Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE CAPTOPRIL

PORTO

2004

Paulo Alexandre Lourenço Lobão

(Assistente da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto)

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE CAPTOPRIL

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

2004

AGRADECIMENTOS

Expresso os mais sinceros agradecimentos a todos quantos, directa ou indirectamente, tornaram possível a elaboração deste trabalho:

Ao Professor Doutor José Manuel Correia Neves de Sousa Lobo pela orientação e revisão crítica da presente dissertação, pela sua contribuição para a minha formação científica e, acima de tudo, pela amizade e confiança sempre demonstradas.

À Professora Doutora Maria Fernanda Guedes Bahia, pelo apoio e pela amizade demonstrados ao longo destes anos.

Ao Professor Doutor Carlos Maurício Gonçalves Barbosa pela oportunidade que me concedeu para iniciar a actividade de investigação científica nesta Faculdade. Agradeço ainda o seu estímulo, confiança e amizade.

Ao Professor Doutor Luís Vasco Nogueira Prista agradeço o acolhimento inicial no Serviço de Tecnologia Farmacêutica.

Ao Professor Rui Manuel Ramos Morgado agradeço o apoio e a simpatia sempre demonstrada.

À Professora Doutora Maria Helena dos Anjos Rodrigues Amaral agradeço o apoio científico e pessoal, o encorajamento, o carinho e a amizade sempre demonstrados.

Ao Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso da Costa agradeço a amizade e a ajuda que sempre me dispensou.

Aos Professores Doutores Domingos de Carvalho Ferreira e Delfim Fernando Gonçalves dos Santos agradeço a simpatia e o encorajamento que me transmitiram.

Ao Dr. Edmundo Caldas Vilar agradeço o carinho transmitido.

À Dra. Carla Martins Lopes, à Dra. Isabel Filipa Almeida, à Dra. Maria Rosa Pena Ferreira e ao Dr. José Paulo Sousa e Silva agradeço a amizade e apoio manifestados.

À Sra. D. Adelina Fiel Resende, ao Sr. Joaquim Ribeiro e ao Sr. Basílio Costa agradeço a colaboração e a boa vontade demonstradas.

À minha família e à família da Carla agradeço o incentivo constante.

Aos Laboratórios BIAL por me ter proporcionado um estágio de 4 semanas nas suas instalações. Agradeço ainda o fornecimento do dissulfureto de captopril.

À Colorcon agradeço o fornecimento dos polímeros de hidroxipropilmetilcelulose utilizados neste trabalho.

À BF-Goodrich agradeço o fornecimento dos carbómeros utilizados neste trabalho.

À Inibsa portuguesa agradeço o fornecimento do sucralfato utilizado neste trabalho.

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

À Fundação Calouste Gulbenkian agradeço o subsídio para participação em congresso internacional.

À Carla e à Mariana nunca poderei agradeçer o suficiente.

ÍNDICE SISTEMÁTICO

AGRADECIMENTOS.....i
ÍNDICE SISTEMÁTICO.....iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....ix
ÍNDICE DE QUADROS.....xii
RESUMO.....xvii
ABSTRACT.....xviii
RESUMÉE.....xix
TRABALHOS PUBLICADOS.....xx
ORGANIZAÇÃO GERAL DA DISSERTAÇÃO.....xxiii

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....1.1-1

1.1 FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA.....1.1-2
1.2 SISTEMAS DE RETENÇÃO GÁSTRICA PARA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS.....1.2-1
1.2.1 Fármacos utilizados em sistemas de retenção gástrica.....1.2-2
1.2.2 Breve descrição de algumas propriedades do tracto gastro-intestinal.....1.2-3
1.2.3 Dispositivos de retenção gástrica.....1.2-7
1.2.3.1 Sistemas de flutuação intragástrica ou de baixa densidade.....1.2-7
1.2.3.2 Sistemas de alta densidade.....1.2-11
1.2.3.3 Sistemas magnéticos.....1.2-12
1.2.3.4 Sistemas desdobráveis, extensíveis e expansíveis.....1.2-13
1.2.3.4.1 Sistemas desdobráveis no estômago.....1.2-13
1.2.3.4.2 Sistemas extensíveis em formas geométricas complexas.....1.2-14
1.2.3.4.3 Sistemas expansíveis.....1.2-16
1.2.3.5 Sistemas constituídos por hidrogeles superporosos.....1.2-17
1.2.3.6 Sistemas mucoadesivos.....1.2-18
1.2.3.6.1 Adesão, bioadesão e mucoadesão.....1.2-19
1.2.3.6.2 Mecanismos responsáveis pela mucoadesão.....1.2-21
1.2.3.6.3 Determinação da mucoadesão "in vitro".....1.2-25
1.2.3.6.4 Polímeros mucoadesivos utilizados em formas farmacêuticas sólidas para administração oral.....1.2-27

1.3 INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (ECA).....1.3-1
1.3.1 Captopril.....1.3-3
1.3.1.1 Formas farmacêuticas orais de libertação modificada contendo captopril.....1.3-6

CAPÍTULO 2 – MATERIAIS E METODOS.....2.1

2.1 REAGENTES.....2.2
2.2 APARELHAGEM.....2.2
2.3 DETERMINAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE MASSA.....2.3
2.4 DETERMINAÇÃO DA DUREZA.....2.3
2.5 DETERMINAÇÃO DA FRIABILIDADE.....2.4
2.6 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....2.4
2.7 DOSEAMENTO DO CAPTOPRIL DISSOLVIDO POR HPLC.....2.4
2.8 OBTENÇÃO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO E AJUSTE AOS MODELOS MATEMÁTICOS.....2.9

CAPÍTULO 3 – PARTE EXPERIMENTAL.....3.1

3.1 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSE CONTENDO CAPTOPRIL.....3.1-1
3.1.1 Introdução.....3.1-1
3.1.2 Estudo da influência da velocidade de hidratação do HPMC no perfil de dissolução do captopril.....3.1-3
3.1.2.1 Introdução.....3.1-3
3.1.2.2 Formulação.....3.1-3
3.1.2.3 Características físicas dos comprimidos.....3.1-4
3.1.2.3.1 Uniformidade de massa.....3.1-4
3.1.2.3.2 Dureza.....3.1-4
3.1.2.3.3 Friabilidade.....3.1-5
3.1.2.4 Resultados.....3.1-5
3.1.2.5 Conclusões.....3.1-7
3.1.3 Estudo da influência da viscosidade do HPMC no perfil de dissolução do captopril.....3.1-9
3.1.3.1 Introdução.....3.1-9
3.1.3.2 Formulação.....3.1-9

3.1.3.3 Características físicas dos comprimidos....3.1-10
3.1.3.3.1 Uniformidade de massa....3.1-10
3.1.3.3.2 Dureza....3.1-11
3.1.3.3.3 Friabilidade....3.1-11
3.1.3.4 Resultados....3.1-11
3.1.3.5 Conclusões....3.1-14
3.1.4 Estudo da influência da concentração de HPMC no perfil de dissolução do captopril....3.1-15
3.1.4.1 Introdução....3.1-15
3.1.4.2 Formulação....3.1-15
3.1.4.3 Características físicas dos comprimidos....3.1-15
3.1.4.3.1 Uniformidade de massa....3.1-16
3.1.4.3.2 Dureza....3.1-16
3.1.4.3.3 Friabilidade....3.1-17
3.1.4.4 Resultados....3.1-17
3.1.4.5 Conclusões....3.1-19
3.1.5 Estudo da influência do método de fabrico de comprimidos cujo modulador de libertação é o HPMC no perfil de dissolução do captopril....3.1-21
3.1.5.1 Formulação....3.1-21
3.1.5.2 Características físicas dos comprimidos....3.1-21
3.1.5.2.1 Uniformidade de massa....3.1-22
3.1.5.2.2 Dureza....3.1-22
3.1.5.2.3 Friabilidade....3.1-23
3.1.5.3 Resultados....3.1-23
3.1.5.4 Conclusões....3.1-25

3.2 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE CARBOPOL CONTENDO CAPTOPRIL....3.2-1
3.2.1 Introdução....3.2-1
3.2.2 Estudo comparativo dos perfis de dissolução do captopril formulado em matrizes de Carbopol 971P e Carbopol 974P....3.2-3
3.2.2.1 Formulação....3.2-3
3.2.2.2 Características físicas dos comprimidos....3.2-3
3.2.2.2.1 Uniformidade de massa....3.2-3
3.2.2.2.2 Dureza....3.2-4
3.2.2.2.3 Friabilidade....3.2-4
3.2.2.3 Resultados....3.2-5
3.2.2.4 Conclusões....3.2-7

3.2.3 Estudo da influência da concentração de Carbopol 971P no perfil de dissolução do captopril....3.2-9
3.2.3.1 Formulação....3.2-9
3.2.3.2 Características físicas dos comprimidos....3.2-9
3.2.3.2.1 Uniformidade de massa....3.2-9
3.2.3.2.2 Dureza....3.2-10
3.2.3.2.3 Friabilidade....3.2-11
3.2.3.3 Resultados....3.2-11
3.2.3.4 Conclusões....3.2-13
3.2.4 Estudo da influência da velocidade de agitação no perfil de dissolução do captopril....3.2-14

3.3 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE ALGINATO DE SÓDIO CONTENDO CAPTOPRIL....3.3-1
3.3.1 Introdução....3.3-1
3.3.2 Formulação....3.3-3
3.3.3 Características físicas dos comprimidos....3.3-4
3.3.3.1 Uniformidade de massa....3.3-4
3.3.3.2 Dureza....3.3-4
3.3.3.3 Friabilidade....3.3-5
3.3.4 Resultados....3.3-5
3.3.5 Conclusões....3.3-8

3.4 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE EUDRAGIT® CONTENDO CAPTOPRIL....3.4-1
3.4.1 Introdução....3.4-1
3.4.2 Eudragit® S100....3.4-2
3.4.2.1 Formulação....3.4-2
3.4.2.2 Características físicas dos comprimidos....3.4-3
3.4.2.2.1 Uniformidade de massa....3.4-3
3.4.2.2.2 Dureza....3.4-4
3.4.2.2.3 Friabilidade....3.4-4
3.4.2.3 Resultados....3.4-4
3.4.2.4 Conclusões....3.4-6
3.4.3 Eudragit® NE30D....3.4-8
3.4.3.1 Formulação....3.4-8
3.4.3.2 Características físicas dos comprimidos....3.4-9
3.4.3.2.1 Uniformidade de massa....3.4-9

3.4.3.2.2 Dureza....3.4-10
3.4.3.2.3 Friabilidade....3.4-10
3.4.3.3 Resultados....3.4-10
3.4.3.4 Conclusões....3.4-13

3.5 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE CERA DE CARNAÚBA CONTENDO CAPTOPRIL....3.5-1
3.5.1 Introdução....3.5-1
3.5.2 Estudo da influência do método de fabrico no perfil de dissolução do captopril....3.5-2
3.5.2.1 Formulação....3.5-2
3.5.2.2 Características físicas dos comprimidos....3.5-3
3.5.2.2.1 Uniformidade de massa....3.5-3
3.5.2.2.2 Dureza....3.5-4
3.5.2.2.3 Friabilidade....3.5-4
3.5.2.3 Resultados....3.5-4
3.5.2.4 Conclusões....3.5-7
3.5.3 Estudo da influência da lactose intra e extragranular no perfil de dissolução do captopril....3.5-8
3.5.3.1 Formulação....3.5-8
3.5.3.2 Características físicas dos comprimidos....3.5-9
3.5.3.2.1 Uniformidade de massa....3.5-9
3.5.3.2.2 Dureza....3.5-10
3.5.3.2.3 Friabilidade....3.5-11
3.5.3.3 Resultados....3.5-11
3.5.3.4 Conclusões....3.5-15

3.6 INFLUÊNCIA DO pH NA LIBERTAÇÃO DO CAPTOPRIL....3.6-1
3.6.1 Introdução....3.6-1
3.6.2 Formulação....3.6-1
3.6.3 Ensaio de dissolução....3.6-1
3.6.4 Resultados....3.6-2
3.6.5 Conclusões....3.6-11

3.7 INFLUÊNCIA DA VELOCIDADE DE AGITAÇÃO NA LIBERTAÇÃO DO CAPTOPRIL....3.7-1

3.7.1 Introdução....3.7-1
3.7.2 Formulação....3.7-1
3.7.3 Ensaio de dissolução....3.7-1
3.7.4 Resultados....3.7-2
3.7.5 Conclusões....3.7-9

3.8 ESTUDO DA ADESIVIDADE E MUCOADESIVIDADE DE POLÍMEROS....3.8-1
3.8.1 Introdução....3.8-1
3.8.2 Materiais e métodos....3.8-2
3.8.3 Resultados....3.8-6
3.8.4 Conclusões....3.8-10

3.9 COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE DUPLA CAMADA E MUCOADESIVOS CONTENDO CAPTOPRIL....3.9-1
3.9.1 Introdução....3.9-1
3.9.2 Materiais e métodos....3.9-2
3.9.3 Resultados....3.9-3
3.9.4 Conclusões....3.9-6

CAPÍTULO 4 – CONCLUSÕES GERAIS....4.1

BIBLIOGRAFIA....5.1

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Fig.1.2.1 – Tracto gastro-intestinal 1.2-3
Fig.1.2.2 – Dispositivos com densidade inferior a 1 podem ser usados para fabricar sistemas que flutuam no estômago 1.2-8
Fig.1.2.3 – Descrição do sistema hidrodinamicamente balanceado 1.2-9
Fig.1.2.4 – Características estruturais dos sistemas flutuantes geradores de gás 1.2-10
Fig.1.2.5 – A penetração de água permite a reacção do ácido com a base e a subsequente formação de CO2 necessário para que o sistema flutue 1.2-10
Fig.1.2.6 – Sistema com núcleo de baixa densidade 1.2-11
Fig.1.2.7 – O sistema de alta densidade deposita-se no fundo do estômago 1.2-12
Fig.1.2.8 – Sistemas magnéticos de retenção gástrica de fármacos 1.2-13
Fig.1.2.9 – Depois de desdobrado no estômago, o sistema é suficientemente grande para resistir ao esvaziamento gástrico 1.2-14
Fig.1.2.10 – Após a desagregação da cápsula de gelatina, o sistema comprimido retoma a sua forma tetraédrica original 1.2-15
Fig.1.2.11 – Os sistemas expansíveis aumentam de tamanho no estômago, absorvendo água ou por evaporação do gás liquefeito ou solidificado existente no seu interior 1.2-16
Fig.1.2.12 – Exemplo de um sistema de retenção gástrica expansível baseado na vaporização de gás. Após libertação do fármaco, a válvula degrada-se, permitindo a saída do gás e o consequente trânsito do sistema 1.2-17
Fig.1.2.13 – Um sistema baeado em hidrogeles superporosos intumesce tornando-se demasiado grande para sofrer esvaziamento gástrico 1.2-18
Fig.1.2.14 – Adesão de um sistema mucoadesivo à camada de muco do estômago 1.2-19
Fig.1.2.15 – Formação de ligações bioadesivas entre polímero e muco 1.2-20
Fig.1.2.16 – As três regiões existentes no local da mucoadesão 1.2-23
Fig.1.2.17 – Locais onde existe grande possibilidade de ruptura da ligação mucoadesiva 1.2-23
Fig.1.2.18 – Teoria da interpenetração macromolecular 1.2-24
Fig.1.2.19 – Representação esquemática de um teste de tracção para avaliação da mucoadesão 1.2-26
Fig.1.3.1.1 – Fórmula estrutural do captopril 1.3-3
Fig.1.3.1.2 – Mecanismo de acção do captopril na diminuição da pressão

sanguínea 1.3-5

CAPÍTULO 2

Fig. 2.1 - Linearidade da resposta do detector (λ = 220 nm) 2.6

CAPÍTULO 3

Fig.3.1.1 – Fórmula estrutural da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 3.1-2
Fig.3.1.2 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.1-6
Fig.3.1.3 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.1-12
Fig.3.1.4 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.1-18
Fig.3.1.5 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.1-24
Fig.3.2.1 – Fórmula estrutural do carbopol 3.2-2
Fig.3.2.2 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.2-6
Fig.3.2.3 – Estrutura em rede de pesca 3.2-8
Fig.3.2.4 – Estrutura em novelo 3.2-8
Fig.3.2.5 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.2-12
Fig.3.2.6 – Influência da velocidade de agitação no perfil de dissolução do captopril 3.2-14
Fig.3.2.7 – Influência da velocidade de agitação na libertação do captopril 3.2-15
Fig.3.3.1 – Fórmula estrutural do alginato de sódio 3.3-2
Fig.3.3.2 – Influência do método de fabrico dos comprimidos no perfil de dissolução do captopril 3.3-6
Fig.3.4.1 – Fórmula estrutural geral dos polimetacrilatos 3.4-1
Fig.3.4.2 – Influência do método de fabrico dos comprimidos no perfil de dissolução do captopril 3.4-5
Fig.3.4.3 – Perfil de dissolução do captopril em água 3.4-11
Fig.3.5.1 – Influência do método de fabrico no perfil de dissolução do captopril 3.5-5
Fig. 3.5.2 – Influência da lactose intragranular no perfil de dissolução do captopril 3.5-13
Fig. 3.5.3 – Influência da lactose extragranular no perfil de dissolução do captopril 3.5-14
Fig.3.6.1 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.6-4
Fig.3.6.2 – Perfis de dissolução do captopril em HCl 0,1N 3.6-5

Fig.3.6.3 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N 3.6-7
Fig.3.6.4 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N 3.6-8
Fig.3.6.5 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N 3.6-9
Fig.3.6.6 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N..... 3.6-10
Fig.3.7.1 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.7-5
Fig.3.7.2 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.7-6
Fig.3.7.3 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.7-7
Fig.3.7.4 – Perfis de dissolução do captopril em água 3.7-8
Fig.3.8.1 – Passos necessários para a avaliação da adesividade dos polímeros.....3.8-3
Fig.3.8.2 – Dispositivo para determinação da adesividade de polímeros por aplicação de força vertical 3.8-5
Fig.3.8.3 – Mucoadesão dos comprimidos após 8 horas de ensaio 3.8-6
Fig.3.8.4 – Dispositivo para determinação da mucoadesividade de polímeros 3.8-7
Fig.3.9.1 – Os comprimidos de dupla camada aderiram rapidamente à superfície interna do vaso de dissolução 3.9-4
Fig.3.9.2 – Comprimido correspondente à formulação XXXV-d após ensaio de dissolução de 24 horas em ácido clorídrico a,1N a 37 ºC e rotação de 100 rpm.....3.9-4
Fig.3.9.3 – Perda de adesão de um comprimido matricial adesivo de dupla camada 3.9-5
Fig. 3.9.4 – Perfis de dissolução do captopril.....3.9.5

ÍNDICE DE QUADROS

CAPÍTULO 1

Quadro 1.1 - Relação entre o expoente *n* e o mecanismo de libertação do fármaco.....1.1-5
Quadro 1.2.1 - Fármacos utilizáveis em sistemas de retenção gástrica.....1.2-2
Quadro 1.2.2 - Tempos de permanência em cada segmento do tracto GI 1.2-4
Quadro 1.2.3 - Função, morfologia e fisiologia do tracto GI 1.2-4

CAPÍTULO 2

Quadro 2.1 - Linearidade da resposta do detector (λ = 220 nm).....2-6
Quadro 2.2 - Exactidão do método de doseamento do captopril.....2-7
Quadro 2.3 - Variação entre as várias injecções de captopril.....2-7
Quadro 2.4 - Precisão da resposta do detector.....2-8
Quadro 2.5 -Parâmetros estatísticos descritivos de 10 amostras da mesma solução de captopril, num loop de 100 µl.....2-8

CAPÍTULO 3

Quadro 3.1 - Estudos realizados com as diferentes matrizes e polímeros.....3-2
Quadro 3.1.1 - Composição dos comprimidos.....3.1-3
Quadro 3.1.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.1-4
Quadro 3.1.3 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.1-5
Quadro 3.1.4 - Friabilidade dos comprimidos.....3.1-5
Quadro 3.1.5 - Dissolução do captopril em água.....3.1-6
Quadro 3.1.6 - Parâmetros de libertação.....3.1-7
Quadro 3.1.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.1-7
Quadro 3.1.8 - Composição dos comprimidos.....3.1-9
Quadro 3.1.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.1-10
Quadro 3.1.10 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.1-11
Quadro 3.1.11 - Friabilidade dos comprimidos.....3.1-11
Quadro 3.1.12 - Dissolução do captopril em água.....3.1-12
Quadro 3.1.13 - Parâmetros de libertação.....3.1-13
Quadro 3.1.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.1-13

Quadro 3.1.15 - Composição dos comprimidos.....3.1-15
Quadro 3.1.16 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.1-16
Quadro 3.1.17- Dureza (N) dos comprimidos.....3.1-16
Quadro 3.1.18 - Friabilidade dos comprimidos.....3.1-17
Quadro 3.1.19 - Dissolução do captopril em água.....3.1-17
Quadro 3.1.20 - Parâmetros de libertação.....3.1-18
Quadro 3.1.21 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.1-19
Quadro 3.1.22 - Composição dos comprimidos.....3.1-21
Quadro 3.1.23 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.1-22
Quadro 3.1.24 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.1-22
Quadro 3.1.25 - Friabilidade dos comprimidos.....3.1-23
Quadro 3.1.26 - Dissolução do captopril em água.....3.1-23
Quadro 3.1.27 - Parâmetros de libertação.....3.1-24
Quadro 3.1.28 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.1-25
Quadro 3.2.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.2-3
Quadro 3.2.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.2-4
Quadro 3.2.3 - Dureza média (N) e desvio padrão.....3.2-4
Quadro 3.2.4 - Friabilidade dos comprimidos.....3.2-5
Quadro 3.2.5 - Dissolução do captopril em água.....3.2-5
Quadro 3.2.6 - Parâmetros de libertação.....3.2-6
Quadro 3.2.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.2-7
Quadro 3.2.8 - Composição dos comprimidos.....3.2-9
Quadro 3.2.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados.....3.2-10
Quadro 3.2.10 - Dureza média (N) e desvio padrão.....3.2-10
Quadro 3.2.11- Friabilidade dos comprimidos.....3.2-11
Quadro 3.2.12 - Dissolução do captopril em água.....3.2-11
Quadro 3.2.13 - Parâmetros de libertação.....3.2-12
Quadro 3.2.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.2-13
Quadro 3.2.15 - Parâmetros de libertação.....3.2-15

Quadro 3.3.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.3-3
Quadro 3.3.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados.....3.3-4
Quadro 3.3.3 - Dureza média (N) e desvio padrão.....3.3-5
Quadro 3.3.4 - Friabilidade dos comprimidos.....3.3-5
Quadro 3.3.5 - Captopril dissolvido (%).....3.3-6
Quadro 3.3.6 - Comparação dos parâmetros de libertação.....3.3-7
Quadro 3.3.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação.....3.3-7
Quadro 3.4.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.4-2
Quadro 3.4.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados.....3.4-3
Quadro 3.4.3 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.4-4
Quadro 3.4.4 - Friabilidade dos comprimidos.....3.4-4
Quadro 3.4.5 - Captopril dissolvido (%).....3.4-5
Quadro 3.4.6 - Parâmetros de libertação.....3.4-6
Quadro 3.4.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.4-6
Quadro 3.4.8 - Composição dos comprimidos preparados.....3.4-8
Quadro 3.4.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.4-9
Quadro 3.4.10. Dureza (N) dos comprimidos.....3.4-10
Quadro 3.4.11. Friabilidade dos comprimidos.....3.4-10
Quadro 3.4.12 - Dissolução do captopril em água.....3.4-11
Quadro 3.4.13 - Parâmetros de libertação.....3.4-12
Quadro 3.4.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.4-12
Quadro 3.5.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.5-2
Quadro 3.5.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos.....3.5-3
Quadro 3.5.3 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.5-4
Quadro 3.5.4 - Friabilidade dos comprimidos.....3.5-4
Quadro 3.5.5 - Dissolução do captopril em água.....3.5-5
Quadro 3.5.6 - Parâmetros de libertação.....3.5-6
Quadro 3.5.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).....3.5-6
Quadro 3.5.8 - Composição dos comprimidos preparados.....3.5-8

Quadro 3.5.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos (lactose intragranular).....3.5-9
Quadro 3.5.10 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos (lactose extratragranular).....3.5-10
Quadro 3.5.11 - Dureza (N) dos comprimidos.....3.5-10
Quadro 3.5.12 - Friabilidade dos comprimidos.....3.5-11
Quadro 3.5.13 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N (lactose intragranular).....3.5-11
Quadro 3.5.14 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N (lactose extragranular).....3.5-12
Quadro 3.6.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.6-1
Quadro 3.6.2 - Dissolução do captopril em água.....3.6-2
Quadro 3.6.3 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N.....3.6-3
Quadro 3.6.4 - Parâmetros de libertação (água).....3.6-4
Quadro 3.6.5 - Parâmetros de libertação (HCl 0,1N).....3.6-5
Quadro 3.6.6 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril em água a dois modelos de libertação (Q em miligramas).....3.6-6
Quadro 3.6.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril em HCl 0,1N a dois modelos de libertação (Q em miligramas).....3.6-6
Quadro 3.7.1 - Composição dos comprimidos preparados.....3.7-1
Quadro 3.7.2 - Dissolução do captopril (velocidade de agitação de 50 RPM).....3.7-2
Quadro 3.7.3 - Dissolução do captopril (velocidade de agitação de 100 RPM).....3.7-3
Quadro 3.7.4 - Parâmetros de libertação (50 RPM).....3.7-3
Quadro 3.7.5 - Parâmetros de libertação (100 RPM).....3.7-4
Quadro 3.7.6 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril (50 RPM) a dois modelos de libertação (Q em miligramas).....3.7-4
Quadro 3.7.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril (100 RPM) a dois modelos de libertação (Q em miligramas).....3.7-4
Quadro 3.8.1 - Massa (em gramas) necessária para libertar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: HCl 0,1N.....3.8-8
Quadro 3.8.2 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: HCl 0,1N.....3.8-8
Quadro 3.8.3 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N.....3.8-9
Quadro 3.8.4 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N.....3.8-9

Quadro 3.8.5 - Tempo (minutos) necessário para se verificar o destacamento total dos comprimidos da mucosa gástrica do porco.....3.8-10
Quadro 3.9.1 - Composição dos comprimidos matriciais de dupla camada.....3.9-3
Quadro 3.9.2 - Características tecnológicas dos comprimidos produzidos.....3.9-3

RESUMO

Actualmente (2003) não existem formas farmacêuticas de libertação prolongada de captopril. A sua grande solubilidade em água e a facilidade de degradação em meio alcalino são alguns dos factores que tornam difícil o desenvolvimento de comprimidos de libertação prolongada de captopril.

Sendo o captopril bem absorvido na porção inicial do intestino delgado e estável no pH gástrico, a/s formulação/ões de libertação prolongada de captopril deverão ser capazes de fixar a sua libertação no estômago.

Neste trabalho pretendemos desenvolver e caracterizar comprimidos de libertação prolongada de captopril localizada ao nível gástrico. Os comprimidos deverão ter capacidade mucoadesiva.

Numa primeira fase estudou-se a capacidade de prolongar a libertação do captopril de várias matrizes (hidrófilas, inertes e lipídicas), quando formuladas sob a forma de comprimidos. Para tal desenvolveram-se várias formulações com captopril e estudaram-se os respectivos perfis de libertação/dissolução do fármaco.

Numa segunda fase estudaram-se as capacidades adesivas/mucoadesivas de vários polímeros.

Na terceira e última fase do trabalho prepararam-se comprimidos com características mucoadesivas, que são de camada dupla quando a matriz com maior capacidade de prolongar a libertação do fármaco não possui essa característica. Neste último caso, o comprimido possui uma camada com capacidade de prolongar a libertação do fármaco e uma outra camada destinada apenas a conferir-lhe características mucoadesivas.

ABSTRACT

At present (2003), captopril extended release pharmaceutical dosage forms are still not available. Captopril high solubility and instability in alkaline environment are just some of the issues that difficult the development of extended release tablets containing this drug.

Captopril is well absorbed in the initial portion of the intestine and very stable at gastric pH. Therefore, a captopril extended release oral dosage form must be able to release the drug only in the stomach during a long period of time.

In this study, we try to develop and characterize captopril tablets with an extended release of the drug at the stomach level. Tablets should have mucoadhesive properties.

In a first stage we studied the ability of some matrices (hydrophilic, inert and lipidic) to extend the release of captopril. Several formulations were developed and characterized. The release profiles of captopril were then studied.

In a second stage we studied the adhesive and mucoadhesive properties of some polymers.

In the last stage of this study, bi-layer mucoadhesive tablets were developed. These tablets have an extended release capable matrix layer, without no mucoadhesive ability, coupled with a mucoadhesive layer.

RESUMÉE

Actuellement (2003) il n'y a pas des formes pharmaceutiques de libération prolongée contenant du captopril. La grande solubilité et l'instabilité du captopril dans un environnement alcalin sont quelques unes des difficultés rencontrées pendant la production de comprimées de libération prolongée contenant ce principe actif.

Le captopril est bien absorbée dans la portion initiale de l'intestin et c'est aussi stable dans le pH gastrique. Les formulations de libération prolongée contenant du captopril devront être capables de fixer sa libération dans l'estomac.

Dans ce travail nous essayons de développer et caractériser des comprimées contenant du captopril et avec une libération prolongée au niveau gastrique. Les comprimées devront avoir des caractéristiques mucoadhésives.

Pendant la première étape du travail on a étudié la capacité de quelques matrices (hydrophiles, inertes et lipidiques) pour prolonger la libération du captopril. On a produit des nombreuses formulations contenant du captopril et on a étudié les courbes de libération du principe actif.

Les caractéristiques adhésives et mucoadhésives de quelques polymères ont été étudiés pendant la deuxième étage du travail.

Pendant la dernière étape de ce travail, on a préparé des comprimés avec deux couches et aussi avec des propriétés mucoadhésives. La couche mucoadhésive sans principe actif sert a fixer la couche matricielle contenant le captopril et qui ne possède pas des caractéristiques adhésives.

TRABALHOS PUBLICADOS

A presente dissertação inclui resultados que foram parcialmente utilizados nas publicações e comunicações abaixo indicadas.

Trabalhos publicados

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: Effect of the viscosity of macromolecules on the captopril release from modified release tablets. Proceed. 18 th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition. Vol 1, 254-257 (1999).

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: Captopril release from hydrophilic matrix tablets. Proceed. 19 th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition. Vol 2, 252-257 (2000).

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: Captopril release from wax matrix tablets. Proceed. 27 th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials. 27(2000) Controlled release society, Inc.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: Formulation and in-vitro evaluation of adhesive bilayer matrix tablets containing captopril.Proceed. 20 th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition. 20(2001) CD ROM.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: Formulation and in-vitro evaluation of captopril-Carbopol 971P extended release matrix tablets : influence of concentration of polymer on dissolution parameters. Proceed. 20 th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition. 20(2001) CD ROM.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa: "Adhesion Evaluation of Polymers: Sucralfate as a Adhesion Enhancer". Proceed. 4 th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology. 1289-1290 (2002)

Comunicações orais

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Formulation and in-vitro evaluation of adhesive bilayer matrix tablets containing captopril".The 20 th Pharmaceutical Technology Conference.Liverpool - Inglaterra, 24 a 26 de Abril de 2001.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Formulation and in-vitro evaluation of captopril-Carbopol 971P extended release matrix tablets : influence of concentration of polymer on dissolution parameters".The 20 th Pharmaceutical Technology Conference. Liverpool - Inglaterra, 24 a 26 de Abril de 2001

Comunicações em poster

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Swelling evaluation of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets".1st IPSF Scientific Symposium.Coimbra, 3 a 7 de Novembro de 1998.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Effect of the viscosity of macromolecules on the captopril release from modified release tablets".18 th Pharmaceutical Technology Conference.Utrecht, 13 a 15 de Abril de 1999.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Captopril release from hydrophilic matrix tablets".19 th Pharmaceutical Technology Conference.Baveno-Stresa, Abril de 2000.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Captopril release from carnauba wax matrix tablets".The 27 th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials.Paris - França, Julho de 2000.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Adhesion Evaluation of Polymers: Sucralfate as a Adhesion Enhancer".The 4 th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology. Florença - Itália, Abril de 2002.

Lobão, P.A.L.; Lobo, J.M.Sousa, "Evaluation of the mucoadhesive properties of polymers using porcine stomach mucosa ".1st EUFEPS Conference on Optimising Drug Delivery and Formulation: New Challenges in Drug Delivery. Versailles - França, Setembro de 2003.

ORGANIZAÇÃO GERAL DA DISSERTAÇÃO

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

No Capítulo 1 são abordados os conceitos teóricos em que assenta o desenvolvimento do trabalho experimental apresentado no Capítulo 3. Apresenta-se também um resumos das características físico-químicas e farmacocinéticas do captopril.

No Capítulo 2 apresentam-se os materiais e métodos usados na realização da parte experimental.

No Capítulo 3 é apresentada, em nove subcapítulos, a parte experimental.

Os primeiros cinco subcapítulos correspondem ao desenvolvimento e verificação de comprimidos matriciais (matrizes hidrófilas, lipídicas e inertes) contendo captopril. Os resultados dos ensaios de dissolução são tratados de modo a se obterem os perfis de dissolução. São também aplicados alguns modelos matemáticos capazes de prever os mecanismos de libertação do fármaco a partir das matrizes desenvolvidas.

Nos subcapítulos 6 e 7 estudam-se duas variáveis referentes ao ensaio de dissolução, com o objectivo de verificar se influenciam a libertação/dissolução do captopril formulado em algumas das matrizes.

No subcapítulo 8 estudam-se as características adesivas e mucoadesivas de alguns polímeros. Descrevem-se também os aparelhos e métodos desenvolvidos para efectuar aquele estudo.

O subcapítulo 9 corresponde ao desenvolvimento e verificação de comprimidos de dupla camada contendo captopril e com características mucoadesivas. Este desenvolvimento tem como base os resultados obtidos nos subcapítulos anteriores.

Finalmente, no Capítulo 4 é apresentada uma síntese das conclusões obtidas nos estudos realizados no capítulo anterior.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA

Devido à sua simplicidade, a via oral de administração de fármacos foi e continua a ser a mais utilizada, embora possua algumas limitações, como a variabilidade do tempo de passagem pelo tracto gastrointestinal (TGI), o efeito de primeira passagem no fígado, a absorção limitada na porção inferior do TGI, etc (Wise, D.L. 2000).

A Farmacopeia Portuguesa VII classifica as formas farmacêuticas, segundo a libertação do fármaco, em formas farmacêuticas de libertação convencional e formas farmacêuticas de libertação modificada. Estas últimas incluem as formas farmacêuticas de libertação prolongada, as formas farmacêuticas de libertação retardada e as formas farmacêuticas de libertação sequencial.

Uma forma farmacêutica oral de libertação modificada/prolongada deve controlar a libertação do fármaco no local de absorção do mesmo, de modo a garantir um nível plasmático constante com uma flutuação mínima por um longo período de tempo. Uma libertação prolongada deve proporcionar uma diminuição na frequência de tomas, comparativamente com a forma farmacêutica de libertação imediata. As vantagens das formas farmacêuticas de libertação prolongada em relação às formas de libertação imediata incluem:

- melhor aceitação pelo paciente devido à diminuição de tomas diárias,
- diminuição da incidência e/ou dos efeitos laterais,
- maior selectividade da actividade farmacológica e
- efeito terapêutico mais constante e prolongado.

A quase totalidade dos sistemas orais sólidos de libertação modificada comercializados actualmente baseiam-se em sistemas matriciais, sistemas controlados por membrana e sistemas osmóticos. Os mecanismos envolvidos no controlo da libertação do fármaco incluem a difusão do fármaco através de:

- uma camada de gele mais ou menos viscoso,
- canais com maior ou menor grau de tortuosidade ou
- uma barreira mais ou menos permeável

e a dissolução do fármaco aquando da erosão do sistema e libertação forçada de uma solução ou suspensão de fármaco do sistema devido à pressão osmótica (Wise, D.L. 2000).

Do ponto de vista galénico, define-se matriz como um suporte constituído por um excipiente fisiologicamente tolerado e capaz de aprisionar o fármaco, mas tendo a capacidade para o libertar em condições fisiológicas (Salomon, J.L. e Doelker, E. 1980). Nos sistemas matriciais são usados geralmente polímeros hidrófilos, inertes e lipídicos para controlar a libertação do fármaco. Estes são os sistemas mais utilizados devido à grande versatilidade, eficácia e baixo custo dos materiais poliméricos. Num sistema matricial, o fármaco é incorporado na matriz polimérica formando uma suspensão ou uma solução. A libertação do fármaco ocorre por difusão ou por erosão do sistema matricial (Vázquez, M.J. *et al* 1992). Nas matrizes hidrófilas, existem dois mecanismos responsáveis pela libertação do fármaco: a difusão Fickiana e o relaxamento polimérico, sendo a contribuição relativa de cada um dos mecanismos para a libertação total dependente principalmente das propriedades do fármaco. Nas matrizes inertes e lipídicas a libertação do fármaco envolve a penetração do líquido envolvente, a dissolução do fármaco e a sua saída através dos canais ou poros existentes na estrutura monolítica. Alguns exemplos de materiais frequentemente utilizados no fabrico de comprimidos matriciais incluem:

- a metilcelulose,
- a hidroxipropilmetilcelulose e
- o alginato de sódio

para a produção de matrizes hidrófilas;

- os polimetacrilatos e
- o polietileno

para a produção de matrizes inertes;

- a cera de carnaúba e
- o óleo de rícino hidrogenado

para a produção de matrizes lipídicas.

Os sistemas de libertação modificada membranares incluem as microcápsulas e os comprimidos revestidos, quer por película ("film coating"), quer por compressão. Neste tipo de forma farmacêutica, uma membrana polimérica reveste o reservatório de fármaco, oferecendo resistência à sua difusão para o líquido exterior quando aquela é ingerida. O gradiente de concentração de fármaco entre o interior da forma farmacêutica e o exterior proporciona uma maior ou menor rapidez na libertação. Os mecanismos de libertação destes sistemas são:

- o transporte do fármaco através de uma rede de canais cheios de líquido de dissolução,
- o transporte do fármaco por difusão através da película polimérica de revestimento,
- o transporte do fármaco através da película de revestimento hidratada e entumescida e
- o transporte do fármaco através de falhas e imperfeições da película de revestimento.

Os sistemas osmóticos são constituídos por um comprimido contendo o fármaco e excipientes osmóticos, revestido por uma membrana semi-permeável que possui um orifício. A exposição da forma farmacêutica aos fluidos corporais faz penetrar a água através da membrana semi-permeável até ao núcleo constituído pelo comprimido, sendo a libertação do fármaco pelo orifício controlada pela pressão osmótica criada no sistema. Embora estes sistemas sejam facilmente programáveis para se obterem os perfis de libertação desejados (como de ordem zero ou de libertação pulsátil), exigem equipamento e processos de fabrico especializados, o que os torna muito dispendiosos.

Para avaliar a libertação/dissolução dos fármacos incorporados nos sistemas matriciais podem aplicar-se diferentes modelos matemáticos, definidos por equações que de um modo geral relacionam a quantidade acumulada de fármaco dissolvido (M) com o tempo (t). Um dos modelos mais frequentemente utilizados na literatura para analisar a cedência de fármacos a partir de matrizes poliméricas é o modelo desenvolvido por Korsemeyer e Peppas, representado pela equação :

$$M_t / M_\infty = k\, t^n$$

sendo M_t a quantidade de fármaco libertado ao fim do tempo t, M_∞ a quantidade máxima de fármaco libertado, k uma constante e n o expoente que indica o mecanismo de libertação do fármaco (Quadro 1.1). Só devem ser utilizados valores de M_t / M_∞ inferiores a 0,6 para o cálculo do exponente n.

Quadro 1.1 – Relação entre o expoente *n* e o mecanismo de libertação do fármaco.

Expoente n	Mecanismo de libertação
≤ 0,5	Difusão
0,5 < n < 1,0	Transporte anómalo (não Fickiano)
1,0	Transporte Caso II (ordem zero)
>1,0	Transporte Super Caso II

Para o estudo de libertação/dissolução do fármaco em função do tempo a partir das matrizes, utilizam-se frequentemente alguns parâmetros, como:

- o tempo necessário para que determinada percentagem de fármaco se dissolva no meio de dissolução, (geralmente $t_{25\%}$, $t_{50\%}$ e $t_{80\%}$ correspondente a 25%, 50% e 80%, respectivamente, de fármaco dissolvido);

- a *Eficácia de Dissolução* (ED) decorrido o tempo *t* do ensaio de dissolução, calculada através da seguinte equação:

$$ED = \frac{\int_0^t y \, x \, dt}{y_{100} \, x \, t} \quad x \, 100\%$$

sendo *y* a percentagem de fármaco libertado e *t* o tempo.

- 0 *Tempo Médio de Dissolução* (MDT) calculado pela expressão:

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^{n} \bar{t}_i \, \Delta M_i}{\sum_{i=1}^{n} \Delta M_i}$$

onde i é o número da recolha, n é o número total de recolhas, $\bar{t}_i$ é o tempo intermédio entre t_i e t_{i-1} (calculado pela expressão $(t_i + t_{i-1})/2$) e ΔM_i é a diferença entre as quantidades de fármaco dissolvidas entre t_i e t_{i-1}.

1.2 SISTEMAS DE RETENÇÃO GÁSTRICA PARA LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS

A administração de medicamentos por via oral é o modo preferido e um dos mais convenientes para a introdução de fármacos na circulação sistémica, sendo actualmente um dos grandes objectivos da investigação o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais sólidas de libertação prolongada. No entanto, e apesar de existir tecnologia capaz de desenhar qualquer forma farmacêutica que liberte o fármaco a uma velocidade constante por períodos de tempo muito grandes (dias e até mesmo anos), a maior parte destas formas farmacêuticas libertam o fármaco por períodos de apenas 12 horas, reservando-se a libertação por 24 horas apenas para alguns fármacos que são bem absorvidos ao longo da totalidade do TGI, como a fenilpropanolamina e a nifedipina (Liu e al 1984; Swanson *et al* 1987). Este curto período de libertação ($\leq$ 12 h) deve-se ao facto de a maior parte da absorção dos fármacos ocorrer ao nível do intestino delgado, onde o período de permanência das formas farmacêuticas sólidas de libertação controlada é muito inferior a 12 horas. Um dos principais problemas no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais de libertação controlada é, pois, o de aumentar o tempo durante o qual pode ocorrer absorção do fármaco no intestino delgado. Para tal é necessário produzir dispositivos capazes de vencer alguns obstáculos fisiológicos, como o esvaziamento gástrico, aumentando o tempo de permanência no TGI. Sem estes novos dispositivos as formas farmacêuticas orais não podem explorar por completo as vantagens das tecnologias de libertação controlada. Assim, a forma farmacêutica deve permanecer no estômago ou na parte inicial do intestino delgado até à libertação total do fármaco. Actualmente, e por ainda não serem conhecidos por completo os mecanismos de actuação dos ligandos específicos existentes no intestino, é ainda difícil direccionar formas orais sólidas para locais seleccionados deste orgão, tendo sido estudados sistemas adesivos de copolímeros contendo hidratos de carbono (Bridges *et al* 1988 ; Kopeckova *et al* 1994) e lectinas (Mrsny 1997; Hussain *et al* 1997). Por este motivo, existe neste momento um grande esforço na pesquisa e desenvolvimento de dispositivos capazes de aumentar o tempo de permanência gástrico (Sung-Joo Hwang *et al* 1998). Os sistemas de libertação gastro-retidos ou com capacidade de retenção gástrica são então formas

farmacêuticas capazes de permanecer e libertar no estômago o fármaco veiculado durante períodos de tempo mais longos.

1.2.1 Fármacos utilizados em sistemas de retenção gástrica

Os sistemas de retenção gástrica têm grande eficácia quando incorporam fármacos que actuam localmente no estômago ou aí são absorvidos, assim como aqueles que são absorvidos principalmente ao nível superior do intestino delgado. Nestes casos a libertação controlada do fármaco no estômago aumentará a sua biodisponibilidade. O quadro 1.2.1 apresenta as situações mais indicadas para a utilização de sistemas de retenção gástrica.

Quadro 1.2.1 - Fármacos utilizáveis em sistemas de retenção gástrica

- Fármacos que actuam localmente no estômago (antiácidos, antibióticos utilizados no tratamento de úlceras de origem bacteriana)
- Fármacos que são absorvidos principalmente no estômago (albuterol)
- Fármacos pouco solúveis a pH alcalino
- Fármacos com janela de absorção estreita, i.e., fármacos que são absorvidos principalmente na parte proximal do intestino delgado (riboflavina, levodopa)
- Fármacos rápidamente absorvidos pelo tracto gastro-intestinal (amoxicilina)
- Fármacos que se degradam no cólon (metoprolol)

Existem no entanto muitos fármacos cuja libertação no estômago é contra-indicada. Por exemplo, os fármacos capazes de provocar lesões gástricas, como a aspirina e os anti-inflamatórios não esteróides, assim como os fármacos instáveis em pH ácido ou que são bem absorvidos ao longo de todo o intestino, não são indicados para libertação no estômago.

1.2.2 Breve descrição de algumas propriedades do tracto gastro--intestinal

A fig.1.2.1 mostra parte do aparelho digestivo que inclui o tracto gastro--intestinal composto pelo estômago, intestino delgado e intestino grosso.

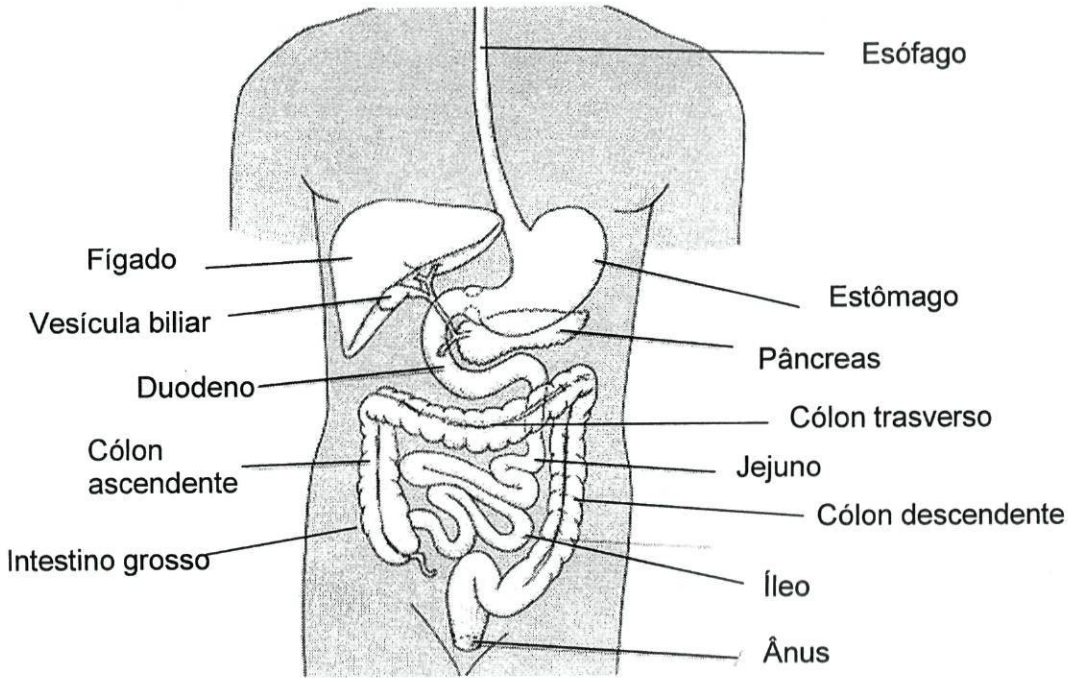


Figura 1.2.1. Tracto gastro-intestinal
(Guyton, Textbook of Medical Physiology 7th edition)

Os alimentos permanecem em cada um dos elementos do TGI por períodos de tempo diferentes. O quadro 1.2.2 mostra os tempos de permanência de alimentos sólidos e líquidos em cada um dos segmentos do TGI (Parr, A. 1997), embora a leitura destes valores deva ser feita de um modo relativo, servindo essencialmente para salientar as diferenças entre os diversos segmentos. Como a maior parte dos fármacos são absorvidos na parte superior do intestino (que acaba no íleo), e a

menos que os fármacos sejam igualmente bem absorvidos no intestino grosso, o tempo efectivo para a absorção de fármacos é de 3 a 8 horas. Também o transporte de fármacos ao longo do epitélio intestinal em cada segmento não é uniforme e a extensão da absorção varia. As características de absorção da maior parte dos fármacos diminuem à medida que se deslocam pelo TGI, fazendo com que os fármacos possuam "janelas de absorção". O quadro 1.2.3 mostra as principais funções de cada segmento do TGI (Mrsny, R 1997; Parr, A. 1997), assim como os valores de pH aí encontrados.

Quadro 1.2.2.Tempos de permanência em cada segmento do tracto GI

(Parr, A. 1997)

	Tipo de alimento	
Segmento	**Líquido**	**Sólido**
Estômago	10 a 30 min	1 a 3 h
Duodeno	< 60 seg	< 60 seg
Jejuno e íleo	3 h ± 1,5 h	4 h ± 1,5 h
Cólon	-	20 a 50 h

Quadro 1.2.3. Função, morfologia e fisiologia do tracto GI

(Mrsny, R. 1997 ; Parr, A. 1997)

		Tamanho	**Área**	
Segmento	**Função**	(diam x compr)	(m^2)	**pH**
Estômago	Digestão	15 cm x 20 cm	3,5	1 a 3,5
Duodeno	Neutralização dos ácidos	3 a 5 cm x 20 a 30 cm	2	4 a 6,5
Jejuno	Absorção	3 a 5 cm x 240 cm	180	5 a 7
Íleo	Absorção	3 a 5 cm x 360 cm	280	6 a 8
Cólon	Absorção de água	3 a 9 cm x 90 a 125 cm	1,3	6 a 8

Mesmo os fármacos bem absorvidos em todo o TGI podem apresentar uma biodisponibilidade reduzida devido à depuração ("clearance") pré-sistémica. A degradação de fármacos administrados oralmente pode ocorrer devido a vários

factores, como a hidrólise no estômago, a degradação a pH alcalino, a digestão enzimática nos fluidos gástricos e intestinais, o metabolismo por microrganismos do cólon, o metabolismo no fígado antes da entrada na corrente sanguínea (efeito da primeira passagem), etc. Para os fármacos em que a depuração pré-sistémica é determinada pelo local de absorção, a biodisponibilidade é aumentada quando a libertação do fármaco é restringida ao segmento superior do intestino ou ao estômago (Sung-Joo Hwang *et al* 1998). Embora o objectivo do desenvolvimento de uma forma farmacêutica oral cuja libertação de fármaco se traduza por uma cinética de ordem zero (ideal) seja o de manter uma concentração sanguínea de fármaco constante, tal só pode ser conseguido se ela se localizar no local de absorção durante todo o período de libertação. Para a maior parte dos fármacos, as formas farmacêuticas orais que os veiculam devem possuir um dispositivo gastro-retido de modo a proporcionarem um nível sanguíneo constante.

O desenvolvimento de estratégias para a produção de sistemas gastro--retidos implica o conhecimento do esvaziamento gástrico e dos factores que o controlam. Até agora (Sung-Joo Hwang *et al* 1998) foram identificados dois parâmetros importantes relacionados com o esvaziamento gástrico de formas farmacêuticas sólidas : as propriedades físicas (tamanho e densidade) e a presença de alimentos no estômago. O esvaziamento constante do conteúdo gástrico normal (quimo), assim como o das formas farmacêuticas sólidas, resulta da actividade motora do estômago na forma de contracções. A natureza do esvaziamento gástrico depende da natureza do conteúdo estomacal. O esvaziamento de líquidos do estômago obedece a uma cinética de ordem um e deve-se à pressão intragástrica gerada pela contracção muscular lenta que tem lugar no estômago proximal (Minami, H. e McCallum, R.W. 1984). Os sólidos digeríveis são esvaziados, depois de misturados e liquefeitos numa substância cremosa chamada quimo, devido às contracções gástricas (ondas peristálticas) que ocorrem no estômago distal. Considera-se que as partículas sólidas não podem ser esvaziadas do estômago até atingirem um tamanho de 1-2 mm (Meyer *et al*, 1979).

Os sólidos não digeríveis, nos quais se incluem as formas farmacêuticas sólidas, são esvaziados do estômago em jejum devido a um ciclo de actividade electromecânica conhecido como complexo mioeléctrico de migração interdigestiva (CMMI) (Guyton, 7ª ed.), que se inicia no corpo do estômago e se espalha até ao íleo. O CMMI é composto por 4 fases, sendo a fase 3 a responsável pelo

esvaziamento gástrico dos sólidos não digeríveis. Esta fase é caracterizada pelo aparecimento de ondas peristálticas "gigantes" com uma duração de 5 a 15 minutos cujas contracções são chamadas ondas "housekeeper". O efeito global do CMMI é o de provocar ondas peristálticas que percorrem lenta e ritmicamente o estômago e o intestino delgado (Minami, H. e McCallum, R.W. 1984) aproximadamente de duas em duas horas, removendo o seu conteúdo e empurrando-o em direcção ao cólon, evitando assim a sua acumulação na parte superior do TGI (Kelly, K.A. 1981). Alguns estudos recentemente realizados (Kelly, K.A. 1981; Meyer *et al* 1985; Khosla *et al* 1989) demonstram que o tamanho máximo dos sólidos não digeríveis esvaziados pelo estômago em jejum variam de 1-2 mm até 7 mm (Sung-Joo Hwang *et al* 1998). No entanto, e devido a diferenças entre os indivíduos, até mesmo partículas com tamanho superior a 10 mm podem não ser retidas no estômago (Timmermans, J. e Moes A. J. , 1993). Para que os sistemas gastro-retidos sejam eficazes devem ser capazes de contrariar o efeito do CMMI e das poderosas ondas "housekeeper", permanecendo no estômago em jejum.

O esvaziamento gástrico das formas farmacêuticas sólidas de grandes dimensões e que não se desagregam só ocorre, de uma maneira geral, após o estômago ter esvaziado o seu conteúdo alimentar, sendo os sólidos não digeríveis remanescentes "empurrados" por acção do CMMI. Em contrapartida, as formas farmacêuticas sólidas de pequenas dimensões são capazes de sair do estômago cheio de alimentos.

Embora não exista um consenso acerca do tamanho mínimo necessário para que ocorra retenção gástrica, os dados da literatura sugerem que para que uma forma farmacêutica sólida possa permanecer durante um período de tempo prolongado no estômago, o seu tamanho deve ser superior a 15 mm (Sung-Joo Hwang *et al* 1998; Coupe, A.J. *et al* 1991). Estudos recentes (Kosla, R. e Davis, S.S.,1990) utilizando comprimidos de grandes dimensões demonstraram que não existem diferenças significativas no tempo de esvaziamento gástrico de comprimidos com diâmetros entre 3 e 11 mm. Já os comprimidos com diâmetro igual a 13 mm apresentaram um tempo de permanência gástrico 30 a 60 minutos superior ao dos comprimidos mais pequenos, sugerindo que os sólidos não digeríveis com diâmetro igual ou superior a 13 mm são menos sujeitos ao esvaziamento gástrico num estômago cheio de alimentos. Num estudo de monitorização da motilidade do estômago e do trânsito de sólidos não digeríveis

(Coupe A.J. *et al* 1991) realizado com cápsulas de grandes dimensões (8 x 25 mm), demonstrou-se que aquelas podem permanecer no estômago até 12 horas.

O tempo de permanência gástrico de qualquer forma farmacêutica oral é prolongado pela presença de alimentos no estômago, sendo os alimentos altamente calóricos ou com grande quantidade de gorduras responsáveis por um aumento ainda mais acentuado desse tempo (Sangekar, S. *et al* 1987; Kosla, R. *et al* 1989).

1.2.3 Dispositivos de retenção gástrica

Os dispositivos destinados a promover a retenção gástrica de fármacos podem dividir-se em 6 categorias diferentes :

- sistemas de flutuação intragástrica ou de baixa densidade
- sistemas de alta densidade
- sistemas magnéticos
- sistemas desdobráveis, extensíveis e expansíveis
- sistemas constituídos por hidrogeles superporosos
- sistemas mucoadesivos

1.2.3.1 Sistemas de flutuação intragástrica ou de baixa densidade

Estes sistemas apresentam uma densidade inferior à da água e quando ingeridos podem flutuar no suco gástrico existente no estômago. A capacidade de flutuação pode surgir somente após a administração, quando o dispositivo entra em contacto com o suco gástrico (Fig 1.2.2A), ou pode existir desde o início (Fig 1.2.2B).

Estes sistemas subdividem-se em 3 grupos :

- sistemas hidrodinamicamente balanceados (SHB)
- sistemas geradores de gás
- sistemas com núcleo de baixa densidade

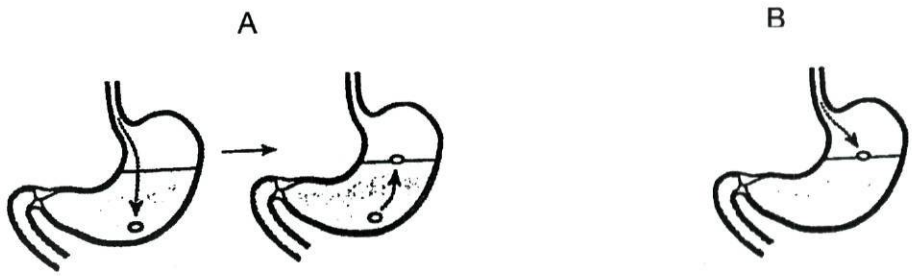


Figura 1.2.2. Dispositivos com densidade inferior a 1 podem ser usados para fabricar sistemas que flutuam no estômago.

Os **sistemas hidrodinamicamente balanceados** (U.S. patent 4126672) foram os primeiros a recorrer à flutuação por exibirem uma densidade inferior à da água (Sheth, P.R. e Tossounian, J.L. 1978). São constituídos por uma cápsula contendo uma mistura de fármaco com um polímero hidrófilo capaz de formar um gele (ex. hidroxipropilmetilcelulose) e com excipientes hidrófobos como os estearatos (Menon *et al* 1994). Em contacto com os fluídos gástricos, o invólucro da cápsula dissolve-se, o que provoca a hidratação da mistura de pós e o seu inchamento, formando uma barreira exterior constituída por um gele mole. Como o interior do sistema permanece seco, a densidade é inferior a 1 e o sistema flutua no líquido. À medida que a camada gelatinosa exterior sofre erosão, o pó seco do interior do sistema vai hidratando, formando nova camada de gele até à erosão completa do sistema. O fármaco é libertado por difusão e erosão da barreira de gele. A Fig. 1.2.3 descreve este processo.

A capacidade de flutuação destes sistemas depende essencialmente da quantidade de ar existente no pó seco do núcleo e da quantidade de excipientes hidrófobos no mesmo. Os sistemas hidrodinamicamente balanceados demonstraram possuir uma retenção gástrica ligeiramente superior aos sistemas não flutuantes e não superior a 3 horas quando o estômago não contém alimentos (Sung-Joo Hwang *et al* 1998).

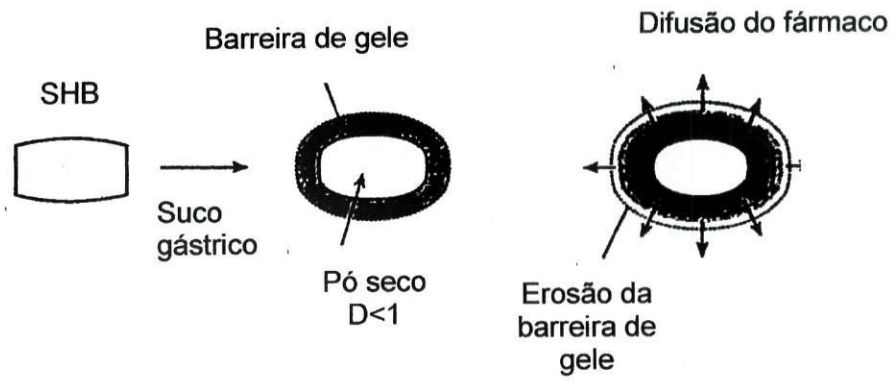


Figura 1.2.3. Descrição do sistema hidrodinamicamente balanceado.

Apenas quando os indivíduos em estudo são alimentados antes do final da fase digestiva, i.e., quando possuem constantemente alimentos no estômago, se conseguiu uma retenção gástrica de aproximadamente 10 horas (Oth, M. *et al* 1992). Neste caso, no entanto, o aumento do tempo de permanência gástrico pode não estar relacionado com a propriedade de flutuação do sistema, mas com a presença constante de alimentos no estômago.

Os **sistemas flutuantes geradores de gás** diminuem a sua densidade, aumentando assim a sua capacidade flutuante ao produzirem bolhas de gás na matriz. São sistemas compostos por uma ou várias camadas geralmente esféricas onde é colocada uma mistura efervescente (ex. ácido cítrico + bicarbonato de sódio) ou apenas bicarbonato de sódio que, ao contactar com a água ou com o ácido clorídrico do estômago (Groning,R. E Heun, G. 1984; Atyabi *et al* 1996), respectivamente, reage libertando dióxido de carbono, o qual fornece flutuabilidade ao sistema (Fig. 1.2.4). O gás formado fica aprisionado no interior do sistema devido à existência de uma membrana de polímero que entumesce em contacto com a água (Fig. 1.2.5).

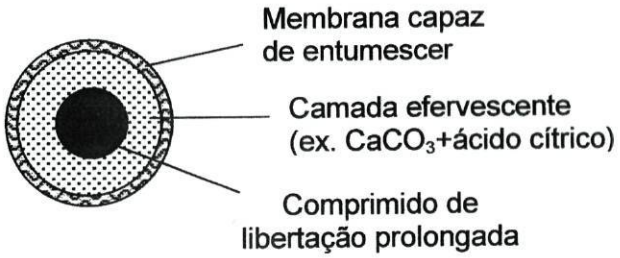


Figura 1.2.4. Características estruturais dos sistemas flutuantes geradores de gás.

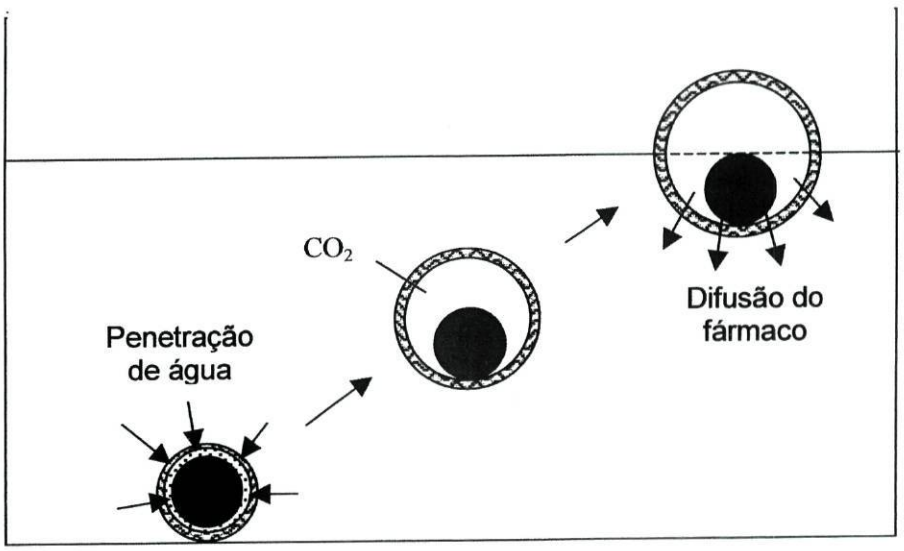


Figura 1.2.5. A penetração de água permite a reacção do ácido com a base e a subsequente formação de CO_2 necessário para que o sistema flutue.
(Ichikawa *et al*, 1991)

Os **sistemas com núcleo de baixa densidade** possuem uma região central constituída por um material de densidade reduzida como o poliestireno expandido,

grãos de arroz tufado ou cápsulas de gelatina dura vazias (Watanabe, S. *et al* 1976), entre outros, possuindo características flutuantes desde o início. A superfície exterior do núcleo é revestida com uma camada de fármaco, que por sua vez é revestida com um polímero capaz de controlar a libertação do primeiro (Fig. 1.2.6). Micropartículas com núcleos de baixa densidade, também chamadas microbalões (Kawashima, Y. *et al* 1992), mostraram ser capazes de permanecer no estômago por mais de 3 horas, contrariando a acção peristáltica (Sung-Joo Hwang *et al* 1998).

Embora os sistemas de baixa densidade não possuam uma retenção gástrica tão elevada como outros sistemas e a sua eficácia dependa da quantidade de líquido existente no estômago, possuem a vantagem de evitar o contacto directo do fármaco com a mucosa estomacal. Evitam-se assim lesões na mucosa gástrica quando se usam fármacos capazes de as provocar.

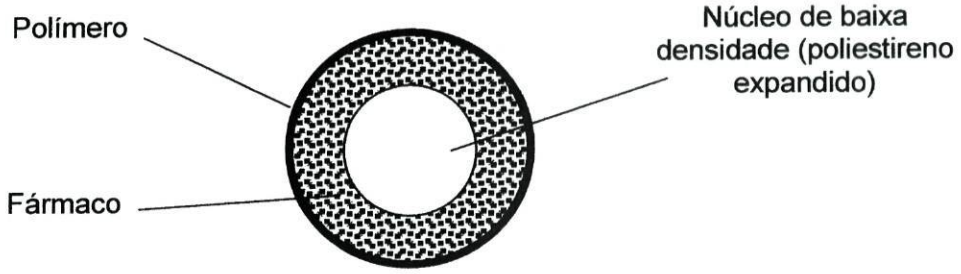


Figura 1.2.6. Sistema com núcleo de baixa densidade

1.2.3.2 Sistemas de alta densidade

Estes sistemas utilizam materiais de elevada densidade para promover a sua retenção gástrica por deposição no fundo do estômago (Fig. 1.2.7). Como existem limites tanto na densidade, como no tamanho das formas farmacêuticas sólidas de uso oral para uso humano, os resultados obtidos com estes dispositivos

não demonstraram capacidade de prolongamento da retenção gástrica (Sung-Joo Hwang *et al* 1998). Tal não acontece em uso veterinário, onde se podem utilizar materiais de elevada densidade como cilindros e bolas de aço (Cardinal, J.R. 1985), tendo estes sistemas demonstrado uma retenção gástrica prolongada.

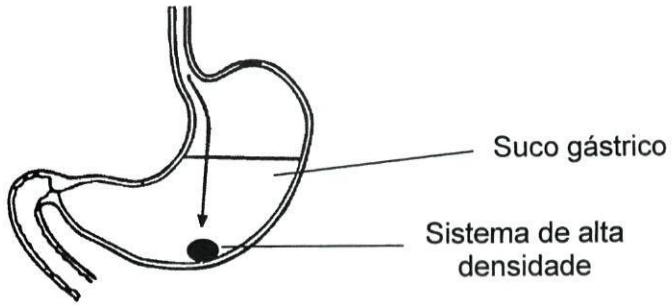


Figura 1.2.7. O sistema de alta densidade deposita-se no fundo do estômago.

1.2.3.3 Sistemas magnéticos

Os sistemas magnéticos (Fig. 1.2.8) conseguem a sua capacidade de retenção gástrica (Groning,R *et al* 1994; Groning,R *et al* 1996; Fujimori *et al* 1994) recorrendo a um pequeno magneto (ex. ferrite de magnésio) que é colocado no interior da forma farmacêutica sólida (Fig. 1.2.8A), ou a partículas magnéticas (γ-Fe_2O_3) colocadas numa camada separada da forma farmacêutica (Fig. 1.2.8B), e a um outro maior, colocado extracorporalmente e próximo do estômago (Fig. 1.2.8C). Os estudos que utilizaram este sistema revelaram um aumento da retenção gástrica superior a 6 horas. A exactidão no posicionamento do magneto exterior é de extrema importância e nem sempre fácil, o que torna estes sistemas de difícil aplicação prática.

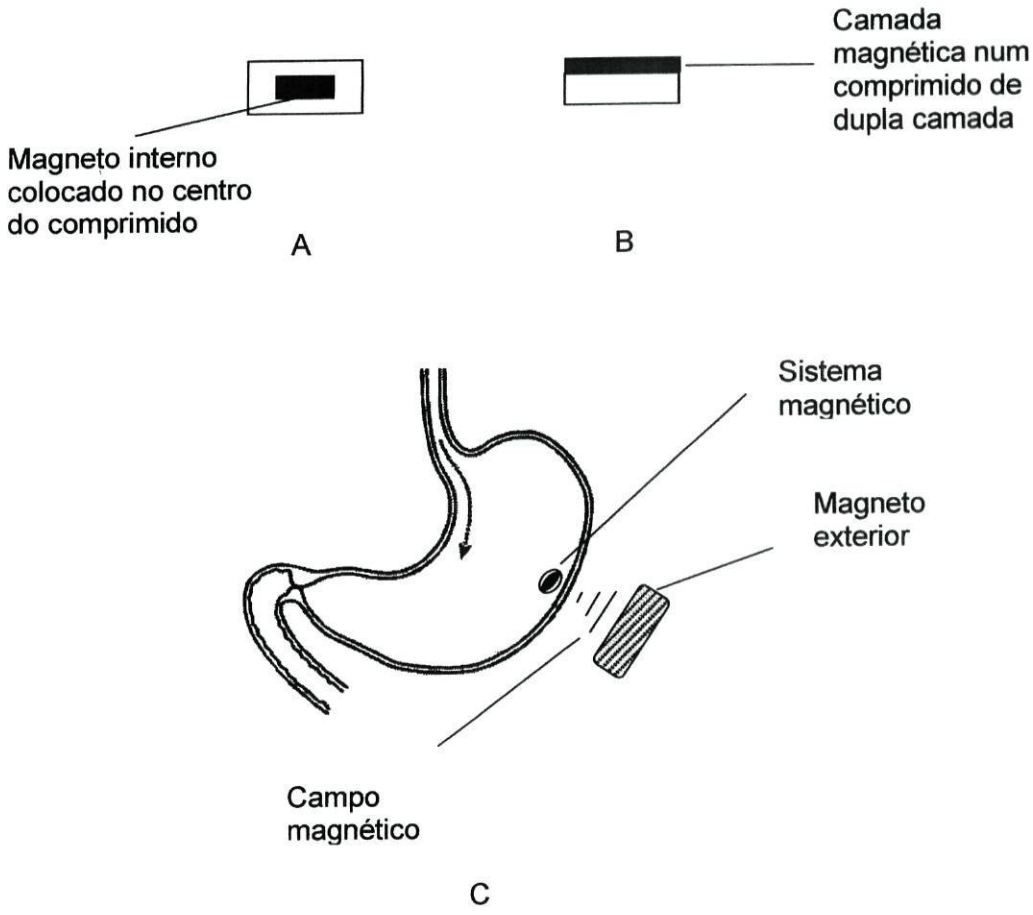


Figura 1.2.8. Sistemas magnéticos de retenção gástrica de fármacos

1.2.3.4 Sistemas desdobráveis, extensíveis e expansíveis

1.2.3.4.1 Sistemas desdobráveis no estômago

Estes sistemas são constituidos pelo reservatório de fármaco, colocado numa posição central, e por braços de material inerte dobrados sobre a parte central, de modo a tornar o sistema suficientemente pequeno para poder ser ingerido. Na parte exterior existe uma cinta de gelatina que no estômago sofre degradação, rompendo-se e permitindo que os braços se desdobrem, tornando o

sistema demasiado grande para sofrer esvaziamento gástrico (Fig. 1.2.9). Como os braços estão ligados ao reservatório de fármaco através de um polímero biodegradável, quando a libertação terminar aqueles desprendem-se e todos os componentes podem ser eliminados. Este sistema, de concepção interessante e já patenteado (Curatolo, W.J. e Lo, J. 1991), ainda não foi testado em animais e por isso nada se sabe acerca da sua eficácia na retenção gástrica. É um sistema cuja produção é complicada e mesmo que funcione tal como foi planeado, pode não ser economicamente viável.

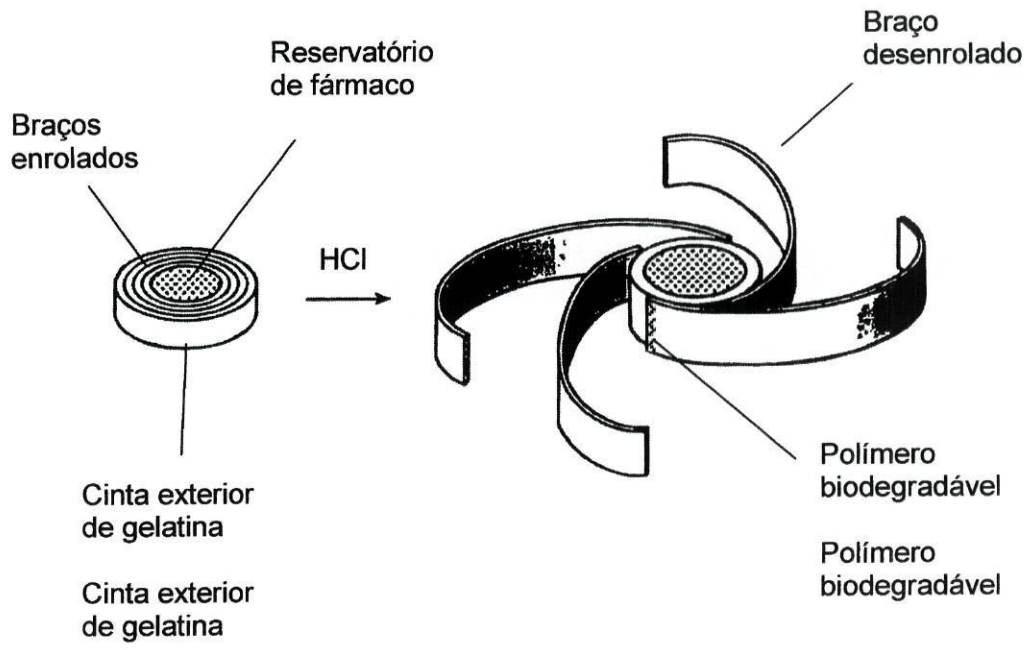


Figura 1.2.9. Depois de desdobrado no estômago, o sistema é suficientemente grande para resistir ao esvaziamento gástrico.

1.2.3.4.2 Sistemas extensíveis em formas geométricas complexas

Quando dobrados e comprimidos, estes sistemas apresentam dimensão reduzida, podendo ser encapsulados de modo a permitir uma fácil deglutição.

Depois de ingerida, a cápsula de gelatina desagrega e o sistema expande para uma forma geométrica mais ou menos complexa (Caldwell, L.J. *et al* 1988; Cargill, R. *et al* 1988; Fix, J.A. *et al* 1993). O sistema expandido pode ter entre 2 e 5 cm, o que o torna suficientemente grande para evitar o seu esvaziamento gástrico. A fig. 1.2.10 mostra um exemplo desses sistemas. Para permitir a eliminação, são utilizados polímeros biodegradáveis no fabrico destes sistemas, o que torna o seu armazenamento bastante complexo, pois uma degradação precoce do polímero leva a uma extensão ineficaz do sistema. Estudos efectuados em cães de pequenas dimensões demostraram tempos de residência gástrica superiores a 24 horas (Cargill, R. *et al* 1989).

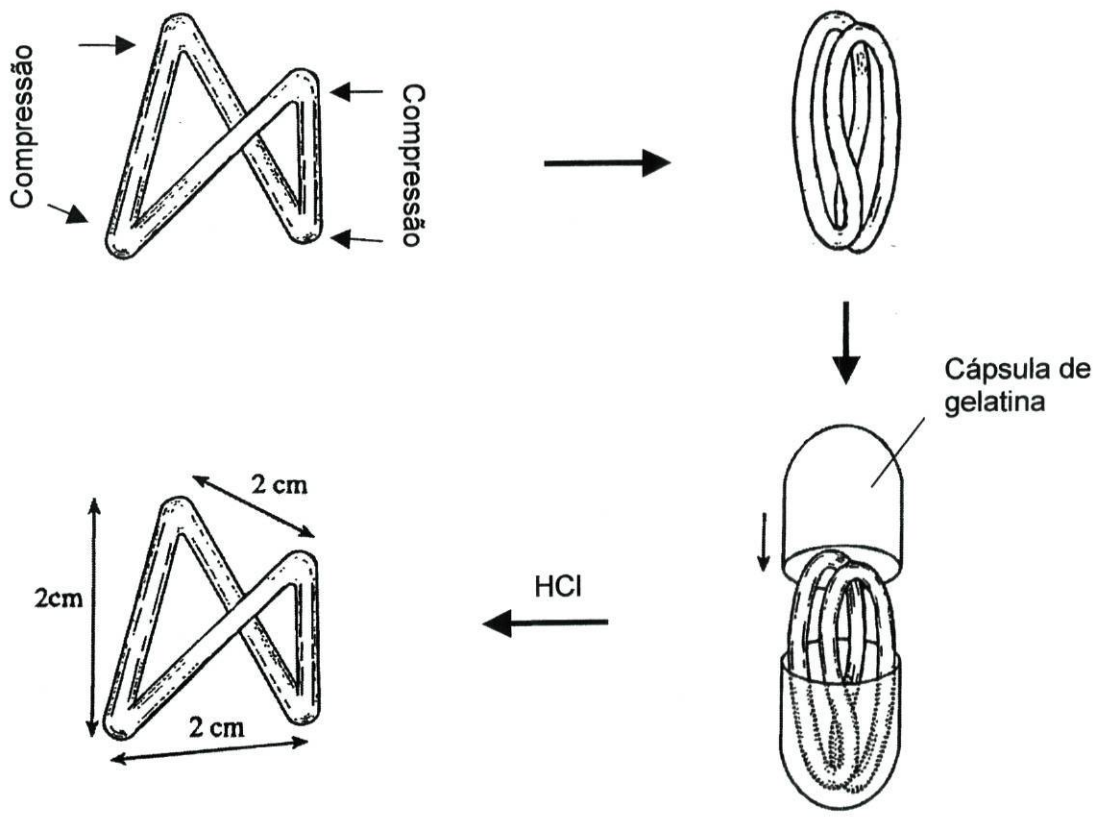


Figura 1.2.10. Após a desagregação da cápsula de gelatina, o sistema comprimido retoma a sua forma tetraédrica original.

1.2.3.4.3 Sistemas expansíveis

Embora nunca tenham sido testados em animais, a ideia é interessante e consiste na produção de sistemas suficientemente pequenos para permitir uma fácil deglutição e que em contacto com os fluidos gástricos aumentam o seu tamanho, (Sung-Joo Hwang *et al* 1998), permitindo teoricamente a retenção gástrica (Fig. 1.2.11). A expansão dos sistemas pode dever-se ao intumescimento de polímeros após contacto com a água ou à vaporização de gases no estado sólido ou líquido quando atingem a temperatura corporal (Fig. 1.2.12). Gases com temperatura de ebulição inferior a 37 ºC, como o éter dietílico (p.e. 34,6 ºC), o tetrametilsilano (p.e. 31,5 ºC) ou o iso-pentano (p.e. 27,9 ºC) podem ser utilizados como agentes expansores nestes sistemas.

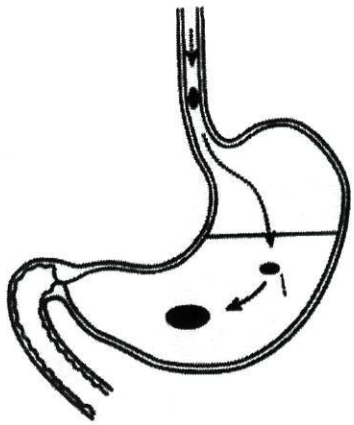


Figura 1.2.11. Os sistemas expansíveis aumentam de tamanho no estômago, absorvendo água ou por evaporação do gás liquefeito ou solidificado existente no seu interior.

O intumescimento do polímero seco deve ser rápido para impedir o esvaziamento gástrico prematuro do sistema e, após libertação completa do fármaco, o hidrogele formado deve degradar-se ou sofrer erosão.

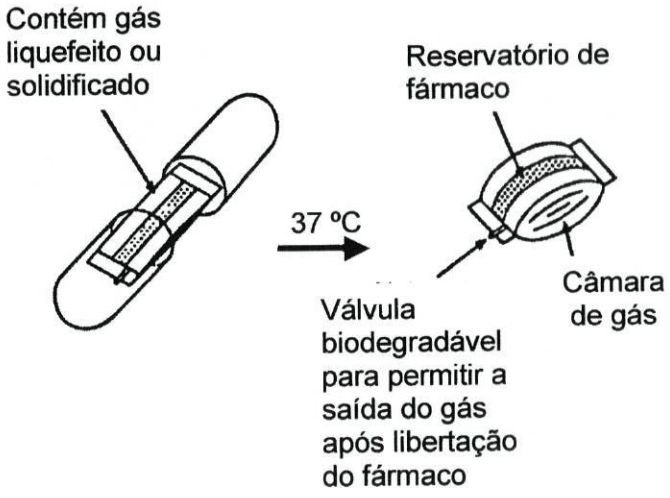


Figura 1.2.12. Exemplo de um sistema de retenção gástrica expansível baseado na vaporização de gás. Após libertação do fármaco, a válvula degrada-se, permitindo a saída do gás e o consequente trânsito do sistema (*U.S. patent 3901232, 1975*).

1.2.3.5 Sistemas constituídos por hidrogeles superporosos

Baseiam-se na capacidade de super intumescimento (relação de intumescimento superior a 1000) dos hidrogeles superporosos (Park, K. 1988). A diferença entre os hidrogeles convencionais e os hidrogeles superporosos está em que estes últimos possuem uma rede porosa com diâmetro de poro superior a 100 μm (Sung-Joo Hwang *et al* 1998), enquanto os primeiros não possuem poros. Mesmo depois de secos, os poros permanecem ligados entre si formando canais capilares, o que permite que os hidrogeles superporosos sejam capazes de intumescer muito rapidamente quando em contacto com a água. É esta capacidade de intumescimento rápido (menos de 1 minuto para atingir o tamanho de equilíbrio) que é importante na aplicação dos hidrogeles superporosos como sistemas de

retenção gástrica. A fig. 1.2.13 mostra uma formulação contendo um hidrogele superporoso numa cápsula que é facilmente deglutida mas que, ao chegar ao estômago, entumesce adquirindo um tamanho de vários centímetros, o que se afigura demasiado grande para esvaziamento gástrico. As suas características escorregadias e a sua natureza flexível parececem causar um movimento de retorno do piloro para o interior do estômago. Estudos realizados com cães demonstraram que estes sistemas podiam permanecer no estômago por mais de 60 horas (Shalaby, W.S. *et al* 1992). Após a libertação do fármaco, o hidrogele superporoso degrada-se e é eliminado do estômago.

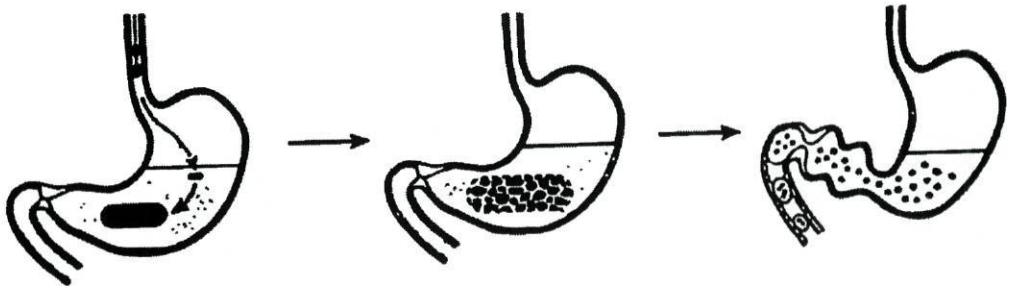


Figura 1.2.13. Um sistema baseado em hidrogeles superporosos intumesce tornando-se demasiado grande para sofrer esvaziamento gástrico (a). Com a libertação do fármaco o sistema sofre degradação (b) e acaba por ser esvaziado do estômago (c).

1.2.3.6 Sistemas mucoadesivos

Quando a uma forma farmacêutica sólida de libertação controlada para administração oral são conferidas propriedades mucoadesivas (ou bioadesivas) ela é capaz, após administração, de aderir à mucosa gástrica, permanecendo aí retida (Sung-Joo Hwang *et al* 1998) até ao "turnover" das mucinas (Fig. 1.2.14) e libertando durante esse período o fármaco. Este conceito inovador é muito recente,

tendo-se iniciado o estudo sobre a mucoadesão apenas em 1984 (Park, K. e Robinson, J.R., 1984). São utilizados vários polímeros com capacidade mucoadesiva, como os derivados do ácido poliacrílico, a hidroxipropilmetilcelulose ou a polivinilpirrolidona. Actualmente os estudos centram-se no desenvolvimento de polímeros capazes de se ligar a receptores específicos no estômago e desta maneira aumentarem grandemente a sua retenção gástrica (Andreas Bernkop-Schnurch *et al*, 1999).

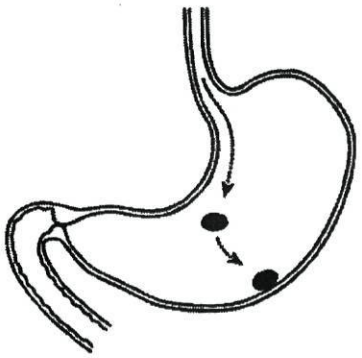


Figura 1.2.14. Adesão de um sistema mucoadesivo à camada de muco do estômago.

1.2.3.6.1 Adesão, Bioadesão e Mucoadesão

Define-se adesão como um fenómeno em que dois corpos, o adesivo e o substracto, são mantidos unidos por longos períodos de tempo devido a forças interfaciais (Junginger, H.E. 1991). Chama-se bioadesão a qualquer ligação formada entre duas superfícies de origem biológica ou entre uma superfície sintética e outra biológica (Peppas, N.A e Buri, P.A. 1985; Chickering III, D.E. e Mathiowitz, E. 1999; Woodley J. 2001) O termo mucoadesão é usado quando a ligação ocorre entre uma superfície de origem sintética ou biológica e o muco existente na mucosa gastro-intestinal (Gu, J.M. *et al* 1988; Chickering III, D.E. e Mathiowitz, E. 1999). Assim, a mucoadesão pode considerar-se como um caso particular da bioadesão, que é mais abrangente. A mucoadesão é um dos métodos possíveis para a imobilização de

formas farmacêuticas e tem vindo a assumir um papel crescente na libertação controlada de fármacos (Solomonidou D. *et al* 2001).

Os mecanismos responsáveis pela formação de ligações bioadesivas não estão completamente clarificados (Chickering III, D.E. e Mathiowitz, E. 1999). As interacções entre os polímeros utilizados na produção de sistemas bioadesivos de libertação de fármacos e a mucosa gastro-intestinal têm sido divididas em três passos (Duchêne D. *et al* 1988)(Fig. 1.2.15):

1- hidratação e intumescimento do polímero pela água dos fluidos GI, o que permite o contacto íntimo com a mucosa,
2- interpenetração das cadeias moleculares de polímero e de mucina e
3- formação de ligações fracas entre as cadeias que se interpenetram.

Para que estas ligações químicas ou mecânicas se formem, o polímero deve possuir pelo menos uma das seguintes características:

1- grupos químicos capazes de formarem ligações de hidrogénio (-OH e -COOH),
2- carga aniónica à superfície,
3- massa molecular elevada,
4- cadeias moleculares com elevada flexibilidade e
5- tensão superficial capaz de induzir o seu espalhamento na camada de muco.

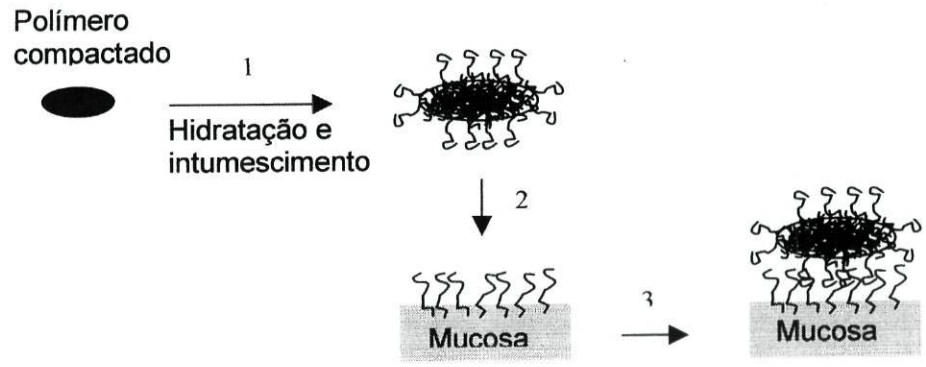


Figura 1.2.15. Formação de ligações bioadesivas entre polímero e muco.

1.2.3.6.2 Mecanismos responsáveis pela mucoadesão

As formas farmacêuticas orais com capacidade mucoadesiva têm o potencial para optimizar a libertação localizada do fármaco e a sua absorção (Smart, J.D. 1999). Quando se fala de mucoadesão fala-se da interacção entre duas superfícies, sendo uma delas uma membrana mucosa. As mucosas revestem as paredes de várias cavidades do organismo, como o tracto respiratório ou gastro-intestinal. No estômago, a mucosa é constituída por um epitélio simples com capacidade de produção de muco, que é excretado à superfície. O muco encontra-se na forma de um gele altamente hidratado e aderente à superfície da mucosa (Marriott C. e Gregory, N.P. 1990) e é constituído por água (mais de 95%), lípidos, sais inorgânicos e por glicoproteínas gigantes (as mucinas, massa molecular relativa 1-40 x 10^6 Daltons). As mucinas possuem um núcleo central constituído por uma proteína linear (apomucina) e por cadeias laterais de oligossacarídeos, que constituem até 80% do peso seco das mucinas (Campbell, B.J. 1999). É esta glicoproteína o componente mais importante do muco, fornecendo-lhe as características de gele e as propriedades coesivas e aderentes. A espessura da camada de muco varia nas diferentes mucosas, sendo máxima no estômago onde atinge até 450 μm (Kerss S. *et al* 1982; Allen A. *et al* 1990). Nas paredes internas das mucosas, o muco funciona como protector e lubrificante (anti-aderente), opondo-se assim à acção mucoadesiva dos polímeros utilizados com esse fim.

Os materiais mucoadesivos são essencialmente constituídos por macromoléculas hidrófilas contendo grande quantidade de grupos capazes de formarem pontes de hidrogénio, sabendo-se que a presença de grupos carboxílicos e amina parece favorecer a adesão (Smart, J.D. *et al* 1984). Estas macromoléculas são chamadas adesivos molhados ("wet"), uma vez que são activados pela presença de água e a sua acção não é específica, mostrando uma adesão superior nas superfícies secas do que nas revestidas com muco (Smart J.D. 1999).

Existem várias teorias que tentam explicar o fenómeno da bioadesão/mucoadesão e que foram adaptadas das teorias que explicam a adesão das colas, adesivos e tintas, como a teoria electrónica, a teoria da adsorção, a teoria da difusão e a teoria do humedecimento (Smart J.D. 1999; Huang, Y. *et al* 2000). Segundo a teoria electrónica, a bioadesão ocorre devido à atracção de uma dupla

camada eléctrica que se forma no interface entre o tecido e o bioadesivo. Devido a diferenças na estrutura electrónica entre as macromoléculas constituintes do muco e do mucoadesivo e depois de estas duas superfícies entrarem em contacto, ocorre uma transferência de electrões de modo a equilibrar os níveis de Fermi, sendo essa transferência responsável pela formação da referida dupla camada de electrões.

Na teoria da adsorção, a bioadesão entre o adesivo e a mucosa deve-se a interacções de Van der Waals, ligações de hidrogénio e forças relacionadas. Embora estas forças sejam individualmente fracas, o número total de interacções pode produzir uma força de adesão intensa.

A teoria do humedecimento só se aplica a bioadesivos líquidos e analisa a capacidade destes para se espalharem sobre uma superfície biológica. Segundo esta teoria, quanto maior for a capacidade do bioadesivo para se espalhar (i.e. quanto menor for o seu ângulo de contacto), maior será a sua capacidade adesiva.

A teoria da difusão envolve a interpenetração das cadeias macromoleculares constituintes do polímero bioadesivo e do muco no local de contacto das duas superfícies (interface). Segundo esta teoria, as cadeias que difundem através da interface comportam-se como âncoras que permitem segurar de maneira semi--permanente o material bioadesivo no local de contacto

Embora não exista um mecanismo capaz de explicar completamente o fenómeno da mucoadesão, foram identificadas duas etapas básicas (Duchêne D. *et al* 1988; Gu, J.M. *et al* 1988) que ocorrem nas interacções entre a membrana mucosa e o material mucoadesivo.

Inicialmente, na etapa de contacto, é estabelecido contacto intimo entre o material mucoadesivo e a membrana mucosa. È um fenómeno interfacial influenciado pela energia de superfície e pela capacidade de espalhamento das duas superfícies.

Na segunda etapa, ou de consolidação, ocorrem várias interacções físico--químicas que consolidam e fortalecem a ligação adesiva, promovendo assim uma adesão prolongada. No local onde a mucoadesão ocorre consideram-se três regiões (Fig. 1.2.16): o material mucoadesivo, a mucosa e a região de interface constituída pelo muco. A quebra na adesão (Fig. 1.2.17) ocorre normalmente na região mais fraca da ligação, que pode ser a interface mucoadesivo-muco quando a capacidade adesiva do material mucoadesivo é reduzida, ou na camada de muco nos adesivos mais fortes ou até o próprio material mucoadesivo que, ao entumescer, perde as

suas propriedades coesivas, acabando por fracturar. Assim, a adesão depende da natureza coesiva da região mais fraca do sistema, sendo tanto maior quanto mais fortes forem essas forças de coesão. Para existir uma mucoadesão forte é então necessário que o material mucoadesivo possua grande capacidade adesiva e coesiva e que a camada de muco presente aumente também as suas propriedades coesivas de modo a que a fractura não ocorra nesta região.

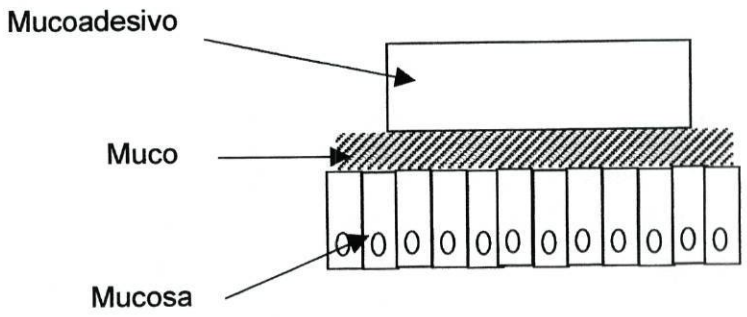


Figura 1.2.16. As três regiões existentes no local da mucoadesão.

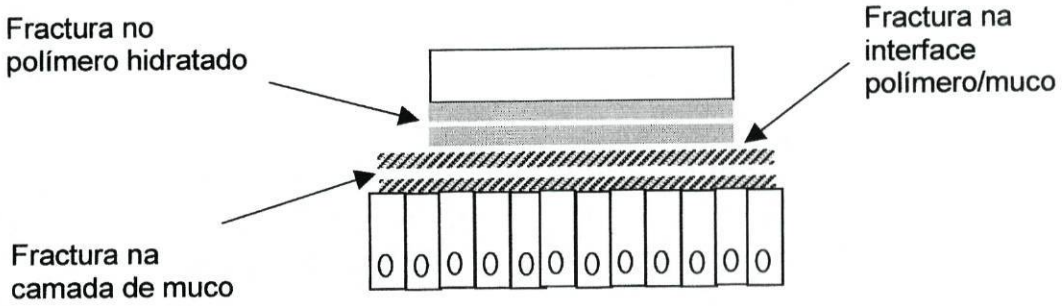


Figura 1.2.17. Locais onde existe grande possibilidade de ruptura da ligação mucoadesiva.

Existem duas teorias que pretendem explicar a consolidação da mucoadesão: a teoria da interpenetração, ou difusão macromolecular, e a teoria da desidratação. Na teoria da interpenetração macromolecular proposta por Mikos e Peppas (1990), a mucoadesão é consolidada devido à interpenetração e ligação de moléculas

poliméricas de mucoadesivo e das glicoproteínas do muco no local onde ocorre a mucoadesão (Fig. 1.2.18.). Os estudos reológicos em que se utilizaram misturas de polímeros com capacidade mucoadesiva e mucina (Hassan, E.E. e Mortazavi *et al* 1992) demostraram um aumento na resistência à deformação relativamente aos componentes isolados. Este sinergismo reológico traduz-se num aumento da capacidade coesiva da camada de muco, favorecendo o processo de consolidação da junção mucoadesiva. Existem várias objecções à teoria da interpenetração molecular, sendo a principal o facto de a mucoadesão ocorrer muito rapidamente (poucos segundos) contrariamente à interpenetração entre macromoleculas que é um fenómeno muito mais lento. Num estudo realizado por Lehr *et al* (1992) e utilizando um microscópio electrónico, não foi possível observar qualquer tipo de interpenetração molecular.

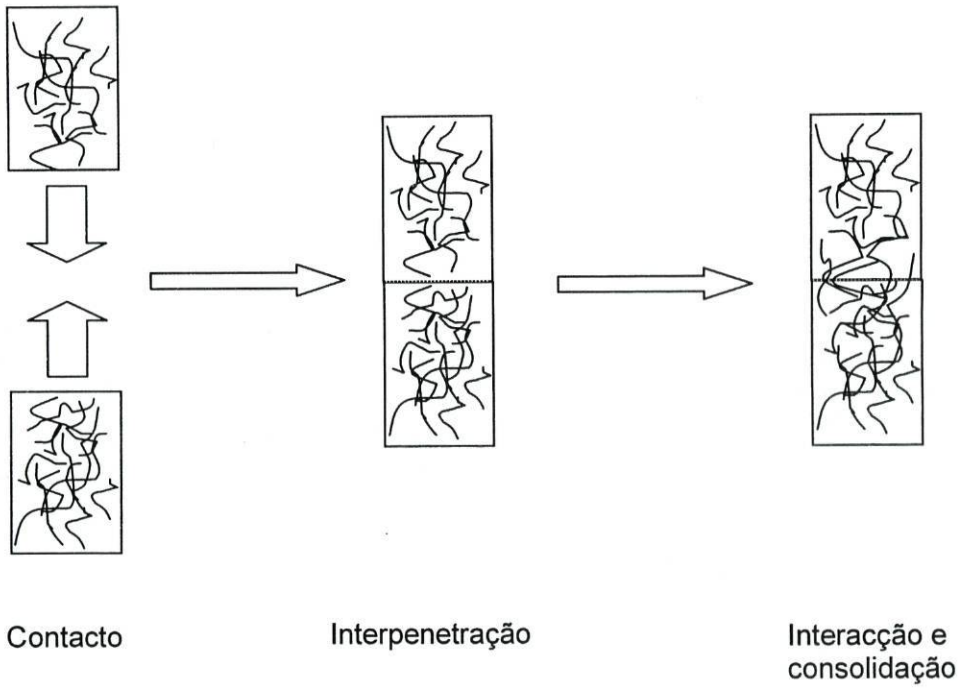


Figura 1.2.18. Teoria da interpenetração macromolecular.

A teoria da desidratação, que se aplica apenas quando o material mucoadesivo se encontra seco ou parcialmente hidratado, explica a consolidação pela capacidade que os polímeros mucoadesivos têm em intumescer e desidratar o muco, sendo o deslocamento da água (do muco para o polímero) a força motriz dessa consolidação. Estudos realizados com comprimidos de polímero mucoadesivo (Mortazavi, S.A. e Smart, J.D. 1993; Jabbari *et al* 1993) em contacto com muco permitiram observar a hidratação e intumescimento do polímero resultante do deslocamento de água do muco em direcção ao comprimido. A desidratação do muco aumenta a sua natureza coesiva (Mortazavi, S.A. e Smart, J.D. 1993) e a capacidade adesiva. Contrariamente à interpenetração macromolecular, a desidratação do muco ocorre muito rapidamente, como o fenómeno da mucoadesão, apoiando assim esta teoria.

1.2.3.6.3 Determinação da mucoadesão "in vitro"

Os métodos mais utilizados na determinação "in vitro" da mucoadesão baseiam-se na medição da força necessária para destacar uma camada de polímero em contacto com uma camada de muco. Dependendo da direcção da força aplicada, estes métodos têm a designação de descamação (peel), cisalhamento (shear) ou tracção (tensile). A Fig. 1.2.19 representa esquematicamente um ensaio de tracção que permite avaliar a força máxima de destacamento envolvida na interacção bioadesiva.

Num teste de tracção, a força de destacamento medida quando a camada de polímero se destaca da camada de muco é atribuída à resistência mecânica da interface mucoadesiva que se forma quando as duas superfícies são colocadas em contacto. Os testes de tracção são actualmente os mais utilizados para a avaliação das características bioadesivas dos polímeros (Caramella, C.M. et al 1999). Estes ensaios possuem no entanto uma desvantagem : a dificuldade em distinguir as forças de adesão e de coesão. Com este método pretende-se determinar a força de adesão e tal só é possível se a fractura do sistema mucoadesivo/muco se localizar na interface do mesmo (i.e. o destacamento dá-se no interface mucoadesivo/muco) .

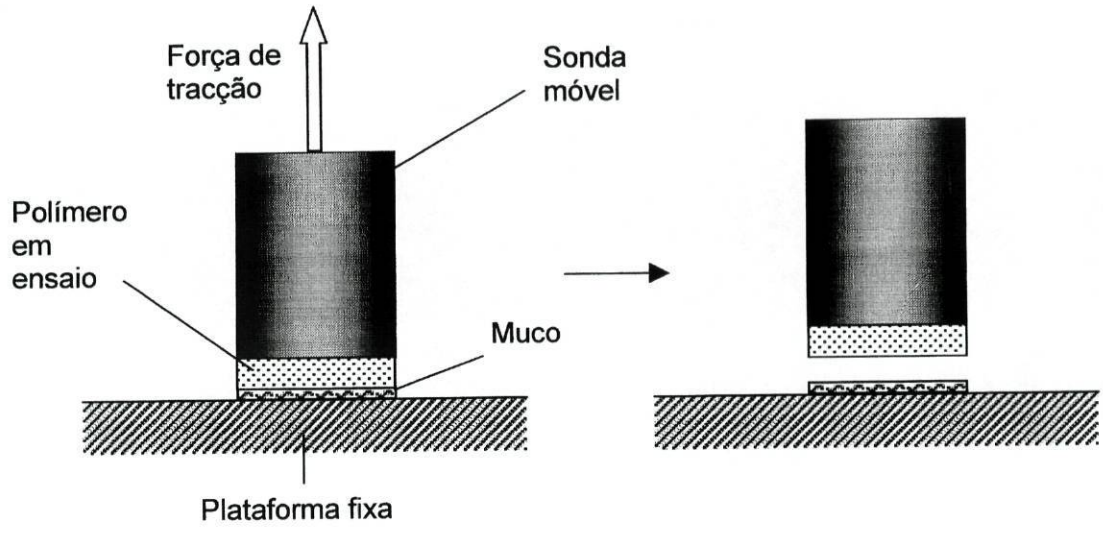


Figura 1.2.19. Representação esquemática de um teste de tracção para avaliação da mucoadesão.

Se a fractura se localizar na camada de muco ou na camada de mucoadesivo, o teste não permite avaliar a mucoadesão. Neste caso, as forças que mantêm a camada de muco ou mucoadesivo coesa (forças de coesão) são inferiores às forças mucoadesivas e não é possível inferir nada acerca da adesividade do sistema. Esta é a razão principal para a grande variabilidade intrínseca deste método de determinação da mucoadesão. Para colmatar este inconveniente deve efectuar-se um elevado número de ensaios e proceder-se à inspecção visual das camadas de muco e mucoadesivo após o destacamento.

1.2.3.6.4 Polímeros mucoadesivos utilizados em formas farmacêuticas sólidas para administração oral

São vários os polímeros que apresentam características adesivas quando em contacto com as mucosas. Estes polímeros são de natureza hidrofílica e possuem capacidade de intumescimento, sem no entanto se dissolverem no meio aquoso existente no lúmen gastro-intestinal. Entre os polímeros mais utilizados estão os derivados do ácido poliacrílico, como o Noveon® AA1 ou o Carbopol® 934P, 971P e 974P, os derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose e a carboximetilcelulose sódica, a polivinilpirrolidona , os quitosanos e a goma de guar (Smart, J.D. *et al* 1984; Junginger, H.E. 1991; Li, S.P. *et* al 1993; Jones, D.S. 1997; Hwang,S.J. *et al* 1998; Ramesha, R.B *et al* 1999; Singla, A.K. *et al* 2000; Jackson, S.J. *et al* 2001). Todos estes polímeros são não específicos e a mucoadesão que originam deve-se à formação de ligações não covalentes com o substrato. Recentemente foram sintetizados copolímeros entre derivados do ácido poliacrílico e o polietilenoglicol (PEG) (Huang, Y. *et* al 2000) e entre derivados do ácido poliacrílico e a cisteína (Kast C.E e Bernkop-Schnurch 2002; Leitner, V.M. e Bernkop-Schnurch A. 2002) capazes de promover um aumento das características mucoadesivas. No primeiro caso, o aumento da mucoadesão deve-se a um aumento da interpenetração molecular entre as longas cadeias flexíveis de PEG e as glicoproteínas da mucina. No segundo caso, o aumento da mucoadesão deve-se, em parte, à formação de pontes dissulfureto entre a cisteína existente no copolímero e a cisteína existente na mucina.

1.3 INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (ECA)

A pressão ou tensão sanguínea é a força exercida pelo sangue sobre uma determinada área dos vasos sanguíneos (Guyton, A.C. 1986) e é condicionada pela velocidade e pela resistência ao fluxo sanguíneo. Quando se diz que a pressão num vaso é de 80 mm Hg, isso significa que a força exercida é suficiente para elevar uma coluna de mercúrio até uma altura de 80 mm. A pressão ou tensão arterial é definida como a pressão média durante cada ciclo do batimento cardíaco (Guyton, A.C. 1986). A pressão arterial média de um adulto jovem é de cerca de 96 mm Hg, ligeiramente inferior à média entre a pressão sistólica (120 mm Hg) e diastólica (80 mm Hg). A hipertensão, ou "pressão sanguínea elevada", significa uma pressão arterial média maior que o limite superior aceite como normal. Assim, uma pressão arterial média superior a 110 mm Hg medida em repouso é considerada uma situação de hipertensão. Este valor ocorre quando a pressão diastólica é superior a 90 mm Hg e a pressão sistólica superior a 135 ou 140 mm Hg. Em situações de hipertensão grave, a tensão arterial média pode chegar aos 170 mm Hg (Guyton, A.C. 1986).

Na prática médica a hipertensão divide-se em hipertensão primária ou essencial e hipertensão secundária (Garret, J. e Osswald, W., 1986). Aproximadamente cerca de 90 % dos hipertensos sofrem de hipertensão essencial. Este tipo de hipertensão não possui uma causa objectiva, já que a origem é desconhecida. Parece no entanto existir uma tendência hereditária para a hipertensão essencial (Guyton, A.C. 1986).

As principais classes de fármacos anti-hipertensores utilizadas na prática médica são (Garret, J. e Osswald, W., 1986) :

1. Depressores da actividade do sistema nervoso simpático
2. Vasodilatadores directos
3. Diuréticos
4. Bloqueadores dos canais de cálcio
5. Modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona

O principal efeito desta última classe de fármacos no sistema renina--angiotensina é o de inibir a conversão da angiotensina I (praticamente inactiva) em angiotensina II (activa). Assim, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores ECA) são drogas extremamente selectivas, inibindo a resposta à angiotensina I mas não à angiotensina II, não interagindo com qualquer outro componente do sistema renina-angiotensina. (Garret, J. e Osswald, W., 1986; Lucas, D.B e Hilleman, D.E., 1993).

Consoante a estrutura química, os inibidores ECA podem ser classificados em três grupos:

1- inibidores contendo o grupo sulfidrilo (relacionados com o captopril, ex. fentiapril, pivalopril, alacepril);
2- inibidores contendo o grupo dicarboxilico (relacionados com o enalapril, ex. lisinospril, quinapril, pentopril);
3- inibidores contendo fósforo (relacionados com o fosinopril).

De uma maneira geral os inibidores ECA diferem nas seguintes propriedades :

- potência
- inibição ECA devida ao fármaco ou à conversão de um pró-fármaco num metabolito activo
- farmacocinética (grau de absorção, efeito dos alimentos na absorção, tempo de semi-vida plasmático, distribuição nos tecidos e mecanismos de eliminação).

1.3.1 Captopril

Quimicamente é o ácido (2S)-1-[(2S)-3-mercapto-2-metilpropanoíl] pirrolidina-2-carboxílico (Fig. 1.3.1.1), com os valores de pK_1 e pK_2 respectivamente de 3,7 e 9,8 (Connors, K.A. *et al* 1986). Apresenta-se na forma de pó cristalino, branco ou quase branco, fácilmente solúvel em água, em cloreto de metileno e em metanol (FP VII). O ponto de fusão está compreendido entre 105 e 108 °C. Quando em solução aquosa, o captopril sofre uma degradação oxidativa ao nível do grupo tiol, originando dissulfureto de captopril.

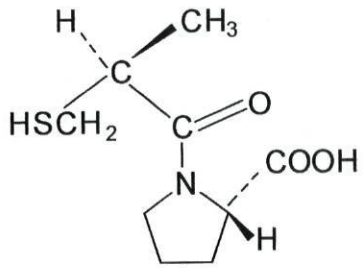


Figura 1.3.1.1 - Fórmula estrutural do captopril

A estabilidade máxima do captopril ocorre em soluções com pH inferior a 4. A oxidação é catalisada por iões metálicos, especialmente ferro e cobre. A adição de edetato de sódio previne a oxidação do captopril em solução por parte daqueles iões. A oxidação do captopril é inversamente proporcional à sua concentração na solução. Na forma sólida o captopril exibe uma excelente estabilidade. Contudo, quando misturado com excipientes capazes de libertar humidade, a sua oxidação pode ocorrer rapidamente, dependendo também da temperatura e da quantidade de oxigénio presente (Connors, K.A. *et al* 1986).

A LD_{50} em ratos (mg/kg) tem o valor de 1040 (i.v) e de 6000 (oralmente). Categoria terapêutica : anti-hipertensor (Merck Index, 2001; Martindale 30ª edição).

O captopril foi o primeiro inibidor ECA a ser comercializado (Hu, M. e Amidon, G.L., 1988; Scientific American, 1999). O efeito global do captopril é o de controlar a tensão sanguínea elevada através da dilatação dos vasos sanguíneos, exercendo o seu efeito por dois processos: inibição competitiva da ECA com consequente inibição da produção de angiotensina II, e aumento dos níveis plasmáticos de bradiquinina (Fig. 1.3.1.2). A angiotensina II é um vasoconstritor potente e um estimulador da formação de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, consistindo o efeito global da sua acção num aumento da resistência periférica e da pressão sanguínea. Com o bloqueio da ECA a angiotensina não pode exercer a sua influência no sistema renal e cardiovascular. A bradiquinina é um vasodilatador potente encontrado no plasma, sendo rapidamente destruída pela quininase II. O captopril é estruturalmente semelhante à quininase II, bloqueando o seu efeito por inibição competitiva. A inibição da quininase II aumenta os niveis plasmáticos de bradiquinina, o que origina vasodilatação e subsequente diminuição da pressão sanguínea.

Administrado oralmente, o captopril é rapidamente absorvido e tem uma biodisponibilidade de cerca de 75% (Martindale 30ª ed.). Os picos de concentração plasmática ocorrem cerca de uma hora depois da administração, sendo o fármaco rapidamente metabolizado (o tempo de semi-vida é de aproximadamente 2 horas). A maior parte do fármaco é eliminada pela urina, 40% a 50% na forma de captopril e o restante na forma de dímeros de dissulfureto de captopril e de dissulfureto de captopril-cisteína (Drug Information, 1990; Jankowski, A. *et al* 1995). A dose oral de captopril varia entre 6,25 mg e 150 mg duas a três vezes por dia. A maioria dos pacientes não deve receber doses diárias superiores a 150 mg. Uma vez que a biodisponibilidade por via oral é diminuida em cerca de 25% a 30% pela presença de alimentos, o fármaco deve ser administrada 1 hora antes das refeições (Goodman & Gilman's 1996).

A posologia habitual nos casos de hipertensão consiste numa dose inicial de 25 mg, duas vezes por dia, ou 50 mg uma vez por dia. Passadas uma ou duas semanas a dose deve ser aumentada para 100 mg repartida em duas tomas de 50 mg ou uma toma única de 100 mg. Nos casos de insuficiência cardíaca, a dose diária inicial usual é de 25 mg três vezes ao dia, aumentando-se a posologia para 50 ou 100 mg três vezes ao dia consoante a resposta ao tratamento.

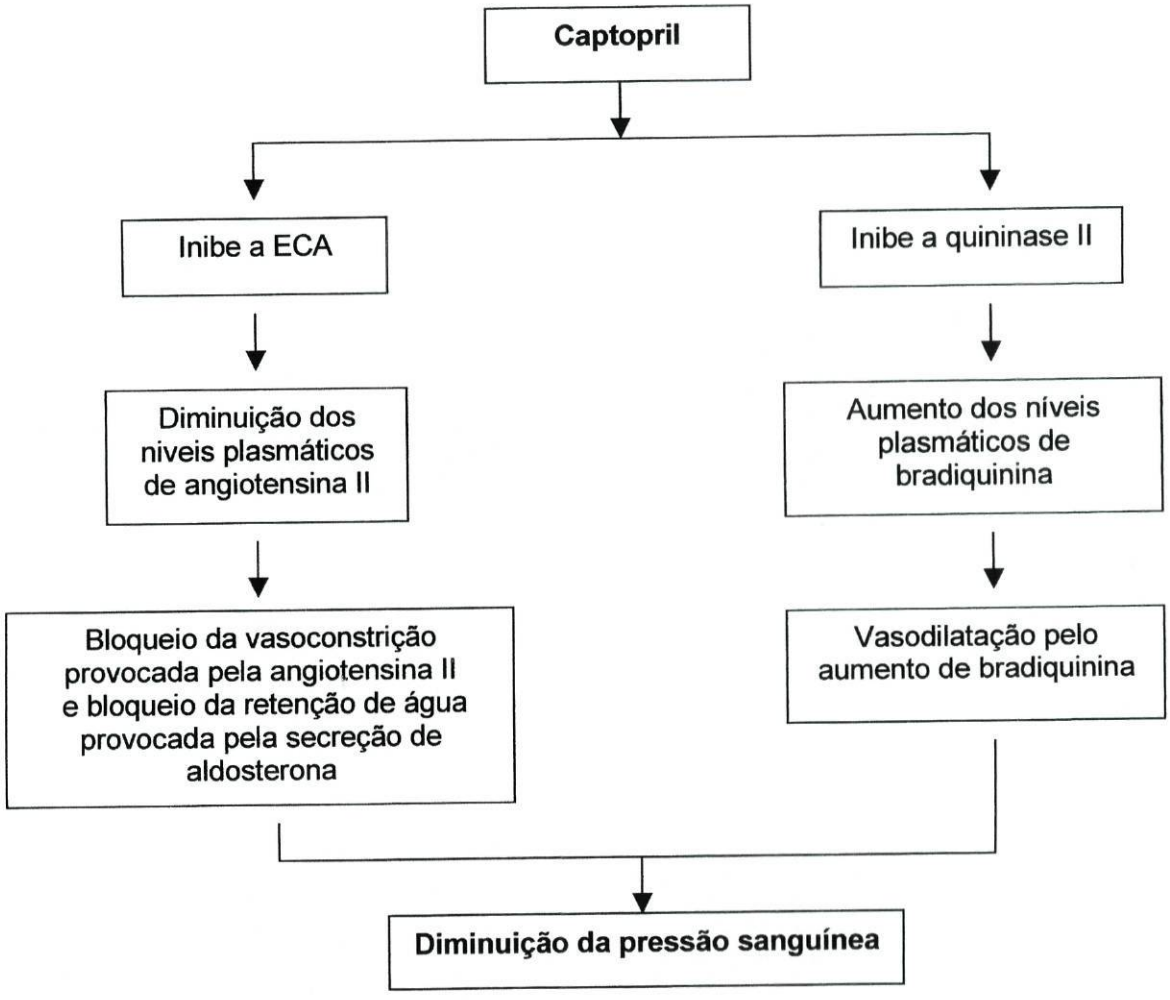


Figura 1.3.1.2. Mecanismo de acção do captopril na diminuição da pressão sanguínea

As formas farmacêuticas orais sólidas contendo captopril comercializadas actualmente em Portugal (Setembro de 2003) são todas de libertação imediata, não existindo nenhuma forma farmacêutica de libertação modificada.

1.3.1.1 Formas farmacêuticas orais de libertação modificada contendo captopril

O captopril é estável a um pH de 1,2 (Anaizi,N.H. e Swenson, C., 1993) degradando-se em diferentes metabolitos *in vivo* e sofrendo uma degradação de pseudo-primeira ordem *in vitro* para pequenas alterações de pH (Abubakr O. Nur, Jun S. Zhang, 2000). Além disso o fármaco é absorvido tanto passivamente como activamente no TGI e interage com os alimentos, diminuindo assim a sua biodisponibilidade quando ingerido oralmente. O captopril é ainda fácilmente solúvel em água (125-160 mg/ml a pH 1,9), o que facilita a rápida dissolução do fármaco quando veiculado num sistema oral sólido (Abubakr O. Nur, Jun S. Zhang, 2000). Estes são alguns dos factores que tornam difícil a realização de formulações orais de libertação modificada contendo captopril.

Algumas tentativas para prolongar a acção do captopril conduziram à realização de alguns sistemas como :

- comprimidos revestidos (Khan, M.A. *et al* 2000)
- comprimidos hidrofóbos (Abubakr O. Nur, Jun S. Zhang, 2000).
- sistemas de libertação pulsátil (Wilding, I.R. *et al* 1992)
- microcápsulas (Deasy, P.B., 1984)
- sistemas semi-sólidos matriciais (Seta, Y. et al 1988)
- comprimidos e cápsulas flutuantes (Nur, A.O. e Zhang, J.S. 2000)
- sistemas bioadesivos (Matharu, R.S. e Singhavi, N.M., 1992)

Apesar de alguns destes sistemas terem conseguido prolongar a acção do captopril até cerca de 16 horas, em 2000 ainda não se encontrava disponível comercialmente a nível mundial nenhuma forma de libertação prolongada contendo captopril (Abubakr O. Nur, Jun S. Zhang, 2000).

CAPÍTULO 2

MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 REAGENTES

Captopril (Sigma)
Methocel K100LV (Colorcon)
Methocel K4M (Colorcon)
Methocel K15M (Colorcon)
Methocel K100M (Colorcon)
Methocel E4M (Colorcon)
Methocel F4M (Colorcon)
Eudragit S100 (Rohm-Pharma)
Eudragit NE30D (Rohm-Pharma)
Carbopol 971P (BF-Goodrich)
Carbopol 974P (BF-Goodrich)
Alginato de sódio (Sigma)
Cera de carnaúba (Vaz Pereira)
Sucralfato (Inibsa)
Mucina Tipo II (Sigma-Aldrich)
Lactose 206 (Borculo)
Estearato de magnésio (Vaz Pereira)
Metanol Lichrosolv (Merck)
Acido fosfórico (Merck).

2.2 APARELHAGEM

Balança de precisão Mettler Toledo AG245
Estufa de leito fluido (Glatt Aeromatic)
Máquina de compressão alternativa Korsh
Aparelho de determinação da dureza Erweka TBH 28
Friabilómetro Erweka TAP
Aparelho de dissolução com pá agitadora (FP VII) Sotax AT 7
Tamises calibrados Retsch

Triturador Erweka

Cromatógrafo líquido de alta pressão Varian LC Star constituído por :

Detector UV-Vis Varian 9050

Sistema de controlo do eluente Varian 9012

Coluna C18 Waters Spherisorb ODS2 250 x 4,6 mm

Loop 100 µl

Computador IBM PS/1

Programa de tratamento de dados Varian Workstation

Impressora Hewlett Packard Deskjet 510

Aparelho para determinação da adesão de polímeros

Cilindro de aço inoxidável para determinação da mucoadesão

2.3 Determinação da uniformidade de massa

Foi feita de acordo com o estipulado na FP VII.

Consistiu na pesagem individual em balança de precisão Mettler Toledo AG245 de 20 comprimidos do mesmo lote e no cálculo de vários parâmetros estatísticos através do programa Microsoft® Excel. Não mais do que 2 das 20 unidades pesadas poderiam diferir da massa média encontrada em percentagem superior à da tabela abaixo indicada e em nenhum caso poderia a diferença exceder o dobro dessa percentagem.

Forma farmacêutica	Massa média	Desvios limites em percentagem da massa média
Comprimidos não revestidos	Até 80 mg	10
	> 80 mg e < 250 mg	7,5
	De 250 mg ou superior	5

2.4 Determinação da dureza

Foi determinada a dureza radial em 10 comprimidos do mesmo lote usando um aparelho Erweka TBH 28, calculando-se seguidamente a dureza média e o desvio padrão.

2.5 Determinação da friabilidade

Foi feita de acordo com o estipulado na FP VII e utilizando o aparelho Erweka TAP. Consistiu na pesagem de 20 comprimidos (Pi) do mesmo lote, os quais foram colocados no friabilómetro. Após 100 rotações os comprimidos são retirados, limpos do pó libertado e pesados (Pf). O valor da friabilidade (F%) é calculado através da aplicação da seguinte equação :

$$F\% = ((Pi-Pf)/Pi)x100$$

2.6 Ensaio de dissolução

Os perfis de dissolução do captopril foram avaliados utilizando o aparelho de dissolução da FP VII com pá agitadora. Foram utilizados 500 ml de líquido de dissolução (água bidestilada ou outro, neste último caso devidamente assinalado) mantido a 37 ± 0,5 ºC e uma velocidade de agitação de 50 rpm (ou outra velocidade devidamente assinalada). A intervalos de tempo determinados foi recolhida uma amostra (5 ml) de líquido receptor, substituindo-a por igual volume de água bidestilada (ou outro, neste último caso devidamente assinalado). Depois de filtradas, as amostras foram analisadas por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC).

2.7 Doseamento do captopril dissolvido por HPLC

O método de doseamento do captopril dissolvido baseia-se no método de doseamento descrito na monografia de comprimidos de captopril da USP 23. O sistema cromatográfico utilizado era composto por uma bomba Varian 9012, um sistema de injecção por "loop" com um volume de 100 µl e um detector espectrofotométrico de UV/Vis Varian 9050. O comprimento de onda utilizado foi de 220 nm. Os valores de t_0, t_R e k' foram respectivamente de 2,5 min, 5,0 min e 1 min

utilizando-se uma coluna Waters Spherisorb S5 ODS 2 (4,6 mm x 250 mm), uma velocidade de fluxo de 1,0 ml/min e um eluente composto por metanol/água/ácido fosfórico (55:45:0,5).

As condições de análise foram as seguintes :

Coluna C18 - Waters Spherisorb S5 ODS 2 (4.6 x 250 mm)
Volume - 100 µl
Composição do eluente - metanol/água/ácido fosfórico (55:45:0,5)
Velocidade de fluxo - 1,0 ml/min
Detecção espectrofotométrica - 220 nm
Atenuação - 0,100
Acerto automático do zero - no tempo zero

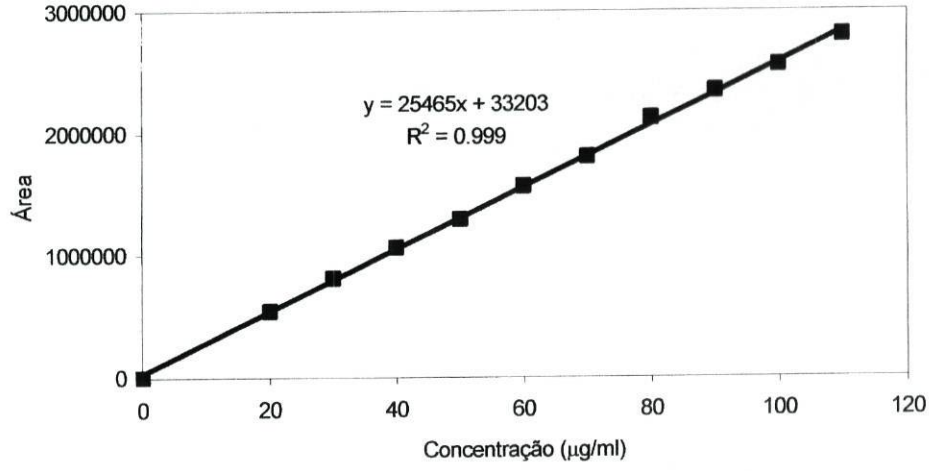
Com o objectivo de garantir que o método de doseamento do captopril por HPLC se adequava ao fim pretendido, foram avaliadas as seguintes características de validação (ICH – Harmonised Tripartite Guidelines): a linearidade da resposta do detector, a exactidão do método de doseamento do captopril e a precisão da resposta do detector. A linearidade da resposta do detector foi verificada utilizando soluções padrão de captopril em dez concentrações diferentes, analisadas em triplicado (Quadro 2.1). Como se verifica na Figura 2.1 e no Quadro 2.2, existe linearidade na resposta do detector nas concentrações utilizadas (R^2 = 0,999). A exactidão média obtida neste estudo foi de 100% e a variação verificada entre as diferentes injecções foi aceitável (DPR < 1%), como se pode verificar pela análise dos Quadros 2.2. e 2.3, respectivamente.

Quadro 2.1. Linearidade da resposta do detector (λ = 220 nm).

Conc. (µg/ml)	Inj.1 (Área)	Inj.2 (Área)	Inj.3 (Área)	Média	DP	DPR	VR (%)
20.0	541539	547119	547546	545401	3352	0.6	1.1
30.0	813666	811432	818544	814547	3637	0.4	0.9
40.0	1068173	1062753	1060520	1063815	3936	0.4	0.7
50.0	1298351	1299753	1292282	1296795	3971	0.3	0.6
60.0	1563941	1569223	1565726	1566297	2687	0.2	0.3
70.0	1805532	1807242	1810733	1807836	2651	0.1	0.3
80.0	2125754	2127210	2120173	2124379	3715	0.2	0.3
90.0	2354227	2347794	2337002	2346341	8704	0.4	0.7
100.0	2559181	2551710	2552788	2554560	4038	0.2	0.3
110.0	2799437	2789138	2803781	2797452	7521	0.3	0.5

(DP – desvio padrão; DPR – desvio padrão relativo; VR – variação entre réplicas)

Figura 2.1 - Linearidade da resposta do detector (λ = 220 nm)



Quadro 2.2 - Exactidão do método de doseamento do captopril

Padrão (µg/ml)	Valor lido	Valor teórico	Exactidão (%)
20.0	544543	557587	98
40.0	1060520	1061647	100
60.0	1564834	1565707	100
80.0	2122964	2069767	103
100.0	2555985	2573827	99
110.0	2801609	2825857	99

(Exactidão média = 100 %)

Quadro 2.3 - Variação entre as várias injecções de captopril

Padrão (µg/ml)	Média	DP	DPR	VR (%)
20.0	544543	3352	0.62	1.1
40.0	1060520	3936	0.37	0.7
60.0	1564834	2687	0.17	0.3
80.0	2122964	3715	0.17	0.3
100.0	2555985	4038	0.16	0.3
110.0	2801609	7521	0.27	0.5

(DP – desvio padrão; DPR – desvio padrão relativo; VR – variação entre réplicas)

A precisão da resposta do detector (repetibilidade) foi verificada injectando 10 amostras da mesma solução de captopril a 60µg/ml num loop de 100 µl (Quadro 2.4). Os parâmetros estatísticos descritivos da amostra encontram-se no Quadro 2.5, confirmando a exactidão do método e a baixa dispersão encontrada.

Quadro 2.4 - Precisão da resposta do detector.

Área	Conc. (µg/ml)
1563941	59.9
1569223	60.1
1565726	60.0
1572429	60.2
1574002	60.3
1568116	60.1
1564678	59.9
1573309	60.3
1572247	60.2
1568928	60.1

(Média = 60,1 µg/ml ; Desvio padrão = 0,1 ; coeficiente de variação = 0,2)

Quadro 2.5 -Parâmetros estatísticos descritivos de 10 amostras da mesma solução de captopril, num loop de 100 µl.

	Área
Média	1569260
Mediana	1569076
Desvio padrão	3667
Desvio padrão relativo	0.2
Variância	13449074
Curtose	-1.5
Amplitude	10061
Valor mínimo	1563941
Valor máximo	1574002
Intervalo de confiança (95%)	2273

2.8 Obtenção dos perfis de dissolução e ajuste aos modelos matemáticos

Os perfis de dissolução foram obtidos utilizando-se o programa Microsoft® Excel. Os valores das áreas dos picos cromatográficos obtidos em cada um dos tempos de ensaio foram introduzidos na folha de cálculo electrónica e processados de acordo com a seguinte equação (considerou-se o efeito da diluição cumulativa resultante da adição do volume de compensação) :

$$Ac_n = Ax_n + 0{,}01 \times (Ac_{n-1})$$

em que Ac_n é a área corrigida, Ax_n é a área do pico cromatográfico correspondente à amostra, Ac_{n-1} é a área corrigida determinada imediatamente antes e n é o número da leitura. O valor 0,01 corresponde à razão entre o volume de amostra recolhido em cada intervalo de tempo (5,0 ml) e o volume total do meio de dissolução (500 ml). Os valores das áreas corrigidas foram transformados em percentagem de captopril dissolvido após comparação com a curva padrão, elaborada antes de cada ensaio, que relaciona a área do pico cromatográfico e a concentração de captopril. Os perfis de dissolução "% captopril dissolvido = f(tempo)" foram então traçados.

O ajuste aos modelos matemáticos dos valores correspondentes à percentagem de captopril dissolvido em função do tempo, foi efectuado através do software DeltaGraph Pro 3.5. Os parâmetros de dissolução $t_{n\%}$ e ED foram calculados através do software Origin.

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

Estudaram-se cinco matrizes diferentes com potencial para prolongar a libertação *in vitro* do captopril nelas incorporadas. Escolheram-se matrizes hidrófilas de três grupos diferentes:

- a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), como derivado da celulose,
- dois tipos de Carbopol, como representantes do grupo dos carbómeros e
- o alginato de sódio.

Como matriz inerte recorreu-se a dois derivados polimetacrílicos (Eudragit) e foi também testada uma matriz lipídica (cera de carnaúba). Estudou-se também a capacidade adesiva e mucoadesiva de alguns polímeros.

Alguns dos estudos realizados encontram-se no quadro 3.1. As fórmulas correspondentes a números que não são citados no decorrer desta tese foram analisadas, mas os resultados obtidos não apresentaram qualquer utilidade prática.

Quadro 3.1 – Estudos realizados com as diferentes matrizes e polímeros.

Estudo realizado	**Formulações utilizadas**	**Sub--capítulo**
Efeito da velocidade de hidratação do HPMC no perfil de dissolução do captopril	VI, VII, VIII	3.1.2
Efeito da viscosidade do HPMC no perfil de dissolução do captopril	I, II, III, IV	3.1.3
Efeito da concentração do HPMC no perfil de dissolução do captopril	II, VI, IX	3.1.4
Efeito do método de fabrico de comprimidos cujo modulador de libertação é o HPMC, no perfil de dissolução do captopril	XIX, XX, XXI	3.1.5
Estudo comparativo dos perfil de dissolução do captopril quando formulado em matrizes de Carbopol 971P e Carbopol 974P	XXVII, XXVIII	3.2.2
Efeito da concentração de Carbopol 971P no perfil de dissolução do captopril	XXVII, XXVIII, XXXIX	3.2.3

Efeito da velocidade de agitação no perfil de dissolução do captopril	XXXIX	3.2.4
Comprimidos matriciais de alginato de sódio	XXIX	3.3
Comprimidos matriciais de Eudragit® S100 contendo captopril	X, XI, XIV, XV	3.4.2
Comprimidos matriciais de Eudragit® NE30D contendo captopril	XXV, XXVI	3.4.3
Efeito do método de fabrico de comprimidos matriciais de cera de carnaúba no perfil de dissolução do captopril	XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII	3.5.2
Estudo da influência da lactose intra e extragranular no perfil de dissolução do captopril	XXXV, XXXV-1, XXXV-2, XXXXV-3, XXXV-4, XXXV-5, XXXV-6	3.5.3
Influência do pH na libertação do captopril	IV, VI, XXXV, XXXIX	3.6
Influência da velocidade de agitação na libertação do captopril	IV, VI, XXXV, XXXIX	3.7
Estudo da adesividade e mucoadesividade de polímeros	Methocel® K4M e K100M, Carbopol 971P e 974P, Sucralfato	3.8
Comprimidos matriciais bicamada e mucoadesivos contendo captopril	XXXV, XXXV-b, XXXV-d, XXXV-f	3.9

3.1 Comprimidos matriciais de hidroxipropilmetilcelulose contendo captopril

3.1.1 Introdução

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero celulósico não iónico (fig 3.1.1) compatível com uma grande variedade de excipientes farmacêuticos (Ebube, N.K. *et al* 1996) e que é utilizado desde 1960 na produção de formas farmacêuticas orais sólidas de libertação modificada. A HPMC é o polímero hidrófilo mais utilizado na preparação de formas orais sólidas de libertação modificada (Siepmann, J. e Peppas, N. A. 2001). A sua grande popularidade deve-se à sua natureza não tóxica, facilidade de compressão, capacidade para incorporar grandes quantidades de fármaco e ser economicamente acessível (Pham, A. T. e Lee, P. I., 1994). É um polímero linear que, após hidratação, forma rapidamente um gele hidrófilo. Em grandes concentrações os polímeros lineares cruzam-se em maior número, resultando numa rede virtual e formando um gele mais coeso. Quando o polímero comprimido entra em contacto com um meio aquoso, as macromoléculas superficiais hidratam-se rapidamente, originando um gele hidrófilo na periferia da matriz (Feely, L.C. e Davis, S.S., 1988; Vázquez, M.J. *et al* 1992; Pham, A. T. e Lee, P. I., 1994; Rajabi-Siahboomi, A.R. e Jordan, M., 2000), sendo aquele o reponsável pelo controle da libertação do fármaco. Assim, a libertação do fármaco é controlada simultaneamente por dois mecanismos:

- a difusão do fármaco em solução através da camada de gele e
- a erosão do gele que vai expondo o fármaco ao meio de dissolução (Feely, L.C. e Davis, S.S., 1988; Vázquez, M.J. *et al* 1992 Rajabi-Siahboomi, A.R. e Jordan, M., 2000).

A difusão é o principal mecanismo de controlo da libertação de fármacos solúveis em água, sendo a erosão o principal mecanismo de controlo da libertação dos fármacos pouco solúveis em água (Rubinstein, F.J.L. *et al* 1987; Sung, K.C. *et al* 1996). Os comprimidos matriciais de HPMC podem ser produzidos por compressão directa, embora a granulação a húmido seja o processo mais utilizado na produção comercial (Xu, G. *et al* 1997). Este polímero encontra-se disponível com características variadas, o que permite a obtenção de perfis de libertação diferentes. No desenvolvimento destas matrizes devem ser considerados diversos factores, como a velocidade de hidratação do polímero, a relação polímero-fármaco, a

solubilidade do fármaco, as interacções entre o fármaco e o polímero, e a sensibilidade do gele para a erosão (Bonferoni, M.C. *et al* 1992). A concentração e a viscosidade do HPMC são utilizadas frequentemente na regulação da libertação da substância activa da matriz (Sung, K.C. *et al* 1996).

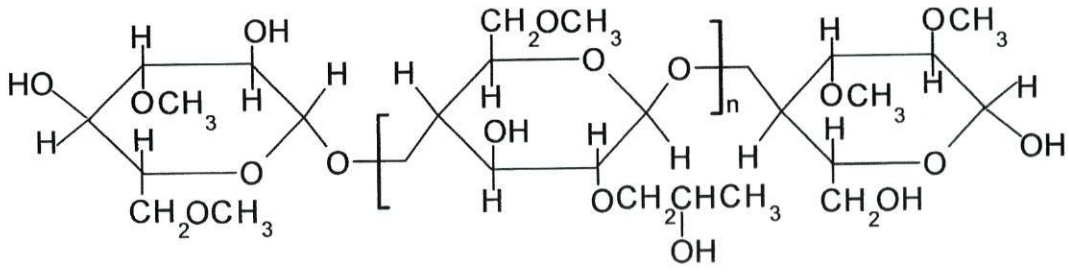


Figura 3.1.1. Fórmula estrutural da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)
(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition)

3.1.2 Estudo da influência da velocidade de hidratação do HPMC no perfil de dissolução do captopril.

3.1.2.1 Introdução

Quando em contacto com a água, a HPMC hidrata-se e forma um gele. Nos comprimidos em que se usa a HPMC como agente modulador da libertação, a formação do gele dificulta a hidratação das camadas mais internas e, por isso, a dissolução do fármaco. Além disso a camada de gele dificulta também a saída do fármaco dissolvido. Existem HPMC com diferentes velocidades de hidratação (Colorcon), o que permite, em princípio, a modulação da libertação dos fármacos incorporados nestas matrizes.

3.1.2.2 Formulação

Foram preparadas três formulações de comprimidos matriciais de captopril com polímeros com diferentes graus de hidratação. Assim, utilizou-se o Methocel K4M, o Methocel E4M e o Methocel F4M. De acordo com o fornecedor, as velocidades de hidratação são diferentes e distribuem-se, por ordem decrescente, do seguinte modo : K4M > E4M > F4M. A viscosidade dos três polímeros é semelhante e de cerca de 4000 cp.

A composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.1.1 - Composição dos comprimidos

	Massa em mg		
Ingrediente	VI	VII	VIII
Captopril	50	50	50
Methocel® K4M	70	--	--
Methocel® E4M	--	70	--
Methocel® F4M	--	--	70
Lactose	19,2	19,2	19,2
Estearato de magnésio	0,8	0,8	0,8

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Os comprimidos foram obtidos por compressão directa em máquina de compressão alternativa Korsh, após mistura dos pós em almofariz de vidro durante 15 minutos.

3.1.2.3 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.1.2.3.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores aos limites tabelados na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.1.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	VI	VII	VIII
Média	139.7	141.6	142.1
Mediana	139.6	142.6	143.6
Desvio padrão (DP)	2.3	3.7	4.7
Desvio padrão relativo (DPR)	2.2	3.6	4.5
Variância	5.2	13.9	21.7
Curtose	-0.6	1.1	-0.4
Assimetria da distribuição	-0.1	-0.2	-0.8
Amplitude	8.0	16.9	16.1
Massa mínima	135.5	133.3	131.8
Massa máxima	143.5	150.2	147.9
Limite mínimo (7,5%)	129.2	130.9	131.4
Limite máximo (7,5%)	150.2	152.2	152.7
Intervalo de confiança (95%)	1.0	1.6	2.0

3.1.2.3.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.1.3 - Dureza (N) dos comprimidos

	VI	VII	VIII
Média	40	35	39
DP	4	2	3

3.1.2.3.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.1.4 - Friabilidade dos comprimidos

	VI	VII	VIII
Friabilidade (%)	0,61	0,65	1,05

3.1.2.4 Resultados

O Quadro 3.1.5 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.1.2. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.1.6. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.1.7.

Quadro 3.1.5 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	VI		VII		VIII	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	8.36	0.03	9.90	0.20	9.91	0.49
30	14.30	0.89	15.50	0.30	15.83	0.18
45	19.03	0.82	21.65	3.97	20.98	0.47
60	23.33	0.96	25.58	0.08	25.68	1.32
120	34.76	0.60	35.70	0.27	41.88	7.32
180	44.68	3.75	44.75	1.10	53.04	4.68
240	53.19	3.27	52.69	0.00	62.38	6.43
300	58.88	2.00	59.82	5.34	66.89	3.79
360	63.56	3.97	64.90	9.93	70.35	2.88
420	67.35	2.40	66.26	1.29	73.06	9.12
480	69.79	3.61	71.18	1.07	75.74	1.99
540			71.64	0.68	77.56	1.54
600			74.07	0.94		

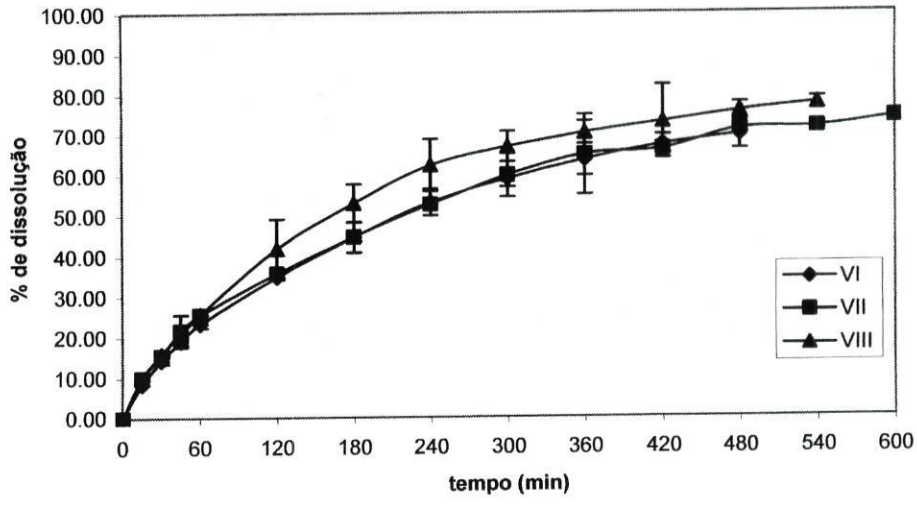


Figura 3.1.2 – Perfis de dissolução do captopril em água (VI – Methocel®K4M ; VII – Methocel®E4M ; VIII – Methocel®F4M)

Quadro 3.1.6 - Parâmetros de libertação

	VI	VII	VIII
$t_{10\%}$	20,9	19,4	19,2
$t_{25\%}$	69,2	59,1	58,7
$t_{50\%}$	218,4	214,1	158,7
Eficácia t_{120}	20,8	22,2	23,6
Eficácia t_{240}	33,5	33,0	38,2
Eficácia t_{480}	47,9	47,8	53,5

Quadro 3.1.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		VI	VII	VIII
Higuchi	K	3,28	3,34	3,77
	R^2	0,996	0,997	0,992
Ordem 0	Q_0	10,5	12,4	8,45
	K	0,17	0,17	0,26
	R^2	0,973	0,972	0,986
Korsemeyer-Peppas	K	1,88	2,45	1,80
	n	0,61	0,56	0,65
	R^2	0,998	0,998	0,998

3.1.2.5 Conclusões

Embora todos os lotes de comprimidos preparados cumpram os requisitos de uniformidade de massa, o lote de comprimidos preparados com Methocel K4M é aquele que apresenta uma maior uniformidade, com uma amplitude inferior em cerca de metade em relação aos outros dois lotes e com um valor de desvio padrão também bastante menor. Se bem que manual, o enchimento da matriz é naquele

caso mais uniforme. Os valores de dureza são semelhantes em todos os lotes, embora o lote VII apresente uma dureza inferior em 12,5 % à dos outros dois lotes. A friabilidade apresentou valores semelhantes nos lotes VI e VII, tendo o lote VIII apresentado um valor bastante superior e no limite do aceitável (FP VII). Poder-se-á afirmar, nestas circunstâncias, que os produtos a comprimir apresentam boas características tecnológicas, em particular o correspondente à fórmula VI.

Pela comparação dos parâmetros de libertação e dos perfis de dissolução, podemos verificar que não existem diferenças significativas entre as formulações que utilizam os polímeros com maior velocidade de hidratação (VI e VII). A formulação VIII, ao utilizar o polímero de mais baixa velocidade de hidratação, permite que a formação da camada de gele seja mais lenta, o que acelera a velocidade de libertação do captopril. Este facto é comprovado pelos valores dos parâmetros de libertação e do perfil de libertação.

Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas para as três formulações ensaiadas são superiores a 0,5 e inferiores a 1, o que sugere que o mecanismo de libertação do captopril da matriz ocorre por difusão e por erosão polimérica, confirmando, para este caso concreto, o que é postulado genericamente por Rajabi-Siahboomi e Jordan (2000) para fármacos muito solúveis e para matrizes deste tipo.

3.1.3 Estudo da influência da viscosidade do HPMC no perfil de dissolução do captopril.

3.1.3.1 Introdução

Uma das variáveis de formulação utilizadas para controlar a libertação dos fármacos incorporados em matrizes de HPMC é a viscosidade do polímero (Salomon,J.-L. *et al* 1979; Ford, J.L. *et al* 1985; Hogan, J.E., 1989;). A erosão da camada de gele que se forma quando a HPMC é colocada em contacto com a água depende da viscosidade do polímero. Um aumento da viscosidade diminui a erosão e permite uma libertação mais lenta do fármaco (Bonferoni, M.C. *et al* 1992). No entanto, para fármacos solúveis e uma vez que a libertação ocorre principalmente devido à difusão do farmaco dissolvido, a viscosidade parece não ser um factor importante na modulação da libertação.

3.1.3.2 Formulação

Foram preparadas quatro formulações de comprimidos matriciais de captopril com polímeros cuja viscosidade era diferente. Assim, utilizou-se o Methocel K100LV, o Methocel K4M, o Methocel K15M e o Methocel K100M. A viscosidade dos polímeros (numa solução a 2% m/m) é, respectivamente 100 cp, 4 000 cp, 15 000 cp e 100 000cp.

A composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.1.8 - Composição dos comprimidos

	Massa em mg			
Ingrediente	I	II	III	IV
Captopril	50	50	50	50
Methocel® K100LV	44	--	--	--
Methocel® K4M	--	44	--	--
Methocel® K15M	--	--	44	--
Methocel® K100M	--	--	--	44
Lactose	15	15	15	15
Estearato de magnésio	0,7	0,7	0,7	0,7

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Os comprimidos foram obtidos por compressão directa em máquina de compressão alternativa Korsh, após mistura dos pós em almofariz de vidro durante 15 minutos.

3.1.3.3 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.1.3.3.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.1.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	I	II	III	IV
Média	107.9	108.8	111.5	115.6
Mediana	109.0	109.3	111.2	117.0
Desvio padrão (DP)	4.0	3.1	3.3	3.2
Desvio padrão relativo (DPR)	3.9	3.0	3.2	3.1
Variância	16.1	9.4	11.0	10.3
Curtose	-1.0	0.4	-0.1	-0.5
Assimetria da distribuição	-0.3	-0.4	0.4	-1.0
Amplitude	13.1	12.8	12.3	10.1
Massa mínima	100.4	101.4	106.0	109.3
Massa Máxima	113.5	114.2	118.3	119.4
Limite mínimo (7,5%)	99.8	100.6	103.1	106.9
Limite máximo (7,5%)	116.0	116.9	119.9	124.2
Intervalo de confiança (95%)	1.8	1.3	1.5	1.4

3.1.3.3.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.1.10 - Dureza (N) dos comprimidos

	I	II	III	IV
Média	35	40	32	39
DP	2	7	5	4

3.1.3.3.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.1.11 - Friabilidade dos comprimidos

	I	II	III	IV
Friabilidade (%)	0,93	0,27	0,22	0,34

3.1.3.4 Resultados

O Quadro 3.1.12 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.1.3. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.1.13. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.1. 14.

Quadro 3.1.12 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	I		II		III		IV	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	17.55	2.31	10.61	0.20	10.60	0.40	11.46	1.40
30	26.88	2.31	17.57	0.03	16.58	0.38	17.17	1.72
45	35.08	3.04	23.36	0.59	21.10	0.92	21.39	1.90
60	40.45	4.24	28.65	1.32	24.47	0.68	24.80	1.59
120	59.08	5.51	45.19	2.40	38.60	2.00	38.05	1.48
180	71.83	5.24	56.52	2.85	48.61	0.76	48.02	2.01
240	78.82	4.02	64.64	6.31	56.50	2.94	55.79	1.93
300	81.53	3.57	68.93	0.85	63.25	1.10	62.65	1.51
360	83.00	2.29	73.92	3.27	67.85	0.40	65.98	1.15
420	83.93	0.81	76.91	4.35	70.36	2.80	68.47	1.98
480			78.72	1.28	73.05	1.75	71.04	1.10
540					73.50	1.77	72.09	1.98
600					75.22	0.56	73.14	1.52

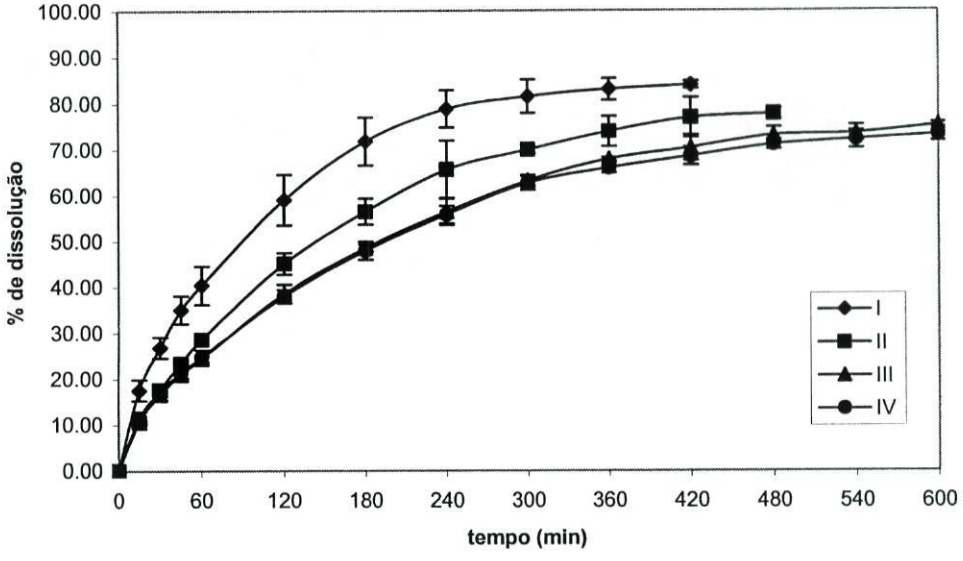


Figura 3.1.3 – Perfis de dissolução do captopril em água (I – Methocel®K100LV ; II – Methocel®K4M ; III – Methocel®K15M ; IV – Methocel®K100M)

Quadro 3.1.13 - Parâmetros de libertação

	I	II	III	IV
$t_{10\%}$	8,0	13,4	13,4	12,9
$t_{25\%}$	27,3	50,7	63,2	63,2
$t_{50\%}$	90,9	146,1	195,2	197.1
Eficácia t_{120}	37,3	26,7	23,3	23,5
Eficácia t_{240}	53,9	41,3	35,7	35,5
Eficácia t_{480}	-	57,2	51,1	50,3
Eficácia t_{600}	-	-	55,7	54,7

Quadro 3.1.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		I	II	III	IV
Higuchi	K	5,22	4,02	3,50	3,50
	R^2	0,998	0,994	0,996	0,997
Ordem 0	Q_0	18,0	11,76	11,0	11.8
	K	0,317	0,238	0,20	0,19
	R^2	0,968	0,969	0,980	0,982
Korsemeyer-Peppas	K	3,96	2,26	2,18	2,41
	n	0,56	0,62	0,60	0,50
	R^2	0,998	0,996	0,999	1,000

3.1.3.5 Conclusões

Os quatro lotes de comprimidos cumprem os requisitos correspondentes à uniformidade de massa. A amplitude é semelhante, indicando um enchimento da matriz da máquina de compressão semelhante. Em relação à dureza, as formulações I e III apresentam valores inferiores aos outros dois lotes. A friabilidade foi inferior a 1,0 % em todos os lotes, embora a formulação I apresente em relação a este parâmetro um valor aceitável, mas nitidamente superior aos restantes lotes.

A comparação dos parâmetros de libertação e dos perfis de libertação mostram um aumento acentuado na libertação do captopril dos comprimidos preparados com o polímero de mais baixa viscosidade em relação àqueles de maior viscosidade. Por outro lado, as curvas de libertação das formulações em que se usam os dois polímeros de mais alta viscosidade são práticamente sobreponíveis, o que leva a pensar que a partir de certo valor de viscosidade, esta variável deixa de interferir na libertação da substância activa. Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Bonferoni *et al* (1992), que utilizou sulfato de salbutamol, e por Sung *et al* (1996), que utilizou mesilato de adinazolam, quando estudaram matrizes de HPMC incorporando fármacos solúveis.

Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas encontrados para as fórmulas I, II e III sugerem um mecanismo de libertação do captopril por difusão e por erosão polimérica. Os comprimidos correspondentes à formulação que utiliza o polímero de mais alta viscosidade apresentam um valor de *n* igual a 0,5, indicando o mecanismo de difusão Fickiana como o responsável pela libertação do fármaco da matriz.

3.1.4 Estudo da influência da concentração de HPMC no perfil de dissolução do captopril.

3.1.4.1 Introdução

A concentração de polímero numa matriz é uma das variáveis capazes de influenciar a libertação do fármaco nela incorporada (Salomon,J.-L. *et al* 1979;Xu, G. e Sunada, H., 1995; Sung, K.C. *et al* 1996)

3.1.4.2 Formulação

Foram preparadas três formulações de comprimidos matriciais utilizando o mesmo polímero, Methocel K4M em concentrações diferentes. As concentrações escolhidas foram 30%, 40% e 50%. A composição qualitativa e quantitativa da formulação preparada encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.1.15 - Composição dos comprimidos

	Massa em mg		
Ingrediente	II	VI	IX
Captopril	50	50	50
Methocel® K4M	44	70	27
Lactose	15	19,2	12,3
Estearato de magnésio	0,7	0,8	0,5

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Os comprimidos foram obtidos por compressão directa em máquina de compressão alternativa Korsh, após mistura dos pós em almofariz de vidro durante 15 minutos.

3.1.4.3 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.1.4.3.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.1.16 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	II	VI	IX
Média	108.8	139.7	86.6
Mediana	109.3	139.6	86.7
Desvio padrão (DP)	3.1	2.3	2.6
Desvio padrão relativo (DPR)	3.0	2.2	2.6
Variância	9.4	5.2	7.0
Curtose	0.4	-0.6	0.3
Assimetria da distribuição	-0.4	-0.1	0.1
Amplitude	12.8	8.0	10.1
Massa mínima	101.4	135.5	81.6
Massa máxima	114.2	143.5	91.7
Limite mínimo (7,5%)	100.6	129.2	80.1
Limite máximo (7,5%)	116.9	150.2	93.0
Intervalo de confiança (95%)	1.3	1.0	1.2

3.1.4.3.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.1.17- Dureza (N) dos comprimidos

	II	VI	IX
Média	40	40	16
DP	7	4	4

3.1.4.3.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.1.18 - Friabilidade dos comprimidos

	II	VI	IX
Friabilidade (%)	0,27	0,61	0,38

3.1.4.4 Resultados

O Quadro 3.1.19 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora podem ser vistos na Figura 3.1.4. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.1.20. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.1. 21.

Quadro 3.1.19 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	II		VI		IX	
Tempo/mi	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	10.61	0.20	8.36	0.03	14.49	0.26
30	17.57	0.03	14.30	0.89	23.11	1.10
45	23.36	0.59	19.03	0.82	31.19	1.48
60	28.65	1.32	23.33	0.96	35.48	0.96
120	45.19	2.40	34.76	0.60	55.55	5.37
180	56.52	2.85	44.68	3.75	64.27	0.40
240	64.64	6.31	53.19	3.27	71.02	1.35
300	68.93	0.85	58.88	2.00	76.28	4.25
360	73.92	3.27	63.56	3.97	76.73	0.70
420	76.91	4.35	67.35	2.40	78.81	0.96
480	78.72	1.28	69.79	3.61		

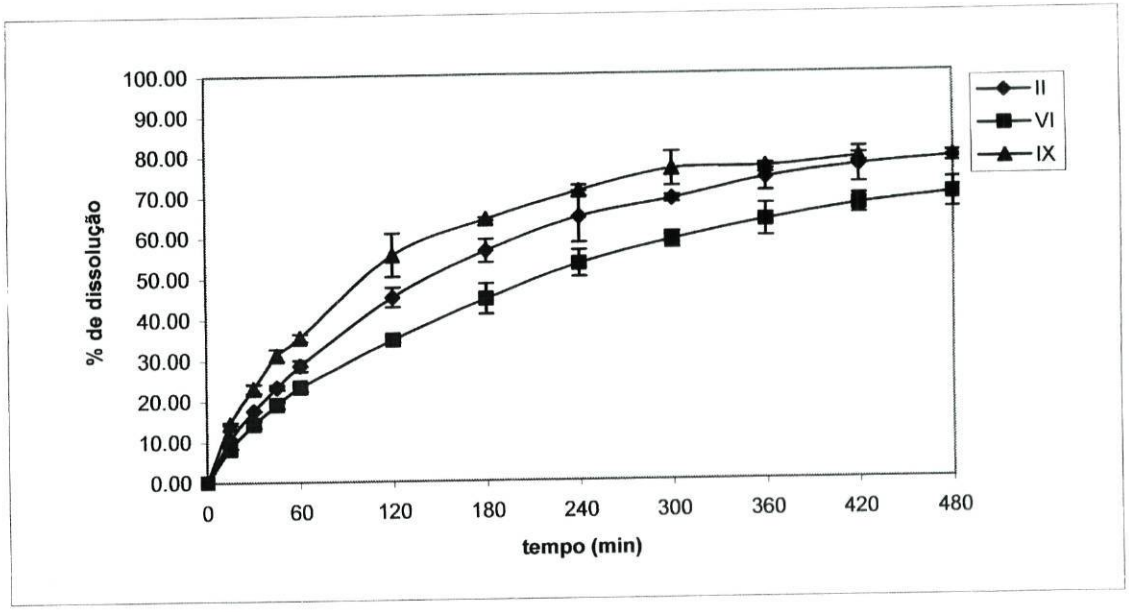


Figura 3.1.4 – Perfis de dissolução do captopril em água (II – Methocel®K4M a 40% ; VI – Methocel®K4M a 50% ; IX – Methocel®K4M a 30%)

Quadro 3.1.20 - Parâmetros de libertação

	II	VI	IX
$t_{10\%}$	13,4	20,9	10,1
$t_{25\%}$	50,7	69,2	34,1
$t_{50\%}$	146,1	218,4	103,5
Eficácia t_{120}	26,7	20,8	33,6
Eficácia t_{240}	41,3	33,5	48,7
Eficácia t_{480}	57,2	47,9	-

Quadro 3.1.21 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		II	VI	IX
Higuchi	K	4,02	3,28	4,75
	R^2	0,994	0,996	0,991
Ordem 0	Q_0	11,76	10,49	15,1
	K	0,238	0,174	0,297
	R^2	0,969	0,973	0,955
Korsemeyer-Peppas	K	2,26	1,89	3,47
	n	0,62	0,61	0,57
	R^2	0,996	0,998	0,991

3.1.4.5 Conclusões

Os lotes correspondentes às formulações II, VI e IX cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A dureza média encontrada para as formulações II e VI foi de 40 N, que era o valor teórico pretendido. A formulação IX apresentou dureza média muito inferior (16N) ao valor teórico pretendido. Esta é a formulação com mais baixa percentagem de excipiente directamente compressível (o Methocel K4M), o que pode explicar a dificuldade de obtenção de comprimidos com a dureza pretendida. Segundo Vázquez, M.J. *et al* 1992 a força de compressão tem pouca influência na libertação dos fármacos das matrizes hidrófilas, uma vez que a porosidade final da matriz hidratada, que influencia a libertação, é independente da porosidade inicial.

A friabilidade obtida em todos os lotes é inferior a 1,0%.

Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas encontrados para todas as formulações ensaiadas sugerem um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão e por erosão polimérica (superior a 0,5 e inferior a 1).

Pela observação dos perfis de dissolução e dos parâmetros de libertação, verifica-se que, para concentrações crescentes de polímero, a libertação de fármaco diminui, o que está de acordo com o descrito na bibliografia (Salomon,J.-L. *et al* 1979). Este facto é particularmente evidente quando se usa uma concentração elevada de polímero (50%). Os resultados obtidos para os $t_{50\%}$ calculados com os comprimidos contendo 30%, 40% e 50% de polímero permitiam pôr a hipótese de ocorrer uma relação linear entre estas duas grandezas ($t_{50\%}$ *vs.* concentração de polímero). Todavia, os resultados não foram satisfatórios, pois o valor de R^2 encontrado foi de 0,9782.

3.1.5 Estudo da influência do método de fabrico de comprimidos cujo modulador de libertação é o HPMC no perfil de dissolução do captopril.

3.1.5.1 Formulação

Foram preparadas três formulações de comprimidos matriciais de captopril cujo modulador era o HPMC K4M (Methocel K4M). A composição qualitativa e quantitativa da formulação preparada encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.1.22 - Composição dos comprimidos

	Massa em mg		
Ingrediente	XIX	XX	XXI
Captopril	30	30	30
Methocel® K4M	40	40	40
Lactose	60	60	60
Estearato de magnésio	6,4	6,4	6,4

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Na fórmula XIX recorre-se à granulação a húmido (utilizando água como líquido de granulação) do Methocel e da lactose sendo o captopril e o lubrificante misturados com os grânulos secos e calibrados (300 µm) durante 10 minutos em almofariz de vidro, antes de se proceder à compressão (extragranular). Na fórmula XX todos os constituintes (excepto o lubrificante) são granulados a húmido (água), i.e., o captopril encontra-se incorporado nos grânulos calibrados (300 µm) antes da compressão (intragranular). A fórmula XXI recorre à compressão directa após mistura de todos os constituintes durante 15 minutos.

3.1.5.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.1.5.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VI (7,5 %).

Quadro 3.1.23 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	XIX	XX	XXI
Média	132.3	136.2	143.4
Mediana	131.7	136.3	143.9
Desvio padrão (DP)	3.6	2.9	2.9
Desvio padrão relativo (DPR)	3.5	2.9	2.8
Variância	12.8	8.7	8.4
Curtose	-0.4	-1.2	-0.3
Assimetria da distribuição	0.5	-0.1	0.3
Amplitude	13.0	8.9	11.5
Massa mínima	126.9	131.6	138.3
Massa máxima	139.9	140.5	149.8
Limite mínimo (7,5%)	122.4	126.0	132.7
Limite máximo (7,5%)	142.2	146.4	154.2
Intervalo de confiança (95%)	1.6	1.3	1.3

3.1.5.2.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.1.24 - Dureza (N) dos comprimidos

	XIX	XX	XXI
Média	37	35	38
DP	3	3	3

3.1.5.2.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.1.25 - Friabilidade dos comprimidos

	XIX	XX	XXI
Friabilidade (%)	0,20	0,70	0,81

3.1.5.3 Resultados

O Quadro 3.1.26 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.1.5. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.1.27. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.1. 28.

Quadro 3.1.26 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	XIX		XX		XXI	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	20,50	0,66	22,31	4,14	17,78	1,29
30	29,97	0,54	33,49	5,76	27,61	0,49
45	37,69	0,11	39,88	6,83	37,86	1,91
60	43,82	0,50	46,33	7,20	43,51	1,33
120	63,92	5,51	62,72	6,50	64,48	2,34
180	75,74	4,52	74,29	5,49	74,86	3,58
240	82,18	4,54	83,09	4,04	85,75	3,54
300	86,21	5,77	89,47	2,89	90,91	6,22
360	88,78	7,1	93,90	1,58	91,98	3,07
420	89,94	5,1	94,77	0,36		
480	91,36	5,98				

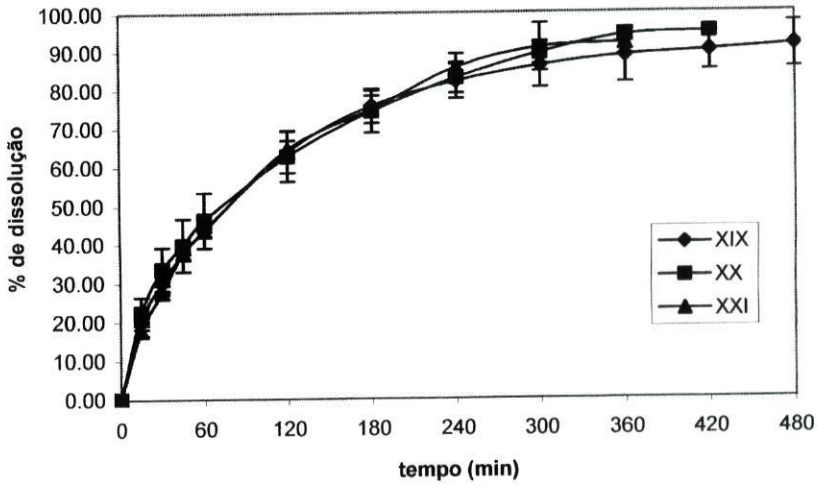


Figura 3.1.5 – Perfis de dissolução do captopril em água (XIX – captopril extragranular ; XX – captopril intragranular ; XXI – compressão directa

Quadro 3.1.27 - Parâmetros de libertação

	XIX	XX	XXI
$t_{10\%}$	7,6	7,3	9,1
$t_{25\%}$	23,3	19,0	27,4
$t_{50\%}$	81,9	75,4	80,4
Eficácia t_{120}	39,9	41,6	39,6
Eficácia t_{240}	56,8	57,4	56,9
Eficácia t_{360}	66,4	67,8	67,6

Quadro 3.1.28 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		XIX	XX	XXI
Higuchi	K	5,69	5,86	5,62
	R^2	0,999	0,996	0,995
Ordem 0	Q_0	17,6	21,3	15,07
	K	0,40	0,36	0,43
	R^2	0,980	0,954	0,970
Korsemeyer-Peppas	K	4,71	6,53	3,73
	n	0,54	0,47	0,60
	R^2	1,000	0,997	0,996

3.1.5.4 Conclusões

Os lotes correspondentes às formulações XIX, XX e XXI cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A formulação XX, que recorre à granulação a húmido da mistura de todos os constituintes, apresentou uma amplitude inferior às restantes formulações, indicando um enchimento mais homogéneo da matriz. A dureza média encontrada para todas as formulações foi semelhante e próxima do valor médio teórico (40 N). A friabilidade obtida em todos os lotes é inferior a 1,0 %.

Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas encontrados para as formulações XIX e XX ($n=0,5$) sugerem um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão Fickiana. A formulação XXI, com um valor de n igual a 0,6, sugere um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão e por erosão polimérica.

Pela observação dos perfis de dissolução e dos parâmetros de libertação, verifica-se que a libertação do captopril das matrizes produzidas não é influenciada

pelos métodos de fabrico utilizados. Esta variável tecnológica (técnica de fabrico) parece não ser relevante no que respeita à libertação do fármaco o que está de acordo com o que é afirmado genericamente Vázquez *et al* (1992) para este tipo de matrizes.

3.2 Comprimidos matriciais de carbopol contendo captopril

3.2.1 Introdução

Os carbómeros são polímeros sintéticos, de elevado peso molecular, do ácido acrílico copolimerizado com 0,75 a 2% m/m de polialquilsacarose (fig.3.2.1) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed.). Encontram-se disponíveis vários tipos ou graus deste polímero, cada um com as suas propriedades e aplicações próprias. Como exemplos de carbómeros referem-se o Carbopol 940, o Carbopol 971P e o 974P (nomes comerciais), sendo estes recomendados para o fabrico de comprimidos de libertação modificada (Goskonda *et al* 1998).

O Carbopol é um polímero não linear reticulado (cross-linked), o que lhe confere grande capacidade para intumescer e formar geles estáveis (Goskonda *et al* 1998). O Carbopol tem características hidrofílas, sendo no entanto praticamente insolúvel em água (Huang, L. e Schwartz, J.B. 1995). Estes polímeros são ideais para preparar comprimidos pelo processo de compressão directa, uma vez que têm boas características de compressão e também boas características de coesão (Khan, G.M. e Jiabi, Z. 1998). Em contacto com a água, o carbopol comporta-se de maneira diferente da maior parte dos polímeros usados como matrizes (tais como a HPMC). Nos polímeros lineares com características hidrófilas, a hidratação daqueles resulta na formação de uma camada de gele exterior que sofre erosão e liberta o fármaco. Este processo de hidratação, formação da camada de gele exterior e erosão ocorre até ao "desaparecimento" completo da matriz. No caso do Carbopol, e após hidratação, forma-se também uma camada de gele exterior mas de características diferentes da dos polímeros lineares. Como o polímero é reticulado, a rede formada pelas moléculas de polímero retém o fármaco no interior do gele. Quando o gele na matriz se encontra completamente hidratado, a pressão osmótica obriga ao desprendimento de pedaços de gele, os quais permanecem intactos, sendo o fármaco difundido através deste a uma velocidade constante (Khan, G.M. e Jiabi, Z. 1998).

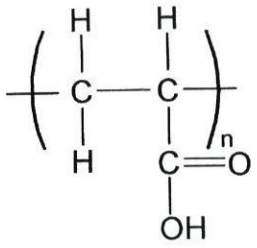


Figura 3.2.1. Fórmula estrutural do carbopol

3.2.2 Estudo comparativo dos perfis de dissolução do captopril formulado em matrizes de Carbopol 971P e Carbopol 974P

3.2.2.1 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas encontra-se descrita no sequinte quadro :

Quadro 3.2.1 - Composição dos comprimidos preparados

	Massa em mg	
Ingrediente	**XXVII**	**XXVIII**
Captopril	30	30
Carbopol 971P	40	--
Carbopol 974P	--	40
Lactose	60	60
Estearato de magnésio	6,4	6,4

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Os comprimidos foram obtidos por compressão directa em máquina de compressão alternativa Korsh, após mistura dos pós em almofariz de vidro durante 15 minutos.

3.2.2.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.2.2.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VI (7,5 %).

Quadro 3.2.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	XXVII	XXVIII
Média	140.1	133.4
Mediana	139.0	133.4
Desvio padrão (DP)	5.7	4.5
Desvio padrão relativo (DPR)	5.5	4.4
Variância	32.1	20.1
Curtose	-0.7	-0.2
Assimetria da distribuição	0.6	0.4
Amplitude	18.0	17.5
Massa mínima	132.7	125.7
Massa máxima	150.7	143.2
Limite mínimo (7,5%)	129.6	123.4
Limite máximo (7,5%)	150.7	143.4
Intervalo de confiança (95%)	2.5	2.0

3.2.2.2.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.2.3 - Dureza média (N) e desvio padrão

	XXVII	XXVIII
Média	40	40
DP	2	2

3.2.2.2.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.2.4 - Friabilidade dos comprimidos

	XXVII	XXVIII
Friabilidade (%)	0,29	0,41

3.2.2.3 Resultados

O Quadro 3.2.5 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.2.2. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.2.6. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.2.7.

Quadro 3.2.5 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	XXVII		XXVIII	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	15,07	2,62	15,03	0,51
30	21,42	2,87	25,20	0,88
45	25,73	3,27	33,38	1,23
60	29,92	3,93	41,28	3,33
120	43,36	4,71	74,86	1,24
180	54,09	4,68	89,54	2,89
240	61,73	8,12	91,84	5,66
300	67,05	4,39		
360	69,71	3,95		
420	72,22	3,54		
480	74,10	1,79		

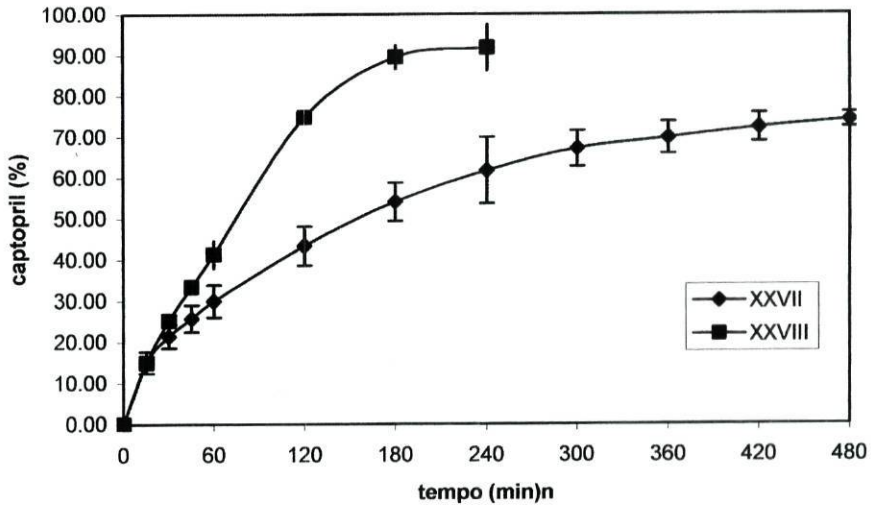


Figura 3.2.2 – Perfis de dissolução do captopril em água (XXVII - Carbopol 971P ; XXVIII - Carbopol 974P)

Quadro 3.2.6 - Parâmetros de libertação

	XXVII	XXVIII
$t_{10\%}$	10,6	9,7
$t_{25\%}$	44,7	28,8
$t_{50\%}$	160	77,6
Eficácia t_{120}	27,4	39,7
Eficácia t_{240}	40,2	62,7

Quadro 3.2.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		XXVII	XXVIII
Higuchi	K	3,94	6,14
	R^2	0,998	0,980
Ordem 0	Q_0	17,3	12,0
	K	0,184	0,460
	R^2	0,967	0,976
Korsemeyer-Peppas	K	3,87	2,29
	n	0,50	0,71
	R^2	0,998	0,990

3.2.2.4 Conclusões

Ambos os lotes cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A grande amplitude observada parece indicar um enchimento não uniforme da matriz da máquina de compressão. A dureza média encontrada para ambas as formulações foi igual ao valor médio teórico (40 N). A friabilidade obtida em todos os lotes é inferior a 1,0 %.

O valor do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas encontrado para a formulação XXVII (*n=0,5*) sugere um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão Fickiana. A formulação XXVIII, com um valor de n igual a 0,7, sugere um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão e por erosão polimérica.

Para a mesma concentração de polímero verifica-se uma grande diferença no perfil de dissolução do captopril nas duas formulações. Uma explicação possível pode residir na diferença de comportamento do polímero quando hidratado. Aquando da hidratação, e como se ilustra na figura 3.2.3, o Carbopol 971P forma

uma estrutura em rede não muito densa, em tudo semelhante a uma rede de pesca (B.F. Goodrich Bulletin, 1994). Como existem menos locais de cruzamento das macromoléculas, o polímero "abre" mais facilmente a baixas concentrações. Consequentemente, os espaços intersticiais entre as partículas de gele são eliminados e não existe diferença significativa entre a micro e macroviscosidade. Esta estrutura homogénea oferece uma resistência significativa à difusão das moléculas do fármaco. Por outro lado, o Carbopol 974P forma uma rede muito mais entrelaçada e o gele tem uma estrutura de novelo, como se observa na figura 3.2.4. Como existem muitos mais locais de ligação entre cadeias, a estrutura não abre tão facilmente e são necessárias maiores concentrações para preencher os espaços entre as partículas de gele.

Segundo a bibliografia (B.F. Goodrich Bulletin, 1994), o Carbopol 971P intumesce a uma maior velocidade e numa maior percentagem que o Carbopol 974P. Este fenómeno pode explicar também a diferença nos perfis de dissolução do captopril, uma vez que, de um modo geral, a uma maior velocidade de intumescimento da matriz corresponde um maior tempo de dissolução do fármaco nela incorporado. Assim, o Carbopol 971P é mais eficiente que o carbopol 974P a baixas concentrações.

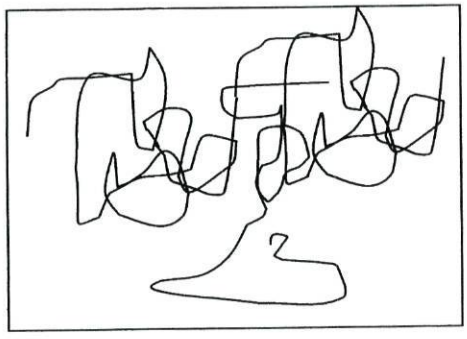


Figura 3.2.3. Estrutura em rede de pesca

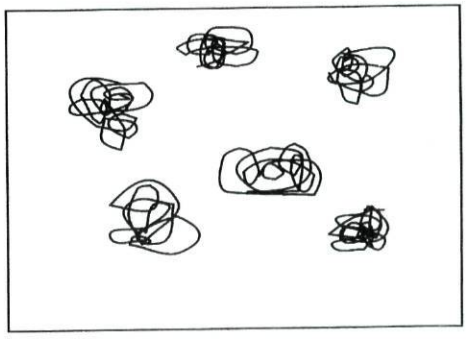


Figura 3.2.4. Estrutura em novelo

3.2.3 Estudo da influência da concentração de Carbopol 971P no perfil de dissolução do captopril

3.2.3.1 Formulação

Foram preparadas três formulações cuja composição qualitativa e quantitativa está indicada no quadro seguinte

Quadro 3.2.8 - Composição dos comprimidos

	Massa em mg		
Ingrediente	**XXVII**	**XXXVIII**	**XXXIX**
Captopril	30	30	30
Carbopol 971P	40	30	50
Lactose	60	60	60
Estearato de magnésio	6,4	6,4	6,4

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

Os comprimidos foram obtidos por compressão directa em máquina de compressão alternativa Korsh, após mistura dos pós em almofariz de vidro durante 15 minutos.

3.2.2.4 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.2.2.4.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VI (7,5 %).

Quadro 3.2.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados

	XXVII	XXXVIII	XXXIX
Média	140.1	129.3	147.2
Mediana	139.0	129.7	147.1
Desvio padrão (DP)	5.7	2.0	3.9
Desvio padrão relativo (DPR)	5.5	2.0	3.8
Variância	32.1	4.2	15.1
Curtose	-0.7	10.3	-0.3
Assimetria da distribuição	0.6	-2.9	0.0
Amplitude	18.0	9.6	15.7
Massa mínima	132.7	121.7	139.5
Massa máxima	150.7	131.3	155.2
Limite mínimo (7,5%)	129.6	119.6	136.2
Limite máximo (7,5%)	150.7	139.0	158.2
Intervalo de confiança (95%)	2.5	0.9	1.7

3.2.2.4.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.2.10 - Dureza média (N) e desvio padrão

	XXVII	XXXVIII	XXXIX
Média	40	40	42
DP	2	2	2

3.2.2.4.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.2.11- Friabilidade dos comprimidos

	XXVII	XXXVIII	XXXIX
Friabilidade (%)	0,29	0,62	0,10

3.2.3.3 Resultados

O Quadro 3.2.12 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.2.5. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.2.13. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.2.14.

Quadro 3.2.12 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	XXVII		XXXVIII		XXXIX	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	15,07	2,62	21,70	2,78	11,70	0,71
30	21,42	2,87	29,70	2,77	16,60	1,25
45	25,73	3,27	36,30	4,12	21,30	1,48
60	29,92	3,93	41,90	4,33	27,00	4,72
120	43,36	4,71	62,40	7,76	40,10	1,52
180	54,09	4,68	72,60	7,63	46,90	1,70
240	61,73	8,12	82,10	6,84	52,80	1,08
300	67,05	4,39	87,30	6,11	56,50	1,82
360	69,71	3,95	89,30	4,35	59,80	1,63
420	72,22	3,54	90,20	2,84	61,60	2,44
480	74,10	1,79	91,10	3,76	63,50	1,80
540					63,50	2,68

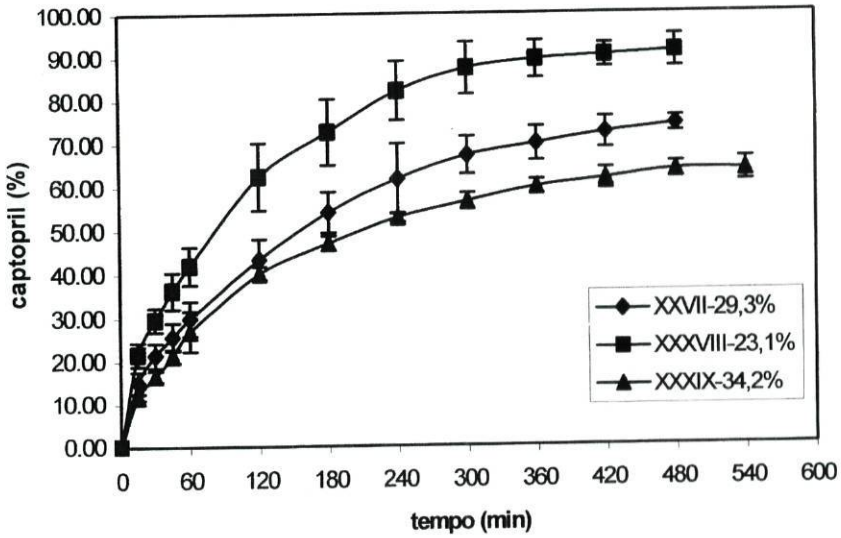


Figura 3.2.5 – Perfis de dissolução do captopril em água (XXVII - Carbopol 971P a 29,3% ; XXXVIII - Carbopol 971P a 23,1% ; XXXIX – Carbopol 971P a 34,2%)

Quadro 3.2.13 - Parâmetros de libertação

	XXVII	XXXVIII	XXXIX
$t_{10\%}$	10,6	6,4	14,2
$t_{25\%}$	44,7	23,3	55,1
$t_{50\%}$	160	82,4	225,6
Eficácia t_{120}	27,4	39,8	24,4
Eficácia t_{240}	40,2	56,3	34,7
Eficácia t_{480}	54,5	72,2	46,5

Quadro 3.2.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		XXVII	XXXVIII	XXXIX
Higuchi	K	3,94	5,49	3,35
	R^2	0,998	0,996	0,985
Ordem 0	Q_0	17,3	21,1	17,8
	K	0,18	0,31	0,12
	R^2	0,967	0,970	0,910
Korsemeyer-Peppas	K	3,87	5,48	3,65
	n	0,50	0,50	0,48
	R^2	0,998	0,996	0,987

3.2.3.4 Conclusões

Todos os lotes cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A dureza média encontrada para todas as formulações foi semelhante e muito próxima do valor médio teórico (40 N). A friabilidade obtida em todos os lotes é inferior a 1,0 %.

O valor do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas encontrado para todas as formulação (*n=0,5*) sugere um mecanismo de libertação do captopril da matriz por difusão Fickiana.

Pela análise dos perfis de dissolução pode concluir-se existir relação directa entre a percentagem de polímero presente no comprimido e o tempo de libertação, ou a quantidade libertada do captopril. Assim, o t50% para a fórmula XXXVIII é de cerca de 90 minutos, para a fórmula XXVII de cerca de 160 minutos e para a fórmula com maior concentração em polímero é de cerca de 220 minutos.

3.2.4 Estudo da influência da velocidade de agitação no perfil de dissolução do captopril

Utilizando-se o aparelho de dissolução descrito na FP VII e usando o mesmo protocolo experimental, estudou-se a influência da velocidade de agitação das pás, durante o ensaio de dissolução, no perfil de libertação do captopril. Foram utilizados comprimidos da formulação XXXIX para realizar este estudo. O doseamento do captopril dissolvido foi realizado por HPLC e já foi descrito anteriormente. A fig. 3.2.6 mostra os resultados obtido.

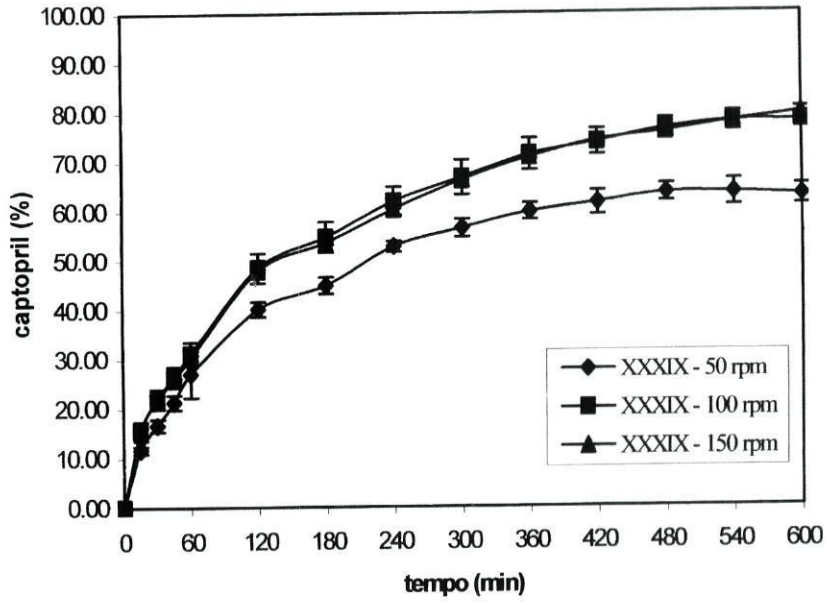


Figura 3.2.6. Influência da velocidade de agitação no perfil de dissolução do captopril
(XXXIX – Carbopol 971P a 34,2%)

O quadro 3.2.15 mostra os valores de t10%, t25% e t50% para cada uma das velocidades de agitação estudadas, sendo a fig. 3.2.7 a visualização gráfica

desses valores. Pela análise dos gráficos podemos concluir que a velocidade de agitação influencia a libertação do captopril. Podemos também concluir que, a partir de determinado valor de velocidade de agitação (100 rpm), este factor deixa de ter importância no perfil de libertação. Assim, para manter as condições "sink" durante o ensaio de dissolução e para que se possa avaliar o perfil de dissolução, a velocidade de agitação é um parâmetro a considerar e a estudar.

Quadro 3.2.15 - Parâmetros de libertação

	50 r.p.m.	100 r.p.m.	150 r.p.m.
$t_{10\%}$	14,2	9,6	10,7
$t_{25\%}$	55,1	41,0	41,3
$t_{50\%}$	225,6	146,5	134,9

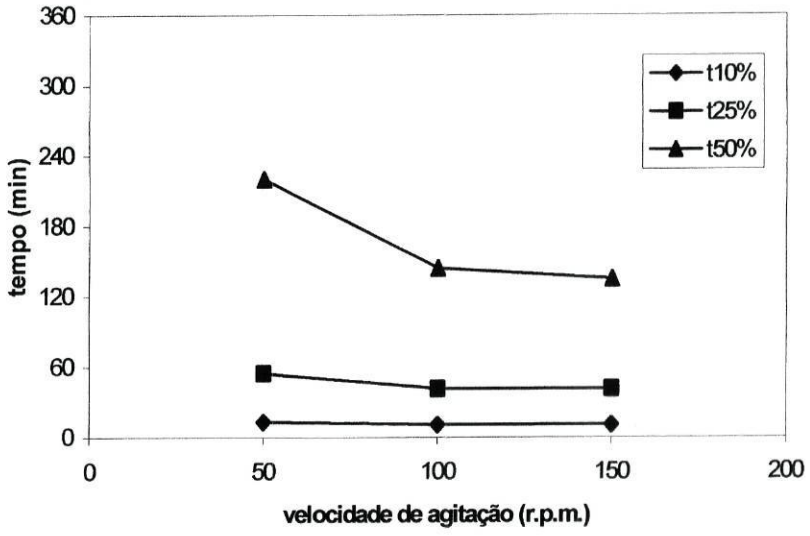


Figura 3.2.7. Influência da velocidade de agitação na libertação do captopril

3.3 Comprimidos matriciais de alginato de sódio contendo captopril

3.3.1 Introdução

O alginato de sódio é constituido principalmente pelo sal sódico do ácido algínico, polímero hidrófilo natural proveniente de algas marinhas (fig. 3.3.1) e que é uma mistura de ácidos poliurónicos compostos por resíduos de ácido D-manurónico e de ácido L-gulurónico (FP VII; Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd ed). Este polímero forma soluções viscosas e geles em contacto com a água, sendo esta propriedade utilizada pela indústria farmacêutica na produção de matrizes hidrófilicas para a libertação controlada de formas sólidas (Handbook of Pharmaceutical Excipients 3rd ed; Hodson, A.C. *et al* 1995; Murata, Y. *et al* 1999).

A libertação de fármacos a partir de matrizes hidrófilas é controlada pela formação, após a sua ingestão, de uma camada viscosa hidratada na periferia do comprimido. Esta superfície viscosa actua como uma barreira à libertação do fármaco, opondo resistência à penetração da água e também ao movimento do soluto para o exterior do comprimido (Huber, H.E. *et al* 1966; Bamba, M. *et al* 1979). Os fármacos solúveis são libertados principalmente por um mecanismo de difusão das moléculas através do gele, enquanto as moléculas pouco solúveis são libertadas principalmente devido à erosão da matriz. A contribuição de cada mecanismo para o processo final de libertação do fármaco da matriz é influenciado pela solubilidade do fármaco e pelas propriedades físicas e mecânicas do gele formado à volta do comprimido (Hodson, A.C. *et al* 1995).

O pka do ácido algínico varia entre 3,4 e 4,4, dependendo do tipo de alginato e da natureza dos sais presentes na mistura. Assim, variações de pH entre 3 e 4 influenciam a hidratação do polímero e sua reologia devido à rápida conversão dos aniões carboxilato em grupos carboxílicos livres, à medida que a concentração em hidrogeniões aumenta. A pH neutro, o alginato de sódio é solúvel e hidrata-se para formar uma solução viscosa, mas a a pH inferior a 3 forma-se ácido algínico, que é insolúvel em água mas com capacidade de intumescimento. Desta forma, a variação do pH pode alterar as propriedades da camada hidratada superficial, alterando também a capacidade do alginato de sódio para funcionar como uma matriz de libertação prolongada (Hodson, A.C. *et al* 1995).

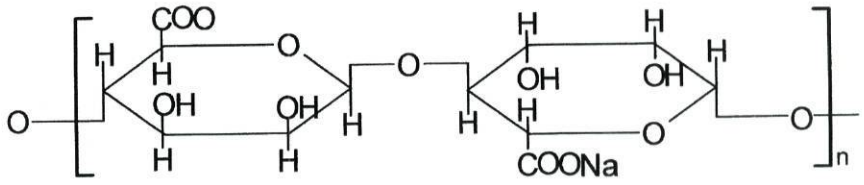


Figura 3.3.1. Fórmula estrutural do alginato de sódio

3.3.2 Formulação

Utilizando-se a mesma fórmula base (XXIX), cuja composição qualitativa e quantitativa se encontra no quadro 3.3.1, foram preparados comprimidos por dois processos diferentes.

Quadro 3.3.1 - Composição dos comprimidos preparados

	Massa em mg
Ingrediente	**XXIX**
Captopril	30
Alginato de sódio	40
Lactose	60
Estearato de magnésio	6,4

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

No método de compressão directa (CD) os pós, depois de misturados em almofariz de vidro durante 15 minutos, foram comprimidos em máquina de compressão alternativa Korsh utilizando-se um único punção liso com 8 mm de diâmetro. No método de dupla compressão (DC), ou granulação a seco, a preparação dos comprimidos consistiu na trituração de comprimidos obtidos por compressão directa que continham apenas parte do lubrificante; calibração do granulado obtido por tamis de 300 µm de abertura de malha; mistura em almofariz de vidro durante 10 minutos do granulado calibrado com o restante lubrificante; compressão da mistura em máquina de compressão alternativa Korsh utilizando um único punção plano com 8 mm de diâmetro.

Os comprimidos obtidos apresentavam cor branca e superfícies lisas e bem definidas.

3.3.3 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.3.3.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.3.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados.

	XXIX (CD)	XXIX (DC)
Média	154.3	162.5
Mediana	153.2	161.5
Desvio padrão (DP)	4.7	4.6
Desvio padrão relativo (DPR)	4.6	4.5
Variância	22.4	21.3
Curtose	-1.2	1.4
Assimetria da distribuição	0.3	1.2
Amplitude	15.2	18.5
Massa mínima	146.7	156.0
Massa máxima	161.9	174.5
Limite mínimo (7,5%)	142.7	150.3
Limite máximo (7,5%)	165.9	174.6
Intervalo de confiança (95%)	2.1	2.0

3.3.3.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.3.3 - Dureza média (N) e desvio padrão.

	XXIX (CD)	XXIX (DC)
Média	21	41
DP	2	2

3.3.3.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

A formulação obtida por compressão directa apresentou um valor de friabilidade superior a 1%.

Quadro 3.3.4 - Friabilidade dos comprimidos.

	XXIX (CD)	XXIX (DC)
Friabilidade (%)	2,70	0,99

3.3.4 Resultados

O Quadro 3.3.5 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.3.2. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.3.6. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.3.7.

Quadro 3.3.5 - Captopril dissolvido (%).

Fórmula	XXIX (CD)		XXIX (DC)	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	15,72	0,74	12,96	0,67
30	25,99	0,76	23,24	1,22
45	36,09	0,76	30,80	1,24
60	45,28	4,05	38,61	2,25
120	80,64	1,14	64,85	1,47
180	102,01	1,96	83,45	1,60
240	104,66	3,64	92,10	3,77
300	-	-	92,56	2,76

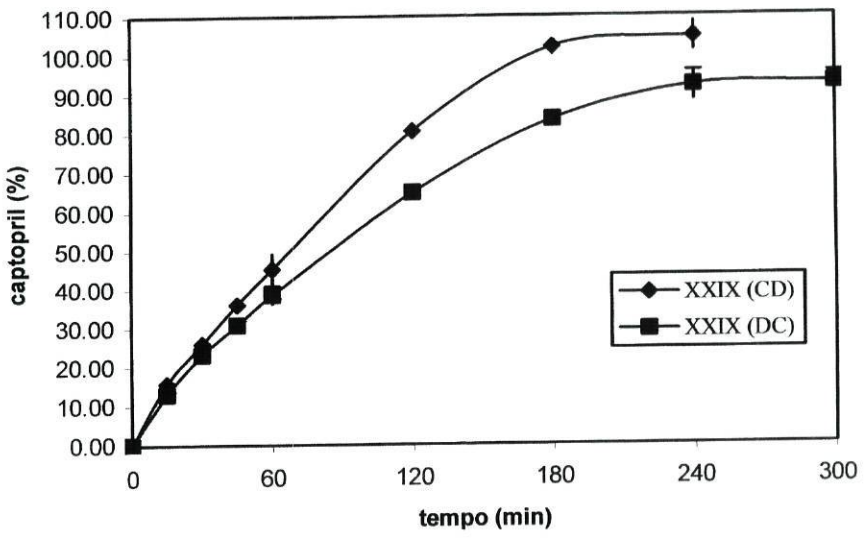


Figura 3.3.2 - Influência do método de fabrico dos comprimidos no perfil de dissolução do captopril (XXIX – Alginato de sódio)

Quadro 3.3.6 - Comparação dos parâmetros de libertação

	XXIX (CD)	XXIX (DC)
$t_{10\%}$	7,2	10,9
$t_{25\%}$	28,2	33,6
$t_{50\%}$	70,3	86,4
$t_{80\%}$	119,1	169,3
Eficácia t_{120}	44,0	36,7
Eficácia t_{240}	70,7	58.8

Quadro 3.3.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação.

		XXIX (CD)	XXIX(DC)
Higuchi	K	6,21	5,58
	R^2	0,974	0,987
Ordem 0	Q_0	7,60	10,7
	K	0,614	0,422
	R^2	0,999	0,987
Korsemeyer-Peppas	K	1,65	2,01
	n	0,81	0,72
	R^2	0,999	0,998

3.3.5 Conclusões

Todos os lotes de comprimidos preparados cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A amplitude observada parece indicar um enchimento não uniforme da matriz. Os valores de dureza encontrados revelam um valor semelhante ao valor teórico (40 N) para a formulação que utiliza a dupla compressão como processo de fabrico e um valor muito inferior para a formulação que utiliza a compressão directa. A friabilidade encontrada para a formulação que utiliza a dupla compressão está no limite admissível. A formulação preparada por compressão directa apresenta um valor de friabilidade muito superior ao estipulado.

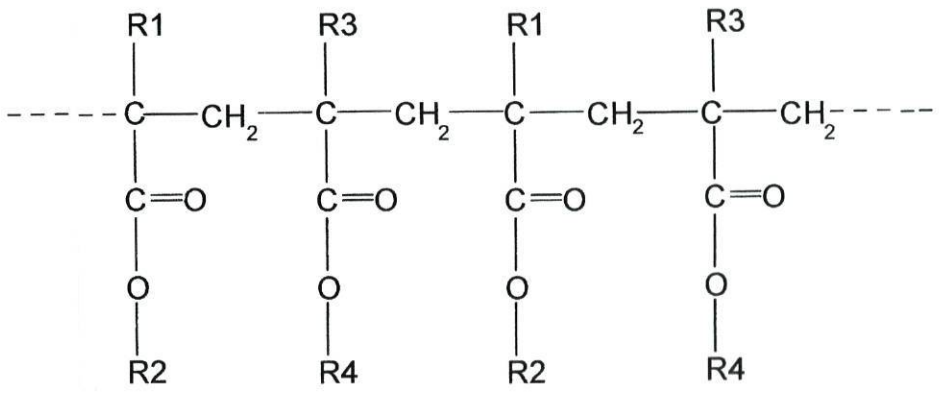
Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas para as formulações ensaiadas são superiores a 0,5 e inferiores a 1, o que sugere que o mecanismo de libertação do captopril da matriz ocorre por difusão e por erosão polimérica.

Pela análise das curvas de dissolução e dos parâmetros de libertação relativos às formulações ensaiadas, podemos concluir que a dupla compressão é um bom método de fabrico quando se pretende prolongar a libertação do captopril. Os comprimidos obtidos por compressão directa libertam o captopril mais rapidamente e o valor máximo de libertação é superior ao valor obtido com os comprimidos obtidos por dupla compressão. Verifica-se também que, comparativamente com outros polímeros ensaiados, o alginato de sódio possui uma baixa capacidade de "retenção" do captopril na matriz. Tal facto poderá dever- -se à utilização da água como líquido de dissolução. A utilização de um meio de dissolução com um pH próximo da neutralidade - água bidestilada - promove uma rápida erosão das matrizes (Hodsdon, A.C. *et al* 1995), verificada macroscopicamente durante o ensaio de dissolução, e consequentemente uma rápida libertação do captopril.

3.4 Comprimidos matriciais de Eudragit® contendo captopril

3.4.1 Introdução

Os polimetacrilatos (fig 3.4.1) são polímeros catiónicos e aniónicos sintéticos de dimetilaminoetilmetacrilatos, ácido metacrlico e ésteres do ácido metacrílico em várias proporções (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed.) Os polimetacrilatos são usados no revestimento por película e como matrizes (do tipo inerte) de formas sólidas.



Tipo S : R_1, R_3 = CH_3
R_2 = H
R_4 = CH_3

Tipo E30D : R1, R_3 = H, CH_3
R2, R_4 = CH_3, C_2H_5

Figura 3.4.1. Fórmula estrutural geral dos polimetacrilatos

3.4.2 Eudragit® S100

O Eudragitr® S100 é um copolímero aniónico do acido metacrílico e do metacrilato com cerca de 30% de grupos carboxílicos livres. Apresenta-se como um pó directamente compressível, podendo ser usado no fabrico de comprimidos matriciais. O Eudragit® S100 é solúvel apenas a pH superior a 7, i.e., na parte inferior do intestino, actuando assim como uma matriz insolúvel no estômago e na porção inicial do intestino. A libertação do fármaco é, por isso, independente do pH aí encontrado (Boletim Rohm Pharma).

3.4.2.1 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa dos comprimidos preparados está indicada no quadro seguinte :

Quadro 3.4.1 - Composição dos comprimidos preparados.

	Massa em mg			
Ingrediente	X	XI	XIV	XV
Captopril	50	50	50	50
Eudragit S100	44	44	60	60
Lactose	15	15	15	15
Estearato de magnésio	0,7	0,7	0,7	0,7

(Os pós foram previamente tamisados por tamis nº 250)

As formulações X e XIV foram obtidas por compressão directa e as formulações XI e XV foram obtidas por dupla compressão. No método de compressão directa (CD) os pós, depois de misturados em almofariz de vidro durante 15 minutos, foram comprimidos em máquina de compressão alternativa Korsh utilizando-se um único punção liso com 8 mm de diâmetro. No método de dupla compressão (DC), ou granulação a seco, a preparação dos comprimidos consistiu na trituração de comprimidos obtidos por compressão directa que continham apenas parte do lubrificante; calibração do granulado obtido por tamis de

300 µm de abertura de malha; mistura em almofariz de vidro durante 10 minutos do granulado calibrado com o restante lubrificante; compressão da mistura em máquina de compressão alternativa Korsh, utilizando-se um único punção plano com 8 mm de diâmetro.

Os comprimidos obtidos apresentavam-se com cor branca e superfícies lisas e bem definidas.

3.4.2.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.4.2.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VI (7,5 %).

Quadro 3.4.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos preparados

	X	XI	XIV	XV
Média	110.8	142.0	108.9	129.5
Mediana	110.6	141.0	108.7	129.6
Desvio padrão (DP)	3.2	3.8	3.1	2.2
Desvio padrão relativo (DPR)	3.1	3.7	3.0	2.1
Variância	10.0	14.3	9.4	4.7
Curtose	0.1	-1.0	1.3	-0.7
Assimetria da distribuição	0.0	0.6	-0.4	-0.1
Amplitude	12.3	12.1	13.7	8.0
Massa mínima	104.3	137.4	101.2	125.4
Massa máxima	116.6	149.5	114.9	133.4
Limite mínimo (7,5%)	102.5	131.3	100.8	119.8
Limite máximo (7,5%)	119.1	152.6	117.1	139.3
Intervalo de confiança (95%)	1.4	1.7	1.3	1.0

3.4.2.2.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.4.3 - Dureza (N) dos comprimidos

	X	XI	XIV	XV
Média	34	63	35	62
DP	1	3	2	3

3.4.2.2.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.4.4 - Friabilidade dos comprimidos

	X	XI	XIV	XV
Friabilidade (%)	0,86	0,61	0,97	0,64

3.4.2.3 Resultados

O Quadro 3.4.5 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.4.2. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.4.6. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.4.7.

Quadro 3.4.5 - Captopril dissolvido (%)

Fórmula	X		XI		XIV		XV	
Tempo/mi	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0.00	0,00	0.00	0,00	0.00	0,00	0.00	0,00
15	29.45	1,15	24.48	0,99	30.25	1,19	26.44	1,04
30	43.34	1,93	39.23	1,38	56.73	1,82	40.79	1,60
45	55.12	1,75	51.70	4,51	87.72	7,07	52.19	2,74
60	63.72	2,86	62.84	3,90	95.79	5,18	63.46	6,52
120	74.74	0,94	82.21	0,75	101.1	3,16	85.08	3,33
180	75.33	3,23	89.13	1,19			87.71	1,83
240	76.14	1,05	91.36	3,74			89.29	2,55
300			92.48	6,18			92.41	2,08

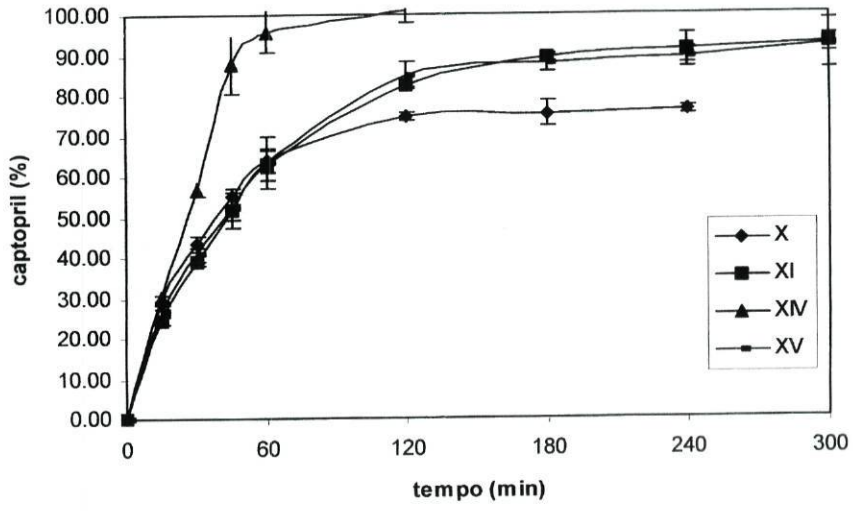


Figura 3.4.2 - Influência do método de fabrico dos comprimidos no perfil de dissolução do captopril
(X – Eudragit S100 a 40%, compressão directa ; XI – Eudragit S100 a 40%, dupla compressão ; XIV – Eudragit S100 a 48%, compressão directa ; XV – Eudragit S100 a 48%, dupla compressão)

Quadro 3.4.6 - Parâmetros de libertação

	X	XI	XIV	XV
$t_{10\%}$	5,2	6,5	5,2	5,6
$t_{25\%}$	12,8	15,8	12,5	14,6
$t_{50\%}$	36,6	43,1	26,0	42,2
$t_{80\%}$	-	113,8	41,2	105,7
Eficácia t_{120}	54,6	54,6	77,1	56,0
Eficácia t_{240}	65,0	71,3	-	71,7

Quadro 3.4.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		X	XI	XIV	XV
Higuchi	K	8,1	7,62	-	7,78
	R^2	0,999	0,996	-	0,996
Ordem 0	Q_0	19,26	12,7	-	15,1
	K	0,76	0,85	-	0,82
	R^2	0,989	0,996	-	0,996
Korsemeyer-Peppas	K	5,52	3,88	-	4,74
	n	0,56	0,68	-	0,63
	R^2	0,999	1,000	-	0,999

3.4.2.4 Conclusões

Todos os lotes de comprimidos preparados cumprem os requisitos de uniformidade de massa. Os valores de dureza obtidos são semelhantes para os comprimidos preparados pela mesma técnica de fabrico. Os comprimidos preparados por dupla compressão apresentam uma dureza muito superior à dos preparados por compressão directa. A friabilidade obtida em todos os lotes foi

inferior a 1,0 % sendo os valores mais baixos obtidos para os comprimidos que apresentaram maior dureza.

Uma vez que os comprimidos obtidos por dupla compressão apresentam uma dureza significativamente superior à dos comprimidos obtidos por compressão directa, os primeiros devem também apresentar uma porosidade inferior aos segundos. Assim, a difusão do captopril para o exterior da matriz é dificultada e o tempo necessário para a libertação do fármaco aumentado. A análise dos perfis de dissolução e dos parâmetros de libertação parece comprovar o exposto acima.

O aumento de concentração de polímero parece não afectar positivamente os tempos de libertação, o que se verifica comparando os perfis de dissolução e os parâmetros de libertação das formulações XI e XV. Estas duas formulações, preparadas pela mesma técnica de fabrico e originando comprimidos com dureza semelhante, apresentam perfis de dissolução semelhantes, embora a formulação XV tenha na sua constituição uma maior percentagem de polímero.

3.4.3 Eudragit® NE30D

O Eudragit® NE30D é uma dispersão aquosa de um copolímero neutro tendo como base o etilacrilato e o metilmetacrilato. Corresponde à dispersão de poliacrilato a 30% descrito na Ph.Eur. e é um liquido branco de baixa viscosidade contento 30% de sólidos. É utilizado como revestimento de formas farmacêuticas sólidas e como liquido de granulação no fabrico de grânulos e comprimidos. O Eudragit® NE30D é insolúvel a qualquer pH, intumescendo em contacto com a água. Quando compactado, forma uma estrutura matricial capaz de promover uma libertação modificada do fármaco incorporado (Boletim Rohm Pharma; Gopferich, A. e Lee, G. 1992).

3.4.3.1 Formulação

Foram preparadas duas formulações cuja composição qualitativa e quantitativa está indicada no quadro seguinte :

Quadro 3.4.8 - Composição dos comprimidos preparados.

	Peso em mg	
Ingrediente	**XXV**	**XXVI**
Captopril	30	30
Eudragit NE30D	40	40
Lactose	60	60
Estearato de magnésio	6,4	6,4

Os comprimidos da formulação XXV e XXVI foram obtidos pelo método de granulação a húmido, em que a única diferença está na localização do captopril: extragranular na formulação XXV e intragranular na formulação XXVI.

Na formulação XXV a lactose foi granulada usando como aglutinante a dispersão aquosa de Eudragit NE30D. Depois de seco, em estufa de leito fluido o granulado foi triturado e calibrado (por tamis de 300 µm). Procedeu-se em seguida à

mistura do granulado com o lubrificante e com o captopril (fármaco extragranular) em almofariz de vidro durante 10 minutos. A compressão foi realizada em máquina alternativa Korsh. Os comprimidos da formulação XXVI foram obtidos por granulação da mistura de lactose e captopril (fármaco intragranular) com o Eudragit NE30D, seguida de secagem em estufa de leito fluido. Depois de secos, os grânulos (que incluem já o fármaco) foram calibrados (por tamis de 300 µm) e misturados com o lubrificante em almofariz de vidro durante 10 minutos. A compressão foi realizada em máquina alternativa Korsh.

3.4.3.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.4.3.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VI (7,5 %).

Quadro 3.4.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	XXV	XXVI
Média	152.9	131.8
Mediana	152.7	132.1
Desvio padrão (DP)	4.9	2.5
Desvio padrão relativo (DPR)	4.7	2.5
Variância	23.6	6.5
Curtose	-1.0	7.0
Assimetria da distribuição	0.4	-2.2
Amplitude	16.2	11.5
Massa mínima	146.2	123.0
Massa máxima	162.4	134.5
Limite mínimo (7,5%)	141.4	121.9
Limite máximo (7,5%)	164.3	141.6
Intervalo de confiança (95%)	2.1	1.1

3.4.2.3.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.4.10. Dureza (N) dos comprimidos

	XXV	XXVI
Média	42	41
DP	2	2

3.4.2.3.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.4.11. Friabilidade dos comprimidos

	XXV	XXVI
Friabilidade (%)	0,19	0,13

3.4.3.3 Resultados

O Quadro 3.4.12 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.4.3. Os parâmetros de libertação são mostrados no Quadro 3.4.13. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.4.14.

Quadro 3.4.12 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	XXV		XXVI	
Tempo/mi	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	30,33	3,21	32,09	1,53
30	43,66	3,61	46,51	1,34
45	55,45	2,22	57,62	1,45
60	67,19	1,93	67,86	1,45
120	91,61	5,28	87,12	3,10
180	95,67	8,14	88,22	2,98
240	97,51	8,17		

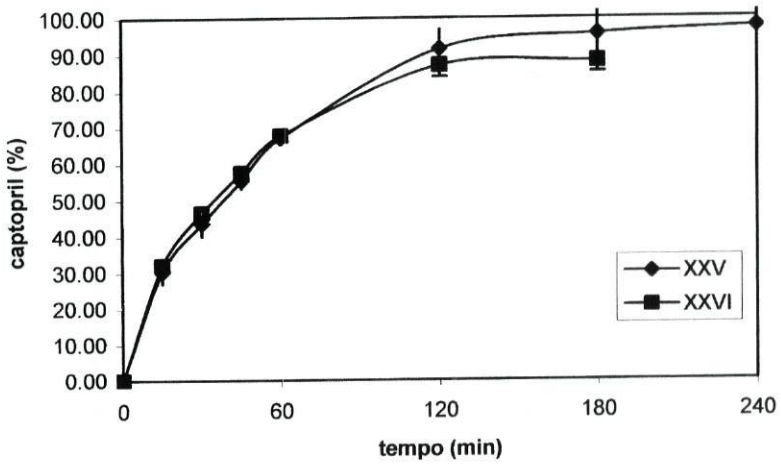


Figura 3.4.3 – Perfis de dissolução do captopril em água (XXV – Eudragit NE30D, captopril extragranular ; XXVI - Eudragit NE30D, captopril intragranular)

Quadro 3.4.13 - Parâmetros de libertação

	XXV	XXVI
$t_{10\%}$	4,8	4,8
$t_{25\%}$	12,5	11,7
$t_{50\%}$	37,8	34,8
$t_{80\%}$	91,9	98,0
Eficácia t_{120}	60,1	60,0
Eficácia t_{240}	77,6	-

Quadro 3.4.14 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		XXV	XXVI
Higuchi	K	8,32	8,61
	R^2	0,994	0,999
Ordem 0	Q_0	18,56	21,41
	K	0,82	0,79
	R^2	0,999	0,993
Korsemeyer-Peppas	K	6,06	7,40
	n	0,58	0,54
	R^2	0,997	1,000

3.4.3.4 Conclusões

Ambos os lotes de comprimidos apresentam uniformidade de massa. A dureza obtida está próxima do valor teórico pretendido e a friabilidade é inferior a 1,0% em ambos os casos.

Os perfis de libertação obtidos são semelhantes e as matrizes obtidas têm um comportamento semelhante na libertação do captopril, parecendo indicar que a localização do captopril na matriz não tem influência na sua libertação. Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas para as duas formulações ensaiadas sugerem que o mecanismo de libertação do captopril da matriz ocorre por difusão.

3.5 Comprimidos matriciais de cera de carnaúba contendo captopril

3.5.1 Introdução

A cera de carnaúba é uma cera de origem vegetal obtida a partir das folhas da *Copernicia cerifera Mart.*. Apresenta-se no estado sólido à temperatura ambiente, na forma de massas soltas de cor acastanhada, com cheiro característico. O ponto de fusão varia entre 78ºC - 85ºC (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed.). A cera de carnaúba pode ser utilizada na preparação de comprimidos matriciais lipídicos de libertação modificada (Doelker, E e Buri, P 1981), só ou misturada com polímeros (Miyagawa, Y. *et al* 1996). Após a libertação do fármaco e dos ingredientes solúveis, a matriz torna-se porosa, não ocorrendo desintegração (Ishino, R. e Sunada, H. 1993). Esta estrutura porosa é a responsável pelo controlo da libertação/dissolução do fármaco (Kato, Y. *et al* 1994)

3.5.2 Estudo da influência do método de fabrico no perfil de dissolução do captopril

A libertação/dissolução de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida depende não só da formulação mas também do método de fabrico (Foster, T.P. e Parrott, E.L. 1990).

Este estudo pretende verificar se o método de fabrico de matrizes lípidicas de cera de carnaúba influencia a libertação do captopril nelas incorporadas.

3.5.2.1 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.5.1 - Composição dos comprimidos preparados.

	Massa em mg			
Ingrediente	**XXXIV**	**XXXV**	**XXXVI**	**XXXVII**
Captopril	30	30	30	30
Cera de carnaúba	106,5	106,5	70	70
Lactose	--	--	30	30

Os comprimidos referentes às formulações XXXV e XXXVII foram obtidos por fusão da cera em cápsula de porcelana num banho de água a 90 ºC e incorporação dos pós na cera fundida. A massa sólida obtida foi deixada arrefecer a 4 ºC durante 24 horas, após o que se procedeu à trituração da mistura solidificada e à calibração (por tamis de 300 µm). A compressão realizou-se em máquina de compressão alternativa Korsh.

Os comprimidos correspondentes às formulações XXXIV e XXXVI foram obtidos por compressão directa dos pós, previamente misturados em almofariz de vidro durante 15 minutos, em máquina alternativa Korsh.

3.5.2.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.5.2.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.5.2 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos

	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
Média	140.5	135.1	130.2	129.2
Mediana	141.1	135.0	130.0	129.0
Desvio padrão (DP)	2.8	4.6	3.5	1.6
Desvio padrão relativo (DPR)	2.8	4.5	3.4	1.6
Variância	8.0	20.9	12.3	2.6
Curtose	0.6	0.0	-0.5	-0.5
Assimetria da distribuição	-0.7	0.5	0.3	0.1
Amplitude	11.8	17.4	12.9	6.1
Massa mínima	133.6	127.4	123.9	126.2
Massa máxima	145.4	144.8	136.8	132.3
Limite mínimo (7,5%)	130.0	125.0	120.4	119.5
Limite máximo (7,5%)	151.1	145.3	139.9	138.9
Intervalo de confiança (95%)	1.2	2.0	1.5	0.7

3.5.2.2.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.5.3 - Dureza (N) dos comprimidos

	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
Média	40	41	39	39
DP	2	2	2	2

3.5.2.2.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.5.4 - Friabilidade dos comprimidos

	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
Friabilidade (%)	0,50	0,57	0,90	0,35

3.5.2.3 Resultados

O Quadro 3.5.5 mostra a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.5.1. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.5.6. Foi efectuado um ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura e que pode ser observado no Quadro 3.5.7.

Quadro 3.5.5 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	XXXIV		XXXV		XXXVI		XXXVII	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	22,93	1,41	13,62	3,34	30,04	0,97	21,70	1,45
30	33,02	4,37	18,13	3,19	41,43	1,89	30,24	1,85
45	37,86	4,56	21,47	3,61	49,25	2,93	37,62	1,14
60	42,78	4,88	24,23	3,64	56,62	2,68	43,26	0,60
120	54,13	8,79	33,86	5,19	74,57	3,93	58,71	2,34
180	63,62	7,38	39,79	7,20	84,18	4,16	69,87	1,01
240	69,52	7,89	43,84	6,95	88,22	4,53	76,40	1,94
300	72,95	7,80	48,21	7,21	91,83	5,77	78,96	0,54
360	75,87	10,68	49,48	5,86			80,07	3,78
420	77,43	5,63	50,86	6,57				
480	79,07	4,07	50,89	6,43				

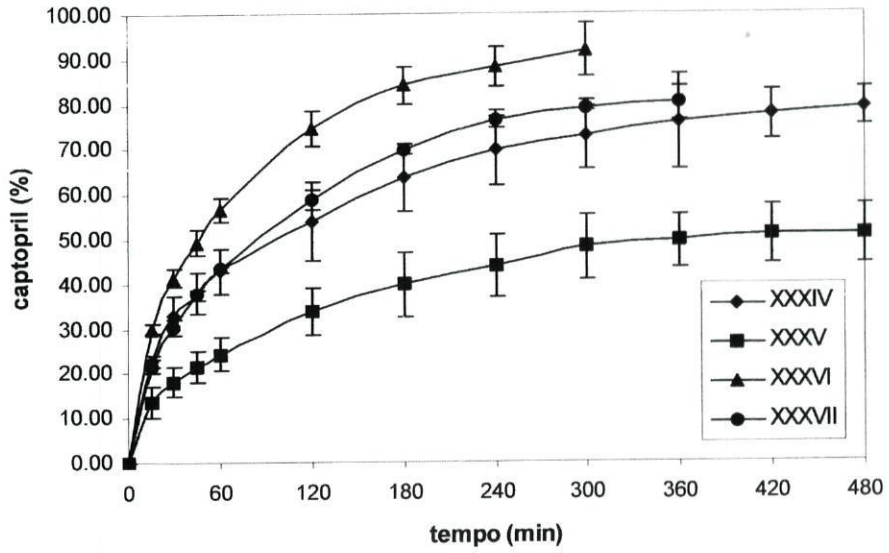


Figura 3.5.1 - Influência do método de fabrico no perfil de dissolução do captopril
(XXXIV – cera de carnaúba a 78%, compressão directa ; XXXV – cera de carnaúba a 78%, fusão ; XXXVI – cera de carnaúba a 58%, compressão directa , cera de carnaúba a 58%, fusão)

Quadro 3.5.6 - Parâmetros de libertação

	XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
$t_{10\%}$	6,7	11,7	5,6	6,9
$t_{25\%}$	18,0	66,3	12,4	20,2
$t_{50\%}$	98,6	379,2	47,0	85,8
Eficácia t_{120}	38,6	22,7	51,4	39,4
Eficácia t_{240}	50,7	31,0	67,1	54,1
Eficácia t_{480}	62,9	40,0	-	-

Quadro 3.5.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril a alguns modelos de libertação (Q em miligramas).

		XXXIV	XXXV	XXXVI	XXXVII
Higuchi	K	5,11	2,93	6,80	5,22
	R^2	0,980	0,993	0,984	0,992
Ordem 0	Q_0	25,4	15,8	32,5	25,0
	K	0,226	0,118	0,313	0,236
	R^2	0,941	0,956	0,938	0,947
Korsemeyer-Peppas	K	8,71	4,34	10,6	6,95
	n	0,38	0,42	0,40	0,44
	R^2	0,996	0,998	0,995	0,997

3.5.2.4 Conclusões

Todos os lotes de comprimidos preparados cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A dureza média encontrada é semelhante em todos os lotes e muito próxima do valor pretendido (40 N). A friabilidade foi em todos os lotes inferior a 1,0%.

A comparação dos parâmetros de libertação e dos perfis de dissolução das formulações ensaiadas permite-nos concluir que:

- o método que utiliza a fusão da cera permite reter o captopril de modo a retardar a sua libertação (o valor de $t_{50\%}$ é cerca de 4 vezes superior entre as formulações XXXIV e XXXV e cerca de 2 vezes superior entre as formulações XXXVI e XXXVII) de um modo mais eficaz que o método da compressão directa e
- a presença de lactose facilita a libertação do captopril da matriz, possivelmente devido ao aumento da formação de canais no seu interior aquando do contacto com o líquido de dissolução e, consequentemente, ao aumento da quantidade de água disponível no interior da matriz para dissolver o fármaco.

Os valores do expoente *n* do modelo de Korsemeyer-Peppas para as formulações ensaiadas sugerem que a libertação do captopril ocorre por difusão através dos poros da matriz.

3.5.3 Estudo da influência da lactose intra e extragranular no perfil de dissolução do captopril

A introdução de um excipiente solúvel como a lactose na composição de uma matriz lipídica poderá influenciar a libertação do fármaco retido. Após contacto com o líquido de dissolução a lactose dissolver-se-á, promovendo a formação de canalículos no interior do comprimido e aumentando assim a capacidade da matriz para libertar o captoril nela retido.

3.5.3.1 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.5.8 - Composição dos comprimidos preparados.

	Massa em mg					
Ingrediente	**XXXV-1**	**XXXV-2**	**XXXV-3**	**XXXV-4**	**XXXV-5**	**XXXV-6**
Captopril	30	30	30	30	30	30
Cera de carnaúba	106,5	106,5	106,5	106,5	106,5	106,5
Lactose	7,2	15,2	34,1	7,2	15,2	34,1

Os comprimidos referentes às formulações XXXV-1 a XXXV-3 foram obtidos por fusão da cera em cápsula de porcelana num banho de água a 90 ºC e incorporação dos pós na cera fundida (lactose intragranular) . A massa sólida obtida foi deixada arrefecer a 4 ºC durante 24 horas, após o que se procedeu à trituração da mistura solidificada e à calibração (por tamis de 300 µm). A compressão realizou-se em máquina de compressão alternativa Korsh.

Os comprimidos correspondentes às formulações XXXV-4 a XXXV-6 foram obtidos por fusão da cera em cápsula de porcelana num banho de água a 90 ºC e incorporação do captopril na cera fundida. A massa sólida obtida foi deixada arrefecer a 4 ºC durante 24 horas, após o que se procedeu à trituração da mistura

solidificada e à calibração (por tamis de 300 μm). A este granulado foi adicionada a lactose (lactose extragranular), procedendo-se à mistura dos sólidos em almofariz de vidro. Seguidamente, foi efectuada a compressão em máquina de compressão alternativa Korsh.

3.5.3.2 Características físicas dos comprimidos

Determinou-se a uniformidade de massa, a dureza e a friabilidade dos comprimidos preparados.

3.5.3.2.1 Uniformidade de massa

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.3.

Os desvios em percentagem da massa média encontrados para todos os comprimidos ensaiados foram inferiores ao valor tabelado na FP VII (7,5 %).

Quadro 3.5.9 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos (lactose intragranular)

	XXXV-1	XXXV-2	XXXV-3
Média	144,4	153,0	172,2
Mediana	145,7	153,7	171,9
Desvio padrão (DP)	4,3	3,2	2,5
Desvio padrão relativo (DPR)	4,1	3,2	2,4
Variância	18,1	10,5	6,2
Curtose	-0,1	0,4	0,2
Assimetria da distribuição	-1,1	-0,8	0,2
Amplitude	12,5	11,2	9,0
Massa mínima	136,2	145,9	167,6
Massa máxima	148,7	157,1	176,6
Limite mínimo (7,5%)	133,6	141,5	159,3
Limite máximo (7,5%)	155,3	164,5	185,1
Intervalo de confiança (95%)	1,9	1,4	1,1

Quadro 3.5.10 -Parâmetros estatísticos descritivos da uniformidade de massa dos comprimidos (lactose extratragranular)

	XXXV-4	XXXV-5	XXXV-6
Média	144,8	153,7	178,0
Mediana	145,0	153,1	179,4
Desvio padrão (DP)	2,1	2,8	4,1
Desvio padrão relativo (DPR)	2,0	2,7	4,0
Variância	4,3	7,9	16,9
Curtose	1,4	2,1	0,8
Assimetria da distribuição	0,6	1,3	-1,0
Amplitude	9,2	11,4	16,3
Massa mínima	141,0	150,2	167,3
Massa máxima	150,2	161,6	183,6
Limite mínimo (7,5%)	133,9	142,1	164,7
Limite máximo (7,5%)	155,7	165,2	191,4
Intervalo de confiança (95%)	0,9	1,2	1,8

3.5.3.2.2 Dureza

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.4.

Quadro 3.5.11 - Dureza (N) dos comprimidos

	XXXV-1	XXXV-2	XXXV-3	XXXV-4	XXXV-5	XXXV-6
Média	43	41	41	41	40	41
DP	3	2	4	2	2	2

3.5.3.2.3 Friabilidade

Foi determinada de acordo com o descrito em 2.5.

Quadro 3.5.12 - Friabilidade dos comprimidos

	XXXV-1	XXXV-2	XXXV-3	XXXV-4	XXXV-5	XXXV-6
Friabilidade (%)	0,87	0,91	1,00	0,57	0,69	0,53

3.5.3.3 Resultados

O Quadros 3.5.13 e 3.5.14 mostram a quantidade de captopril (%) libertado durante o ensaio de dissolução com pá agitadora. Ao contrário dos casos descritos nos subcapítulos anteriores, neste ensaio de dissolução foram usados 500 ml de HCl 0,1N e uma agitação de 100 R.P.M.. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora, podem ser vistos na Figura 3.5.2 e 3.5.3.

Quadro 3.5.13 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N (lactose intragranular)

Fórmula	XXXV		XXXV-1		XXXV-2		XXXV-3	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00
15	13,4	2,22	14,6	1,68	15,1	2,19	15,7	1,29
30	18,1	1,63	18,8	1,39	19,2	1,81	19,8	1,66
45	21,1	1,72	21,7	2,06	22,1	1,06	22,8	1,34
60	24,5	1,17	24,9	1,84	25,3	1,57	26,1	1,86
120	34,7	1,73	35,4	1,72	35,9	1,76	36,6	2,60
180	41,7	1,32	42,8	2,13	43,5	2,22	44,1	1,93
240	46,7	1,93	47,8	2,43	48,6	2,29	49,3	2,09
300	50,6	1,34	52,2	1,91	52,9	1,99	53,8	1,28
360	54,1	1,59	55,4	3,16	56,2	1,73	57,1	2,71
420	56,9	3,28	58,0	1,37	59,0	2,34	59,9	1,67
480	59,5	2,35	60,6	1,67	61,6	2,59	62,7	1,66
540	61,8	1,77	62,9	2,35	63,8	1,67	64,4	2,17
600	63,3	3,20	64,6	2,49	65,4	3,15	66,1	2,28
660	64,6	2,12	65,7	2,16	66,6	2,03	67,3	2,77
720	65,5	2,15	66,7	3,00	67,5	1,96	68,2	2,03
1440	72,2	2,81	74,1	2,64	75,2	2,41	76,9	2,55

Quadro 3.5.14 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N (lactose extragranular)

Fórmula	XXXV-4		XXXV-5		XXXV-6	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,0	0,00	0,0	0,00	0,0	0,00
15	15,4	1,98	15,7	1,14	16,2	2,01
30	19,1	2,30	19,7	1,93	20,3	1,63
45	22,0	2,17	22,3	2,16	23,0	1,37
60	25,0	2,84	25,7	2,37	27,0	2,26
120	36,3	1,07	37,1	2,07	37,7	2,20
180	44,5	2,44	45,0	2,42	45,8	1,99
240	50,3	2,19	50,7	1,49	51,1	2,29
300	54,6	3,01	55,1	1,74	55,8	3,27
360	59,0	3,27	59,4	2,04	60,3	2,17
420	62,4	2,33	63,2	2,12	63,8	2,77
480	65,2	1,97	66,1	2,09	67,0	2,36
540	67,8	2,46	68,4	1,88	69,4	2,67
600	69,7	1,99	70,7	2,25	71,4	2,08
660	71,6	2,31	72,6	2,76	73,1	3,74
720	73,3	2,75	74,1	3,09	74,7	3,93
1440	87,2	2,96	88,8	3,32	89,1	3,05

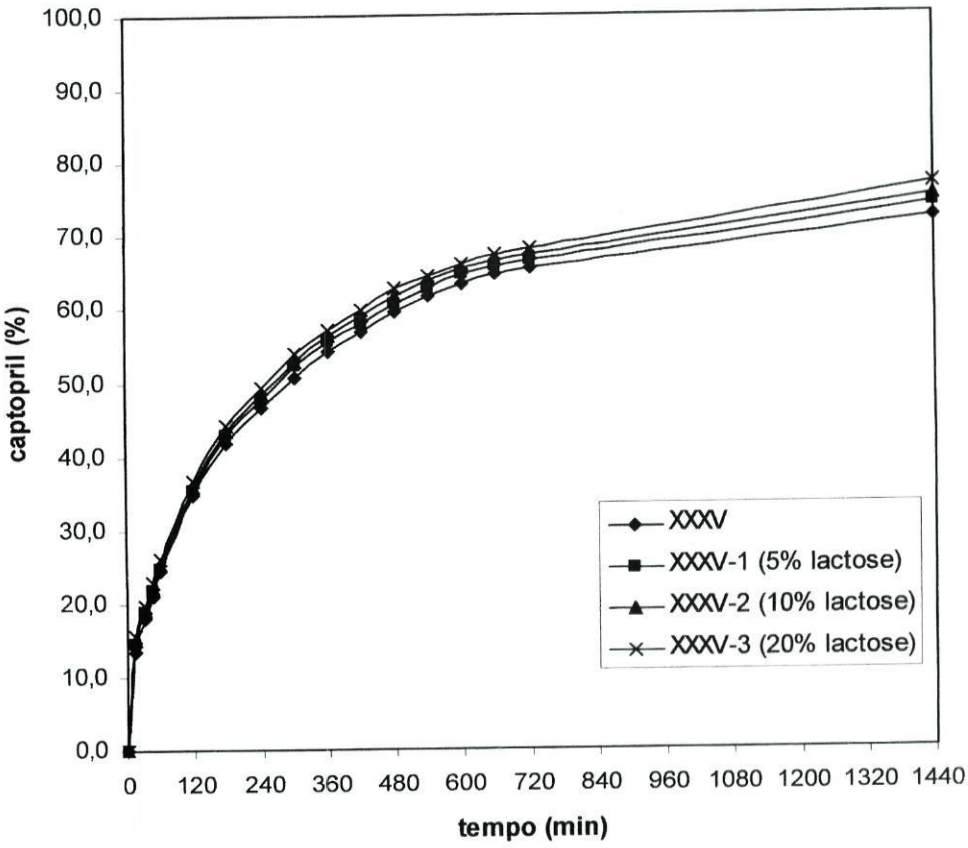


Figura 3.5.2 - Influência da lactose intragranular no perfil de dissolução do captopril

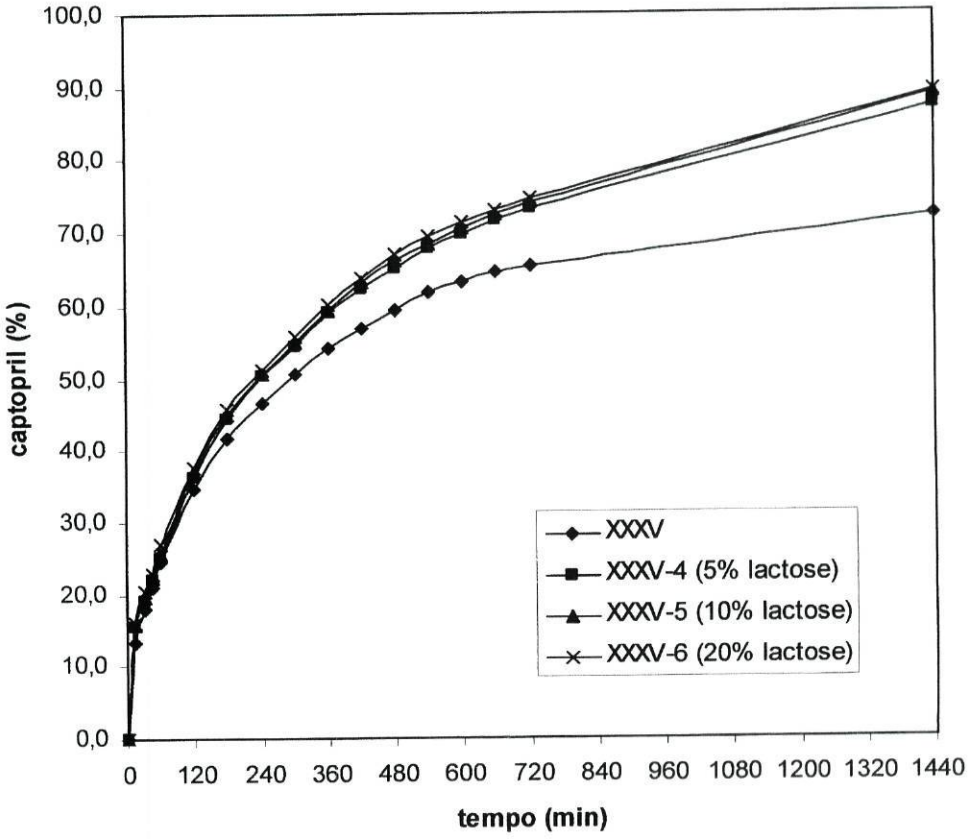


Figura 3.5.3 - Influência da lactose extragranular no perfil de dissolução do captopril

3.5.3.4 Conclusões

Todos os lotes de comprimidos preparados cumprem os requisitos de uniformidade de massa. A dureza média encontrada é semelhante em todos os lotes e muito próxima do valor pretendido (40 N). A friabilidade foi em todos os lotes inferior ou igual a 1,0 %.

A comparação dos perfis de libertação do captopril das formulações com lactose intragranular (XXXV-1, XXXV-2 e XXXV-3) com a formulação que não contém lactose (XXXV) permite-nos concluir que a presença de lactose intragranular nas percentagens utilizadas não promove significativamente a libertação do captopril das matrizes. A adição da lactose à cera fundida e posterior solidificação desta faz com que a lactose fique intimamente aprisionada no seio da matriz, tornando mais difícil o seu contacto com o líquido de dissoluçao. A formação de canalículos que facilitam a libertação do fármaco no interior do comprimido não é assim muito aumentada, em particular se for comparada com a formulação sem lactose.

A comparação dos perfis de libertação do captopril das formulações com lactose extragranular (XXXV-4, XXXV-5 e XXXV-6) com a formulação que não contém lactose (XXXV) permite-nos concluir que a presença de lactose extragranular nas percentagens utilizadas promove significativamente a libertação do captopril das matrizes. Nestas formulações, a lactose situa-se apenas entre os grânulos compostos por cera e captopril. A dissolução da lactose e a consequente formação de canalículos "extragranulares" são assim facilitadas. O líquido de dissolução poderá mais facilmente invadir o interior do comprimido, o que facilitará a libertação do captopril.

3.6 Influência do pH na libertação do captopril

3.6.1 Introdução

A libertação/dissolução de um fármaco incorporado num comprimido pode ser influenciada por vários factores. A composição do líquido de dissolução é um desses factores. Utilizando-se 4 formulações contendo captopril pretendeu-se comparar os perfis de libertação em dois meios de dissolução diferentes : a água e o ácido clorídrico 0,1N.

3.6.2 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa das formulações estudadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.6.1 - Composição dos comprimidos preparados.

	Massa em mg			
Ingrediente	IV	VI	XXXV	XXXIX
Captopril	50	50	30	30
Methocel® K100M	44	--	--	--
Methocel® K4M	--	70	--	--
Cera de carnaúba	--	--	106,5	--
Carbopol 971P	--	--	--	50
Lactose	15	19,2	--	60
Estearato de magnésio	0,70	0,84	--	6,4

3.6.3 Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados no aparelho de dissolução com pá agitadora (FP VII), utilizando-se como meio de dissolução 500 ml de água ou de

ácido clorídrico 0,1N. A velocidade de rotação da pá manteve-se a 100 RPM e a temperatura do líquido de dissolução manteve-se a 37ºC.

3.6.4 Resultados

Os Quadros 3.6.2 e 3.6.3 mostram a quantidade de captopril (%) libertada durante o ensaio de dissolução com pá agitadora em água e em ácido clorídrico 0,1N, respectivamente. Os perfis de libertação do captopril (%) para as formulações ensaiadas, determinados no aparelho de dissolução com pá agitadora em água e em ácido clorídrico 0,1N, podem ser vistos na Figura 3.6.1 e 3.6.2, respectivamente.

As Figuras 3.6.3 a 3.6.6 mostram, para cada uma das formulações ensaiadas, os perfis de dissolução em água e em ácido clorídrico 0,1N. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.6.4 e 3.6.5. O ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura pode ser observado nos Quadros 3.6.6 e 3.6.7.

Quadro 3.6.2 - Dissolução do captopril em água

Fórmula	IV		VI		XXXV		XXXIX	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	12,75	1,09	12,13	1,02	13,6	2,24	15,48	1,89
30	19,76	1,98	18,43	1,18	18,4	2,32	21,96	1,99
45	25,60	1,75	24,02	1,38	21,6	3,01	26,39	2,11
60	30,45	1,02	29,44	1,85	25,1	1,99	31,12	2,31
120	44,53	2,15	43,09	0,86	34,6	3,28	46,49	3,08
180	55,84	2,35	54,53	1,46	42,1	3,41	54,74	3,14
240	63,59	1,45	63,54	1,68	47,1	2,94	61,95	3,00
300	69,90	1,68	71,35	2,19	51,2	4,06	66,74	3,57
360	74,86	2,01	76,01	1,53	54,8	2,57	71,40	3,19
420	78,65	1,64	80,39	2,45	57,3	4,03	73,90	2,62
480	81,90	1,87	83,26	2,06	60,1	3,28	76,54	2,02
540	83,40	2,14	85,01	1,73	62,2	3,87	77,97	1,96
600	83,87	1,73	86,13	2,01	63,8	4,11	78,03	0,74

Quadro 3.6.3 - Dissolução do captopril em HCl 0,1N

Fórmula	IV		VI		XXXV		XXXIX	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0,00	0,00	0,00
15	14,78	1,69	14,51	0,93	13,42	2,22	16,42	1,85
30	22,62	1,76	24,44	1,32	18,14	1,63	24,00	1,44
45	29,75	2,01	32,58	1,07	21,11	1,72	30,36	1,42
60	34,30	1,89	37,87	1,34	24,50	1,17	34,62	2,07
120	50,25	1,76	53,16	0,86	34,71	1,73	48,92	1,72
180	61,53	2,16	64,84	1,64	41,74	1,32	60,10	2,92
240	71,19	1,97	74,37	1,76	46,72	1,93	69,09	2,94
300	78,62	1,83	81,73	1,35	50,65	1,34	76,67	3,51
360	84,07	2,26	87,17	1,94	54,10	1,59	82,60	2,20
420	88,53	3,06	91,48	2,17	56,91	3,28	87,90	2,07
480	92,37	1,73	94,70	1,87	59,54	2,35	90,94	1,23
540	94,81	2,84	97,59	2,14	61,80	1,77	93,50	2,14
600	96,34	3,44	98,72	1,88	63,30	3,20	95,87	1,57
660	97,72	2,65	99,61	2,07	64,60	2,12	97,30	2,49
720	98,50	1,99	99,90	1,53	65,50	2,15	99,10	1,81
780	99,20	2,37	-	-	-	-	-	-
840	99,70	2,58	-	-	-	-	-	-
900	-	-	-	-	-	-	-	-
960	-	-	-	-	-	-	-	-
1440	-	-	-	-	72,20	2,81	-	-

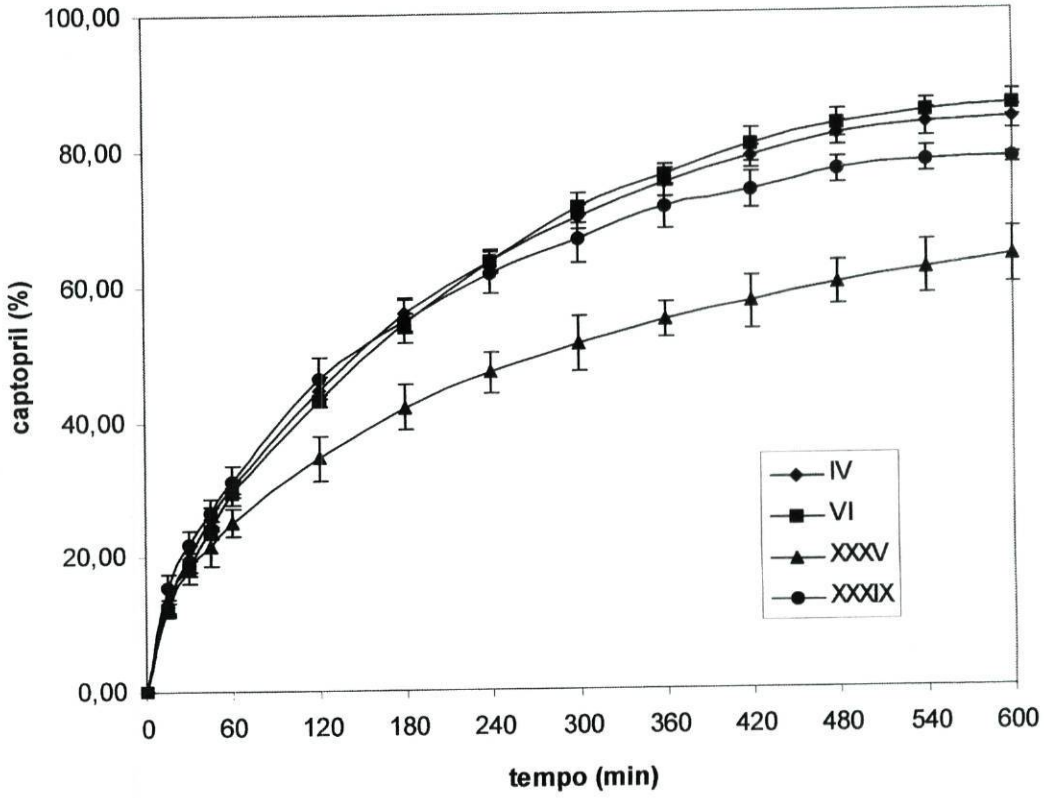


Figura 3.6.1 – Perfis de dissolução do captopril em água (IV – Methocel® K100M; VI – Methocel® K4M ; XXXV – cera de carnaúba; XXXIX – Carbopol 971P)

Quadro 3.6.4 - Parâmetros de libertação (água)

	IV	VI	XXXV	XXXIX
$t_{10\%}$	11,8	12,8	9,1	9,6
$t_{25\%}$	45,2	48,2	59,3	41,0
$t_{50\%}$	148,6	156,6	283,0	146,5
$T_{80\%}$	444,8	414,8	-	-
Eficácia t_{120}	27,9	26,8	23,1	29,3
Eficácia t_{240}	41,4	40,3	31,3	41,9
Eficácia t_{480}	57,7	57,8	41,0	56,1

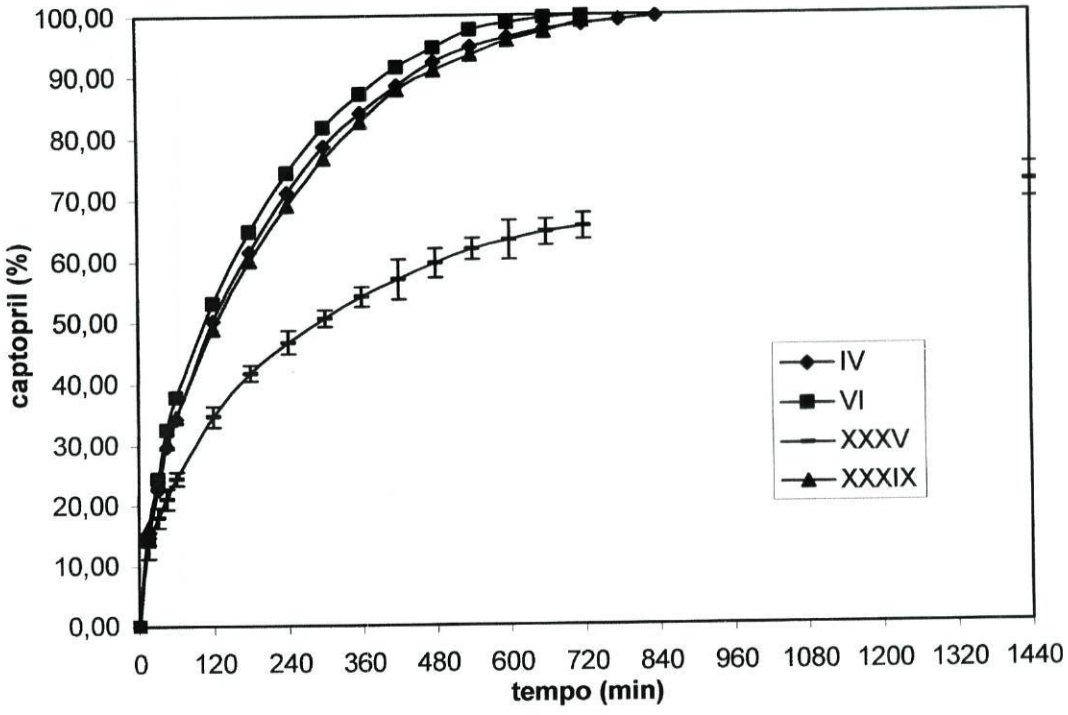


Figura 3.6.2 – Perfis de dissolução do captopril em HCl 0,1N (IV – Methocel® K100M; VI – Methocel® K4M ; XXXV – cera de carnaúba; XXXIX – Carbopol 971P)

Quadro 3.6.5 - Parâmetros de libertação (HCl 0,1N)

	IV	VI	XXXV	XXXIX
$t_{10\%}$	10,0	10,0	9,1	9,3
$t_{25\%}$	36,8	33,0	63,1	33,0
$t_{50\%}$	120,0	108,0	288,4	126,0
$T_{80\%}$	314,0	286,0	-	329,0
Eficácia t_{120}	31,7	34,1	22,7	31,5
Eficácia t_{480}	74,1	67,7	40,3	63,8
Eficácia t_{720}	75,2	77,9	46,6	74,4

Quadro 3.6.6 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril em água a dois modelos de libertação (Q em miligramas).

		IV	VI	XXXV	XXXIX
Higuchi	K	4,04	4,00	2,83 (*)	4,00
	R^2	0,991	0,995	0,985	0,996
Korsemeyer-Peppas	K	3,29	2,73	4.88	4,36
	n	0,54	0,57	0,407	0,48
	R^2	0,991	0,999	0,995	0,995

(*) a partir de 45 % de libertação : ordem zero com Ko=0.0409, Qo=36.01, R2=0.994

Quadro 3.6.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril em HCl 0,1N a dois modelos de libertação (Q em miligramas).

		IV	VI	XXXV	XXXIX
Higuchi	K	4,40	4,66	2,52 (*)	4,40
	R^2	0,993	0,993	0,901	0,999
Korsemeyer-Peppas	K	4,76	5,09	7,02	4,57
	n	0,49	0,48	0,34	0,49
	R^2	0,994	0,993	0,962	0,999

(*) a partir de 45 % de libertação : ordem zero com Ko=0.028, Qo=437, R2=0.992

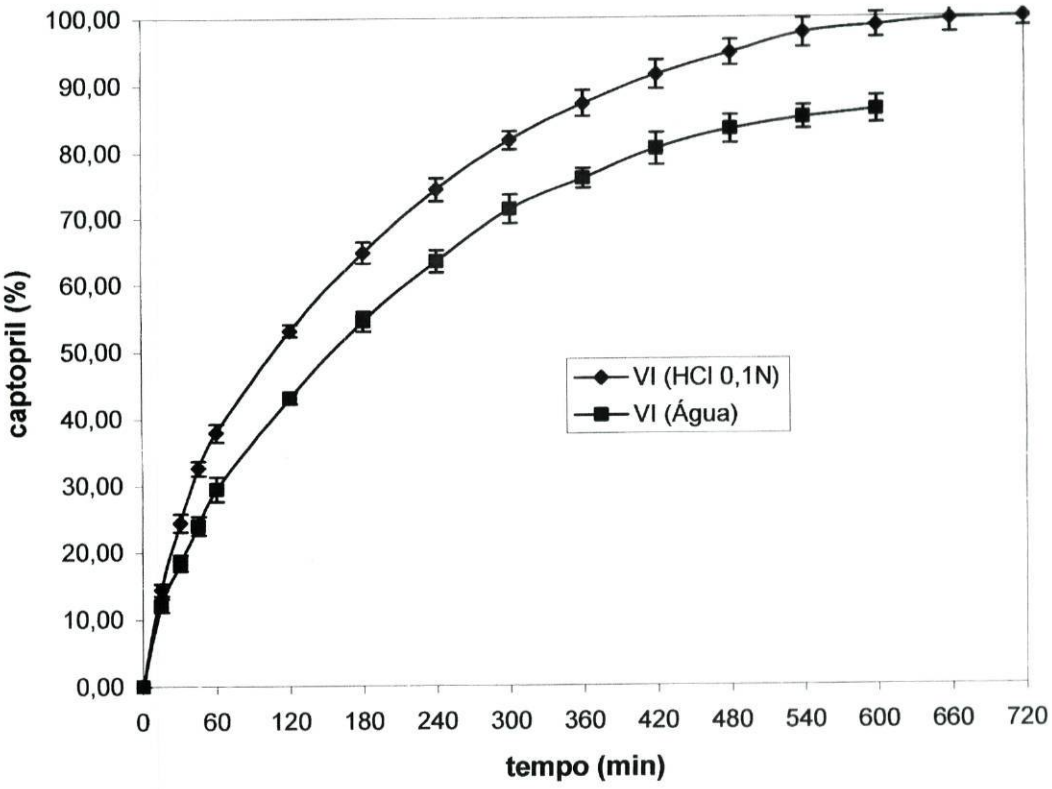


Figura 3.6.3 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N (VI – Methocel® K4M)

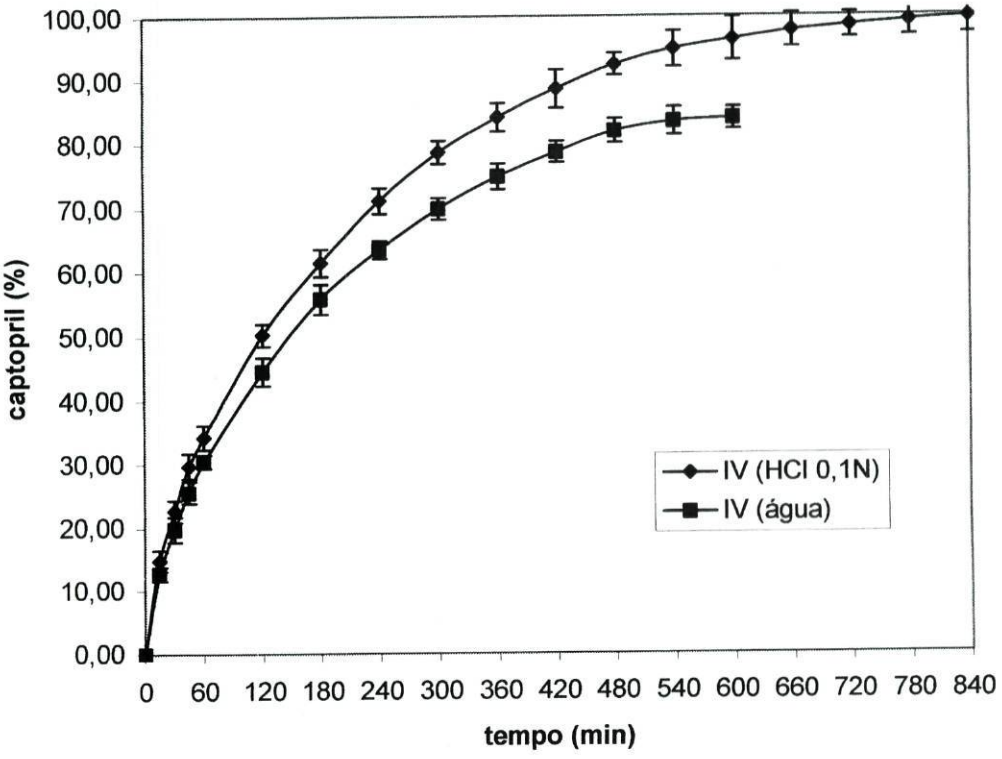


Figura 3.6.4 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N (IV – Methocel® K100M)

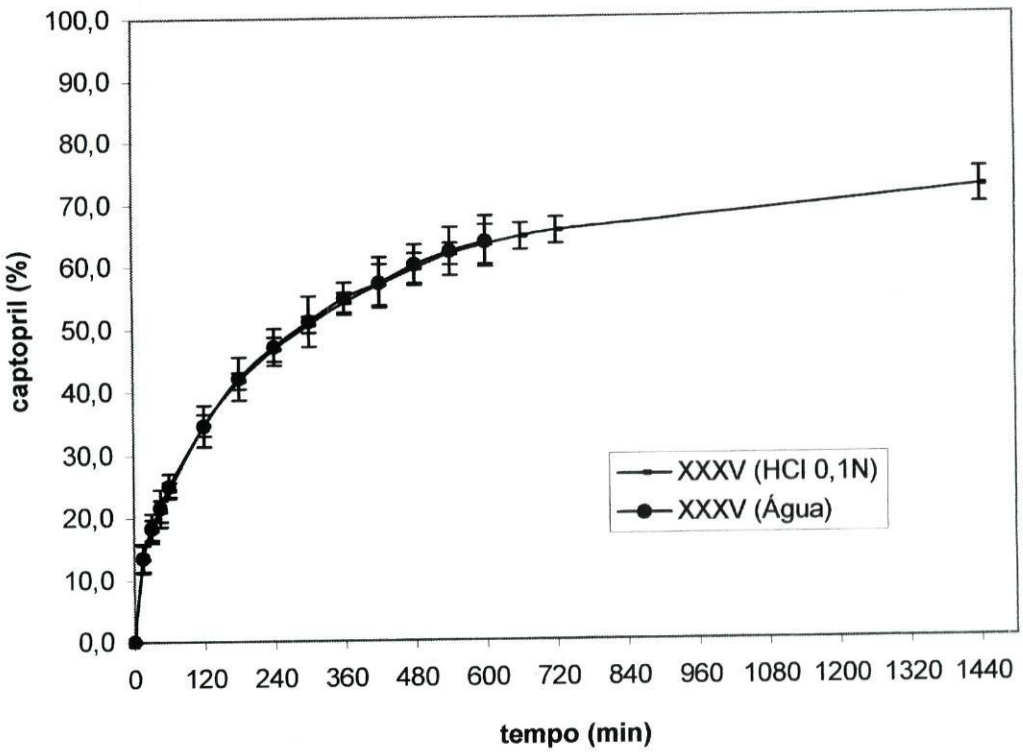


Figura 3.6.5 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N (XXXV – cera de carnaúba)

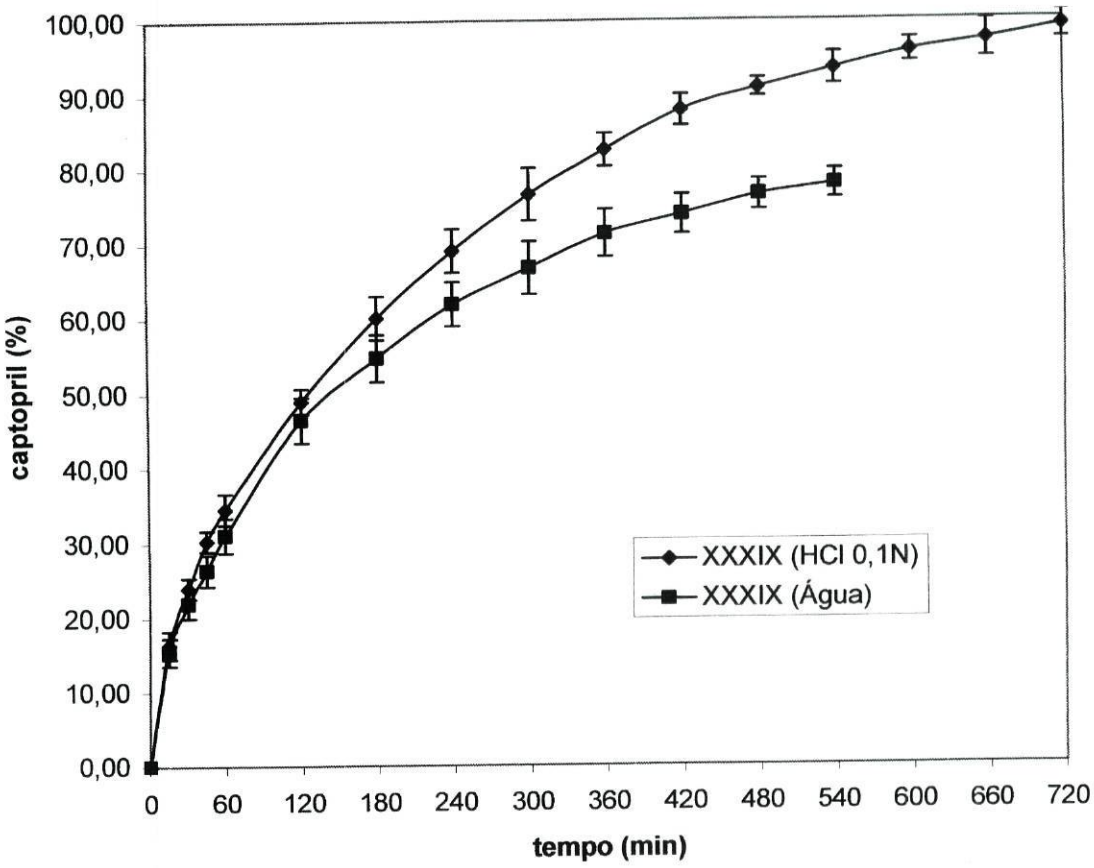


Figura 3.6.6 – Perfis de dissolução do captopril em água e HCl 0,1N (XXXIX – Carbopol 971P)

3.6.5 Conclusões

A libertação/dissolução do captopril a partir das matrizes de HPMC é influenciada pelo pH do meio de dissolução. Quando o meio de dissolução é a água, a libertação/dissolução do fármaco é inferior à obtida quando o meio de dissolução é o ácido clorídrico 0,1N. Estes resultados parecem contrariar o que está descrito na literatura. Segundo Vasquez *et al* ,1992, a hidroxipropilmetilcelulose é um polímero hidrófilo não iónico cujo comportamento é independente do pH.

A libertação/dissolução do captopril das matrizes de cera de carnaúba parece não ser influenciada pelo pH do meio de dissolução. Verifica-se que, quando se utiliza a água e o ácido clorídrico como meios de dissolução, os perfis de dissolução do captopril são sobreponíveis. Estes resultados podem ser explicados devido à natureza "inerte" das matrizes de cera de carnaúba. Em contacto com o líquido de dissolução estas matrizes não intumescem, permanecendo constante a sua forma. O líquido dissolve os constituinte solúveis da matriz (fármaco e excipientes), formando canalículos no seu interior por onde é libertado o fármaco. Se a capacidade para formar estes canalículos não for dependente do pH do líquido, a libertação do fármaco também não o será.

A libertação/dissolução do captopril a partir das matrizes de Carbopol 971P é influenciada pelo pH do meio de dissolução. Em meio ácido a libertação/dissolução do captopril é superior à verificada quando o meio de dissolução é a água. Estes resultados podem explicar-se devido à natureza iónica do carbopol. Segundo Vasquez *et al* 1992, o processo de intumescimento do carbopol depende do pH. Segundo o fabricante, BF-Goodrich, a um aumento de pH corresponde um aumento na velocidade de intumescimento do Carbopol 971P, o que torna mais difícil a difusão do fámaco para o líquido de dissolução. A libertação do fármaco é mais lenta a um pH mais elevado, o que está de acordo com os resultados obtidos.

3.7 Influência da velocidade de agitação na libertação do captopril

3.7.1 Introdução

A velocidade de agitação pode alterar a dissolução de um fármaco incorporado num comprimido. Utilizando 4 formulações contendo captopril, pretendeu-se comparar os perfis de libertação utilizando-se duas velocidades de agitação : 50 RPM e 100 RPM.

3.7.2 Formulação

A composição qualitativa e quantitativa das formulações estudadas encontra-se descrita no seguinte quadro :

Quadro 3.7.1 - Composição dos comprimidos preparados.

	Massa em mg			
Ingrediente	**IV**	**VI**	**XXXV**	**XXXIX**
Captopril	50	50	30	30
Methocel® K100M	44	--	--	--
Methocel® K4M	--	70	--	--
Cera de carnaúba	--	--	106,5	--
Carbopol	--	--	--	50
Lactose	15	19,2	30	60
Estearato de magnésio	0,70	0,84	--	6,4

3.7.3 Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados no aparelho de dissolução com pá agitadora (FP VII), utilizando como meio de dissolução 500 ml de água. A velocidade de rotação da pá manteve-se a 50 RPM ou a 100 RPM. A temperatura do líquido de dissolução manteve-se a 37ºC.

3.7.4 Resultados

Os Quadros 3.7.2 e 3.7.3 mostram a quantidade de captopril (%) libertada durante o ensaio de dissolução com pá agitadora quando a velocidade de agitação foi de 50 RPM e 100 RPM respectivamente.

As Figuras 3.7.1 a 3.7.4 mostram os perfis de dissolução obtidos. Os parâmetros de libertação são apresentados no Quadro 3.7.4 e 3.7.5. O ajuste não linear a alguns dos modelos de libertação descritos na literatura pode ser observado nos Quadros 3.7.6 e 3.7.7.

Quadro 3.7.2 - Dissolução do captopril (velocidade de agitação de 50 RPM)

Fórmula	IV		VI		XXXV		XXXIX	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	11.46	1.40	8.36	0.03	13,62	3,34	11,70	0,71
30	17.17	1.72	14.30	0.89	18,13	3,19	16,60	1,25
45	21.39	1.90	19.03	0.82	21,47	3,61	21,30	1,48
60	24.80	1.59	23.33	0.96	24,23	3,64	27,00	4,72
120	38.05	1.48	34.76	0.60	33,86	5,19	40,10	1,52
180	48.02	2.01	44.68	3.75	39,79	7,20	46,90	1,70
240	55.79	1.93	53.19	3.27	43,84	6,95	52,80	1,08
300	62.65	1.51	58.88	2.00	48,21	7,21	56,50	1,82
360	65.98	1.15	63.56	3.97	49,48	5,86	59,80	1,63
420	68.47	1.98	67.35	2.40	50,86	6,57	61,60	2,44
480	71.04	1.10	69.79	3.61	50,89	6,43	63,50	1,80

Quadro 3.7.3 - Dissolução do captopril (velocidade de agitação de 100 RPM)

Fórmula	IV		VI		XXXV		XXXIX	
Tempo/min	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP	Q%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	12,75	1,09	12,13	1,02	13,6	2,24	15,48	1,89
30	19,76	1,98	18,43	1,18	18,4	2,32	21,96	1,99
45	25,60	1,75	24,02	1,38	21,6	3,01	26,39	2,11
60	30,45	1,02	29,44	1,85	25,1	1,99	31,12	2,31
120	44,53	2,15	43,09	0,86	34,6	3,28	46,49	3,08
180	55,84	2,35	54,53	1,46	42,1	3,41	54,74	3,14
240	63,59	1,45	63,54	1,68	47,1	2,94	61,95	3,00
300	69,90	1,68	71,35	2,19	51,2	4,06	66,74	3,57
360	74,86	2,01	76,01	1,53	54,8	2,57	71,40	3,19
420	78,65	1,64	80,39	2,45	57,3	4,03	73,90	2,62
480	81,90	1,87	83,26	2,06	60,1	3,28	76,54	2,02

Quadro 3.7.4 - Parâmetros de libertação (50 RPM)

	IV	VI	XXXV	XXXIX
$t_{10\%}$	12,9	20,9	11,7	14,2
$t_{25\%}$	63,2	69,2	66,3	55,1
$t_{50\%}$	197,1	218,4	379,2	225,6
$T_{80\%}$	-	-	-	-
Eficácia t_{120}	23,5	20,8	22,7	24,4
Eficácia t_{240}	35,5	33,5	31,0	34,7
Eficácia t_{480}	50,3	47,9	40,0	46,5

Quadro 3.7.5 - Parâmetros de libertação (100 RPM)

	IV	VI	XXXV	XXXIX
$t_{10\%}$	11,8	12,8	9,1	9,6
$t_{25\%}$	45,2	48,2	59,3	41,0
$t_{50\%}$	148,6	156,6	283,0	146,5
$T_{80\%}$	444,8	414,8	-	-
Eficácia t_{120}	27,9	26,8	23,1	29,3
Eficácia t_{240}	41,4	40,3	31,3	41,9
Eficácia t_{480}	57,7	57,8	41,0	56,1

Quadro 3.7.6 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril (50 RPM) a dois modelos de libertação (Q em miligramas).

		IV	VI	XXXV	XXXIX
Higuchi	K	3,50	3,28	2,93	3,35
	R^2	0,997	0,996	0,993	0,985
Korsemeyer-Peppas	K	2,41	1,88	4,34	3,48
	n	0,50	0,61	0,42	0,49
	R^2	1,000	0,998	0,998	0,994

Quadro 3.7.7 - Ajuste não linear das curvas de libertação/dissolução do captopril (100 RPM) a dois modelos de libertação (Q em miligramas).

		IV	VI	XXXV	XXXIX
Higuchi	K	4,04	4,00	2,83 (*)	4,00
	R^2	0,991	0,995	0,985	0,996
Korsemeyer-Peppas	K	3,29	2,73	4,88	4,36
	n	0,54	0,57	0,41	0,48
	R^2	0,991	0,999	0,995	0,995

(*) a partir de 45 % de libertação : ordem zero com Ko=0.0409, Qo=36.01, R2=0.994

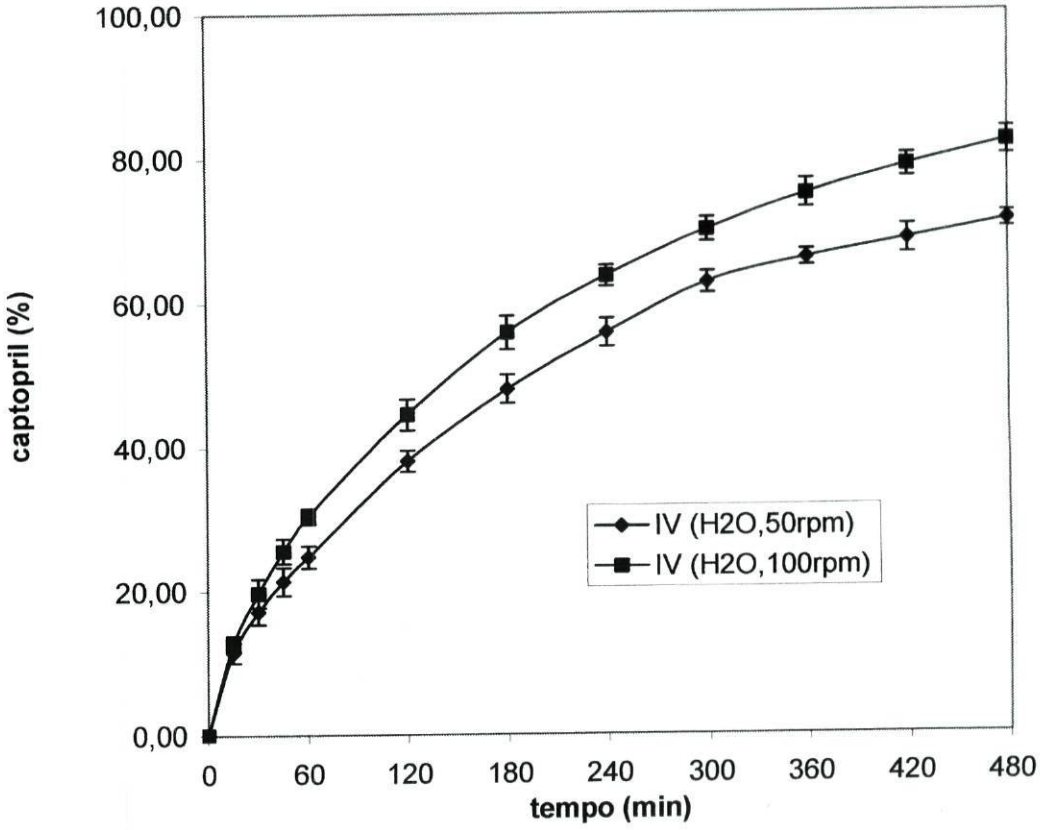


Figura 3.7.1 – Perfis de dissolução do captopril em água (IV – Methocel® K100M)

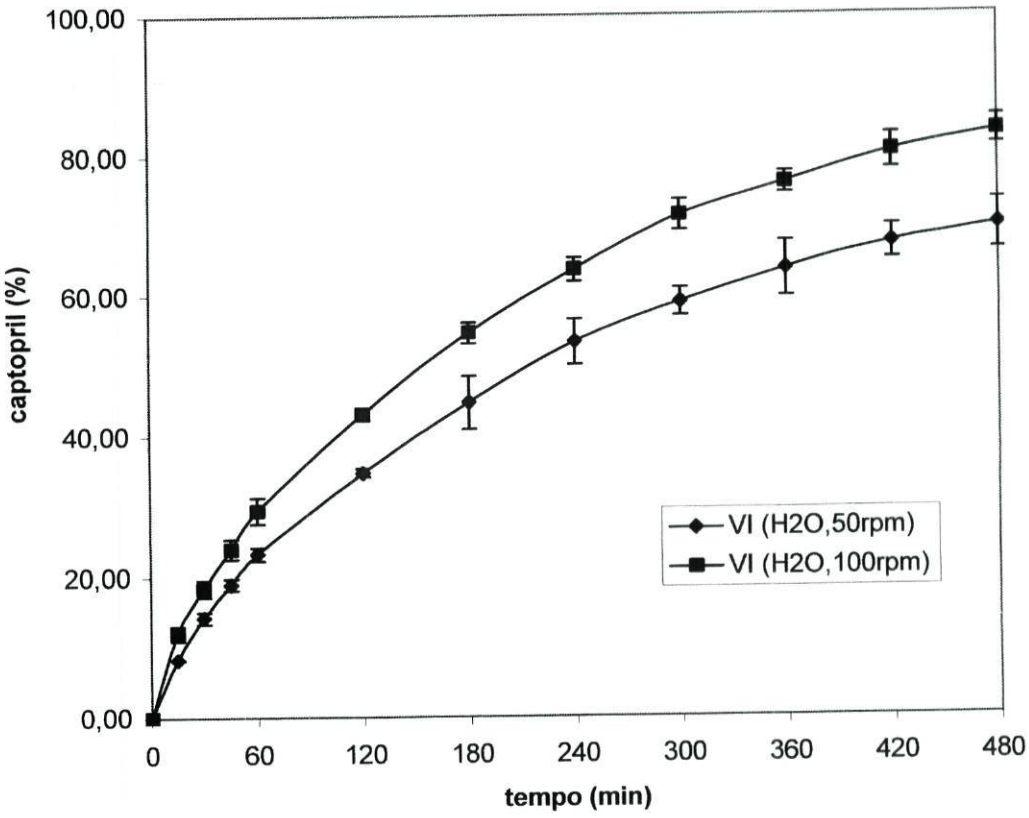


Figura 3.7.2 – Perfis de dissolução do captopril em água (VI – Methocel® K4M)

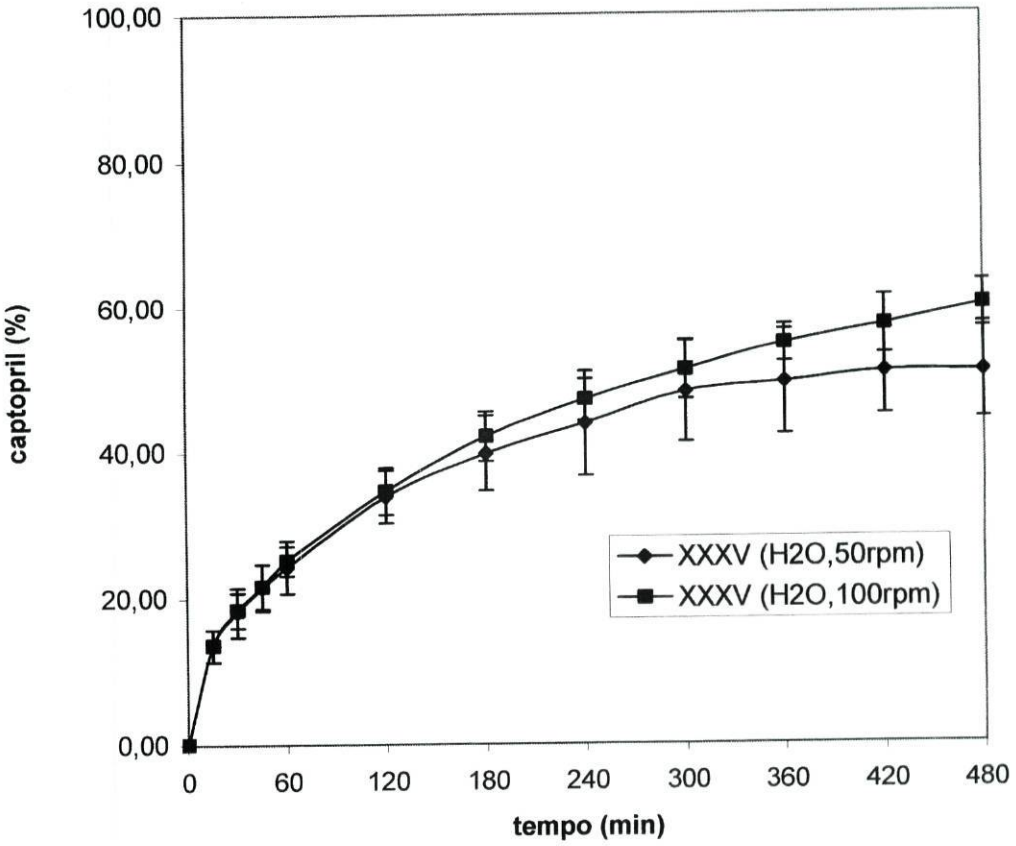


Figura 3.7.3 – Perfis de dissolução do captopril em água (XXXV – cera de carnaúba)

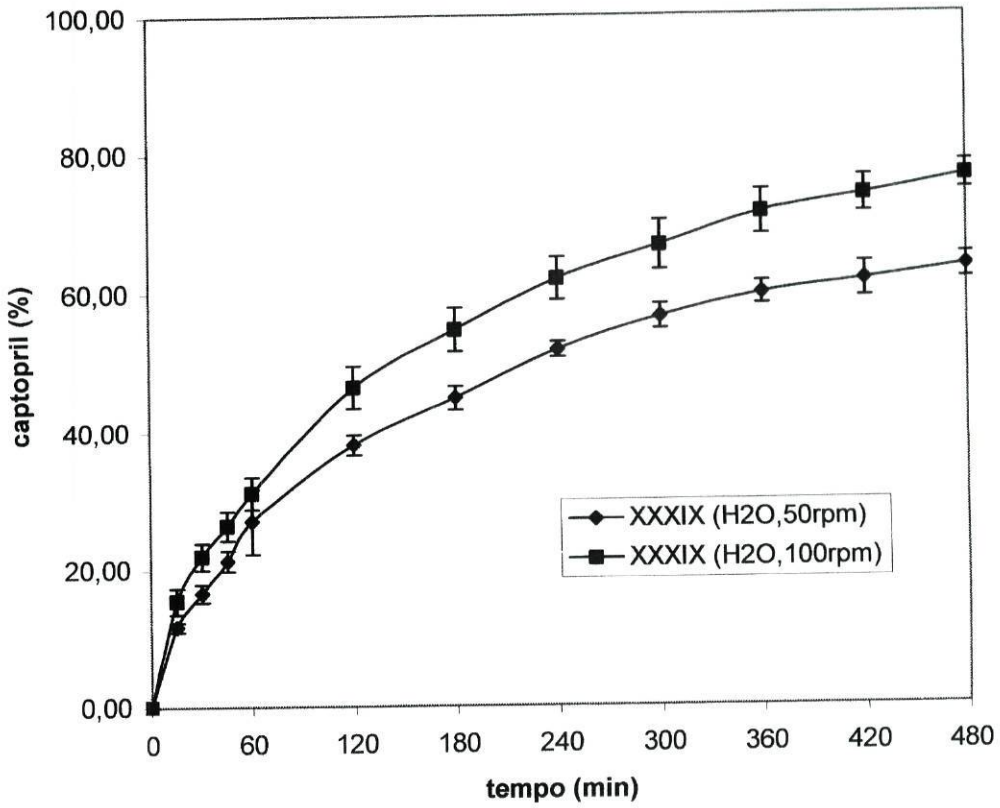


Figura 3.7.4 – Perfis de dissolução do captopril em água (XXXIX – Carbopol 971P)

3.7.5 Conclusões

Para todas as formulações ensaiadas, a libertação/dissolução do captopril aumentou quando a velocidade de agitação da pá aumentou de 50 r.p.m. para 100 r.p.m.. A um aumento da agitação do meio de dissolução deve corresponder um aumento da velocidade de difusão do fármaco.

3.8 Estudo da adesividade e mucoadesividade de polímeros

3.8.1 Introdução

A adesividade é definida como o trabalho necessário para superar as forças atractivas entre a a amostra em estudo e a superfície à qual adere (David S. Jones *et al,* 1997). A mucoadesividade é o processo pelo qual as macromoléculas naturais ou sintéticas aderem às mucosas do organismo (Woodley J., 2001). A absorção dos fármacos incorporados em materiais mucoadesivos pode ser aumentada, quer ao nível das células mucosas às quais adere, quer porque o fármaco pode ser libertado no local onde se encontra aderido por longos períodos de tempo. Polímeros como o Methocel® e o Carbopol possuem propriedades mucoadesivas (Solomonidou D. *et al,* 2001; Singla A.K., *2000;* R. Bala Ramesha Chary *et al,* 1999). O sucralfato possui também características bioadesivas (Shun Por Li *et al*, 1993; Jackson S.J. *et al*, 2001), sendo utilizado no tratamento de úlceras duodenais e gástricas devido à formação de um gele protector que adere à mucosa gastrointestinal.

Neste trabalho foi realizado um estudo de adesividade e mucoadesividade em quatro polímeros : duas HPMC e dois carbómeros. Foi também estudada a influência da incorporação do sucralfato no Methocel® K100M nas características adesivas e mucoadesivas do polímero celulósico.

3.8.2 Materiais e métodos

Os polímeros estudados foram o Methocel® K4M e o Methocel® K100M, o Carbopol 971P e o Carbopol 974P e o Sucralfato.
Usou-se também ácido clorídrico (Merck) e mucina tipo II obtida a partir da mucosa estomacal de porco (Sigma-Aldrich), suco gástrico artificial (USP 23) sem pepsina e mucosa de estômago de porco recém-abatido sem lavagem do conteúdo estomacal.
O equipamento utilizado foi um aparelho para testar a adesividade de polímeros por aplicação de um força vertical (tracção), um cilindro de aço inoxidável destinado a suportar a mucosa gástrica porcina, um aparelho de dissolução Sotax AT 7, um aparelho para determinação da dureza de comprimidos Erweka TBH 28 e uma estufa termostatada.

Para avaliar a adesividade dos polímeros foi desenvolvido um método e um aparelho específico. O método era composto pelas etapas que a seguir se descrevem.

Fabrico dos comprimidos.

Em máquina alternativa Korsh, de punção único com 8 mm de diâmetro, produziram-se os comprimidos de faces planas constituídos por polímero ou uma mistura de polímero e sucralfato, com 80 mg de massa e cerca de 40 N de dureza.

Avaliação da adesividade.

Em seguida, e para avaliar a adesividade dos comprimidos produzidos, aplicou-se uma gota de ácido clorídrico 0,1N no centro e na superfície plana da sonda (Fig. 3.8.1a), colocando-se o comprimido sobre aquela (Fig. 3.8.1b). De imediato colocava-se um tubo de vidro sobre o comprimido durante dez segundos (Fig. 3.8.1c), o que fazia com que o comprimido aderisse à superfície da sonda (Fig. 3.8.1d). Este conjunto sonda--comprimido era seguidamente colocado, com o comprimido virado para baixo, em contacto com uma lâmina de microscópio imersa em ácido clorídrico 0,1N ou numa dispersão a 4% m/m de mucina em ácido clorídrico

0,1 N (Fig. 3.8.1e). Este conjunto era mantido a 37ºC em estufa, durante o tempo do ensaio.

Após o tempo do ensaio, a lâmina de microscópio com o comprimido aderida à sonda era retirada do líquido e colocada, com a sonda virada para baixo, num suporte circular situado a cerca de 50 cm da banca de trabalho.

Através de um olhal colocado no centro da sonda e de um fio de aço, ligava-se aquela a um recipiente de plástico (Fig. 4.8.2) que permanecia suspenso a cerca de 2 cm da banca de trabalho.

A adição de água ao recipiente, e o consequente aumento da massa, provocava a libertação do comprimido da superfície da lâmina de vidro.

O peso do conjunto recipiente e água é a massa ("força") necessária para libertar o comprimido da superfície onde se encontrava aderido.

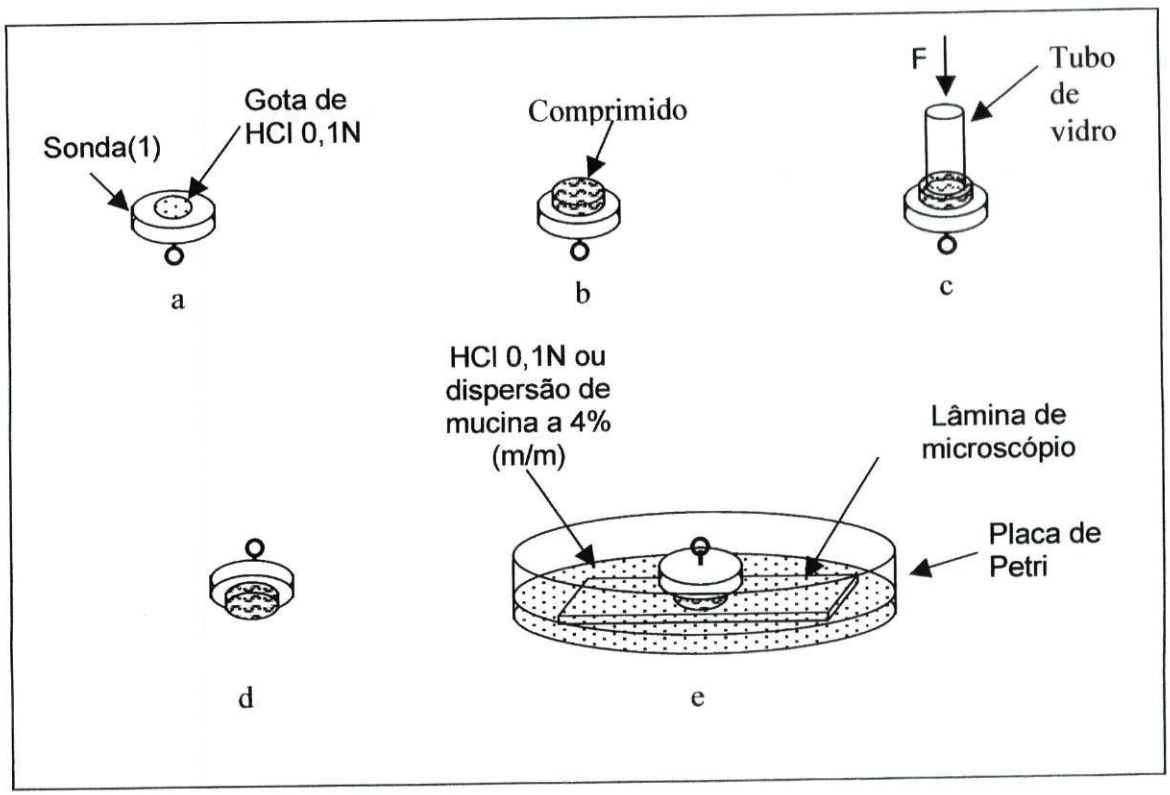


Figura 3.8.1. Passos necessários para a avaliação da adesividade dos polímeros

(1)Características da sonda : diâmetro = 17 mm, altura = 5 mm, peso = 1,5 g. A sonda é realizada em material plástico, sendo o olhal realizado em latão.

Para verificar a reprodutibilidade do método, utilizou-se uma amostra de 20 comprimidos de Methocel® K4M e, como meio de hidratação, ácido clorídrico 0,1N e dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N respectivamente. O tempo de ensaio foi de 60 minutos em ambos os casos. O desvio padrão relativo obtido foi de 4,5%, quando o meio de hidratação foi o ácido clorídrico 0,1N, e 9,9%, quando o meio de hidratação foi a dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N.

Para avaliar a mucoadesão dos polímeros foi desenvolvido um método e um aparelho específico. O método era composto por várias etapas como se explica a seguir.

Fabrico dos comprimidos.

Em máquina alternativa Korsh, de punção único com 8 mm de diâmetro, produziram-se os comprimidos de faces planas constituídos por polímero ou uma mistura de polímero e sucralfato, com 80 mg de massa e cerca de 40 N de dureza.

Avaliação da mucoadesividade.

Em seguida recobria-se parcialmente um cilindro de aço inoxidável com 4,4 cm de diâmetro e 5,1 cm de altura com a mucosa estomacal porcina, de modo a que a região com muco (interior do estômago) ficasse virada para o exterior.

Os comprimidos a ensaiar (até 4) colocavam-se na parte plana do conjunto cilindro/mucosa (Fig. 3.8.3).

Este conjunto parcialmente imerso em SGA (USP 23) sem pepsina e mantido a uma temperatura de 37 ºC girava a 50 RPM em aparelho de dissolução (Fig. 3.8.4).

A adesão ou libertação dos comprimidos era monitorizada de hora a hora.

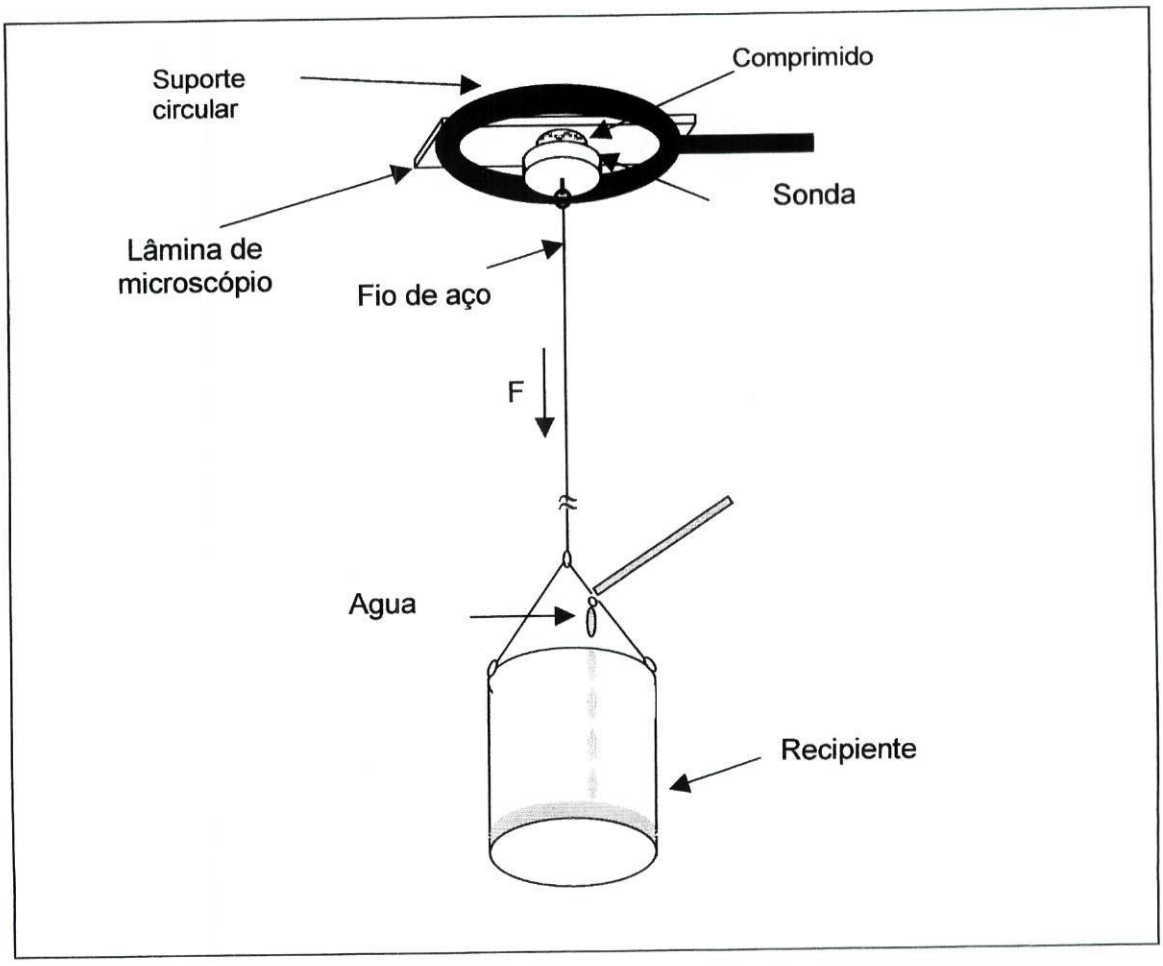


Figura 3.8.2. Dispositivo para determinação da adesividade de polímeros por aplicação de força vertical (tracção).

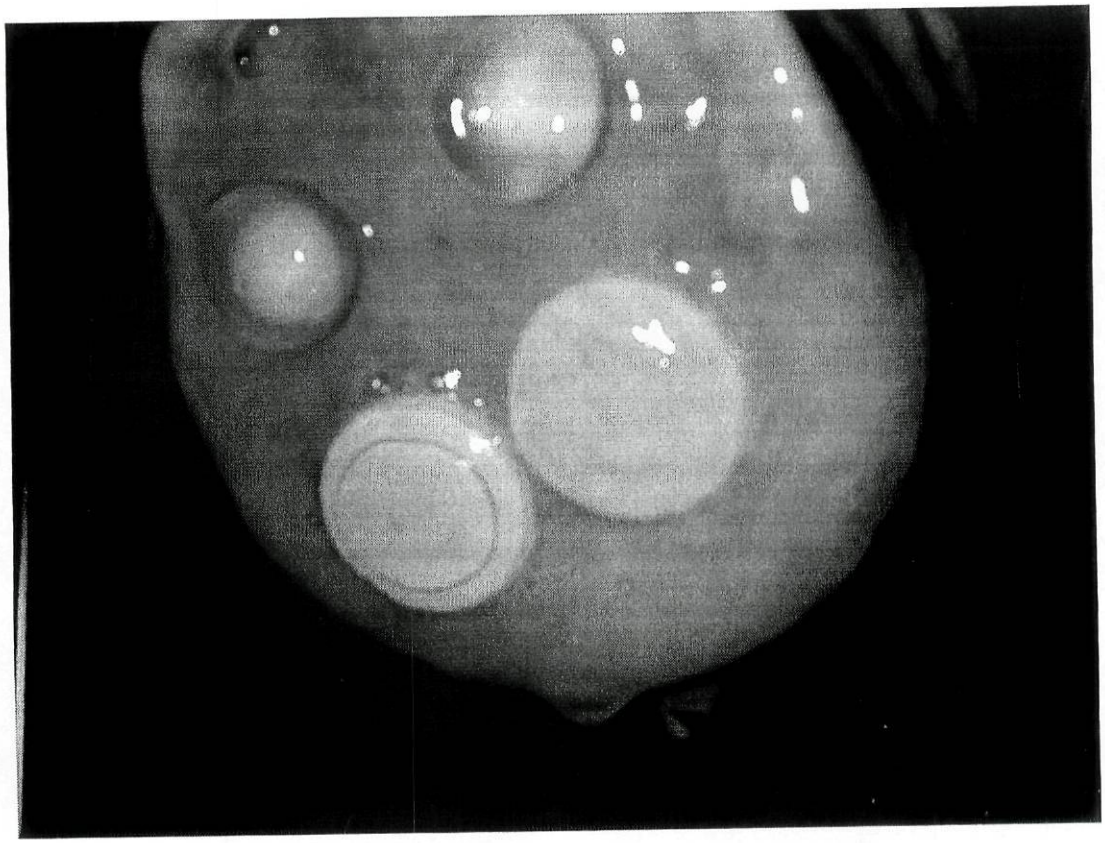


Figura 3.8.3. Mucoadesão dos comprimidos após 8 horas de ensaio.

3.8.3 Resultados

Os quadros 3.8.1 a 3.8.4 apresentam a massa necessária para destacar totalmente os comprimidos da superfície de vidro da lâmina de microscópio, quando se utilizou o método de determinação da adesividade descrito anteriormente.

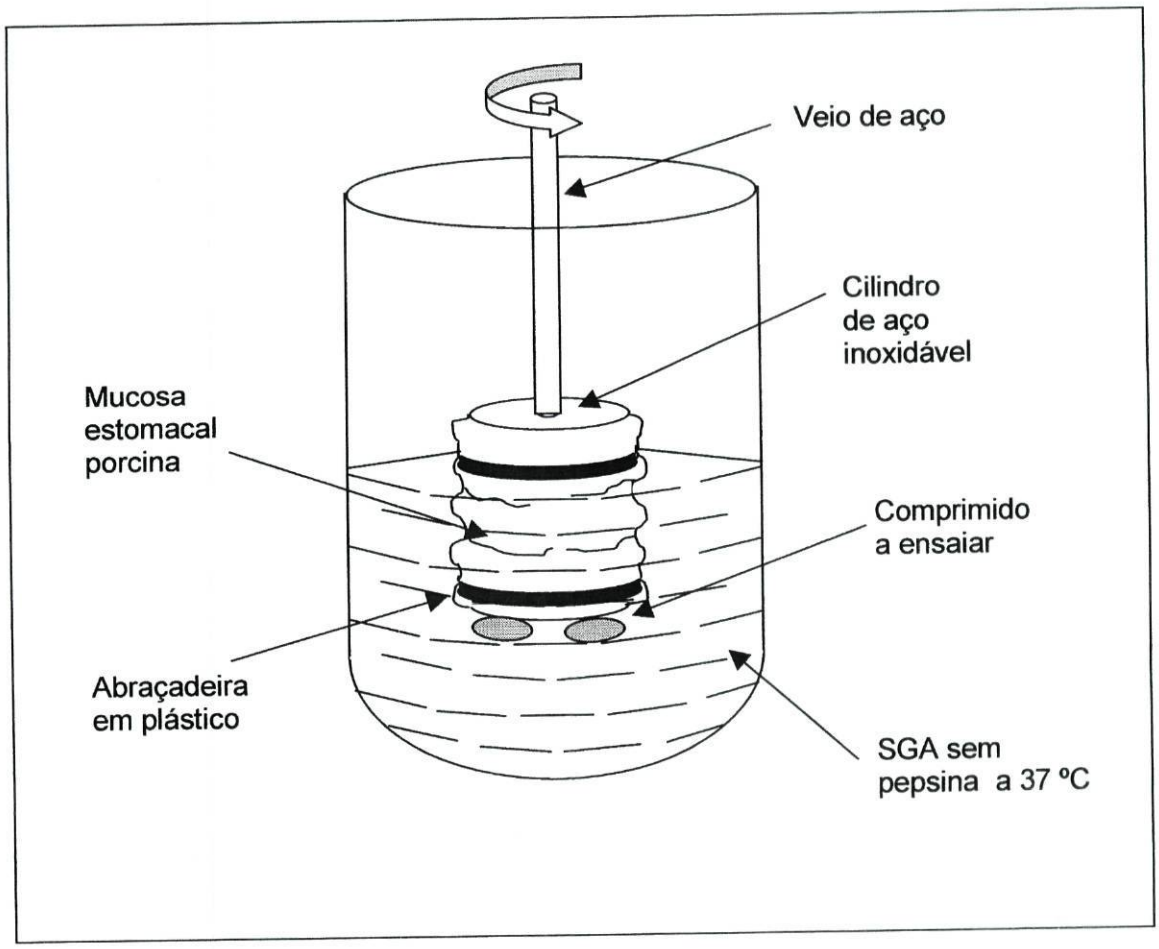


Figura 3.8.4. Dispositivo para determinação da mucoadesividade de polímeros

Quadro 3.8.1 - Massa (em gramas) necessária para libertar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: HCl 0,1N.

Tempo (min)	Methocel® K4M	Methocel® K100M	Carbopol 971P	Carbopol 974P
60	214±15	175±15	>1000	>1000
120	218±16	188±18	>1000	327±22
720	44±3	89±6	0	0
1440	0	31±3	0	0

Quadro 3.8.2 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: HCl 0,1N.

Tempo (min)	Methocel® K100M : Sucralfato			
	4:1	3:1	2:1	1:1
60	261±10	273±7	211±13	142±8
720	61±8	74±5	55±4	46±4
1440	43±6	67±3	29±3	22±3

Quadro 3.8.3 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N.

Tempo (min)	Methocel® K4M	Methocel® K100M	Carbopol 971P	Carbopol 974P
60	251±27	245±18	>1000	>1000
720	92±8	97±9	0	0
1440	58±5	61±4	0	0

Quadro 3.8.4 - Massa (em gramas) necessária para destacar os comprimidos da superfície de vidro (n=6). Meio de incubação: dispersão de mucina a 4% (m/m) em HCl 0,1N.

Tempo (min)	Methocel® K100M : Sucralfato			
	4:1	3:1	2:1	1:1
60	343±25	369±27	282±20	189±10
720	86±9	93±9	72±8	64±8
1440	58±5	84±8	37±3	30±2

O quadro 3.8.5 apresenta o tempo necessário para se verificar o destacamento completo dos comprimidos da mucosa gástrica de porco, quando se utilizou o método de determinação da mucoadesão descrito anteriormente. O meio de incubação foi o SGA sem pepsina (USP 23).(✓ - comprimido aderido; ✗ - comprimido não aderido).

Quadro 3.8.5 - Tempo (minutos) necessário para se verificar o destacamento total dos comprimidos da mucosa gástrica do porco.

Tempo/h	Methocel® K4M	Methocel® K100M	Carbopol 971P	Carbopol 974P	Methocel® K100M + Sucralfato			
					1/1	2/1	3/1	4/1
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
10	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
15	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
17	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
18	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
19	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
20	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
21		✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓
22			✗	✗	✓	✓	✓	✓
23					✓	✓	✓	✓
24					✓	✓	✓	✓

3.8.4 Conclusões

Para a determinação da adesividade e mucoadesividade dos polímeros em estudo foram concebidos dois métodos e os respectivos aparelhos que se mostraram capazes de avaliar os parâmetros pretendidos. Determinando a adesividade pelo método desenvolvido e para os polímeros utilizados, podemos concluir que o Carbopol 971P possui a maior adesão até aos 120 minutos, quando a superfície de

contacto é o vidro. No entanto, passados 720 minutos o mesmo ensaio demonstra que, tanto o Carbopol 971P, como o Carbopol 974P, deixam de apresentar a capacidade de aderir ao vidro. Por outro lado, o Methocel® K4M e o Methocel® K100M mostram possuir maior adesividade a longo prazo para a mesma superfície, chegando, no caso do Methocel® K100M, a atingir as 24 horas, quer a superfície esteja ou não recoberta com mucina. A mistura de Methocel® K100M e sucralfato na proporção de 3 para 1 mostra possuir a maior capacidade de adesão após 24 horas, obtendo-se os maiores valores absolutos na adesividade.

A presença de mucina aumenta a capacidade de adesão do Methocel® K4M e do Methocel® K100M, assim como das misturas de Methocel® K100M e sucralfato em qualquer proporção.

O estudo da mucoadesão pelo método proposto revelou que os polímeros de Carbopol possuem uma maior capacidade de aderir à mucosa gástrica porcina do que os polímeros de Methocel®. O grande aumento de diâmetro e consequente aumento da superfície de contacto dos comprimidos de Carbopol que ocorre durante o ensaio pode, em parte, explicar estes resultados. Em condições de pH ácido, o sucralfato forma um gele com reconhecida capacidade de adesão à mucosa gástrica. Esta capacidade parece promover a mucoadesão do Methocel® K100M à superfície da mucosa gástrica, pois, em qualquer proporção estudada, a mistura de Methocel® K100M e de sucralfato possui a maior capacidade de mucoadesão.

3.9 Comprimidos matriciais de dupla camada e mucoadesivos contendo captopril

3.9.1 Introdução

Embora actualmente a Tecnologia Farmacêutica consiga produzir formas farmacêuticas capazes de libertar os fármacos veiculados durante um longo período de tempo, o que se verifica no entanto é que a maioria das formas orais de libertação prolongada não o fazem por mais de 12 horas (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1998). Esta limitação temporal não se deve a um tempo limitado de libertação, mas sim ao facto de a forma farmacêutica passar pelo intestino delgado, onde ocorre a maior parte da absorção do fármaco, em muito menos de 12 horas. Assim, a colocação e permanência da forma farmacêutica no local de absorção do fármaco parece ser o maior desafio do tecnologista na obtenção de formas sólidas de libertação prolongada igual ou superior a 24 horas. São necessários novos dispositivos capazes de prolongar o tempo de permanência no tracto gastro-intestinal. Actualmente, trata-se de uma área em pleno crescimento, nomeadamente na investigação e na produção de polímeros mucoadesivos. Para os fármacos absorvidos principalmente na parte inicial do intestino delgado, como o captopril, a libertação prolongada a este nível aumentará a biodisponibilidade. No caso particular do captopril, o pH gástrico estabiliza-o, sofrendo uma degradação de pseudo-ordem um em zonas mais alcalinas do TGI (Anaizi, N.H., Swenson, C., 1993).

O objectivo deste trabalho consistiu em formular o captopril de modo a produzir comprimidos de acção prolongada de dupla camada, usando a cera de carnaúba como agente formador da matriz responsável pela modificação da libertação e os polímeros préviamente estudados, quanto às suas características adesivas e mucoadesivas, como agentes responsáveis pela capacidade adesiva, uma vez que a cera de carnaúba não a possui. Como já foi referido anteriormente, sendo o captopril estabilizado a um pH de 1,2 e sendo absorvido no estômago e intestino delgado proximal, a sua formulação numa forma farmacêutica de libertação prolongada e gastro-retentiva aumentará a sua biodisponibilidade.

3.9.2 Materiais e métodos

Foram preparadas 4 formulações de comprimidos (Quadro 3.9.1) utilizando captopril, cera de carnaúba, hidroxipropilmetilcelulose (Methocel® K4M e K100M) e sucralfato.

Os comprimidos da formulação XXXV foram obtidos por fusão da cera de carnaúba e incorporação do captopril, como se descreveu no capítulo 3.5. Os comprimidos de dupla camada correspondentes às formulações XXXV-b, XXXV-d e XXXV-f foram obtidos de maneira semelhante aos comprimidos XXXV, aos quais foi adicionada a camada de polímero. Assim, utilizou-se o mesmo granulado contendo cera de carnaúba e captopril calibrado no tamis de 300 μm utilizado na produção os comprimidos da formulação XXXV. Colocou-se manualmente na câmara de compressão única da máquina de compressão uma quantidade deste granulado contendo 30 mg de captopril e seguidamente adicionou-se manualmente 50 mg do polímero correspondente à camada adesiva. Efectuou-se a compressão recolhendo-se os comprimidos. Para cada formulação preparou-se um único lote de 50 comprimidos.

Utilizou-se a mistura de Methocel® K100M e sucralfato na proporção de 3 para 1, por ter sido esta a mistura que demonstrou possuir as melhores características de adesividade, como se indica no capítulo 3.8.

Os ensaios de dissolução relizaram-se em aparelho de dissolução com pá agitadora (FP VII) Sotax AT7, utilizando 500 ml de ácido clorídrico 0,1 N mantido a 37 ± 0,5 °C como meio de dissolução. A velocidade de agitação da pá foi de 100 rpm. A intervalos de tempo pré-estabelecidos eram retiradas amostras de 5 ml, repondo-se o mesmo volume com ácido clorídrico 0,1 N. O método de doseamento e a aparelhagem utilizada foram os utilizados nos ensaios de dissolução anteriores e descritos no capítulo 2. A concentração de captopril dissolvido foi determinada por comparação entre a área do pico obtido após injecção da solução problema e as áreas dos picos desenvolvidos após injecção de soluções padrão de captopril.

Os ensaios de uniformidade de massa, dureza radial e friabilidade foram realizados como se descreveu no capítulo 2.

Quadro 3.9.1 - Composição dos comprimidos matriciais de dupla camada.

	Massa em mg			
Ingrediente	XXXV	XXXV-b	XXXV-d	XXXV-f
Captopril	30	30	30	30
Cera de carnaúba	106,5	106,5	106,5	106,5
Methocel® K4M	--	50	--	--
Methocel® K100M	--	--	50	--
Mistura de Methocel® K100M e Sucralfato (3:1)	--	--	--	50

3.9.3 Resultados

As características tecnológicas dos comprimidos produzidos encontram-se no quadro 3.9.2.

Quadro 3.9.2 – Características tecnológicas dos comprimidos produzidos.

Formulação	Massa média	Dureza (N)	Friabilidade (%)
XXXV	135,1±4,6	41±2	0,6
XXXV-b	186,2±1,1	40±3	0,8
XXXV-d	186,7±0,9	41±3	0,7
XXXV-f	186,3±1,5	40±2	0,8

Os comprimidos correspondentes à formulação XXXV foram usados como referência na libertação do captopril. Estes comprimidos nunca aderem à superfície interna dos vasos de dissolução. Os comprimidos correspondentes às formulações XXXV-b, XXXV-d e XXXV-f aderiram rapidamente ao fundo do vaso de dissolução, como mostra a figura 3.9.1. Após 12 horas, todos os comprimidos se mantêm aderidos à superfície do vaso de dissolução. Após 24 horas, apenas os comprimidos correspondentes à formulação XXXV-d se encontravam aderidos à superfície do vaso de dissolução (Fig. 3.9.2). Os comprimidos correspondentes à formulação

XXXV-b, embora não aderissem à superfície do vaso de dissolução, tinham a camada matricial e a camada adesiva unidas; os comprimidos correspondentes à formulação XXXV-f, por seu lado, tinham sofrido separação das camadas, encontrando-se a camada adesiva aderida à superfície do vaso de dissolução e a camada matricial no seio do líquido de dissolução (Fig. 4.9.3).



Figura 3.9.1. Os comprimidos de dupla camada aderiram rapidamente à superfície interna do vaso de dissolução.

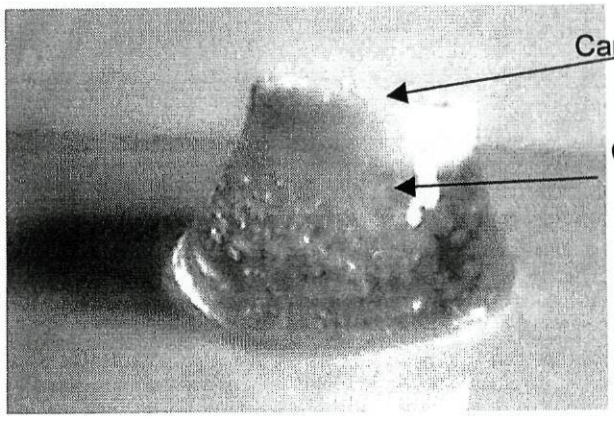


Figura 3.9.2. Comprimido correspondente à formulação XXXV-d após ensaio de dissolução de 24 horas em ácido clorídrico 0,1N a 37 °C e rotação de 100 rpm.

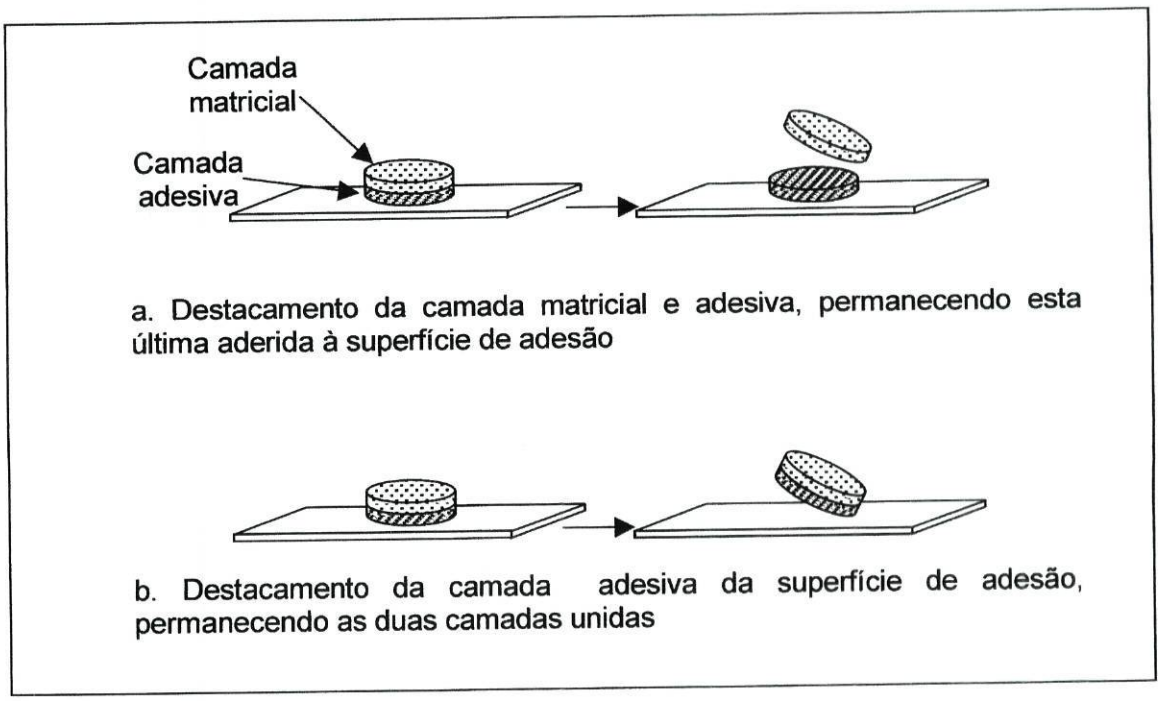


Figura 3.9.3. Perda de adesão de um comprimido matricial adesivo de dupla camada.

A figura 3.9.4 mostra o perfil de dissolução das formulações ensaiadas.

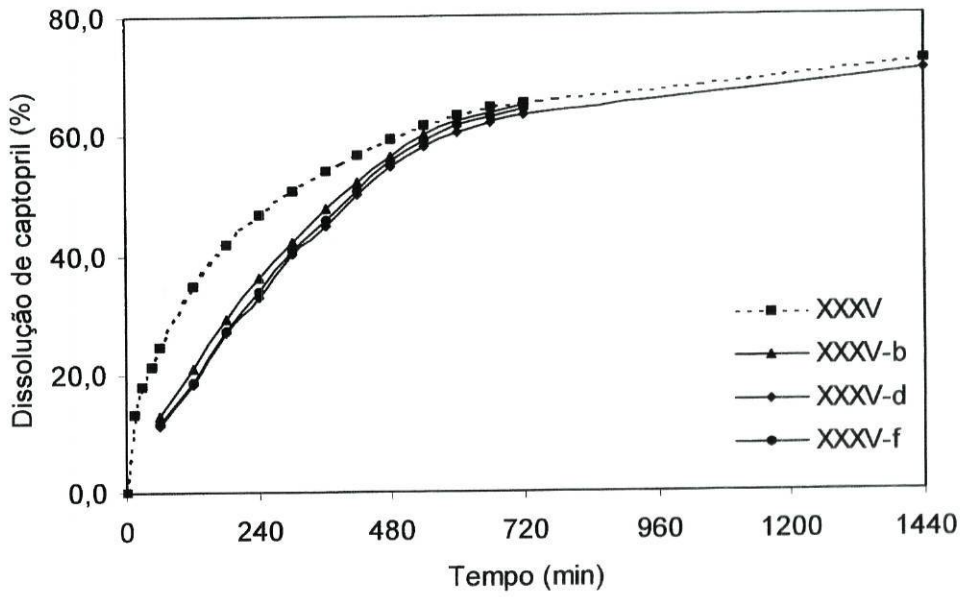


Figura 3.9.4. Perfis de dissolução do captopril.

3.9.4 Conclusões

O Methocel® K100M, quando usado como camada adesiva, promove a adesão dos comprimidos de dupla camada estudados em relação à superfície de adesão e entre a camada matricial e a camada adesiva. A formulação XXXV-d possui características de adesividade para o vaso de dissolução durante pelo menos 24 horas (o que está de acordo com os ensaios de adesão efectuados para o polímero Methocel® K100M), libertando o captopril durante esse período de tempo. Embora a mistura de Methocel® K100M e sucralfato na proporção de 3:1 tenha mostrado as melhores características de adesividade nos ensaios de adesão realizados, não consegue manter a adesão em relação à camada matricial durante 24 horas, como comprovam os resultados obtidos com o ensaio da formulação XXXV-f. A formulação XXXV-b, que utiliza o Methocel® K4M como camada adesiva, consegue uma adesão ao vaso de dissolução superior a 12 horas mas inferior a 24 horas, o que está de acordo com os resultados obtidos nos ensaios de adesividade efectuados.

CAPÍTULO 4

CONCLUSÕES GERAIS

Em relação aos parâmetros tecnológicos estudados (uniformidade de massa, dureza e friabilidade) e para as fórmulas estudadas, podemos afirmar que:

1- os comprimidos preparados com hidroxipropilmetilcelulose:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - pelo processo de granulação a húmido apresentam um enchimento mais homogéneo da matriz (para a mesma concentração em polímero, a formulação XX, que recorre à granulação a húmido, apresenta uma amplitude inferior às restantes formulações),
   - apresentam uma dureza média semelhante e próxima ou igual ao valor teórico pretendido de 40 N, à excepção da formulação IX, que apresentou uma dureza média de 16 N. Nesta fórmula, a concentração de polímero directamente compressível é de apenas 30 %, sendo a concentração de fármaco de cerca de 56 %, o que poderá explicar a dificuldade de compressão dos pós,
   - apresentam valores de friabilidade sempre inferiores a 1,0 %.
2- os comprimidos preparados com carbopol:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - apresentam dureza média semelhante e próxima ou igual ao valor teórico pretendido de 40 N,
   - apresentam friabilidade sempre inferior a 1,0 %.
3- os comprimidos preparados com alginato de sódio:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - utilizando o processo da dupla compressão apresentam dureza média de 41 N (valor semelhante ao valor teórico pretendido de 40 N), enquanto com a compressão directa se conseguiu apenas uma dureza de 21 N,
   - não apresentam valores de friabilidade satisfatórios (para a fórmula preparada por dupla compressão é de 0,99 % e para a compressão directa é de 2,70 %).

4- os comprimidos preparados com Eudragit S100:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - por compressão directa apresentam dureza média semelhante (34-35N), o mesmo acontecendo com os comprimidos obtidos por dupla compressão (62-63N),
   - apresentam sempre friabilidade inferior a 1,0 %.

5- os comprimidos preparados com Eudragit NE30D:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - apresentam dureza média próxima do valor teórico pretendido,
   - apresentam friabilidade inferior a 1,0 %.

6- os comprimidos preparados com cera de carnaúba:
   - cumprem os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela Farmacopeia Portuguesa VII,
   - apresentam dureza média próxima do valor teórico pretendido,
   - apresentam friabilidade inferior a 1,0 %.

Embora o processo de enchimento da matriz tenha sido manual e se tenha utilizado uma máquina de compressão alternativa, todos os materiais matriciais formulados neste trabalho permitiram, na sua generalidade, a produção de lotes de comprimidos que cumpriam os requisitos de uniformidade de massa estabelecidos pela FP VII, com uma dureza próxima ou igual ao valor teórico pretendido (excepto com uma fórmula utilizando a hidroxipropilmetilcelulose e outra com o alginato de sódio) e com friabilidade aceitável (inferior a 1,0 %), exceptuando-se a fórmula que recorre à compressão directa do alginato de sódio. Quando se recorreu à granulação dos pós (a húmido ou a seco), as características tecnológicas da formulação melhoraram, tendo-se verificado um enchimento mais homogéneo da matriz e uma diminuição da força necessária para se obterem comprimidos com a dureza pretendida, i.e., uma melhoria nas características de escoamento e compressibilidade dos pós.

Quanto à libertação do fármaco modelo (captopril) a partir de matrizes de hidroxipropilmetilcelulose, e para as fórmulas estudadas, podemos afirmar que:

a) a utilização deste polímero com diferentes graus/velocidades de hidratação não altera significativamente a libertação do fármaco da matriz. Apenas o polímero com mais baixa velocidade de hidratação (F4M) permite uma libertação mais rápida do captopril da matriz, provavelmente devido à formação mais lenta da camada de gele que condiciona a libertação do fármaco da matriz hidrófila,
b) a utilização de hipromelose com quatro viscosidade diferentes (100, 4000, 15000 e 100000 cp) revela que apenas o polímero de mais baixa viscosidade proporciona um aumento acentuado da libertação do captopril,
c) o uso de concentrações crescentes de polímero (30%, 40% e 50%) diminui a velocidade de libertação do captopril dos comprimidos,
d) a técnica de fabrico dos comprimidos matriciais (compressão directa e granulação a húmido) não influencia a libertação do captopril,
e) a libertação do captopril a partir das matrizes de HPMC ocorre essencialmente por difusão e erosão polimérica, o que está de acordo com a bibliografia encontrada quando se estudam matrizes de HPMC e fármacos solúveis,
f) a libertação/dissolução do captopril a partir das matrizes de HPMC é influenciada pelo pH do meio de dissolução. Quando o meio de dissolução é a água, a libertação/dissolução do fármaco é inferior à obtida quando o meio de dissolução é o ácido clorídrico 0,1N.

O estudo das características de libertação dos comprimidos preparados com os tipos de carbómeros utilizados permitiu concluir que:

a) o Carbopol 971P prolonga durante muito mais tempo a libertação do captopril do que o Carbopol 974P. Segundo a literatura, o Carbopol 971P, após hidratação, forma uma estrutura mais homogénea que o Carbopol 974P, a qual oferece uma resistência significativamente maior à difusão dos fármacos para o exterior. O Carbopol 971P tem também um intumescimento mais rápido e numa maior percentagem do que o

Carbopol 974P o que pode explicar a sua maior capacidade para prolongar a libertação do captopril,

b) a um aumento da concentração de Carbopol 971P nos comprimidos produzidos correspondeu um aumento no tempo necessário para a libertação da mesma percentagem de captopril,

c) o mecanismo de libertação do captopril das matrizes de Carbopol 971P, segundo o modelo de Korsemeyer-Peppas, é a difusão,

d) a libertação/dissolução do captopril a partir das matrizes de Carbopol 971P é influenciada pelo pH do meio de dissolução. Em meio ácido, a libertação/dissolução do captopril é superior à verificada quando o meio de dissolução é a água. Estes resultados podem explicar-se devido à natureza iónica do carbopol. Segundo Vasquez *et al* (1992), o processo de intumescimento do carbopol depende do pH. Segundo o fabricante, BF-Goodrich, a um aumento de pH corresponde um aumento na velocidade de intumescimento do Carbopol 971P, o que torna mais difícil a difusão do fámaco para o líquido de dissolução. A libertação do fármaco é mais lenta a um pH mais elevado, o que está de acordo com os resultados obtidos.

Para as matrizes ensaiadas, e quando o meio de dissolução é a água, o alginato de sódio demonstrou possuir uma baixa capacidade para reter o captopril, i.e., não consegue prolongar significativamente, em especial quando comparado com outros materiais matriciais estudados, a libertação do captopril.

O estudo das características de libertação dos comprimidos preparados com Eudragit S100 permitiu concluir que:

a) a maior dureza dos comprimidos obtidos por dupla compressão deverá ser a responsável pelo aumento do tempo de libertação do captopril veiculado, uma vez que a porosidade será inferior e, consequentemente, mais difícil será a difusão do fármaco a partir destas matrizes inertes,

b) o aumento de concentração de polímero não afecta positivamente os tempos de libertação do captopril.

O estudo das características de libertação dos comprimidos preparados com Eudragit NE30D permitiu concluir que:

a) os perfis de libertação obtidos são semelhantes, parecendo indicar que a localização do captopril na matriz (intragranular ou extragranular) não tem influência na libertação.

O estudo das características de libertação dos comprimidos preparados com cera de carnaúba permitiu concluir que:

a) o método que utiliza a fusão da cera permite reter o captopril de modo a retardar a sua libertação de um modo mais eficaz que o método da compressão directa,

b) a presença de lactose facilita a libertação do captopril a partir da matriz, possivelmente devido ao aumento da formação de canais no seu interior aquando do contacto com o líquido de dissolução e, consequentemente, ao aumento da quantidade de água disponível no interior da matriz para dissolver o fármaco,

c) a presença de lactose intragranular nas percentagens utilizadas não promove significativamente a libertação do captopril das matrizes. A adição da lactose à cera fundida, e posterior solidificação desta, faz com que a lactose fique intimamente aprisionada no seio da matriz, tornando mais difícil o seu contacto com o líquido de dissolução. A formação de canalículos que facilitam a libertação do fármaco no interior do comprimido não é assim muito aumentada, em particular se for comparada com a formulação sem lactose,

d) a presença de lactose extragranular nas percentagens utilizadas promove significativamente a libertação do captopril das matrizes. Nestas formulações, a lactose situa-se apenas entre os grânulos compostos por cera e captopril. A dissolução da lactose e a consequente formação de canalículos "extragranulares" são assim facilitadas. O líquido de dissolução poderá mais facilmente invadir o interior do comprimido, o que facilitará a libertação do captopril,

e) a libertação/dissolução do captopril das matrizes de cera de carnaúba parece não ser influenciada pelo pH do meio de dissolução. Verifica-se que, quando se utiliza a água e o ácido clorídrico como meios de

dissolução, os perfis de libertação do captopril são sobreponíveis. Estes resultados podem ser explicados devido à natureza "inerte" das matrizes de cera de carnaúba. Em contacto com o líquido de dissolução estas matrizes não intumescem e a sua forma permanece constante. O líquido dissolve os constituinte solúveis da matriz (fármaco e excipientes), formando canalículos no seu interior por onde é libertado o fármaco. Se a capacidade para formar estes canalículos não for dependente do pH do líquido, a libertação do fármaco também não o será.

À guisa de conclusão geral, poder-se-á afirmar que as formulações IV (Methocel K4M), VI (Methocel K100M), XXXIX (Carbopol 971P) e XXXV-4 a XXXV-6 (cera de carnaúba e lactose extragranular) foram capazes de prolongar a libertação do captopril (captopril dissolvido : 80% ou superior) por pelo menos 12 horas, tendo mesmo as formulações de cera de carnaúba conseguido prolongar a libertação do captopril por 24 horas.

Para a determinação da adesividade e mucoadesividade dos polímeros em estudo, foram concebidos dois métodos e os respectivos aparelhos, que se mostraram adequados para a avaliação dos parâmetros pretendidos. Determinando a adesividade pelo método desenvolvido e para os polímeros utilizados, podemos concluir que o Carbopol 971P possui a maior adesão até aos 120 minutos, quando a superfície de contacto é o vidro. No entanto, passados 720 minutos o mesmo ensaio demonstra que, tanto o Carbopol 971P, como o Carbopol 974P, deixam de apresentar a capacidade de aderir ao vidro.
Por outro lado, o Methocel® K4M e o Methocel® K100M mostram possuir maior adesividade a longo prazo para a mesma superfície, chegando, no caso do Methocel® K100M, a atingir as 24 horas, quer a superfície esteja ou não recoberta com mucina. A mistura de Methocel® K100M e sucralfato na proporção de 3 para 1 mostra possuir a maior capacidade de adesão após 24 horas, obtendo-se os maiores valores absolutos na adesividade.
A presença de mucina aumenta a capacidade de adesão do Methocel® K4M e do Methocel® K100M, assim como das misturas de Methocel® K100M e sucralfato em qualquer proporção.

O estudo da mucoadesão pelo método proposto revelou que os polímeros de Carbopol possuem uma maior capacidade de aderir à mucosa gástrica porcina do que os polímeros de Methocel®. O grande aumento de diâmetro e o consequente aumento da superfície de contacto dos comprimidos de Carbopol que ocorre durante o ensaio pode, em parte, explicar estes resultados. Em condições de pH ácido, o sucralfato forma um gele com reconhecida capacidade de adesão à mucosa gástrica. Esta capacidade parece promover a mucoadesão do Methocel® K100M à superfície da mucosa gástrica, pois, em qualquer proporção estudada, a mistura de Methocel® K100M e de sucralfato possui a maior capacidade de mucoadesão.

O Methocel® K100M, quando usado como camada adesiva, promove a adesão dos comprimidos de dupla camada estudados em relação à superfície de adesão e entre a camada matricial e a camada adesiva. A formulação XXXV-d (Methocel K100M como camada adesiva) possui características de adesividade para o vaso de dissolução durante pelo menos 24 horas (o que está de acordo com os ensaios de adesão efectuados para o polímero Methocel® K100M), libertando o captopril durante esse período de tempo. Embora a mistura de Methocel® K100M e sucralfato na proporção de 3:1 tenha mostrado as melhores características de adesividade nos ensaios de adesão realizados, não consegue manter a adesão em relação à camada matricial durante 24 horas, como comprovam os resultados obtidos com o ensaio da formulação XXXV-f. A fórmula XXXV-b, que utiliza o Methocel® K4M como camada adesiva, consegue uma adesão ao vaso de dissolução superior a 12 horas mas inferior a 24 horas, o que está de acordo com os resultados obtidos nos ensaios de adesividade efectuados.
A incorporação de uma camada adesiva numa matriz não adesiva, mas com boas características de cedência do fármaco veiculado, poderá aumentar a biodisponibilidade daquele devido à fixação da libertação do fármaco no local de absorção ou a montante daquele local.

Embora não existam especificações para os ensaios de cedência *in vitro* de comprimidos de libertação prolongada de captopril, poder-se-á procurar adaptar as "especificações gerais" dos ensaios de cedência de comprimidos de libertação

prolongada com tempos de actuação de 12 horas descritas em Prista *et al* às fórmulas ensaiadas. Nestas circunstâncias, podemos concluir que :

i) para as fórmulas com libertação de 12 a 14 horas (IV – Methocel K4M, VI – Methocel K100M e XXXIX – Carbopol 971P), a cedência do captopril foi superior (entre 53 e 65 % nas primeiras 4 horas do ensaio e entre 7 e 11 % nas primeiras 8 horas do ensaio) ao estipulado. Ao fim de 12 horas de ensaio, todas as fórmulas libertaram entre 85 a 100 % de fármaco.

ii) para as fórmulas com libertação de 24 horas (XXXV-4 a XXXV-6 – cera de carnaúba com lactose extragranular), a cedência do captopril foi de cerca de 50 % nas primeiras 4 horas, de cerca de 66 % passadas 8 horas, de cerca de 74 % passadas 12 horas e entre 87 e 89 % no final das 24 horas de ensaio de dissolução.

BIBLIOGRAFIA

Abubakr, O.N., Zhang J.S., Int. J. of Pharm., 194, 139-146 (2000)

Allen, A., Cunliffe, W.J., Pearson, J.P., Venables, C.W., J Intern Med, 228, 83 (1990)

American Hospital Formulary Services (AHFS), Drug Information 90, American Society of Hospital Pharmacists, 799-805 (1990)

Anaisi, N.H., Swenson, C., Am. J. Hosp. Pharm., 50, 486-488 (1993)

Atyabi, F., Sharma, H.L., Mohammad, H.A.A., Fell, J.T., J. Controlled Rel., 42, 25 (1996)

Atyabi, F., Sharma, H.L., Mohammad, H.A.A., Fell, J.T., J. Controlled Rel., 42, 105 (1996)

Bansal, P., Patil, J., Plakogiannis, F.M., Drug. Dev. Ind. Pharm., 19(16), 2103-2108 (1993)

Bernkop-Schnurch, A., Schwarz, V., Steininger, S., Pharm. Research, 16(6), 876--881 (1999)

Bonferoni, M.C., Caramella, C., Sangalli, M.E., Conte, U., Hernandez, R.M., Pedraz, J.L., J. Controlled Rel., 18, 205-212 (1992)

Bridges, J.F., Woodley, J.F., Duncan, R., Kopecek, J., Int. J. Pharm., 44, 213 (1988)

Caldwell, L.J., Gardner, C.R., Cargill, R.C., U.S. Pat. 4735804 (1988)

Campbell, B.J., Bioadhesive Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., NY, 85-112 (1999)

Caramella, C.M., Rossi, S., Bonferoni, M.C., Bioadhesive Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., NY, 25-65 (1999)

Carbopol® Bulletin , BFGoodrich

Cardinal, J.R., J. Controlled Rel., 2, 393 (1985)

Cargill, R., Caldwell, L.,Engle, K., Fix, J.A., Porter, P.A., Gardner, C.R., Pharm. Res., 5, 533 (1988)

Cargill, R., Engle, K., Gardner, C.R., Porter, P., Sparer, R.V., Fix, J.A., Pharm. Res., 6, 506 (1989)

Chary, R.B.R., Vani, G., Rao, M., Drug Dev. Ind. Pharm., 25(5), 685-690 (1999)

Colorcon Bulletin

Connors, K. A., Amidon, G.L., Stella,V.J., Chemical Stability of Pharmaceuticals – A Handbook for Pharmacists, 2nd ed., John Wiley & Sons, NY (1986)

Coupe, A.J., Davis, S.S.,, Evans, D.F., Wilding, I.R., Pharm. Res., 8, 1281 (1991)

Curatolo, W.J., Lo, J., U.S. Pat. 5002772 (1991)

Deasy, P.B., Ecanow, M.R., Joy, B., J. Pharm. Pharmacol., 32, 15-20 (1984)

Doelker, E, Buri, P., Pharm. Acta Helv., 56(4-5), 111-118 (1981)

Duchêne, D., Touchard, F., Peppas, N.A., Drug Dev Ind Pharm., 14, 283-318 (1988)

Ebube, N.K., Hikal, A.H., Wyandt, C.M., Beer, D.C., Miller, L.G., Jones, A.B., Drug. Dev. Ind. Pharm., 22(7), 561-567 (1996)

Eudragit® Data Sheet, RohmPharma

European Pharmacopoeia 3rd Edition, Council of Europe, Strasbourg (1997)

Farmacopeia Portuguesa VII, INFARMED, INCM (2002).

Feely, L.C., Davis, S.S., Int. J. Pharm., 44, 131-139 (1988)

Fix, J.A., Cargill, R., Engle, K., Pharm. Res., 10, 1087 (1993)

Ford, J.L., Rubinstein, M., Hogan,J.E., Int. J. Pharm., 24, 327-338 (1985)

Foster, T.P., Parrott, E.L., J. Pharm. Sci., 79(10), 938-942 (1990)

Fujimori, J., Machida, Y., Nagai, T., STP Pharma Sci, 4, 425, (1994)

Garret, J., Osswald, W., Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas, 2ª ed., Vol I, Porto Editora, Porto (1986)

Goodman and Gilmann's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed.,Macmillan Publishing Company, NY, 741-745 (1996)

Gopferich, A., Lee, G., J. Controlled Release, 18, 133-144 (1992)

Goskonda, V.R., Reddy, I.K., Durrani, M.J., Wilber, W., Khan, M.A., J. Controlled Release, 54, 87-93 (1998)

Groning, R., Berntgen, M., Werner, M., Georgarakis, M., Eur. J. Pharm. Biopharm., 42, 25 (1996)

Groning, R., Berntgen, M., Werner, M., Georgarakis, M., Eur. J. Pharm. Biopharm., 2, 181 (1994)

Groning, R., Heun, G., Drug Devel. Ind. Pharm., 10, 527 (1984)

Groning, R., Werner, M., Berntgen, M., Georgarakis, M., Eur. J. Pharm. Biopharm., 42, 25 (1996)

Gu, J.M., Robinson, J.R., Leung, S.H.S, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst., 5, 21 (1988)

Guyton, A.C., Textbook of Medical Physiology, 7th ed., Saunders, PA (1986)

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, (2000)

Hassan, E.E., Gallo, J.M., Pharm Res, 7, 491 (1990)

Heimbold, C.A., Scientific American, 33 (Mar 1999)

Hodsdon, A.C., Mitchell, J.R., Davies, M.C., Melia, C.D., J. Controlled Release, 33, 143-152 (1995)

Hogan, J.E., Drug. Dev. Ind. Pharm.,15, 975-999 (1989)

Hu, M., Amidon, G.L., J. Pharm. Sci., 77(12), 1007-1011 (1988)

Huang, H., Leobandung, W., Foss, A., Peppas, N.A., J. Controlled Rel., 65, 63-71 (2000)

Huang, L-L., Schwartz, J.B., Drug. Dev. Ind. Pharm., 21(13), 1487-1501 (1995)

Hussain, N., Jani, P.U., Florence, A.T., Pharm. Res., 14, 613 (1997)

Ishino, R., Sunada, H., Chem. Pharm. Bull., 41(1), 196-200 (1993)

Ishino, R., Sunada, H., Chem. Pharm. Bull., 41(3), 586-589 (1993)

Jabbari, E., Wisniewski, N., Peppas, N.A., J. Controlled Release, 26, 99 (1993)

Jackson, S.J., Bush, D., Perkins, A.C., Int. J. Pharm., 212(1), 55-62 (2001)

Jackson, S.J., Perkins, A.C., Eur J. Pharm. Biopharm., 52(2), 121-127 (2001)

Jankowski, A., Skorek, A., Krzysko, K., Zarzycki, P.K.., Ochocka, R.J., Lamparczyk, H., J. Pharm. Biomed. Analysis, 13(4/5), 655-660 (1995)

Jenquin, M.R., Liebowitz, S.M., Sarabia, R.E., J. Pharm. Sci., 79(9), 811-816 (1990)

Jones, D.S., Woolfson, A.D., Brown, A.F., Int. Journ. Pharm., 151, 223-233 (1997)

Junginger, H.E., Pharm. Ind., 53, 1056-1065 (1991)

Kast, C.E., Bernkop-Schnurch, A., Int. J. Pharm, 234, 91 (2002)

Kato, Y., Sunada, H., Yonezawa, Y., Ishino, R., Chem. Pharm. Bull., 42(8), 1646-1650 (1994)

Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T, Itoh, Y., J. Pharm. Sci., 81, 135 (1992)

Kelly, K.A., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, 393 (1981)

Kerss S., Allen, A., Garner, A., Clin Sci, 63, 187 (1982)

Khan, G.M., Jiabi, Z., J. Controlled Release, 54, 185-190 (1998)

Khan, G.M., Jiabi, Z., J. Controlled Release, 57, 197-203 (1999)

Khan, M.Z.I., Drug. Dev. Ind. Pharm., 21(9), 1037-1070 (1995)

Khosla, R., Davis, S.S., Int. J. Pharm., 62, R9 (1990)

Khosla, R., Feely, L.C., Davis S.S., Int. J. Pharm., 53, 107 (1989)

Kopeckova, P., Rathi, R., Takada, S., Rihova, B., Berenson, M.M., Kopecek, J., J. Controlled Rel., 28, 211 (1994)

Lehr, C.M., Bowstra, J.A., Spies, F., Onderwater J., Vermeij-Keers, C., Van Munsteren, C.J., Junginger, H.E., J Controlled Release, 18, 249 (1992)

Leitner, V.M., Bernkop-Scnurch, A., Proceed. 4th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology, 1291-1292 (2002)

Leitner, V.M., Marschutz, M.K., Bernkop-Scnurch, A., Drug Dev. Ind. Pharm., 28(4), 431-442 (2002)

Li, S.P., Pendharkar, C.M., Mehta, G.N., Karth, M.G., Feld, K.M., Drug Dev. Ind. Pharm., 19(19), 2519-2537 (1993)

Liu, J.C., Farber, M., Chien, Y.W., Drug Dev. Ind. Pharm., 10, 1639 (1984)

Lucas, B.D., Hilleman, D.E., Pharmacy Times, 7-14 (Out 1993)

Marriott, C., Gregory, N.P., Bioadhesive Drug Delivery Systems, Boca Raton, FL, CRC Press, 1 (1990)

Martindale the Extra Pharmacopeia, 30th Edition, 836-837 (1993)

Matharu, R.S., Singhavi, N.M., Drug. Dev. Ind. Pharm., 18(14), 1567-1574 (1992)

Mathiowitz, E., Chickering III, D.E., Bioadhesive Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., NY, 1-23 (1999)

Meddeb, F., Brossard, C., Devissaguet, J.P., S.T.P. Pharma, 2(18), 623-629 (1986)

Menon, A., Ritschel, W.A., Sakr, A., J. Pharm. Sci., 83, 239 (1994)

Meyer, J.H., Dressman, J., Fink, A., Amidon, G., Gastroenterology, 89, 805 (1985)

Minami, H., McCallum, R.W., Gastroenterology, 76, 804 (1979)

Mortazavi, S.A., Carpenter, B.G., Smart, J.D., Int J Pharm, 83, 221 (1992)

Mortazavi, S.A., Smart, J.D., J Controlled Release, 25, 197 (1993)

Mrsny, R., Controlled Drug Delivery, American Chemical Society, Washington DC (1997)

Murata, Y., Toniwa, S., Miyamoto, E., Kawashima, S., Int. J. Pharm., 176, 265-268 (1999)

Nur, A.O., Zhang, J.S., Drug Dev. Ind. Pharm., 26(9), 965-969 (2000)

Nur, A.O., Zhang, J.S., Drug. Dev. Ind. Pharm., 26(9), 965-969 (2000)

Oth, M., Franz, M., Timmermans, J., Moes, A., Pharm. Res., 9, 298 (1992)

Park, K., Biomaterials, 9, 435 (1988)

Park, K., Robinson, J. R., Int. J. Pharm., 19, 107 (1984)

Parr, A., 39th Annual International IndustrialPharmaceutical Research and Development Conference, 39, 3 (1997)

Peppas, N.A., Buri, P.A.., J Controlled Release, 2, 257 (1985)

Pham, A.T., Lee, P.I., Pharm. Research, 11(10), 1379-1384 (1994)

Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R., Tecnologia Farmacêutica, 4ª ed., vol. 3, Fundação Calouste Gulbenkian, 2052-2053 (1996)

Rajabi-Siahboomi, A.R., Jordan, M., Eur. Pharm. Rev., 5(4), 21-23 (2000)

Ranga Rao, K.V., Devi, K.P., Int. J. Pharm., 48, 1-13 (1988)

Rubinstein, M.H., Ford, J.L., McCaul, F., Hogan, J.E., Edgar, J.E., Int. J. Pharm., 40, 223-234 (1987)

Salomon, J.-L., Doelker, E., Buri, P., Pharm. Acta Helv. 54(3), 82-89 (1979)

Salomon, J.L., Doelker, E., Pharm. Acta Helv., 55(6), 174-182 (1980)

Salsa, T., Veiga, F., Pina, M.E., Drug. Dev. Ind. Pharm., 23(9), 929-938 (1997)

Sangekar, S., Vadino, W.A., Chaudry, I., Parr, A., Beihn, R., Digenis, G., Int. J. Pharm., 35, 187 (1987)

Seta, Y., Higushi, F., Otsuka, T., Kawahara, Y., Nishimura, K., Okada, R., Koike, H., Int. J. Pharm., 41, 255-262 (1988)

Shalaby, W.S.W., Blevins, W.E., Park, K., Biomaterials, 13, 289 (1992)

Sheth, P.R., Tossounian, J.L., U.S. Pat. 4126672 (1978)

Siepmann, J., Peppas, N.A., Advanced Drug Delivery Reviews, 48, 139-157 (2001)

Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N.A., Pharm. Research, 19(3), 306-314 (2002)

Singla, A.K., Chawla, M., Singh, A., Drug. Dev. Ind. Pharm., 26(9), 913-924 (2000)

Smart, J.D., Kellaway, I.W.,Worthington, H.E.C.,J.Pharm Pharmacol., 36, 295 (1984)

Solomonidou, D., Cremer, K., Krumme, M., Kreuter, J., J. Biomater Sci. Polym. Ed, 12(11), 1191 (2001)

Sung, K.C., Nixon, P.R., Skoug, J.W., Ju, T.R., Gao, P., Topp, E.M., Patel, M.V., Int. J. Pharm., 142, 53-60 (1996)

Sung-Joo, H., Park, H., Park, K., Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems, 15(3), 243-284 (1998)

Swanson, D.R., Barclay, B.L., Wong, P.S.L., Am. J. Med., 83, 3 (1987)

The Merck Index, 13th ed., Merck & Co. Inc., N.J., USA (2001)

Timmermans, J., Moes, A. J., J. Pharm. Sci., 82, 854 (1993)

United States Pharmacopeia 23, National Formulary 18, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., (1995)

Vázquez, M.J., Péres-Marcos, B., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A., Drug. Dev. Ind. Pharm., 18(11/12), 1355-1375 (1992)

Watanabe, S., Kayano, M., Ishino, Y., Miyao, K., U.S. Pat. 3976764 (1976)

Weyenberg, W., Ludwig, A., Proceed. 4th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics Pharmaceutical Technology, 1287-1288 (2002)

Wilding, I.R., Davis, S.S., Bakhshaee, M., Sparrow, R.A., Pharm. Res. 9(5), 654-657 (1992)

Wise, D.L., Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Marcel Dekker, Inc., NY, 435, 466-472, (2000)

Woodley, J., Clin. Pharmacokinet, 40(2), 77-84 (2001)

Xu, G., Fang, F., Zhang, R., Sunada, H., Drug. Dev. Ind. Pharm., 23(11), 1105-1110 (1997)