,003	0,913	1,252	0,997	0,46	5,671	0,995
H3	0,139	0,972	0,003	0,899	3,915	0,985	0,49	5,974	0,985
H5	0,042	0,985	0,003	0,883	1,165	0,995	0,60	5,744	0,998
H6	0,041	0,996	0,004	0,915	1,148	0,986	0,56	1,750	0,996
H7	0,072	0,982	0,003	0,918	2,008	0,993	0,51	1,800	0,993
H8	0,098	0,980	0,002	0,936	2,769	0,997	0,35	8,714	0,990
H9	0,039	0,998	0,003	0,943	1,071	0,981	0,57	1,625	0,999

Os dados resultantes da aplicação de modelos matemáticos apresentados na Tabela V.34 sugerem que para a maioria das preparações contendo HPMC a difusão é o mecanismo predominante de libertação do naproxeno. Os resultados relativos à formulação H4 não foram apresentados devido à rápida libertação do naproxeno, não permitindo dispor de dados suficientes para a aplicação dos diversos modelos matemáticos.

Tabela V.35 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de Carbopol.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
C1	0,078	0,998	0,004	0,916	2,162	0,974	0,82	2,566	0,996
C2	0,126	0,995	0,006	0,881	3,454	0,960	0,85	1,592	0,948
C3	0,617	0,999	0,021	0,939	10,223	0,988	-	-	-
C4	0,029	0,996	0,005	0,926	0,809	0,957	0,95	4,155	0,995
C5	0,068	0,983	0,006	0,920	1,825	0,923	1,03	5,039	0,985
C6	0,081	0,981	0,007	0,883	2,189	0,920	0,64	5,938	0,917

Como se pode verificar pelos resultados da Tabela V.35, no caso dos comprimidos de Carbopol, os coeficientes de determinação mais elevados correspondem à aplicação do modelo de ordem zero, o que significa que a cedência do naproxeno ocorre predominantemente segundo uma cinética deste tipo. Além disso, os valores de *n* próximos da unidade relativos à aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas comprovam a predominância de uma cinética de ordem zero. A formulação C7 apresentou uma libertação bastante elevada ao fim de poucas horas, não tendo sido possível a aplicação de modelos matemáticos aos dados resultantes do escasso número de resultados obtidos.

Tabela V.36 - Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos comprimidos de alginato de sódio.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
A1	0,458	0,999	0,018	0,858	8,675	0,991	0,52	2,946	0,960
A2	0,239	0,991	0,008	0,902	5,481	0,985	0,52	3,902	0,986

Tanto no caso da formulação A1 como no caso da formulação A2 o coeficiente de determinação mais elevado corresponde ao modelo de ordem zero. De facto, nas primeiras horas de ensaio verifica-se uma certa linearidade nos perfis de libertação. A formulação A3 sofreu uma desagregação rápida, tendo sido libertada uma grande quantidade de fármaco nos primeiros minutos de ensaio, não sendo possível a aplicação dos modelos matemáticos de libertação.

5.4.Discussão

Os comprimidos de libertação prolongada constituídos por matrizes hidrófilas são sistemas dinâmicos que envolvem a hidratação do polímero, a formação da camada de gele, o intumescimento e, eventualmente, a dissolução do polímero. Simultaneamente outros excipientes ou fármacos solúveis podem também dissolver-se e difundir para o exterior enquanto os compostos insolúveis são libertados após erosão ou dissolução da matriz.

Neste trabalho, os comprimidos foram preparados por dupla compressão da mistura do naproxeno com vários tipos de polímeros hidrófilos, em diferentes concentrações. As formulações foram preparadas com uma tecnologia de fabrico adequada, de modo que as matrizes depois de hidratadas pudessem permanecer bastante tempo sem se desagregarem. No entanto, embora as matrizes hidrófilas devam manter a integridade durante o tempo de acção (cerca de 8 horas), de modo a permitirem o prolongamento da libertação dos fármacos, verifica-se que as suas dimensões se vão modificando ao longo do tempo, à medida que ocorre a gelificação.

Os estudos realizados demonstraram que a libertação "in vitro" do naproxeno a partir de comprimidos de matriz hidrófila depende de factores como o tipo de excipientes, o teor de substância activa, a razão fármaco/polímero e a razão polímero/lactose.

Apesar de os polímeros de HPMC produzirem sistemas de libertação prolongada independentes do pH, verificou-se que a cedência do fármaco depende da sua solubilidade no pH do meio de dissolução e depende também do grau de hidrofilia do polímero utilizado. Vários ensaios têm demonstrado que a libertação de fármacos hidrossolúveis a partir de HPMC de alta viscosidade segue principalmente um processo de difusão. No entanto, no caso dos compostos pouco hidrossolúveis, como é o caso do naproxeno, e/ou no caso da utilização de matrizes de baixa viscosidade, a dissolução do polímero parece ter um papel mais importante no controlo da libertação do fármaco.

A dose de fármaco também tem influência na libertação do naproxeno. Os comprimidos com o dobro da dose apresentam um aumento considerável da velocidade de libertação.

O efeito dos diluentes na libertação dos fármacos depende do tipo de substância activa e da concentração de polímero e de diluente no comprimido matricial. As

formulações de HPMC K100M sem diluente, com 32% de lactose e com 32% de fosfato de cálcio dibásico (*Encompress*) apresentaram perfis de dissolução perfeitamente sobreponíveis, o que significa que, na concentração utilizada, o tipo de diluente não tem qualquer influência na libertação do fármaco. Alguns autores consideram que em concentrações inferiores a 50%, a solubilidade dos diluentes praticamente não tem efeito na velocidade de libertação dos fármacos. Sako *et al.* (Sako, 2002) demonstraram que a incorporação de dois diluentes solúveis (lactose e PEG 6000) em matrizes de HPMC não provoca alteração significativa na libertação *in vitro* do acetaminofeno.

Os perfis de libertação dos comprimidos contendo 32% de hidroxipropilmetilceluloses de viscosidades mais elevadas não apresentaram diferenças consideráveis, ao passo que os comprimidos constituídos por matrizes de menor viscosidade (HPMC K100LV) apresentaram uma maior cedência do fármaco. Os resultados obtidos estão de acordo com os estudos realizados por diversos autores utilizando outros fármacos. Por exemplo, Bonferoni *et al.* (Bonferoni, 1992) verificaram que a viscosidade de polímeros de 3 categorias diferentes (Methocel K4M, K15M e K100M) não influenciava significativamente o perfil de libertação do sulfato de salbutamol. Ford *et al.* (Ford, 1985) examinaram 4 graus de viscosidade de HPMC e verificaram que o mais baixo grau de viscosidade originava a mais elevada velocidade de libertação do cloridrato de prometazina, enquanto que os outros 3 graus de viscosidade apresentavam um comportamento similar. Estes dados podem ser justificados com os resultados dos estudos de erosão realizados com os diferentes tipos de polímeros hidrófilos. Os comprimidos constituídos apenas por HPMC K100LV apresentaram uma percentagem de erosão muito superior à dos comprimidos constituídos pelos outros polímeros de maior viscosidade. A baixa viscosidade da barreira de gele do HPMC K100LV origina uma maior erosão e, por conseguinte, uma maior libertação do naproxeno ao fim de 8 horas.

Os comprimidos de Carbopol 934 e 940 (a 32%) apresentaram velocidades de libertação baixas ao longo das 8 horas de ensaio, ao contrário dos comprimidos de Carbopol 974 (na mesma concentração), os quais apresentaram níveis elevados de fármaco libertado ao fim de apenas 4 horas. Estes resultados podem estar relacionados com o facto de o Carbopol 974 apresentar uma menor viscosidade que os outros polímeros do mesmo grupo. Todavia, os estudos de Khan *et al.* (Khan, 1998) demonstraram que o Carbopol 974 promovia o prolongamento da libertação do ibuprofeno (AINE do mesmo grupo do naproxeno).

Os elevados valores de cedência do naproxeno apresentados pelos comprimidos de alginato de sódio devem-se, provavelmente, ao facto de este polímero apresentar baixa viscosidade, rápida erosão e elevada capacidade de absorção de água.

A velocidade de libertação do naproxeno pode ser modulada fazendo variar a razão polímero/lactose. De um modo geral, verifica-se um aumento significativo da velocidade de libertação do naproxeno à medida que diminui a razão polímero/lactose. No caso dos polímeros de menor viscosidade, uma baixa concentração de polímero relativamente ao teor de lactose provoca a libertação da totalidade de fármaco nas primeiras horas de ensaio. Ping Gao *et al.* (Ping Gao, 1996) verificaram que o mecanismo de libertação da lactose era semelhante ao do mesilato de adinazolam e que as velocidades de libertação do fármaco e da lactose eram, de um modo geral, mais rápidas do que a velocidade de dissolução da HPMC, com excepção da HPMC K100LV. Estes investigadores verificaram também que a velocidade de intumescimento da matriz era mais rápida que a sua velocidade de dissolução. A espessura da camada de gele e a sua velocidade de crescimento dependiam da viscosidade do polímero ou da razão HPMC/lactose.

De um modo geral, os modelos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas pareceram ser os mais adequados para descrever o mecanismo de libertação do naproxeno a partir de matrizes de HPMC. No entanto, no caso dos comprimidos de Carbopol e de alginato de sódio, a libertação do fármaco pareceu reger-se principalmente pelo modelo de ordem zero.

De um modo geral, verifica-se que os polímeros hidrófilos que apresentam maior capacidade de absorção de água apresentam menor viscosidade, sofrem maior erosão e originam maior libertação do naproxeno.

A influência da força de compressão na velocidade de libertação tem sido objecto de vários estudos. No entanto, embora este aspecto seja determinante no caso dos comprimidos convencionais, é relativamente pouco importante no caso das matrizes hidrófilas. Duru *et al* (Duru, 1984) demonstraram, por análise térmica e espectral, que a força de compressão não provocava modificações de estrutura susceptíveis de provocar variações na dissolução da teofilina anidra. Ford *et al.* (Ford, 1985) também demonstraram que a força de compressão não tinha grande influência na libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrófilas. Com base nestas considerações, neste trabalho não se procedeu ao estudo do efeito da força de compressão na libertação do naproxeno.

CAPÍTULO VI

CAPÍTULO VI – FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA: MATRIZES INERTES E LIPÍDICAS

6.1. Introdução

6.1.1. Matrizes inertes

Do ponto de vista galénico, uma matriz pode ser definida como um suporte constituído por um excipiente tolerado fisiologicamente destinado a comportar o fármaco. Um dos métodos galénicos utilizados para prolongar a acção das substâncias activas administradas por via oral consiste na compressão destas com um pó inerte, totalmente insolúvel nos sucos digestivos. As matrizes inertes (Fig. 6.1) são sistemas porosos cuja superfície aparente (interface sólido/meio de dissolução) não varia no decurso do processo de libertação. Neste caso, a substância activa fica dispersa num "esqueleto" poroso sólido, podendo a sua libertação processar-se em três etapas: penetração dos líquidos digestivos nos poros da matriz, dissolução do fármaco e difusão lenta deste nos canalículos (Salomon, 1980). O passo limitante da velocidade de libertação dos fármacos a partir deste tipo de sistemas é a penetração do líquido de dissolução na matriz, a não ser que sejam adicionados agentes molhantes que promovam a permeação da água. Dado que o primeiro passo para a dissolução do fármaco está relacionado com a penetração do meio de dissolução na matriz, a porosidade dos comprimidos constitui um factor muito importante a ter em consideração.

A libertação dos fármacos a partir de matrizes inertes é um processo complicado, influenciado por factores tais como: o volume real dos poros disponíveis para a difusão do fármaco, o tamanho e a tortuosidade dos capilares.

Uma das principais vantagens tecnológicas das matrizes inertes reside no facto de o mecanismo de libertação ser independente das condições exteriores.

De um modo geral, a libertação dos fármacos a partir deste tipo de matrizes segue o modelo de Higuchi, mas existe também a possibilidade de se obterem cinéticas de ordem zero.

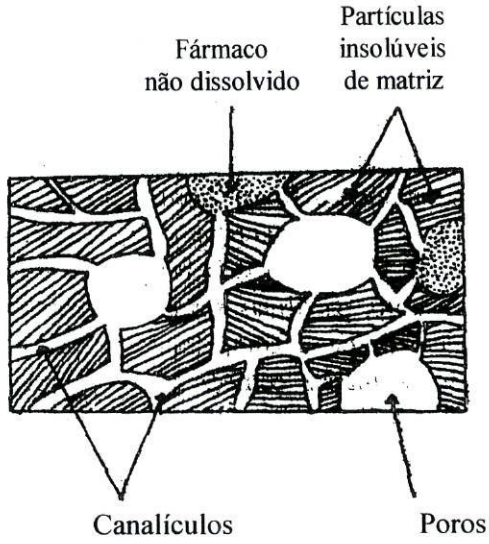

Fig. 6. 1 – Esquema de uma matriz inerte.

Pode considerar-se que uma matriz inerte é um sistema de pequenas partículas interligadas por uma série de canais tortuosos. Assim, podemos considerar dois tipos de penetração do líquido digestivo: uma devido à dissolução das partículas do fármaco e a outra devido às forças de capilaridade que actuam ao longo dos canais, as quais arrastam o líquido para o interior da matriz.

A velocidade de penetração de um líquido numa estrutura porosa depende do balanço entre a capilaridade e a viscosidade. A equação de Washburn (Eq. 6.1) indica que a penetração de água nos comprimidos é determinada por factores como a porosidade, o tamanho dos poros, o ângulo de contacto com a parede do poro e a viscosidade. Esta equação estabelece a relação entre o quadrado do grau de penetração de água (L) e o tempo (t), sendo R o raio dos capilares, γ a tensão superficial do líquido que penetra, θ o ângulo de contacto sólido/líquido e η a viscosidade do líquido (Van Kamp, 1986; Wan, 1986).

$$L^2 = \frac{R\gamma \cos \vartheta}{2\eta} t \qquad \text{Eq. 6.1}$$

Esta equação não pode ser aplicada no caso de haver alteração da estrutura dos comprimidos durante o processo de penetração da água.

Como o volume de líquido que penetra (V) é proporcional ao grau de penetração, a equação 6.1 pode também ser escrita:

$$V^n = K_1 L^n = Kt \qquad \text{Eq. 6.2}$$

(em que n=2, $K = \frac{K_1 R \gamma \cos \vartheta}{2\eta}$ e K_1=constante)

ou

$$V = K^m t^m \qquad \text{Eq. 6.3}$$

(em que $m=1/n$)

Tem sido demonstrado recentemente que o parâmetro *m* pode apresentar valores que variam de 1 até 0 (no caso de haver saturação dos capilares).

Escrevendo a Eq. 6.3 na forma logarítmica obtém-se:

$$\log V = m \log K + m \log t \qquad \text{Eq. 6.4}$$

A penetração dos líquidos digestivos no interior da matriz foi estudada por Carli *et al.* (Carli, 1978). Estes autores demonstraram que a penetração de água em diversos polímeros inertes não depende apenas da molhabilidade da matriz, mas também da distribuição dos seus poros. Estes autores demonstraram também que a difusão dos fármacos a partir deste tipo de matrizes era dependente da cinética de penetração dos líquidos digestivos. A dose inicial é libertada por dissolução rápida do fármaco nos locais da matriz de mais fácil dissolução (acção imediata). A difusão lenta do fármaco incluído na matriz permite a manutenção da concentração plasmática na zona terapêutica.

Os comprimidos constituídos por matrizes inertes permitem modular a velocidade de libertação do fármaco através de numerosos parâmetros de produção e de formulação. A quantidade de excipiente inerte existente no comprimido deve ser suficiente para manter a coesão da matriz e para prolongar a libertação do fármaco.

Além disso, o comprimido deve conter uma certa percentagem de substâncias hidrossolúveis, sem as quais o fármaco fica completamente envolvido pelo excipiente inerte, impedindo o contacto com o meio de dissolução (Salomon, 1980).

As matrizes inertes são também designadas por matrizes plásticas ou insolúveis. A etilcelulose, o cloreto e o acetato de polivinilo, o polietileno, os polimetilacrilatos e os polimetilmetacrilatos são alguns exemplos deste tipo de substâncias.

Neste trabalho foi utilizada a etilcelulose e dois tipos de polimetilacrilatos na preparação de comprimidos de matriz inerte.

6.1.1.1. Etilcelulose

A etilcelulose é um alquiléter da celulose resultante da interacção do cloreto de etilo com a celulose alcalina (Kumar, 1993; Rekhi, 1995). Utilizam-se soluções de concentração igual ou superior a 50% (m/m) de hidróxido de sódio para preparar a celulose alcalina. A formação da celulose alcalina ocorre segundo dois processos: formação de iões alcoóxido por reacção com grupos hidroxilo, seguida de distensão da celulose entrelaçada, aumentando a acessibilidade aos grupos hidroxilo da celulose. Na Fig. 6.2 está representada a forma de obtenção da etilcelulose a partir da reacção da celulose alcalina com o cloreto de etilo.

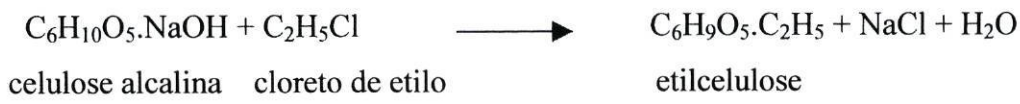

Fig. 6. 2 – Formação da etilcelulose.

O cloreto de sódio resultante é extraído por lavagem com água. O produto é posteriormente seco de modo a conter um teor de humidade entre os 55 e os 60%. As diferenças nas propriedades físicas dos produtos de etilcelulose resultam em grande parte da variação do grau de eterificação (Rekhi, 1995).

As variedades de etilcelulose são produzidas e comercializadas em diferentes graus de viscosidade. A viscosidade aumenta com o aumento da cadeia do polímero, do

peso molecular e da concentração. A etilcelulose é comercializada pela Dow Chemical Co. com o nome Ethocel®. Existe também comercializada etilcelulose sob a forma de dispersão coloidal aquosa com o nome de Aquacoat® e Surelease®, a qual é utilizada em processos de revestimento e de granulação.

Este polímero apresenta-se sob a forma de um pó branco, desprovido de odor, insípido, praticamente insolúvel em água (independentemente do pH), glicerina e propilenoglicol. Dissolve-se numa grande variedade de solventes orgânicos como, por exemplo, ésteres, cetonas e solventes clorados.

De entre os diversos tipos de derivados da celulose, a etilcelulose é o que apresenta maior estabilidade, sendo resistente às bases diluídas ou concentradas, mas é sensível aos ácidos. É muito pouco higroscópica ao ar ou após imersão e não descora pela acção da luz visível ou ultravioleta.

O emprego da etilcelulose está autorizado pela FDA como excipiente para a preparação de comprimidos. Este polímero hidrófobo inerte tem diversas aplicações na indústria farmacêutica como material de revestimento de comprimidos e de grânulos (Donbrow, 1974; Sarisuta, 1988) e como aglutinante na preparação de microcápsulas (Dubernet, 1991) e de comprimidos matriciais (Lemos, 1982; Khan, 1998; Barra, 2000).

A velocidade de libertação do ibuprofeno pode ser alterada utilizando fracções de etilcelulose com diferente diâmetro de partícula. Geraghty *et al.* (Geraghty, 1998) demonstraram que a libertação do ibuprofeno a partir de comprimidos preparados com etilcelulose de tamanho de partícula mais baixo era inferior à dos comprimidos contendo o mesmo polímero com maior diâmetro de partícula. A utilização de etilceluloses de maior granulometria implica uma diminuição da libertação do fármaco porque os pós mais finos formam uma massa mais compacta, originando matrizes menos porosas (Chattaraj, 1996). A utilização de etilceluloses com menor diâmetro de partícula (90-125 μm) poderá facilitar a formação de um aglomerado de etilcelulose. Utilizando três tipos de etilceluloses com diferentes viscosidades (7, 22 e 50 cP), Shlieout *et al.* (Shlieout, 1996) demonstraram que os polímeros de menor viscosidade são mais compressíveis que os de maior viscosidade.

Katikaneni *et at.* (Katikaneni, 1995) demonstraram que a difusão simples era o mecanismo de libertação de fármacos hidrossolúveis como o cloridrato de pseudoefedrina (12,5-25%) a partir de comprimidos de etilcelulose, podendo os dados ser adequadamente descritos pelo modelo de Higuchi. No entanto, no caso de fármacos

pouco solúveis como a indometacina (25%) a libertação a partir deste tipo de matriz ocorre segundo dois mecanismos: difusão com relaxamento do polímero e erosão (Upadrashta, 1993).

6.1.1.2. Polimetacrilatos

Os polimetacrilatos são um grupo de polímeros sintéticos aniónicos e catiónicos de dimetilaminometacrilatos, ácido metacrílico e ésteres do ácido metacrílico, em diversas proporções. Existem disponíveis diversos tipos de polímeros, podendo apresentar-se na forma de pó, dispersão aquosa ou solução orgânica. Têm aplicação farmacêutica como agentes de revestimento de cápsulas e de comprimidos e também como aglutinantes para granulação a húmido. Estes polímeros podem também ser utilizados para a obtenção de sistemas matriciais de libertação modificada, de sistemas transdérmicos e de geles de administração rectal. A Fig. 6.3 representa a fórmula estrutural de alguns compostos deste tipo.

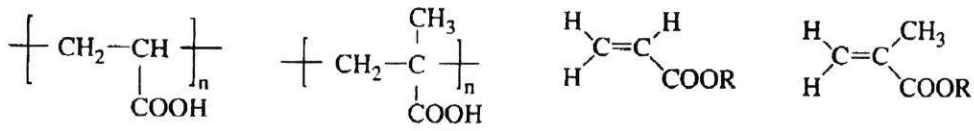

Fig. 6. 3 – Alguns exemplos de polimetacrilatos.

A maioria dos copolímeros do ácido acrílico e dos ésteres do ácido metacrílico são solúveis em água. Existe uma grande variedade de ésteres poliacrílicos e polimetacrílicos comercializados pela Rohm Pharma com o nome de Eudragits. As propriedades destes polímeros dependem do tipo de monómeros, da massa molecular e do grau de entrelaçamento das cadeias.

Os copolímeros baseados em dimetilaminoetilmetacrilatos e ésteres neutros do ácido metacrílico (Eudragits E) são utilizados como aglutinantes e no revestimento de comprimidos e de cápsulas. Os copolímeros baseados no ácido metacrílico e nos ésteres etílicos do ácido acrílico (Eudragit L) dissolvem-se apenas a valores elevados de pH

(>6,0), sendo por isso utilizados em formas farmacêuticas de dissolução intestinal. O Eudragit S é um copolímero aniónico baseado no ácido metacrílico e no metilacrilato. É insolúvel a pH ácido e em água, é solúvel em meio neutro ou ligeiramente alcalino pela formação de sais com as bases, sendo muito utilizado no revestimento entérico de comprimidos.

Os copolímeros que se dissolvem menos rapidamente em meio aquoso têm sido utilizados com o intuito de prolongar a acção dos fármacos. Algumas resinas acrílicas de Eudragit têm sido bastante utilizadas na formulação de sistemas orais de libertação controlada, actuando quer no revestimento de partículas e de comprimidos (Jenquin, 1990; Torrado, 1996), quer na compressão directa de diversas formulações e na preparação de microcápsulas (Kawashima, 1989).

Kislalioglu *et al.* (Kislalioglu, 1991) demonstraram que os coprecipitados de Eudragit podem ser úteis para a preparação de comprimidos de libertação prolongada de ibuprofeno.

El-Fattah *et al.* (El-Fattah, 1984) estudaram a libertação do aminossalicilato de feniramina a partir de coprecipitados formados com vários tipos de Eudragits e verificaram que o tipo de polímero e a respectiva concentração tinham influência na libertação do fármaco.

6.1.2. Matrizes lipídicas

As matrizes lipídicas constituem uma alternativa para o controlo de níveis plasmáticos de fármacos administrados por via oral. A base destes sistemas matriciais é constituída por compostos do tipo lipídico que, em contacto com os fluidos gastrintestinais, vão cedendo lentamente as substâncias activas neles incorporadas.

A libertação das substâncias activas a partir de matrizes lipídicas é controlada por difusão e erosão, prevalecendo um ou outro mecanismo consoante as características do fármaco e do próprio excipiente lipídico. Estas matrizes apresentam um certo grau de porosidade que permite a penetração inicial do meio de dissolução e, por conseguinte, a dissolução e difusão do fármaco no mesmo. Paralelamente, poderá ocorrer uma gradual erosão da matriz por lipólise enzimática, simples hidrólise ou solubilização por ionização. Assim, a velocidade de libertação, e consequentemente a absorção da substância activa a partir da matriz lipídica, dependem em grande medida da composição dos fluidos digestivos. As características de libertação são, neste caso, mais

sensíveis à composição dos fluídos digestivos do que no caso das matrizes inertes. As variações do pH e do conteúdo enzimático do tracto gastrintestinal determinam que não seja fácil controlar os perfis de libertação a partir deste tipo de matrizes.

Um dos maiores problemas associados aos comprimidos de matriz hidrófoba está relacionado com a diminuição da velocidade de libertação na fase final devido à reduzida erosão sofrida por este tipo de compostos. Além disso, quando se utilizam matrizes deste tipo não é possível obter uma total libertação, pois subsiste sempre uma certa percentagem de fármaco revestido por um filme impermeável de matriz. É importante assinalar que a não inclusão de outro tipo de excipientes na composição do sistema matricial terá como consequência uma libertação excessivamente lenta e incompleta do fármaco. Para a resolução deste problema é frequente a incorporação de agentes tensioactivos ou de polímeros hidrófilos que promovam a penetração da água e a posterior erosão da matriz.

Os excipientes lipídicos apresentam a vantagem de serem menos sensíveis à humidade que os hidrocolóides. Além disso, os lípidos apresentam a vantagem de serem fisiologicamente bem tolerados devido à sua origem natural.

As substâncias lipídicas destinadas a serem utilizadas na produção de medicamentos pertencem geralmente às seguintes classes químicas:

-glicerídeos (principalmente saturados – mono, di e, sobretudo, triésteres);

-ácidos e álcoois gordos;

-diversos ésteres dos ácidos gordos e de álcoois de baixo peso molecular;

-ceras (constituídas principalmente por ésteres de álcoois e de ácidos superiores).

Têm sido bastante utilizadas misturas de óleo de rícino hidrogenado com monostearato de propilenoglicol e de cera de carnaúba com álcool estearílico ou ácido esteárico, em igual percentagem, na constituição de matrizes tanto para fármacos hidrossolúveis como lipossolúveis.

Neste trabalho foi utilizado o óleo de rícino hidrogenado e também a cera de carnaúba na preparação de comprimidos de matriz lipídica.

6.1.2.1. Cera de carnaúba

A cera de carnaúba é um produto natural obtido das folhas da *Copernicia Cerifera* frequentemente utilizado na produção de cosméticos e de formas farmacêuticas. As folhas são secas e fragmentadas e a cera é posteriormente removida pela adição de água quente. Esta cera consiste numa mistura complexa de ésteres de ácidos e hidroxi--ácidos, podendo estar também presentes álcoois, hidrocarbonetos e matérias resinosas.

A cera de carnaúba é utilizada no revestimento de comprimidos e na produção de formulações sólidas de libertação prolongada (Miyagawa, 1996; Huang, 1994) e de microsferas gastrorresistentes (Kumar, 1995).

Na Tabela VI.1 estão representadas algumas das propriedades da cera de carnaúba (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2000).

Tabela VI. 1 – Propriedades da cera de carnaúba.

Intervalo de fusão	80-88°C
Índice de acidez	2-7
Índice de refracção	n_D^{90}=1.450
Solubilidade	Praticamente insolúvel na água, solúvel a quente no clorofórmio e no tolueno

6.1.2.2. Óleo de rícino hidrogenado

O óleo de rícino hidrogenado apresenta-se como um pó fino, branco ou ligeiramente amarelado, utilizado na preparação de cápsulas e de comprimidos de libertação prolongada, sendo também utilizado como lubrificante e em produtos cosméticos. Este composto é obtido por hidrogenação do óleo de rícino, utilizando um catalisador.

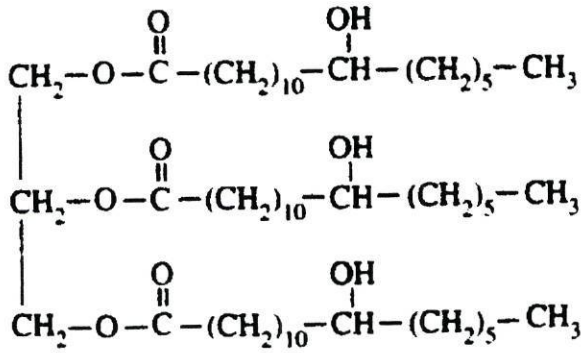

Fig. 6. 4 – Fórmula estrutural do óleo de rícino hidrogenado.

Algumas das principais propriedades do óleo de rícino hidrogenado encontram-se representadas na Tabela VI.2 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2000).

Tabela VI. 2 – Propriedades do óleo de rícino hidrogenado.

Fórmula empírica	$C_{57}O_9H_{110}$
Massa molecular relativa	939,5
Intervalo de fusão	85-88°C
Índice de acidez	2-5
Índice de hidroxilo	154-162
Índice de iodo	≤ 5
Índice de saponificação	176-182
Solubilidade	Insolúvel na água, solúvel na acetona e no clorofórmio

6.2. Parte experimental

6.2.1. Material e métodos

Nos estudos de formulação de comprimidos de libertação modificada de matriz inerte e hidrófoba foi utilizado o seguinte equipamento:

-Proveta de compactação *ELECTROLAB* ETD-1020

-Funil de escoamento

-Máquina de comprimir alternativa *KORSH-9048-71*

-Balança *METTLER AE 200*

-Aparelho de dureza *ERWEKA TBH 28*

-Friabilómetro *ERWEKA TAP*

-Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*

-Cromatógrafo líquido *VARIAN LC STAR*

-Coluna *WATERS* C18 (150 x 4,6 mm; 5 μm)

Os polímeros inertes utilizados neste estudo foram: a etilcelulose, o Eudragit S100 e o Eudragit RLPO.

Na constituição das matrizes lipídicas foi utilizada a cera de carnaúba e o óleo de rícino hidrogenado (Cutina HR).

Na preparação dos comprimidos de libertação modificada foram utilizadas as matérias primas a seguir descritas:

-Naproxeno (Janssen-Cilag, Portugal, lote nº 8002573)

-Etilcelulose (Fluka, Suíça, lote nº 371577/1)

-Eudragit S100 (Rohm GmbH, Alemanha, lote nº 1950505601)

-Eudragit RLPO (Rohm GmbH, Alemanha, lote nº 0481136197)

-Cera de Carnaúba (J.V.P., Portugal, lote nº252633)

-Cutina HR (Henkel, Alemanha, lote nº 391968)

-Lactose (J.V.P., Portugal, lote nº L24609)

-Encompress (J.V.P., Portugal, lote nº E96297)

-Aerosil 200 (J.V.P., Portugal, lote nº 915838)

-Ácido esteárico (Henkel, Alemanha, lote nº 921320)

6.2.1.1. Caracterização mecânica dos agentes moduladores

A densidade aparente e o ângulo de repouso são características intimamente relacionadas com as propriedades de fluxo das partículas de pó.

Quando uma massa pulverulenta se deixa cair livremente, as partículas de sólido agrupam-se formando um cone. O valor numérico do ângulo de repouso constitui um indicativo da capacidade de escoamento do pó.

Procedeu-se à avaliação das características de escoamento e da densidade aparente das partículas de pó correspondentes a cada um dos excipientes utilizados como agentes moduladores da libertação.

6.2.1.2. Erosão

O termo erosão corresponde à remoção lenta das partículas da superfície do comprimido. A erosão é semelhante à desintegração, embora no primeiro caso o processo ocorra mais lentamente e apenas na superfície do comprimido.

Procedeu-se previamente à compressão directa dos diversos materiais inertes e lipídicos, nomeadamente, Eudragit S100, Eudragit RLPO, etilcelulose, cera de carnaúba e óleo de rícino hidrogenado. Depois de pesados, os comprimidos contendo apenas cada um dos agentes formadores da matriz foram colocados em cestos, mergulhados em 1000ml de água destilada a 37ºC e submetidos a uma agitação de 100 r/min. Ao fim de 8 horas, os comprimidos, ou o que restou deles, foram colocados em estufa a 40ºC até peso constante. A erosão corresponde à percentagem de massa perdida ao fim das 8 horas de ensaio.

6.2.1.3. Preparação dos comprimidos

Com a finalidade de avaliar a influência do processo de fabrico na libertação do naproxeno, efectuou-se um estudo prévio no qual se prepararam comprimidos contendo a mesma proporção de fármaco e de óleo de rícino hidrogenado (ORH) por fusão e por compressão da mistura física (MF). No primeiro caso procedeu-se à fusão do óleo de rícino hidrogenado à temperatura de 90ºC, aproximadamente, adicionando-se posteriormente o fármaco ao material fundido, o qual foi congelado, fragmentado,

tamisado e comprimido após a adição dos lubrificantes. Os outros comprimidos foram preparados por dupla compressão, utilizando-se uma máquina de comprimir *Korsh* com punções de 12mm de diâmetro.

Tendo em vista o estudo da influência da razão fármaco/agente modulador na velocidade de libertação do naproxeno, prepararam-se comprimidos por dupla compressão contendo as seguintes proporções de naproxeno/óleo de rícino hidrogenado: 25.0/75.0; 37.5/62.5; 50.0/50.0; 62.5/37.5; 75.0/25.0; 81.3/18.7; 87.5/12.5, 93.7/6.3 e 100/0. Dadas as características de compressibilidade e de escoamento das misturas e para facilitar a produção dos comprimidos foi necessário adicionar lubrificantes (Aerosil 200 e ácido esteárico). Na Tabela VI.3 estão representadas as formulações correspondentes às diferentes proporções fármaco/óleo de rícino hidrogenado.

Tabela VI. 3 – Composição dos comprimidos contendo diferentes proporções fármaco/óleo de rícino hidrogenado (mg).

Composição	P0	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
Naproxeno	320	300	280	260	240	200	160	120	80
ORH		20	40	60	80	120	160	200	240
Aerosil	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Á. Esteárico	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Procedeu-se também ao estudo da influência da adição de fosfato de cálcio dibásico (Encompress) e de diversas concentrações de lactose na cinética de libertação do naproxeno a partir de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

Na Tabela VI.4 está representada a composição dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado e de cera de carnaúba.

Tabela VI. 4 – Composição dos comprimidos de matriz lipídica (mg).

Composição	CHR1	CHR2	CHR3	CHR4	CC1
Naproxeno	160	160	160	160	160
Óleo de rícino hidrogenado	160	160	80	40	
Cera de Carnaúba					160
Lactose		160	240	280	160
Encompress	160				
Aerosil 200	15	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5	5

Os comprimidos correspondentes à fórmula CC1 foram preparados por fusão da cera de carnaúba a 90ºC e incorporação da mistura do naproxeno com a lactose na massa fundida, a qual foi posteriormente arrefecida a baixa temperatura, pulverizada e tamisada. Após terem sido adicionados os lubrificantes, procedeu-se à compressão directa da mistura, utilizando a mesma máquina de comprimir e os mesmos punções descritos anteriormente.

Com o objectivo de estudar o efeito de diversos materiais inertes na cinética de libertação do naproxeno, procedeu-se à preparação de comprimidos utilizando etilcelulose, Eudragit S100 e Eudragit RLPO. As respectivas fórmulas estão representadas na Tabela VI.5.

Tabela VI. 5 – Composição dos comprimidos de matriz inerte (mg).

Composição	EC1	EC2	EC3	EC4	ED1	ED2
Naproxeno	160	160	160	160	160	160
Etilcelulose	160	160	160	160		
Eudragit S100					160	
Eudragit RLPO						160
Lactose			160	160	160	160
Encompress		160				
Aerosil 200	15	15	15		15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5	5	5

As diversas formulações foram preparadas misturando manualmente o naproxeno com os vários excipientes em almofariz de vidro durante 10 minutos. Os comprimidos foram preparados utilizando uma máquina de comprimir *Korsh 9048-71* munida de punções de 12 mm de diâmetro.

6.2.1.4. Verificação dos comprimidos

Após a análise das características organolépticas dos vários lotes de comprimidos, procedeu-se à avaliação da uniformidade de massa, dureza, friabilidade e realizaram-se ensaios de dissolução/libertação.

6.2.1.4.1. Uniformidade de massa, dureza e friabilidade

Para a avaliação da uniformidade de massa, dureza e friabilidade, procedeu-se de acordo com as monografias da FP VII, ou seja, de modo idêntico ao descrito anteriormente no Capítulo V, nos pontos 5.2.1.3.1., 5.2.1.3.2. e 5.2.1.3.3., respectivamente.

6.2.1.4.2. Ensaio de dissolução/libertação

Na realização dos ensaios de dissolução/libertação foram utilizadas as mesmas condições descritas anteriormente no Capítulo V (5.2.1.3.4), as quais se encontram resumidas na Tabela VI.6.

As amostras recolhidas foram filtradas e analisadas por HPLC, tendo sido utilizadas as condições descritas anteriormente no Capítulo II (2.2.1.).

Tabela VI. 6 – Condições do ensaio de dissolução *in vitro*.

Composição do líquido de dissolução	Solução tampão de fosfatos de pH 7,4
Volume de líquido de dissolução	1000 ml
Método	Pá agitadora
Velocidade de agitação	100 r/min
Temperatura	37,0±0,5°C
Volume de amostra	5,0 ml
Tempos de recolha	30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min

6.2.1.5. Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

A partir dos resultados obtidos nos ensaios de dissolução/libertação das diversas formulações preparadas, foram calculados os parâmetros de dissolução $t_{25\%}$, $t_{50\%}$ e Eficácia de Dissolução (Eq. 1.11) descritos no Capítulo I (1.2).

Na Tabela VI.7 estão representados os modelos matemáticos de libertação (ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas) aplicados.

Tabela VI. 7 – Modelos matemáticos de libertação.

Modelo de Higuchi	$M = k\sqrt{t}$
Modelo de Ordem zero	$M = kt$
Modelo de Ordem um	$LnM_t = lnM_0 + kt$
Modelo de Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$

Segundo o modelo de Higuchi (Higuchi, 1963), a libertação dos fármacos a partir de comprimidos matriciais diminui progressivamente ao longo do tempo. Quando um comprimido de matriz inerte é colocado no meio de dissolução, a libertação inicial do fármaco ocorre a partir da camada superficial da matriz e, por conseguinte, a libertação é relativamente rápida. À medida que o tempo passa, a quantidade de fármaco nas camadas mais externas da matriz vai diminuindo e as moléculas de água têm que se deslocar através dos canais tortuosos da matriz de modo a atingir o fármaco existente nas camadas mais internas do comprimido. De modo semelhante, a solução do fármaco

que entretanto se forma tem que difundir através de diversos canais até atingir o meio de dissolução no exterior do comprimido. A principal razão para a diminuição da velocidade de libertação ao longo do tempo deve-se ao aumento da distância que as moléculas de água e o fármaco devem percorrer para dentro e para fora do comprimido, respectivamente (Pather, 1998).

6.3. Resultados

6.3.1. Caracterização mecânica dos pós

Na Tabela VI.8 está representada a densidade aparente, o índice de compressibilidade (IC), a Razão de Hausner (RH) e o ângulo de repouso das partículas de pó do óleo de rícino hidrogenado (Cutina HR), da etilcelulose, do Eudragit S100 e do Eudragit RLPO.

Tabela VI. 8 – Caracterização mecânica dos agentes moduladores lipídicos e inertes.

Parâmetros	Cutina HR	Eudragit S100	Eudragit RLPO	Etilcelulose
Dens. aparente	0,5263 g/ml	0,5714 g/ml	0,7812 g/ml	0,4901 g/ml
IC	20,000 %	16,667 %	27,273 %	16,393 %
RH	1,250	1,200	1,375	1,196
Ângulo de repouso	34,1°	21,8°	28,8°	32,8°

A análise dos resultados da Tabela anterior permite verificar que as partículas de óleo de rícino hidrogenado (Cutina HR) apresentam boas características de escoamento e de compressibilidade, o mesmo acontecendo com as partículas de Eudragit S100. No entanto, as partículas de Eudragit RLPO apresentam boas características de escoamento e má compressibilidade. Os grânulos de etilcelulose apresentam boa compressibilidade e bom escoamento.

6.3.2. Erosão

Como se pode verificar pela análise do gráfico da Fig. 6.5, os comprimidos constituídos exclusivamente por etilcelulose, cera de carnaúba e óleo de rícino hidrogenado (Cutina HR) praticamente não sofreram erosão ao fim de 8 horas, quando colocados em 1000 ml água destilada, sob uma agitação de 100 r/min. No entanto, no caso dos comprimidos de Eudragit S100 e RLPO a percentagem de erosão foi de cerca de 100%.

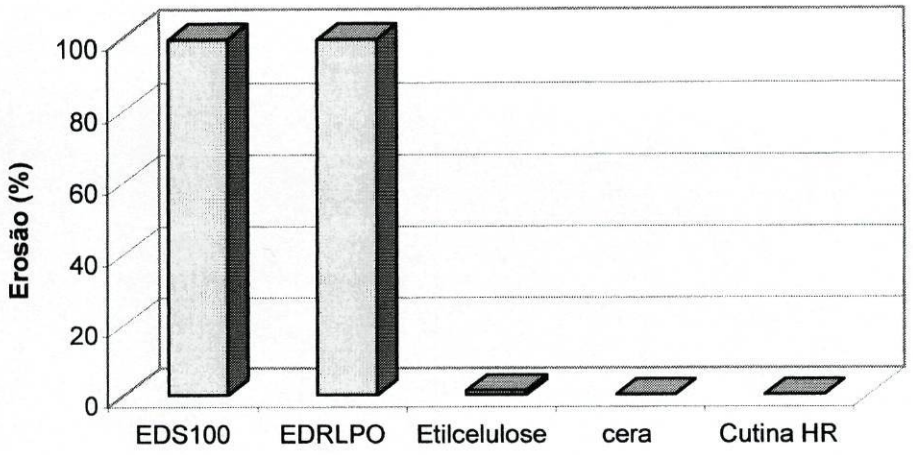

Fig. 6. 5 – Erosão de comprimidos constituídos por agentes moduladores inertes e lipídicos.

6.3.3. Verificação dos comprimidos

6.3.3.1. Uniformidade de massa

Os resultados relativos à avaliação da uniformidade de massa dos comprimidos correspondentes às diferentes formulações correspondem à média de 20 determinações. Na Tabela VI.9 estão representados os resultados da avaliação da uniformidade de massa dos comprimidos contendo diferentes proporções de naproxeno e de óleo de rícino hidrogenado.

Tabela VI. 9 – Uniformidade de massa de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
P8	324,2	340,4	308,0	13,9	4,3
P7	349,3	366,8	331,8	12,2	3,5
P6	325,7	342,0	309,4	12,3	3,8
P5	333,4	350,1	316,7	16,1	4,8
P4	333,4	350,1	316,7	16,1	4,8
P3	332,2	348,8	315,6	11,4	3,4
P2	334,9	351,6	318,2	16,8	5,0
P1	345,1	362,3	327,8	16,7	4,8

Os resultados correspondentes às restantes formulações contendo óleo de rícino hidrogenado e cera de carnaúba estão representados na Tabela VI.10.

Tabela VI. 10 – Uniformidade de massa dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (CHR1, CHR2, CHR3 e CHR4) e de cera de carnaúba (CC1).

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
CHR1	468,9	492,2	445,4	19,5	4,2
CHR2	400,0	420,0	380,0	16,7	4,2
CHR3	402,2	422,1	382,1	14,9	3,7
CHR4	430,6	452,1	409,1	18,9	4,4
CC1	476,3	500,1	452,5	14,5	3,0

Na Tabela VI.11 encontram-se representados os resultados relativos aos comprimidos de matriz inerte (etilcelulose, Eudragit S100 e Eudragit RLPO).

Tabela VI. 11 – Uniformidade de massa dos comprimidos de etilcelulose (EC1, EC2 e EC3), Eudragit S100 (ED1) e Eudragit RLPO (ED2).

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
EC1	331,7	348,3	315,1	9,5	2,9
EC2	489,1	513,5	464,7	26,9	5,5
EC3	457,8	480,7	434,9	12,9	2,8
ED1	551,2	578,8	523,6	26,9	4,8
ED2	494,5	518,7	469,3	12,5	2,5

A análise dos resultados da avaliação da uniformidade de massa dos diversos comprimidos demonstrou que nenhum dos lotes ultrapassou os limites estipulados pela Farmacopeia Portuguesa VII. Quase todos os lotes apresentaram coeficientes de variação inferiores a 5%.

6.3.3.2. Dureza

Na Tabela VI.12 estão representados os resultados dos ensaios de dureza dos comprimidos contendo diversas proporções de fármaco e de óleo de rícino hidrogenado. Cada resultado corresponde à média de 10 determinações. Na mesma tabela está também representado o desvio padrão.

Tabela VI. 12 – Dureza dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

Fórmula	Média (kp)	Desvio padrão
P8	3,8	0,7
P7	5,0	1,1
P6	5,4	1,1
P5	6,2	0,9
P4	5,9	1,4
P3	5,5	1,3
P2	5,0	1,3
P1	5,2	0,7

Os resultados dos ensaios de dureza relativos às restantes formulações de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado e de cera de carnaúba estão representados na Tabela VI.13.

Tabela VI. 13 – Dureza dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (CHR1, CHR2, CHR3 e CHR4) e de cera de carnaúba (CC1).

Fórmula	Média (kp)	Desvio padrão
CHR1	7,6	1,5
CHR2	8,0	1,2
CHR3	5,3	1,1
CHR4	5,5	1,2
CC1	5,3	1,4

As durezas dos comprimidos de etilcelulose e de Eudragit estão representadas na Tabela VI.14.

Tabela VI. 14 – Dureza dos comprimidos de etilcelulose (EC1) e de Eudragit (ED1 e ED2).

Fórmula	Média (kp)	Desvio padrão
EC1	7,5	1,3
EC2	6,1	0,9
EC3	9,4	2,5
ED1	5,0	1,0
ED2	6,0	1,5

Os resultados dos ensaios de dureza demonstraram que os comprimidos correspondentes às diversas formulações apresentaram uma resistência adequada para poderem ser utilizados nos ensaios a realizar posteriormente.

6.3.4. Comprimidos de óleo de rícino hidrogenado

6.3.4.1. Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado

O estudo da influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado consistiu em avaliar a quantidade adequada de agente modulador a utilizar, de modo a obter uma libertação eficaz e prolongada do fármaco, durante 8 horas. Antes, porém, procedeu-se à preparação de comprimidos com o mesmo teor de fármaco e de óleo de rícino hidrogenado por dois processos: compressão da mistura física (MF) e compressão da mistura do fármaco disperso no óleo de rícino hidrogenado previamente fundido. Com este estudo pretendeu-se verificar se o método de preparação dos comprimidos tinha alguma influência na velocidade de libertação do naproxeno.

Na Tabela VI.15 estão representados os resultados do estudo da influência do método de preparação dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado na libertação do naproxeno.

Tabela VI. 15 – Influência do método de preparação dos comprimidos na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	Mistura física	dp	Fusão	dp
0	0	0	0	0
30	6,2	0,4	4,7	0,5
60	9,5	0,8	6,5	0,6
120	13,4	0,9	8,8	0,7
180	15,9	1,0	10,2	0,6
240	18,6	1,2	11,0	0,5
300	20,8	1,5	12,1	0,8
360	22,9	1,4	12,8	0,6
420	24,6	1,6	13,9	0,7
480	25,9	1,7	15,0	0,9

Como se pode verificar pela análise dos resultados da Tabela VI.15 e do gráfico da Fig. 6.6, a libertação do naproxeno é inferior no caso dos comprimidos preparados pelo método de fusão do que pelo método da compressão da mistura física constituída pelo fármaco, pelo óleo de rícino hidrogenado e pelos lubrificantes. No entanto, a técnica de fusão permite obter uma dispersão mais uniforme do fármaco.

Os resultados do estudo da influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado na libertação do naproxeno estão apresentados na Tabela VI.16 e na Fig. 6.7.

Tabela VI. 16 – Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	P0	dp	P1	dp	P2	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	14,7	3,0	10,9	0,8	8,0	0,3
60	23,3	4,7	15,0	0,6	13,4	0,5
120	34,3	4,7	21,4	1,1	20,1	0,5
180	41,9	4,7	26,9	1,1	26,2	0,6
240	50,7	4,3	32,5	2,6	31,3	1,0
300	57,7	3,9	38,1	3,7	36,0	1,2
360	62,9	3,9	43,6	4,7	40,6	1,6
420	66,7	3,8	48,4	6,3	46,1	1,9
480	70,3	4,0	51,6	7,8	48,3	2,1
Tempo (min)	P3	dp	P4	dp	P5	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	7,2	0,1	9,7	0,3	5,3	0,2
60	11,3	0	11,8	0,3	7,9	0,1
120	16,7	0,6	17,4	0,5	11,9	0,4
180	20,8	0,4	22,6	0,4	14,8	0,2
240	23,5	1,0	25,4	0,4	17,0	0,1
300	26,4	1,4	28,4	0,9	19,3	0
360	29,3	1,7	30,3	0,7	20,9	0,2
420	32,3	1,5	32,5	0,7	22,5	0,3
480	34,1	1,9	34,2	0,9	23,5	0,4
Tempo (min)	P6	dp	P7	dp	P8	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,4	0	5,3	0,2	2,5	0,2
60	6,9	0,1	6,6	0	3,3	0,4
120	9,4	0,3	9,7	0,8	3,6	0,8
180	11,2	0,7	10,7	0,5	3,6	0,6
240	13,5	0,6	12,6	0,2	4,1	0,4
300	15,0	0,9	14,0	0,4	4,3	0,5
360	16,6	1,1	15,1	0,4	4,5	0,7
420	17,6	0,9	16,0	0,7	5,1	0,8
480	18,5	0,7	16,9	0,3	5,7	1,1

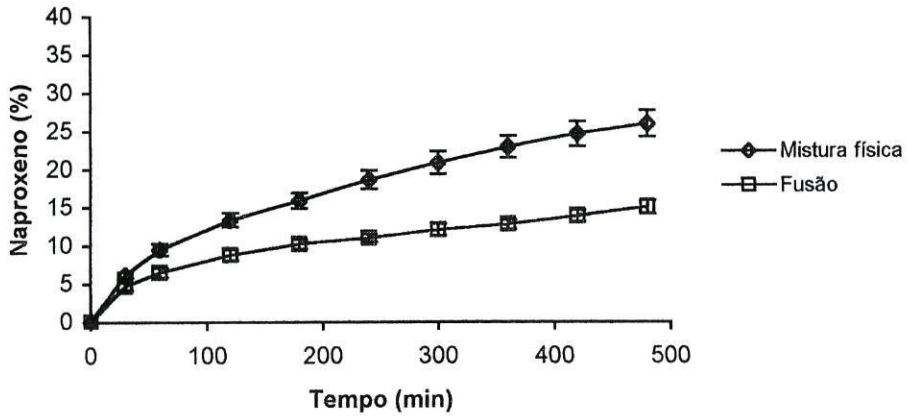

Fig. 6.6 - Influência do método de preparação dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

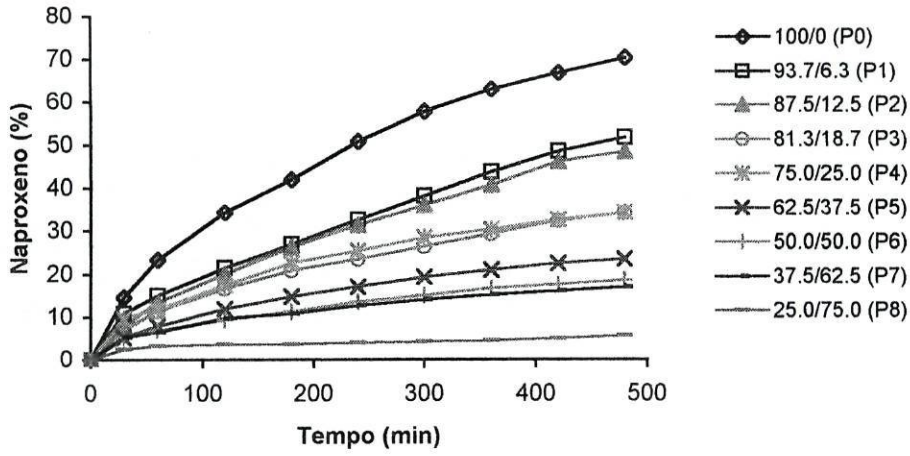

Fig. 6.7 - Influência da razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado na libertação do naproxeno.

Pela análise dos resultados da Tabela VI.16 e do gráfico da Fig. 6.7 pode verificar-se que, para todas as razões fármaco/óleo de rícino hidrogenado ensaiadas, a matriz lipídica manteve-se sem desintegrar durante 8 horas.

Devido ao seu carácter hidrófobo, o óleo de rícino hidrogenado apresenta um elevado poder retardante da libertação do naproxeno, inclusivamente no caso das formulações cuja razão fármaco/agente modulador é bastante elevada. As formulações com maior razão fármaco/óleo de rícino hidrogenado (P1 e P2) libertaram apenas cerca de metade da dose de naproxeno ao fim de 8 horas de ensaio. No caso dos comprimidos contendo a mais baixa percentagem de fármaco (Fórmula P8) a quantidade de naproxeno libertado foi extremamente baixa e o respectivo perfil de libertação manteve-se praticamente paralelo ao eixo das abcissas ao longo das 8 horas de ensaio.

Os pares de formulações P1 e P2, P3 e P4, P6 e P7 apresentaram perfis de dissolução praticamente sobreponíveis. Na Tabela VI.17 estão representados os valores dos factores de semelhança f_2 (Eq. 1.14) relativos aos perfis de dissolução referidos. Como se pode verificar, em todos os casos os valores do f_2 foram superiores a 50, o que significa que os perfis comparados são similares.

Tabela VI. 17 – Comparação dos perfis de dissolução de formulações contendo diferentes razões fármaco/óleo de rícino hidrogenado.

Formulações	f_2
P1 e P2	80,7
P3 e P4	87,8
P6 e P7	92,1

O óleo de rícino hidrogenado apresenta boas características de compressão. No entanto, quando utilizado isoladamente este agente modulador retarda excessivamente a libertação do naproxeno. Por esta razão, é importante adicionar excipientes hidrossolúveis a este tipo de formulações.

6.3.4.2. Influência da adição de diluentes

Prepararam-se comprimidos de óleo de rícino hidrogenado contendo lactose e compararam-se os resultados obtidos com os de formulações do mesmo tipo contendo um diluente insolúvel.

O estudo da influência da adição de um diluente solúvel (lactose) ou de um diluente insolúvel (fosfato de cálcio dibásico) a este tipo de matriz lipídica permitiu obter os resultados apresentados na Tabela VI.18 e no gráfico da Fig. 6.8.

Tabela VI. 18 – Influência da lactose e do Encompress na quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado (%).

Tempo (min)	P6	dp	CHR2	dp	CHR1	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,4	0	10,1	0,3	6,9	0,4
60	6,9	0,1	15,3	0,5	9,8	0,6
120	9,4	0,3	20,1	0,5	13,5	0,8
180	11,2	0,7	25,3	0,7	16,1	1,1
240	13,5	0,6	28,1	1,3	17,9	1,3
300	15,0	0,9	31,1	1,4	20,1	1,5
360	16,6	1,1	34,2	1,4	22,3	1,4
420	17,6	0,9	36,8	0,3	24,2	1,8
480	18,5	0,7	38,9	1,2	26,2	1,2

Como se pode verificar pela análise do gráfico da Fig. 6.8, a adição de 32% de lactose faz aumentar consideravelmente a libertação do naproxeno ao longo das 8 horas de ensaio, mas a adição da mesma quantidade de fosfato de cálcio dibásico não tem qualquer efeito na velocidade de libertação do fármaco. O valor do factor de semelhança para a comparação do perfil de dissolução dos comprimidos isentos de diluente (Fórmula P6) com o perfil de dissolução dos comprimidos contendo fosfato de cálcio dibásico (Fórmula CHR1) é superior a 50 (f_2 = 97,3), o que significa que os perfis são semelhantes.

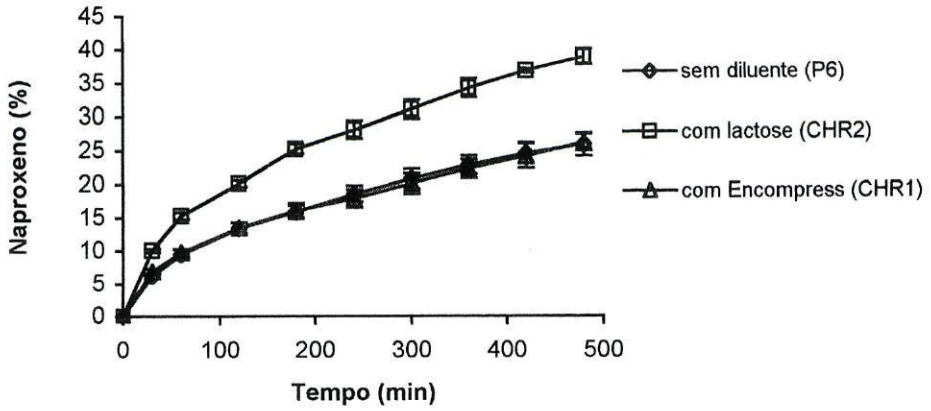

Fig. 6.8 - Influência da lactose e do Encompress na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

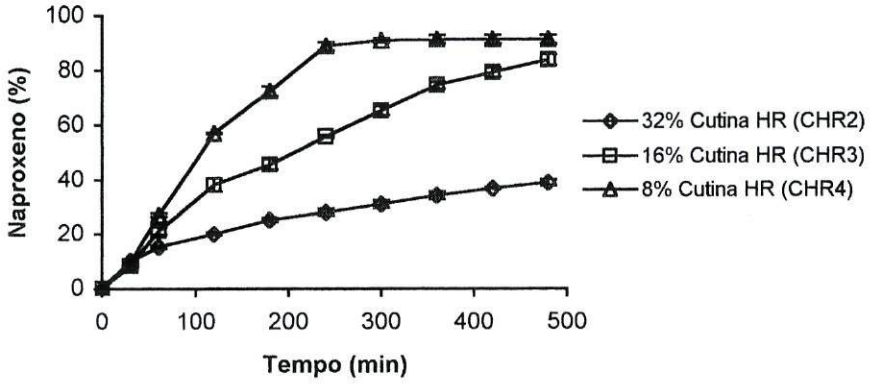

Fig. 6.9 - Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose na libertação do naproxeno.

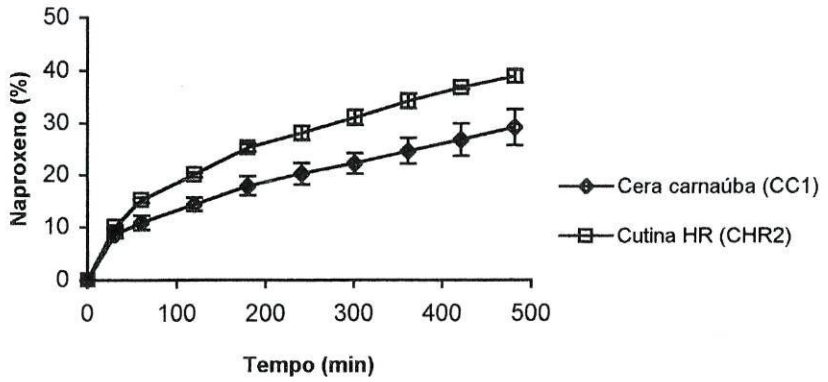

Fig. 6.10 - Influência da substituição de óleo de rícino hidrogenado por cera de carnaúba.

6.3.4.3. Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose

Dado que a adição de lactose produziu um aumento considerável na quantidade de naproxeno libertado, procedeu-se ao estudo da influência de diferentes concentrações deste diluente.

Na Tabela VI.19 encontram-se representados os resultados do estudo da influência de diversas proporções de óleo de rícino hidrogenado/lactose na libertação do naproxeno.

Tabela VI. 19 – Influência da razão óleo de rícino hidrogenado/lactose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

T (min)	CHR2	dp	CHR3	dp	CHR4	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	10,1	0,3	8,3	0,1	9,6	0,2
60	15,3	0,5	21,3	1,4	27,1	0,7
120	20,1	0,5	38,1	2,4	57,0	0,2
180	25,3	0,7	45,8	1,9	72,3	1,8
240	28,1	1,3	55,9	0,5	88,8	1,5
300	31,1	1,4	65,2	1,6	90,9	0,8
360	34,2	1,4	74,5	1,3	91,3	1,5
420	36,8	0,3	79,1	1,6	91,3	1,6
480	38,9	1,2	83,7	2,0	91,3	1,6

Na Fig.6.9 encontram-se representados os resultados do estudo da influência de diversas proporções de óleo de rícino hidrogenado/lactose na velocidade de libertação do naproxeno. A análise do gráfico referido e dos resultados da Tabela VI.19 permite verificar que, a partir dos primeiros 60 minutos de ensaio, a quantidade acumulada de naproxeno libertado é tanto maior quanto mais baixa for a razão óleo de rícino hidrogenado/lactose. No caso da formulação contendo a mais baixa percentagem de óleo de rícino hidrogenado (CHR4), a partir dos 240 minutos de ensaio a libertação do naproxeno manteve-se praticamente constante, nunca ocorrendo a libertação total deste último.

A substituição de óleo de rícino hidrogenado (formulação CHR2) por cera de carnaúba (formulação CC1) permitiu obter os resultados apresentados na Tabela VI.20 e no gráfico da Fig.6.9.

Tabela VI. 20 – Efeito da substituição de óleo de rícino hidrogenado por cera de carnaúba, na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	CC1	dp	CHR2	dp
0	0	0	0	0
30	8,6	0,6	10,1	0,3
60	10,9	1,4	15,3	0,5
120	14,5	1,3	20,1	0,5
180	18,0	1,8	25,3	0,7
240	20,3	2,0	28,1	1,3
300	22,3	2,0	31,1	1,4
360	24,7	2,5	34,2	1,4
420	26,9	3,1	36,8	0,3
480	29,2	3,4	38,9	1,2

Como se pode verificar, a cera de carnaúba apresenta um maior efeito retardante da libertação do naproxeno do que o óleo de rícino hidrogenado. Verifica-se um aumento de quase 10% na quantidade de naproxeno libertado quando se utiliza óleo de rícino hidrogenado em vez de cera de carnaúba.

6.3.5. Comprimidos de etilcelulose

6.3.5.1. Influência da adição de diluentes

A influência da adição de 32% de lactose ou de fosfato de cálcio dibásico aos comprimidos de etilcelulose pode ser verificada pela análise dos resultados da Tabela VI.21 e do gráfico da Fig. 6.11.

Tabela VI. 21 – Influência da lactose e do Encompress na quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de etilcelulose (%).

Tempo (min)	EC1	dp	EC2	dp	EC3	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	12,4	0,6	8,7	0,1	15,0	0
60	19,0	1,1	14,5	3,2	22,1	1,3
120	25,0	2,9	18,3	2,9	42,6	4,5
180	32,6	3,1	21,7	4,2	63,8	6,5
240	40,3	3,4	25,2	5,6	84,1	7,9
300	47,6	4,0	30,7	2,8	94,0	8,7
360	54,9	4,7	36,1	0	98,9	2,6
420	61,0	4,0	38,7	0,3	-	-
480	67,1	3,3	41,3	0,6	-	-

Como se pode verificar, a partir dos 60 minutos de ensaio a presença de lactose provoca um aumento considerável da libertação do naproxeno, atingindo-se uma libertação de aproximadamente 100% após 360 minutos de ensaio. No entanto, a partir dos 120 minutos de ensaio, a adição de fosfato de cálcio dibásico provocou um decréscimo na quantidade de naproxeno libertado relativamente à formulação isenta de diluente.

6.3.5.2. Influência do tamanho das partículas de etilcelulose

Dado que a velocidade de libertação dos fármacos pode ser alterada utilizando fracções de etilcelulose com diferente granulometria, procedeu-se ao estudo da formulação EC1 preparada com etilceluloses com diâmetros de partícula diferentes (<250 e <500 μm).

Na Tabela VI.22 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução relativos ao estudo da libertação do naproxeno incorporado em comprimidos matriciais de etilcelulose com partículas <250 μm e <500 μm. Os respectivos perfis de dissolução estão representados na Fig. 6.12.

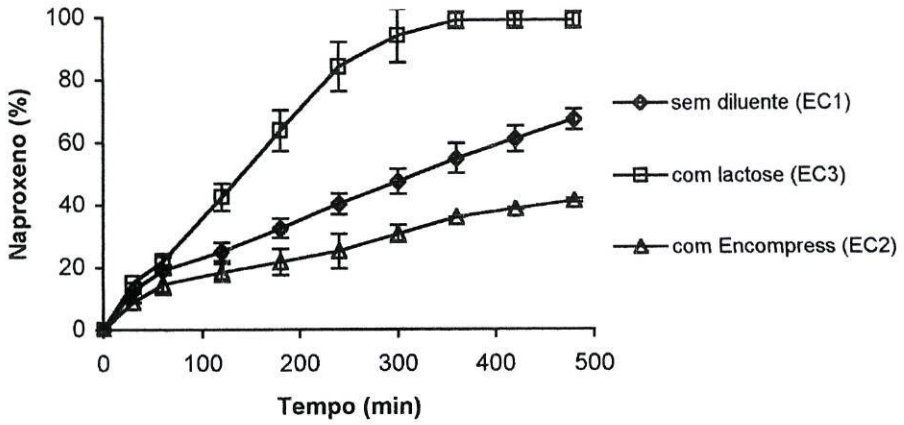

Fig. 6.11 - Influência da lactose e do Encompress na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de etilcelulose.

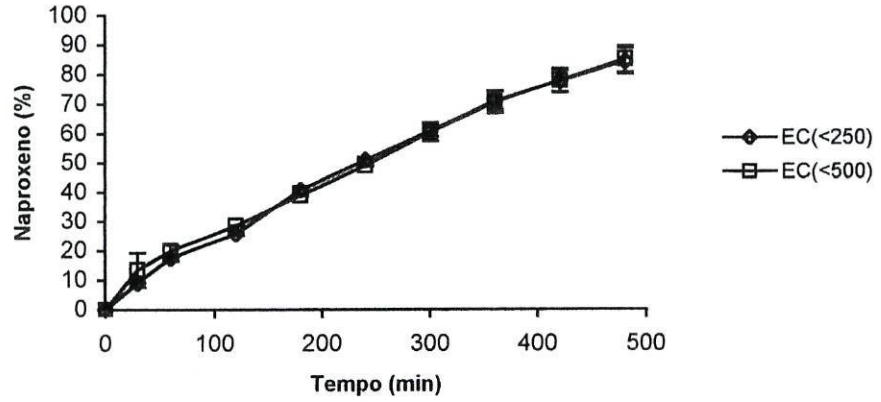

Fig. 6.12 - Influência da granulometria da etilcelulose na libertação do naproxeno.

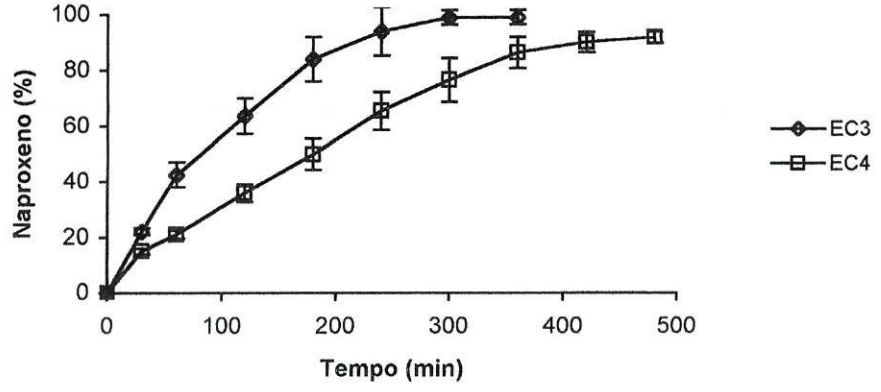

Fig. 6.13 - Influência do Aerosil na libertação do naproxeno a partir de comprimidos de etilcelulose.

Tabela VI. 22 – Efeito do tamanho das partículas de etilcelulose na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	<500 μm	dp	<250 μm	dp
0	0	0	0	0
30	13,5	5,9	9,1	0,1
60	20,0	1,9	17,6	1,1
120	28,5	1,3	25,7	0,5
180	38,8	0,1	40,7	1,5
240	49,1	0,3	50,9	1,2
300	60,6	3,1	60,9	2,1
360	70,5	3,7	71,0	3,1
420	77,8	4,0	77,7	3,7
480	85,1	4,4	84,3	4,4

A análise dos resultados da Tabela anterior e do gráfico da Fig. 6.12 permite verificar que, no caso estudado, o tamanho das partículas da etilcelulose não teve influência na libertação do fármaco.

Além da influência dos factores referidos anteriormente, na libertação do naproxeno, a presença de dióxido de silício coloidal (*Aerosil 200*) parece também ter efeito na velocidade de libertação do fármaco em estudo. A Tabela VI.23 apresenta os resultados do estudo da influência da presença de dióxido de silício coloidal nos perfis de libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de etilcelulose. Na Fig.6.13 estão representados os perfis de dissolução correspondentes ao estudo referido.

Tabela VI. 23 – Efeito da presença de dióxido de silício coloidal na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	EC3	dp	EC4	dp
0	0	0	0	0
30	15,0	0	15,0	1,1
60	22,1	1,3	21,0	1,5
120	42,6	4,5	35,9	3,2
180	63,8	6,5	49,9	5,6
240	84,1	7,9	65,5	6,9
300	94,0	8,7	76,5	7,8
360	98,9	2,6	86,2	5,6
420	-	-	90,0	3,7
480	-	-	91,6	2,0

A etilcelulose tem uma tendência natural para sofrer erosão em água devido à separação das partículas à superfície da matriz. A erosão ocorre lentamente, mas pode ser incrementada pela adição de pequenas quantidades de dióxido de silício coloidal à matriz. As partículas de dióxido de silício coloidal intumescem promovendo a erosão das camadas mais superficiais do comprimido e a libertação mais rápida do fármaco.

6.3.6. Comprimidos de Eudragit

Na Tabela VI.24 estão representados os resultados dos ensaios de libertação do fármaco em estudo a partir de comprimidos de Eudragit S100 e RLPO. Na Fig.6.14 estão representados os perfis de libertação relativos aos dados apresentados na Tabela VI.24.

Tabela VI. 24 – Influência do tipo de Eudragit na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

Tempo (min)	ED1	dp	ED2	dp
0	0	0	0	0
30	40,8	6,9	45,2	1,5
60	69,1	7,6	71,7	3,6
120	84,7	1,6	94,2	0,1
180	86,4	2,3	96,2	0,6
240	85,3	1,1	98,1	1,2
300	83,6	1,4	94,8	0

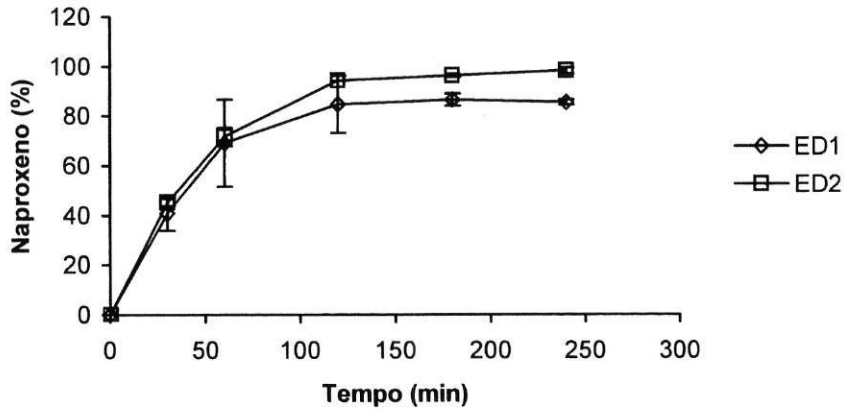

Fig. 6. 6 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de Eudragit S100 (ED1) e RLPO (ED2).

Como se pode verificar pela análise do gráfico da Fig. 6.14, os comprimidos de Eudragit RLPO libertaram praticamente a totalidade do naproxeno ao fim de 240 minutos. Os comprimidos de Eudragit S100 apresentaram níveis de libertação do fármaco ligeiramente mais baixos que os anteriores, embora nos primeiros minutos de ensaio os dois perfis de libertação sejam sobreponíveis. Os Eudragits são solúveis a pH>6, por esta razão, a pH 7,4 estes polímeros dissolvem-se, libertando os fármacos neles incorporados.

6.3.7. Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Os valores do $t_{25\%}$, do $t_{50\%}$ e da ED das formulações contendo diversas proporções de naproxeno/óleo de rícino hidrogenado encontram-se representados na Tabela VI.25.

Tabela VI. 25 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes razões naproxeno/óleo de rícino hidrogenado.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
P8	-	-	3,6
P7	-	-	11,4
P6	-	-	12,1
P5	-	-	15,3
P4	230,8	-	23,0
P3	246,2	-	23,5
P2	161,5	-	29,6
P1	161,5	438,5	31,2

Como se pode verificar pela análise dos resultados da Tabela anterior, na maior parte dos casos não foi possível determinar os valores do $t_{25\%}$ e do $t_{50\%}$ devido à reduzida quantidade de fármaco libertado ao fim de 8 horas de ensaio. Os valores da ED das várias formulações são extremamente baixos, não havendo nenhum valor que atinja os 50%.

A aplicação de modelos matemáticos aos resultados dos ensaios de dissolução das formulações contendo diversas proporções de naproxeno e de óleo de rícino hidrogenado encontram-se representados na Tabela VI.26.

Tabela VI. 26 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
P8	0,006	0,946	0,001	0,917	0,163	0,925	-	-	-
P7	0,025	0,962	0,002	0,885	0,718	0,996	0,43	1,178	0,996
P6	0,029	0,976	0,003	0,908	0,827	0,997	0,48	0,980	0,996
P5	0,040	0,957	0,003	0,850	1,129	0,998	0,52	0,991	0,997
P4	0,055	0,957	0,003	0,877	1,557	0,995	0,49	1,692	0,987
P3	0,057	0,969	0,003	0,857	1,626	0,999	0,54	1,260	0,998
P2	0,089	0,984	0,004	0,874	2,487	0,996	0,64	0,947	0,999
P1	0,091	0,994	0,004	0,925	2,540	0,989	0,62	1,124	0,996

Pela análise dos resultados da Tabela anterior pode verificar-se que, para a maioria das formulações, a libertação do naproxeno ocorre por difusão através dos poros da matriz. No entanto, para razões fármaco/óleo de rícino hidrogenado superiores a 87.5/12.5 (Fórmulas P1 e P2) a erosão da matriz começa a apresentar algum significado. Nestes casos, a libertação do naproxeno ocorre quer por difusão, quer por erosão, pois o baixo teor de óleo de rícino hidrogenado não permite formar uma matriz suficientemente coesa, como acontece nas formulações com maior quantidade de agente modulador.

Na Tabela VI.27 estão representados os resultados dos cálculos de $t_{25\%}$, de $t_{50\%}$ e da Eficácia de Dissolução (ED) dos comprimidos de matriz lipídica.

Tabela VI. 27 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de matriz lipídica.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
CHR1	416,0	-	16,8
CHR2	176,9	-	26,2
CHR3	73,0	192,2	52,2
CHR4	53,8	100,0	69,9
CC1	354,7	-	18,7

Como se pode verificar pela análise dos resultados da Tabela VI.27 para a maioria das formulações não foi possível calcular o $t_{50\%}$ porque o teor de naproxeno libertado após 8 horas foi inferior a 50%. A formulação contendo maior percentagem de lactose e menor percentagem de óleo de rícino hidrogenado (CHR4) foi a que apresentou uma maior eficácia de dissolução (ED). A aplicação do teste t, para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade, demonstrou que a substituição de *Encompress* (Fórmula CHR1) por lactose (Fórmula CHR2) provocou diferenças significativas no valor da ED.

Tabela VI. 28 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de matriz lipídica.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
CHR1	0,040	0,978	0,003	0,889	1,142	0,998	0,48	1,340	0,997
CHR2	0,061	0,963	0,003	0,864	1,728	0,998	0,47	2,180	0,998
CHR3	0,189	0,970	0,006	0,797	4,735	0,996	0,46	4,190	0,981
CHR4	0,420	0,973	0,013	0,856	8,092	0,995	0,59	2,880	0,979
CC1	0,044	0,985	0,003	0,0919	1,244	0,997	0,47	1,590	0,996

A adição de lactose aos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado não provocou alteração no mecanismo de libertação do naproxeno. Como se pode verificar pelos resultados apresentados na Tabela VI.28, nas formulações com diferentes proporções de óleo de rícino hidrogenado/lactose (CHR2, CHR3 e CHR4) a difusão constitui o mecanismo predominante de libertação do fármaco, o mesmo acontecendo com as formulações CHR1 e CC1.

Tabela VI. 29 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de matriz inerte.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
EC1	116,6	299,9	39,1
EC2	224,9	-	25,4
EC3	66,6	133,3	66,5
EC4	74,1	177,8	58,7
ED1	16,7	37,5	71,1
ED2	16,7	33,4	78,7

Nos comprimidos de etilcelulose, a presença de lactose aumenta a eficácia de dissolução em cerca de 27%, ao passo que a presença de fosfato de cálcio dibásico (*Encompress*) provoca um abaixamento de aproximadamente 14% nos valores do mesmo parâmetro. Os comprimidos de Eudragit (ED1 e ED2) apresentam o mesmo valor de $t_{25\%}$ e valores aproximados da $t_{50\%}$ e da eficácia de dissolução. No entanto, a aplicação do teste t, para um nível de significância de 5% e 3 graus de liberdade, demonstrou que o valor do t calculado (3,612) era superior ao t da tabela (3,182), o que significa que existem diferenças significativas entre as eficácias de dissolução das formulações contendo Eudragit S100 e Eudragit RLPO.

Tabela VI. 30 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de etilcelulose.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
EC1	0,120	0,997	0,003	0,928	3,330	0,983	0,40	4,840	0,964
EC2	0,071	0,986	0,003	0,906	1,969	0,980	0,58	1,130	0,985
EC3	0,330	0,997	0,010	0,983	6,198	0,971	0,54	3,310	0,963
EC4	0,241	0,999	0,007	0,971	5,027	0,976	0,49	3,810	0,966

Os comprimidos de etilcelulose apresentam, na sua maioria, cinéticas de libertação de ordem zero.

Relativamente aos comprimidos de Eudragit, a rápida libertação do fármaco ao fim de poucas horas de ensaio não permitiu obter um número de pontos suficiente para a aplicação dos modelos matemáticos de libertação.

6.4. Discussão

Tanto a cera de carnaúba como o óleo de rícino hidrogenado apresentaram características adequadas para formar matrizes estáveis e facilmente compressíveis. No entanto, quando utilizadas sem adição de qualquer excipiente hidrossolúvel, estes materiais retardam excessivamente a libertação do naproxeno.

A liodisponibilidade do naproxeno a partir de matrizes lipídicas pode ser modificada pela inclusão de diluentes como a lactose. A adição de quantidades crescentes de lactose neste tipo de comprimidos matriciais pode compensar, progressivamente, a baixa solubilidade do naproxeno. Devido à sua dissolução, a lactose aumenta a porosidade interna da matriz, permitindo uma penetração mais rápida do líquido de dissolução nos canalículos e uma libertação mais intensa do fármaco. Como ficou demonstrado no caso dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado, uma diminuição da percentagem de lactose provocou uma diminuição da libertação do fármaco associada a uma diminuição da porosidade da matriz.

Nos comprimidos de etilcelulose a adição de lactose também provocou um aumento da porosidade interna da matriz e uma maior libertação do fármaco.

Enquanto as partículas do óleo de rícino hidrogenado revestem quase quantitativamente as partículas de naproxeno, o envolvimento deste fármaco pelas partículas de etilcelulose é menos completo, formando-se poros mais largos. Por esta razão, os comprimidos de óleo de rícino apresentam uma velocidade de libertação do naproxeno muito menor que as matrizes de etilcelulose.

Dadas as suas características de solubilidade, as matrizes inertes constituídas por polimetacrilatos (Eudragit S100 e RLPO) não parecem apresentar qualidades adequadas para produzirem comprimidos de libertação prolongada de naproxeno. As formulações contendo este tipo de agentes moduladores não prolongaram a libertação do fármaco em estudo por mais de 4 horas, o que exclui à partida a sua utilização em comprimidos de libertação prolongada, a não ser que sejam utilizados em conjugação com outros excipientes. Os estudos de Al-Hmoud *et al.* (Al-Hmoud, 1991) demonstraram que era possível prolongar a velocidade de libertação do propanolol utilizando misturas de polimetacrilatos com carboximetilcelulose.

Embora os comprimidos constituídos por matrizes inertes tenham apresentado melhores eficácias de dissolução que os comprimidos de matriz lipídica, este facto pode

não constituir uma vantagem, pois, como foi referido anteriormente, em alguns casos não foi possível prolongar a libertação do naproxeno.

A principal vantagem das matrizes inertes reside no facto de o mecanismo que controla a difusão ser a própria estrutura porosa da matriz, não dependendo de condições exteriores tais como a composição dos líquidos digestivos.

A aplicação de modelos matemáticos de libertação permitiu verificar que para as formulações constituídas por matrizes lipídicas a difusão demonstrou ser o mecanismo de libertação predominante. A velocidade de difusão depende, entre outros factores, da porosidade da matriz e da solubilidade do fármaco. No caso das matrizes de etilcelulose o modelo de ordem zero foi o que apresentou melhores coeficientes de correlação.

CAPÍTULO VII

CAPÍTULO VII – INFLUÊNCIA DE EXCIPIENTES HIDROSSOLÚVEIS NA LIBERTAÇÃO DO NAPROXENO

7.1. Introdução

Os fármacos pouco solúveis apresentam geralmente baixa biodisponibilidade, sendo a velocidade de dissolução um dos factores limitantes da sua utilização. Mais de quarenta por cento das substâncias activas inscritas na Farmacopeia Europeia apresentam uma solubilidade em água inferior a 1 mg/ml. O aumento da absorção deste tipo de fármacos continua a ser um dos maiores desafios do desenvolvimento de novas formas farmacêuticas orais sólidas, tendo sido descritos vários métodos para aumentar a sua biodisponibilidade (Serajuddin, 1986; Serajuddin, 1999). Alguns desses métodos incluem:

- a redução do tamanho das partículas para aumentar a superfície específica;
- a formação de sais;
- a utilização de agentes tensioactivos para aumentar a molhabilidade;
- a transformação polimórfica;
- a formação de dispersões sólidas;
- a formação de complexos com polímeros hidrófilos ou com ciclodextrinas.

A maioria destes métodos é realmente eficaz na melhoria da velocidade de dissolução e/ou solubilização de fármacos pouco solúveis. No entanto, a aplicação de qualquer um dos métodos referidos depende das propriedades físico-químicas do próprio fármaco.

A formação de sais, a solubilização e a redução do tamanho das partículas são técnicas frequentemente utilizadas para aumentar a absorção oral de um grande número de compostos. No entanto, estas técnicas nem sempre resultam. Por exemplo, a formação de sais pode não provocar uma melhoria da dissolução devido à reconversão dos sais em agregados das respectivas formas ácidas ou básicas. A solubilização dos fármacos em solventes orgânicos pode por vezes ser indesejável do ponto de vista da aceitabilidade e comercialização. Embora a redução do tamanho das partículas do fármaco seja frequentemente utilizada tendo em vista o aumento da velocidade de dissolução, existem limites, pois a utilização de pós demasiado finos pode originar a

formação de aglomerados devido à formação de forças de Van der Waals. Outra desvantagem das partículas demasiado finas de fármacos pouco solúveis é a fraca molhabilidade.

Nos últimos 30 anos tem havido, por parte da indústria farmacêutica, um crescente interesse na utilização de dispersões sólidas para aumentar a biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis. A utilização de dispersões sólidas foi proposta, pela primeira vez, por Sekiguchi e Obi (Sekiguchi, 1961). O termo "dispersão sólida" foi definido pela primeira vez por Chiou e Riegelmann (Chiou, 1971) como a dispersão de uma ou mais substâncias activas num transportador sólido, pelo método da fusão, pelo método do solvente ou pela conjugação de ambos. As dispersões sólidas têm sido bastante utilizadas quer na preparação de formas farmacêuticas de libertação imediata quer na de formas de libertação prolongada (Chiou, 1971; Ford, 1978).

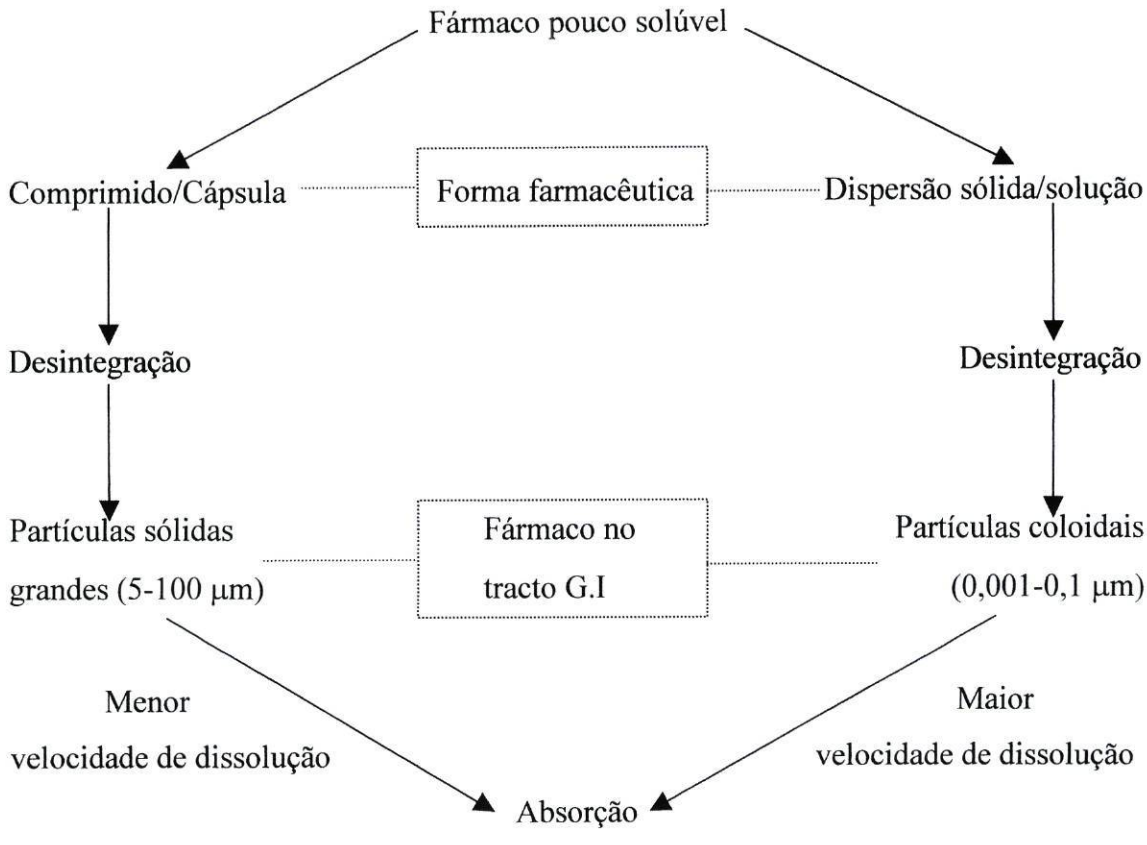

Fig. 7.1 – Representação esquemática do aumento da biodisponibilidade da dispersão sólida de um fármaco pouco solúvel em comparação com um comprimido ou cápsula convencional.

Dado que os processos de obtenção de dispersões sólidas cuja finalidade é aumentar ou prolongar a libertação dos fármacos são similares, a investigação nestas duas áreas é complementar.

O método da fusão consiste em fundir um "transportador" hidrossolúvel e adicionar o fármaco. As dispersões sólidas preparadas por este método são depois endurecidas a baixas temperaturas e pulverizadas.

Um outro método para preparar dispersões sólidas consiste na dissolução do fármaco e do veículo num solvente orgânico, seguida da remoção deste por evaporação. Na preparação de dispersões sólidas de piroxicam em PEG 4000, Fernandez *et al.* (Fernandez, 1992) dissolveram o fármaco em clorofórmio e depois misturaram esta solução com PEG 4000 fundido a 70°C.

As dispersões sólidas não são uma simples mistura física de dois componentes. Consoante o estado físico-químico do sistema podem distinguir-se vários tipos:

a) Formação de eutéticos. Numa mistura eutética todos os componentes são miscíveis entre si no estado líquido, mas são totalmente imiscíveis no estado sólido. A redução do tamanho das partículas aumenta a velocidade de dissolução e a diminuição da temperatura de fusão do fármaco eleva a solubilidade.
b) Solução sólida. O fármaco encontra-se molecularmente disperso na matriz, como se se tratasse de uma dissolução líquida. Este caso ideal não é frequente e, geralmente, só há total miscibilidade dentro de certos limites.
c) Dispersões vítreas. Estes sistemas obtêm-se quando se procede a um arrefecimento muito rápido do produto fundido. O fármaco pode encontrar-se suspenso ou precipitado formando uma solução ou uma suspensão vítrea.
d) Dispersões amorfas. A substância activa encontra-se como um precipitado sólido no estado amorfo na matriz que, por sua vez, se pode encontrar no estado amorfo ou cristalino.

Quando as dispersões sólidas são expostas no meio aquoso, o "transportador" dissolve-se e o fármaco é libertado sob a forma de partículas coloidais muito finas. Devido ao grande aumento da superfície de contacto com o meio aquoso a velocidade de dissolução dos fármacos pouco solúveis aumenta.

Goldberg *et al.* (Goldberg, 1966) demonstraram que nem todo o fármaco presente numa dispersão sólida se encontra no estado microcristalino. Uma certa fracção pode estar molecularmente dispersa na matriz, formando uma solução sólida.

Embora tenham sido utilizados muitos "transportadores" (ureia, ácido cítrico, ácido succínico, açúcares, esteróis, polivinilpirrolidona, etc.) na preparação de dispersões sólidas, os polietilenoglicóis (PEG) têm sido os mais utilizados.

Os PEG utilizados na preparação de dispersões sólidas apresentam massas moleculares que variam entre 1000 e 20000 D. Devido ao facto de existirem disponíveis diversos tipos de PEG, alguns investigadores tentaram quantificar o efeito da massa molecular na dissolução. Corrigan *et al.* (Corrigan, 1979) demonstraram que a velocidade de dissolução dos polímeros puros diminui com o aumento da massa molecular.

Vários estudos têm demonstrado que os polioxietilenoglicois promovem a velocidade de dissolução de diversos fármacos com baixa solubilidade. Por exemplo, Ford *et al.* (Ford, 1978) demonstraram que o PEG 6000 aumentava significativamente a velocidade de dissolução da indometacina. Chiou *et al.* (Chiou, 1969) também demonstraram que as dispersões sólidas de griseofulvina em PEG 4000 e em PEG 6000 apresentavam um aumento da velocidade de dissolução.

Com a finalidade de aumentar a solubilidade e a velocidade de dissolução do naproxeno, Velaz *et al.* (Velaz, 1998) prepararam dispersões sólidas deste fármaco em PEG 4000. Os estudos de dispersões sólidas realizados por Mura *et al.* (Mura, 1996) demonstraram a inexistência de qualquer tipo de interacção química bem definida entre o naproxeno e diversos tipos de polietilenoglicóis, o que significa que existe boa compatibilidade entre o fármaco e este tipo de polímeros hidrófilos.

Os trabalhos de vários investigadores têm também demonstrado que a presença de agentes tensioactivos, como o polissorbato 80 e o laurilsulfato de sódio, nas dispersões sólidas faz aumentar ainda mais a solubilidade dos fármacos pouco solúveis. Serajuddin *et al.* (Serajuddin, 1990) demonstraram que a completa dissolução de fármacos pouco solúveis em vários PEG podia ser conseguida se fosse incorporado polissorbato 80 na matriz. Os estudos de análise térmica demonstraram que as propriedades dos cristais de PEG praticamente não eram afectadas pela presença do polissorbato 80 e que o ponto de fusão da mistura se mantinha próximo da do PEG puro (Morris, 1992).

Os estudos de Law *et al.* (Law, 1992) demonstraram que as dispersões sólidas de nifedipina em polietilenoglicóis aumentavam a velocidade de dissolução deste fármaco para o dobro após a incorporação de 5% (m/m) de fosfatidilcolina.

Mura *et al.* (Mura, 1999) prepararam dispersões sólidas a 10% (m/m) de naproxeno em PEG 4000, PEG 6000 e PEG 20000 com e sem adição de laurilsulfato de sódio ou de polissorbato 80. Estes autores verificaram que a massa molecular dos polímeros utilizados não tinha influência na velocidade de dissolução do fármaco. Os resultados destes estudos demonstraram também que a dissolução do fármaco era melhor nos sistemas ternários do que nos sistemas binários, o que permitiu concluir que o efeito molhante dos tensioactivos e solubilizante dos polímeros é aditivo. Além disso, os ensaios de dissolução dos sistemas ternários contendo laurilsulfato de sódio apresentaram melhores resultados. Este facto pode ser atribuído a vários factores tais como:

- maior hidrofilia;
- maior poder solubilizante;
- mais fácil interacção com o fármaco e com os PEG.

Os estudos de Sjokvist *et al.* (Sjokvist, 1992) também demonstraram que a incorporação de tensioactivos iónicos e não iónicos provocava um aumento da velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis a partir de dispersões sólidas de polioxietilenoglicóis.

Para que possam ser utilizadas com fins terapêuticos, as dispersões sólidas devem ser incorporadas em formas farmacêuticas como cápsulas e comprimidos. No entanto, existem alguns problemas que limitam a aplicação comercial das dispersões sólidas. Alguns desses problemas referem-se aos seguintes factores:

- método de preparação;
- estabilidade física e química do fármaco e do veículo;
- formulação em formas farmacêuticas;
- "scale up" do processo de fabrico;
- reprodutibilidade das propriedades físico-químicas.

7.2.Parte experimental

7.2.1.Material e métodos

Nos ensaios realizados neste capítulo foi utilizado o seguinte equipamento:

-Máquina de comprimir *KORSH-9048-71*

-Balança *METTLER AE 200*

-Aparelho de dureza *ERWEKA TBH 28*

-Friabilómetro *ERWEKA TAP*

-Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*

-Cromatógrafo líquido *VARIAN*

-Coluna *Waters* C18 (150 x 4,6 mm; 5 μm)

-Banho termostatado

-Tamis de 250 μm

Na preparação dos comprimidos de libertação modificada foram utilizadas as matérias primas a seguir descritas:

-Naproxeno (Janssen-Cilag, Portugal, lote nº 8002573)

-Methocel® K100 M (Colorcon, U.K, lote nº KF25012N03)

-Cutina HR (Henkel, Alemanha, lote nº 391968)

-Lactose (J.V.P., Portugal, lote nº L24609)

-Bicarbonato de sódio (J.V.P., Portugal, lote nº 7004)

-Citrato de sódio (J.V.P., Portugal, lote nº 7060)

-Carbonato de cálcio (J.V.P., Portugal, lote nº 3787)

-Polietilenoglicol 4000 (J.V.P., Portugal, lote nº 106317345)

-Laurilsulfato de sódio (J.V.P., Portugal, lote nº 8875)

-Carboximetilcelulose sódica reticulada (FMC, U.S.A, lote nº T808)

-Aerosil 200 (J.V.P., Portugal, lote nº 915838)

-Ácido esteárico (Henkel, Alemanha, lote nº 921320)

7.2.1.1.Preparação dos comprimidos

Para se obterem perfis de libertação adequados, além do fármaco e do agente modulador, pode ser necessária a presença de outros excipientes. Como já foi demonstrado no Capítulo V, comprimidos contendo apenas 16% de agente modulador (HPMC K100M) e uma elevada percentagem de lactose (48%) libertam apenas 43,8% de fármaco ao fim de 8 horas. Assim, procedeu-se ao estudo da influência da substituição de parte da lactose por agentes tampão (bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio e citrato de sódio) ou por diversas concentrações de um agente tensioactivo (laurilsulfato de sódio) na libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC K100M.

Procedeu-se também ao estudo da influência da substituição parcial de HPMC K100M por diferentes concentrações de um superdesagregante (croscarmelose sódica) na libertação do naproxeno.

Prepararam-se dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 e procedeu-se ao estudo da influência da sua inclusão em matrizes hidrófilas e lipídicas.

As diversas formulações foram preparadas por dupla compressão, utilizando uma máquina de comprimir Korsh 9048-71 e punções com 12 mm de diâmetro.

7.2.1.1.1.Comprimidos contendo agentes tampão

Os agentes tampão são utilizados na formulação de comprimidos com o objectivo de aumentar a dissolução e a absorção de ácidos fracos como o ácido salicílico, a aspirina e o ácido p-aminosalicílico, podendo também ser utilizados tendo em vista a diminuição da irritação gástrica provocada por estes fármacos (Javaid, 1972).

A incorporação de um tampão numa matriz hidrófila permite a manutenção no interior do comprimido de um pH adequado e independente do meio de dissolução, permitindo que o fármaco se dissolva e seja libertado por difusão.

Le Martret *et al.* (Le Martret, 1999) demonstraram que a inclusão do tampão citrato trissódico aumentava a libertação de um ácido fraco, o felbinac, em condições ácidas. Este fenómeno era também associado ao aumento da penetração de líquido e à erosão da matriz. Os resultados obtidos demonstraram que o tampão aumentava a permeabilidade da camada de gele da HPMC e originava falhas na barreira de difusão, comprometendo a sua capacidade de controlar a libertação.

Javaid *et al.* (Javaid, 1972) demonstraram que os agentes tampão que produzem dióxido de carbono, como o bicarbonato de sódio e o carbonato de cálcio, aumentavam significativamente a dissolução da aspirina, o mesmo não acontecendo com os tampões rapidamente solúveis como o citrato de sódio e o ascorbato de sódio.

A fraca solubilidade do naproxeno conduziu à necessidade de criar, dentro do comprimido, um microambiente com um pH que promovesse a solubilização deste fármaco. Tendo como base a formulação H7, prepararam-se três lotes de comprimidos nos quais se substituiu 2% da quantidade de lactose por bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio ou citrato de sódio. A composição dos comprimidos encontra-se representada na Tabela VII.1.

Tabela VII.1 – Composição dos comprimidos contendo agentes tampão (mg).

	H7	BS	CC	CS
Naproxeno	160	160	160	160
HPMC K100M	80	80	80	80
Bicarbonato de sódio		10		
Carbonato de cálcio			10	
Citrato de sódio				10
Lactose	240	230	230	230
Aerosil 200	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5

7.2.1.1.2.Comprimidos contendo laurilsulfato de sódio

Uma outra possibilidade de aumentar a velocidade de dissolução dos fármacos consiste em adicionar um tensioactivo à forma farmacêutica. Os estudos de Homseck *et al.* (Homseck, 1998) demonstraram que as formulações contendo 0,5%; 0,75% e 1,0% (m/m) de tensioactivo apresentavam uma dissolução de nitrendipina de quase 100%. No entanto, as formulações isentas de tensioactivo não apresentavam teores de fármaco libertado superiores a 60%. A adsorção do tensioactivo às partículas hidrófobas de fármaco, abaixo da concentração micelar crítica, aumenta a molhabilidade daquelas devido à diminuição da tensão superficial e, consequentemente, aumenta a velocidade de dissolução. Estes investigadores demonstraram também que a utilização de diferentes

tipos de tensioactivos (laurilsulfato de sódio, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60 e Cremophor EL) apresentava o mesmo efeito na velocidade de dissolução da nitrendipina.

Com o objectivo de aumentar a molhabilidade do naproxeno e consequentemente a sua solubilidade no meio de dissolução, foram adicionadas diversas concentrações (0,5; 1,0; 1,5 e 2,0%) de laurilsulfato de sódio (LsS) aos comprimidos matriciais de HPMC K100M. A composição das diferentes fórmulas está representada na Tabela VII.2.

Tabela VII.2 – Composição dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio (mg)

	H7	LSS1	LSS2	LSS3	LSS4
Naproxeno	160	160	160	160	160
HPMC K100M	80	80	80	80	80
Laurilsulfato de sódio		2,5	5	7,5	10
Lactose	240	237,5	235	232,5	230
Aerosil 200	15	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5	5

O laurilsulfato de sódio é uma mistura de alquilsulfatos de sódio constituída principalmente pelo laurilsulfato de sódio (dodecilsulfato de sódio), de massa molecular 288,4. Segundo a monografia da FP VII, este composto contém, no mínimo, 85% de alquilsulfatos de sódio, calculados em $C_{12}H_{25}NaO_4S$. Apresenta-se sob a forma de pó ou de cristais brancos ou ligeiramente amarelados, facilmente solúveis na água e parcialmente solúveis no álcool.

O laurilsulfato de sódio é um tensioactivo aniónico de elevado EHL empregue num grande número de preparações farmacêuticas e em produtos cosméticos. Tem acção detergente e molhante em condições ácidas ou alcalinas. Na Tabela VII.3 estão representadas algumas das principais propriedades deste composto.

Tabela VII.3 – Propriedades físico-químicas do laurilsulfato de sódio.

Concentração micelar crítica	8,2 mmol/L (0,23 g/L) a 20°C
Densidade	1,07 g/cm^3 a 20°C
EHL	~ 40
Intervalo de fusão	204-207°C
Tensão superficial	25,2 mN/m para uma solução aquosa a 0,05% m/v a 30°C
pH	7,0-9,5 (soluções aquosas a 1% m/v)

7.2.1.1.3.Comprimidos contendo croscarmelose sódica

A desagregação é um processo no qual o medicamento em contacto com o meio aquoso perde a sua forma, ficando as partículas sólidas em suspensão. Os desagregantes são adicionados aos comprimidos para aumentar a superfície de contacto das partículas com o meio de dissolução, permitindo a rápida libertação da substância activa. Pode considerar-se que a desagregação é uma operação inversa da formulação do comprimido. A desagregação consiste na ruptura das ligações, como as forças de Van der Waals e as pontes de hidrogénio, formadas durante a compressão.

Os desagregantes classificam-se em três grupos:

- substâncias que aumentam a capilaridade, adsorvem humidade e intumescem;
- associações de substâncias que desprendem gás por efeito da humidade;
- substâncias que aumentam a molhabilidade dos comprimidos.

Não é possível recomendar um desagregante geral, devendo sempre, em cada caso particular, determinar-se empiricamente o tipo e a quantidade de desagregante mais adequado.

A tendência para a aglomeração apresentada pelos fármacos hidrófobos de tamanho de partícula reduzido resulta numa diminuição da superfície de dissolução. Os estudos de Bolhius *et al.* (Bolhius, 1997) demonstraram que a dissolução da nifedipina podia ser significativamente aumentada pela adição de superdesagregantes, como a croscarmelose sódica e a crospovidona.

Com a finalidade de estudar a influência da substituição parcial do teor de polímero hidrófilo por croscarmelose sódica, prepararam-se comprimidos contendo misturas deste superdesagregante com a HPMC K100M. A composição das formulações está representada na Tabela VII.4.

Tabela VII.4 – Composição dos comprimidos contendo croscarmelose sódica (mg).

	CSR1	CSR2	CSR3	H6
Naproxeno	160	160	160	160
HPMC K100M		48	112	160
Croscarmelose sódica	160	112	48	
Lactose	160	160	160	160
Aerosil 200	15	15	15	15
Ác. Esteárico	5	5	5	5

A carboximetilcelulose sódica reticulada ou croscarmelose sódica é o sal sódico de uma celulose reticulada parcialmente *O*-carboximetilada. Contém, no mínimo, 5% e, no máximo, 9% de sódio, calculado em relação à substância seca. Apresenta-se como um pó branco ou branco acinzentado, praticamente insolúvel na acetona, no etanol, no éter e no tolueno.

A carboximetilcelulose sódica contém três grupos funcionais importantes:

- grupos carboxilato sódico (grupos neutros)
- grupos carboxilo livre (ácidos)
- grupos hidroxilo

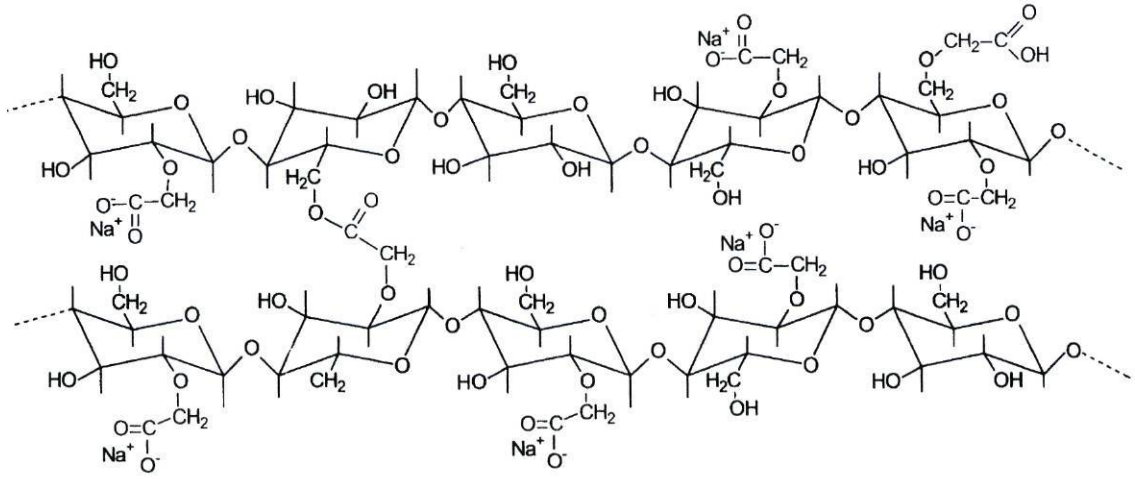

Fig. 7.2 – Estrutura da croscarmelose sódica.

A estrutura emaranhada baseia-se na formação de ésteres a nível intramolecular e intermolecular, resultando a típica estrutura em rede tridimensional. Em meio aquoso, a carboximetilcelulose intumesce rapidamente, com uma força que origina excelentes propriedades de desagregação.

7.2.1.1.4.Comprimidos contendo dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000

O polietilenoglicol 4000 (PEG 4000, também designado Macrogol 4000) é uma mistura de polímeros de fórmula geral $H\text{-}(OCH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$ e de massa molecular relativa média de cerca de 4000. Apresenta-se como um sólido branco ou quase branco, com aspecto de cera ou de parafina, muito solúvel na água e no cloreto de metileno e praticamente insolúvel no álcool, no éter, nos óleos gordos e nos óleos minerais.

Prepararam-se dispersões sólidas (DS) de naproxeno/PEG 4000 nas proporções de 1:1; 1:2 e 2:1 por adição do fármaco ao polímero fundido a 70°C, mediante agitação constante até se obter uma mistura homogénea. A mistura fundida foi posteriormente endurecida por arrefecimento e depois pulverizada. Os grânulos foram tamisados por um tamis de 250 μm antes de serem comprimidos.

Foram também comprimidas misturas físicas (MF) de naproxeno e de PEG 4000 na proporção de 1:1.

Prepararam-se comprimidos matriciais de HPMC K100M e de óleo de rícino hidrogenado contendo misturas físicas e dispersões sólidas de naproxeno/PEG 4000 (1:1). A composição dos comprimidos está descrita na Tabela VII.5.

Tabela VII.5 – Composição dos comprimidos contendo dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 (1:1).

	F6	DS1	MF1	P6	DS2	MF2
Naproxeno	160			160		
DS Naproxeno/PEG 4000		320			320	
MF Naproxeno/PEG 4000			320			320
HPMC K100M	160	160	160			
Óleo de rícino hidrogenado				160	160	160
Aerosil 200	15	15	15	15	15	15
Ác. esteárico	5	5	5	5	5	5

7.2.1.2.Verificação dos comprimidos

7.2.1.2.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade

Os comprimidos foram submetidos a ensaios de uniformidade de massa (n=20), dureza (n=10) e friabilidade (n=20), de acordo com as especificações da FPVII.

7.2.1.2.2.Ensaio de dissolução/libertação

Três comprimidos de cada lote foram submetidos a ensaios de dissolução "in vitro", tendo sido utilizadas condições idênticas às indicadas nos capítulos anteriores (Tabela VII.6).

Tabela VII.6 – Condições do ensaio de dissolução "in vitro".

Composição do líquido de dissolução	Solução tampão de fosfatos de pH 7,4
Volume de líquido de dissolução	1000 ml
Método	Pá agitadora
Velocidade de agitação	100 r/min
Temperatura	37,0±0,5ºC
Volume de amostra	5,0 ml
Tempos de recolha	30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min

As concentrações de fármaco no meio de dissolução foram determinadas por HPLC, utilizando-se as condições analíticas descritas no Capítulo II (2.2.1).

7.2.1.3.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na libertação do naproxeno foram aplicados aos resultados dos ensaios de dissolução "in vitro" os modelos de ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas (descritos anteriormente no Capítulo I, 1.3). Foram também calculados alguns parâmetros de dissolução, nomeadamente o $t_{25\%}$, o $t_{50\%}$ e a eficácia de dissolução (ED).

7.3.Resultados

7.3.1.Verificação dos comprimidos

7.3.1.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade

Nas Tabelas VII.7, VII.8, VII.9 e VII.10 estão representados os resultados da avaliação da uniformidade de massa dos vários lotes de comprimidos preparados.

Tabela VII.7 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo agentes tampão.

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
H7	459,0	481,9	436,0	13,4	2,9
BS	480,4	504,4	456,4	17,0	3,5
CC	460,7	483,7	437,6	17,9	3,9
CS	429,9	451,4	408,4	15,9	3,7

Tabela VII.8 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio.

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
H7	459,0	481,9	436,0	13,4	2,9
LSS1	451,5	474,1	428,9	13,8	3,0
LSS2	437,9	459,1	415,3	17,8	4,1
LSS3	454,2	476,9	431,5	29,3	6,4
LSS4	436,1	457,9	414,3	18,7	4,3

Tabela VII.9 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo croscarmelose sódica.

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
CSR2	507,6	533,0	482,2	24,6	4,8
CSR3	453,5	476,2	430,8	14,9	3,3
H6	496,8	521,6	472,0	19,4	3,9

Tabela VII.10 – Uniformidade de massa dos comprimidos contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno/PEG 4000 (1:1).

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
F6	325,7	342,0	309,4	12,3	3,8
DS1	496,7	521,5	471,9	17,2	3,5
MF1	445,1	467,3	422,9	9,6	2,2
P6	347,3	364,7	329,9	12,5	3,6
DS2	459,6	482,6	436,6	14,6	3,2
MF2	442,9	465,0	420,8	6,7	1,5

A avaliação da uniformidade de massa destes lotes de comprimidos permitiu verificar que os mesmos cumprem as especificações da FP VII.

Nas Tabelas VII.11, VII.12, VII.13 e VII.14 estão representados os resultados da avaliação da dureza dos vários lotes de comprimidos preparados.

Tabela VII.11 – Dureza dos comprimidos contendo agentes tampão.

Fórmula	Dureza (kp)	D. padrão
H7	5,8	1,4
BS	6,4	1,1
CC	5,9	2,3
CS	5,4	1,3

Tabela VII.12 – Dureza dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio.

Fórmula	Dureza (kp)	D. padrão
H7	5,8	1,4
LSS1	6,3	1,2
LSS2	6,5	2,2
LSS3	5,2	1,7
LSS4	4,9	1,7

Tabela VII.13 – Dureza dos comprimidos contendo croscarmelose sódica.

Fórmula	Dureza (kp)	D. padrão
CSR2	8,8	1,6
CSR3	6,0	2,2
H6	5,7	0,9

Tabela VII.14 – Dureza dos comprimidos contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno/PEG 4000 (1:1).

Fórmula	Dureza (kp)	D. padrão
F6	9,0	2,1
DS1	10,6	2,3
MF1	11,1	1,3
P6	5,4	1,1
DS2	9,0	1,4
MF2	9,4	1,5

Todos os lotes de comprimidos apresentaram boa resistência ao esmagamento e valores de friabilidade inferiores a 1%.

7.3.1.2.Influência de agentes tampão

O naproxeno é um ácido fraco, pelo que é mais solúvel em condições alcalinas. Os vários agentes tampão foram incluídos na composição dos comprimidos não só para aumentar a dissolução do fármaco, mas também para diminuir a irritação gástrica.

Os resultados dos ensaios de dissolução a que foram submetidas as formulações contendo bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio e citrato de sódio estão representados na Tabela VII.15 e no gráfico da Fig.7.3.

Tabela VII.15 – Influência de diferentes agentes tampão na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

T (min)	H7	dp	BS	dp	CC	dp	CS	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	12,1	0,6	32,7	7,0	11,2	0	12,1	0,7
60	14,5	0,5	39,8	7,2	22,6	0,4	17,6	1,1
120	20,3	0,5	53,5	3,5	31,4	0,4	23,7	1,2
180	26,3	3,4	64,4	1,1	38,3	0,3	29,0	1,6
240	30,9	1,0	67,0	0,2	45,3	1,0	32,7	1,9
300	34,3	1,8	71,7	0,3	48,6	0,5	36,8	1,9
360	36,5	1,9	74,9	1,8	51,9	0,1	40,4	2,0
420	42,1	3,8	78,3	2,9	56,6	1,0	42,9	2,4
480	43,8	1,0	86,1	2,7	61,2	1,9	46,3	1,9

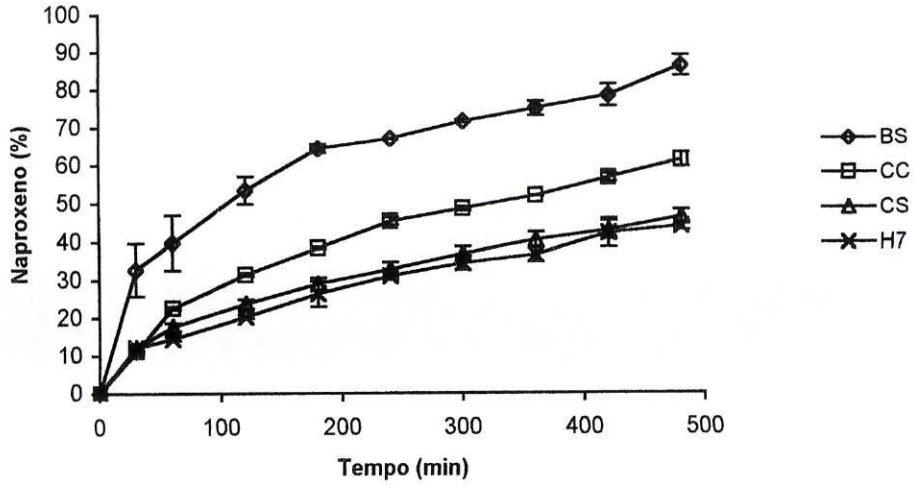

Fig.7.3 - Influência da adição de bicarbonato de sódio (BS), carbonato de cálcio (CC) e citrato de sódio (CS) na libertação do naproxeno.

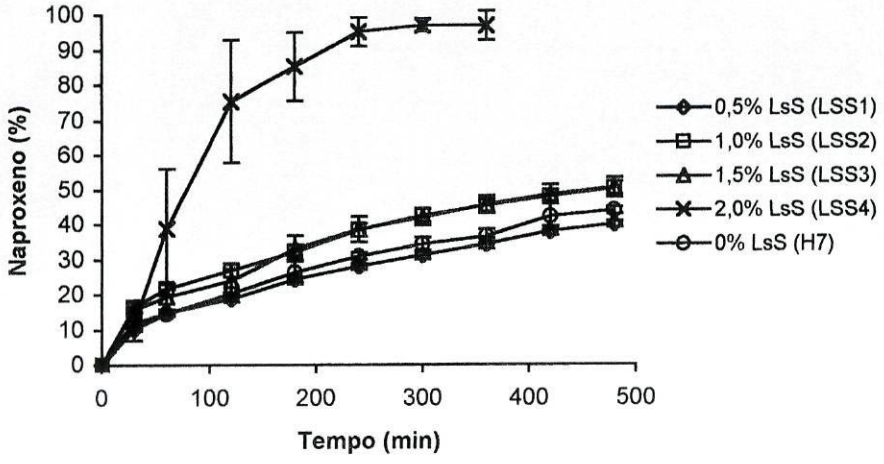

Fig.7.4 - Influência da adição de diversas concentrações de laurilsulfato de sódio na libertação do naproxeno.

Como se pode verificar, a adição de bicarbonato de sódio praticamente duplicou a libertação do naproxeno, comparativamente com a formulação isenta de qualquer agente tampão (H7). A presença de carbonato de cálcio também provocou um aumento do teor de fármaco libertado, embora menos significativo que no caso anterior. A formulação contendo citrato de sódio e a formulação controlo (H7) apresentaram perfis de libertação praticamente sobreponíveis. A adição de 2% de citrato de sódio não produziu qualquer efeito na libertação do naproxeno. O valor do factor de semelhança (Eq. 1.14) correspondente ao estudo comparativo dos dois perfis de dissolução anteriores é superior a 50 (f_2 = 77,9), o que significa que os perfis são semelhantes. Estes resultados estão de acordo com os estudos de Javaid *et al.* (Javaid, 1972) descritos anteriormente.

7.3.1.3.Influência do laurilsulfato de sódio

Os resultados dos ensaios de dissolução das formulações contendo diferentes concentrações de LsS estão representados na Tabela VII.16 e no gráfico da Fig.7.4.

Tabela VII.16 – Influência de diferentes concentrações de LsS na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

T (min)	LSS1	dp	LSS2	dp	LSS3	dp	LSS4	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	10,2	0,5	16,5	0,7	15,6	1,3	11,8	4,9
60	14,7	0,5	21,7	3,6	19,4	1,5	38,8	17,3
120	18,7	0,8	26,9	3,4	24,0	1,8	75,3	17,5
180	24,4	0,7	32,1	3,6	33,1	2,0	85,2	9,7
240	28,0	0,9	38,3	3,6	38,5	1,8	95,0	4,0
300	31,1	1,1	42,5	2,4	41,9	1,9	96,8	1,8
360	34,3	1,5	45,2	2,5	45,6	1,8	96,8	4,1
420	37,9	1,3	47,9	2,8	48,5	1,9	-	-
480	39,8	0,9	50,3	2,9	50,5	2,0	-	-

Como se pode verificar pela análise do gráfico da Fig. 7.4, a substituição de parte da lactose por 0,5% de LsS não provocou qualquer efeito na libertação do naproxeno. As formulações contendo 1,0% e 1,5% de LsS apresentaram perfis de libertação praticamente sobreponíveis e apresentaram um ligeiro aumento em relação aos resultados dos comprimidos contendo apenas 0,5% de tensioactivo. Porém, a adição de 2,0% de LsS provocou a libertação da totalidade do naproxeno ao fim de apenas 300 minutos de ensaio.

Os valores dos factores de semelhança para a comparação do perfil de dissolução da preparação isenta de LsS com os perfis das formulações contendo 0,5%; 1,0% e 1,5% de LsS são 76,8; 58,0 e 60,8, respectivamente. Estes resultados significam que os perfis de dissolução são semelhantes.

7.3.1.4.Influência da croscarmelose sódica

Os resultados dos ensaios de dissolução das formulações contendo diferentes concentrações de croscarmelose sódica estão representados na Tabela VII.17 e no gráfico da Fig.7.5.

Tabela VII.17 – Influência de diferentes concentrações de croscarmelose sódica na quantidade acumulada de naproxeno libertado (%).

T (min)	CSR1	dp	CSR2	dp	CSR3	dp	H6	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	98,4	0	10,7	0,5	14,7	2,2	3,9	0,5
60	100,0	1,5	15,0	2,7	21,4	3,0	5,9	0,6
120	-	-	20,0	1,0	28,1	2,6	8,4	0,0
180	-	-	23,2	0,3	35,4	3,2	11,4	1,5
240	-	-	26,3	0,6	41,2	3,7	13,7	1,5
300	-	-	29,9	1,0	47,6	6,6	16,1	0,9
360	-	-	33,5	2,0	52,6	7,8	17,9	1,3
420	-	-	35,6	2,1	56,6	10,1	20,8	2,5
480	-	-	37,6	2,4	59,7	7,0	22,9	2,2

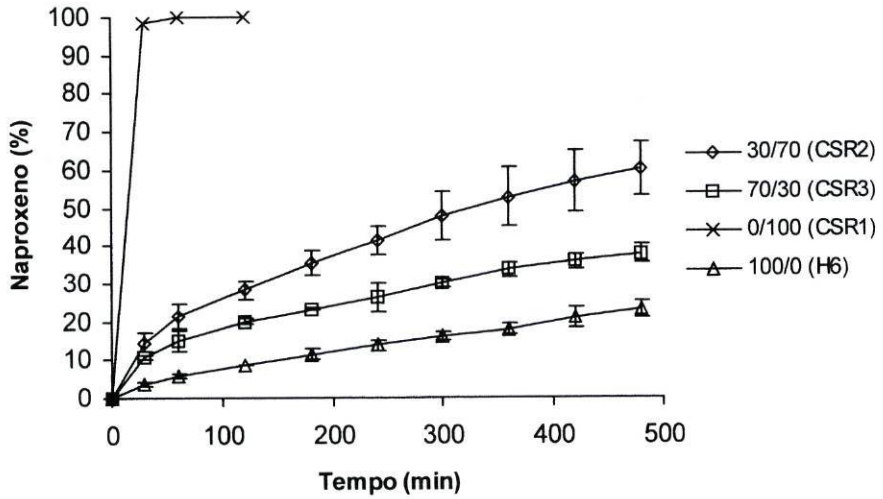

Fig. 7.5 – Influência da razão HPMC K100M/croscarmelose sódica na libertação do naproxeno.

A análise do gráfico da Fig. 7.5 permite verificar que a substituição de 30% de HPMC K100M por croscarmelose sódica provocou um aumento de cerca de 15% na quantidade de naproxeno libertado ao fim de 8 horas. A substituição de 70% de HPMC K100M pelo mesmo desagregante provocou um aumento de aproximadamente 37% na quantidade de fármaco libertado. No entanto, apesar do aumento verificado, o teor de fármaco libertado ao fim de 8 horas de ensaio não ultrapassou os 60%, o que significa que, de certa forma, parece ocorrer uma certa inibição do poder desagregante da croscarmelose sódica na presença da HPMC K100M.

7.3.1.5.Influência da dispersão sólida de naproxeno em PEG 4000

Efectuaram-se ensaios de dissolução da dispersão sólida de naproxeno em PEG 4000 (1:1) na forma de grânulos e na forma de comprimidos. Como se pode verificar no gráfico da Fig.7.6 a dissolução do naproxeno é imediata no caso da dispersão sólida em grânulos. Devido à diminuição da superfície de contacto sólido/líquido, no caso dos grânulos comprimidos, o máximo de dissolução só é atingido ao fim de 30 minutos de

ensaio. Mais uma vez se comprova que a compressão constitui um dos principais factores que retardam a dissolução dos fármacos.

Como se pode verificar na Fig. 7.7 a adição de PEG 4000 ao naproxeno, tanto na forma de mistura física como na de dispersão sólida, provoca um aumento significativo na velocidade de dissolução deste fármaco. No entanto, a dissolução do naproxeno a partir de dispersões sólidas é muito superior à da mistura física.

Como foi demonstrado no Capítulo V, a lactose misturada com o naproxeno na proporção de 1:1 tem também capacidade para aumentar a dissolução deste fármaco na solução tampão de fosfatos de pH 7,4. No entanto, e comparando com a mistura física do naproxeno com o PEG 4000, pode verificar-se que este último tem maior capacidade de aumentar a dissolução do fármaco do que a lactose.

Na Tabela VII.18 estão representados os resultados correspondentes ao gráfico da Fig. 7.8 que representa o estudo da influência da proporção fármaco/PEG 4000 na dissolução do naproxeno.

Tabela VII.18 – Quantidade acumulada de naproxeno dissolvido (%) a partir de DS de naproxeno em PEG4000 nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1.

T (min)	NP	dp	DS (1:1)	dp	DS (1:2)	dp	DS (2:1)	dp
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	6,5	1,1	30,4	0,2	28,3	1,6	11,7	0,1
15	13,1	0,9	62,0	0,6	61,2	1,2	27,1	0,2
30	26,2	3,1	87,2	1,7	86,8	1,3	41,5	1,1
45	33,5	2,5	89,3	2,0	92,3	0,7	56,3	3,5
60	40,9	3,1	89,3	2,0	90,1	1,3	61,7	2,5

Como mostra o gráfico da Fig. 7.8 a proporção fármaco/PEG 4000 tem também influência na dissolução do naproxeno. As dispersões sólidas de naproxeno/PEG 4000 nas proporções de 1:1 e de 1:2 apresentaram perfis de libertação semelhantes (f_2 = 85,0), permitindo a dissolução quase total do fármaco na solução tampão de fosfatos de pH 7,4. Contudo, a dispersão sólida contendo uma proporção de fármaco superior à de PEG 4000 (2:1), embora apresente uma dissolução superior à do fármaco puro, é muito inferior às anteriores.

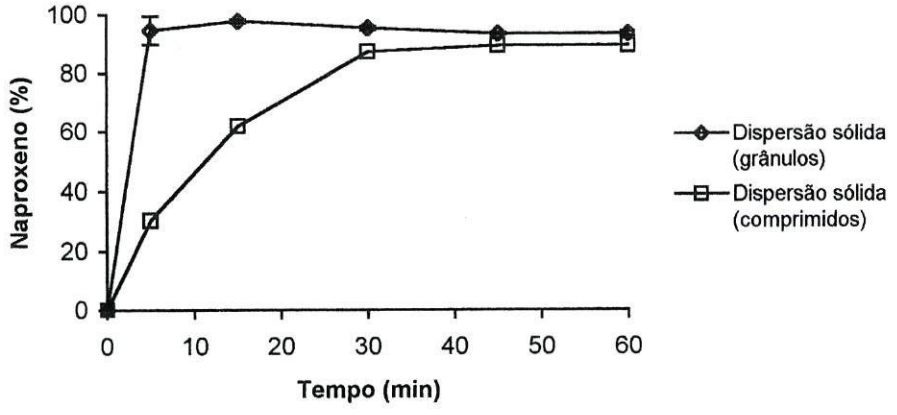

Fig. 7.6 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir da dispersão sólida comprimida de naproxeno/PEG 4000 (1:1) e da mesma dispersão sólida em grânulos .

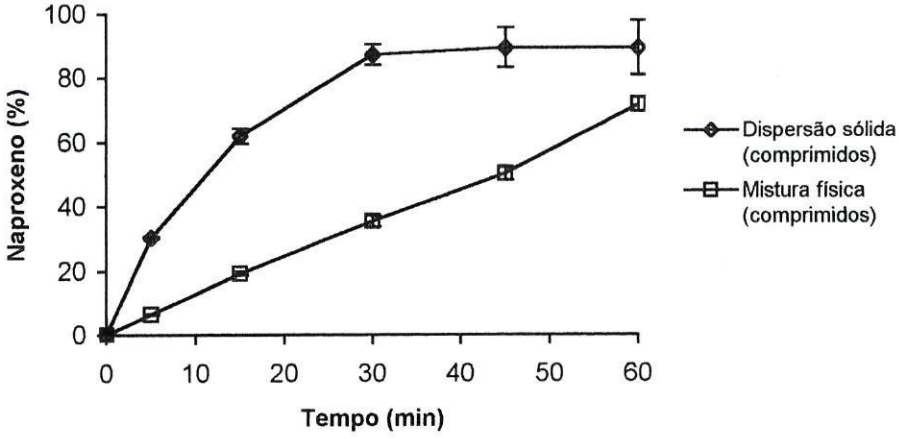

Fig. 7.7 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir da dispersão sólida e da mistura física de naproxeno/PEG 4000 (1:1) em comprimidos.

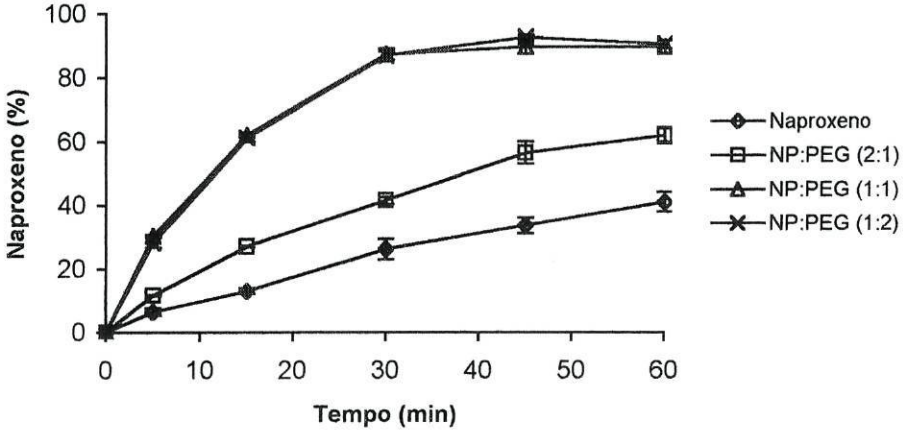

Fig. 7.8 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de dispersões sólidas de naproxeno/PEG 4000 (1:1), (1:2) e (2:1) em comprimidos.

Nas Tabelas VII.19 e VII.20 estão representados, respectivamente, os resultados correspondentes ao estudo da influência da mistura física e da dispersão sólida fármaco/PEG 4000 (1:1) na libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC K100M (Fig. 7.9) e de óleo de rícino hidrogenado (Fig. 7.10).

Tabela VII.19 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de HPMC K100M contendo DS ou MF de naproxeno em PEG 4000 (1:1).

Tempo (min)	F6	dp	DS1	dp	MF1	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,1	0	1,7	0,4	3,7	0,9
60	6,7	0,5	4,8	0,8	6,0	2,3
120	9,5	0,7	8,1	0,9	9,5	2,8
180	11,4	1,6	11,4	1,4	12,1	2,6
240	14,1	0,8	14,6	2,0	17,1	4,3
300	15,8	0,3	17,3	1,9	19,3	4,8
360	18,3	1,9	20,6	2,4	22,4	5,8
420	20,8	0,1	23,0	2,1	24,9	6,5
480	22,9	0,9	25,5	1,9	27,4	7,3

Tabela VII.20 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de Cutina HR contendo DS ou MF de naproxeno em PEG 4000 (1:1).

Tempo (min)	P6	dp	DS2	dp	MF2	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	5,4	0	7,2	0,8	7,7	0,3
60	6,9	0,1	11,6	1,3	12,8	0,5
120	9,4	0,3	16,1	1,2	17,4	0,5
180	11,2	0,7	20,5	1,0	19,9	0,5
240	13,5	0,6	22,7	1,2	24,8	0,6
300	15,0	0,9	24,8	1,2	27,3	0,4
360	16,6	1,1	26,9	1,2	30,5	0,9
420	17,6	0,9	28,3	0,8	32,4	0,8
480	18,5	0,7	29,5	0,8	34,4	0,7

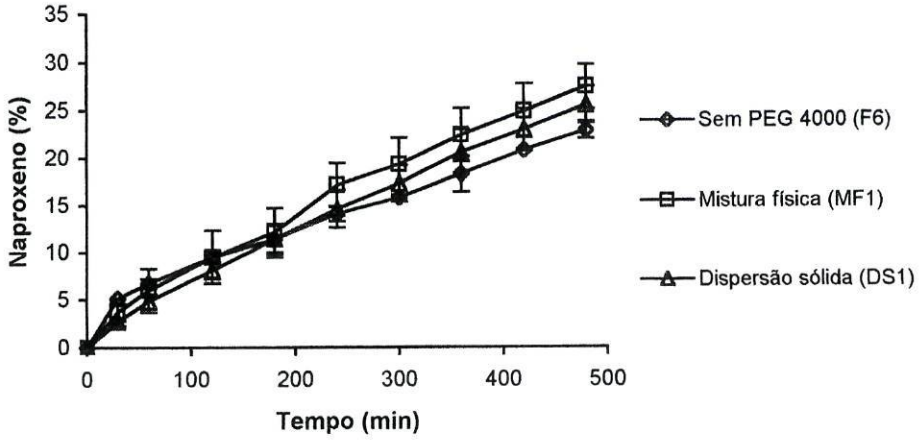

Fig. 7.9 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de HPMC K100M contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno em PEG 4000 (1:1).

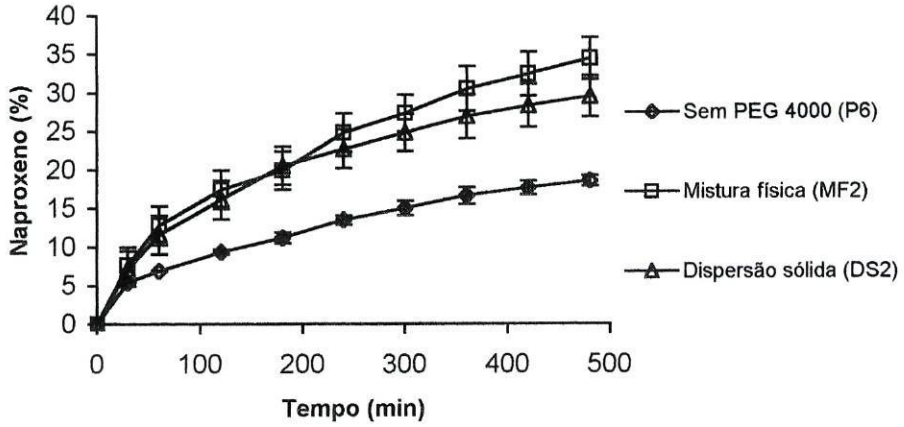

Fig. 7.10 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de Cutina HR contendo dispersões sólidas ou misturas físicas de naproxeno em PEG 4000 (1:1).

A incorporação quer da dispersão sólida quer da mistura física naproxeno/PEG 4000 (1:1) em matrizes de HPMC K100M anula o efeito promotor da dissolução do naproxeno apresentado pelo PEG 4000. O gráfico da Fig. 7.9 demonstra que, nos primeiros minutos de ensaio, os perfis de libertação do naproxeno a partir dos comprimidos matriciais de HPMC K100M contendo a dispersão sólida ou a mistura física são praticamente sobreponíveis ao perfil dos comprimidos isentos de PEG 4000. Na Tabela VII.21 estão representados os valores dos factores de semelhança correspondentes ao estudo comparativo entre o perfil de dissolução dos comprimidos isentos de PEG 4000 (F6) e os perfis dos comprimidos matriciais de HPMC K100M contendo a mistura física (Fórmula MF1) ou a dispersão sólida (DS1) de NP/PEG4000. Em ambos os casos os valores de f_2 são superiores a 50, o que significa que os perfis de dissolução são semelhantes.

Tabela VII.21 - Comparação entre o perfil de dissolução da fórmula F6 e os perfis das fórmulas MF1 e DS1.

Fórmulas	f_2
MF1	65,7
DS1	71,0

O gráfico da Fig. 7.10 demonstra que, no caso dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado, a incorporação de PEG 4000, quer como mistura física quer na forma de dispersão sólida, praticamente duplica a quantidade de naproxeno libertado ao fim de 8 horas. O valor do factor de semelhança correspondente ao estudo comparativo entre os perfis de dissolução das fórmulas MF2 (mistura física) e DS2 (dispersão sólida) é superior a 50 (f_2 = 76,7), podendo concluir-se que os perfis referidos são similares.

7.3.2.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de dissolução relativos às formulações BS, CC, CS e controlo (H7) estão representados na Tabela VII.22.

Tabela VII.22 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo agentes tampão.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
H7	173,7	-	28,2
BS	21,0	105,3	61,9
CC	73,7	326,3	40,2
CS	131,6	-	30,5

Na Tabela VII.22 não são apresentados os resultados do $t_{50\%}$ para as formulações CS e H7, pois nestes casos a libertação do fármaco, decorridas 8 horas de ensaio, foi inferior a 50%. A formulação BS foi a que apresentou menor $t_{25\%}$ e maior eficácia de dissolução.

A aplicação do teste t demonstrou que, para um nível de significância de 5% e 4 graus de liberdade, as eficácias de dissolução das formulações H7 e CS não apresentam diferenças significativas, pois o valor do t calculado (2,018) é inferior ao valor do t tabelado (2,776).

A aplicação de modelos matemáticos de libertação aos ensaios de dissolução realizados com os lotes de comprimidos contendo agentes tampão está representada na Tabela VII.23.

Tabela VII.23 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo agentes tampão.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
H7	0,072	0,981	0,003	0,918	2,008	0,993	0,52	1,800	0,993
BS	0,145	0,932	0,003	0,888	3,424	0,980	0,45	8,160	0,992
CC	0,100	0,938	0,003	0,783	2,873	0,989	0,40	4,520	0,970
CS	0,072	0,970	0,003	0,878	2,049	0,999	0,48	2,440	0,999

Analisando os resultados da tabela anterior e considerando o coeficiente de determinação (R^2) mais elevado como o parâmetro estatístico para designar a função que melhor se ajusta aos dados, pode verificar-se que, de um modo geral, os modelos que permitiram obter uma melhor linearização dos perfis de libertação foram o de Higuchi e o de Korsmeyer-Peppas. Estes resultados indicam que, para estes lotes de comprimidos, o mecanismo predominante de libertação do naproxeno é a difusão. Além disso, os valores do expoente *n* próximos de 0,5 são também indicativos da ocorrência de um mecanismo de difusão.

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de dissolução relativos às formulações contendo diferentes concentrações de laurilsulfato de sódio estão representados na Tabela VII.24. A aplicação de modelos matemáticos aos perfis de libertação do naproxeno a partir destes comprimidos está representada na Tabela VII.25.

Tabela VII.24 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes concentrações de laurilsulfato de sódio.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
H7	173,7	-	28,2
LSS1	188,2	-	25,8
LSS2	94,1	-	34,8
LSS3	129,4	482,4	34,9
LSS4	41,2	76,5	42,1

Os valores de $t_{50\%}$ para as formulações H7, LSS1 e LSS2 não são apresentados porque a quantidade de fármaco libertado ao fim de 8 horas foi inferior a 50%. Embora a formulação LSS3 apresente um valor de $t_{25\%}$ superior ao da LSS2, os valores da eficácia de dissolução não apresentam diferenças significativas (para um nível de significância de 0,05 e 4 graus de liberdade, o t calculado é 0,091). Um teor de 2,0% de LsS (formulação LSS4) provocou uma diminuição acentuada do $t_{25\%}$ e do $t_{50\%}$ e um aumento da eficácia de dissolução.

Tabela VII.25 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo laurilsulfato de sódio.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
H7	0,072	0,981	0,003	0,918	2,008	0,993	0,51	1,850	0,991
LSS1	0,064	0,997	0,003	0,898	1,816	0,997	0,50	1,810	0,995
LSS2	0,074	0,967	0,002	0,903	2,106	0,996	0,42	3,750	0,995
LSS3	0,076	0,949	0,003	0,882	2,166	0,984	0,46	2,920	0,989

Na Tabela VII.25 não são apresentados os resultados relativos à formulação LSS4, pois a rápida libertação do naproxeno não permitiu obter um número suficiente de pontos para tornar possível a aplicação dos vários modelos de libertação. Para as restantes formulações, os modelos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas são os que apresentam melhores coeficientes de determinação. Os valores de *n* indicam que a difusão é o mecanismo predominante de libertação do naproxeno.

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de dissolução relativos às formulações contendo diferentes proporções de HPMC K100M e de croscarmelose sódica estão representados na Tabela VII.26.

Tabela VII.26 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo diferentes concentrações de croscarmelose sódica.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
CSR2	93,0	320,9	38,9
CSR3	223,3	-	25,1
H6	-	-	12,6

A substituição parcial da HPMC K100M por croscarmelose sódica provocou uma diminuição do $t_{25\%}$ e do $t_{50\%}$ e um aumento da eficácia de dissolução. A reduzida quantidade de naproxeno libertado, no caso da formulação H6, não permitiu determinar os valores do $t_{25\%}$ e do $t_{50\%}$.

A aplicação de modelos matemáticos aos perfis de libertação do naproxeno a partir dos comprimidos contendo diferentes proporções de HPMC K100M e de croscarmelose sódica está representada na Tabela VII.27.

Tabela VII.27 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo croscarmelose sódica.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
CSR2	0,099	0,979	0,003	0,898	2,788	0,997	0,52	2,406	0,998
CSR3	0,039	0,980	0,003	0,944	1,074	0,998	0,46	2,183	0,996
H6	0,041	0,996	0,004	0,916	1,148	0,986	0,56	1,750	0,996

Os moldelos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas foram os que apresentaram melhores coeficientes de determinação, o que significa que, também para estes lotes de comprimidos, a libertação do naproxeno ocorre essencialmente por difusão.

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de libertação relativos à mistura física e às dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 estão representados na Tabela VII.28.

Tabela VII.28 – Parâmetros de dissolução da mistura física e das dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000.

	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
Naproxeno (NP) comprimido	29,1	-	23,2
Dispersão sólida NP/PEG 4000 (1:1) grânulos	1,4	2,4	-
Dispersão sólida NP/PEG 4000 (1:1) comprim.	3,8	11,4	65,4
Dispersão sólida NP/PEG 4000 (1:2) comprim.	3,7	11,0	65,0
Dispersão sólida NP/PEG 4000 (2:1) comprim.	13,6	38,2	38,9
Mistura física NP/PEG 4000 (1:1) comprim.	20,0	44,8	34,8

A rápida dissolução da dispersão sólida naproxeno/PEG 4000 (1:1) em grânulos não permitiu calcular o valor de ED. O valor de $t_{50\%}$ para o naproxeno comprimido não

é apresentado, pois ao fim de 60 minutos de ensaio o teor de fármaco dissolvido foi inferior a 50%.

Os valores do $t_{50\%}$ e do $t_{25\%}$ das dispersões sólidas de naproxeno/PEG 4000 (1:1) e (1:2) são muito aproximados e as ED não apresentam diferenças significativas, pois o t calculado (1,276) é inferior ao t tabelado (2,776), para um nível de significância de 5% e 3 graus de liberdade. As dispersões sólidas NP/PEG 4000 (2:1) e a mistura física NP/PEG4000 (1:1) apresentam eficácias de dissolução muito inferiores às anteriores.

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de dissolução relativos aos comprimidos matriciais de HPMC K100M e de óleo de rícino hidrogenado contendo misturas físicas ou dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 estão representados na Tabela VII.29.

Tabela VII.29 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos contendo misturas físicas ou dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
F6	-	13,2
DS1	479,0	13,6
MF1	424,0	15,2
P6	-	12,1
DS2	296,3	20,4
MF2	237,0	22,4

Tanto as matrizes de HPMC K100M como as de óleo de rícino hidrogenado retardaram demasiado a libertação do naproxeno, não tendo sido possível obter valores de $t_{50\%}$ ao fim de 8 horas. Todavia, obtêm-se menores valores do $t_{25\%}$ e maiores valores da eficácia de dissolução no caso dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado contendo PEG 4000 do que no caso dos comprimidos de HPMC K100M.

A ED da formulação F6 não difere significativamente das ED das formulações MF1 e DS1, pois em ambos os casos o t calculado é inferior ao t tabelado. Para um nível de significância de 5% e 3 graus de liberdade, as ED das formulações MF2 e DS2 também não apresentam diferenças significativas (t calculado = 2,062 e t tabelado = 3,182).

A aplicação de modelos matemáticos aos perfis de libertação do naproxeno a partir dos comprimidos contendo misturas físicas ou dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 está representada na Tabela VII.30.

Tabela VII.30 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos contendo PEG 4000.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
F6	0,039	0,998	0,003	0,943	1,071	0,981	0,65	0,506	0,990
DS1	0,049	0,997	0,004	0,925	1,491	0,991	0,50	1,276	0,988
MF1	0,052	0,992	0,003	0,928	1,555	0,989	0,45	1,501	0,972
P6	0,029	0,976	0,003	0,908	0,827	0,997	0,48	0,980	0,996
DS2	0,041	0,946	0,002	0,875	1,272	0,989	0,46	1,793	0,991
MF2	0,052	0,951	0,002	0,908	1,599	0,975	0,51	1,476	0,995

Como se pode verificar pela análise da Tabela VII.30, no caso das formulações DS1 e MF1, o modelo de ordem zero é o que apresenta melhor coeficiente de determinação. No caso das formulações DS2 e MF2, o modelo de Korsmeyer-Peppas é o que melhor se adapta aos dados experimentais. Além disso, os valores do expoente *n* próximos de 0,5, em ambos os casos, indicam que a difusão é o principal mecanismo envolvido na libertação do naproxeno a partir destes lotes de comprimidos.

7.4.Discussão

A substituição parcial da lactose por bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio produziu um aumento na velocidade de libertação do naproxeno. Este aumento pode ser atribuído a vários factores. Sendo o naproxeno um composto de natureza lipófila, a adição de 2% de bicarbonato de sódio ou de carbonato de cálcio promoveu significativamente a sua dissolução na solução tampão de fosfatos de pH 7,4 e, por conseguinte, a sua libertação. Este facto confirma que a solubilidade do naproxeno na solução tampão de fosfatos de pH 7,4 é um factor limitante que condiciona a libertação deste fármaco a partir dos comprimidos matriciais.

Outra razão para o aumento da velocidade de libertação do naproxeno após a adição de bicarbonato de sódio e de carbonato de cálcio pode ser atribuída ao facto de estes tampões poderem competir pela água para hidratação e reduzir a integridade da matriz hidrófila, promovendo a libertação do fármaco. Além disso, os comprimidos contendo bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio desagregam-se mais rapidamente devido à libertação de dióxido de carbono, o mesmo não acontecendo com os comprimidos contendo citrato de sódio. A adição de citrato de sódio não produziu nenhuma alteração na libertação do naproxeno. Estes resultados permitem concluir que nem todos os agentes tampão permitem aumentar a dissolução do naproxeno e, por conseguinte, a selecção destes excipientes deve ser criteriosa.

Uma outra forma para aumentar, dentro de certos limites, a velocidade de libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais consistiu na substituição de parte da lactose por diferentes concentrações de LsS. Na ausência de LsS ou na presença de quantidades insuficientes deste tensioactivo aniónico a libertação do naproxeno foi escassa. A adição de pequenas fracções de LsS (0,5; 1,0 e 1,5%) teve um efeito praticamente negligenciável no aumento da quantidade de fármaco libertado ao fim de 8 horas de ensaio. Todavia, a adição de 2,0% de LsS provocou a libertação da totalidade de fármaco decorridas apenas 5 horas de ensaio. Dado o carácter hidrófobo do naproxeno, só a adição de 2,0% de agente tensioactivo foi suficiente para "revestir" em grau suficiente as partículas deste fármaco e aumentar a sua molhabilidade.

A molhabilidade consiste em substituir a interface sólido/ar por uma interface sólido/líquido. Os agentes molhantes aceleram a penetração do líquido de dissolução na matriz e promovem a desagregação do comprimido (Schott, 1982). Somente a utilização de 2,0% de LsS provocou a penetração de líquido de dissolução suficiente para conduzir à rápida desagregação da matriz e consequente libertação do fármaco.

Para modular a libertação do naproxeno procedeu-se também à substituição de parte da HPMC K100M por croscarmelose sódica. Apesar da croscarmelose sódica apresentar um elevado poder desagregante, as concentrações utilizadas não foram suficientes para provocar uma libertação de fármaco superior a 60% ao fim de 8 horas. Estes resultados sugerem que poderá haver uma certa inibição do poder desagregante da croscarmelose sódica na presença de HPMC K100M.

Para além da tentativa de melhoria da biodisponibilidade, os estudos recentes relacionados com as dispersões sólidas têm sido direccionados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação prolongada. Outra forma de tentar modular a

cinética de libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais consistiu na preparação de dispersões sólidas deste fármaco em PEG 4000 pelo método da fusão. A escolha do PEG 4000 deveu-se ao facto de, em estudos anteriores (Mura, 1996), ter sido demonstrada a inexistência de qualquer tipo de interacção entre este polímero e o naproxeno.

As dispersões sólidas de naproxeno/PEG 4000 nas proporções de 1:1 e de 1:2 praticamente duplicaram a percentagem de naproxeno dissolvido na solução tampão de fosfatos de pH 7,4, após 60 minutos de ensaio. No entanto, a simples mistura física fármaco/polímero apenas aumentou em cerca de 30% a quantidade de naproxeno dissolvido. Porém, quando se incorpora quer a dispersão sólida quer a mistura física naproxeno/PEG 4000 (1:1) em comprimidos matriciais de HPMC K100M, o efeito promotor da dissolução do fármaco não se verifica.

Os resultados destes estudos permitem verificar que a HPMC K100M mesmo quando utilizada em baixas concentrações forma uma estrutura matricial de tal modo coesa que muito dificilmente consegue ser afectada pela adição de outros excipientes hidrossolúveis. A "rigidez" desta matriz deve-se, sem dúvida alguma, à barreira gelificada que se forma após o contacto com o meio de dissolução. A comprovação destes pressupostos resulta da constatação do facto de a libertação do naproxeno a partir de matrizes lipídicas ser mais facilmente afectada pela presença de excipientes hidrossolúveis. Devido ao carácter hidrófobo do naproxeno, a modulação da cedência deste fármaco pode tornar-se complexa na medida que a simples associação do mesmo com excipientes solúveis pode não ser suficiente para melhorar a velocidade de libertação. Por esta razão, é necessário proceder ao estudo da velocidade de libertação do naproxeno associado a uma variedade de excipientes em diferentes concentrações de modo a conseguir adequar a velocidade de libertação deste fármaco às necessidades terapêuticas.

Para a maioria das formulações estudadas os modelos de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas, com valores de n próximos de 0,5, foram os que permitiram explicar a cinética de libertação do naproxeno com maior exactidão, sugerindo a prevalência de um mecanismo de difusão.

CAPÍTULO VIII

CAPÍTULO VIII – COMPRIMIDOS DE DUPLA CAMADA

8.1. Introdução

Para determinados fármacos como, por exemplo, os AINE, os anti-hipertensores e os anti-histamínicos, uma certa fracção da dose terapêutica deve atingir a corrente sanguínea num curto período de tempo para aliviar rapidamente os sintomas da doença, devendo a restante fracção prolongar a acção farmacológica durante algumas horas. Para este tipo de fármacos, as formulações de libertação prolongada geralmente retardam o aparecimento de níveis plasmáticos e podem não pôr à disposição a dose adequada, imediatamente após a administração. Para responder às necessidades terapêuticas específicas das diferentes patologias é necessário recorrer a novos sistemas de administração de fármacos. Com base nestas considerações, têm sido propostos novos sistemas de administração oral na forma de comprimidos de dupla camada (Maggi, 1999; Uekama, 1990; Streubel, 2000), nos quais uma das camadas permite a libertação imediata do fármaco, com a finalidade de atingir uma elevada concentração sérica num curto período de tempo. A segunda camada consiste numa matriz hidrófila de libertação prolongada, a qual se destina a manter um nível plasmático eficaz durante um longo período de tempo.

A combinação de uma fracção de libertação rápida com uma de libertação lenta permite uma optimização mais fácil e mais flexível da terapêutica. As principais vantagens das formulações de libertação bifásica incluem (Shah, 1989; Streubel, 2000):

a) A distribuição mais uniforme do fármaco na circulação sanguínea.
b) A facilidade de preparação (sobretudo à escala industrial).
c) A aplicabilidade a uma grande variedade de fármacos.
d) A obtenção de níveis terapêuticos semelhantes aos obtidos após a administração de duas doses mais baixas de fármaco durante um longo período de tempo.

O termo bicamada é utilizado para salientar o facto de existirem, no mesmo comprimido, dois tipos de misturas contendo doses diferentes do mesmo fármaco ou de fármacos distintos.

Para modificar a velocidade de dissolução do piretanido, Uekama *et al.* (Uekama, 1990) prepararam comprimidos de dupla camada constituídos por uma porção de

libertação rápida contendo β-ciclodextrina e por uma porção contendo uma mistura de hidroxipropilcelulose e de etilcelulose que permitiu o prolongamento da libertação do fármaco durante 8 horas. Maggi *et al.* (Maggi, 1999) também desenvolveram um sistema de libertação bifásica para o cetoprofeno. Os estudos "in vitro" dos comprimidos de dupla camada demonstraram que a dose de fármaco existente na camada de libertação rápida se dissolvia totalmente nos primeiros 15 minutos, enquanto a dose existente na outra camada era libertada lentamente durante um longo período de tempo.

Na Fig. 8.1 estão representadas as alterações dos comprimidos de dupla camada contendo um superdesagregante na camada de libertação imediata e um polímero hidrófilo na camada de libertação prolongada, após contacto com o meio de dissolução.

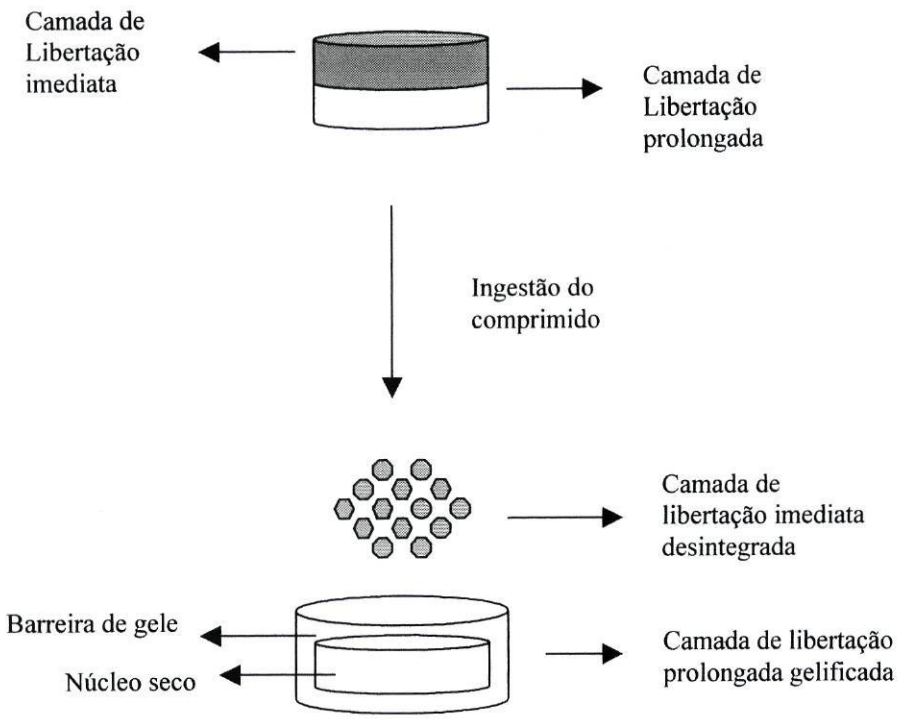

Fig. 8.1 – Alteração dos comprimidos de dupla camada após contacto com o meio de dissolução.

Para se formular uma forma farmacêutica de libertação prolongada eficaz é necessário conhecer as características farmacocinéticas do fármaco. A cinética de um fármaco pode ser caracterizada por três parâmetros: a velocidade de eliminação (k_e) ou

tempo de semi-vida ($t_{1/2} = 0{,}693/k_e$), a velocidade de absorção (k_a) e o volume aparente de distribuição (Vd) (Lieberman, 1989).

A Fig. 8.2 corresponde à representação de uma forma farmacêutica na forma de um diagrama que identifica os parâmetros específicos que devem ser tidos em consideração quando se pretende optimizar uma forma farmacêutica de libertação prolongada. Esses parâmetros são a dose de acção imediata (D_i), a dose de manutenção (D_m), o tempo (T_m) em que começa a ser libertada a dose de manutenção e a velocidade específica (k_r) da dose de manutenção.

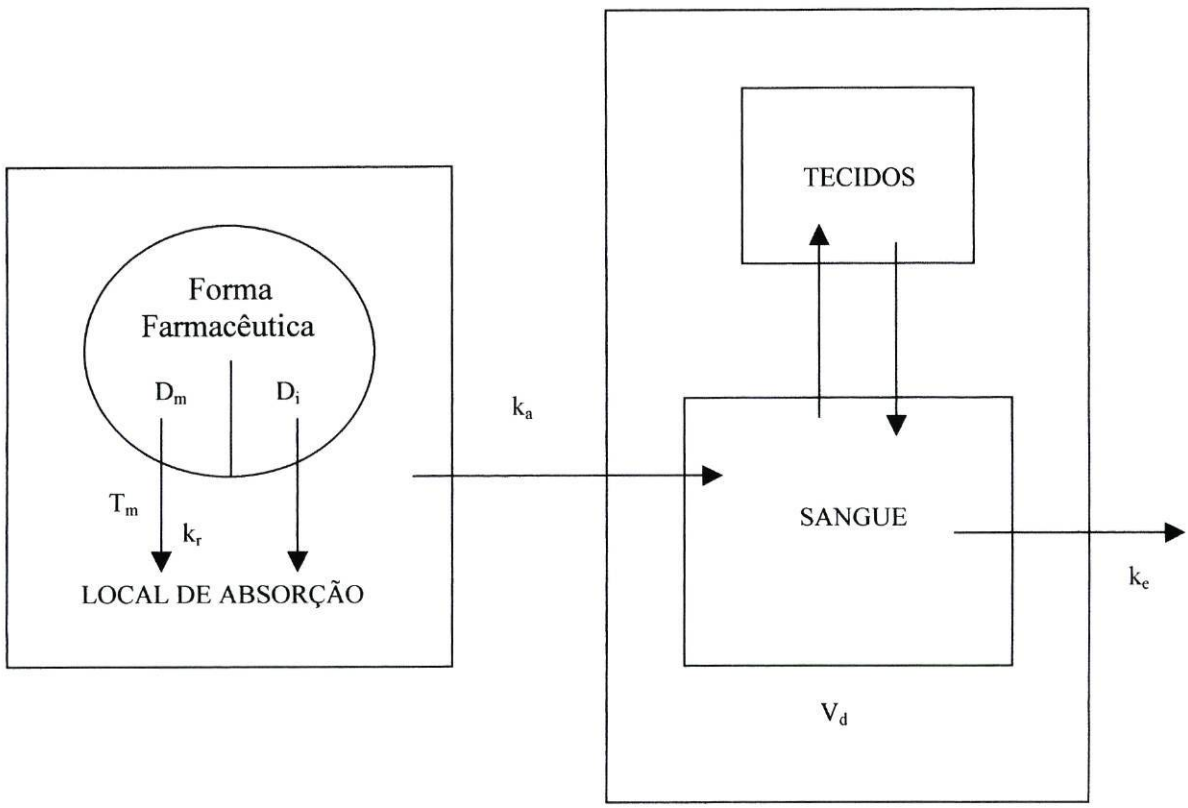

Fig. 8.2 – Modelo farmacocinético de uma forma farmacêutica de libertação prolongada.

Alguns investigadores também têm obtido resultados satisfatórios utilizando sistemas de três camadas (Krishnaiah, 2002). Este tipo de comprimidos baseia-se na ideia de que a restrição da área da matriz exposta ao meio de dissolução permite um duplo controlo na *performance* do sistema.

8.2.Parte experimental

8.2.1.Material e métodos

Nos ensaios realizados neste capítulo foi utilizado o seguinte equipamento:

-Máquina de comprimir *KORSH-9048-71*
-Balança *METTLER AE 200*
-Aparelho de dureza *ERWEKA TBH 28*
-Friabilómetro *ERWEKA TAP*
-Aparelho de dissolução *SOTAX AT7*
-Cromatógrafo líquido *VARIAN LC STAR*
-Coluna *Waters* C18 (150 x 4,6 mm; 5 μm)
-Banho termostatado
-Tamis de 250 μm

Na preparação dos comprimidos de dupla camada foram utilizadas as matérias primas e os reagentes a seguir descritos:

-Naproxeno (Janssen-Cilag, Portugal, lote nº 8002573)
-Methocel® K100 M (Colorcon, U.K, lote nº KF25012N03)
-Cutina HR (Henkel, Alemanha, lote nº 391968)
-Polietilenoglicol 4000 (J.V.P., Portugal, lote nº 106317345)
-Carboximetilcelulose sódica reticulada (FMC, USA, lote nº T808)
-Aerosil 200 (J.V.P., Portugal, lote nº 915838)
-Ácido esteárico (Henkel, Alemanha, lote nº 921320)
-Acetonitrilo Lichrosolv (Merck)
-Ácido acético glacial (Merck)
-Água destilada para HPLC

8.2.1.1.Preparação dos comprimidos

Um sistema de libertação com uma camada de libertação lenta e outra de libertação prolongada é particularmente adequado para a formulação de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios como o naproxeno, pois permite o alívio rápido da dor e reduz a necessidade de várias tomas diárias.

Como já foi referido anteriormente, o primeiro dado cujo conhecimento se torna indispensável quando se procede à formulação de uma forma farmacêutica diz respeito à dose que, uma vez administrada e absorvida, permite atingir o nível terapêutico. Essa dose deve ser incorporada na preparação farmacêutica de modo que seja cedida tão rapidamente quanto possível, para assim poder satisfazer a primeira exigência para um bom esquema terapêutico – rapidez no início da acção. A dose de acção rápida pode ser calculada utilizando a seguinte equação:

$$D_i = Cs \times Vd \qquad \text{Eq. 8.1}$$

sendo D_i a dose convencional ou de acção imediata, Cs a concentração terapêutica pretendida e Vd o volume aparente de distribuição.

No caso dos comprimidos de libertação prolongada, além da dose de acção imediata, o medicamento deve conter uma sobrecarga de fármaco (dose de manutenção) destinada a manter o nível terapêutico por um período de tempo suficiente para que não se torne necessária uma nova administração antes de decorrido um período de tempo de cerca de 10 a 12 horas.

A velocidade de eliminação (k_e) da maioria das substâncias activas decorre segundo uma cinética de ordem um e pode ser calculada utilizando a seguinte equação:

$$k_e = \frac{0{,}693}{t_{1/2}} \qquad \text{Eq. 8.2}$$

em que $t_{1/2}$ é o tempo de semi-vida da substância activa.

Com base neste facto, Nelson (Nelson, 1957) estabeleceu a seguinte equação para determinar a dose de manutenção:

$$D_m = k_e \times b \times h \qquad \text{Eq. 8.3}$$

em que D_m é a dose de manutenção, k_e a velocidade específica de eliminação, b a dose terapêutica e h o número de horas durante as quais se pretende manter a acção terapêutica.

A dose total (D_t) a considerar será então dada por:

$$D_t = D_i + D_m \qquad \text{Eq. 8.4}$$

Aplicando a Eq. 8.3 e considerando que a dose terapêutica do naproxeno são 250mg, a velocidade específica de eliminação 0,0533 h^{-1} e o período de manutenção da acção terapêutica 12 horas, obtém-se uma dose de manutenção de 160mg. Com base nestas considerações, prepararam-se algumas formulações de comprimidos de libertação modificada de naproxeno contendo uma dose de acção imediata (250 mg) e uma dose de manutenção (160 mg) destinada a manter o nível terapêutico desejado durante cerca de 12 horas. Na composição de todas as formulações foi utilizado o HPMC K100M como agente retardante da libertação do fármaco. A escolha deste polímero baseou-se nos diversos resultados obtidos nos ensaios realizados nos capítulos precedentes. Na realidade, de todos os agentes formadores de matriz estudados, o HPMC K100M foi o que apresentou características mais satisfatórias.

Na tentativa de se conseguir obter um perfil de libertação do naproxeno o mais adequado possível foram preparadas várias formulações. A preparação da primeira formulação (DC1), cuja composição está representada na Tabela VIII.1, consistiu em preparar separadamente as misturas I(1) e II, procedendo-se depois ao enchimento manual dos punções de 12 mm de diâmetro e à compressão das duas misturas previamente pesadas.

Nas Tabelas VIII.2 e VIII.3 está representada a composição correspondente às formulações DC2 e DC3, respectivamente.

Tabela VIII.1 – Composição da fórmulação DC1 (mg).

Mistura I(1)	
Naproxeno	250
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5
Mistura II	
Naproxeno	160
HPMC K100M	70
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5

Na formulação DC2 foi adicionado um superdesagregante na camada de acção imediata, de modo a aumentar a velocidade de libertação do fármaco. A preparação da formulação DC2 consistiu na produção de comprimidos de dupla camada, correspondendo a mistura I(2) à camada de libertação imediata e a mistura II à camada de libertação prolongada. Na preparação dos comprimidos de dupla camada procedeu-se ao enchimento manual dos punções com as misturas I(2) e II, previamente pesadas, e posterior compressão.

Tabela VIII.2 – Composição da formulação DC2 (mg).

Mistura I(2)	
Naproxeno	250
Croscarmelose sódica	50
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5
Mistura II	
Naproxeno	160
HPMC K100M	70
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5

A formulação DC3 (Tabela VIII.3) corresponde também a comprimidos de dupla camada. Neste caso, em vez de croscarmelose sódica foi utilizado PEG 4000. Procedeu-se previamente à preparação de uma dispersão sólida de naproxeno em PEG 4000 pelo método da fusão e à respectiva granulação. Depois de calibrado, o granulado foi misturado com os lubrificantes, constituindo a mistura I(3) (camada de libertação imediata). A mistura II corresponde à camada de manutenção. Procedeu-se depois ao enchimento manual dos punções e compressão das misturas I(3) e II previamente pesadas.

Tabela VIII.3 – Composição da fórmulação DC3 (mg).

Mistura I(3)	
Naproxeno	250
PEG 4000	250
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5
Mistura II	
Naproxeno	160
HPMC K100M	70
Aerosil 200	7,5
Ác. esteárico	2,5

Com a finalidade de avaliar os perfis de dissolução de cada camada separadamente, foram também preparados comprimidos constituídos apenas pela camada de libertação imediata (misturas I(1), I(2) e I(3)) e comprimidos contendo apenas a camada de libertação prolongada (mistura II).

8.2.1.2.Verificação dos comprimidos

8.2.1.2.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade

Após a preparação, os vários lotes de comprimidos foram submetidos a ensaios de uniformidade de massa (n=20), de resistência à ruptura ou dureza (n=10) e de friabilidade (n=20), de acordo com as monografias da FP VII.

8.2.1.2.2.Ensaio de dissolução/libertação

Três comprimidos de cada lote foram submetidos a ensaios de dissolução "in vitro", tendo sido utilizadas condições de ensaio idênticas às indicadas nos capítulos anteriores (Tabela VIII.4).

Tabela VIII.4 – Condições do ensaio de dissolução *in vitro*.

Composição do líquido de dissolução	Solução tampão de fosfatos de pH 7,4
Volume do líquido de dissolução	1000 ml
Método	Pá agitadora
Velocidade de agitação	100 r/min
Temperatura	37,0±0,5°C
Volume de amostra	5,0 ml
Tempos de recolha	30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min

A determinação do teor de naproxeno dissolvido/libertado foi realizada por HPLC, tendo sido utilizadas as condições de ensaio descritas na Tabela VIII.5.

Tabela VIII.5 – Condições de análise de HPLC.

Coluna	Waters C18 (15 cm x 4,6 mm, 5 μm)
Fase móvel	Acetonitrilo:Água destilada:Ác. Acético Glacial (50:49:1)
Fluxo	1,0 ml/min
Detector	331 nm
Volume de injecção	20 μl
Acerto do zero	No tempo zero
Atenuação	0,100 AU

8.2.1.3.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Aos resultados dos ensaios de dissolução "in vitro" foram aplicados os modelos de ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas (descritos anteriormente no Capítulo I, 1.3). Foram também calculados os parâmetros de dissolução $t_{25\%}$, $t_{50\%}$ e a eficácia de dissolução (ED).

8.3.Resultados

8.3.1.Verificação dos comprimidos

8.3.1.1.Uniformidade de massa, dureza e friabilidade

Os resultados dos ensaios de uniformidade de massa e de resistência à ruptura (dureza) dos vários lotes de comprimidos de dupla camada estão representados na Tabela VIII.6. e VIII.7, respectivamente.

Tabela VIII.6 – Uniformidade de massa dos comprimidos de dupla camada.

Fórmula	Média (mg)	L. máximo	L. mínimo	D. padrão	CV (%)
DC1	460,0	483,0	437,0	5,0	1,0
DC2	550,2	577,6	522,6	5,4	1,0
DC3	744,4	781,6	707,2	13,8	1,9

Todos os lotes de comprimidos cumprem as especificações da FP VII relativamente à uniformidade de massa.

Tabela VIII.7 – Dureza dos comprimidos de dupla camada.

Fórmula	Dureza (kp)	D. padrão
DC1	6,1	1,4
DC2	7,8	1,0
DC3	9,7	0,6

Os vários lotes de comprimidos apresentaram valores de friabilidade inferiores a 1% e dureza adequada ao fim a que se destinam.

8.3.1.2.Ensaios de dissolução/libertação

Na Tabela VIII.8 estão representados os resultados dos ensaios relativos ao estudo da libertação do naproxeno a partir de comprimidos de dupla camada (DC1) e de comprimidos constituídos apenas pela mistura II.

Tabela VIII.8 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir de comprimidos de dupla camada (DC1) e de comprimidos constituídos apenas pelas misturas I(1) e II.

T (min)	DC1	dp	Mistura I(1)	dp	Mistura II	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	39,9	0,1	19,4	0,1	14,1	3,4
60	43,4	4,3	34,1	0,2	19.8	4,2
120	48,0	3,5	57,1	0,3	30.9	8,3
180	50,8	4,2	78,5	0,4	37,4	8,1
240	54,6	3,7	100,0	0,1	42,9	9,2
300	56,8	2,8	-	-	49,2	8,2
360	58,1	3,4	-	-	53,5	9,8
420	60,7	4,0	-	-	58,2	5,8
480	64,0	3,9	-	-	61,9	3,0

No gráfico da Fig. 8.3 está representado o perfil de libertação do naproxeno a partir dos comprimidos correspondentes à formulação DC1. Como se pode verificar, nos primeiros 30 minutos de ensaio são libertados cerca de 40% de fármaco. Nos minutos seguintes a libertação vai aumentado lentamente ao longo do tempo e ao fim de 480 minutos de ensaio o teor de fármaco libertado é de apenas 64%. Comparando com o gráfico correspondente aos comprimidos constituídos apenas pela mistura II, pode verificar-se que, a partir dos 360 minutos, os perfis se tornam quase sobreponíveis.

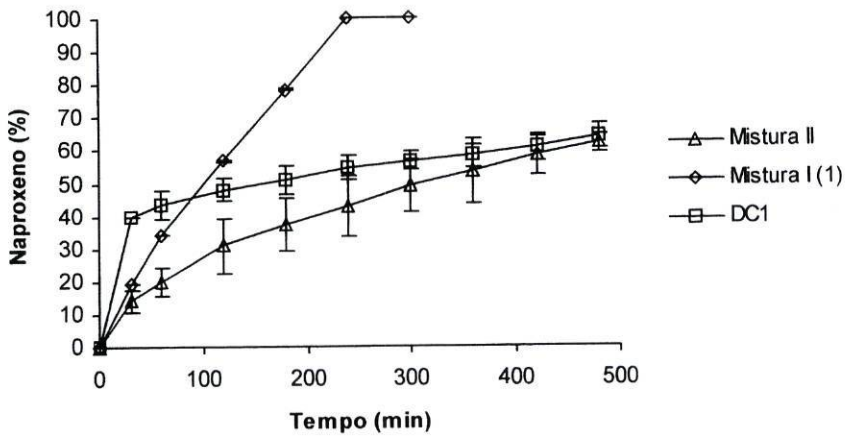

Fig.8.3 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC1) e de comprimidos constituídos pelas misturasI(1) e II.

Na Tabela VIII.9 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução relativos ao estudo da libertação do naproxeno a partir de comprimidos de dupla camada (DC2), comprimidos constituídos apenas pela camada de libertação imediata (mistura I(2)) e dois comprimidos constituídos pelas misturas I(2) e II.

Tabela VIII.9 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir da formulação DC2 e de comprimidos constituídos pelas misturas I(2) e II.

T (min)	DC2	dp	Mistura II	dp	Mist.I(2) + Mist. II	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	67,2	2,2	98,4	0,1	52,1	0,4
60	68,5	0	100,0	0,1	57,6	3,6
120	70,1	1,3	-	-	63,3	1,7
180	75,0	2,7	-	-	67,1	0,5
240	77,8	2,0	-	-	69,7	0,3
300	80,1	3,0	-	-	74,0	0,4
360	82,5	4,3	-	-	77,0	0,8
420	85,8	3,5	-	-	78,1	0,7
480	88,8	2,9	-	-	78,5	0,4

No gráfico da Fig. 8.4 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução dos comprimidos de dupla camada (formulação DC2) e os perfis de libertação dos comprimidos correspondentes à camada de libertação imediata (mistura I(2)) e prolongada (mistura II). Como se pode verificar, os comprimidos de dupla camada apresentam um teor de fármaco libertado de aproximadamente 70% após os primeiros 30 minutos de ensaio, prolongando-se a libertação, sem grandes oscilações, ao longo das 8 horas de ensaio. Ao fim de 8 horas a quantidade de naproxeno libertado a partir da formulação DC2 é de cerca de 90%. No caso dos comprimidos constituídos apenas pela mistura II verifica-se que a velocidade de libertação do naproxeno é muito lenta ao longo das 8 horas de ensaio, enquanto nos comprimidos constituídos apenas pela mistura I(2) a libertação do fármaco é imediata.

O gráfico da Fig. 8.5 corresponde ao estudo comparativo da libertação do naproxeno a partir da formulação DC2 e a partir de dois comprimidos constituídos pelas camadas de libertação imediata e prolongada colocados simultaneamente no recipiente de dissolução. Embora os perfis de libertação sejam paralelos, verifica-se que a libertação do naproxeno é ligeiramente superior no caso dos comprimidos de dupla camada. Este facto parece indicar que, no caso da formulação DC2, a proximidade da croscarmelose sódica da camada de libertação prolongada provoca uma ligeira desagregação nesta última, originando um ligeiro aumento da libertação do fármaco.

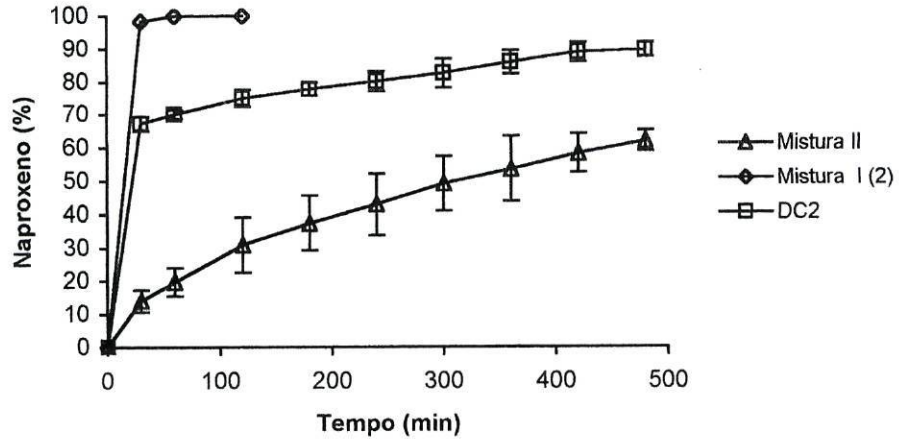

Fig. 8.4 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC2) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(2) e II.

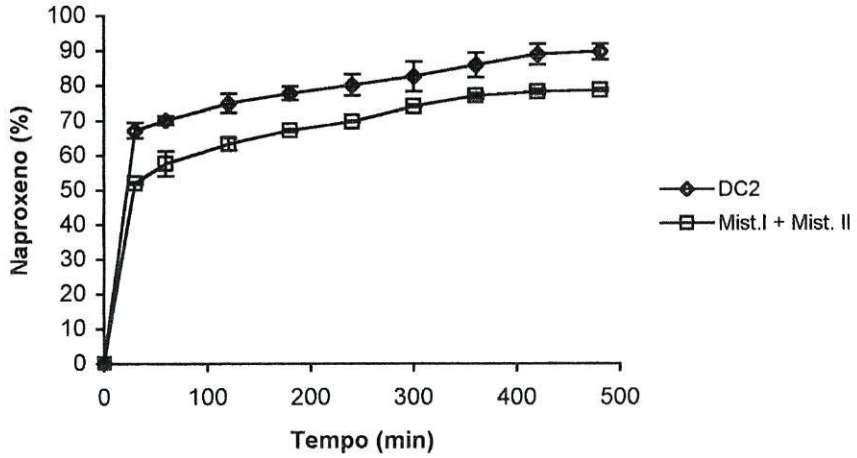

Fig. 8.5 - Comparação entre o naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC2) e de 2 comprimidos individuais constituídos pelas misturas I(2) e II.

Na Tabela VIII.10 estão representados os resultados dos ensaios relativos ao estudo da libertação do naproxeno a partir de comprimidos de dupla camada (DC3), comprimidos constituídos apenas pela camada de libertação imediata e dois comprimidos constituídos pelas misturas I(3) e II.

Tabela VIII.10 – Quantidade acumulada de naproxeno libertado (%) a partir da formulação DC3 e de comprimidos constituídos pelas misturas I(3) e II.

T (min)	DC3	dp	Mistura I(3)	dp	Mist.I(3)+Mist.II	dp
0	0	0	0	0	0	0
30	59,2	4,3	87,2	1,7	50,4	4,3
60	67,3	1,2	89,3	2,0	54,3	1,2
120	69,4	1,4	90,0	0	59,9	1,4
180	71,2	1,9	90,0	0,1	63,2	1,9
240	72,9	2,4	-	-	66,0	2,4
300	73,7	1,1	-	-	69,1	1,1
360	74,4	1,2	-	-	71,3	1,2
420	74,5	1,8	-	-	73,7	1,8
480	76,0	1,4	-	-	75,6	1,4

No gráfico da Fig. 8.6 estão representados os resultados dos ensaios de dissolução dos comprimidos de dupla camada (formulação DC3) e o perfil de libertação dos comprimidos constituídos apenas pela camada de libertação imediata (mistura I(3)) e prolongada (mistura II). Como se pode verificar, os comprimidos de dupla camada apresentam um teor de fármaco libertado de cerca de 60% após os primeiros 30 minutos de ensaio, prolongando-se a libertação sem grandes oscilações ao longo das 8 horas de ensaio. No entanto, ao fim de 8 horas a quantidade de naproxeno libertado a partir da formulação DC3 não chega aos 80%.

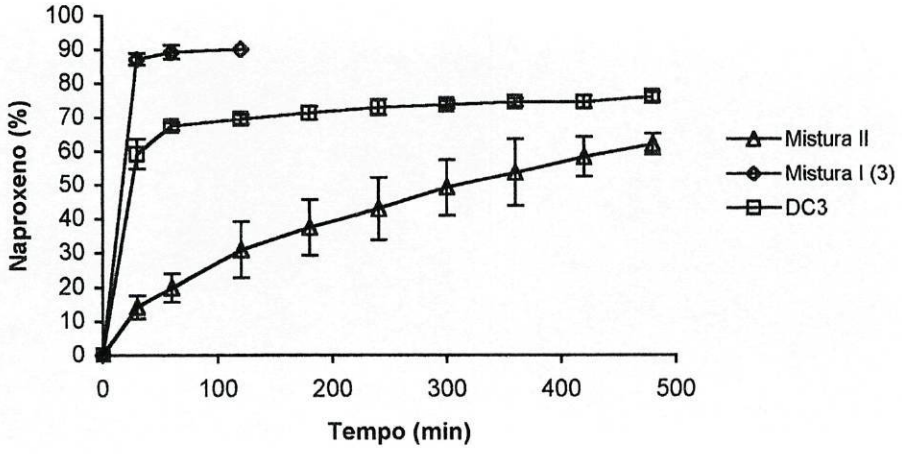

Fig. 8.6 - Quantidade acumulada de naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC3) e de comprimidos constituídos pelas misturas I(3) e II.

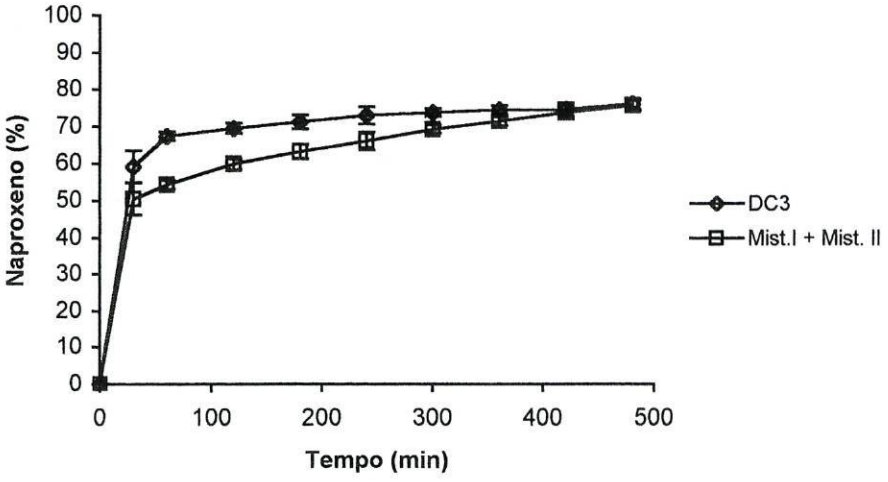

Fig. 8.7 - Comparação entre o naproxeno libertado a partir de comprimidos de dupla camada (DC3) e de 2 comprimidos individuais constituídos pelas misturas I(3) e II.

O gráfico da Fig. 8.7 corresponde ao estudo comparativo da libertação do naproxeno a partir da formulação DC3 e de dois comprimidos constituídos pelas camadas de libertação imediata e prolongada colocados simultaneamente no vaso de dissolução. Entre os 30 minutos e os 300 minutos de ensaio há uma ligeira superioridade no teor de naproxeno libertado a partir da formulação DC3. A partir dos 300 minutos os dois perfis de libertação tornam-se praticamente sobreponíveis.

Na Fig. 8.8 está representado o gráfico correspondente à comparação dos perfis de libertação das várias preparações multi-dose (DC1, DC2 e DC3). Como se pode verificar, tanto a formulação DC2 como a DC3 apresentaram, ao longo de 8 horas, uma maior percentagem de naproxeno libertado do que a formulação DC1. Nos primeiros 120 minutos de ensaio os perfis de libertação da formulação DC2 e DC3 não apresentaram grandes diferenças. A partir dos 180 minutos verifica-se um aumento da quantidade de naproxeno libertado a partir da formulação DC2 relativamente à DC3. Os perfis correspondentes quer à formulação DC2, quer à DC3 não apresentaram grandes variações no teor de fármaco libertado durante as 8 horas de ensaio.

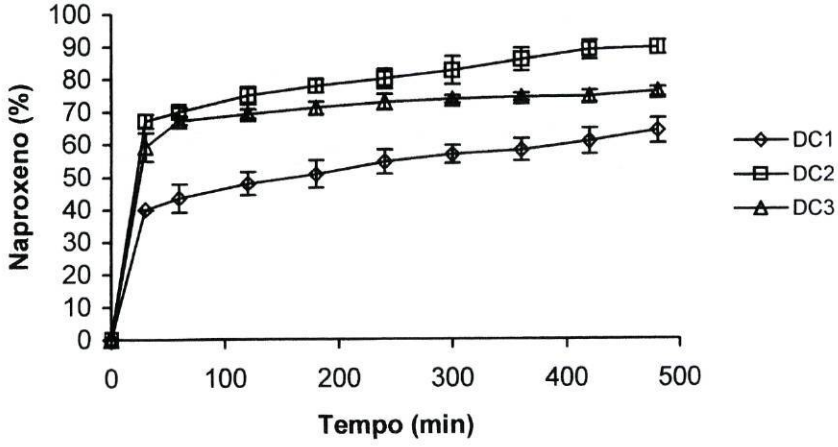

Fig. 8.8 – Comparação dos perfis de libertação do naproxeno a partir das formulações DC1, DC2 e DC3.

8.3.2.Parâmetros de dissolução e modelos matemáticos de libertação

Os resultados dos cálculos de alguns parâmetros de libertação relativos às várias formulações de comprimidos multi-dose estão representados na Tabela VIII.11.

Tabela VIII.11 – Parâmetros de dissolução dos comprimidos de dupla camada.

Fórmula	$t_{25\%}$ (min)	$t_{50\%}$ (min)	ED t_{480} (%)
DC1	17,9	142,8	51,2
DC2	9,9	20,8	77,2
DC3	12,8	24,0	68,8

Como se pode verificar pela análise da Tabela VIII.11, a formulação DC2 apresenta valores de $t_{25\%}$ e de $t_{50\%}$ inferiores aos das formulações DC3 e DC1 e uma eficácia de dissolução superior a estas.

A aplicação de modelos matemáticos aos perfis de libertação do naproxeno a partir dos comprimidos de dupla camada e dos comprimidos constituídos apenas pela mistura II está representada na Tabela VIII.12.

Tabela VIII.12 – Aplicação de modelos matemáticos de libertação aos resultados dos ensaios dos comprimidos de dupla camada.

	Ordem 0		Ordem 1		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	k	R^2	k	R^2	k	R^2	n	k	R^2
DC1	0,049	0,971	0,001	0,947	1,405	0,995	0,46	2,288	0,990
DC2	0,071	0,979	0,001	0,974	-	-	-	-	-
DC3	0,069	0,751	0,001	0,733	-	-	-	-	-
Mistura II	0,103	0,969	0,003	0,869	2,937	0,999	0,53	2,323	0,999

Devido à elevada percentagem (> 60%) de fármaco libertado nos primeiros minutos de ensaio, não foi possível aplicar os modelos de Higuchi e de Korsemeyer--Peppas aos resultados dos ensaios de dissolução/libertação relativos às formulações DC2 e DC3.

A análise da Tabela VIII. 12 permite verificar que os modelos de Higuchi e de Korsemeyer-Peppas são os que melhor se adaptam aos resultados da formulação DC1 e da Mistura II. A libertação do naproxeno a partir dos comprimidos constituídos apenas pela camada de libertação prolongada (mistura II) ocorre predominantemente por difusão. No caso da formulação DC1, a cinética de libertação do fármaco não parece sofrer alteração relativamente ao sistema constituído apenas pela camada de libertação prolongada.

8.4.Discussão

Nos últimos anos os comprimidos matriciais multi-camada têm ganho uma enorme importância no desenvolvimento de sistemas orais de libertação modificada. Neste tipo de sistemas uma ou duas camadas de polímero com características retardantes são aplicadas ao comprimido de modo que o polímero intumescido possa controlar a libertação dos fármacos após a administração.

Os sistemas multi-camada constituídos por uma camada de libertação rápida e por uma camada de libertação lenta apresentam uma grande flexibilidade na modulação da libertação dos fármacos. As duas fases de libertação do fármaco podem ser facilmente ajustadas de modo a permitir obter um efeito terapêutico mais eficaz. Este tipo de sistemas pode também ser útil quando se pretende desenvolver formas farmacêuticas contendo várias substâncias activas para as quais é necessário obter determinados perfis farmacocinéticos.

Por forma a reduzir o número de tomas diárias, muitas formulações de comprimidos de libertação prolongada apresentam o dobro da dose terapêutica. Todavia, tal desiderato nem sempre parece ser muito correcto, tanto do ponto de vista da eficácia como da segurança terapêutica. Por exemplo, para preparar comprimidos de libertação prolongada contendo compostos cuja dose terapêutica é elevada, como é o caso do naproxeno, a quantidade de substância activa a veicular seria de tal modo elevada que o volume da fórmula se tornaria demasiado para que esta pudesse ser

facilmente administrada por via oral. Além disso, existem outros inconvenientes em duplicar a dose de fármaco de modo a prolongar a sua acção terapêutica. Alguns desses inconvenientes incluem:

a) O risco de acumulação, se a velocidade de eliminação for lenta e se for necessário manter o tratamento durante dias consecutivos.
b) A dificuldade de eliminar rapidamente do organismo o medicamento, no caso de se manifestarem sintomas de intolerância ou de intoxicação.
c) O risco de o comprimido de libertação prolongada ser inadvertidamente mastigado ou partido, podendo ocasionar uma libertação demasiado rápida do fármaco, a qual provocará uma sobredosagem perigosa.

Com base nestas considerações e tendo em conta que o naproxeno é um fármaco com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias que apresenta uma dose terapêutica elevada, optou-se por preparar comprimidos de libertação prolongada contendo uma dose de acção imediata e uma dose razoavelmente inferior à anterior destinada apenas a manter o efeito terapêutico durante um maior período de tempo.

Para uma acção imediata do naproxeno, logo após a administração, é necessário adicionar à formulação um excipiente que promova a sua rápida dissolução. Com esta finalidade prepararam-se duas formulações contendo dois tipos de excipientes: a croscarmelose sódica (carboximetilcelulose sódica reticulada) e o PEG 4000. A presença de croscarmelose sódica na camada de libertação imediata da formulação DC2 promoveu a rápida libertação/dissolução do naproxeno e contribuiu para a modulação da libertação deste fármaco a partir da matriz hidrófila. De facto, os polímeros de estrutura emaranhada podem ser utilizados para aumentar a erosão das matrizes hidrófilas e, assim, sincronizar os processos de intumescimento com os de erosão, de modo a obter velocidades de libertação quase constantes. A combinação de um superdesagregante com o HPMC K100M na preparação de comprimidos contendo um fármaco de baixa solubilidade, como é o caso do naproxeno, permitiu obter perfis de libertação praticamente constantes.

Os comprimidos contendo dispersões sólidas de naproxeno em PEG 4000 (formulação DC3), embora apresentem valores de fármaco libertado próximos dos obtidos com a formulação contendo croscarmelose sódica, apresentam a desvantagem de constituírem comprimidos maiores e mais difíceis de deglutir e, além disso, apresentam um processo de fabrico mais moroso.

CAPÍTULO IX

CAPÍTULO IX - CONCLUSÕES GERAIS

O interesse no desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada tem aumentado consideravelmente nos últimos cinquenta anos. Na maioria dos casos o principal objectivo é desenvolver um produto capaz de prolongar o efeito terapêutico sem aumentar a frequência de dosagem. A substância activa deve atingir o local de acção numa concentração suficiente para que ocorra uma resposta farmacológica. A quantidade de substância activa distribuída no local de acção depende da dose administrada, da velocidade e da extensão da absorção e, finalmente, da distribuição pelos tecidos do organismo. O efeito terapêutico dura até que a concentração do fármaco diminui abaixo de um nível mínimo devido ao metabolismo e à excreção.

Uma forma farmacêutica consiste em uma ou mais substâncias activas misturadas com um número variável de compostos (excipientes) que têm uma influência significativa nas características físico-químicas do produto final. Actualmente considera-se que os excipientes podem influenciar a velocidade e/ou a extensão da absorção dos fármacos. É importante salientar que o sucesso no desenvolvimento de um produto estável e eficaz depende da selecção criteriosa dos excipientes.

Ao longo dos anos a indústria farmacêutica tem procurado chegar à forma farmacêutica ideal, capaz de disponibilizar o fármaco de acordo com as necessidades terapêuticas, durante um período de tempo adequado. Embora estes objectivos já tenham sido atingidos, de um ponto de vista prático, os trabalhos de investigação relacionados com as formas de libertação modificada têm contribuído significativamente para o desenvolvimento de preparações sempre mais eficazes e seguras.

Como foi referido anteriormente, os excipientes deixaram de ser considerados produtos inertes e passaram a constituir componentes funcionais essenciais para a produção de novos sistemas terapêuticos. No desenvolvimento de novas formas farmacêuticas é necessário dispor de excipientes que sejam compatíveis com os actuais mecanismos de produção e com os novos fármacos que vão sendo utilizados. O crescente interesse na utilização de formas farmacêuticas de libertação modificada constitui também um dos factores que têm contribuído para a procura de excipientes mais sofisticados, capazes de desempenhar funções específicas.

No decurso do processo de desenvolvimento de um produto farmacêutico há diversas variáveis que necessitam ser optimizadas. Variando o tipo e a quantidade dos excipientes é possível corrigir e melhorar as características da preparação farmacêutica. Quanto melhor conseguirmos controlar a libertação dos fármacos, menor será a incidência de efeitos secundários e, consequentemente, haverá uma melhoria da actividade terapêutica. Recentemente, a optimização por recurso a métodos estatísticos tem sido aplicada com bastante sucesso no desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada (Khan, 1996; Hamed, 2001; Sanchez-Lafuente, 2002).

No presente capítulo são apresentadas, em síntese, as principais conclusões obtidas nos vários estudos realizados, começando nos capítulos correspondentes aos ensaios prévios até aos capítulos respeitantes ao desenvolvimento de diversas formulações. Com os trabalhos realizados na presente dissertação pretendeu-se modular a cedência do naproxeno de modo a conseguir uma cinética de libertação mais adequada ao fim terapêutico a que este tipo de fármaco se destina.

A cromatografia líquida de alta pressão demonstrou ser um método simples e eficaz para o doseamento do naproxeno. Os estudos de validação deste método cromatográfico apresentaram boa precisão, exactidão, especificidade e linearidade de resposta do detector no intervalo de concentrações ensaiado.

Para se obter um medicamento é necessário recorrer a grupos multidisciplinares até se conseguir chegar à forma farmacêutica mais adequada para a substância activa a veicular. O desenvolvimento de uma forma farmacêutica deve ser precedido do conhecimento de determinadas propriedades físicas, químicas e biofarmacêuticas da substância activa. Como foi referido anteriormente, a caracterização destas propriedades constitui a etapa da pré-formulação, a qual é imprescindível para se conseguirem três qualidades fundamentais do medicamento: estabilidade, segurança e eficácia.

Uma das primeiras etapas do desenvolvimento da presente dissertação consistiu, precisamente, na realização de estudos de pré-formulação, os quais permitiram verificar que o naproxeno é um fármaco com baixa solubilidade e elevado índice de lipofilia podendo ser incluído na classe II do sistema de classificação biofarmacêutico (Amidon, 1995). Este composto apresenta-se como um pó branco, muito ténue (diâmetro médio de partícula de 47,0 μm), com más características de escoamento e de compressibilidade. A transformação deste fármaco em comprimidos exige a presença de

vários excipientes, nomeadamente aglutinantes e lubrificantes, com o objectivo de conferir à formulação as características adequadas de escoamento e de coesividade.

Dada a necessidade de se proceder, frequentemente, a ensaios de dissolução/libertação "in vitro" do naproxeno, foram realizados vários estudos com a finalidade de encontrar as condições mais adequadas para a realização dos mesmos.

O estudo prévio das condições a utilizar nos ensaios de dissolução demonstrou que o pH, o volume do meio de dissolução e a intensidade de agitação tinham influência na velocidade de dissolução do naproxeno. Em meio clorídrico (pH<3) e em água destilada a dissolução do naproxeno é praticamente nula, daí a necessidade de se utilizar a solução tampão de fosfatos de pH 7,4 para garantir a completa dissolução deste fármaco. A fraca dissolução do naproxeno a valores de pH<6,0 indica que este fármaco não apresenta uma absorção importante ao nível do estômago e que o aparecimento do mesmo no plasma requer um tempo de latência pelo menos igual ao tempo de retenção gástrica da forma farmacêutica que o contém.

A utilização de um volume de 1000 ml de solução tampão de fosfatos de pH 7,4 submetido a uma velocidade de agitação de 100 r/min permitiu trabalhar em condições *sink,* pois a concentração do soluto manteve-se sempre inferior a 15% do valor da respectiva solubilidade (6 mg/ml) no mesmo meio de dissolução.

Quando se desenvolvem novos comprimidos matriciais é útil relembrar o tipo de fenómenos que estão envolvidos na libertação dos fármacos. Geralmente podem ocorrer os seguintes fenómenos:

- penetração de água no comprimido;
- dissolução do fármaco;
- difusão do fármaco para o exterior do comprimido;
- dissolução/erosão do comprimido.

Dependendo do tipo de polímero, do meio de dissolução e da composição do comprimido, cada um dos processos referidos anteriormente apresenta um papel mais ou menos importante.

Para o estudo da modulação da cedência do naproxeno foram utilizados vários tipos de polímeros hidrófilos (hidroxipropilmetilceluloses, carbómeros e alginato de sódio), polímeros inertes (etilcelulose e *Eudragit*) e materiais lipídicos (cera de carnaúba e óleo de rícino hidrogenado).

A análise prévia das características de absorção de água, de viscosidade e de erosão dos polímeros hidrófilos revelou ser de grande importância para a melhor compreensão dos mecanismos de libertação do fármaco a partir deste tipo de matrizes. De um modo geral, os polímeros hidrófilos que apresentam maior capacidade de absorção de água apresentam menor viscosidade, sofrem maior erosão e originam maior libertação do naproxeno.

Utilizando os vários tipos de agentes moduladores em diferentes concentrações prepararam-se comprimidos matriciais com a finalidade de prolongar a libertação do naproxeno, de modo a obter-se uma libertação de fármaco superior a 80% ao fim de 8 horas.

Para estudar o efeito da razão fármaco/agente modulador, prepararam-se comprimidos contendo diferentes proporções de naproxeno e de HPMC K100M ou de óleo de rícino hidrogenado. No caso dos comprimidos de HPMC K100M verificou-se que a matriz permanecia íntegra, durante 8 horas, para concentrações de polímero superiores a cerca de 10%. À medida que a concentração de HPMC aumenta na matriz, a camada gelatinosa resultante torna-se mais forte e mais resistente à erosão ou à difusão. Todavia, para concentrações de polímero inferiores a cerca de 10% verifica-se que o HPMC K100M parece apresentar um efeito promotor da libertação do naproxeno. Como era de prever, devido à natureza hidrófoba do óleo de rícino hidrogenado, os comprimidos constituídos por este excipiente apresentaram um efeito retardante da libertação do fármaco muito mais pronunciado do que no caso da utilização do HPMC K100M. Além disso, este tipo de matrizes lipídicas mantêm a integridade durante pelo menos 8 horas, mesmo quando se utilizam concentrações muito baixas de óleo de rícino hidrogenado.

Com a finalidade de melhorar as características de produção e ajustar a libertação do fármaco a partir dos comprimidos matriciais procedeu-se ao estudo do efeito da adição de diluentes com diferentes características de solubilidade.

Os resultados demonstraram que a adição de uma percentagem de lactose igual à do agente modulador não provoca qualquer efeito na libertação do naproxeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC K100M, mas origina um aumento na porosidade dos comprimidos de óleo de rícino hidrogenado, ocorrendo, neste caso, um acréscimo significativo na libertação do fármaco. Dado tratar-se de uma preparação por via seca, a presença de um componente hidrófilo (lactose) na matriz lipídica favorece a disponibilidade do fármaco. A dissolução do fármaco e/ou da lactose provoca o

aumento da porosidade e a diminuição da tortuosidade da matriz, conduzindo a uma maior erosão desta última.

Como era de prever, a baixa solubilidade do fosfato de cálcio dibásico no meio de dissolução (pH 7,4) permite, em parte, explicar o impacto negligenciável deste diluente na libertação do naproxeno tanto a partir de matrizes hidrófilas como lipídicas.

De um modo geral, a percentagem de naproxeno libertado depende não só da razão fármaco/agente modulador, mas também da razão agente modulador/lactose. Para as matrizes hidrófilas, verifica-se que o efeito da variação da razão agente modulador/lactose é mais pronunciado no caso dos polímeros de menor viscosidade. Dentre os vários polímeros hidrófilos utilizados, o alginato de sódio e o Carbopol 974 foram os que apresentaram maiores valores de cedência do naproxeno. Os três graus de viscosidade de HPMC (K100M, K15M e K4M), apresentaram comportamento similar quando utilizados em concentrações superiores a cerca de 30%, acontecendo o mesmo com o Carbopol 934 e 940.

Os materiais lipídicos, embora apresentem características adequadas para formar matrizes facilmente compressíveis, retardam excessivamente a libertação do naproxeno. Só a adição de quantidades crescentes de lactose ou de outros excipientes hidrossolúveis pode compensar a baixa libertação do naproxeno.

A libertação do naproxeno a partir de comprimidos de etilcelulose aumenta com a adição de lactose e de dióxido de sílica coloidal (*Aerosil*) e diminui com a adição de fosfato de cálcio dibásico (*Encompress*). A tendência natural da etilcelulose para sofrer erosão em meio aquoso, pode ser incrementada tanto pela adição da lactose como do *Aerosil*, cujas partículas intumescem, promovendo a erosão das camadas mais superficiais do comprimido e a rápida cedência do fármaco.

Devido ao facto de serem solúveis a pH>6, os polimetacrilatos (Eudragit S100 e RLPO) não apresentaram qualidades adequadas para a produção de comprimidos de libertação prolongada de naproxeno. Os polímeros inertes estudados apresentaram maior erosão do que os materiais lipídicos, resultando uma maior cedência do fármaco a partir dos comprimidos de matriz inerte do que dos de matriz lipídica.

Quando se pretende desenvolver formulações orais de libertação modificada é preferível recorrer a sistemas matriciais constituídos por polímeros independentes do pH para que a libertação dos fármacos não seja significativamente afectada por variações intra e inter individuais do tracto GI. Por esta razão, após o estudo de vários

agentes moduladores, o HPMC K100M foi o polímero escolhido para o desenvolvimento de novas formulações.

Sendo o naproxeno um composto de natureza lipófila, a adição de agentes tampão (bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio) promoveu significativamente a sua dissolução. Devido à libertação de dióxido de carbono por parte destes agentes tampão os comprimidos desagregam mais rapidamente, sendo facilitada a libertação do fármaco.

A adição de 2,0% de laurilsulfato de sódio também promove a libertação do naproxeno a partir de comprimidos de HPMC K100M. No entanto, a adição de concentrações inferiores do mesmo agente tensioactivo não produz qualquer efeito, pois não permite "revestir" em grau suficiente as partículas do fármaco de modo a promover a molhabilidade deste último.

A substituição de parte do agente modulador (HPMC K100M) por um superdesagregante (croscarmelose sódica) produz também um aumento acentuado na taxa de fármaco libertado. Todavia, a manutenção da integridade da matriz ao longo de pelo menos 8 horas de ensaio, sugere que o poder desagregante da croscarmelose sódica diminui na presença da HPMC K100M.

Outra forma de promover a libertação/dissolução do naproxeno consistiu na preparação de dispersões sólidas deste fármaco em PEG 4000. No entanto, o efeito promotor da dissolução do naproxeno apresentado pelas dispersões sólidas fica perfeitamente anulado quando estas são incorporadas em matrizes de HPMC K100M. Este facto permite concluir que o HPMC K100M, mesmo em baixas concentrações, forma uma estrutura perfeitamente coesa que só muito dificilmente pode ser afectada pela adição de outros excipientes de diversas naturezas.

Em suma, a libertação do naproxeno depende, principalmente, da dose de fármaco, do tipo de excipientes e das respectivas concentrações na formulação. Os excipientes desempenham um papel muito importante na modulação da libertação do naproxeno e, por esta razão, a sua escolha deve ser cuidadosa.

Na sequência do que foi referido é importante acrescentar que a simples compressão do pó constitui também um dos factores limitantes da dissolução do naproxeno devido à redução da superfície de contacto entre as partículas do fármaco e o líquido de dissolução.

Para identificar os mecanismos de libertação predominantes foram aplicados alguns dos modelos matemáticos que têm sido propostos, nomeadamente os modelos de ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. De um modo geral verificou-se que, para a maioria das formulações contendo matrizes hidrófilas, a libertação do fármaco ocorre segundo um processo misto de erosão e de difusão, sendo o modelo de Korsmeyer-Peppas o que permitiu obter melhores coeficientes de determinação. Na realidade, os fenómenos de intumescimento, erosão e libertação dos fármacos ocorrem simultaneamente e estão interligados, sendo difícil desenvolver modelos matemáticos que incluam todos os parâmetros e que se adaptem a todos os resultados experimentais. No caso dos comprimidos de Carbopol e de etilcelulose a libertação do naproxeno apresentou principalmente cinéticas de ordem zero, enquanto os comprimidos constituídos por matrizes lipídicas apresentaram a difusão como mecanismo de libertação predominante.

Sendo o naproxeno um fármaco AINE com importantes propriedades analgésicas e antipiréticas, utilizado muitas vezes no tratamento de doenças crónicas, é de extrema importância o desenvolvimento de formas farmacêuticas capazes de actuar com a máxima eficácia e com o mínimo de incómodo para o paciente.

Na sequência dos estudos da modulação da cedência do naproxeno procedeu-se ao desenvolvimento de comprimidos de dupla camada, os quais permitem conjugar uma dose de libertação imediata do fármaco com uma dose destinada a prolongar o efeito terapêutico durante cerca de doze horas, reduzindo o número de tomas diárias, sem que haja o risco de se atingir uma sobredosagem.

Os ensaios de dissolução/libertação de uma formulação constituída por uma camada de libertação imediata contendo croscarmelose sódica e por uma camada de libertação prolongada contendo HPMC K100M apresentaram resultados satisfatórios. Finalmente é importante salientar que para um estudo mais completo das diversas formulações desenvolvidas seria necessário recorrer a estudos de permeabilidade que permitissem localizar os principais locais de absorção do fármaco ao longo do tracto gastrintestinal, bem como ensaios que permitissem avaliar a eficácia do transporte da substância activa através da parede do intestino. Actualmente, o recurso a uma grande variedade de culturas de células e de modelos animais tem permitido estudar com maior fiabilidade os mecanismos de permeação dos fármacos e estabelecer comparações mais aproximadas com os resultados obtidos nos ensaios *in vivo*.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Abebe, A ., Chulia, D., Verain, A ., Pharm. Acta Helv., 66, 56-59 (1991).

Al-Hmoud, H., Efentakis, M., Choulis, N. H., Int. J. Pharm., 68, 1-3 (1991).

Al-Khamis, K. I., Davis, S. S., Hadgraft, J., Pharm. Res. 3, 214-217 (1986).

Al-Musa, S., Abu Fara, D., Badwan, A. A., J. Cont. Rel., 57, 223-232 (1999).

Almeida, L. F., Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para a obtenção do Grau de Mestre em Tecnologia do Medicamento, (1996).

American Hospital Formulary Service (AHFS), Drug Information 84, American Society of Hospital Pharmacists, 615 (1984).

Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., Crison, J. R., Pharm. Res., 12, 413-420 (1995).

Banakar, U. V., Pharmaceutical Dissolution Testing. Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 49, New York, Marcel Dekker, INC.

Baille, W. E., Malveau, C., Zhu, X. X., Marchessault, R. H., Biomacromolecules, 3, 214-218 (2002).

Bamba, M., Puisieux, F., Marty, J. P., Carstensen, J. T., Int. J. Pharm., 2, 307-310 (1979).

Barra, J., Falson-Rieg, F., Doelker, E., J. Cont. Rel., 65, 419-428 (2000).

Barreto, M., Mendes, Z., Bica, A ., Farinha, A . R., Rev. Port. Farm., L (4), 171-176 (2000).

Baun, D. C., Walker, G. C., Pharm. Acta Helv., 46, 94-113 (1971).

Bell, C. L., Peppas, N. A., Int. J. Pharm., 134, 167-172 (1996).

Bodmeier, R., Guo, X., Sarabia, R. E., Skultety, P. F. Pharm. Res., 13, 52-56 (1996).

Bolhius, G. K., Zuurman, K., Wierik, G. H., Eur. J. Pharm. Sci., 5, 63-69 (1997).

Bonferoni, M., Caramella, C., Sangalli, M., Conte, U., Hernandez, R., Pedraz, J., J. Controlled Release, 18, 205-212, (1992).

Borrego, M. C., Diaz, M. C., Martin, A .R., Rodriguez, J. M., Pharm. Acta Helv., 70, 339-342 (1995).

Boscá, M., Hinojosa, J., Claramonte, M., Salem, I., Drug Dev. And Ind. Pharm., 22, 595-561, (1996).

Braun, R. J., Parrott, E. L., 61, 175-178 (1972).

Buri, P., Doelker,E., Pharm. Acta Helv.55, 189-197, (1980).

Carli, F., Simioni, L., Pharm. Acta Helv., 53,320-326 (1978).

Chattaraj, S., Das, S. K., Drug Dev. And Ind. Pharm., 22, 555-559, (1996).

Chetty, D. J., Ogundeji, M. O., Damani, L. A., Dawes, V. H., Solomon, M. C., Pharm. Technol. Eur., 6, 34-36 (1994).

Chien, Y. W., Novel Drug Delivery Systems – Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 14, Marcel and Dekker, Inc., New York and Basel, (1982).

Chiou, W. L., Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 58, 1505-1510 (1969).

Chiou, W. L., Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 60, 1281-1302 (1971).

Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catellani, P., Santi, P., Peppas, N., J. Pharm. Sci., 84, 991-997, (1995).

Cooby, J., Mayersohn, M., Walker, G. C., J. Pharm. Sci., 63, 725-731 (1974).

Corrigan, O., I., Murphy, C. A., Timoney, R. F., Int. J. Pharm., 4, 67-71 (1979).

Costa, M. L., Fessi, H., Marty, J. P., Pharm. Acta Helv., 61, 298-302, (1986).

Dahl, T. C., Calderwood, T., Bormeth, A., Trimble, K., J. Controlled Release, 14, 1-10, (1990),

Dahl, T., Ling, T., Yee, J., Bormeth, A., J. Pharm. Sci., 79, 389-392, (1990).

Davis, S. S., Hardy, J. G., Taylor, M. J., Stockwll, A ., Walley, D. R., J. Pharm. Pharmacol., 36, 740-746 (1984)

Dressman, J. B., Fleisher, D. J. Pharm. Sci., 75, 109-116 (1986).

Dressman, J. B., Amidon, G., Reppas, C., Shah, V., Pharm. Res., 15, 11-22 (1998).

Dressman, J. B., Reppas, C., Eur. J. Pharm. Sci., 11 Suppl. 2, S73-S80 (2000).

Donbrow, M., Friedman, M., J. Pharm. Pharmacol., 26, 148-154 (1974).

Dortunç, B., Gunal, N., Drug Dev. Ind. Pharm., 23, 1245-1249 (1997).

Dubernet, C., Rouland, J., Benoit, J., J. Pharm. Sci., 80, 1029-1033 (1991).

Durig, T., Fassihi, R., J. Cont. Rel., 80, 45-56 (2002).

Duru, C., Jacob, M., Gaudy, D., Parent, P., Puech, A., Pharm. Acta Helv., 60, 17-21, (1985).

Duru, C., Jacob, M., Joachim, J., Gaudy, D., P., Puech, Rambaud, J., Pharm. Acta Helv., 59, 81-86, (1984).

El-Arini, S. K., Shiu, G. K., Skelly, J. P., Pharm. Res., 7, 1134-1140 (1990).

El-Bary, A ., El-Nabarawi, M., Mohamed, M., Drug Dev. Ind. Pharm., 24, 439-445 (1998)

El-Fattah, S., Salib, N., El-Massik, M., Drug Dev. Ind. Pharm., 10, 649-666 (1984).

European Pharmacopoeia 3rd Edition, Council of Europe, Strasbourg (1997).

European Pharmacopoeia 4rd Edition, Council of Europe, Strasbourg (2002).

Eyjolfsson, R., Drug Dev. Ind. Pharm., 25, 667-669 (1999).

Farmacopeia Portuguesa VI, INFARMED, INCM (1997).

Farmacopeia Portuguesa VII, INFARMED, INCM (2002).

Feely, L., Davis, S., Int. Jour. Pharm., 44, 131-139, (1988).

Feldman, S., Reinhard, M., Willson, C., J. Pharm. Sci., 62, 1961 (1973).

Fernandez, M., Rodriguez, I. C., Margarit, M. V., Cerezo, A., Int. J. Pharm., 84, 197--202 (1992).

Fessi, H., Puisieux, F., Marty, j. P., Carstensen, J. T., Pharm. Acta Helv., 55, 261-269, (1980).

Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Pharm. Acta Helv., 53, 327-332 (1978).

Ford, J. L., Rubinstein, M., Hogan, J. E., Int. J. Pharm., 24, 327-330, (1985).

Ford, J. L., Rubinstein M. H., Hogan, J. E., Int. J. Pharm., 40, 223-224 (1987).

Fries, J., Flower, R., http://www.rheumaclub. com/panlar/intro.htm. (2000).

Gao, P., Skoug, J. W., Nixon, P. R., Ju, T. R., Stemn, N. L., Sung, K. C., J. Pharm. Sci., 85, 732-740 (1996).

Garst, J., Wilson, W., J. Pharm. Sci., 73, 1616-1622 (1984).

Geraghty, M. A ., Healy, A . M., Procced. 17th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Vol. 1, 218-232 (1998).

Giunchedi, P., Gavini, E., Moretti, M., Pirisino, G., AAPS Pharm.Sci.Tech., 3, 1-10 (2000).

Gohel, M. C., Panchal, M. K., Pharm. Tech., 24, 92-102 (2000).

Gohel, M. C., Panchal, M. K., Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 77-87 (2002).

Goldberg, A . H., Gibaldi, M., Kanig, J. L., J. Pharm. Sci., 55, 482-487 (1966).

Goodman and Gilmann's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., Macmillan Publishing Company, New York, 68-69 (1985).

Hamdani, H., Acquier, R., Fabregue, E., Maillots, H., S.T.P. Pharm. Sci., 5, 353-357, (1996).

Hamed, E., Sakr, A., J. Cont. Rel., 73, 329-338 (2001).

Hand Book of Pharmaceutical Excipients, The Pharmaceutical Society of Great Bitain, (1986).

Higuchi, T., J. Pharm. Sci., 52, 1145-1149, (1963).

Hodsdon, A., Mitchell, J., Davies, M., Melia, C., J. Cont. Rel., 33, 143-152 (1995).

Homsek, I., Cvetkovic, N., Parojcic, J., Procced. 18th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Vol. 2, 325-329 (1999).

Huang, H., Mehta, S., J. Pharm. Sci., 83, 795-797 (1994).

Huang, L. L., Schwartz, J. B., Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 1487-1501 (1995).

International Conference on Harmonization, Quality of prolonged release oral solid dosage forms, Guidelines Eudra/Q/91/025, 89-93 (1991).

James K. C., Solubility and Related Properties, Marcel Dekker, New York Inc., (1986).

Javaid, K. A ., Cadwallader, D. E., J. Pharm. Sci., 61, 1370-1373 (1972).

Jenke, D., J. Liq. Chrom., 19, 2227-2245 (1996).

Jenquin, M., Liebowitz, S., Sarabia, R., J. Pharm. Sci., 79, 811-816 (1990).

Jinno, J., Oh, D., Crison, J. R., Amidon, G., J. Pharm. Sci., 89, 268-274 (2000).

Ju, R., Nixon, P., Patel, M., Tong, D., J. Pharm. Sci., 84, 1465-1473, (1995).

Ju, R., Nixon, P., Mahesh, P., Patel, V., J. Pharm. Sci., 86, 1293-11298, (1997).

Kaneko, K., Kanada, Y., Yamada, T., Miyagi, M., Saito, N., Ozeki, T., Yuasa, H., Kanaya, Y., Chem. Pharm. Bull., 45, 1063-1068 (1997).

Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Neau, S. H., Mitra, A . K., Int. J. Pharm., 123, 119-125 (1995).

Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A., Friedman, M., J. Pharm. Sci., 86, (1997).

Kavanagh, N., Corrigan, O. I., Procced. 17th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Vol. 1, 202-214 (1998).

Kawashima, Y., Niwa, T., Handa, T., Takeuchi, H., Iwamoto, T., Itoh, K., J. Pharm. Sci., 78, 68-72 (1989).

Khan, M. A., Dib, J., Reddy, L. K., Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 135-141 (1996).

Khan, M. Z. I., Int. J. Pharm., 140, 131-143 (1996).

Khan, G. M., Jiabi, Z., 54, 185-190 (1998).

Khan, G., Zhu, J., J. Cont. Rel., 56, 127-134 (1998).

Khare, A. R., Peppas, N. A., Massimo, G., Colombo, P., J. Cont. Rel., 22, 239-244 (1992).

Kim, H., Fassihi, R., J. Pharm. Sci., 86, 323-328 (1997).

Kislalioglu, M., Khan, M., Blount, C., Goettsch, R., Bolton, S., J. Pharm. Sci., 80, 799--804 (1991).

Komuro, T., Yomota, C., Kimura, T., Pharm. Pharmacol., 43, 79-82 (1991).

Korsmeyer, R. W., Gunny, R., Doelker, P., Buri, P., Peppas, N. A ., Int. J. Pharm., 72, 25-35 (1983).

Krishnaiah, Y., Karthikeyan, R., Sankar, U., Satyanarayana, V., J. Cont. Rel., 81, 45-56 (2002).

Kulkarni, A., Soppimath, K., Aminabhavi, T., Pharm. Acta Helv., 74, 29-36 (1999).

Kumar, V., Banker, G. S. Drug Dev. Ind. Pharm., 19, 1-31 (1993).

Kumar, K., Chakrabarti, T., Srivastava G., Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 1563-1572 (1995).

Lapidus, H., Lordi, N. G., J. Pharm. Sci., 57, 1292-1301 (1968).

Law, S. L., Lo, W. Y., Lin, F. M., Chang, C. H., Int. J. Pharm., 84, 161-166 (1992).

Lerk C. F., Bolhuis, G. K., De Boer A . H., J. Pharm. Sci., 68, 205-210 (1979).

Li, V. H., Robinson, J. R., Lee, V. H., Control Drug Delivery, Cap. 1, 2ª ed., Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, USA (1987).

Lieberman, H. A ., Lachman, L., Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol. 1, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 64, (1980).

Lieberman, H. A ., Lachman, L., Schwartz, J. B., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, 2nd Ed., Marcel Dekker Inc., New York and Basel, ,13 (1989).

Le Martret, C., Tchoreloff, P., Tanguy, D., Courraze, G., Procced. 18th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Vol. 2, 24-32 (1999).

Lemos, G., Brossard, C., Lefort des Ylouses, D., Pharm. Acta Helv., 57, 309-316 (1982).

Longer, Robinson, Sustained release drug delivery. Capítulo 91. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 Ed. Mack Publishing Company, Easton, Pensylvania, USA (1990).

Macheras, P., Koupparis, M., Antimisiaris, S., Int. J. Pharm., 54, 123-130 (1989).

Maggi, L., Machiste, E. O ., Torre, M. L., Conte, U., Eur. J. Pharm. And Biopharm., 48, 37-42 (1999).

Martindale the Extra Pharmacopeia, 30th Edition, 25-26 (1993).

Meddeb, F., Brossard, C., Devissaguet, J., S.T.P. Pharma, 18, 623-629 (1986).

Merck Index, 19th Edition, Merck & Co. Inc., Rahway, N. J., USA, 6330 (1989).

Meshali, M. M., El-Sayed, G. M., El-Said, Y., Abd El-Aleem, H. M., 22, 373-376 (1996).

Mitchell, K., Ford, J., Armstrong, D., Elliott, P., Rostron, C., Hogan, J., Int. J. Pharm., 66, 233-242 (1990).

Miyagwa, Y., Okabe, T., Int. J. Pharm., 138, 215-224 (1996).

Moe, S.T, Draget, K. I., Break, G. S., Smidsrod, O ., Alginates in A .M. Stephen, Food Polysaccharides and their applications, 1st Ed., Marcel Dekker, New York, 245-286 (1995).

Moreton, R. C., Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 11-23, (1996).

Morgan, S., Preston, C. L., Timmins, P., Melia, C. D., Proceed. 18th Pharmaceutical Technology Conference, 2, 24-32 (1999).

Morris, K. R., Knipp, G. T., Serajuddin, A .T., J. Pharm. Sci., 81, 1185-1188 (1992).

Mura, P., Manderioli, A., Bramanti, G., Ceccarelli, L., Drug Dev. Ind. Pharm., 15, 25--35 (1983).

Mura, P., Bettinetti, G. P., Liguori, A., Bramanti, G., Pharm. Acta Helv., 67, 282-288 (1992).

Mura, P., Manderioli, A ., Bramanti, G., Ceccarelli, L., Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 909--916 (1996).

Mura, P., Faucci, M. T., Manderioli, A ., Bramanti, G., Parrini, P., Drug Dev. Ind. Pharm., 25, 257-264 (1999).

Nakanishi, T., Kaiho, F., Hayashi, M., Chem. Pharm. Bull., 46, 171-173 (1998).

Neau, S., Howard, M., Claudius, J., Howard, D., Int. J. Pharm., 179, 97-105 (1999).

Needham, T. E., Luzzi, L. A ., J. Pharm. Sci., 63, 925-928 (1972).

Negishi, J., Takayama, K., Higashiyama, K., Chida, Y., Isowa, K., Nagai, T., 5, 156--161 (1995).

Nelson, E., J. Amer. Pharm. Assoc., 46, 572 (1957).

Nikolic, L., Djuric, Z., Jovanovic, M., J. Pharm. Sci., 81, 386-391 (1992).

Nokhodchi, A., Ford., J., Rubinstein, M., J. Parm. Sci., 86, 608-615, (1997).

Nook, T., Doelker, E., Buri, P., 62, 274-281 (1987).

Opota, O ., Acquier, R., Delonca, H., Pharm. Acta Helv., 63, 26-32 (1988).

Pather, S. I., Russell, I., Syce, J. A ., Neau, S. H., Int. J. Pharm., 164, 1-10 (1998).

Patil, R. T., Speaker, T., J. Microencaps., 14, 469-474 (1997).

Peh, K. K., Wong, C. F., Drug Dev. Ind. Pharm., 26, 723-730 (2000).

Peppas, N. A .,Gurny, R., Pharm Acta Helv., 58, 2-8, (1983)

Peppas, N., Pharm. Acta Helv., 60, 110-111, (1985).

Peppas,N., Biomaterials Science – An Introdution to Materials in Medicine, Academic Press, San Diego, Califórnia, 60-64 (1996).

Peppas, N., Sahlin, J., Int. Jour. Pharm., 57, 169-172, (1989).

Peppas, N. A ., Keys, K. B. J. Cont. Rel., 62, 81-87 (1999).

Perez-Marcos, B., Ford, J., Armstrong, D., Elliot, P., Rostron, C., Hogan, J., J. Pharm. Sci., 85, 330-334, (1996).

Pham, A., Lee, P., Pharm. Research, 11, 1379-1384 (1994).

Pifferi, G., Santoro, P., Pedrani, M., Il Farmaco, 54, 1-14 (1999).

Pillay, V., Fassihi, R., J. Cont. Rel. 55, 45-55 (1998).

Ping Gao, Meury, R., J. Pharm. Sci., 85, 725-731, (1996).

Ping Gao, Skoug, J., Nixon, P., ju, T., Stemin, N., Sung, K., J. Pharm. Sci., 85, 732-740, (1996).

Polli, J. E., Rekhi, G. S., Augsburger, L. L., Shah, V. P., J. Pharm. Sci., 86, 690-700 (1997).

Quaglia, F., Varrichio, G., Miro, A ., Rotonda, M. I., Larobina, D., Mensitieri, G., J. Cont. Rel., 71, 329-337 (2001).

Ranga Rao, K. V., Devi, K. P., Int. J. Pharm., 48, 1-13 (1988)

Ranga Rao, K. V., Devi, K. P., Buri, P., J. Cont. Rel., 12, 133-141 (1990)

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, (1990).

Rekhi, G. S., Jambhekar, S. S., Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 61-77 (1995).

Reviewer Guidance, Validation of Chromatographic Methods, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (1994).

Rowe, J. Pharm. Pharmacol., 32, 116-119, (1980).

Reynolds, T., Mitchell, S. A., Balwinski, K. M., Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 457-466 (2002).

Sako, K., Sawada, T., Nakashima, H., Yokohama, S., Sonobe, T., J. Cont. Rel., 81, 165--172 (2002).

Salib NN, El-Gamal S A , Pharmazie, 31, 718-721 (1976).

Salomon, P., Doelker, E., Buri, P., Pharm. Acta Helv., 54, 82-85, (1979).

Salomon, P., Vuagnat, P., Doelker, E., Buri, P., Pharm. Acta Helv., 54, 86-89, (1979).

Salomon, J. L., Doelker, E., Pharm. Acta Helv., 55, 174-182, (1980).

Salomon, J. L., Doelker, E., Pharm. Acta Helv., 55, 174-180 (1982).

Salsa, T., Veiga, F., Pina, M. E., Drug Dev. Ind. Pharm., 23, 929-938 (1997).

Sanchez-Lafuente, Furlanetto, S., Fernandez-Arévalo, M., Fuentes, J., Rabasco, A. M., Faucci, M. T., Pinzauti, S., Mura, P., Int. J. Pharm., 237, 107-118 (2002).

Sarisuta, N., Sirithunyalug, J., Drug Dev. Ind. Pharm., 14, 683-690 (1988).

Schott, H., Kwan, L. C., Feldman, S., J. Pharm. Sci., 71, 1038-1045 (1982).

Sekiguchi, K., Obi, N., Chem. Pharm. Bull., 9, 866-872 (1961).

Serajuddin, A., Sheen, P., Mufson, D., Bernstein, D., Augustine, M., J. Pharm. Sci., 75, 492-496 (1986).

Serajuddin, A ., T., Sheen, P. C., Augustine, M. A ., J. Pharm. Sci., 79, 463-464 (1990).

Serajuddin, A., J. Pharm. Sci., 88, 1058-1066 (1999).

Shah, A . C., J. Cont. Rel., 9, 169-175 (1989).

Shah, V. P., Gurbarg, M., A . Noory, S. Dighe, Skelly, J. P., J. Pharm. Sci., 81, 500-503 (1992).

Shlieout, G., Zessin, G., Drug Dev. Ind. Pharm., 22, 313-319 (1996).

Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N. A., Bodmeier, R. A., J. Pharm. Sci., 88, 65-72 (1999).

Siepmann, J., Kranz, H., M., Peppas, N. A., Bodmeier, R. A., Int. J. Pharm., 201: 151-164 (2000).

Sjokvist, E., Nystrom, C., Aldén, M., Caram-Lelham, N., Int. J. Pharm., 79, 23-133 (1992).

Skoug, J. W., Mikelsons, M. V., Vigneron, C. N., Stemm, N. L., J. Cont. Rel., 27, 227--245 (1993).

Smidt, J. H., Crommelin, D. J., Int. J. Pharm. 77, 261-264 (1991).

Streubel, A ., Siepmann, J., Bodmeier, R., Proceed. Int. Symp. Cont. Rel. Bioact. Mater., Controlled Release Society, Inc., 27, 6210 (2000).

Streubel, A ., Siepmann, J., Peppas, N. A ., Bodmeier, R., J. Cont. Rel., 69, 455-468 (2000).

Suh, H., Jun, H., Lu, G. W., J. Liq. Chrom., 18, 3105-3115 (1995).

Suh, H., Jun, H., Int. Jour. Pharm., 129, 13-20 (1996).

Sung, K. C., Nixon, P. R., Skoug, J. W., Ju, T. R., Gao, P., Topp, E. M., Patel, M. V., 142, 53-60 (1996).

Talukdar, M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R., J. Pharm.Sci., 85, 537-540 (1996).

Todd, P. A., Clissold, S. P., Drugs, 40, 91-137 (1990).

Tonnensen, H. H., Karlsen, J., Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 621-630 (2002).

Torrado, S., Cadorniga, R., Torrado, J., Int. J. Pharm., 133, 65-70 (1996).

Tritt-Goc, J., Pislewski, N., J. Cont. Rel., 80, 79-86 (2002).

Uekama, K., Matsubara, K., Abe, K., Horiuchi, Y., J. Pharm. Sci., 79, 244-248 (1990).

Upadrashta S. M., Katikaneni, P. R., Hileman, G. A ., Keshary, P. R., Drug Dev. Ind. Pharm., 19, 449-460 (1993).

Uppoor, V. R., J. Cont. Rel., 72, 127-132 (2001).

Upton, R. A., Buskin, J. N., Williams, R. L., Holford, N. H., Riegelmean, S., J. Pharm. Sci., 69, 1254-1257 (1980).

United States Pharmacopeia XXV, National Formulary 20, U. S. Pharmacopeial Convention, Inc., (2002).

Van Kamp, H. V., Bolhuis G. K., Boer, A. H., Lerk, C. F., Pharm. Acta Helv., 61, 22-29 (1986).

Velasco, M. V., Ford, J. L., Rowe, P., Rajabi-Siahboomi, A . R., 57, 75-85 (1999).

Velasco, M. V., Ford, J. L., Rowe, P., Rajabi-Siahboomi, A ., J. Cont. Rel., 57, 75-85 (1999).

Velaz, I., Sanchez, M., Martin, C., Martinez-Oharriz, M. C., Eur. J. Drug Metab. Pharm., 23, 103-108 (1998).

Ventouras, P., Boucherat, J., Buri, P., Pharm. Acta Helv., 52, 119-123, (1977).

Vila Jato, J. L., Tecnologia Farmacéutica: Formas Farmacêuticas, Vol. II, Editorial Sintesis, S. A ., Madrid, 88 (1997).

Xu, G., Fang, Zhang, R., Sunada, H., Drug Dev. Ind. Pharm. , 23, 1105-1110, (1997).

Xu, G., Sunada, H., Chem. Pharm. Bull., 43, 483-487 (1995).

Wan, L. S., Choong, Y. L., Pharm. Acta Helv., 61, 150-156 (1986).

Wan, L. S., Heng, P. W., Wong, L. F., Int. J. Pharm., 73, 111-116 (1991).

Wanwimolruk, S., J. Liq. Chrom., 13, 1611-1625 (1990).

Wurster, D. E., Taylor, P. W., J. Pharm. Sci., 54, 169-175 (1965).

Yalkowsky, S. H., Flynn, G. L., Shunick, T. G., J. Pharm. Sci., 61, 852-855 (1972).

Yamagami, C., Araki, K., Ohnishi, K., Hanasato, K., Inaba, H., pg. 88, 1299-1304 (1999).

Yamana, T., Tsuji, A ., Miyamoto,E., Kubo, O ., J. Pharm. Sci., 66, 747-749 (1977).

Zecchi, V., Rodriguez, L., Tartarini, A., Chiarini, A., Valenti, P., Pharm. Acta Helv., 59, 91-94, (1984).

Zuleger S., Fassihi, R., Lippold, B. C., Int. J. Pharm., 247, 23-37 (2002).