



**LIBERTAÇÃO MODIFICADA EM SISTEMAS
MATRICIAIS SÓLIDOS CONTENDO
IBUPROFENO**

Carla Martins Lopes

PORTO
2006

Carla Martins Lopes

Libertação modificada em sistemas matriciais
sólidos contendo ibuprofeno

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor
em Tecnologia Farmacêutica apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade do
Porto.

FFD
LOP

FACULDADE DE FARMACIA
U. P.
BIBLIOTECA
Data <u>07/09/2006</u>
Reg. <u>3436</u>
Cota _____

Adenda

Pág. VII

Publicações apresentadas sob a forma de artigo científico:

A publicação submetida para apresentação sob a forma de artigo científico:

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, J. F. Pinto, P. Costa. "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system" foi aceite para publicação no International Journal of Pharmaceutics no dia 25 de Maio de 2006.

Dedico a presente dissertação:

À memória da minha mãe

Ao meu pai

Ao meu marido

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar os mais sinceros agradecimentos a todos aqueles que, directa ou indirectamente, tornaram possível a elaboração da presente dissertação.

Ao Professor Doutor José Manuel Correia Neves de Sousa Lobo por ter aceite ser meu orientador, pelo empenho científico, interesse, incentivo e disponibilidade demonstrada e pelos ensinamentos transmitidos ao longo destes anos. Gostaria ainda de manifestar o meu apreço pela amizade e pela confiança que depositou em mim.

Ao Professor Doutor Paulo Jorge Cardoso Costa pela valiosa orientação da presente dissertação, pelo empenho científico, interesse, incentivo, disponibilidade demonstrada, pelos ensinamentos transmitidos ao longo destes anos e pelo apoio na elaboração das figuras. Gostaria ainda de manifestar o meu apreço pela amizade e pela confiança que depositou em mim. Agradeço também o contacto para a realização de uma parte do trabalho experimental na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Ao Professor Doutor João Fernandes Pinto, pela co-orientação deste trabalho, pela oportunidade concedida para realizar parte do trabalho experimental na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Agradeço ainda o bom acolhimento, o empenho científico, os ensinamentos, o interesse e a disponibilidade dispensada.

À Professora Doutora Maria Fernanda Guedes Bahia pela oportunidade concedida para a realização dos trabalhos experimentais no Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Universidade do Porto. Quero ainda manifestar o meu apreço pela simpatia e amizade sempre demonstrada.

À Dra. Maria Rosa Pena Ferreira, à Professora Doutora Maria Helena Amaral e à Dra. Rosa Cristina Catarino pela amizade sincera, convívio, apoio, incentivo e pela magnífica vertente humana.

Aos Professores Doutores Domingos de Carvalho Ferreira, Delfim Fernando Gonçalves dos Santos, Paulo Alexandre Lourenço Lobão e Carlos Maurício Gonçalves Barbosa pela apoio e simpatia demonstrada.

Ao Professor Doutor Rui Manuel Ramos Morgado pelo incentivo e pela confiança transmitida.

À Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz, ao Dr. José Paulo Sousa e Silva, à Dra. Isabel Almeida, à Dra. Susana Rocha, ao Dr. Pedro Barata, ao Dr. Bruno Sarmiento pela amizade e pelo apoio manifestado.

Ao Dr. Paulo José Pinto Salústio pela ajuda, amizade e cordialidade com que sempre me acolheu.

Ao Sr. Basílio Costa e Sr. Joaquim Ribeiro pela simpatia e colaboração prestada. Agradeço ainda a ajuda prestada pelos funcionários do Serviço de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Lisboa.

Ao Nuno Magalhães pelo carinho, incentivo, entusiasmo e confiança que depositou em mim. Agradeço ainda todo o apoio para enfrentar cada obstáculo e a colaboração prestada ao longo de todo o trabalho.

À minha família e à família do Nuno pelo carinho, motivação e apoio dispensado.

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

Aos laboratórios Medinfar (Portugal) pelo fornecimento do ibuprofeno (matéria-prima).

À empresa Shionogi Qualicaps, S.A. (Madrid, Espanha) pela cedência das cápsulas duras de hipromelose.

À Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), ao Fundo Social Europeu (FSE) no âmbito do Programa Operacional Ciência e Inovação 2010 (POCI 2010) integrado no III Quadro Comunitário de Apoio pelo suporte financeiro da presente dissertação.

Índice

1. Considerações gerais	1
1.1. <i>Formas farmacêuticas orais de libertação modificada</i>	1
1.1.1. Difusão.....	10
1.1.2. Processos de activação.....	11
1.1.3. Intumescimento e erosão/degradação polimérica.....	12
1.2. <i>Sistemas monolíticos ou matriciais</i>	14
1.2.1. Agentes poliméricos.....	17
1.2.2. Matrizes insolúveis e inertes.....	19
1.2.3. Matrizes hidrófobas.....	22
1.2.4. Matrizes hidrófilas.....	23
1.2.5. Estudo das cinéticas para análise da libertação <i>in vitro</i> dos fármacos em matrizes poliméricas.....	31
1.3. <i>Sistemas matriciais multi-particulares</i>	41
1.3.1. Vantagens dos sistemas multi-particulares.....	41
1.3.2. Compactação <i>versus</i> enchimento de cápsulas.....	44
1.4. <i>Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)</i>	48
1.4.1. Ibuprofeno.....	50
2. Estudos de pré-formulação	54
2.1. <i>Introdução</i>	54
2.2. <i>Caracterização do fármaco</i>	56
2.2.1. Parte experimental.....	59
2.2.2. Conclusões.....	68
3. Estudos de formulação	70
3.1. <i>Formulação de comprimidos de libertação modificada com HPMC</i>	70
3.1.1. <i>Introdução</i>	70
3.1.2. <i>Parte experimental</i>	79
3.1.3. <i>Conclusões</i>	122
<i>Formulação de comprimidos de libertação modificada com etilcelulose</i>	124
3.1.4. <i>Introdução</i>	124
3.1.5. <i>Parte experimental</i>	129
3.1.6. <i>Conclusões</i>	167

4. Preparação de mini-comprimidos como sistemas multi-particulares	171
4.1. <i>Introdução</i>	171
4.2. <i>Parte experimental</i>	174
4.2.1. <i>Material</i>	174
4.2.2. <i>Métodos e resultados</i>	175
4.3. <i>Conclusões</i>	198
5. Sistemas bifásicos de libertação	200
5.1. <i>Introdução</i>	200
5.2. <i>Parte experimental</i>	203
5.2.1. <i>Material</i>	203
5.3. <i>Sistemas bifásicos de libertação com mini-comprimidos compactados</i>	204
5.3.1. <i>Métodos e resultados</i>	204
5.3.2. <i>Conclusões</i>	223
5.4. <i>Sistemas bifásicos de libertação com mini-comprimidos em cápsulas</i>	225
5.4.1. <i>Métodos e resultados</i>	226
5.4.2. <i>Conclusões</i>	233
5.5. <i>Sistemas bifásicos de libertação com um núcleo matricial compactado</i>	235
5.5.1. <i>Métodos e resultados</i>	235
5.5.2. <i>Conclusões</i>	245
6. Considerações finais	247
7. Referências bibliográficas	256
Anexos	I
<i>Validação do método analítico para a quantificação da concentração de ibuprofeno por espectrofotometria no UV/Vis</i>	I
<i>Parte experimental</i>	II
<i>Conclusão</i>	VIII
<i>Referências bibliográficas:</i>	VIII

RESUMO

A modulação da libertação de fármacos com o objectivo de otimizar uma determinada terapêutica pode ser alcançada recorrendo a inúmeras abordagens, exigindo algumas delas equipamento tecnológico apropriado para o fabrico. Para além disso, o tipo de fármaco em questão condiciona o tipo de libertação que se pretende. Sendo o ibuprofeno um agente anti-inflamatório não esteróide utilizado no tratamento de artrites reumatóides seria conveniente o desenvolvimento de um sistema de libertação bifásica do tipo rápido/lento, para aliviar rapidamente os sintomas e evitar administrações diárias repetidas. Com base nestas considerações, pretende-se desenvolver um sistema versátil que conjugue dois períodos de cedência: uma fracção de libertação imediata do ibuprofeno e uma segunda fracção destinada a prolongar o efeito terapêutico do fármaco durante algumas horas.

A presente dissertação divide-se em três fases de estudos com objectivos diferentes. Numa primeira fase estudou-se a capacidade de prolongar a libertação do ibuprofeno a partir de comprimidos matriciais contendo hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose como agentes moduladores da libertação. Para tal, estudou-se a influência dos seguintes factores tecnológicos: razão fármaco/agente modulador e força de compactação. Para além disso, nas matrizes de etilcelulose verificou-se a influência da tenuidade do polímero na modulação da libertação. Numa segunda fase, atendendo aos resultados obtidos nos ensaios precedentes, desenvolveram-se mini-comprimidos contendo ibuprofeno. Estas subunidades foram posteriormente utilizadas na terceira fase dos trabalhos que correspondeu à preparação de sistemas bifásicos de libertação empregando diferentes tipos de tecnologias com o objectivo de otimizar uma formulação para veicular o fármaco em estudo. Todos os sistemas bifásicos desenvolvidos apresentaram uma libertação bifásica do tipo rápida/lenta. Para além disso, demonstraram também uma grande flexibilidade na modulação da cedência do fármaco, pois os dois períodos diferentes de libertação podem ser facilmente ajustados no que diz respeito à dose a veicular e à taxa de libertação.

ABSTRACT

There is a wide approach to modulate drug release with the objective to optimize therapy, and some possibilities demand appropriate technological production equipment. Furthermore, the type of drug conditions the type of release claimed. Ibuprofen is a non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used in rheumatoid arthritis, so it would be desirable to develop a quick/slow biphasic delivery system to relieve rapidly the painful symptoms and to avoid repeated daily administrations. On the basis of these considerations, a versatile system that conjugates two release periods should be developed, which is able to deliver a prompt release of a first fraction of ibuprofen; the second fraction of the drug dose leads to sustain the therapeutic effect during several hours.

The present work could be divided into three steps of study with different aims. In the first part, the ability to prolong the ibuprofen release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose as modulating agents was studied. For such, the influence of the following technological factors in the release characteristics was studied: drug/modulating release agent ratio and compaction force. Besides, in the case of ethylcellulose matrix formulations, the effect of particle polymer size in the modulation of drug release was also investigated. Based on the results obtained in previous studies, in the second part of the work mini-tablets containing ibuprofen were developed. In the third phase of the study, biphasic delivery systems were prepared in order to optimize a suitable formulation of ibuprofen, using different types of technologies, including the use of mini-tablets. All biphasic delivery systems provided a quick/slow biphasic ibuprofen release profile. Furthermore, these systems demonstrated also a wide flexibility in the modulation of the delivery program, in which two different release phases could be easily adjusted in terms of both delivery rate and ratio of the dose fraction.

RESUMÉE

La modulation de la libération du principe actif avec l'objectif d'optimiser la thérapeutique peut être obtenue par plusieurs méthodes, quelques uns exigeant équipement technologique approprié. En outre, le type du principe actif concerné conditionne le type de libération prétendu. L'ibuprofène est un agent anti-inflammatoire non stéroïdique utilisé dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Ainsi, il serait souhaitable et commode de développer un système de libération biphasique du type rapide/lent, pour alléger rapidement les symptômes et éviter les administrations quotidiennes répétées. Prenant en compte ces considérations, on a prétendu développer un système versatile qui conjuguerait deux périodes de libération: une fraction de libération immédiate de l'ibuprofène et une deuxième fraction destinée à prolonger l'effet thérapeutique du principe actif pendant quelques heures.

Ce travail peut être divisé en trois phases d'études avec des objectifs différents. Dans la première partie on étudie la capacité de prolonger la libération de l'ibuprofène à partir de comprimés matriciels formulées avec hydroxypropylméthylcellulose et éthylcellulose (agents modulateurs de la libération). Avec cet objectif, on étudie l'influence des facteurs technologiques suivants: raison substance actif/agent modulateur de la libération et force de compression. En outre, dans les matrices d'éthylcellulose on a vérifiée l'influence de la ténuité du polymère dans la modulation de la libération. Dans une deuxième étape, et prenant en compte les résultats obtenus dans les essais précédents, on a développé des mini-comprimés contenant de l'ibuprofène. Ces subunités ultérieurement ont été utilisées dans la troisième phase des travaux, qui a correspondu à la préparation de systèmes biphasiques de libération en employant différents types de technologies avec l'objectif d'optimiser une formulation pour véhiculer le principe actif en étude. Tous les systèmes biphasiques développés ont présenté une libération biphasique du type rapide/lent. En outre, ces systèmes ont démontré aussi une grande flexibilité dans la modulation de la libération du principe actif parce que les deux périodes différents de libération peuvent facilement être ajustées en ce qui concerne la dose à véhiculer et la vitesse de libération.

TRABALHOS PUBLICADOS

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

Publicações apresentadas sob a forma de artigo científico:

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, P. Costa (2005) "Formas farmacêutica de libertação modificada: polímeros hidrofílicos". Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 41 (2), 143 - 154.

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, J. F. Pinto, P. Costa (2006) "Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release". Drug Dev. Ind. Pharm. 32 (1), 95 - 106.

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, J. F. Pinto, P. Costa. "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system". (Submetido para publicação).

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, J. F. Pinto, P. Costa. "Compressed matrix core tablet as a quick/slow dual component delivery system containing ibuprofen". (Submetido para publicação).

C. M. Lopes, J. M. Sousa Lobo, J. F. Pinto, P. Costa. "Mini-tablets in a tablet or in a capsule to produce a biphasic delivery system". (Submetido para publicação).

Comunicações orais

C. Lopes, P. C. Costa, J. F. Pinto and J.M. Sousa Lobo "Design and preparation of mini tablets in tablet system as biphasic delivery system". Apresentado no "2nd Pharmaceutical Sciences Congress, 6th Portuguese-Spanish Congress on Controlled release", organizado pela Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas e Spanish-Portuguese Local Chapter of the Controlled Release Society, em Coimbra, Portugal, de 31 de Março a 2 de Abril de 2005.

Comunicações apresentadas sob a forma de painel (poster)

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa "Influence of Ibuprofen/HPMC ratio on tablets release characteristics". Apresentado no "Vth Spanish-Portuguese Conference On Controlled Drug Delivery", organizado pela Spanish-Portuguese Local Chapter of the Controlled Release Society, em Sevilha, Espanha, de 10 a 13 de Novembro de 2002.

P. Costa, **C. Lopes** "Mathematical models describing drug release: number of sampling time points". Apresentado no "Vth Spanish-Portuguese Conference On Controlled Drug Delivery", organizado pela Spanish-Portuguese Local Chapter of the Controlled Release Society, em Sevilha, Espanha, de 10 a 13 de Novembro de 2002.

M. R. Pena Ferreira, **C. Lopes**, M.F.Bahia, P. Costa "Release of ibuprofen from semisolid dosage forms". Apresentado no "Vth Spanish-Portuguese Conference On Controlled Drug Delivery", organizado pela Spanish-Portuguese Local Chapter of the Controlled Release Society, em Sevilha, Espanha, de 10 a 13 de Novembro de 2002.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa "Ibuprofen release kinetics from HPMC and ethylcellulose matricular tablets". Apresentado no 1º Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas, em Lisboa, Portugal, de 14 a 16 de Abril de 2003.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa "Comparative study of physical and dissolution properties of ibuprofen tablets", Apresentado no 1º Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas", em Lisboa, Portugal, de 14 a 16 de Abril de 2003.

P. Costa, P. Ferreira and **C. Lopes** "Dissolution profiles kinetics: prevision of release characteristics of carnauba wax/paracetamol tablets". Apresentado no 1º Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas, em Lisboa, Portugal, de 14 a 16 de Abril de 2003.

M. R. Pena Ferreira, **C. Lopes**, M.F.Bahia and P. Costa "Effect of pH on the release of ibuprofen from semisolid dosage forms". Apresentado no 1º Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas, em Lisboa, Portugal, de 14 a 16 de Abril de 2003.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa “Evaluation of the physical characteristics of tablets produced from binary mixtures of HPMC and ibuprofen”. Apresentado no 1st EUFEPS Conference, em Paris/Versalhes, França, de 29 de Setembro a 1 de Outubro de 2003.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa “Study of gel layer thickness of swelling matrix system using the texture analyser”, apresentado no European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, em Sevilha, Espanha, de 10 a 12 de Maio de 2004.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo and P. Costa “Influence of HPMC and ethylcellulose on the release of ibuprofen.”, apresentado no European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, em Sevilha, Espanha, de 10 a 12 de Maio de 2004.

C. Lopes, J.M. Sousa Lobo, J.F. Pinto and P. Costa “Matrix mini tablets of ibuprofen based on HPMC: influence of different viscosity grades on drug release”, apresentado no “EUFEPS 2004 New Safe Medicines towards Mechanistic Prediction”, em Bruxelas, Bélgica, de 17 a 20 de Outubro de 2004.

C. Lopes, P. Costa, J.F. Pinto and J.M. Sousa Lobo “Influence of ibuprofen/ethylcellulose ratio and compression force on tablets release characteristics”, apresentado no “2nd Pharmaceutical Sciences Congress, 6th Portuguese-Spanish Congress on Controlled release”, organizado pela Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas e Spanish-Portuguese Local Chapter of the Controlled Release Society, em Coimbra, Portugal, de 31 de Março a 2 de Abril de 2005.

C. Lopes, P. Costa, J.F. Pinto and J.M. Sousa Lobo “Design and preparation a biphasic delivery system containing ibuprofen”, apresentado no 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD 2005) organizado pela EUFEPS, em Barcelona, Espanha, de 18 a 20 de Abril de 2005.

C. Lopes, P. Costa, J. M. Sousa Lobo “Effect of ibuprofen/ethylcellulose ratio and particle size of polymer on the tensile strength and ibuprofen release characteristics” aceite para apresentação no 33rd Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, que irá decorrer em Vienna, Austria, de 22 - 26 de Julho.

1. Considerações gerais

1.1. Formas farmacêuticas orais de libertação modificada

A administração de medicamentos sempre necessitou, desde a mais remota antiguidade, de uma elaboração mais ou menos complexa que a possibilitasse. Inclusivamente, perante os avanços na obtenção de substâncias medicamentosas quimicamente puras iniciada no século XIX foi necessário dotá-las de uma forma farmacêutica que permitisse a sua administração numa quantidade conhecida, pela via mais adequada, de uma forma estável, segura e eficaz. Assim, a investigação galénica deu lugar a novas formas farmacêuticas que assegurassem essas condições: a cápsula mole de gelatina atribuída ao farmacêutico Mothes em 1833, a cápsula dura de gelatina atribuída a Lehuby em 1846, o comprimido em 1843 atribuído a Brockedon em Inglaterra, etc.

Já no século XX, e em particular a partir da década de sessenta, as disciplinas vinculadas às formas farmacêuticas experimentaram transformações de grande importância. Anteriormente, as formas farmacêuticas eram pensadas quase exclusivamente em função das propriedades e características apropriadas para administrar os fármacos no organismo sem que se prestasse uma atenção maior a outros atributos que na actualidade adquiriram importante destaque. A preparação e a formulação de formas farmacêuticas baseavam-se em procedimentos completamente empíricos e a sua missão de transformar os produtos medicinais em medicamentos era considerada uma verdadeira arte. A partir dessa altura, começou-se a pensar no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas em função de novos conhecimentos e novas abordagens nomeadamente com o aparecimento da "Farmácia Física", nos anos 50 e 60 do século XX, que levou a um melhor entendimento dos materiais e dos processos a que se seguiu o estudo farmacocinético da substância activa (anos 70 e 80). O fármaco já não se caracterizava unicamente pela sua acção no organismo, isto é, pela sua farmacodinâmica, mas também pelo efeito que, através de processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, exercia sobre ele o próprio organismo. Surgiu a Biofarmácia como elo de ligação entre a Farmacocinética e a Tecnologia Farmacêutica (Figura 1-1), e o objectivo da investigação galénica passou a ser o de obter formas farmacêuticas que, para além de desenvolver as funções classicamente definidas, conseguissem modular a libertação das substâncias activas.

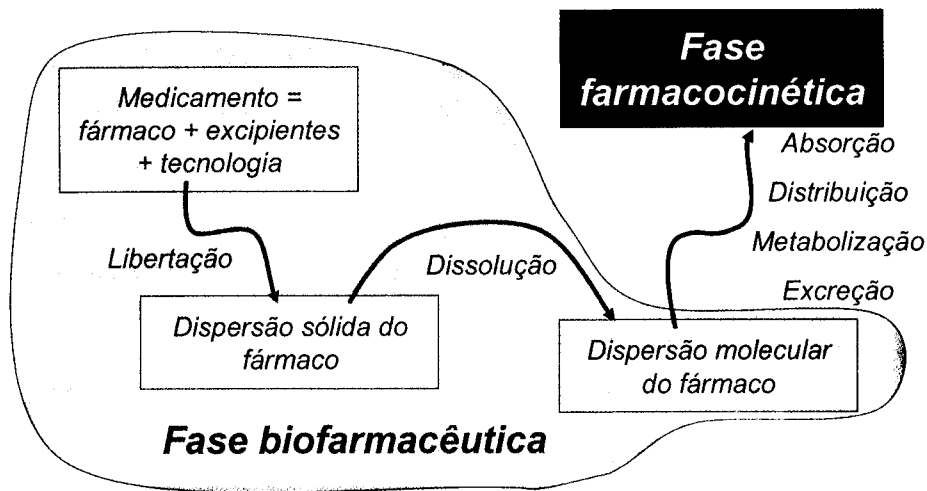


Figura 1-1 - Inter-relação entre a fase biofarmacêutica e a fase farmacocinética no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas.

A finalidade da Biofarmácia é, entre outras, determinar as relações entre as propriedades físico-químicas dos fármacos e dos excipientes com as transformações que vão sofrer no organismo, constituindo uma ciência de extraordinário interesse, pois o mesmo fármaco pode ter acções diferentes consoante as propriedades que lhe são próprias e o modo como foi transformado na forma farmacêutica (Tecnologia Farmacêutica).

Actualmente, a Investigação Galénica encontra-se numa excelente posição, após a resolução de numerosos problemas que transformaram um trabalho empírico numa ciência com uma forte base racional, em que a preparação do medicamento nunca pode ser apreciada independentemente do fim que dele se pretende. Esta área de investigação apresenta um futuro particularmente atractivo nos seguintes objectivos:

- Síntese e selecção de novos excipientes, cada vez mais específicos e multifuncionais;
- Investigação de novas estratégias de disponibilização das substâncias activas, capazes de modular as características de libertação e absorção do fármaco;
- Desenho e obtenção de vectores (biológicos ou sintéticos), capazes de conduzir a substância activa até células ou órgãos alvo, minimizando os efeitos secundários.

Conhecida a substância activa, é necessário desenvolver a formulação. Os fármacos, para exercerem os seus efeitos no organismo, necessitam de alcançar concentrações adequadas no local de acção. É por este motivo que se procuram

desenvolver formas farmacêuticas mais convenientes, considerando o efeito terapêutico que se pretende e a comodidade do doente.

Do ponto de vista da comodidade e da segurança, a administração oral é a via ideal, porque fisiologicamente é a “porta” de entrada das substâncias para o organismo. Por esta razão, a maioria das formas farmacêuticas disponíveis no mercado destinam-se à administração oral, sendo a via de eleição aquando da formulação e desenvolvimento de novos fármacos. Com efeito, a simplicidade e a facilidade das tomas, a menor dependência de terceiros para manter os regimes terapêuticos e os menores custos que esta via apresenta são razões mais do que suficientes para justificar a sua opção crescente, tanto dos utentes, como da Indústria Farmacêutica. Dentro das formas farmacêuticas para a administração oral, as formas sólidas (pós, granulados, comprimidos e cápsulas) são as mais frequentes (Vila Jato, 1997).

Os comprimidos são, na actualidade, a forma farmacêutica sólida mais administrada por via oral, representando aproximadamente 30 - 40% de todos os medicamentos comercializados. Os primeiros comprimidos medicamentosos comparáveis aos utilizados actualmente têm a sua origem no invento de um pintor e escritor do século XIX, William Brockedon, que, exasperado pela fragilidade da grafite que utilizava nos seus desenhos, idealizou um método de a comprimir. Depressa uma empresa farmacêutica se apercebeu que este invento lhe poderia ser útil, convencendo Brockedon a trabalhar para ela. Em 1843, Brockedon obteve a patente para “*Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in Dies*”. Crê-se que John Wyeth (inventor da primeira máquina rotativa para comprimidos em 1872) e o seu irmão Frank foram os primeiros a utilizar o termo “*compressed tablet*” e a registá-lo, em 1877, para proteger e restringir o seu uso. Esta nova forma farmacêutica pretendia substituir a pílula sendo olhada com alguma desconfiança pela Europa, onde se estreou apenas em 1906 com a sua inclusão no formulário oficial francês (Hernández e Navascués, 2001). Foi, porém, a partir da primeira grande guerra (1912 - 1918) que o uso dos comprimidos mais se divulgou, tendo substituído em grande parte as pílulas e as pastilhas medicamentosas. Entre nós são oficializados em 1936, inscrevendo a Farmacopeia dessa época 3 monografias sobre comprimidos medicamentosos (Prista *et al.*, 2003).

O principal objectivo de uma forma farmacêutica sólida para administração oral é disponibilizar, para absorção no tracto gastrintestinal, uma quantidade definida de fármaco. Nestas circunstâncias, a acção terapêutica de um fármaco é condicionada, quer pelo modo como o sistema farmacêutico o liberta, quer pelas suas características de dissolução. O processo de absorção oral dos fármacos pode ser esquematizado nas etapas representadas na Figura 1-2. Este esquema é uma adaptação da

representação dos processos envolvidos na dissolução de formas farmacêuticas sólidas proposta por Wagner (1969).

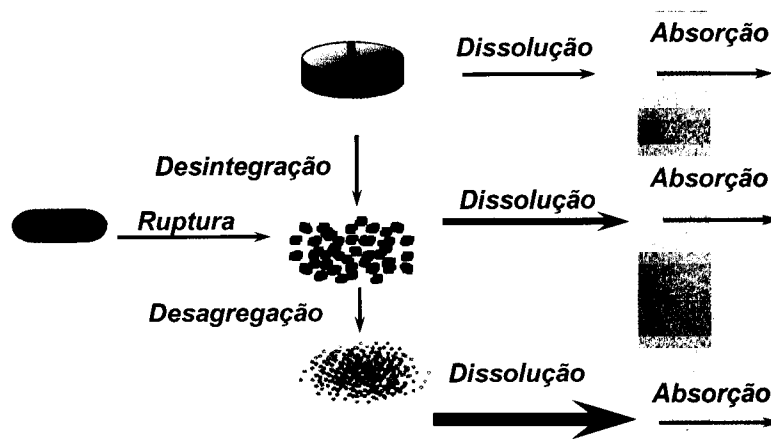


Figura 1-2 - Principais etapas do processo de absorção oral dos fármacos.

A libertação do fármaco é influenciada pelo meio biológico (por exemplo: pH, movimentos peristálticos ao nível do tracto gastrointestinal), necessitando o sistema sólido de sofrer um processo de desintegração prévio. A finalidade da etapa de libertação é obter uma dispersão do fármaco sólido, no meio aquoso de administração, o que permitirá a posterior dissolução. Por sua vez, a dissolução compreende a formação de uma dispersão molecular na fase aquosa, essencial para a subsequente etapa de absorção com passagem do fármaco para a corrente sanguínea.

Nas formas farmacêuticas sólidas orais, a velocidade e a extensão do processo de absorção gastrointestinal dos fármacos, e conseqüentemente a sua biodisponibilidade, é controlada essencialmente:

- Pelas características específicas de libertação da substância activa a partir do sistema farmacêutico (na qual está implícita a desagregação);
- Pela velocidade de dissolução ou solubilização do fármaco em condições fisiológicas;
- Pela permeabilidade da mucosa gastrointestinal ao fármaco.

A velocidade com que o processo de libertação ocorre depende essencialmente da solubilidade do fármaco e das propriedades físico-químicas do sistema farmacêutico, de que são exemplo a aptidão do sistema para sofrer degradação/erosão, a capacidade do líquido de dissolução em penetrar na formulação, os processos de intumescimento, etc. Por outro lado, a velocidade de dissolução é uma característica intrínseca à própria substância activa, reportando-se, normalmente, à

velocidade com que uma substância se dissolve a partir de uma forma farmacêutica intacta ou dos seus fragmentos e partículas resultantes da etapa de libertação.

A dissolução do fármaco é um passo necessário e prévio ao processo de absorção, sendo muitas vezes a etapa condicionante da velocidade de absorção, pois só o fármaco dissolvido pode ser absorvido (Hoener e Benet, 1990). Por este motivo, a absorção pode ser modulada pela velocidade de dissolução da substância activa nos líquidos do tracto gastrintestinal. Assim, as características de dissolução (solubilidade e velocidade de dissolução) merecem especial atenção no caso de fármacos pouco solúveis em água (Siepmann e Peppas, 2000).

Por tudo o que foi referido, justifica-se o particular interesse que a investigação em Tecnologia Farmacêutica tem dedicado ao estudo dos factores que regulam a dissolução das substâncias activas e das formas farmacêuticas sólidas.

Durante muitas décadas o tratamento de certas doenças foi efectuado através da utilização de formas farmacêuticas ditas convencionais, habitualmente designadas de libertação imediata, as quais se caracterizam por uma rápida libertação da substância activa que veiculam. Muitos fármacos apresentam uma acção terapêutica de curta duração devido à rápida eliminação dos líquidos biológicos existentes nos locais de acção. Esta eliminação resulta, por sua vez, dos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Geralmente, quando um fármaco é libertado, absorvido, distribuído, metabolizado e eliminado rapidamente do organismo impõe-se a necessidade de seguir um esquema terapêutico de administrações repetidas para garantir que os perfis plasmáticos se situem dentro da janela terapêutica. Como consequência pode ocorrer uma grande flutuação da concentração plasmática da substância activa.

Perante este cenário, a opção tornou-se clara no sentido de conjugar estas formas orais com um perfil farmacocinético adequado a cada caso específico. Basicamente pretendeu-se modificar ou melhorar as características de libertação, realizando-se transformações tecnológicas nas formas farmacêuticas, permitindo o desenvolvimento de uma nova geração de medicamentos, as formas farmacêuticas de disponibilidade modificada. Estes sistemas tentam modular a velocidade de libertação da substância activa, proporcionando uma actividade terapêutica de duração sustentada ao longo do tempo e/ou uma entrega específica do fármaco ao nível de um determinado tecido ou população celular. O conceito de controlar o momento (controlo temporal) e/ou o local (controlo espacial) da libertação do fármaco constituem a base racional do desenvolvimento de sistemas de libertação modificada (Vernon e Wegner, 2004).

Existem diversos sistemas farmacêuticos que permitem a libertação temporal controlada, sendo os mais populares as “bombas osmóticas”. Como exemplo de sistemas que permitem um controlo da libertação do tipo espacial citam-se os diferentes sistemas gastro-retidos, ou seja, os que actuam por mucoadesão, flutuação, sedimentação e expansão (Figura 1-3).

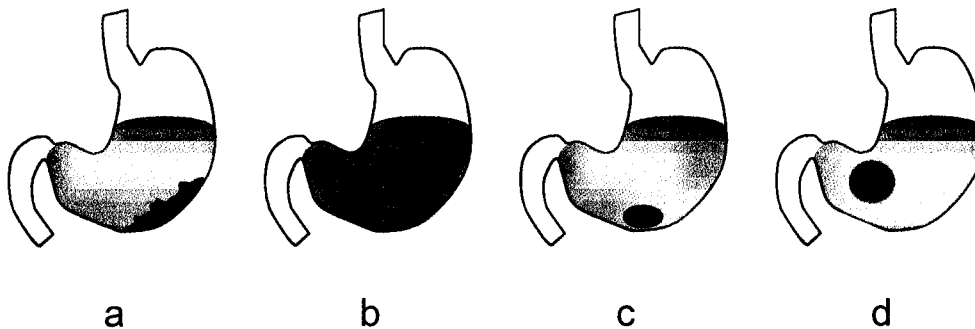


Figura 1-3 - Sistemas gastro-retidos: a) Sistemas mucoadesivos, b) Sistemas flutuantes, c) Sistemas que actuam por sedimentação e d) Sistemas expansíveis.

Como resultado da modulação da cedência do fármaco obtém-se um aumento da segurança e da eficácia terapêutica do fármaco veiculado, uma redução dos efeitos secundários indesejáveis, uma diminuição do número de tomas em cada esquema terapêutico e uma maior comodidade para o doente (Das e Das, 2003).

Duas datas são importantes para situarmos os grandes passos da libertação modificada de fármacos; 1952, quando são comercializadas cápsulas possuindo diversos tipos de grânulos revestidos que actuavam com intervalos de duas horas (*Spansules*, dos laboratórios Smith Kline e French), e a década de 70, do mesmo século, em que pela primeira vez aparecem formulações de libertação verdadeiramente controlada (Prista *et al.*, 1995 a). Nas duas últimas décadas, a Indústria Farmacêutica testemunhou a emergência de numerosas tecnologias de libertação de fármacos desenvolvidas independentemente do fármaco em questão ou de uma condição específica da doença (Rathbone *et al.*, 2003).

Apesar dos benefícios que complementam o interesse do desenvolvimento e da utilização das formas farmacêuticas de libertação modificada, as formas farmacêuticas de libertação convencional ainda são os medicamentos predominantes no mercado. No entanto, estimou-se que mais de 20% dos produtos farmacêuticos vendidos em 2005 envolveriam tecnologias de libertação modificada (Ravi Kumar e Domb, 2004). Espera-se que o mercado das formas farmacêuticas orais de libertação modificada, por si só, cresça 9% ou mais todos os anos até 2007. As forças motrizes associadas a este fenómeno de *boom* podem ser divididas em dois grupos principais (Das e Das, 2003):

- Factores relacionados com os doentes - citados anteriormente;
- Factores de mercado, nomeadamente factores económicos - o elevado custo associado à descoberta de novos fármacos fez com que, nos últimos anos, os esforços da Indústria Farmacêutica se orientassem no sentido de melhorar os procedimentos de administração de produtos já comercializados mediante o desenvolvimento de sistemas terapêuticos diferentes das formas farmacêuticas convencionais. Esta solução tornou-se uma opção, em termos financeiros, atractiva para a Indústria Farmacêutica. A introdução no mercado de produtos como o Augmentin XR (GlaxoSmithKline) e o Cipro XR (Bayer), ambos comprimidos de dupla camada, são precursores da tendência crescente desta opção.

As formas farmacêuticas sólidas apresentam diversos tipos de classificações dependendo das suas características. Exemplos de critérios utilizados para classificar este tipo de formas farmacêuticas são a actividade terapêutica, o método de produção, o tipo de sistema farmacêutico e o mecanismo de libertação dos constituintes da formulação. Atendendo ao último critério citado, a Farmacopeia Portuguesa VII e a European Pharmacopoeia 5.0 agrupam as formas farmacêuticas sólidas em dois grupos (Farmacopeia Portuguesa VII, 2002; European Pharmacopoeia 5.0, 2005):

- Formas farmacêuticas de libertação convencional;
- Formas farmacêuticas de libertação modificada.

Nas formas farmacêuticas de libertação convencional ou de libertação imediata, o sistema farmacêutico é entendido como um mero suporte mecânico, cujo objectivo é veicular o fármaco. O *design* deste tipo de formas farmacêuticas é concebido com o intuito de favorecer a libertação das substâncias activas presentes no sistema. No caso das formas farmacêuticas sólidas, o perfil de dissolução da substância activa depende essencialmente das suas propriedades intrínsecas (Farmacopeia Portuguesa VII).

Pelo contrário, as formas farmacêuticas de libertação modificada caracterizam-se por uma libertação não imediata do fármaco. Segundo a F.P. VII, o termo libertação modificada define *as preparações cuja libertação da(s) substância(s) activa(s) foi objecto, quanto à velocidade e/ou local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial, sendo portanto diferente da que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via.* Com este tipo de formas

farmacêuticas pretende-se modular a magnitude e a duração da acção terapêutica do fármaco, dissociando-a das propriedades inerentes ao próprio fármaco.

A base racional para o desenvolvimento de formas de libertação modificada é modular a cinética de libertação da substância activa. Neste tipo de formas farmacêuticas, o sistema farmacêutico intervém, de algum modo, com a libertação e a dissolução do fármaco que veicula, não sendo visto como um mero suporte mecânico.

O *design* de sistemas de libertação modificada obedece normalmente aos seguintes critérios:

- Modificação da molécula do fármaco na forma farmacêutica (pró-fármaco ou um seu derivado), com o objectivo de reduzir a solubilidade no fluido gastrointestinal;
- Redução da velocidade de libertação do fármaco;
- Ambos os métodos.

Hoje em dia começam a existir sistemas para aceleração da velocidade de dissolução de fármacos (Mura *et al.*, 1998, 2002; Rajendrakumar *et al.*, 2005). No entanto, estes sistemas ainda possuem uma ampla margem de progressão e desenvolvimento, através do aperfeiçoamento das técnicas de produção e da utilização de novos polímeros.

A terminologia empregue para definir as formas farmacêuticas orais de libertação modificada é ampla e muito complexa, cobrindo uma larga gama de modelos de libertação do fármaco pelo sistema farmacêutico. Segundo a F.P. VII, as formas farmacêuticas de libertação modificada incluem:

- *Formas de libertação prolongada - Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada em que a velocidade de libertação da (ou das) substância(s) activa(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via.*
- *Formas de libertação retardada - Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação retardada da (ou das) substância(s) activa(s).*
- *Formas de libertação sequencial - Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação sequencial da (ou das) substância(s) activa(s).*

A definição proposta pela F.P. VII de formas de libertação retardada e formas de libertação sequencial é redundante. Para uma melhor compreensão desta terminologia, as formas farmacêuticas de libertação retardada caracterizam-se essencialmente por

apresentarem um período de latência após a sua administração, ou seja, o início da libertação da(s) substância(s) activa(s) ocorre mais tarde quando comparada com uma forma de libertação convencional. As formas de libertação sequencial, por vezes designadas de libertação pulsátil, são entendidas como sistemas farmacêuticos em que a libertação da(s) substância(s) activa(s) ocorre durante um período de tempo mais longo ao verificado numa forma farmacêutica convencional e de um modo intermitente no tempo.

Para além desta classificação bastante generalizada, atendendo à própria definição das formas farmacêuticas de libertação modificada, é possível encontrar, descritos na literatura, outros tipos de sistemas, como por exemplo:

- Formas de libertação controlada ou de ordem zero - Sistemas farmacêuticos com libertação de uma quantidade constante de substância(s) activa(s) por unidade de tempo.
- Formas de libertação programada - Preparações em que a libertação da(s) substância(s) activa(s) é controlada por um sistema electrónico.
- Formas de libertação acelerada - Preparações que apresentam uma velocidade de libertação da(s) substância(s) activa(s) superior às formas farmacêuticas de libertação convencional administrada pela mesma via.
- Formas de libertação bifásica - Preparações que se caracterizam por dois períodos diferentes de libertação do fármaco: rápida/lenta ou lenta/rápida.

Na Figura 1-4 estão representados os diferentes tipos de libertação de fármacos a partir de formas farmacêuticas.

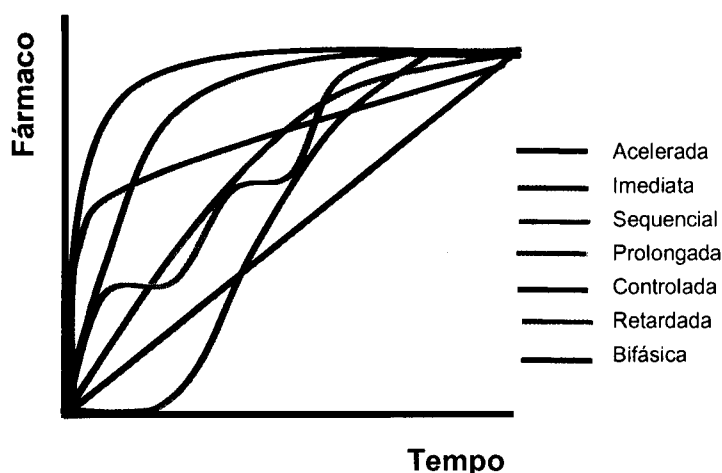


Figura 1-4 - Tipos de libertação de fármacos a partir de formas farmacêuticas.

Um número significativo de diferentes tipos de sistemas estão disponíveis com a finalidade de controlar ou modular a libertação dos fármacos. Uma revisão da literatura permite concluir que não existe, entre os vários autores, um consenso relativamente à classificação dos sistemas de libertação modificada. Alguns autores realizaram uma classificação baseada, tanto nos mecanismos que afectam o processo de libertação, como em determinados aspectos fisiológicos do aparelho digestivo (Vila Jato, 1997; García, 2002).

Um outro tipo de classificação considera a natureza dos sistemas farmacêuticos de libertação modificada (Vernon e Wegner, 2004), dividindo-os em: sistemas mecânico/eléctricos (bombas de infusão, bombas peristálticas e bombas osmóticas); sistemas poliméricos (sistemas de reservatório e sistemas matriciais) e sistemas biológicos (sistemas constituídos por células ou tecidos vivos normalmente encapsulados numa membrana semi-permeável do tipo polimérico).

Outros autores agrupam os sistemas terapêuticos utilizando uma classificação exclusivamente baseada no mecanismo de cedência da substância activa (Prista *et al.*, 1995 b); Qui e Zhang, 2000; Kim, 2000; Sáez *et al.*, 2004; Ravi kumar e Domb, 2004), uma vez que é o fenómeno mais relevante nas formulações de libertação modificada.

Atendendo à forma como o fármaco é cedido do sistema farmacêutico, é possível classificar os vários sistemas de libertação modificada em:

- Libertação controlada por difusão;
- Libertação controlada por processos de activação;
- Libertação controlada por intumescimento e degradação/erosão polimérica.

1.1.1. Difusão

Nos sistemas farmacêuticos em que a libertação é controlada principalmente por difusão, a substância activa pode apresentar-se revestida por uma membrana ou incorporada numa matriz, com uma tecnologia e procedimento de fabrico bastante diferenciados. Neste tipo de sistemas, o decurso dos fenómenos é o seguinte: a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e, finalmente, o fármaco dissolvido difunde-se para o exterior do polímero.

- **Sistemas de difusão através de membranas:** o fármaco encontra-se aprisionado no interior de uma membrana, geralmente de natureza polimérica, que regula o processo de difusão. Frequentemente, o controlo da libertação é realizado à superfície da forma farmacêutica, sendo a espessura, a área e a permeabilidade da membrana os parâmetros que controlam a velocidade de libertação do fármaco a partir deste tipo de dispositivo. A força motriz destes

sistemas é o gradiente de concentração da substância activa entre o reservatório e o meio. Uma desvantagem potencial destes sistemas é a possível ruptura da membrana e a subsequente libertação brusca da totalidade do fármaco.

- **Sistemas de difusão por matrizes:** o fármaco é uniformemente disperso ou dissolvido no interior de um suporte matricial, geralmente do tipo polimérico. Este agente polimérico dificulta o acesso do líquido de dissolução ao interior das partículas e, simultaneamente, dificulta a difusão das moléculas do fármaco em solução para o exterior da matriz. Apesar de não existir uma teoria simples universalmente aceite, a teoria da reptação pode explicar o processo de difusão de pequenas moléculas através de uma matriz polimérica. Segundo esta teoria, a molécula a difundir desloca-se, de um modo mais ou menos sinuoso, através do emaranhado das cadeias poliméricas. A migração do fármaco para o exterior do sistema ocorre por difusão molecular através de um suporte ou por difusão através dos microporos existentes na matriz polimérica. Num sistema deste tipo, a velocidade de libertação depende da quantidade de fármaco existente ao fim de um determinado tempo, tornando-a dependente do tempo.

1.1.2. Processos de activação

Neste tipo de sistemas farmacêuticos, a modulação da libertação depende de um processo de activação, o qual resulta de uma interacção com o meio exterior ou interior do organismo.

Dentro deste grupo existe um grande número de mecanismos que constituem a base do seu funcionamento, sendo a activação por pressão osmótica o mecanismo mais comum. Estes sistemas são vulgarmente designados por “bombas osmóticas” e utilizam os princípios da pressão osmótica para controlar a libertação do fármaco, podendo este processo ocorrer a uma velocidade pré-estabelecida. Estes sistemas são essencialmente constituídos por um núcleo que contém o fármaco e um agente osmótico, rodeado por uma membrana rígida semi-permeável à água, a qual apresenta um orifício de dimensões bem definidas. Os sistemas osmóticos tornaram-se populares pela possibilidade de libertar o fármaco segundo uma cinética de ordem zero e eliminar o *initial burst effect*, ou seja, a libertação brusca inicial do fármaco observado com muitos outros tipos de sistemas de libertação controlada. No entanto, podem apresentar uma desvantagem relacionada com a demora no início da libertação do fármaco, ou seja, possuírem um tempo de latência relativamente elevado.

Outros processos de activação utilizados para controlar a libertação dos fármacos são a pressão hidrodinâmica, a pressão de vapor, as forças eléctricas e/ou magnéticas, as ondas ultrassónicas, a iontoforese, o pH, a força iónica e a foto-radiação. Neste tipo de sistemas, a libertação das substâncias activas processa-se geralmente a uma velocidade constante. Na Figura 1-5 estão representados dois sistemas que actuam após um processo de activação.

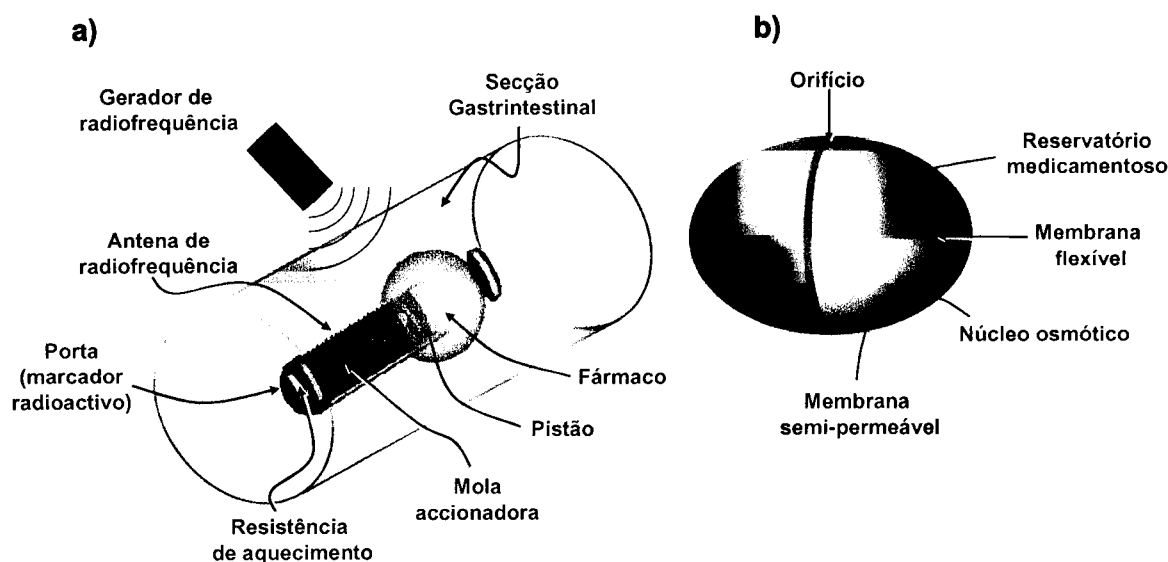


Figura 1-5 - Representação esquemática de dois sistemas de activação: a) Sistema activado por forças electromagnéticas (Enterion™ Capsule, Phaeton Research, Nottingham, UK) e b) Sistema activado por pressão osmótica (Bomba osmótica do tipo "Push-Pull").

1.1.3. Intumescimento e erosão/degradação polimérica

Os sistemas matriciais geralmente utilizados podem manter a sua forma mais ou menos constante (difusão) ou podem aumentar de volume em contacto com o líquido de dissolução (por intumescimento), degradando-se posteriormente. Tal como acontecia nos sistemas de difusão, o fármaco está no interior de uma membrana ou incorporado numa matriz polimérica. A libertação do fármaco a partir de formas farmacêuticas matriciais do tipo polimérico envolve dois processos sequenciais dependentes do tempo, a dilatação (intumescimento) e a degradação/erosão. Estes processos podem ocorrer de um modo mais ou menos simultâneo até à completa desagregação das cadeias poliméricas. Assim, o fármaco é libertado à medida que ocorre a degradação da matriz polimérica.

Este tipo de sistemas apresenta uma grande variação da área de libertação exposta ao líquido de dissolução durante todo o processo de libertação. Como consequência, surgem diferenças nas velocidades de libertação da substância activa.

Numa tentativa de ultrapassar este problema e conseguir uma liberação constante desenvolveram-se os sistemas com geometrias modificadas.

Dentro destes sistemas destaca-se um tipo especial de comprimidos multi-camada (Conte *et al.*, 1993; Conte e Maggi, 1996; Fassihi e Ritschel, 1993) que contêm um núcleo com o fármaco e uma ou duas camadas (“barreiras”), impermeáveis ao fármaco, moduladoras da liberação (Figura 1-6).

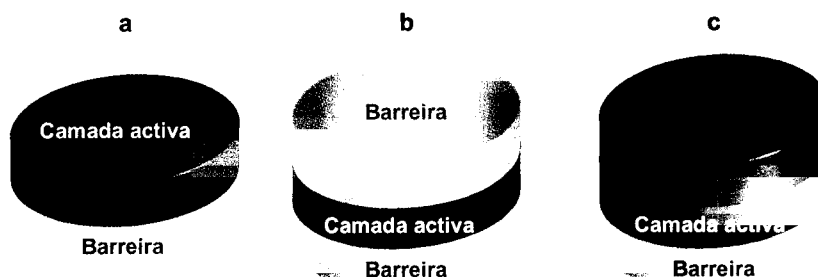


Figura 1-6 - Sistemas multi-camada: a) Comprimido de dupla camada, b) e c) Comprimidos de tripla camada com duas barreiras poliméricas, moduladoras da liberação, da mesma natureza ou de natureza diferente.

Outra estratégia baseou-se no desenvolvimento de matrizes, revestidas por filmes poliméricos impermeáveis, com um orifício central, designadas por sistemas “donut-shaped” (Kim, 1995; Cheng *et al.*, 1999) (Figura 1-7 a). Nestes sistemas, a liberação ocorre apenas pela superfície interna (orifício central) não revestida (Sangalli *et al.*, 1994). Outra variante deste tipo de sistemas consiste na utilização de matrizes, contendo polímero e fármaco, revestidas por duas camadas impermeáveis, uma na parte inferior e outra na parte superior, apresentando múltiplos orifícios (Figura 1-7 b). O fármaco liberta-se através dos orifícios e da superfície não revestida.

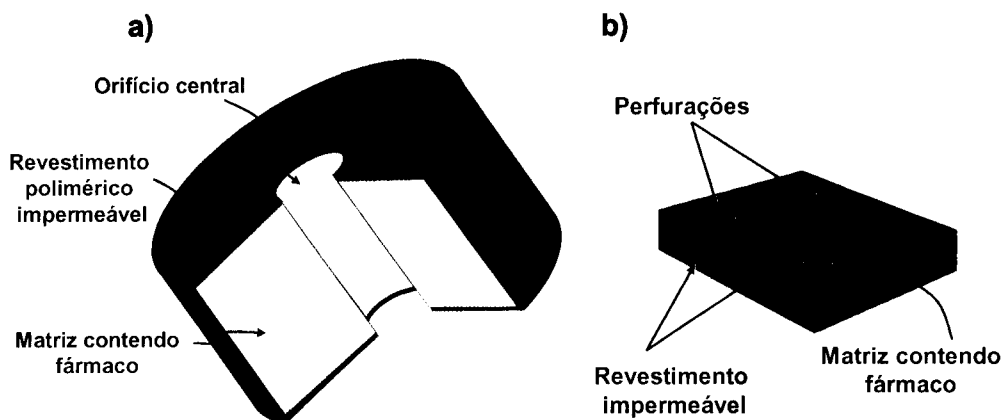


Figura 1-7 - a) Sistema contendo um orifício central (“Donut-shaped”) e b) Sistema multi-perfurado.

1.2. Sistemas monolíticos ou matriciais

Para maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de libertação modificada, a tecnologia associada à modulação da cedência de fármacos, ou outras substâncias bioactivas, a partir de medicamentos sofreu um incremento notório nas últimas décadas. Uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de libertação dos fármacos, tem sido objecto de investigação na área da Indústria Farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, as nanopartículas, os pró-fármacos e os sistemas matriciais poliméricos.

Particularmente, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros são uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregues aquando do desenvolvimento de uma formulação oral de libertação modificada devido às vantagens intrínsecas destes sistemas: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção com equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização de sistemas matriciais permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos.

Do ponto de vista tecnológico, um sistema monolítico ou matricial pode ser entendido como um sistema que controla a libertação da(s) substância(s) activa(s), molecularmente dispersa(s) ou dissolvida(s) num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz). O fármaco pode encontrar-se dissolvido ou disperso no suporte matricial, dependendo se a quantidade presente é maior que o limite de solubilidade.

Para definir uma matriz é fundamental conhecer as características que a diferenciam das outras formulações de libertação modificada, nomeadamente (Salsa *et al.*, 1997):

- Natureza química do suporte (geralmente, os suportes são formados por redes poliméricas);
- Estado físico da substância activa (dispersão molecular ou partículas de pó, ou ambos);
- Geometria da matriz e alterações do volume em função do tempo;
- Vias de administração (a via de administração oral é a mais usada, mas é possível usar outras);
- Modelo da cinética de libertação.

A classificação dos sistemas matriciais tem em consideração diversos critérios (Buri, 1987), nomeadamente: a estrutura da matriz (sistemas homogêneos ou sistemas heterogêneos); a cinética de libertação (idealmente de ordem zero); os mecanismos envolvidos na modulação da libertação (degradação/erosão polimérica, difusão, intumescimento); a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados (biocompatíveis e aptidão para atravessar o organismo sem sofrer qualquer tipo de alterações ou interações).

A libertação dos fármacos a partir de sistemas matriciais envolve as seguintes fases sequenciais:

- Penetração do líquido (líquido de dissolução ou fluido biológico);
- Dissolução do fármaco no sistema matricial;
- Difusão do fármaco para o exterior do sistema;
- Dissolução ou erosão da matriz polimérica.

A erosão, a difusão e o intumescimento são os vários mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a libertação dos fármacos, sendo frequente que coincidam pelo menos dois ou até mesmo os três mecanismos. A predominância de um deles depende invariavelmente das propriedades do polímero utilizado no sistema. De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contacto com o líquido de dissolução (ou fluido biológico) podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução (difusão), ou podem sofrer um fenómeno de intumescimento ("swelling") e, posteriormente, degradação/erosão polimérica.

A classificação dos polímeros em erodíveis ou não erodíveis é talvez um pouco simplista; no entanto, é muito clara e útil, permitindo posicionar todos os polímeros entre estes dois tipos extremos (Aïnaoui e Vergnaud, 2000).

Nos polímeros não erodíveis, o comportamento de libertação dos fármacos resulta de um fenómeno de difusão no polímero e de restrições de transferência de massa na interface polímero/líquido de dissolução. A interpretação da difusão das moléculas de fármaco através de um sistema matricial pode ser descrita pela lei de difusão de Fick, a qual se traduz pela seguinte equação:

$$\frac{dQ}{dt} = -DS \frac{dC}{dX} \quad \text{Equação 1}$$

em que, $\frac{dQ}{dt}$ representa a velocidade de difusão, sendo Q a massa do fármaco transportada e t o tempo, $\frac{dC}{dX}$ é o gradiente de concentração da substância que difunde em função da distância percorrida até à superfície de libertação, D é o coeficiente de difusão ou difusibilidade do fármaco no meio e S a superfície.

A partir desta equação é perceptível a ocorrência de uma diminuição da velocidade de difusão do fármaco com o tempo, em virtude, principalmente, do facto de a distância a percorrer pelo fármaco até à superfície de libertação aumentar. Assim, uma das tarefas mais complexas no campo da tecnologia de libertação modificada reside no desenvolvimento de formulações poliméricas (tipo matriz) capazes de libertar fármacos a velocidades constantes durante um determinado tempo. Uma possível solução deste problema foi sugerida inicialmente por Langer e Peppas que utilizaram sistemas matriciais com geometrias especiais para compensar a diminuição da velocidade de difusão com o tempo (Langer e Peppas, 1981).

Outro facto a considerar é se a constante de difusão depende ou não da concentração do polímero. No caso dos sistemas não erodíveis, quando o intumescimento é desprezável, a difusão do fármaco a partir do sistema matricial pode ser constante durante todo o processo de libertação (Siepmann *et al.*, 1998). Nestes casos, a matriz tem pouca interacção com o líquido de dissolução e a difusão do fármaco depende da quantidade de líquido que penetra no sistema. Deste modo, o principal fenómeno que afecta a velocidade de libertação é o gradiente de concentração, sendo o coeficiente de difusão independente da concentração do polímero (primeira lei de Fick).

A difusão do fármaco nos sistemas matriciais que sofrem um grande aumento de volume devido a fenómenos de relaxamento das cadeias poliméricas, induzidos pelo intumescimento, pode não ser adequadamente descrita pela lei de difusão de Fick. Para este tipo de sistemas, com uma forte interacção com o líquido de dissolução, a expansão da matriz dependerá das suas propriedades físico-químicas, como a massa molecular, o grau de substituição e a viscosidade. Portanto, a difusão do fármaco será função do líquido de dissolução que penetra e das características de intumescimento do polímero. Assim, dependendo da taxa de relaxamento polimérico, a difusão do fármaco a partir de um sistema matricial pode ser Fickiana ou não. Se o fenómeno de relaxamento ocorrer a uma taxa mais lenta que o processo de difusão, a libertação do fármaco é controlada pela cinética de relaxamento e não pela lei de Fick.

No caso dos polímeros erodíveis, o problema da cinética de libertação do fármaco é um pouco complexa quando o processo se inicia pela difusão do líquido nos sistemas poliméricos (intumescimento) seguido de erosão do sistema. A erosão pode ocorrer apenas à superfície do sistema (heterogénea), ou ocorrer também no seu interior (homogénea). O diferente modo como a erosão ocorre condiciona fortemente o perfil de libertação. Os fármacos incorporados em matrizes constituídas por polímeros que sofrem erosão heterogénea apresentam uma velocidade de libertação proporcional à taxa de erosão/desagregação do polímero. Tal como já foi referido anteriormente,

neste tipo de sistemas uma geometria superficial apropriada é susceptível de originar uma cinética de libertação próxima da ordem zero. As características da substância activa podem afectar o processo de libertação. Tem sido demonstrado que a libertação de fármacos muito solúveis é determinada principalmente por um processo de difusão do fármaco através da camada gelificada, enquanto a libertação de fármacos pouco solúveis é controlada pela erosão do sistema (Ford e Mitchell, 1995).

Baseado no comportamento dos polímeros e de acordo com as taxas de difusão, relaxamento e erosão polimérica, podemos classificar os mecanismos que controlam a libertação dos fármacos nos sistemas matriciais em (Negre, 2002):

- Difusão Fickiana - se a taxa de difusão é muito inferior à de relaxamento. Neste mecanismo, a velocidade de libertação do fármaco diminui em função do tempo, pois a distância a percorrer pelas moléculas de fármaco até à superfície de libertação aumenta à medida que a frente do solvente avança para o centro da forma farmacêutica.
- Transporte Caso II - se a taxa de difusão é superior à de relaxamento. Assim, a libertação do fármaco é controlada pelo relaxamento polimérico.
- Difusão anómala ou não-Fickiana - se as taxas de difusão e de relaxamento são da mesma ordem de grandeza. Neste caso, a libertação do fármaco depende simultaneamente da difusão e do relaxamento.
- Super transporte caso II - o sistema apresenta, no líquido de dissolução, uma camada superficial totalmente hidratada que sofre erosão contínua durante o processo de libertação. Nalguns casos, a libertação do fármaco aproxima-se de uma libertação de ordem zero se as taxas de intumescimento e de erosão (ou de dissolução, se o polímero é hidrossolúvel) se compensarem.

1.2.1. Agentes poliméricos

Torna-se importante destacar que o grande avanço na investigação das formas farmacêuticas de libertação modificada acontece em paralelo com:

- O avanço nos conhecimentos de novos polímeros que controlam a libertação do fármaco e constituem a base dos sistemas matriciais e dos sistemas do tipo reservatório;
- O conhecimento mais aprofundado dos factores fisiológicos implicados no funcionamento deste tipo de formulação.

A escolha dos excipientes necessários à obtenção das formas farmacêuticas é, actualmente, considerado de elevada importância na medida em que estes compostos, tidos como inactivos do ponto de vista farmacológico, constituem materiais “activos” do ponto de vista tecnológico. O conhecimento do importante papel que os excipientes podem desempenhar na transformação de um fármaco num medicamento, assim como o emprego de excipientes do tipo polimérico capazes de modular a libertação de fármacos através de processos físico-químicos ou bioquímicos, permite vislumbrar o crescente interesse da Tecnologia Farmacêutica por estes agentes poliméricos.

Tem sido demonstrado que a melhoria no desenvolvimento de sistemas de libertação modificada depende estritamente da selecção de um agente (“excipiente”) apropriado capaz de controlar a libertação do fármaco, de sustentar a acção terapêutica ao longo do tempo e/ou de libertar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Perante estas várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer estas funções (Ravi Kumar e Domb, 2004). Esta versatilidade é uma consequência directa do *design* da estrutura polimérica (constituída por unidades repetidas), pelo comprimento (ou massa molecular) e pela arquitectura que as cadeias poliméricas podem assumir.

O trabalho pioneiro da utilização dos sistemas poliméricos na libertação modificada de fármacos atribui-se a Langer, em 1981 (Langer, 1981), que estudou a libertação de fármacos macromoleculares, tais como proteínas, a partir de dispositivos poliméricos. Desde então, a utilização de materiais poliméricos na libertação modificada expandiu-se amplamente (Uhrich *et al.*, 1999; Ravi Kumar *et al.*, 2002; Vyas e Khar, 2002; Vernon e Wegner, 2004).

Uma das metodologias mais simples para desenvolver formulações orais de libertação modificada baseia-se na utilização de sistemas matriciais. Neste tipo de sistemas o fármaco está incluído numa estrutura formada por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas que funcionam como agentes moduladores da libertação. Segundo Lordi, os materiais retardantes que podem ser utilizados para formular comprimidos com uma estrutura matricial dividem-se nos seguintes grupos (Lordi, 1970):

- Matrizes insolúveis e inertes (ex. etilcelulose, polietileno, cloreto de polivinilo, polimetilacrilatos, polimetilmetacrilatos, etc);
- Matrizes insolúveis em água e erodíveis (ex. triglicerídeos, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado, etc);
- Polímeros hidrófilos (ex. metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, carboximetilcelulose sódica, carbómeros, etc).

Os numerosos agentes gelificantes usados nas investigações das matrizes hidrófilas podem dividir-se em três classes (Buri e Doelker, 1980):

- Derivados semi-sintéticos da celulose (exemplos: metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica);
- Polímeros não celulósicos naturais ou semi-sintéticos (exemplos: agar-agar, alginatos, gomas, quitosano);
- Polímeros do ácido acrílico (exemplo: carbómeros).

1.2.2. Matrizes insolúveis e inertes

As matrizes inertes são constituídas por polímeros insolúveis que originam estruturas porosas sólidas nas quais o fármaco está disperso, mantendo a mesma superfície aparente (interface sólido/líquido de dissolução) ao longo do processo de libertação (Salomon e Doelker, 1980; Buri, 1984). Neste contexto, a palavra inerte refere-se não à inércia farmacológica, mas sim à inércia relacionada com o comportamento mecânico do polímero quando na presença de água, mantendo praticamente constante a sua estrutura porosa. Em geral, as matrizes preparadas com polímeros inertes formam sistemas que não se desagregam *in vitro* quando em contacto com o líquido de dissolução, nem *in vivo* em presença dos sucos digestivos, sendo eliminados praticamente intactos.

A extensa bibliografia publicada relativamente às matrizes inertes demonstra que uma das suas principais vantagens tecnológicas resulta do mecanismo de libertação não sofrer influência de agentes externos, nomeadamente, da composição dos sucos digestivos, da presença de agentes tensioactivos naturais e dos movimentos peristálticos. Por outro lado, as variações de pH só adquirem importância no sentido em que podem alterar as características de solubilidade das substâncias activas.

Neste tipo de sistemas matriciais, o controlo da libertação da substância activa ocorre essencialmente por um mecanismo de difusão, na qual a porosidade da matriz e a tortuosidade dos canalículos desempenham um papel fundamental. A estrutura da matriz inerte apresenta poros distribuídos de uma forma aleatória que comunicam através de canalículos estreitos.

A libertação do fármaco a partir destas estruturas porosas pode ser esquematizada por três etapas (Salomon e Doelker, 1980), representadas na Figura 1-8:

- Penetração dos líquidos digestivos através de uma rede de poros interligados na estrutura matricial;

- Dissolução do fármaco no interior da matriz;
- Difusão lenta do fármaco dissolvido através de uma rede capilar formada pelos espaços vazios que ficam entre as partículas do polímero insolúvel.

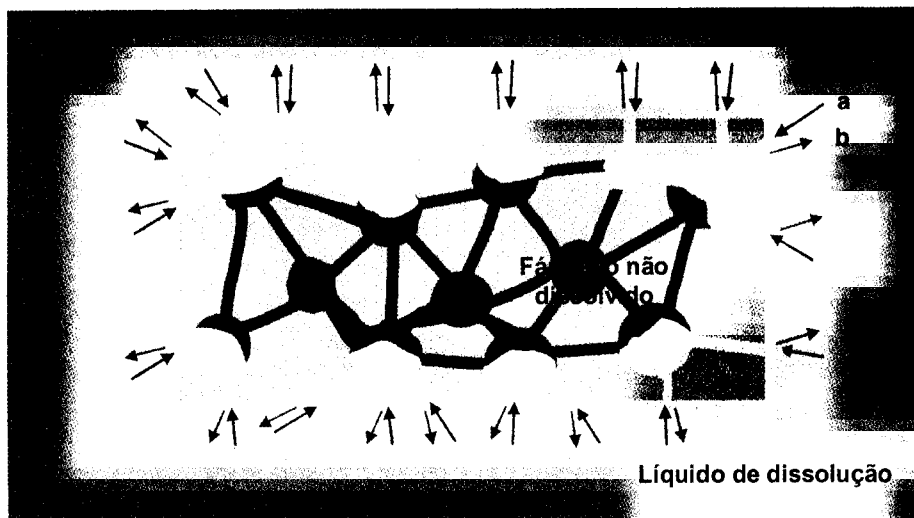


Figura 1-8 - Etapas de libertação dos fármacos em sistemas matriciais inertes ou hidrófobos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelos canalículos do fármaco dissolvido até ao exterior do sistema matricial.

Ao iniciar-se o processo de libertação, verifica-se uma velocidade de libertação elevada devido à solubilização das partículas do fármaco situadas à superfície da matriz. No entanto, esta velocidade diminui à medida que se forma uma rede capilar por efeito da penetração do líquido e dissolução do fármaco e de outros componentes hidrossolúveis presentes na formulação. Assim, o passo limitante da libertação dos fármacos a partir destas formulações é a velocidade de penetração do líquido de dissolução na matriz, a menos que se incluam substâncias que aumentem a permeabilidade da matriz polimérica para a água. A adição destas substâncias molhantes possibilita uma maior dissolução do fármaco e a sua posterior difusão através dos canais criados na estrutura matricial.

O trabalho elaborado por Higuchi e por Desai *et al.* (Higuchi, 1963; Desai *et al.*, 1965, 1966 a, b e c) foi fundamental na investigação dos factores que influenciam a libertação de fármacos a partir de matrizes inertes. Estes autores demonstraram que, entre outros, a porosidade e a tortuosidade da matriz eram os factores responsáveis pelo controlo da libertação. Num outro artigo (Singh *et al.*, 1968), os mesmos autores sublinharam ainda a importância da molhabilidade da matriz, medida como o ângulo de contacto entre o líquido de dissolução/superfície da matriz.

Posteriormente, Rowe *et al.* (1972, 1973), criticando a noção de tortuosidade que consideravam não ter fundamento físico, tentaram especificar a importância da estrutura porosa da matriz sugerindo um modelo de libertação no qual se considera, entre outros parâmetros, o tamanho médio dos poros.

Mais tarde, Carli e Simioni (1978) estudaram a penetração do líquido de dissolução no interior da matriz, primeira etapa de todo o processo de libertação do fármaco a partir de matrizes inertes. Estes autores demonstraram que o fenómeno da penetração do líquido depende não só da molhabilidade da matriz, como também do tamanho e da dimensão dos poros na matriz.

De uma maneira geral, podemos concluir que os factores que afectam a libertação dos fármacos a partir de matrizes inertes são: a velocidade de penetração do líquido de dissolução no interior da matriz; a porosidade da estrutura sólida; a tortuosidade dos canalículos da matriz; a solubilidade do fármaco e a presença de substâncias hidrossolúveis.

Existem numerosos parâmetros tecnológicos (quer de formulação, quer de produção) susceptíveis de modular a velocidade de libertação dos fármacos a partir deste tipo de sistema matricial. Destes parâmetros pode referir-se, entre outros, o tamanho de partícula do polímero, a força de compressão, a relação quantitativa polímero inerte/fármaco, outros tipos de excipientes adicionados à formulação e a geometria e área do sistema matricial. Por influenciar a porosidade, a força de compressão é um parâmetro de importância relevante, a qual deve ser suficiente de modo a conservar a estrutura do suporte. Por outro lado, a quantidade de constituinte inerte no seio do sistema matricial deve ser o suficiente para manter a coesão da matriz e prolongar a libertação. A presença de uma certa quantidade de substâncias hidrossolúveis é importante para evitar que o fármaco fique totalmente aprisionado no interior da estrutura insolúvel, impedindo o contacto com o líquido de dissolução.

O mecanismo de libertação de um fármaco a partir de sistemas matriciais porosos tem sido descrito por vários autores pelo modelo de Higuchi (Higuchi, 1963), adaptado às condições específicas da matriz:

$$Q_t = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{T}}(2C - \varepsilon C_s)C_s t \quad \text{Equação 2}$$

nesta expressão, Q_t representa a quantidade de fármaco libertado por unidade de superfície no tempo t , C é a concentração inicial do fármaco na matriz, C_s é a solubilidade do fármaco na matriz/excipiente, ε e T simbolizam, respectivamente, a porosidade e a tortuosidade da estrutura matricial e o D é o coeficiente de difusão.

1.2.3. Matrizes hidrófobas

As matrizes hidrófobas ou lipídicas são formadas por um lípido sólido que constitui o suporte matricial no qual o fármaco está disperso.

Neste tipo de sistema matricial o controlo da libertação do fármaco ocorre essencialmente por dois mecanismos:

- Difusão do fármaco através dos poros do esqueleto lipídico formado após penetração do líquido de dissolução na matriz, o qual dissolve o fármaco e os compostos hidrossolúveis;
- Erosão gradual e contínua da superfície do sistema por lipólise enzimática, hidrólise ou solubilização por ionização.

De acordo com as propriedades do fármaco e do excipiente utilizado prevalece um ou outro mecanismo de libertação do fármaco.

De uma maneira geral, a velocidade de libertação e, conseqüentemente, a absorção do fármaco a partir de matrizes lipídicas depende, em grande parte, da composição dos líquidos digestivos. Deste modo, as variações de pH e o conteúdo enzimático do tracto gastrintestinal são entraves ao controlo dos perfis de libertação a partir deste tipo de matriz.

Apesar das matrizes lipídicas constituírem uma alternativa interessante no controlo da libertação de fármacos administrados *per os*, podem apresentar o inconveniente de a velocidade de libertação na fase final sofrer uma diminuição em virtude da reduzida erosão a que estes compostos estão sujeitos. Por outro lado, a libertação completa do fármaco a partir deste tipo de matrizes nem sempre é possível, uma vez que, na maior parte dos casos, uma determinada fracção de fármaco fica revestida por uma película impermeável de polímero. Nestas circunstâncias torna-se importante referir que a libertação será controlada com maior eficácia pela adição de agentes tensioactivos ou agentes que intumescem na presença de água, na forma de polímeros hidrófilos que promovem a penetração da água e a subsequente erosão da matriz.

Geralmente, se o excipiente hidrófobo está presente numa concentração elevada, a velocidade de libertação diminui devido à menor superfície de contacto entre o fármaco e o líquido de dissolução.

As matrizes lipídicas são, muitas vezes, incluídas na classe das matrizes inertes, visto que ambas, quando em contacto com o meio aquoso, não alteram a estrutura e apresentam mecanismos de libertação dos fármacos semelhantes. Apesar da integração dos dois tipos de matrizes no mesmo grupo, as matrizes lipídicas são mais sensíveis à composição dos líquidos digestivos.

1.2.4. Matrizes hidrófilas

Apesar de muitos sistemas poliméricos poderem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas orais de libertação modificada, os polímeros hidrodispersíveis são talvez o grupo mais empregue neste tipo de formulações.

Alguns autores consideram que os polímeros que apresentam capacidade de intumescer e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogéis (Peppas *et al.*, 2000), enquanto que os hidrossolúveis devem ser designados polímeros hidrófilos ou hidrodispersíveis. Como exemplo do primeiro tipo de polímeros referidos (hidrogéis) citam-se os carbómeros. Atendendo a esta classificação, neste trabalho daremos uma maior ênfase aos polímeros hidrófilos, nomeadamente aos derivados da celulose e, especificamente, à hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), também designada de hipromelose, devido à utilização deste polímero nas formulações desenvolvidas.

Os derivados da celulose apresentam uma ampla aplicação na Indústria Farmacêutica como aglutinantes, no revestimento de comprimidos e, mais recentemente, como agentes moduladores da libertação na preparação de comprimidos de libertação prolongada (Pham e Lee, 1994; Gao *et al.*, 1996; Eyjolfsson, 1999). Um dos derivados da celulose mais usados (desde início dos anos sessenta) como retardante da libertação de fármacos em formulações orais é a HPMC (Pat.U.S. 3,065,143; Lapidus e Lordi, 1966, 1968; Colombo, 1993; Hogan, 1989; Ferrero Rodriguez *et al.*, 2000). Existem na literatura várias publicações que citam a influência da proporção da matriz hidrófila nas características físicas e de libertação dos comprimidos (Ford *et al.*, 1985 a, 1987; Sheskey *et al.*, 1992, 1994). O mecanismo pelo qual a HPMC actua e o seu desempenho no sistema matricial têm sido objecto de diversas investigações. Alguns dos parâmetros investigados incluem a taxa de penetração da água no sistema (Wan *et al.*, 1991), a velocidade de hidratação e a extensão do intumescimento do polímero (Wan *et al.*, 1995; Colombo *et al.*, 1999).

Foram propostos outros polímeros apresentando um comportamento comparável à HPMC, como agentes de intumescimento em matrizes hidrófilas. O óxido de polietileno (PEO) foi introduzido como agente alternativo para matrizes de intumescimento. Outros polímeros, como os carbómeros ou as gomas naturais, estão também disponíveis, mas são sensíveis às variações de pH.

Em geral, a libertação dos fármacos incorporados em sistemas constituídos por polímeros hidrófilos baseia-se na transição do estado vítreo (*"glassy"*) para o estado maleável (*"rubbery"*), resultante da penetração da água na matriz (Colombo *et al.*, 1996; Juang e Storey, 2003).

Um polímero, consoante a temperatura a que está submetido, apresenta-se no estado vítreo ou no estado maleável. A temperatura de transição vítrea (T_g) dos polímeros hidrófilos é influenciada por vários factores (Wnek, 2004), dos quais se destaca a presença de líquidos plastificantes. As moléculas desses líquidos são, normalmente, de dimensões reduzidas e ficam retidas entre as cadeias poliméricas, afastando-as uma das outras, o que reduz as forças de atracção intermoleculares polímero - polímero e aumenta a flexibilidade das cadeias. Assim, quando um sistema matricial contém um polímero de intumescimento e entra em contacto com a água (a humidade é considerada um plastificante) ocorre uma mudança do estado vítreo (estado configuracional altamente emaranhado) para um estado maleável, o que está associado com o processo de intumescimento/relaxamento (Figura 1-9). A temperatura de transição vítrea varia de polímero para polímero e depende das interacções termodinâmicas do sistema polímero - água (Colombo *et al.*, 2000).

A velocidade de libertação do fármaco, no caso de comprimidos matriciais constituídos à base de polímeros hidrófilos, é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos cinéticos (Ranga Rao e Davi, 1988):

- Transporte do líquido de dissolução/fluido gastrintestinal para a matriz polimérica;
- Intumescimento (“*swelling*”) do polímero com formação de uma camada gelificada;
- Difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido;
- Erosão do polímero intumescido.

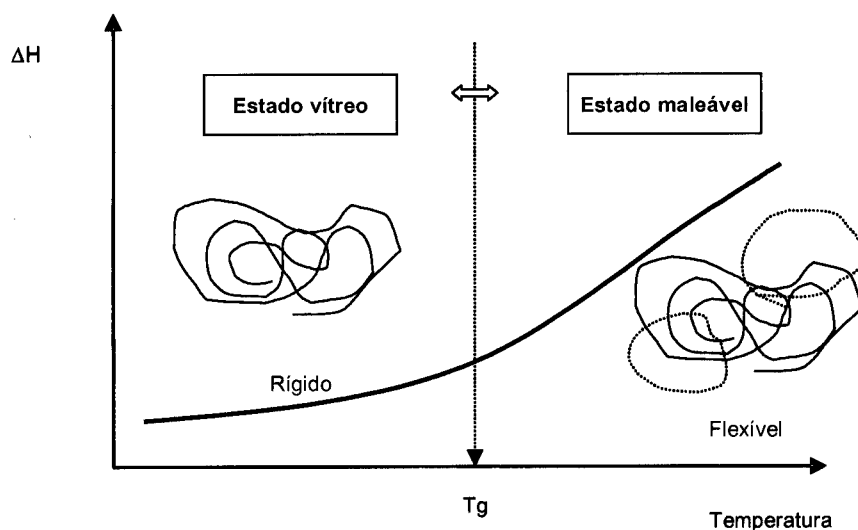


Figura 1-9 - Temperatura de transição vítrea (T_g) do estado vítreo para o estado maleável.

A libertação dos fármacos a partir de sistemas matriciais hidrófilos envolve as várias fases representadas na Figura 1-10.

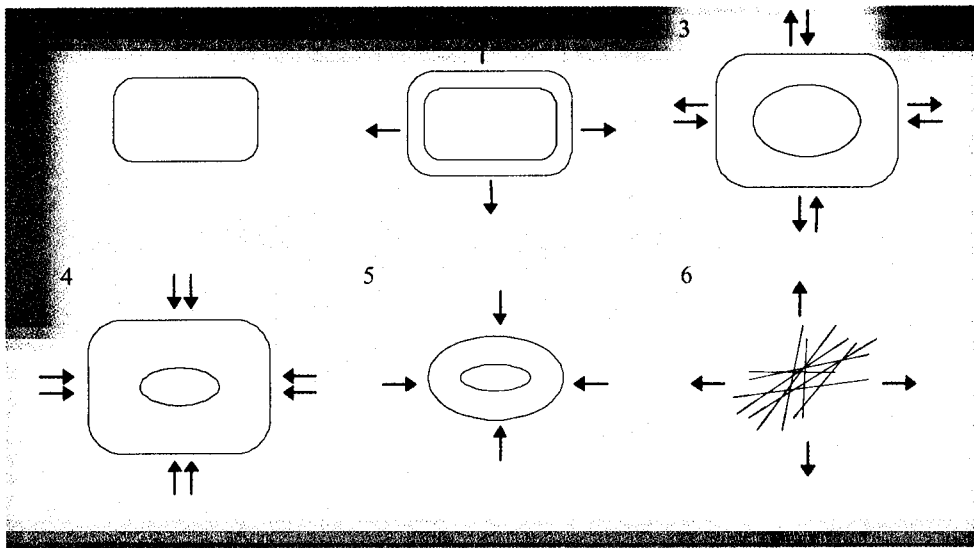


Figura 1-10 - Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrófilos que intumescem e sofrem erosão: 1) matriz no estado seco; 2) início da hidratação e intumescimento da matriz; 3 e 4) aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas; 5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6) separação das cadeias poliméricas com libertação rápida do fármaco restante.

Numa primeira fase, as matrizes hidrófilas (1), em contacto com o líquido de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do sistema matricial. Após a hidratação do sistema, com consequente libertação imediata do fármaco existente à superfície do comprimido, este sofre um fenómeno de intumescimento resultante do relaxamento das cadeias poliméricas. Forma-se uma camada gelificada de polímero à volta do núcleo seco do comprimido (2). A água continua a penetrar na matriz, mas agora sobretudo através da camada gelificada que se forma lentamente. À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada exterior gelificada sofre erosão. Estes fenómenos ocorrem simultaneamente e o sistema matricial mantém um volume mais ou menos constante (3 e 4). Quando a penetração da água na matriz gelificada excede um valor crítico de concentração (concentração na qual as interações entre a água e o polímero aumentam com consequente redução das interações polímero - polímero), as cadeias poliméricas começam a separar-se, alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. Nesta fase, a taxa de hidratação diminui relativamente à taxa de erosão (5). As cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando num aumento da taxa de erosão. Em consequência do aumento da distância entre as cadeias

poliméricas, estas deixam de estar interligadas entre si, separando-se com subsequente desintegração total do sistema (6).

Frentes de movimentação nas matrizes hidrófilas

O intumescimento das matrizes hidrófilas, resultante de um processo de relaxamento das cadeias poliméricas quando em contacto com o meio aquoso, é mecanicamente descrito pela formação de "frentes". Neste contexto, a palavra "frente" indica o local da matriz no qual se verifica nítida mudança das condições físicas (Bettini *et al.*, 1994, 1997, 1998; Colombo *et al.*, 1995, 1996). Numa observação macroscópica do processo de intumescimento, progredindo do centro para a matriz, observam-se três frentes: a de intumescimento, a de difusão e a de erosão. Estas três frentes estão representadas esquematicamente na Figura 1-11.

A frente de intumescimento corresponde à interface polímero seco/camada gelificada (estado maleável). O polímero hidrófilo presente na zona 1 encontra-se no estado seco. No caso específico da HPMC, a temperatura de transição vítrea localiza-se entre os 154 e os 184 °C (Doelker, 1993), sendo esta superior à temperatura experimental (37°C). Nesta frente verifica-se a ocorrência dos fenómenos de hidratação da matriz, de intumescimento e a coalescência das partículas individuais do polímero.

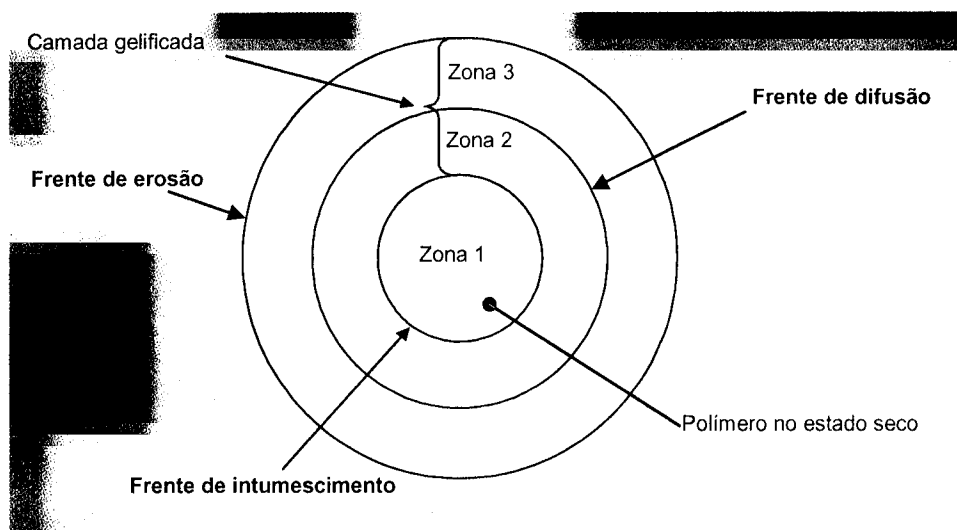


Figura 1-11 - Esquema ilustrativo das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais intumescíveis: zona 1 - polímero no estado seco; zona 2 e zona 3 - polímero no estado maleável (ou de gel).

O intumescimento das matrizes de HPMC, polímero linear, pode ser atribuído à ruptura das ligações de hidrogénio entre as cadeias do polímero (Fyfe e Blazek, 1997).

Quando a água penetra no HPMC sólido funciona como agente plastificante, inserindo-se nas pontes de hidrogénio existentes entre as cadeias poliméricas adjacentes. À medida que aumentam as interações água - polímero, as forças de interação entre as cadeias poliméricas diminuem. A água que penetra no sistema preenche os espaços entre as cadeias poliméricas e difunde-se para as regiões mais densas do polímero, "forçando" as restantes cadeias a separarem-se. Consequentemente, as cadeias ganham liberdade rotacional e começam a ocupar mais espaço, adquirindo um novo estado solvatado. Este novo sistema (HPMC no estado hidratado) possui uma temperatura de transição vítrea inferior à temperatura experimental, apresentando-se no estado maleável.

A segunda frente, chamada frente de difusão, situa-se entre a frente de intumescimento e a frente de erosão, na camada gelificada. Da camada de gel fazem parte duas zonas distintas, zonas 2 e 3 da Figura 1-11. A principal diferença entre elas está relacionada com o estado físico do fármaco em cada zona (Figura 1-12). Na zona 2, o fármaco está essencialmente no estado sólido, isto é, não dissolvido. Na zona 3, o fármaco encontra-se dissolvido. A transição do fármaco do estado sólido para o estado dissolvido ocorre nesta frente. Assim, a frente de difusão relaciona-se com a velocidade de dissolução do fármaco (Colombo *et al.*, 1995) e depende da solubilidade e concentração do fármaco.

Uma terceira frente, ou frente de erosão, estabelece simplesmente a ligação entre a superfície da matriz e o líquido de dissolução e corresponde à interface camada de gel/líquido de dissolução (água ou solução tampão). Nesta zona da estrutura matricial verifica-se o afastamento e a dissolução das cadeias poliméricas, e a subsequente libertação do fármaco.

Na zona 1, a mobilidade macromolecular é muito baixa, conduzindo a baixas taxas de difusão da água (da ordem dos 10^{-16} m²/s a uma temperatura de 37°C) (Wesselingh, 1993). Nas zonas 2 e 3 a mobilidade das cadeias poliméricas sofre um incremento acentuado, quando comparada com a da zona 1, conduzindo a velocidades de difusão da água muito mais elevadas, da mesma ordem de grandeza da água pura (da ordem dos 10^{-10} m²/s a 23°C) (Gao e Fagerness, 1995).

A posição destas frentes na matriz polimérica pode ser medida, permitindo calcular três importantes parâmetros do processo de intumescimento/dissolução: a taxa de penetração da água, a taxa de dissolução do fármaco e a taxa de erosão da matriz polimérica (Colombo *et al.*, 1995).

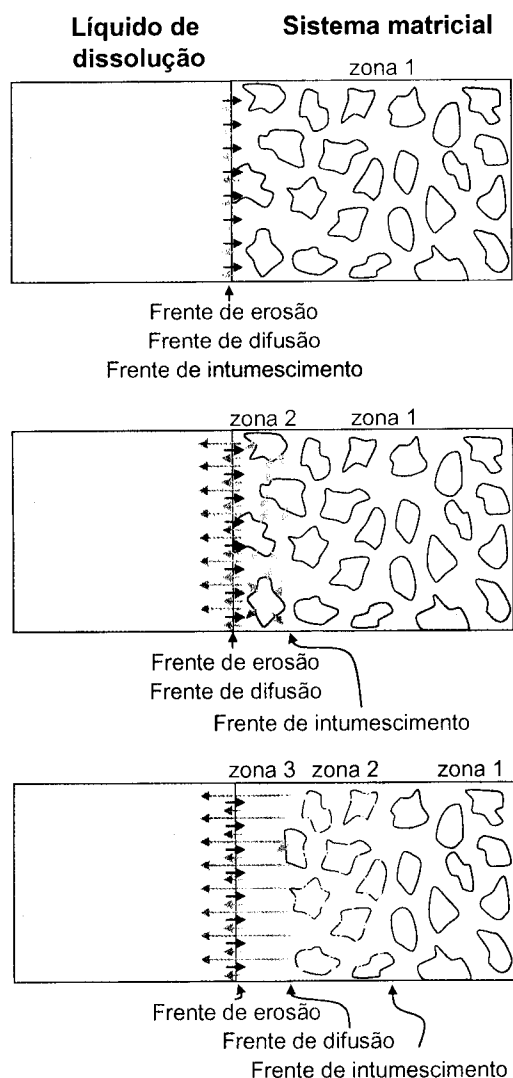


Figura 1-12 - Representação esquemática do movimento das frentes num sistema matricial hidrófilo quando em contacto com o meio aquoso.

Espessura e estrutura da camada gelificada

Tal como foi referido anteriormente, os sistemas matriciais de intumescimento são activados pela absorção de água, sendo a libertação do fármaco controlada pela interacção entre a água, o polímero e o fármaco. O elemento central do mecanismo de libertação é a formação da camada gelificada à volta da matriz (Colombo *et al.*, 2000).

A movimentação das frentes anteriormente descritas condiciona toda a dinâmica relacionada com a formação, a estrutura e a espessura da camada de gel. Durante a libertação do fármaco, a camada gelificada é exposta a mudanças contínuas da sua estrutura e espessura.

Relativamente ao crescimento da camada gelificada do polímero, e como se pode verificar na Figura 1-13, ocorrem três fases em todo este processo.

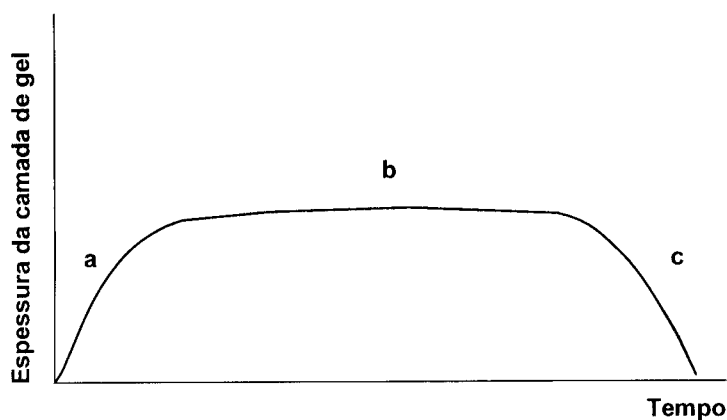


Figura 1-13 - Espessura da camada de gel (estado maleável) em função do tempo: a) aumenta devido ao intumescimento; b) mantém-se constante porque a taxa de intumescimento iguala a taxa de erosão; c) diminui em virtude do aumento da taxa de erosão e diminuição da taxa de intumescimento.

A espessura da camada de gel é definida pela frente de erosão e pela frente de intumescimento, sendo função da quantidade de água que penetra no sistema, da taxa de desintegração das cadeias poliméricas e da transferência, em termos de massa, do fármaco e do polímero do sistema para o líquido de dissolução.

Numa fase inicial (a) verifica-se um aumento rápido da espessura da camada de gel, pois a taxa de absorção da água é superior à desintegração das cadeias de polímero, com conseqüente intumescimento do polímero. A penetração do solvente é o mecanismo mais rápido.

Numa segunda fase (b), à medida que o núcleo seco se hidrata, verificam-se pequenas mudanças na densidade da camada de gel, existindo uma sincronização entre os fenômenos de intumescimento e a taxa de desintegração das cadeias poliméricas.

Numa fase final (c), quando todo o polímero está hidratado na forma gelificada, ocorre apenas a desintegração das suas cadeias poliméricas; neste caso, o fenômeno de dispersão prevalece em relação aos outros fenômenos e a espessura diminui até desaparecer completamente a matriz gelificada.

A solubilidade do fármaco determina o mecanismo de libertação a partir da camada de gel. Quanto mais líquido penetra, mais aumenta a espessura do gel e os compostos solúveis difundem através da camada gelificada para o meio de dissolução. Para fármacos insolúveis, a libertação ocorre como resultado da erosão das camadas exteriores totalmente hidratadas.

Relativamente à mudança na estrutura da camada gelificada, as cadeias poliméricas passam pelos três tipos de rearranjos espaciais representados na Figura 1-14. A difusão do fármaco é, obviamente, afectada pelo tipo de configuração molecular (Narasimhan e Peppas, 1997).

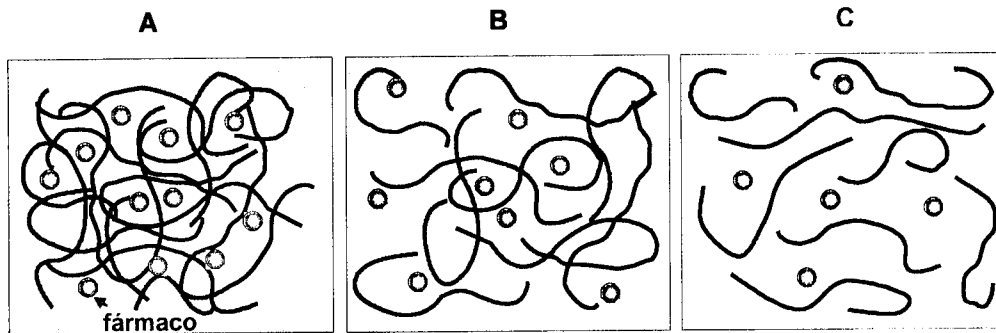


Figura 1-14 - Configurações macromoleculares dos polímeros hidrófilos durante o processo de libertação/dissolução do fármaco nos sistemas matriciais (adaptado de Narasimhan e Peppas, 1997).

Antes de iniciar a libertação ocorre o primeiro tipo de configuração, no qual as cadeias poliméricas estão compactadas e completamente integradas umas nas outras - trata-se do tipo concentrado ou compactado, designado por *"swollen rubbery layer"* (Figura 1-14 A). Nesta fase, o fármaco encontra-se aprisionado entre as cadeias poliméricas, sendo mais lenta a libertação.

O início da etapa de libertação/dissolução conduz ao segundo tipo de rearranjo espacial, designado por semi-diluído (Figura 1-14 B). Este tipo de configuração corresponde à camada limite de difusão, situado na parte externa da interface camada de gel/solvente, representada na Figura 1-11. A concentração do solvente na matriz aumenta progressivamente e verifica-se uma diluição das cadeias poliméricas em virtude do aumento das interacções água - polímero. Nesta camada limite existem ainda alguns pontos de interacção entre as cadeias poliméricas e as partículas de fármaco circulam entre elas. O movimento das cadeias poliméricas é designado por alguns autores de *"snake like motion"* (Narasimhan e Peppas, 1997).

Finalmente, o polímero assume a terceira configuração macromolecular, designada por tipo diluído (Figura 1-14 C). Nesta configuração, as cadeias poliméricas estão completamente separadas umas das outras e dispersas no líquido de dissolução, perfeitamente individualizadas e movendo-se livremente com movimentos Brownianos. Neste momento completa-se a libertação do fármaco ainda contido no interior da matriz para o líquido de dissolução, correspondendo à etapa 6 da Figura 1-10.

Segundo Zuleger *et al.* (2002), é necessário avaliar diferentes parâmetros, tais como a expansão axial, a espessura da camada de gel, a taxa de intumescimento e a textura do gel para se compreender e descrever o complexo fenómeno do intumescimento. Uma análise interessante da estrutura da camada de gel tem sido realizada estudando a sua textura através de um texturómetro (Yang *et al.*, 1998, Zuleger *et al.*, 2002). Este método oferece a vantagem de detectar com alguma precisão a interface estado seco/estado maleável do polímero na matriz, fornecendo resultados comparáveis com outras técnicas. Para além disso, a determinação simples e exacta das alterações dimensionais, associada com a hidratação e o intumescimento da matriz, torna a sua aplicação como técnica de rotina do desenvolvimento de formulações dotada de grande valor científico. Outros métodos têm sido propostos para estudar a estrutura do gel usando técnicas de microscopia óptica (Gao e Meury, 1996; Moussa e Cartilier, 1996), técnicas de ressonância magnética nuclear, denominadas *NMR Imaging* (Rajabi-Siahboomi *et al.*, 1996; Melia *et al.*, 1998; Baile *et al.*, 2002; Tritt-Goc e Pislewski, 200), ultrassons (Konrad *et al.*, 1998).

Tal como acontecia nas matrizes inertes, são muitos os factores tecnológicos e de formulação susceptíveis de modular a velocidade de libertação dos fármacos incorporados em matrizes hidrófilas. Entre eles destacam-se a razão fármaco/polímero (Ford *et al.*, 1985 a; Xu *et al.*, 1995; Velasco *et al.*, 1999), a granulometria do fármaco (Ford *et al.*, 1985) e do polímero (Rajabi-Siahboomi *et al.*, 1994), a viscosidade (Wan *et al.*, 1992) e a natureza do polímero. Por outro lado, o tamanho e a geometria do comprimido podem influenciar o perfil de libertação devido a alterações que se produzem na área exposta ao meio de dissolução durante o processo de libertação. Para sistemas em que a difusão é o mecanismo predominante da libertação, a razão superfície/volume do comprimido é uma variável importante para o controlo da libertação de fármacos a partir de matrizes de HPMC (Reynolds *et al.*, 2002). Igualmente, a taxa de intumescimento da matriz e, portanto, a velocidade de libertação do fármaco podem ser afectados pelo pH do líquido de dissolução se o polímero utilizado contém grupos funcionais ionizáveis na sua estrutura molecular.

1.2.5. Estudo das cinéticas para análise da libertação *in vitro* dos fármacos em matrizes poliméricas

A libertação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas pode ser descrita recorrendo a modelos cinéticos, nos quais a quantidade acumulada de fármaco libertado (M) é função do tempo (t). Diversos modelos matemáticos apareceram, e continuam a ser desenvolvidos na actualidade, com o objectivo de

interpretar o fenómeno da libertação de fármacos. O benefício prático da aplicação de modelos matemáticos adequados prende-se com a possibilidade de prever teoricamente o efeito de vários parâmetros de formulação (por exemplo, geometria e composição) no perfil de libertação/dissolução e elucidar qual o mecanismo de transporte do fármaco. Deste modo, os modelos matemáticos podem facilitar significativamente a optimização de formulações já existentes e o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos.

Um número significativo de trabalhos experimentais e teóricos foram publicados na literatura com o objectivo de elucidar o modelo de transporte do fármaco e revelar quais os mecanismos de libertação do fármaco de sistemas matriciais (El-Arini e Leuenberger, 1995; Brazel e Peppas, 2000; Narasimhan, 2001; Siepmann e Peppas, 2001; Kiil e Dam-Johansen, 2003; Andreetta, 2003; Tsong *et al.*, 2003).

O transporte das substâncias activas no interior dos sistemas farmacêuticos e a sua libertação resultam, na maior parte das vezes, da interacção complexa entre diferentes fenómenos físicos e químicos. Algumas características físico-químicas do polímero e do fármaco, assim como algumas características da matriz (exemplo, a porosidade inicial da matriz), não aparecem aparentemente explícitas nos modelos desenvolvidos. Por exemplo, as características de dissolução (solubilidade e velocidade de dissolução) devem ser tomadas em atenção no caso de fármacos pouco solúveis em água (Siepmann e Peppas, 2000). Se a concentração de fármaco excede a solubilidade, as formas dissolvida e não dissolvida de fármaco co-existem na matriz. É importante considerar que somente o fármaco dissolvido se difunde. Consequentemente, o tratamento matemático abrangendo todos estes fenómenos torna-se muito complexo. Assim, os modelos podem ser aplicados apenas em situações específicas e que obedeçam a condições bem definidas. Em resumo, pode considerar-se que os modelos descrevem melhor a libertação dos fármacos a partir de sistemas quando ela resulta de um fenómeno simples ou quando esse fenómeno, pelo facto de ser a etapa limitante, condiciona todo o processo de libertação.

Apesar da complexidade dos fenómenos envolvidos na libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais, alguns modelos matemáticos bem conhecidos são usados extensivamente para interpretar as curvas de libertação (Polli *et al.*, 1996, 1997; Costa e Sousa Lobo, 2001; Costa *et al.*, 2003). Entre estes modelos citam-se o modelo de ordem zero, o de Higuchi, o de Weibull e o de Korsmeyer-Peppas. No entanto, atendendo ao exposto anteriormente, a interpretação dos resultados obtidos com estes modelos deve ser feita com alguma precaução.

O modelo de ordem zero baseia-se na libertação constante da substância activa a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam. Este modelo pode ser descrito pela seguinte expressão:

$$m = m_0 + k_0 t \quad \text{Equação 3}$$

sendo \underline{m} a fracção acumulada de fármaco no tempo \underline{t} , \underline{m}_0 a quantidade inicial de fármaco e \underline{K}_0 representa a constante de libertação de uma cinética de ordem zero.

Muitas vezes, a quantidade inicial do fármaco (\underline{m}_0) resulta de uma libertação imediata (“*burst effect*”) motivada pela libertação do fármaco existente à superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema.

Idealmente as preparações destinadas a veicular fármacos segundo uma libertação prolongada devem apresentar um perfil de libertação/dissolução de ordem zero. Neste tipo de libertação a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando-se uma solução saturada que permite uma cedência constante do fármaco. Esta situação de libertação ideal é difícil de obter na prática.

Este modelo é geralmente utilizado para descrever a libertação de fármacos a partir de vários tipos de formas farmacêuticas de libertação controlada, como é o caso dos comprimidos matriciais, dos sistemas osmóticos e das formas revestidas (Varelas *et al.*, 1995). A aplicação deste modelo apresenta muitas limitações devido aos poucos factores de ajuste ao modelo.

Outro modelo adaptado também ao processo de libertação/dissolução de fármacos (Langenbucher, 1972) baseia-se na equação empírica descrita por Weibull:

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right] \quad \text{Equação 4}$$

onde \underline{m} é a fracção acumulada de fármaco ao fim do tempo \underline{t} , \underline{a} é um parâmetro de escala relacionado com o tempo decorrido de ensaio, \underline{T}_i é um parâmetro de localização que representa o tempo de latência antes do processo de libertação/dissolução e \underline{b} é um parâmetro da forma que caracteriza a curva como exponencial ($b = 1$; Caso 1), como sigmoidal ($b > 1$; Caso 2) ou como parabólica ($b < 1$; Caso 3).

O modelo de Weibull é genericamente descrito pela seguinte expressão matemática:

$$m = A + (m_0 - A)\exp(-at^b) \quad \text{Equação 5}$$

na qual, A representa a assíntota horizontal da função, m_0 a fracção inicial de fármaco, a a taxa de crescimento e b o expoente da potência em t (tempo).

Nos sistemas farmacêuticos que sigam este modelo, o gráfico da fracção acumulada do fármaco em função do tempo poderá assumir os perfis representados na Figura 1-15:

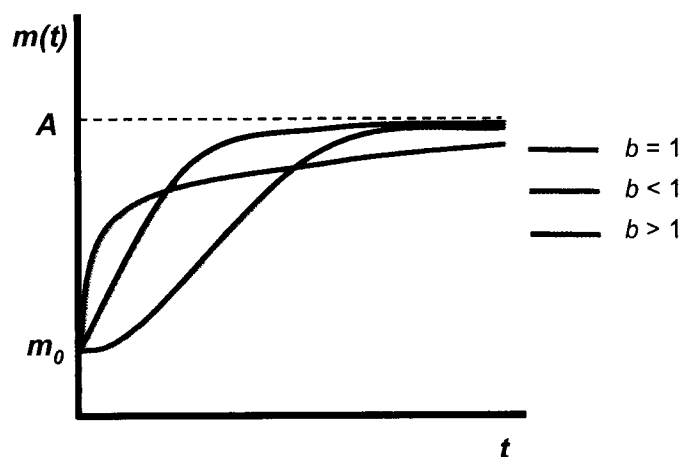


Figura 1-15 - Representação gráfica dos diferentes perfis obtidos pelo modelo de Weibull.

No caso particular em que a fracção inicial de fármaco é zero, $m_0 = 0$, e a assíntota, $A = 1$, a equação de Weibull pode ser simplificada:

$$m = 1 - \exp(-at^b) \quad \text{Equação 6}$$

Este caso particular da função de Weibull tem sido aplicado ao processo de libertação/dissolução (Kosmidis *et al.*, 2003).

Por ser um modelo empírico, não deduzido a partir de qualquer fundamento cinético, apresenta algumas limitações e tem sido objecto de críticas (Pedersen e Myrick, 1978; Christensen *et al.*, 1980), tais como não caracterizar adequadamente as propriedades cinéticas de libertação de um fármaco, não possuir um parâmetro que exprima a velocidade de dissolução intrínseca e não permitir estabelecer correlações *in vivo* / *in vitro* (Costa, 1999).

Higuchi (1961) propôs porventura a equação matemática mais frequentemente utilizada para descrever a velocidade de libertação de fármacos a partir de um sistema matricial. A Equação 7 representa a equação de Higuchi expressa como fracção de massa libertada:

$$m = m_0 + K_H \sqrt{t} \quad \text{Equação 7}$$

onde, K_H representa a constante de libertação de Higuchi que reflecte as características da formulação.

Esta equação foi primeiramente proposta por Higuchi para descrever o mecanismo de libertação de fármacos suspensos em semi-sólidos (pomadas), mas tem sido aplicada com sucesso à libertação de fármacos a partir de outras formas farmacêuticas. Tal como já foi referido anteriormente, esta equação pode descrever o mecanismo de libertação de um fármaco disperso numa matriz, adaptada às condições específicas da matriz onde a porosidade e a tortuosidade da estrutura matricial desempenham um papel relevante.

Higuchi descreveu o mecanismo de libertação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, pois sistemas deste tipo podem também sofrer erosão. Neste tipo de sistemas é também importante considerar o contributo do relaxamento das cadeias poliméricas para o transporte do fármaco. Atendendo ao que foi referido, a equação de Higuchi apresenta algumas limitações na interpretação dos mecanismos de libertação controlada sendo, no entanto, na maior parte das situações a que melhor reflecte os vários mecanismos que ocorrem nos sistemas matriciais em comparação com o modelo de ordem zero.

Este modelo pode aplicar-se com maior exactidão a matrizes unidimensionais pouco solúveis que não apresentem capacidade de intumescimento, como por exemplo no caso de matrizes de acetato de celulose, nas quais foi incorporado um fármaco muito solúvel (Tahara *et al.*, 1996). No entanto, quando se pretende ter uma ideia mais exacta dos mecanismos de libertação é necessário atender a outros factores físico-químicos.

Outro modelo muito utilizado baseia-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer *et al.* (Korsmeyer e Peppas, 1981; Korsmeyer *et al.*, 1983). Este modelo pode ser representado pela seguinte expressão:

$$m = m_0 + K_k t^n \quad \text{Equação 8}$$

sendo K_k a constante cinética que incorpora características estruturais e geométricas que afecta o mecanismo e n o expoente de libertação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de libertação do fármaco.

Esta equação é utilizada para descrever a libertação do fármaco quando o mecanismo que prevalece é uma combinação de dois fenómenos aparentemente independentes (Ritger e Peppas, 1987 a):

- Transporte do fármaco segundo a lei de Fick (difusão Fickiana);
- Transporte Caso II (não-Fickiano), controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semi-rígido para outro mais flexível.

Desta forma, quando o mecanismo que controla a libertação do fármaco resulta da combinação destes dois fenómenos, Peppas (1985) usou o valor de n para interpretar e caracterizar os diferentes mecanismos de libertação, tendo chegado aos valores apresentados na Tabela 1-I para sistemas poliméricos planos. Uma análise mais completa do significado mecanístico do expoente n para preparações com outras formas geométricas (esferas e cilindros) foi apresentada por Ensore *et al.* (1977). Na Tabela 1-I está representada a interpretação dos mecanismos de libertação dos fármacos em função dos valores calculados para o expoente de libertação n .

Este modelo é geralmente empregue quando o mecanismo de libertação do fármaco a partir de sistemas poliméricos não é bem conhecido, ou quando possam estar envolvidos mais de um mecanismo de libertação.

O modelo de ordem zero e o modelo de Higuchi são mutuamente exclusivos, representando dois casos limite no fenómeno de transporte e libertação dos fármacos. Muitas vezes utiliza-se o modelo de Korsmeyer-Peppas como parâmetro de decisão entre estes dois modelos.

Tabela 1-I - Interpretação dos mecanismos de libertação do fármaco em função do expoente de libertação n .

Expoente de libertação (n)			Mecanismo de transporte do fármaco
Sistemas planos (películas)	Cilindro (comprimidos)	Esferas	
$n = 0,5$	$n = 0,45$	$n = 0,43$	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anómalo (não Fickiano)
$n = 1,0$	$n = 0,89$	$n = 0,85$	Transporte Caso II
$n > 0,85$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Super Transporte Caso II

Outro modelo matemático de referência, no caso de sistemas matriciais de HPMC, é o modelo de Peppas-Sahlin (1989). Numa tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenómenos responsáveis pela libertação (difusão e relaxamento polimérico), estes autores introduziram um segundo termo na equação de Korsmeyer-Peppas, de modo que:

$$m = K_1 t^q + K_2 t^{2q} \quad \text{Equação 9}$$

sendo K_1 e K_2 constantes que reflectem as contribuições relativas do mecanismo de difusão Fickiana e do mecanismo de relaxamento/erosão (Transporte Caso II) e q o expoente de difusão Fickiana da preparação farmacêutica de libertação modificada, qualquer que seja a sua geometria.

Os perfis de libertação/dissolução dos fármacos podem também ser analisados recorrendo a outro tipo de parâmetros de libertação, tais como:

- Tempo necessário para se libertar determinada percentagem de fármaco no líquido de dissolução ($t_{x\%}$).
- Teor de fármaco libertado ao fim de um determinado tempo (m_{xmin});
- Tempo médio de dissolução (TMD) obtido pela expressão:

$$TMD = \frac{\sum_{i=1}^n \hat{t}_i \Delta M_i}{\sum_{i=1}^n \Delta M_i} \quad \text{Equação 10}$$

na qual, i representa o número da recolha, n o número total de recolhas e M_i a quantidade absoluta de fármaco libertado no tempo \hat{t}_i (tempo intermédio entre t_i e t_{i-1}).

O TMD é um parâmetro estatístico relacionado com a quantidade de fármaco libertado/dissolvido. É possível caracterizar os perfis de libertação/dissolução recorrendo a momentos estatísticos, tais como o TMD e dois parâmetros relacionados: a dispersão relativa e a variância associada aos tempos de dissolução (Pinto *et al.*, 1997; Costa *et al.*, 2003). No entanto, atendendo à fórmula de cálculo do TMD, este parâmetro de libertação apresenta apenas significado, em termos de comparação entre diferentes formulações, no caso em que a quantidade de fármaco libertado/dissolvido, no tempo considerado, for semelhante. Por exemplo, no caso em que o mecanismo que controla a libertação do fármaco segue uma cinética de ordem zero (ou próximo), pela aplicação da Equação 10 resulta, na prática, que $TMD = \frac{1}{2} t_{max}$ quando se considerada um período de tempo específico entre 0 e t_{max} . Isto significa que quando as curvas de libertação/dissolução são truncadas antes da dissolução completa, o resultado é independente da velocidade de libertação, tornando-se impossível distinguir entre duas curvas baseada neste parâmetro (Costa *et al.*, 2003).

- Eficácia de dissolução (ED), definido como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo t , calculada através da seguinte expressão:

$$ED(\%) = \frac{ASC_{teste}}{ASC_{rec.}} \times 100 \quad \text{Equação 11}$$

onde ASC_{teste} representa a área sob a curva de libertação/dissolução ao fim do tempo t e $ASC_{rec.}$ a área total do rectângulo definido por 100% da libertação/dissolução e pelo mesmo tempo t .

A Figura 1-16 é uma representação gráfica exemplificando a ED ao fim de 60 minutos do ensaio de libertação/dissolução.

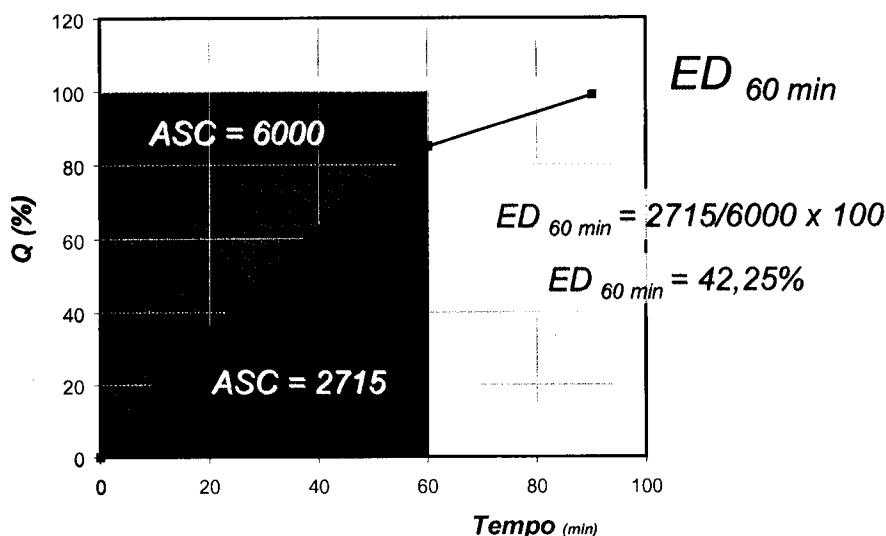


Figura 1-16 - Representação da eficácia de dissolução (ED) aos 60 minutos.

A informação obtida por cada um destes parâmetros de libertação contribui pouco para a interpretação do mecanismo de libertação dos fármacos. Por este motivo, estes parâmetros devem ser utilizados em associação entre si e/ou com a informação obtida com os modelos anteriormente citados (Costa, 2002).

Na área de desenvolvimento de novas formulações ou na aprovação de alterações produzidas posteriormente, a comparação de perfis de libertação/dissolução adquire primordial importância como instrumento de decisão. Alguns métodos para comparar perfis de dissolução estão extensamente descritos na literatura farmacêutica (Moore e Flanner, 1996; CDER, 1995; Poli *et al.*, 1997; Ju e Liaw, 1997; Pillay e Fassihi, 1998; Peh, 2000; Costa e Lobo, 2001).

Com o objectivo de uniformizar a comparação entre os perfis de dissolução *in vitro*, a FDA propôs metodologias recorrendo a modelos independentes e a modelos dependentes (Guidance for Industry, 1997). Nos modelos dependentes inclui-se o ajustamento prévio dos perfis de dissolução a modelos matemáticos e comparação dos mesmos. Dentro dos modelos independentes estão incluídos: o factor de diferenciação (f_1) e o factor de semelhança (f_2).

O factor de diferenciação (f_1) calcula a diferença percentual entre duas curvas a cada tempo de leitura, constituindo uma medida do erro relativo entre as mesmas:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \quad \text{Equação 12}$$

sendo n o número de recolhas (> 3 , excluindo o zero), R a quantidade de produto de referência libertado ao fim do tempo t e T a quantidade dissolvida do produto em estudo no mesmo tempo.

O factor de semelhança (f_2) é uma função logarítmica da diferença da percentagem dissolvida a cada tempo, entre as duas formulações, podendo ser calculado pela seguinte equação:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 / \sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} \right] \times 100 \right\} \quad \text{Equação 13}$$

Este método é mais adequado para a comparação de perfis de libertação quando estão disponíveis mais de três ou quatro tempos de dissolução (no mínimo três, em que não mais de um ponto ultrapasse 85%).

De um modo geral, valores de f_1 menores que 15 (0 - 15) e valores de f_2 maiores que 50 (50 - 100) mostram a semelhança dos perfis de libertação/dissolução.

A FDA e a EMEA (EMEA, 2001) sugerem que dois perfis de dissolução sejam declarados similares se o valor de f_2 estiver entre 50 e 100. Em adição, requer que se utilizem pelo menos 12 unidades individuais e os perfis devem ser obtidos nas mesmas condições de ensaio. Uma vez que este factor não considera a dispersão das respostas obtidas a cada tempo de resposta, as guidelines referenciadas sugerem que não se utilizem perfis médios obtidos com uma determinada variabilidade. Por exemplo, a EMEA sugere que a dispersão média das respostas deve ser inferior a 10% para o segundo e os restantes tempos. No caso da FDA recomenda que não devem ser utilizados perfis médios obtidos com variabilidade superior a 20% para os primeiros tempos (até 15 minutos) e superiores a 10% para os restantes tempos.

1.3. Sistemas matriciais multi-particulares

1.3.1. Vantagens dos sistemas multi-particulares

Os sistemas farmacêuticos sólidos de libertação modificada para administração oral podem ser classificados em dois grandes grupos:

- Formas farmacêuticas uni-particulares (unitárias), designadas por SUDFs (*"Single Unit Dosage Forms"*);
- Formas farmacêuticas multi-particulares, designadas por MUDFs (*"Multiple Unit Dosage Forms"*).

As SUDFs são definidas como formas farmacêuticas orais constituídas por unidades destinadas a serem administradas de uma só vez. Nas SUDFs estão incluídos os comprimidos com dimensões convencionais e as cápsulas.

As MUDFs incluem normalmente subunidades, matriciais ou revestidas, como por exemplo grânulos, *pellets*, micro-partículas (micro-esferas ou micro-cápsulas) e mini-comprimidos. O conceito de MUDFs foi introduzido no início da década dos anos cinquenta. No entanto, o potencial destes sistemas multi-particulares como sistemas de libertação de fármacos foi apenas explorado nas duas últimas décadas. Essa exploração focou, essencialmente, a flexibilidade durante o desenvolvimento da formulação e os benefícios terapêuticos para os doentes.

O desenvolvimento de mini-matrizes é uma área bastante promissora na modulação da libertação dos fármacos e tem atraído alguma atenção (Colombo *et al.*, 1985; Sujja-areevath *et al.*, 1998; Cox *et al.*, 1999; De Brabander *et al.*, 2000a). A administração de mini-matrizes, como MUDFs, apresenta várias vantagens relativamente à administração de SUDFs (Bechgaard e Nielsen, 1978).

As MUDFs dispersam-se livremente e de forma homogénea ao longo do tracto gastrointestinal. Deste modo, estes sistemas:

- Maximizam e tornam mais regular a absorção do fármaco devido à dispersão uniforme destas subunidades nas regiões onde são absorvidas, reduzindo as flutuações nos picos plasmáticos. Assim, diminuem a dose de fármaco que é necessária administrar e os potenciais efeitos secundários (Edgar *et al.*, 1984; Eskilson, 1985);
- Minimizam o risco de toxicidade e irritação da mucosa gástrica devido à elevada concentração local do fármaco resultante da localização restrita das SUDFs (Figura 1-17) (Ghebre-Sellassie, 1989);

- Reduzem a variabilidade no esvaziamento gástrico, pois cada subunidade é transferida gradualmente e separadamente do estômago para o duodeno. Estas unidades são suficientemente pequenas para passar através do piloro devido à actividade motora do estômago na forma de contracções (Feely e Davis, 1989). A transição para os locais de absorção é primariamente controlada pela região pilórica, discriminando as partículas de diferentes tamanhos;
- Minimizam as variações inter e intra-individuais da biodisponibilidade causadas, por exemplo, pela presença de alimentos, tornando-a mais reprodutível (Graffner *et al.*, 1986; Follonier e Doelker, 1992; Krämer e Blume, 1994). Para as MUDFs, o piloro não constitui obstáculo devido ao pequeno diâmetro, apresentando um esvaziamento gástrico semelhante ao dos líquidos e independente da presença de alimentos. Neste caso, o processo de esvaziamento gástrico segue uma cinética de ordem zero. As partículas sólidas não digeríveis que apresentam dimensões superiores (por exemplo, SUDFs) são apenas esvaziadas do estômago em jejum em consequência de ondas peristálticas “housekeeper” que decorrem num ciclo de actividade electromecânica conhecido como complexo mioeléctrico de migração inter-digestiva;
- Diminuem a probabilidade de ocorrer um processo de esvaziamento de “tudo ou nada”, ao contrário do que se verifica com as SUDFs, dependente das propriedades físicas (tamanho e densidade) e do conteúdo estomacal (Kawashima *et al.*, 1991; Rouge *et al.*, 1997);
- Minimizam o risco do efeito “dumping”.

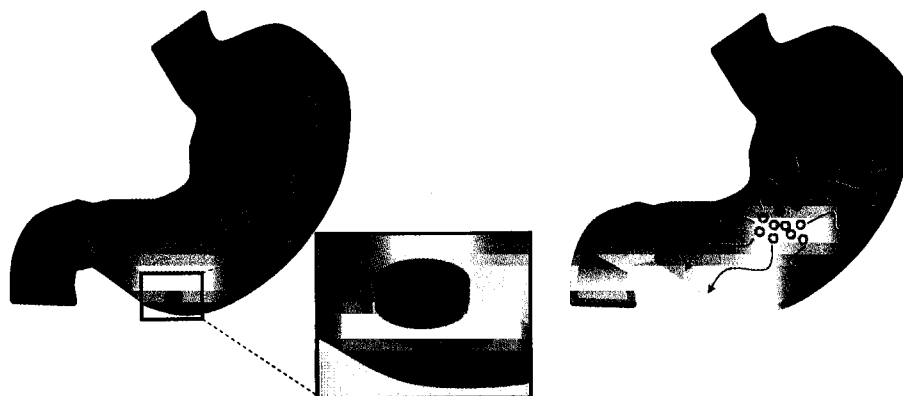


Figura 1-17 - Dispersão das SUDFs versus MUDFs no tracto gastrointestinal.

O conceito de MUDFs caracteriza-se pelo facto de a dose de fármaco ser administrada dividida em várias subunidades. A dose final é o somatório da dose de cada subunidade e a sua funcionalidade está directamente relacionada com a funcionalidade das subunidades individuais (Jorgensen *et al.*, 1997).

Outro aspecto importante destes sistemas relaciona-se com a flexibilidade de dosagem, tal como se pode observar na Figura 1-18. As MUDFs podem ser divididas nas doses desejadas sem necessidade de alterar a formulação e o processo de produção. A flexibilidade de dosagem constitui uma das vantagens mais importantes destes sistemas, particularmente no caso dos hospitais, sendo possível proceder a futuras modificações no sentido de encontrar uma determinada dose, a qual pode ser ajustada a cada doente em particular. Recentemente, Bredenberg *et al.* (2003) apresentaram um conceito de administração baseado num dispositivo electrónico que contém mini-comprimidos. Este dispositivo permite regular o número de mini-comprimidos a dispensar, proporcionando um ajustamento mais adequado da dose para doentes que requerem dosagens personalizadas.

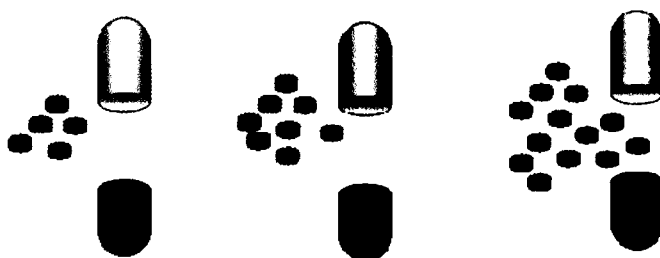


Figura 1-18 - Flexibilidade de dosagem das MUDFs.

Outra característica interessante das MUDFs é a flexibilidade no que respeita ao desenvolvimento de formas farmacêuticas orais. Assim, é possível misturar vários tipos de unidades que libertam simultaneamente agentes bioactivos incompatíveis do ponto de vista de formulação, ou unidades com diferentes perfis de libertação (Figura 1-19), no mesmo local ou em diferentes locais do tracto gastrointestinal (Ghebre-Sellassie, 1994). Recentemente, Li e Zhu (2004) demonstraram a possibilidade de produzir um sistema de libertação multifuncional com base na combinação de diferentes tipos de mini-comprimidos numa cápsula. Os mini-comprimidos preparados apresentavam diferenças nas doses de fármaco, nos tempos de latência, ou seja, no tempo que decorre até iniciar a libertação, e nos perfis de libertação. A combinação dos diferentes mini-comprimidos originou diferentes sistemas de libertação: libertação multi-pulsátil, libertação num local específico, libertação bifásica (lenta/rápida e rápida/lenta), libertação linear e libertação retardada com diferentes perfis.

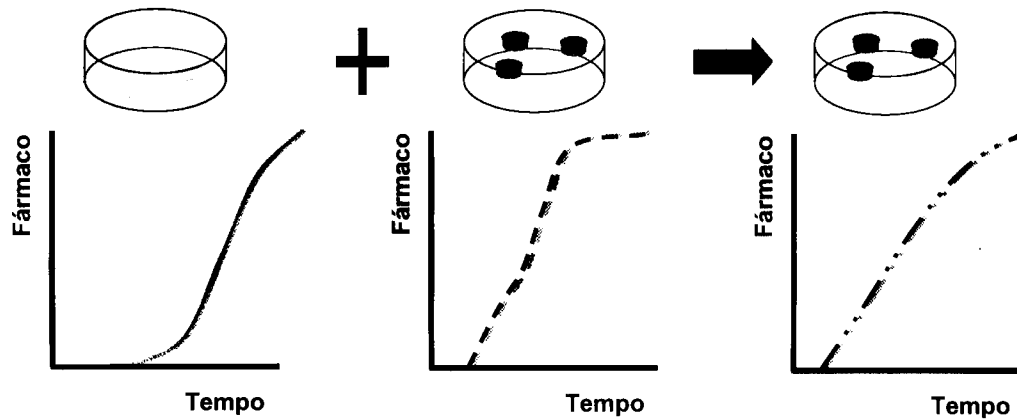


Figura 1-19 - Perfil de liberação resultante da mistura de mini-comprimidos com diferentes perfis de liberação.

Uma característica importante dos mini-comprimidos em relação à flexibilidade de dosagem é a possibilidade de se recorrer à contagem de um número exacto de subunidades para se obter uma dose específica de fármaco. Esta técnica não é tão precisa nem tão versátil quando aplicada a outro tipo de MUDFs que apresentam normalmente dimensões inferiores e maior dispersão em termos de massa, sendo mais correcto nesses casos a utilização da pesagem.

1.3.2. Compactação *versus* enchimento de cápsulas

Considerando a forma farmacêutica final, os mini-comprimidos, tal como outras MUDFs, podem ser compactados na forma de comprimidos ou proceder-se ao enchimento de cápsulas duras com estas subunidades (Figura 1-20).

A compressão das MUDFs na forma farmacêutica comprimido tem adquirido uma importância cada vez maior, em detrimento do enchimento em cápsulas duras (Celik, 1994; Bodmeier, 1997). Esta tendência justifica-se pela tentativa de ultrapassar os elevados custos e as baixas velocidades associadas com a produção de cápsulas quando comparada com a produção de comprimidos. O dispendioso controlo da integridade das cápsulas após o enchimento é também eliminado. Adicionalmente, o elevado risco de falsificações associados às cápsulas, como os incidentes de intoxicação com cápsulas adulteradas (Tylenol[®] e Sudafed[®] - 12 horas) que ocorreram nos Estados Unidos, contribui para a redução significativa da utilização destas formas farmacêuticas. Para além destas razões, as multi-unidades introduzidas numa cápsula exibem uma forte tendência para aderirem umas às outras devido à presença da própria gelatina, ou de outro agente aglutinante, existente na composição da própria cápsula.

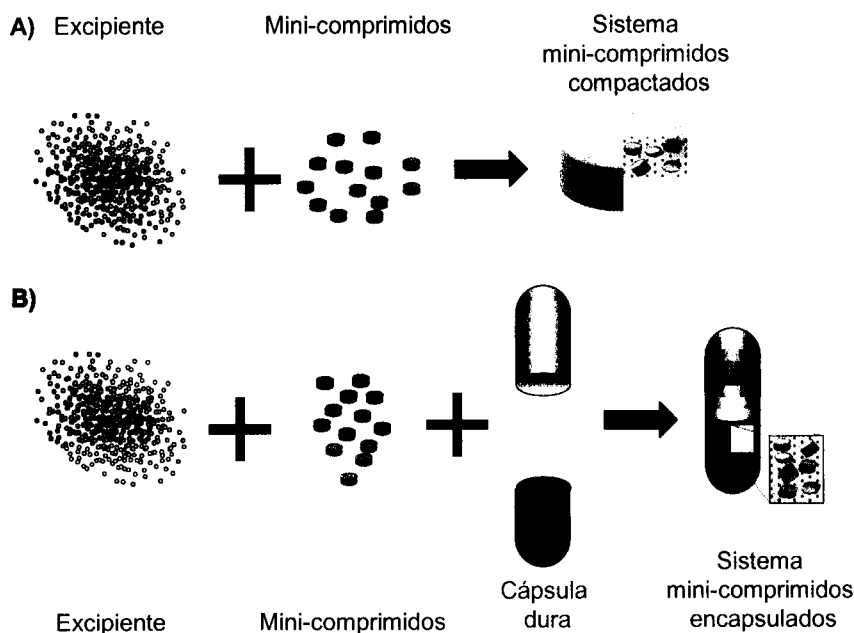


Figura 1-20 - A) Compactação de mini-comprimidos na forma de comprimido e B) Enchimento da cápsula dura com mini-comprimidos.

Apesar destes inconvenientes, a utilização das cápsulas oferece uma importante vantagem, particularmente ao nível hospitalar. O processo de enchimento de cápsulas é muito mais versátil do que a compressão dos mini-comprimidos, quando um número pequeno de cápsulas são requeridas para um doente. Essa versatilidade reflecte-se na facilidade e rapidez de enchimento, podendo ser administradas imediatamente, para além de permitir um ajuste adequado da dose para cada doente em particular.

Devido ao processo de fabrico, os mini-comprimidos podem apresentar tamanho uniforme, forma regular, superfície lisa, baixa porosidade e elevada resistência, com pequena variabilidade entre lotes (Munday *et al.*, 1994). Estas características contribuem para que este tipo de MUDFs mantenham, após compactação na forma de comprimido, a estrutura e a forma de um modo mais reprodutível que os *pellets* ou os grânulos. A irregularidade e a rugosidade dos grânulos poderão tornar a compressão mais complexa pois, para além da deformação e da densificação, ocorrem também processos de fragmentação e de atrito (Johansson e Alderborn, 2001; Santos *et al.*, 2004). Os termos deformação, densificação, fragmentação e atrito referem-se a alterações na estrutura das unidades. A deformação (isto é, a alteração da forma estrutural de cada unidade) e a densificação (ou seja, a contracção ou a redução da porosidade de cada unidade) são mecanismos que ocorrem paralelamente e que dependem da porosidade das unidades antes da compressão. Estes dois mecanismos são os que ocorrem com maior frequência durante a compactação dos diferentes tipos de MUDFs. Para além destes mecanismos, as MUDFs, e principalmente os grânulos,

podem sofrer fractura, originando agregados mais pequenos por um processo de fragmentação. Quando ocorre atrito, as partículas primárias que originaram os MUDFs podem desprender-se destas unidades.

O objectivo de muitos estudos de compactação de MUDFs é convertê-los numa forma farmacêutica unitária contendo múltiplas unidades. Esta formulação final deve possuir as mesmas propriedades, em particular as de libertação, que as subunidades que a compõem. Lin (1988) demonstrou que a compressão de microcápsulas, sob elevada pressão, pode levar à ruptura e conseqüente perda do controlo da libertação.

Idealmente, o sistema de mini-comprimidos compactados deve desintegrar-se rapidamente e libertar estas unidades nos fluidos gastrintestinais, com o objectivo de preservar as vantagens dos sistemas farmacêuticos multi-particulares. Entre os mini-comprimidos deve formar-se uma camada de pó para evitar a junção destas subunidades numa matriz não desagregável durante o processo de compressão. Jalsenjak *et al.* (1977) demonstraram que a compressão de microcápsulas pode originar uma matriz que não desintegra e, conseqüentemente, uma diminuição da libertação do fármaco. Um outro estudo de compactação de MUDFs revelou que a compressão de *pellets* de ácido acetil-salicílico revestidos com Eudragit® RS resultou numa diminuição da libertação do fármaco quando comparado com os *pellets* não comprimidos (Lopez-Rodrigues *et al.*, 1993). Este efeito atribui-se à fusão dos revestimentos acrílicos durante a compactação, resultando numa matriz não desagregável.

Com o sistema de mini-comprimidos compactados na forma de comprimido, a estrutura de cada mini-comprimido deve ser capaz de resistir à força de compressão. Vários excipientes inertes podem ser usados para auxiliar o processo de compactação e evitar a ruptura e os danos dos mini-comprimidos. Os excipientes ideais devem impedir o contacto directo entre as subunidades e actuar como amortecedores durante a compressão.

Bodmeier (1997) sugeriu que a quantidade teórica de excipiente necessária para encher os espaços vazios entre esferas densamente compactadas é de 29%. Os excipientes devem originar comprimidos duros e rapidamente desintegráveis a baixas forças de compressão e não devem afectar a libertação do fármaco. Um excipiente que pode ser usado para compensar a baixa força de compressão requerida e melhorar a resistência à ruptura dos comprimidos é a celulose microcristalina (Bodmeier, 1997). Uma patente publicada indicou o uso de celulose microcristalina numa concentração entre 10 a 50% (m/m) com grânulos revestidos para evitar a fractura dos grânulos revestidos e formar um comprimido matricial com resistência suficiente (Becker, 1989).

Quando se procede à compactação de múltiplas unidades, o tipo e a quantidade de agente de revestimento, o tamanho das subunidades, a selecção dos excipientes inertes, a proporção entre a quantidade de excipientes/número de subunidades e a velocidade e magnitude da pressão de compactação aplicada são parâmetros críticos. Estes devem ser analisados cuidadosamente com o objectivo de manter as propriedades de libertação de cada subunidade (Celik, 1994).

Por tudo o que referido anteriormente, a produção de uma SUDF contendo MUDFs, que após a desintegração liberta as várias subunidades individualizadas, permite manter as vantagens inerentes aos MUDFs, para além de:

- Permitir obter diferentes tipos de libertação (ex.: ordem zero, pulsátil, bifásica) por combinação de mini-comprimidos ou de componentes (mini-comprimidos e camada de pó que reveste os mini-comprimidos) apresentando diferentes perfis de libertação do fármaco;
- Permite veicular simultaneamente agentes bioactivos incompatíveis do ponto de vista de formulação em subunidades diferentes e/ou nos componentes da SUDF (mini-comprimidos e pó que reveste os mini-comprimidos).

1.4. Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Em 1859 na Alemanha (Gut, 1999) foi sintetizado pela primeira vez o ácido salicílico. Desde então surgiram numerosos fármacos que compartilham as propriedades terapêuticas e os efeitos secundários dessa substância activa, os quais foram designados por agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Esta designação surge devido à existência, nessa altura, de outros compostos com actividade anti-inflamatória, nomeadamente os glucocorticóides, que apresentavam na sua estrutura química um núcleo esteróide.

Os AINEs formam um grupo bastante heterogéneo em relação à sua estrutura química (Tabela 1-II). Em comum, todos os AINEs possuem, em maior ou menor grau, efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Devido à grande variabilidade de resposta inter-individual, torna-se necessário avaliar vários fármacos até encontrar o mais adequado, para cada doente num determinado momento, quer em eficácia terapêutica, quer em tolerabilidade. Por este motivo justifica-se o elevado número de medicamentos AINEs disponíveis no mercado. Os AINEs constituem actualmente os agentes terapêuticos mais vendidos no mundo. Assim, é praticamente impossível estimar com exactidão a quantidade utilizada a nível mundial.

Tabela 1-II - Classificação química dos AINEs.

Grupo químico	Exemplos
Derivados do ácido antranílico	Ácido flufenâmico; Ácido mefenâmico; Ácido niflúmico; Etofenamato
Derivados do ácido acético	Aceclofenac; Bendazac; Diclofenac; Fentiazac
Derivados do ácido propiónico	Ácido tiaprofénico; Cetoprofeno; Dexibuprofeno; Fenbufeno; Flurbiprofeno; Ibuprofeno; Naproxeno
Derivados pirazolónicos	Azapropazona; Fenilbutazona
Derivados do indol e do indeno	Acemetacina; Etodolac; Indometacina; Lonazolac cálcico; Proglumetacina; Sulindac
Oxicans	Lornoxicam; Meloxicam; Piroxicam; Tenoxicam; Meloxicam
Derivados sulfanilamídicos	Nimesulida
Compostos não acídicos	Nabumetona

As doenças reumáticas são um dos numerosos exemplos de doenças que evoluem com dor, febre e inflamação. O grupo dos AINEs encontra nestas doenças o seu grande campo de aplicação.

Durante muito anos, o mecanismo de acção deste grupo de fármacos era completamente desconhecido, embora a semelhança de efeitos fizesse prever que todos actuavam pela mesma via. A descoberta das prostaglandinas (PGs), nos anos sessenta do século XX, e a posterior identificação do bloqueio da sua produção por inibição da enzima responsável pela sua síntese permitiram um importante passo no conhecimento do mecanismo de acção dos agentes AINEs.

Múltiplos sistemas de regulação contribuem para a manutenção do equilíbrio do organismo humano. O mecanismo de acção de cada um depende da libertação ou mobilização de mediadores químicos, entre os quais se podem destacar as PGs (Vander *et al.*, 1994).

Apesar do mecanismo de acção dos AINEs ainda não estar completamente determinado, é geralmente aceite que estes fármacos exercem uma acção anti-inflamatória através da inibição da cicloxigenase (COX), que catalisa a conversão de ácido araquidónico em vários eicosanóides, incluindo o tromboxano e várias PGs. Esta enzima está presente em duas isoformas: COX-1 e COX-2, ambas inibidas pelos AINEs tradicionais como, por exemplo, o ibuprofeno. A sensibilidade das isoenzimas da COX aos AINEs é bastante variável de tecido para tecido.

A isoenzima COX-1 é essencial para a manutenção de estados fisiológicos normais em muitos tecidos, incluindo os rins, o tracto gastrointestinal e as plaquetas. A isoenzima COX-2 é induzida por vários estímulos inflamatórios, como as citocinas, as endotoxinas e os factores de crescimento.

O conhecimento de que as duas isoenzimas da COX contribuem de modo diferente para os efeitos terapêuticos e adversos constituiu o fundamento teórico do benefício de administrar fármacos que apresentam inibição selectiva da COX-2. Numa tentativa de superar a toxicidade gastrointestinal e o risco de hemorragia associados aos AINEs não selectivos, desenvolveram-se uma nova classe de fármacos AINEs, os inibidores selectivos da COX-2, denominados "coxibes", para o tratamento da inflamação e da dor. Exemplos de compostos desta classe são o rofecoxibe, celecoxibe, frequentemente utilizados nos E.U.A., o etoricoxibe, que foi recentemente introduzido no Reino Unido e outros agentes em desenvolvimento, como o lumiracoxibe e o meloxicam (Howard e Delafontaine, 2004).

A inibição da COX é também responsável pelo aparecimento de um número elevado de efeitos indesejáveis, fundamentalmente gastrointestinais e renais. Esta situação provavelmente deverá melhorar devido aos resultados de pesquisas recentes.

Alguns estudos demonstraram que os inibidores selectivos da COX-2 são menos agressivos que os tradicionais AINEs (Silverstein *et al.*, 2000; Hawkey *et al.*, 2000; Langman *et al.*, 1999).

Por outro lado, dado que as plaquetas expressam sobretudo a isoenzima COX-1, não seria de esperar que os “coxibes” possuíssem propriedades anti-trombóticas. No entanto, o papel da COX-2 na função cardiovascular ainda não é claro. Recentemente, surgiu o receio de que alguns inibidores da COX-2 pudessem mesmo provocar a trombose. Alguns estudos sugerem a existência de uma possível ligação entre esta nova classe de AINEs, os “coxibes”, e o aumento do risco cardiovascular (Bombardier *et al.*, 2000; Silverstein *et al.*, 2000, Konstam *et al.*, 2001; Reicin *et al.*, 2002; Mamdani *et al.*, 2003; Solomon *et al.*, 2002, 2004).

1.4.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno foi o primeiro AINE derivado do ácido propiónico que se comercializou na maioria dos países, sendo usado primeiramente nos tratamentos osteoarticulares. Actualmente é um dos AINEs mais utilizados a nível mundial. Tal com os outros AINEs, este fármaco possui simultaneamente actividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Para além destas actividades, o ibuprofeno tem demonstrado ser um agente promissor na protecção contra certos tipos de cancros e na doença de Alzheimer (Rainsford, 2003).

Neste estudo, o ibuprofeno foi seleccionado como fármaco modelo devido à sua ampla utilização na terapêutica, sendo um dos AINEs de maior impacto no tratamento de processos inflamatórios desde a sua comercialização há 30 anos. É importante sublinhar que a incidência dos efeitos gastrintestinais do ibuprofeno é menor do que a verificada com outros AINEs (aspirina ou indometacina), razão que tem justificado a sua utilização em pacientes com histórias de intolerância gastrintestinal aos outros AINEs (Moore, 2003). Por outro lado, estudos comparativos de eficácia realizados com os inibidores selectivos da COX-2 concluíram que estes não se revelaram superiores ao ibuprofeno no tratamento da artrite reumatóide (Sikes *et al.*, 2002; Reicin *et al.*, 2002).

Actualmente existem várias formas farmacêuticas de ibuprofeno comercializadas: comprimidos, comprimidos revestidos, supositórios, cremes, geles, granulados e suspensões orais. A sua preparação em formas farmacêuticas mais eficazes e com menor número de tomas diárias tem sido objecto de diversos projectos de investigação. Sendo os AINEs geralmente irritantes para a mucosa gástrica, as MUDFs são uma

opção interessante para veicular este tipo de agentes farmacológicos devido à dispersão destas subunidades no tracto gastrointestinal.

1.4.1.1. Generalidades

A F.P. VII e Ph. Eur. 5.0 incluem uma monografia de ibuprofeno. Este composto apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou de cristais incolores, com um ligeiro odor característico. Quimicamente designa-se ácido (RS) - 2 - [4-(2-metilpropil)fenil] propiónico e apresenta a fórmula estrutural indicada na Figura 1-21. Um processo de síntese do ibuprofeno a partir do isobutilbenzeno é descrito na US Pat 3,385,886 (Martindale, 1993).

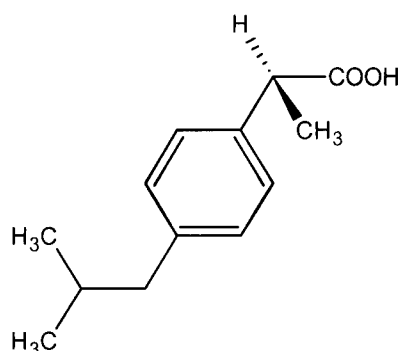


Figura 1-21 - Estrutura química do ibuprofeno.

O ibuprofeno, tal como outros derivados propiónicos, apresenta-se geralmente sob a forma de mistura racémica dos enantiómeros S(+) e R(-), devido à existência de um átomo de carbono quiral na cadeia propiónica. O enantiómero S(+)-ibuprofeno é, do ponto de vista farmacológico, 160 vezes mais potente que o R(-)-ibuprofeno (Adams *et al.*, 1976). A forma R(-)-ibuprofeno sofre um processo de transformação metabólica (conhecida como inversão quiral) para a forma S(+)-ibuprofeno *in vivo* (Hutt e Caldwell, 1983), numa extensão de 57-69% (Lee *et al.*, 1985; Cheng *et al.*, 1994).

1.4.1.2. Características físico-químicas

Algumas das características físico-químicas do ibuprofeno estão seguidamente resumidas (Martindale, 1993). As propriedades hidrófobas deste composto conferem-lhe baixa solubilidade em água. É facilmente solúvel na acetona, no cloreto de metileno, no éter e no metanol. O ibuprofeno dissolve-se nas soluções diluídas dos hidróxidos e dos carbonatos dos metais alcalinos. Dependendo da fonte bibliográfica, o pK_a do ibuprofeno está compreendido entre 4,5 - 4,6 (Higgins *et al.*, 2001) ou, possui um valor de 5,2 (Martindale, 1993). Apresenta a fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$, a que

corresponde uma massa molecular relativa de 206,3 e um intervalo de fusão compreendido entre 75 - 77,5°C.

1.4.1.3. Propriedades farmacocinéticas

O ibuprofeno é rapidamente absorvido por via oral, não ocorrendo praticamente interações com alimentos. Aproximadamente 80% da dose oral de ibuprofeno é absorvida no tracto gastrointestinal, uma parte no estômago e a maioria no intestino delgado. A velocidade de absorção e a concentração plasmática são influenciadas pela presença de alimentos no estômago. No entanto, a extensão de absorção não sofre qualquer influência. Após a administração oral de ibuprofeno em comprimidos ou em suspensão, as concentrações plasmáticas máximas ocorrem ao fim de duas ou uma hora, respectivamente. Estudos em animais indicam que a distribuição do ibuprofeno varia de acordo com a espécie, não existindo ainda estudos em humanos. Aproximadamente 90 a 99% da dose de ibuprofeno liga-se às proteínas plasmáticas, limitando a distribuição nos tecidos.

Este fármaco apresenta um tempo de semi-vida plasmática muito curto, aproximadamente 2 horas. Sofre extensa metabolização hepática e não há evidências da acumulação do fármaco no organismo nem de indução enzimática. Após oxidação hepática, o ibuprofeno é eliminado rápida e completamente nas primeiras 24 horas. Cerca de 50 - 60% da dose absorvida é excretada pela urina sob a forma de dois metabolitos inactivos e respectivos derivados conjugados com ácido glucurónico. Menos de 1% do fármaco é eliminado na urina sem sofrer qualquer metabolização.

O ibuprofeno também é absorvido por via rectal. Além da absorção oral e rectal, o ibuprofeno é também absorvido após aplicação tópica na pele.

1.4.1.4. Mecanismo de acção

Como já foi referido anteriormente, o mecanismo principal da acção anti-inflamatória do ibuprofeno parece estar relacionado com a síntese de PGs, provavelmente por inibição da COX. Existem dois tipos de COX: a COX-1 e a COX-2. Na Figura 1-22 está representado um esquema que ilustra a síntese das PGs a partir dos fosfolípidos da membrana e do ácido araquidónico.

A COX-1, que integra a constituição de muitas células e tecidos humanos, produz uma PG envolvida em várias funções homeostáticas, como a protecção da mucosa gástrica. Aceita-se que a maior parte dos efeitos secundários dos AINEs estão relacionados com a inibição da COX-1. A COX-2 é estimulada no local da lesão para produzir localmente PGs pró-inflamatórias. Esta isoforma é responsável pelo efeito

anti-inflamatório destes agentes terapêuticos. Na Figura 1-22 pode observar-se também o mecanismo de acção do ibuprofeno.

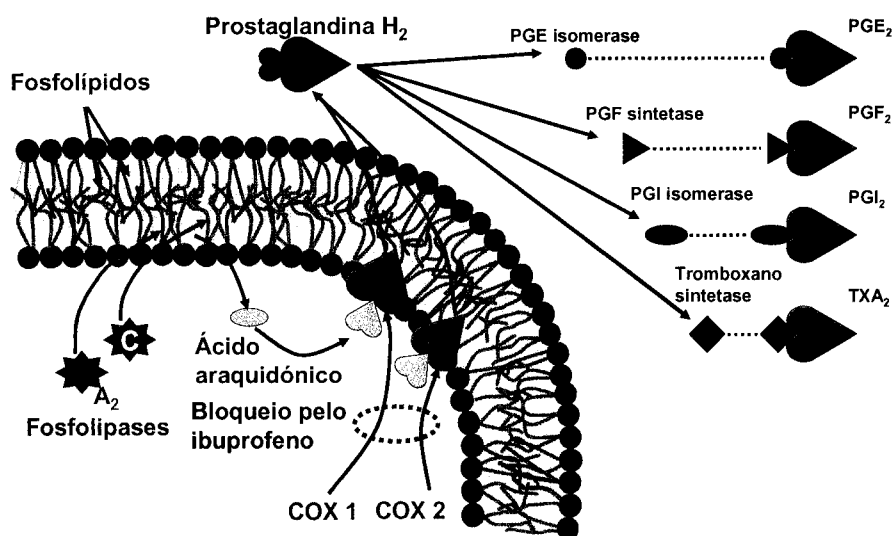


Figura 1-22 - Síntese das PGs a partir dos fosfolípidos da membrana e do ácido araquidónico, com a participação das COX-1 e COX-2 (adaptado Gut, 1999).

Este composto devido às características farmacocinéticas, ao efeito de irritação gástrica e à utilização na terapêutica anti-inflamatória é um potencial candidato para o desenvolvimento de sistemas bifásicos de libertação do tipo rápido/lento, contendo mini-comprimidos no componente de libertação prolongada. Desta forma, liberta-se uma fracção imediata do fármaco num curto período de tempo para alívio da dor, seguido de um período prolongado correspondente à libertação proveniente dos mini-comprimidos. As características de dispersão no tracto gástrico destas subunidades são uma vantagem pela possível redução da irritação da mucosa gástrica.

2. Estudos de pré-formulação

2.1. Introdução

É difícil encontrar, nos livros de texto habitualmente consultados, uma definição objectiva de formulação. A definição que parece mais completa deste processo foi sugerida por Sousa Lobo (Prista *et al.*, 1996 c). Segundo este autor, a formulação é definida como o conjunto de operações que visam criar um sistema físico no qual o fármaco se encontra inserido, que obedeça aos requisitos de qualidade previamente fixados e que assegure a manutenção das características de eficácia e segurança da substância activa. Deste modo, a formulação é um dos trabalhos mais complexos a que se pode dedicar qualquer tecnologista, quer se trate do aperfeiçoamento de formas farmacêuticas tradicionais, quer se dirija ao estudo e desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos.

Em regra, o ponto de partida para a formulação é a denominada etapa de pré-formulação. Deste modo, previamente à formulação, propriamente dita, de um fármaco e para garantir a máxima qualidade, estabilidade e biodisponibilidade, é necessário caracterizá-lo. O trabalho que abrange o conhecimento das características básicas, tanto biofarmacêuticas como físico-químicas, que influenciam a selecção e o desenvolvimento da forma farmacêutica final é conhecido como pré-formulação de medicamentos. Neste passo crítico do desenvolvimento de uma forma farmacêutica definem-se as propriedades físico-químicas das substâncias activas com o objectivo de estabelecer as bases para o processo tecnológico de produção e desenhar um sistema de libertação adequado, segundo condicionalismos biofarmacêuticos.

Existem diversos aspectos a considerar durante o desenvolvimento de uma formulação, entre os quais se destacam:

- Condicionalismos prévios relativamente às propriedades farmacodinâmicas do fármaco (finalidade terapêutica, efeitos tóxicos, reacções adversas, dose, características farmacocinéticas e frequência de administração);
- Condicionalismos biofarmacêuticos (biodisponibilidade, via de administração, características biofarmacêuticas da formulação);
- Características físico-químicas e farmacotécnicas (cristalinidade e polimorfismo, ponto de fusão, solubilidade, escoamento, estabilidade e compatibilidade).

Para conseguir o efeito terapêutico desejado é necessário que o fármaco atinja o seu local de acção. A optimização da resposta terapêutica depende não só de uma série de características próprias do fármaco (características físico-químicas), mas também das particularidades da formulação (características farmacotécnicas). Ambas estão relacionadas e influenciam as propriedades biofarmacêuticas do medicamento. O conhecimento detalhado de todos estes atributos, juntamente com as informações obtidas de estudos farmacológicos e bioquímicos realizados preliminarmente, devem ser relacionadas durante a etapa de pré-formulação.

2.2. Caracterização do fármaco

Na etapa de caracterização físico-química e farmacotécnica das substâncias activas incluem-se estudos destinados a conhecer em profundidade o fármaco, para obter o máximo de dados de interesse galénico. Nos estudos de pré-formulação são também avaliadas as características das misturas do fármaco com os excipientes a serem utilizados na formulação. Relativamente à caracterização dos pós, ou misturas de pós, na etapa de pré-formulação farmacêutica avaliam-se parâmetros tais como: tamanho e forma das partículas de pó, solubilidade do fármaco em função do pH, polimorfismo, coeficiente de partilha, permeabilidade do fármaco, propriedades de escoamento, entre outros.

Um dos estudos de maior interesse na pré-formulação é o conhecimento da dissolução do fármaco, etapa prévia à sua absorção. A solubilidade do fármaco é um dos parâmetros mais importantes e determinantes para a sua dissolução, absorção e distribuição. Após a administração oral, a biodisponibilidade dos fármacos ocorre por dois processos consecutivos: a dissolução e a absorção das moléculas do fármaco através no tracto gastrintestinal. Quando a solubilidade dos compostos em meio aquoso é inferior a 1g/100ml no intervalo de pH entre 1 e 8, surgem geralmente problemas relacionados com a sua biodisponibilidade (Lieberman *et al.*, 1989). No caso de fármacos pouco solúveis em soluções aquosas, o processo de dissolução é normalmente a etapa limitante da absorção, determinando por conseguinte a biodisponibilidade do composto.

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), cujas bases teóricas foram desenvolvidas por Amidon *et al.* (1995), classifica os fármacos em quatro classes consoante as características de solubilidade aquosa e de permeabilidade intestinal (Tabela 2-1). No âmbito do SCB (Guidance for Industry, 2000) considera-se que uma substância é de solubilidade elevada quando a quantidade presente na dosagem mais elevada existente no mercado é solúvel num volume igual ou inferior a 250 ml de uma solução aquosa, numa gama de pH entre 1 e 7,5, a uma temperatura de 37°C. O volume de 250 ml resulta dos protocolos usados nos estudos típicos de bioequivalência que prescrevem a administração do medicamento com um copo de água (cerca de 250 ml) a voluntários em jejum. A permeabilidade baseia-se indirectamente na percentagem de absorção (fracção da dose absorvida, biodisponibilidade não sistémica) da substância nos humanos ou directamente por medidas da taxa de transferência de massa através da membrana intestinal humana. Alternativamente,

sistemas não humanos capazes de prever a percentagem de absorção podem ser utilizados, como por exemplo métodos *in vitro* de cultura de células epiteliais. Na ausência de fenómenos de instabilidade no tracto gastrointestinal, considera-se que um fármaco tem elevada permeabilidade quando a percentagem de fármaco absorvido em humanos é igual ou superior a 90% da dose administrada. O valor da percentagem é determinado por balanço de massa ou comparando com uma dose de referência administrada por via intravenosa.

Tabela 2-I - Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) de fármacos.

	Solubilidade	
Permeabilidade	<p>I</p> <p>Elevada Solubilidade Elevada Permeabilidade (Ex. Verapamil, Propranolol, Metoprolol, Paracetamol)</p>	<p>II</p> <p>Baixa Solubilidade Elevada Permeabilidade (Ex. Cetoprofeno, Naproxeno, Carbamazepina, Ibuprofeno)</p>
	<p>III</p> <p>Elevada Solubilidade Baixa Permeabilidade (Ex. Ranitidina, Cimetidina, Atenolol)</p>	<p>IV</p> <p>Baixa Solubilidade Baixa Permeabilidade (Ex. Hidroclorotiazida, Furosemida)</p>

O ibuprofeno pertence à classe II do SCB (Potthast *et al.*, 2005), apresentando características de baixa solubilidade e elevada permeabilidade intestinal. A base científica para aceitar um fármaco como pertencente à classe II, no SCB, é que a sua absorção oral é muito provavelmente limitada pelo processo de dissolução *in vivo* (Yu *et al.*, 2002), condicionando a extensão da absorção pelo tracto gastrointestinal.

Uma das exigências na determinação *in vitro* da cedência de fármacos é a manutenção de condições *sink* (Gibaldi e Feldman, 1967). A definição das condições *sink* pode variar de acordo com a fonte bibliográfica. Segundo a *International Conference on Harmonization* (ICH, 3AQ19, 1992) e o *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP/QWP/604/96, 1999) para que sejam consideradas condições *sink* o valor da concentração do fármaco no líquido de dissolução, no fim do ensaio de dissolução, não deve exceder 30% do valor da concentração de saturação. Nestas circunstâncias, a determinação da solubilidade do fármaco no líquido de

dissolução utilizado é um dos condicionalismos deste tipo de estudos de pré-formulação.

Para fármacos pouco ou muito pouco solúveis, a concentração alcançada no líquido de dissolução pode, por vezes, aproximar-se da concentração de saturação, comprometendo a manutenção das condições *sink*. Assim, o conhecimento da solubilidade do fármaco em estudo é muito importante, principalmente se este é pouco solúvel em soluções aquosas, como é o caso do ibuprofeno. Estão descritos na literatura mecanismos para manter as condições *sink* durante todo o ensaio de dissolução. Esses mecanismos partem do princípio de que o fármaco dissolvido deve ser retirado do líquido de dissolução para evitar a sua acumulação, tal como acontece no organismo. Isso pode ser obtido, por exemplo, com a utilização de uma fase orgânica imiscível, que actua como um reservatório para o fármaco, ou por junção de agentes tensioactivos (Gibaldi e Feldman, 1967).

A solubilidade das substâncias é um parâmetro que depende de várias condições, tais como temperatura, pH e natureza do solvente, tamanho e estado cristalino ou amorfo das partículas da substância, presença de tensioactivos, etc.

A dissolução, a reactividade química e o escoamento de uma substância, assim como a homogeneidade da formulação que a contém, dependem do tamanho, da forma e da morfologia da superfície das partículas que a constituem. Assim, tem grande interesse na fase de pré-formulação a análise microscópica e granulométrica, que proporcionam informação sobre o tamanho médio, a homogeneidade e a forma das partículas, particularmente se se considerar que essas características afectam a superfície específica das partículas.

Outros estudos que se realizam na etapa de pré-formulação relacionam-se com as propriedades de compressibilidade. Estas propriedades permitem prever as modificações induzidas pela incorporação de cada novo excipiente, fornecendo também possíveis orientações sobre quais os tratamentos a efectuar para alcançar um escoamento aceitável. Quando as misturas de pós não escoam livremente, a etapa de produção de comprimidos ou de cápsulas poderá estar comprometida. Os factores que influenciam as características de escoamento dos pós relacionam-se, quer com a estrutura das partículas (forma, tamanho e aspecto da superfície), quer com a natureza da substância (forças de adesão, carga electrostática, etc.). A alteração do tamanho das partículas e a junção de promotores de escoamento constituem duas das principais tecnologias a que a Indústria Farmacêutica recorre frequentemente para melhorar o escoamento dos pós.

2.2.1. Parte experimental

O objectivo deste capítulo foi realizar vários ensaios para analisar as características químicas, físicas e mecânicas do ibuprofeno antes de se proceder à formulação de comprimidos.

2.2.1.1. Material

Matérias-primas

- Ibuprofeno (lote nº TBU 0307598, Medinfar, Portugal)

Aparelhagem

- Potenciómetro (Methrohm, modelo 691, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Jasco, modelo V-530, Japão)
- Microscópio óptico (Nikon, modelo Eclipse E400, Japão)
- Câmara digital (Nikon, modelo CoolPix 950, Japão)
- Aparelho de tamisação a seco (Retsch, modelo AS 200 digit, Alemanha)
- Balança para determinação do teor de humidade (AND, modelo AD-4713, Japão)
- Picnómetro (Micromeritics Instrument Corp., modelo Accupyc 1330, E.U.A.)
- Aparelho para determinação do volume aparente (Electrolab ETD, modelo 1020 Tap Density Tester USP, Índia)
- Aparelho de escoamento (Erweka, Granulate Flow Tester, Type: GT/GTB, Alemanha)
- Sistema de filtração com filtros *Schleicher & Schuell* de 0,45 µm

2.2.1.2. Métodos e resultados

O pó de ibuprofeno foi caracterizado relativamente às suas propriedades físico-químicas e farmacotécnicas, recorrendo a um grupo de técnicas simples.

2.2.1.2.1. Caracterização físico-química e farmacotécnica

Espectro de absorção no UV/Vis do ibuprofeno

Para traçar o espectro de absorção do ibuprofeno preparou-se uma solução de fármaco em solução tampão de fosfato de pH 7,2.

O espectro de absorção no UV/Vis desta solução apresenta três máximos de absorção: 273, 265 e 225 nm (Figura 2-1). O comprimento de onda seleccionado para

quantificar a concentração do ibuprofeno corresponde a um máximo no espectro de absorção no UV/Vis, $\lambda = 265 \text{ nm}$.

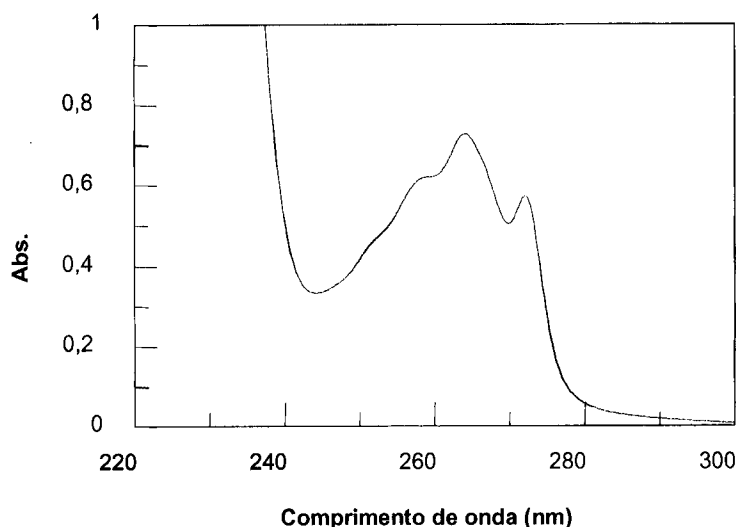


Figura 2-1 - Espectro de absorção no UV/Vis do ibuprofeno (solução tampão de fosfato de pH 7,2).

Determinação da solubilidade

A solubilidade do ibuprofeno em função do pH foi determinada à temperatura ambiente (22 - 24°C) e à temperatura a que decorreram os ensaios de liberação/dissolução (37°C).

Para determinar a solubilidade do ibuprofeno prepararam-se soluções saturadas de fármaco em soluções tampão com diferentes valores de pH. O ajuste do pH das soluções efectuou-se com soluções de HCl 1M ou NaOH 0,1M. As soluções resultantes foram agitadas intermitentemente, durante 24 horas. No caso da solubilidade à temperatura que decorreram os ensaios de liberação/dissolução, as soluções foram mantidas em banho de água termostatado a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Passado esse tempo, verificou-se que em todos os tubos havia ainda ibuprofeno por dissolver. Após esta etapa, as soluções saturadas foram filtradas, através de um filtro *Schleicher & Schuell* (0,45 μm), antes de serem analisadas por espectrofotometria no UV/Vis.

A quantificação da concentração de ibuprofeno nas soluções saturadas e filtradas foi determinada no $\lambda = 265 \text{ nm}$ e a conversão do valor de absorvência em quantidade de ibuprofeno dissolvido efectuou-se através da curva de calibração (Anexo).

Na Tabela 2-II e na Figura 2-2 estão representados os resultados obtidos na determinação da solubilidade do ibuprofeno em soluções tampão com diferentes valores de pH em função da temperatura de ensaio.

Tabela 2-II - Solubilidade do ibuprofeno em função do pH a duas temperaturas diferentes (22 - 24°C e 37°C).

pH	Concentração (mg/100ml) 22 - 24°C	Concentração (mg/100ml) 37°C
2,02	8,1	13,8
4,03	10,3	17,7
5,03	20,8	26,7
6,01	68,6	100,0
7,20	356,0	394,8
8,08	527,3	581,1
10,08	553,8	664,0

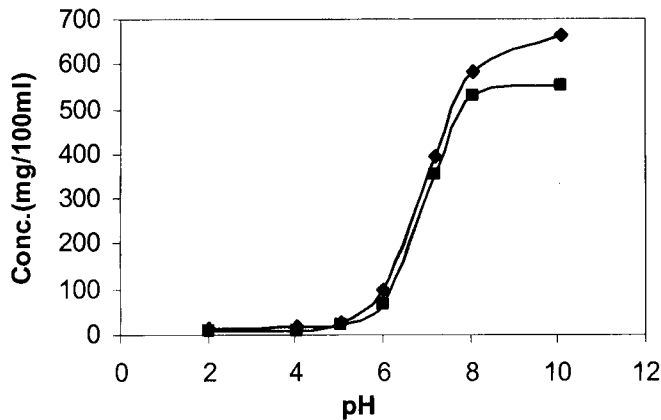


Figura 2-2 - Solubilidade do ibuprofeno em função do pH a duas temperaturas diferentes: 22 - 24°C (■) e 37°C (◆).

O ibuprofeno é um fármaco pouco solúvel em meio aquoso. O coeficiente de solubilidade aumenta com o aumento do valor de pH do meio, ou seja, com o grau de ionização: apresenta valores muito baixos de solubilidade a pH menor ou igual a 6; no entanto, a pH = 7 a solubilidade aumenta bastante. O ibuprofeno é tanto mais solúvel quanto mais elevado for o pH, devido ao seu carácter ácido. A solubilidade do ibuprofeno aumenta para valores de pH superiores ao seu pK_a (4,6 - 4,7). Dissolve-se melhor a uma temperatura de 37°C.

Resultados semelhantes de solubilidade do ibuprofeno em meio aquoso estão descritos num estudo realizado por Watkinson *et al.* (1993). Estes autores demonstraram que quando o ibuprofeno está presente na forma não ionizada apresenta valores muito baixos de solubilidade, para pH 2,2 o valor da solubilidade foi de 0,024 mg/ml. À medida que aumenta a fracção de ibuprofeno ionizado aumenta a

solubilidade. Para valores de pH entre 6,0 e 7,0, observou-se um aumento da solubilidade do ibuprofeno de 0,52 para 3,70 mg/ml, respectivamente.

Distribuição granulométrica

Esta propriedade física dos pós representa a frequência da ocorrência de partículas em vários intervalos de dimensões.

A distribuição do tamanho médio das partículas do pó de ibuprofeno foi analisada recorrendo a um aparelho automático de tamisação a seco. Os tamises utilizados no ensaio apresentavam os seguintes diâmetros de abertura de malha, em μm : 500, 355, 250, 180, 125, 90, 63. Utilizou-se uma amostra de 50 g de massa. O sistema foi submetido a uma amplitude de vibração de 2,0 mm, durante 3 ciclos de 10 minutos cada. Posteriormente, pesou-se a quantidade de pó retida em cada tamis.

O ibuprofeno apresentou-se como um pó muito ténue, com forte tendência para aglomerar, tapando as aberturas das malhas dos tamises e aderindo às suas paredes. Por estas razões não foi possível caracterizá-lo, do ponto de vista granulométrico, pelo método de tamisação a seco. No entanto, verificou-se que a quase totalidade das partículas de ibuprofeno ficaram retidas na base do conjunto de tamises utilizado, podendo concluir-se que apresentam um tamanho inferior a 63 μm .

Microscopia óptica

Um microscópio óptico com uma gráticula calibrada permite a caracterização adequada do tamanho e da forma das partículas do fármaco.

As medições a efectuar podem apresentar dificuldades consoante a forma das partículas. Por este motivo existem dispositivos micrométricos adequados, de forma circular, nos quais basta enquadrar a partícula para saber as suas dimensões com certa exactidão. No entanto, se o operador dispuser apenas de uma simples escala micrométrica, pode recorrer ao cálculo de alguns parâmetros para ultrapassar esta dificuldade como, por exemplo, o diâmetro de Feret. Este diâmetro representa a distância entre as duas tangentes traçadas nas extremidades da partícula e que são paralelas a uma direcção previamente fixada, tal como se representa na Figura 2-3.

Procedeu-se à análise do aspecto microscópico do pó de ibuprofeno. Para tal, colocou-se uma pequena amostra do pó numa lâmina com uma escala micrométrica e observou-se ao microscópio óptico. Recorrendo ao programa de análise de imagem SigmaScan[®] Pro5.0, calibrou-se a escala micrométrica e determinaram-se os seguintes parâmetros de caracterização das partículas do fármaco: área, diâmetro de Feret, perímetro e factor de forma.

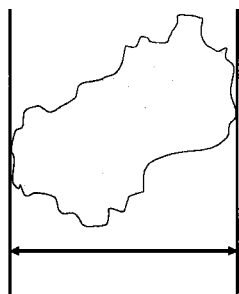


Figura 2-3 - Diâmetro de Feret.

O factor de forma (FF) é uma medida da forma da partícula analisada. Esta unidade de medida é definida pela seguinte expressão (SigmaScan[®] Pro5.0):

$$FF = \frac{4 \times \pi \times A}{P^2} \quad \text{Equação 14}$$

sendo A a área e P o perímetro da partícula.

Uma partícula com forma de círculo perfeito terá um valor de FF igual a 1. O valor numérico deste factor aproxima-se de zero quando as partículas apresentam uma forma mais alongada (tipo linha).

A análise microscópica das partículas do pó de ibuprofeno (com uma ampliação de 10 X) permitiu concluir que este material é constituído por partículas de dimensões variadas e com formas muito irregulares, apresentando maioritariamente uma forma de bastonete alongado (Figura 2-4). A análise dos resultados da avaliação microscópica (Tabela 2-III) confirma a observação visual. Na Tabela 2-III estão descritos os parâmetros utilizados para caracterizar as partículas do fármaco: área, diâmetro de Feret, perímetro e factor de forma. A medição destes parâmetros foi feita numa amostra de 25 partículas sólidas.

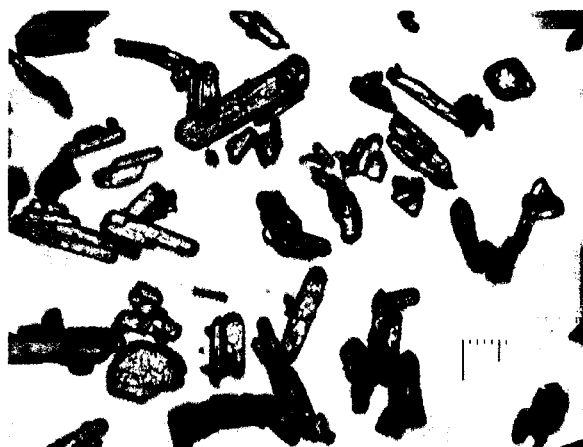


Figura 2-4 - Análise das partículas de ibuprofeno em pó ao microscópico óptico (ampliação 10X).

Tabela 2-III - Parâmetros estatísticos descritivos da medição das partículas sólidas do ibuprofeno.

Ibuprofeno	Área (μm^2)	Diâmetro de Feret (μm)	Perímetro (μm)	Factor de forma
Média	23,356	5,127	22,301	0,537
Mediana	17,163	4,614	20,936	0,527
Desvio padrão	20,103	1,920	9,210	0,116
Amplitude	91,343	8,645	40,892	0,422
Mínimo	4,538	2,404	10,103	0,356
Máximo	95,882	11,049	50,995	0,778
Intervalo de confiança (95%)	8,597	0,821	3,939	0,050

Determinação da humidade

Em geral, um pó deve apresentar um teor de humidade inferior a 8% (Prista *et al.*, 2003). Procedeu-se à determinação do teor de humidade no pó de ibuprofeno, utilizando-se uma balança própria. Pesou-se uma amostra com 10 g de massa, submetendo-a a uma temperatura de 50°C, até obter uma variação de humidade inferior a 0,05% em 2,5 minutos.

O teor de humidade (H), expresso em percentagem, foi calculado com base na expressão:

$$H(\%) = \frac{M_0 - M}{M} \times 100 \quad \text{Equação 15}$$

representando M_0 a massa inicial da amostra e M a massa da amostra após secagem.

O resultado corresponde à média de três ensaios. O ibuprofeno utilizado apresentou um teor de humidade de $0,09 \pm 0,02$ %.

Determinação das características de compressibilidade

Para avaliar as características de compressibilidade do pó de ibuprofeno utilizou-se uma série de determinações simples: ângulo de repouso, volume aparente, massa volúmica aparente, Índice de Compressibilidade, Capacidade de Compactação, e Razão de Hausner.

a) Determinação da densidade absoluta e do volume aparente

O pó de ibuprofeno foi analisado em relação à densidade absoluta recorrendo à utilização do método do picnómetro. Tarou-se a célula do picnómetro e posteriormente

colocou-se uma determinada quantidade de pó na célula, a qual foi pesada novamente antes de ser colocada na câmara do aparelho.

O volume aparente é definido como o somatório dos volumes ocupados pelo pó e pelo ar intersticial. A forma e o tamanho das partículas influenciam a determinação do volume aparente. A determinação do volume aparente pode ser utilizada para a previsão das características de compressibilidade dos materiais a comprimir, já que se sabe que esta grandeza, e principalmente a sua variação em função do número de batimentos, está directamente relacionada com a facilidade de compressão (Prista *et al.*, 2003).

Foi utilizado o aparelho Electrolab ETD - 1020 Tap Density Tester USP para medir o volume aparente. Este aparelho é um equipamento automático, no qual uma proveta com o pó é submetida a uma série de quedas de uma altura de 3 mm. As leituras dos volumes são feitas antes da compactação (V_0) e ao fim de 10 (V_{10}), 500 (V_{500}) e 1250 (V_{1250}) batimentos, segundo o texto da Ph. Eur. 5.0.

Para o ensaio, utilizou-se uma amostra cuja massa corresponde ao enchimento de uma proveta graduada de 100 ml. A proveta foi submetida a 250 batimentos por minuto. Os resultados obtidos são a média de três determinações.

Para a determinação das massas volúmicas aparentes antes e após a compactação utilizou-se uma relação simples massa/volume:

- massa volúmica aparente antes da compactação ou massa volúmica do produto em bruto:

$$\text{massa / volume molecular (g/cm}^3\text{)}$$

em que, volume molecular = V_0

- massa volúmica aparente após a compactação ou massa volúmica do produto reduzido:

$$\text{massa / volume compactado (g/ cm}^3\text{)}$$

em que o volume compactado pode assumir o valor de V_{10} , V_{500} ou V_{1250} .

A determinação das massas volúmicas antes e após compactação são parâmetros importantes na determinação das propriedades de escoamento e de compactação dos pós ou das misturas de pós.

O Índice de Compressibilidade (IC) de um material calculado pela equação seguinte dá uma indicação adequada da facilidade com que esse material pode ser induzido a escoar:

$$IC = \left[1 - \frac{V_f}{V_0} \right] \times 100 \quad \text{Equação 16}$$

em que, V_f é o volume ocupado por uma amostra do pó após submetida a um certo número de batimentos padronizados e V_0 é o volume inicial antes da amostra ter sido submetida a esse tratamento.

Dependendo da bibliografia consultada o número de batimentos considerados no cálculo do Índice de Compressibilidade é diferente. Por exemplo, Prista *et al.* (2003) consideram o V_f como o volume ocupado pelo pó após 500 batimentos. A USP 28 - NF 23 (U.S. Pharmacopeia 28/National Formulary 23) refere 1250 batimentos se a diferença entre o volume ocupado pelo pó após 500 e 1250 batimentos for menor que 2 ml. Caso contrário, o volume V_f a considerar é o obtido após repetição de ciclos de 1250 batimentos em que a diferença entre ensaios sucessivos seja inferior a 2 ml.

Para além deste índice a USP 28 - NF 23 ainda refere o cálculo da Razão de Hausner (RH) de acordo com a seguinte expressão:

$$RH = \frac{MV_{apf}}{MV_{apo}} \quad \text{Equação 17}$$

na qual, MV_{apo} é a massa volúmica aparente antes da compactação, MV_{apf} a massa volúmica após um número de batimentos padronizados. Neste caso, o número de batimentos a considerar segue as mesmas condições descritas anteriormente no IC .

Prista *et al.* (2003) no cálculo da RH consideram uma razão entre as massas volúmicas após 500 e 10 batimentos, respectivamente. Em função dos resultados obtidos para os volumes procedeu-se ao cálculo destes dois parâmetros de acordo com o descrito na USP 28 - NF 23.

Em regra, o IC e a RH são utilizados como indicadores grosseiros das propriedades de escoamento dos pós, classificando-os de acordo com a Tabela 2-IV.

Tabela 2-IV - Escala de escoamento (Carr, 1965).

IC (%)	Escoamento	RH
≤ 10	Excelente	1,00 - 1,11
11 - 15	Bom	1,12 - 1,18
16 - 20	Razoável	1,19 - 1,25
21 - 25	Aceitável	1,26 - 1,34
26 - 31	Mau	1,35 - 1,45
32 - 37	Muito mau	1,46 - 1,59
≥ 38	Péssimo	≥ 1,60

IC - Índice de Compressibilidade

RH - Razão de Hausner

Calculou-se também a Capacidade de Compactação (**CC**), dados pela expressão (Prista *et al.*, 2003):

$$CC = V_{10} - V_{500} (ml) \quad \text{Equação 18}$$

nas quais, V_0 representa o volume aparente antes da compactação e V_{500} o volume aparente após 500 batimentos. Em regra, os produtos em que a CC é menor que 20 ml originam facilmente comprimidos (Prista *et al.*, 2003).

Os resultados da série de parâmetros utilizados para avaliar as características de compressibilidade do pó de ibuprofeno estão representados na Tabela 2-V e na Tabela 2-VI, correspondendo à média de três determinações.

Tabela 2-V - Volume aparente (V), Capacidade de Compactação (CC), Índice de Compressibilidade (IC) do pó de ibuprofeno.

$V_0 (cm^3)$	$V_{10} (cm^3)$	$V_{500} (cm^3)$	$V_{1250} (cm^3)$	CC (cm ³)	IC (%)
100	95	82	81	13	19

Tabela 2-VI - Densidade absoluta ($Dens_{abs}$) massa volúmica aparente (MV_{ap}) e Razão de Hausner (RH).

$Dens_{abs} (g/cm^3)$	$MV_{ap0} (g/cm^3)$	$MV_{ap10} (g/cm^3)$	$MV_{ap500} (g/cm^3)$	$MV_{ap1250} (g/cm^3)$	RH
1,117	0,482	0,504	0,582	0,589	1,22

De acordo com os valores de referência da Tabela 2-IV, os resultados obtidos para os parâmetros dos diversos ensaios utilizados para avaliar as características de

compressibilidade do pó de ibuprofeno demonstraram que este material apresenta razoáveis características de escoamento.

b) Determinação do ângulo de repouso

Quando um pó desliza livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, as partículas do sólido formam um cone. O ângulo da base do cone denomina-se ângulo de repouso. O valor numérico deste ângulo apresenta interesse, na medida em que pode elucidar o formulador quanto à capacidade de escoamento do pó. Na prática considera-se que um pó apresenta boas propriedades de escoamento quando o valor de ângulo de repouso é normalmente inferior ou igual a 30° (Prista *et al.*, 2003). Ângulos de repouso superiores a 40° sugerem que o escoamento do pó ocorre com grande dificuldade, ou não ocorre de todo.

Para avaliar o ângulo de repouso utilizou-se um funil com as dimensões propostas pela Ph. Eur. 5.0 no qual foi colocada uma determinada quantidade de pó (25 g). Posteriormente, deixou-se o pó fluir livremente sobre uma folha de papel milimétrico, com o objectivo de medir a altura e o raio do cone formado pelo pó.

Utilizou-se também o aparelho de escoamento. Este aparelho permite adaptar funis com diferentes diâmetros (10,0 mm; 15,0 mm e 25,0 mm).

Tanto com o funil como com o aparelho de escoamento não foi possível obter resultados para este parâmetro, uma vez que as partículas do pó de ibuprofeno aderiram às paredes do funil, não permitindo o livre escoamento. Por outro lado, adaptando um orifício de 25 mm no funil do aparelho de escoamento e forçando o escoamento do pó, obteve-se um ângulo de repouso de 50°.

2.2.2. Conclusões

O ibuprofeno é um fármaco que apresenta uma baixa solubilidade em meio aquoso, sendo esta tanto maior quanto mais elevado for o pH. Este composto inclui-se na classe II (baixa solubilidade e elevada permeabilidade), de acordo com a classificação de Amidon *et al.* (1995).

O ibuprofeno apresentou-se como um pó com uma tenuidade muito reduzida (inferior a 63 µm) e as suas partículas aderiram às malhas e às paredes do tamis, dificultando a caracterização granulométrica através da tamisação a seco. A análise microscópica das partículas de ibuprofeno permitiu concluir que este material é constituído por partículas com dimensões muito irregulares, apresentando maioritariamente uma forma de bastonete alongado. O valor médio do factor forma (*FF*) foi de 0,537.

Os resultados obtidos na análise dos parâmetros de compressibilidade permitiram classificar este composto como apresentando razoáveis características de escoamento com um valor médio de Índice de Compressibilidade de 19%. No entanto, as partículas de ibuprofeno aderiram às paredes do funil, não permitindo o livre escoamento, sugerindo más características de escoamento.

3. Estudos de formulação

3.1. Formulação de comprimidos de libertação modificada com HPMC

3.1.1. Introdução

Como já foi referido anteriormente, o recurso a sistemas matriciais constituídos por polímeros de diversas origens tem sido, nas últimas décadas, uma das tecnologias mais utilizadas com o intuito de modular a cinética de libertação de fármacos. Dos vários polímeros disponíveis, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), também designada de hipromelose, é a macromolécula hidrófila mais utilizada para o desenvolvimento de formulações orais de libertação modificada. A ampla utilização de matrizes de HPMC justifica-se pela grande variabilidade comercial deste polímero, que se classifica de acordo com a viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes (grupos metoxilo e hidroxipropilo).

A HPMC é um derivado semi-sintético do éter da celulose. É constituído por uma mistura de éteres alquil-hidroxilados da celulose. Este composto apresenta-se como um pó branco-amarelado, praticamente inodoro e higroscópico após secagem. Dissolve-se lentamente na água fria com formação de soluções coloidais viscosas. É praticamente insolúvel na água quente, na acetona, no etanol, no éter e no clorofórmio. É solúvel em misturas de metanol e diclorometano. A HPMC, por acção do calor, sofre uma transformação reversível de solução coloidal para a forma de gel (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2003). Trata-se de um polímero hidrófilo linear cuja fórmula estrutural está representada na Figura 3-1.

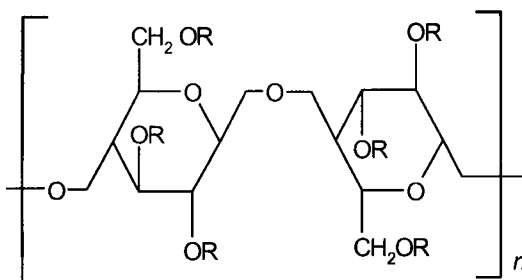


Figura 3-1 - Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). O substituinte R pode representar: -CH₃ (grupo metoxilo); -CH₂CH(CH₃)OH (grupo hidroxipropilo) ou um átomo de H.

A HPMC é preparada por tratamento da celulose purificada com uma solução de hidróxido de sódio produzindo a celulose alcalina, a qual é quimicamente mais reactiva que a celulose não tratada. A adição de uma base em solução activa à matriz da celulose origina a ruptura da estrutura cristalina, aumentando o acesso para o agente alquilo e promovendo a reacção de eterificação. A celulose alcalina é posteriormente convertida em hidroxipropilmetiléter da celulose por interacção com o cloreto de metilo e o óxido de propileno (Othmer, 1993, Methocel cellulose ethers, Technical Handbook, 2002).

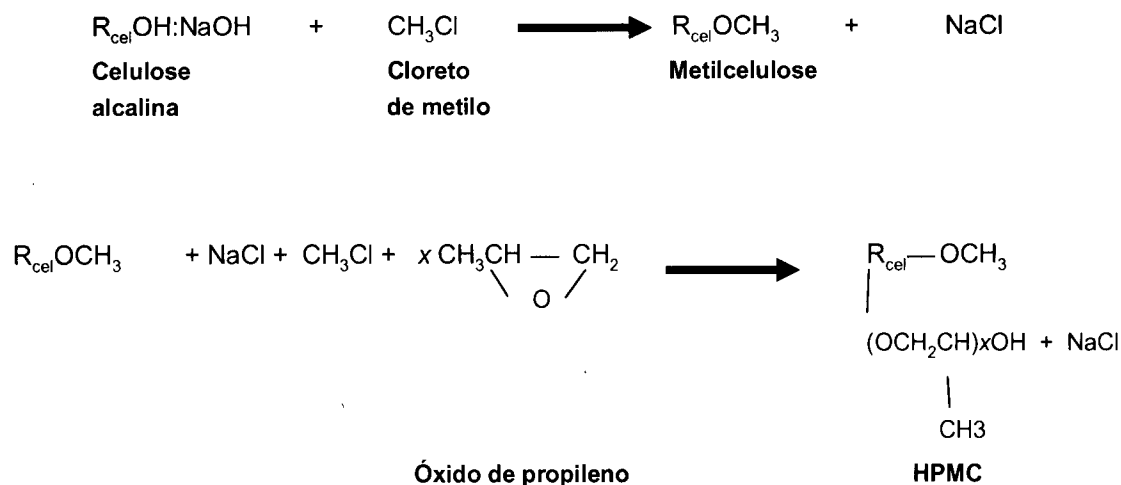


Figura 3-2 - Formação da HPMC. O substituinte R_{cel} representa o radical celulose.

Após esta reacção, a HPMC é purificada em água quente, na qual é insolúvel. A secagem e moagem dos produtos de reacção na forma de pó ou grânulos completam o processo de produção.

Os diversos estudos realizados com HPMC concluem que uma das características mais importantes deste polímero, no que se refere à aplicação em sistemas de libertação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento na presença de soluções aquosas. Tal como já foi descrito anteriormente para as matrizes hidrófilas, esta capacidade de intumescimento leva à formação de uma camada de gel à superfície do comprimido, camada essa que limita a penetração da água no sistema, opondo-se simultaneamente à posterior libertação do fármaco. Deste modo, exerce um efeito pronunciado na cinética de libertação do fármaco.

A sua popularidade deve-se também a outras características como, por exemplo, a natureza não tóxica e não iónica do polímero (não apresentando problemas de compatibilidade); a capacidade de incorporar elevadas quantidades de fármaco; a

simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação e a possibilidade de se recorrer à compressão directa, apresentando boas características de compressibilidade, sem necessidade de uma etapa prévia de granulação (Feely e Davis, 1988 a; Wan *et al.*, 1991; Vázquez *et al.*, 1992; Skoug *et al.*, 1993; Pham e Lee, 1994; Tahara *et al.*, 1995, Ferrero Rodriguez *et al.*, 2000). A hidratação da HPMC não é afectada pela variação natural do pH ao longo do tracto gastrintestinal. A HPMC parece exercer um certo poder tampão, podendo tornar os sistemas independentes do pH (Feely e Davis, 1988 b).

As propriedades físico-químicas (i.e., solubilidade, temperatura de transição vítrea e viscosidade) deste polímero hidrossolúvel são muito afectadas pela:

- Proporção em grupos metoxilo;
- Proporção em grupos hidroxipropilo;
- Massa molecular.

A HPMC fornecida pela The Dow Chemical Company apresenta o nome comercial de Methocel® Premium e possui quatro variedades, de acordo com o grau de substituição química: E, F, J e K (Tabela 3-1). Dos vários tipos de HPMC, os mais utilizados para preparar sistemas matriciais de intumescimento são os que apresentam um grau de viscosidade elevado - K, F e E.

Tabela 3-1 - Grau de substituição química dos produtos Methocel® Premium (adaptado do Methocel cellulose ethers, Technical Handbook, 2002).

Produto	Grau de substituição metoxilo	Metoxilo (%)	Grau de substituição hidroxilo	Hidroxilo (%)
Methocel® E Premium	1,9	29,0	0,23	8,5
Methocel® F Premium	1,8	28,4	0,13	5,0
Methocel® J Premium	1,3	18,0	0,82	27,0
Methocel® K Premium	1,4	22,1	0,21	8,1

Um pré-requisito para conseguir modular a libertação do fármaco a partir de formulações de HPMC é a formação rápida da camada gelificada. Deste modo, o polímero deve hidratar com rapidez suficiente e formar uma barreira de gel antes que os componentes da formulação conduzam à rápida desagregação e dissolução do sistema. A velocidade de hidratação (i.e., velocidade de formação de gel) destes polímeros depende de vários factores como, por exemplo, a natureza dos substituintes, o grau de substituição, a viscosidade e a massa molecular. A velocidade de hidratação

aumenta com o aumento do conteúdo em substituintes hidroxilo e com a diminuição em grupos metoxilo. Por este motivo, alguns autores consideram a Methocel® K bastante mais adequada para o desenvolvimento de comprimidos de libertação modificada quando comparada com os outros tipos de HPMC (Alderman, 1984; Ferrero *et al.*, 2000).

Tem sido referido que o conteúdo em substituintes hidroxilo no polímero de HPMC, assim como a proporção entre grupos metoxilo e hidroxilo, são parâmetros importantes para a libertação dos fármacos (Dahl *et al.*, 1990). Como os substituintes hidroxilos são responsáveis pela natureza hidrófila do HPMC e os grupos metoxilo actuam como grupos hidrófobos, qualquer variação no conteúdo destes substituintes pode afectar as propriedades de compactação e os perfis de libertação dos sistemas matriciais (Gustafsson *et al.*, 1999). Estes autores sugeriram que uma percentagem elevada de grupos metoxilo hidrófobos pode reprimir o efeito dos substituintes hidroxipropilo, resultando numa diminuição da velocidade de hidratação e de intumescimento das matrizes e, conseqüentemente, numa diminuição da taxa de libertação do fármaco. Num estudo recente, os mesmos autores (Gustafsson *et al.*, 2003) demonstraram que a forma da partícula e a área de superfície do pó parecem ser mais importantes para as propriedades de compactação que a proporção de grupos metoxilo/hidroxilo presente no sistema matricial.

A resistência do gel (Mitchell *et al.*, 1993) e o grau de intumescimento das matrizes de HPMC hidratadas também tem sido explicado pelas diferenças no conteúdo dos grupos hidroxipropilo e metoxilo que caracterizam os diferentes tipos de HPMC (Rajabi-Siahboomi *et al.*, 1994).

Na formulação de matrizes de HPMC existem vários factores tecnológicos descritos na literatura que são susceptíveis de influenciarem a libertação dos fármacos. Alguns desses factores são: a razão fármaco/HPMC, a velocidade de hidratação do polímero, a sensibilidade do gel para sofrer erosão, a solubilidade do fármaco, as interacções entre o fármaco e o polímero, a presença de outros polímeros ou excipientes, a granulometria do fármaco e do polímero. Na Tabela 3-II estão descritos os efeitos de alguns factores na taxa de libertação dos fármacos a partir de sistemas matriciais de HPMC do tipo K.

A razão fármaco/HPMC tem sido apontada por vários autores (Ford *et al.*, 1985 a) e c); Campos-Aldrete e Villafuete-Robles, 1997; Velasco *et al.*, 1999; Heng *et al.*, 2001) como um dos factores que exerce maior influência na taxa de libertação dos fármacos. Um incremento na concentração de HPMC origina um incremento no grau de emaranhamento das cadeias poliméricas, sendo a camada de gel mais resistente à erosão e, conseqüentemente, ocorre uma diminuição do coeficiente de difusão, o que

se traduz por uma redução da taxa de libertação. Este fenómeno foi demonstrado em vários estudos conduzidos com matrizes contendo fármacos solúveis como, por exemplo, aminofilina (Ford *et al.*, 1985 c), cloreto de potássio (Salomon *et al.*, 1979), cloridrato de prometazina (Ford *et al.*, 1985 a), cloridrato de propranolol (Ford *et al.*, 1985 c), riboflavina (Alderman, 1984) e tartarato de metopropol (Nellore *et al.*, 1998). Quando os fármacos são pouco solúveis, um aumento na concentração de HPMC na matriz não conduz necessariamente a uma diminuição da taxa de libertação do composto. Por exemplo, Ford *et al.* (1985 b) verificaram que a taxa de libertação da indometacina foi independente da razão fármaco/HPMC do tipo K quando a viscosidade do polímero era 100 mPa.s. No entanto, quando se utilizaram HPMCs com viscosidade de 4000; 15 000 ou 100 000 mPa.s, a taxa de libertação da indometacina diminuiu com o incremento do conteúdo de polímero na formulação.

Velasco (Velasco *et al.*, 1999) também demonstrou que a libertação do diclofenac sódico a partir de matrizes de HPMC K15M era independente da força de compactação. No entanto, um estudo recente (Levina e Rajabi-Siahboomi, 2004) demonstrou que a força de compactação pode influenciar o perfil de libertação/dissolução, principalmente, quando se comparam comprimidos preparados com forças de compactação de 4000 e 14000 N.

O tamanho e a forma do comprimido constituem também parâmetros que podem influenciar o perfil de libertação/dissolução devido a alterações que se produzem na área exposta ao meio de dissolução. Para sistemas em que a difusão é o mecanismo predominante da libertação, a razão superfície/volume é uma variável importante para o controlo da libertação a partir de matrizes de HPMC (Reynolds *et al.*, 2002).

A espessura da camada gelificada é um dos principais parâmetros que afecta a libertação da substância activa dos sistemas matriciais hidrófilos. Com o objectivo de estudar a espessura da camada de gel e determinar a posição das frentes de intumescimento e de erosão, diferentes técnicas têm sido aplicadas baseadas na penetração de uma sonda na camada gelificada (Konrad *et al.*, 1998; Mitchell *et al.*, 1993; Yang *et al.*, 1998). Uma análise interessante da estrutura da camada de gel tem sido realizada usando estudos da textura da camada de gel (Yang *et al.*, 1998; Zuleger *et al.*, 2002). Este método oferece a vantagem de detectar com alguma precisão a interface estado maleável/estado seco do polímero na matriz.

Tabela 3-II - Influência de vários factores na taxa de libertação de fármacos em matrizes de HPMC do tipo K.

Factor tecnológico	Efeito na taxa de libertação	Referências bibliográficas
Grau de viscosidade da HPMC	Com o aumento do grau de viscosidade do polímero de HPMC, a taxa de libertação do fármaco diminui.	Alderman, 1984; Ford <i>et al.</i> , 1985 a, b, c; Talukdar <i>et al.</i> , 1996; Sung <i>et al.</i> , 1996; Nellore <i>et al.</i> , 1998; Katzhendler <i>et al.</i> , 2000; Li <i>et al.</i> , 2003.
Razão HPMC/fármaco	Com o aumento da concentração do polímero de HPMC, a taxa de libertação do fármaco diminui.	Ford <i>et al.</i> , 1985 b, c; Salomon <i>et al.</i> , 1979; Campos-Aldrete e Villafuete-Robles, 1997; Nellore <i>et al.</i> , 1998; Velasco <i>et al.</i> , 1999; Heng <i>et al.</i> , 2001.
Solubilidade do fármaco	Fármacos mais solúveis apresentam taxas de libertação superiores.	Colombo <i>et al.</i> , 1995; Katzhendler <i>et al.</i> , 2000; Ferrero <i>et al.</i> , 2000; Bettini <i>et al.</i> , 2001.
Tamanho das partículas do pó de HPMC	Um aumento no tamanho das partículas do pó de HPMC conduz a um aumento na taxa de libertação do fármaco.	Alderman, 1984; Campos-Aldrete e Villafuete-Robles, 1997; Heng <i>et al.</i> , 2001.
Tamanho das partículas de fármaco	Para fármacos insolúveis, um aumento no tamanho das partículas de fármaco conduz a uma diminuição na taxa de libertação do fármaco. Para fármacos solúveis, o efeito deste factor é geralmente insignificante.	Ford <i>et al.</i> , 1985 a, b, c; Tros de Ilarduya <i>et al.</i> , 1997; Velasco <i>et al.</i> , 1999.
<i>Aditivos na formulação:</i>		
Lactose e fosfato de cálcio	A adição de lactose e fosfato de cálcio a matrizes de HPMC aumenta a taxa de libertação do fármaco.	Ford <i>et al.</i> , 1987; Sung <i>et al.</i> , 1996; Nokhodchi <i>et al.</i> , 1999; Espinoza-Ramos e Villafuerte-Robles, 1999.
Carboximetilcelulose sódica (CMCNa) e celulose microcristalina (CM)	A adição de CMCNa ou de CM a matrizes de HPMC incrementa a taxa de libertação do fármaco.	Alderman, 1984; Nokhodchi <i>et al.</i> , 1999.
Tensioactivos iónicos	Estes compostos diminuem a taxa de libertação de fármacos a partir de matrizes de HPMC se o tensioactivo e o fármaco são ionizáveis e possuem cargas opostas.	Feely e Davis, 1988 a.

Nesta fase dos estudos de formulação são avaliadas as características das misturas do fármaco com os excipientes a serem utilizados. O conhecimento das diversas características de um pó, ou de misturas de pós, revela-se de grande importância durante o desenvolvimento de produtos na Indústria Farmacêutica. Estes estudos permitem não só orientar, de uma forma racional, na selecção dos excipientes mais adequados mas também escolher os procedimentos que permitem a optimização dos métodos de produção. Para além desta caracterização, as formulações desenvolvidas são submetidas a uma série de ensaios farmacotécnicos e ensaios de libertação/dissolução *in vitro*.

Costa (1999) propôs a mudança do nome de *ensaio de dissolução* para *ensaio de libertação*, uma vez que este último termo reflecte de um modo mais real o processo decorrente. No entanto, atendendo à sequência de etapas prévias à absorção oral dos fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas (Figura 1-2) é proposta uma nova designação, *ensaio de libertação/dissolução*.

Os ensaios de libertação/dissolução servem para conhecer a taxa com que o fármaco se liberta no meio líquido (geralmente aquoso) e a quantidade total de substância activa dissolvida. Desta forma, é possível saber se existe alguma interacção excipiente/fármaco que afecte a taxa de dissolução e, portanto, possa influenciar na biodisponibilidade. Uma vez que a absorção ocorre numa região mais ou menos específica do tracto gastrintestinal, é primordial que o fármaco esteja no estado molecular, ou seja, dissolvido quando alcançar essa região de absorção. Nesta perspectiva, facilmente se compreende a importância do estudo da libertação/dissolução do fármaco na fase de formulação, sendo utilizado como auxiliar do desenvolvimento galénico, na identificação de variáveis críticas de produção, na escolha entre diferentes formulações e na optimização de uma determinada fórmula. Um processo de libertação/dissolução inadequado obriga a redesenhar a composição da formulação para assegurar a dissolução do fármaco num tempo pré-determinado e segundo um objectivo específico. Actualmente, qualquer trabalho de formulação e desenvolvimento de formas sólidas é acompanhado por ensaios de libertação/dissolução.

Para além disso, o ensaio de libertação/dissolução tem aplicação na monitorização da qualidade entre lotes e na previsão do comportamento *in vivo* em termos de biodisponibilidade/bioequivalência (Tabela 3-III).

Tabela 3-III - Aplicabilidade dos ensaios de libertação/dissolução *in vitro*.

Correlação com o processo de produção	<ul style="list-style-type: none"> • Delinear e seleccionar as formulações teste adequadas, na fase de desenvolvimento da formulação. • Controlar a qualidade e garantir a uniformidade de libertação do fármaco entre lotes. • Definir pontos críticos de transposição de escala, alteração do local de produção, pequenas modificações de formulação e do equipamento, que afectam o desempenho <i>in vivo</i>.
Correlação <i>in vitro/in vivo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Em determinados casos, prescindir de estudos <i>in vivo</i> e definir especificações de qualidade com significado <i>in vivo</i>.

Diversas variáveis podem afectar os ensaios de libertação/dissolução, como, por exemplo, a velocidade de agitação, o volume, a natureza e o pH do líquido de dissolução, etc. Todas estas variáveis devem ser rigorosamente monitorizadas para obtenção de resultados reprodutíveis durante os ensaios.

Os estudos de libertação/dissolução são geralmente realizados em aparelhos de dissolução (oficiais ou não oficiais) e em condições perfeitamente especificadas. O primeiro aparelho de dissolução adoptado oficialmente foi o do cesto de rede (*rotating basket*) pela USP em 1970. Em 1975 havia já dois aparelhos oficiais, o do cesto de rede e o da pá agitadora, sendo até hoje os equipamentos mais utilizados, encontrando-se descritos nas principais farmacopeias, como a USP 28 - NF 23 e a Ph. Eur. 5.0. No entanto, estes aparelhos apresentam algumas desvantagens quando se pretende estudar os perfis de libertação/dissolução de formas farmacêuticas de libertação modificada (Khan, 1996), como, por exemplo:

- não permitirem o fluxo automático do líquido de dissolução com diferentes valores de pH;
- não serem adequados para formas farmacêuticas que contenham fármacos muito pouco solúveis, uma vez que se trata de um sistema de fluxo fechado, tornando difícil manter as condições *sink*.

Actualmente ainda não foi desenvolvido nenhum aparelho de dissolução adaptável aos vários tipos de formas farmacêuticas, apesar de várias tentativas nesse sentido.

O comportamento das propriedades físicas e das características de libertação/dissolução dos sistemas matriciais tem sido explicado com sucesso recorrendo à teoria da percolação (Melgoza *et al.*, 1999).

A teoria da percolação foi introduzida por Leuenberger *et al.* (1987) no campo farmacêutico e é uma teoria com um suporte estatístico que estuda sistemas desordenados onde os seus componentes se distribuem de uma forma aleatória numa estrutura designada de “treliça” (Salústio, 2003). Esta teoria baseia-se na formação de *clusters* e na ocorrência de fenómenos de percolação de lugar e/ou de ligação. Um *cluster** pode ser entendido como um conjunto de lugares contíguos ocupados aleatoriamente numa “treliça” (*percolação de lugar*); ou se os lugares já estão todos ocupados é possível que lugares contíguos estabeleçam ligações de um modo aleatório (*percolação de ligação*). Quando os *clusters* estão isolados são designados *clusters* finitos. O *cluster* é considerado infinito quando percorre integralmente todo o sistema (Stauffer e Aharony, 1992).

Um dos parâmetros mais importantes da teoria da percolação refere-se à existência de pontos críticos para a concentração de um componente na formulação, que normalmente se designam de limiares de percolação, a partir dos quais é possível a obtenção de uma estrutura percolante que modifica as características da forma farmacêutica (Leuenberger *et al.*, 1989; Bonny e Leuenberger, 1993).

Aplicando os princípios desta teoria a um sistema binário tri-dimensional (neste caso, um comprimido matricial constituído por fármaco e um polímero inerte distribuídos aleatoriamente) é possível definir dois limiares de percolação, denominados limiar de percolação inferior e limiar de percolação superior. Abaixo do limiar de percolação inferior apenas um dos componentes da mistura binária percola o sistema, e acima do limiar de percolação superior o outro componente deixa de existir na forma de *cluster* infinito. Entre estes dois limiares, os dois componentes formam uma estrutura de ligação, i. e., formam dois *clusters* infinitos. Abaixo e acima dos limiares de percolação, um dos componentes da mistura forma um aglomerado isolado, i. e., *clusters* finitos.

Num sistema binário, os limiares de percolação correspondem a uma razão crítica dos dois constituintes da mistura (Fernández-Hervás *et al.*, 1996). Por exemplo, para concentrações da substância activa inferiores ao limiar de percolação inferior, as partículas deste componente existem sob a forma de *clusters* isolados. Nestas circunstâncias, originam-se poucos canais na estrutura matricial e o fármaco que se liberta corresponde basicamente aos *clusters* localizados à superfície do comprimido.

* *Cluster* – Aglomerado, amontoado, agrupamento.

Deste modo, a libertação é incompleta. Por outro lado, quando a concentração deste componente é superior ao limiar de percolação superior, o outro componente da mistura (excipiente formador da matriz) encontra-se sob a forma de *clusters* isolados, no seio do *cluster* infinito de fármaco. Neste caso, não se forma uma estrutura coesa por falta do componente base e a libertação é rápida, ocorrendo uma desagregação rápida e completa do comprimido (Bonny e Leuenberger, 1991; Leuenberger e Ineichen, 1997; Caraballo *et al.*, 2000).

Nos limiares de percolação de um componente da formulação existe uma probabilidade máxima de surgir um *cluster* infinito ou *cluster* percolante desse componente e algumas das propriedades do sistema podem mudar abruptamente, como, por exemplo, o perfil de libertação/dissolução, a resistência à ruptura, o tempo de desagregação da formulação, etc.

3.1.2. Parte experimental

Nos estudos de formulação de comprimidos de libertação modificada de matriz hidrófila foram preparadas várias formulações da mistura binária de ibuprofeno/HPMC K100M. A HPMC foi utilizada como agente modulador da libertação.

3.1.2.1. Material

Matérias-primas

- Ibuprofeno (lote nº TBU 0307598, Medinfar, Portugal)
- HPMC K100M (lote nº LA16012N01, Colorcon, Reino Unido)
- Eudragit® RS (Röhm Pharma, Alemanha)
- Acetona (Merck, Portugal)
- Álcool isopropílico (Merck, Portugal)

Aparelhagem

- Aparelho de tamisação a seco (Retsch, modelo AS 200 digit, Alemanha)
- Balança para determinação do teor de humidade (AND, modelo AD-4713, Japão)
- Picnómetro (Micromeritics Instrument Corp., modelo Accupyc 1330, EUA)
- Aparelho para determinação do volume aparente (Electrolab ETD, modelo 1020 Tap Density Tester USP, Índia)
- Máquina de comprimir alternativa (Emil KORSH, modelo 9048-71, Alemanha)

- Prensa mecânica (Lloyd Instruments, modelo LR 50K, Reino Unido)
- Micrómetro electrónico digital (Palmer)
- Aparelho para determinação da resistência à ruptura (Erweka, modelo TBH 28, Alemanha)
- Aparelho para determinação da friabilidade (Sotax Friabilator, modelo F1, Suíça)
- Aparelho de dissolução (Sotax, modelo AT7, Suíça)
- Texture Analyser e Software *Texture Expert*[®] (Texture Analyser, Stable Micro Systems, modelo TA.XT2, Reino Unido)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Jasco, modelo V-530, Japão)

3.1.2.2. Métodos e resultados

3.1.2.2.1. Características físicas e mecânicas do excipiente

Ao aludir aos estudos tecnológicos é de salientar a importância que a avaliação de algumas propriedades físicas e mecânicas dos pós apresentam em qualquer trabalho de formulação. No entanto, é também de referenciar que estes estudos não devem ser realizados exclusivamente sobre os fármacos, como a definição de pré-formulação pode deixar transparecer, mas também sobre os próprios excipientes. Por este motivo, é legítimo admitir que a caracterização dos excipientes é, em qualquer trabalho de formulação, tão importante como a caracterização da substância activa.

Distribuição granulométrica

A distribuição do tamanho médio das partículas de HPMC K100M foi analisada no aparelho automático de tamisação a seco, utilizando o mesmo procedimento experimental descrito anteriormente para as partículas de ibuprofeno (2.2.1.2.1.).

A distribuição da tenuidade das partículas de HPMC está representada na Figura 3-3. Tal como se pode verificar pela análise do gráfico, uma elevada percentagem (49,94%) de pó ficou na base do conjunto de tamises utilizados, após 30 minutos de vibração, apresentando dimensões de partícula inferiores a 63 μm . É também de referir que cerca de 86% das partículas de polímero possuía um diâmetro inferior a 125 μm .

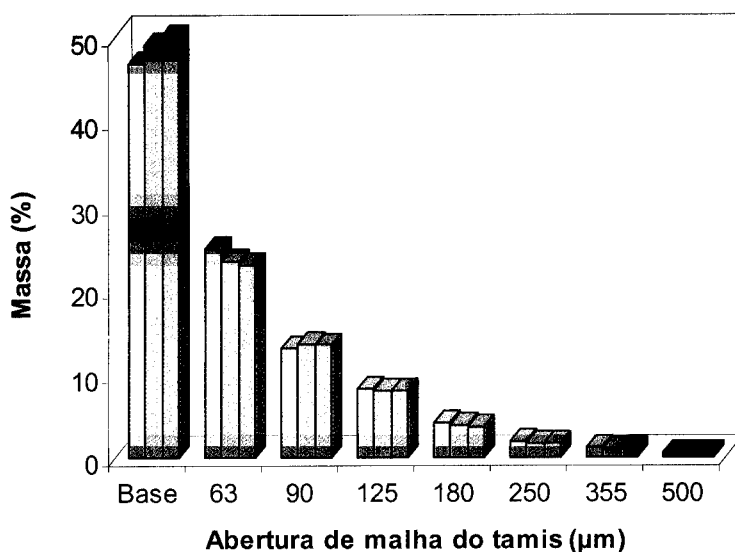


Figura 3-3 - Distribuição granulométrica das partículas de HPMC K100M em pó por tamisação a seco: 10 min (■), 20 min (■) e 30 min (■).

Determinação da humidade

Avaliou-se o teor de humidade do pó de HPMC K100M em balança própria, utilizando o mesmo método descrito anteriormente para o pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.).

O teor de humidade do pó foi de $5,02 \pm 0,05\%$ (média \pm desvio padrão de três determinações).

Determinação da densidade absoluta, do volume aparente e do ângulo de repouso

A densidade absoluta do pó de HPMC K100M foi determinada pelo método do picnómetro, cujo procedimento experimental foi anteriormente descrito na análise do pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.). O volume aparente do pó foi medido numa proveta de compactação adaptável ao aparelho Electrolab ETD - 1020 Tap Density Tester *USP*.

Na Tabela 3-IV estão representados os resultados dos cálculos da massa volúmica absoluta, da massa volúmica aparente antes e após compactação, do Índice de Compressibilidade e da Razão de Hausner relativos ao pó de HPMC.

Tabela 3-IV - Densidade absoluta ($Dens_{abs}$) Massa volúmica aparente (MV_{ap}), Índice de Compressibilidade (IC) e Razão de Hausner (RH) do pó de HPMC K100M.

$Dens_{abs}$ (g/cm^3)	$MV_{ap0.3}$ (g/cm^3)	MV_{ap10} (g/cm^3)	MV_{ap500} (g/cm^3)	MV_{ap1250} (g/cm^3)	IC (%)	RH
1,357	0,374	0,384	0,462	0,472	22	1,26

A HPMC K100M apresentou valores de Índice de Compressibilidade e Razão de Hausner de 22% e 1,26, respectivamente. De acordo com os valores de referência apresentados no capítulo da caracterização do fármaco (2.2.1.2.1.), o pó de HPMC não apresentou boas características de compressibilidade.

3.1.2.2. Misturas binárias: ibuprofeno/HPMC K100M

Neste trabalho prepararam-se várias formulações de misturas binárias contendo ibuprofeno/HPMC K100M variando a concentração de cada um dos componentes (m/m) - 100/0, 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 60/40 e 50/50. Para tal, efectuou-se a pesagem individual de cada uma das matérias-primas numa balança analítica. Em seguida, misturaram-se os componentes num almofariz de vidro, recorrendo à técnica da diluição geométrica, durante cerca de 10 minutos.

Os dois pós (ibuprofeno e HPMC K100M) foram utilizados tal como foram adquiridos aos fornecedores.

3.1.2.2.3. Características mecânicas das misturas binárias

Determinação das características de compressibilidade

a) Determinação da densidade absoluta e volume aparente

As diferentes misturas binárias de ibuprofeno/HPMC foram analisadas em relação à sua densidade absoluta e aos volumes aparentes antes e após compactação. Para tal, utilizaram-se os mesmos procedimentos experimentais anteriormente descritos na análise do pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.): em relação à densidade absoluta recorreu-se ao método do picnómetro; para avaliar o volume aparente utilizou-se o aparelho Electrolab ETD - 1020 Tap Density Tester USP.

Através do cálculo das densidades antes e após compactação é possível caracterizar a mistura relativamente à capacidade de empacotamento das partículas e determinar as propriedades de escoamento da mesma.

Os resultados dos parâmetros utilizados para avaliar as características de compressibilidade das diversas misturas binárias estão representados na Tabela 3-V, na Figura 3-4 e na Figura 3-5, correspondendo à média de três determinações.

Tabela 3-V- Massa volúmica aparente (MV_{ap}), Índice de Compressibilidade (IC) e Razão de Hausner (RH) das misturas binárias dos pós (ibuprofeno e HPMC K100M).

IBF/HPMC (%)	$Dens_{abs}$ (g/cm ³)	MV_{ap0} (g/cm ³)	MV_{ap10} (g/cm ³)	MV_{ap500} (g/cm ³)	MV_{ap1250} (g/cm ³)	IC (%)	RH
100/0	1,117	0,482	0,504	0,582	0,589	19	1,15
95/5	1,142	0,486	0,519	0,650	0,655	26	1,25
90/10	1,153	0,466	0,501	0,613	0,613	24	1,22
85/15	1,164	0,464	0,499	0,603	0,611	25	1,21
80/20	1,172	0,458	0,498	0,597	0,602	24	1,20
70/30	1,189	0,414	0,447	0,534	0,539	24	1,20
60/40	1,206	0,394	0,424	0,507	0,521	25	1,20
50/50	1,243	0,386	0,416	0,503	0,510	24	1,21

Pela análise da Figura 3-4 verifica-se que, os valores das densidades absolutas das misturas de pó aumentaram à medida que aumentou a concentração em HPMC, uma vez que as partículas de polímero são mais densas que as partículas de ibuprofeno.

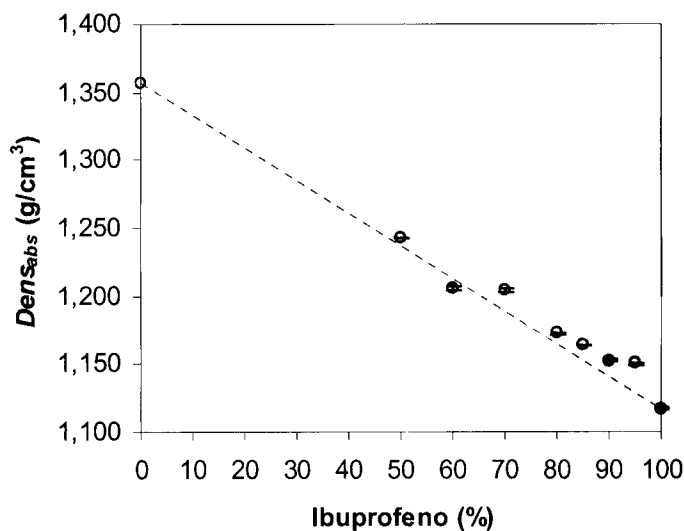


Figura 3-4 - Densidade absoluta das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão).

A Figura 3-5 representa as massas volúmicas antes (MV_{ap0}) e após compactação (MV_{ap10} , MV_{ap500} , MV_{ap1250}) das misturas binárias e dos pós de ibuprofeno e HPMC.

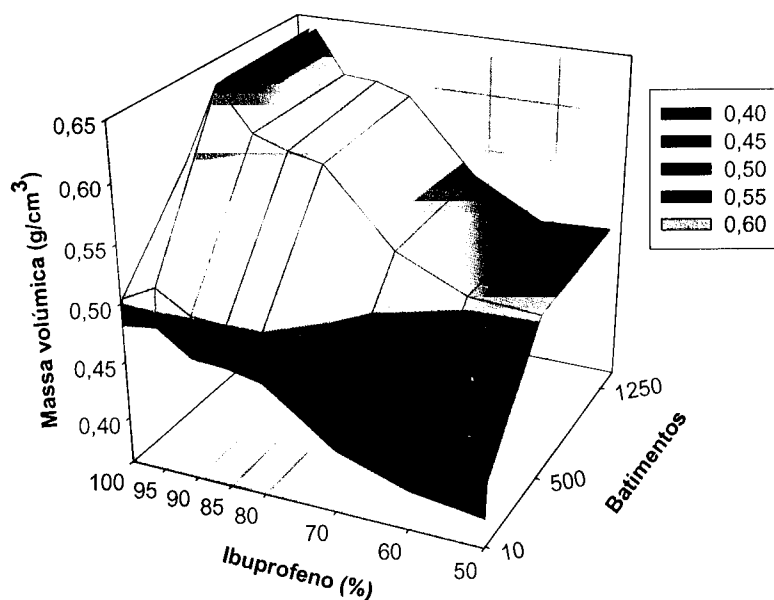


Figura 3-5 - Massas volúmicas antes (0 batimentos) e após compactação (10, 500 e 1250 batimentos) das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno.

Através do gráfico da Figura 3-5 observa-se um aumento nos valores das massas volúmicas aparentes à medida que aumenta a concentração em fármaco. Uma possível explicação para este incremento pode ser o tamanho e a forma irregular que as partículas de ibuprofeno apresentaram. Por outro lado, verifica-se que a presença de 5% de polímero fez diminuir o volume ocupado pela mistura quando comparado com o volume ocupado pelas partículas de ibuprofeno. Este fenómeno deve-se provavelmente ao facto de a forma irregular das partículas de ibuprofeno não permitir um encaixe perfeito entre elas, sendo os espaços vazios deixados pelas partículas de fármaco ocupados pelas partículas de polímero.

O aumento das massas volúmicas aparentes após compactação (Figura 3-5) resulta da diminuição dos espaços vazios existentes entre as partículas da mistura, ou seja, da porosidade do material a comprimir. Os batimentos proporcionam uma diminuição do volume ocupado pelo material, resultando um aumento na razão massa/volume e, conseqüentemente, um aumento das massas volúmicas após compactação.

A Figura 3-6 apresenta os valores do Índice de Compressibilidade (*IC*) para as diferentes misturas binárias. Os resultados demonstraram que as misturas apresentam valores de *IC* entre 24 e 26%. Atendendo à classificação dos pós baseada no *IC* (2.2.1.2.1.), conclui-se que os valores calculados estão no limite dos pós que apresentam más características de compressão ($IC \geq 26\%$).

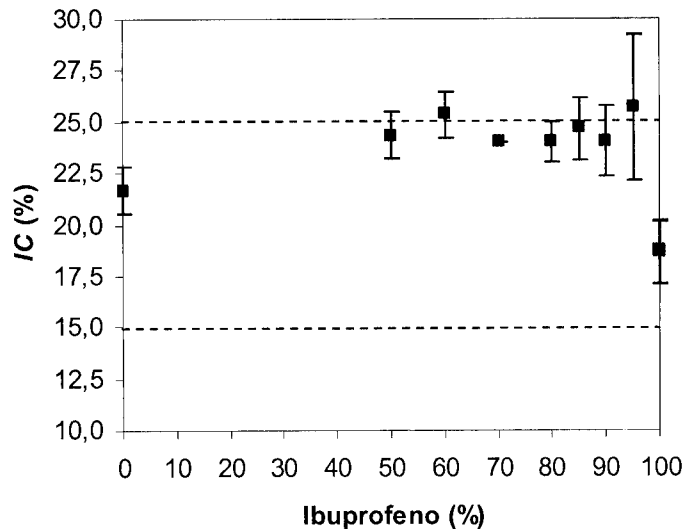


Figura 3-6 - Valores do Índice de Compressibilidade das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão).

Na presença de 5% de polímero verifica-se um aumento de *IC* relativamente ao pó de fármaco, pois a mistura dos dois componentes ocupa um volume menor, após 1250 batimentos, que o pó de ibuprofeno. Tal como já foi referido, este facto deve-se provavelmente à forma irregular das partículas de ibuprofeno. Posteriormente, à medida que diminui a concentração de fármaco, menos e/ou menores são os espaços vazios deixados pelas partículas de fármaco. Deste modo, o volume ocupado pelas misturas é maior, após os 1250 batimentos, e os valores de *IC* diminuem.

3.1.2.2.4. Preparação dos comprimidos matriciais

Estudo da influência da proporção de HPMC K100M nas formulações

Com o objectivo de analisar a influência da razão fármaco/polímero hidrófilo nas características de libertação/dissolução do fármaco, prepararam-se comprimidos matriciais a partir das misturas binárias anteriores.

Os comprimidos foram preparados pela compressão directa da mistura de pós numa máquina de comprimir Emil Korsh com uma estação de compressão com 13 mm de diâmetro. O enchimento unitário da matriz processou-se manualmente para cada uma das formulações. A massa média alvo dos comprimidos para cada formulação foi 400 mg.

Verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais

Uma vez preparados os comprimidos, estes foram submetidos a ensaios, a fim de se verificar se as características da forma galénica obtida correspondiam às necessidades pretendidas.

Os comprimidos matriciais foram analisados relativamente às seguintes propriedades físicas: relaxamento axial, densidades absolutas, uniformidade de massa, resistência à ruptura e friabilidade.

a) *Relaxamento axial*

Para analisar o relaxamento axial que os comprimidos sofreram ($n = 50$), mediu-se a espessura dos mesmos utilizando um micrómetro electrónico digital (escala de 25 mm). Esta medição fez-se logo após a compactação da mistura de pós, e também passado um dia e uma semana.

A avaliação do diâmetro de cada uma das unidades produzidas permaneceu constante (13 mm) ao longo da produção e do tempo em que esta medição foi efectuada.

A espessura média dos comprimidos matriciais das diversas formulações é apresentada na Tabela 3-VI. Pela observação dos valores verifica-se que a espessura variou de acordo com a formulação. Um aumento na concentração da HPMC resultou, de um modo geral, numa diminuição da espessura dos comprimidos. Estes resultados sugerem que, durante a etapa de compressão, os poros existentes na mistura binária são preenchidos mais facilmente à medida que aumenta a concentração do polímero.

Tabela 3-VI - Espessura axial média dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M.

IBF/HPMC (%)	Espessura axial (mm) *		
	0 dia	1 dia	7 dias
100/0	3,39 ± 0,09	3,39 ± 0,09	3,38 ± 0,11
95/5	2,94 ± 0,09	2,95 ± 0,10	2,95 ± 0,10
90/10	2,89 ± 0,08	2,89 ± 0,09	2,89 ± 0,09
85/15	2,72 ± 0,02	2,74 ± 0,02	2,74 ± 0,02
80/20	2,77 ± 0,02	2,77 ± 0,02	2,78 ± 0,02
70/30	2,66 ± 0,02	2,68 ± 0,02	2,68 ± 0,02
60/40	2,66 ± 0,02	2,68 ± 0,03	2,70 ± 0,04
50/50	2,68 ± 0,03	2,70 ± 0,03	2,70 ± 0,03

* - média ± desvio padrão

A medição da espessura permitiu analisar o relaxamento axial que os comprimidos sofreram (Figura 3-7). Esta análise permite avaliar o comportamento elástico e plástico de cada um dos componentes da mistura binária, a qual necessita de trabalho para ser deformada. Esse trabalho é posteriormente recuperado durante a fase de descompressão como trabalho realizado sobre o punção superior (Marshal, 1986; Ragnarson, 1996).

A Figura 3-7 mostra que os comprimidos obtidos a partir da mesma mistura binária não sofreram um relaxamento axial significativo após compressão, durante um período de 1 semana ($\leq 0,04$ mm). Pode concluir-se que, após ejeção, a HPMC apresentou, principalmente, um comportamento plástico.

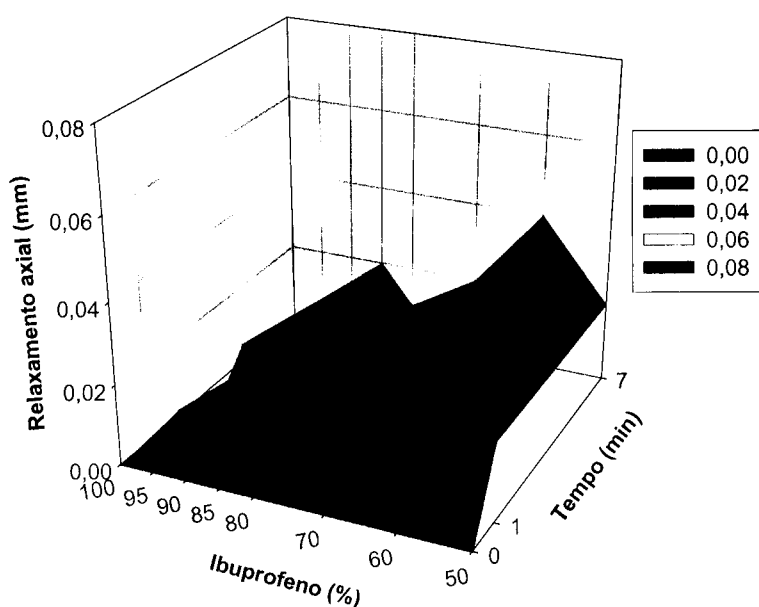


Figura 3-7 - Relaxamento axial médio dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M.

b) Densidade absoluta

A medição da densidade absoluta dos comprimidos foi feita recorrendo a um picnómetro. Colocaram-se os comprimidos na célula do picnómetro previamente tarada, a qual foi pesada de novo de modo a estabelecer a massa dos comprimidos. Posteriormente, colocou-se a célula com os comprimidos na câmara do picnómetro e procedeu-se à determinação deste parâmetro.

A Figura 3-8 representa os resultados obtidos na análise da densidade absoluta dos comprimidos. Os valores correspondem à média de três determinações.

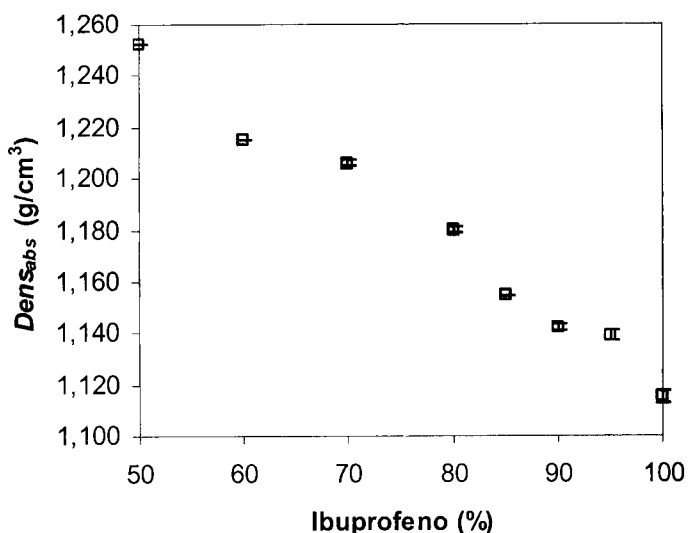


Figura 3-8 - Densidades absolutas dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M (média \pm desvio padrão).

A densidade absoluta dos comprimidos matriciais aumenta com a diminuição da concentração do fármaco (Figura 3-8). Este aumento é uma consequência do aumento da concentração de HPMC, que apresenta uma densidade superior à do ibuprofeno.

Os resultados obtidos neste ensaio vêm ao encontro dos valores obtidos na medição da espessura dos comprimidos. O aumento da densidade absoluta pode também resultar de uma diminuição do volume, consequência de uma maior ocupação dos poros existentes entre as partículas da mistura e uma eliminação dos poros no interior das partículas à medida que aumenta a concentração do polímero nas formulações. Assim, os espaços vazios existentes no material durante a compressão são preenchidos com maior eficácia à medida que aumenta a concentração de HPMC.

c) Uniformidade de massa

Na prática torna-se impossível que a totalidade dos comprimidos apresentem massas rigorosamente iguais, sendo permitidas variações dentro de certos limites especificados nas farmacopeias. De acordo com a Ph. Eur. 5.0, comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg podem apresentar uma variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio. Apenas dois dos vinte comprimidos que constituem a amostra podem diferir mais de 5% relativamente à massa média e nenhum deles pode apresentar uma diferença superior ao dobro dessa percentagem (European Pharmacopoeia 5.0).

A análise dos resultados obtidos neste ensaio demonstrou que as massas dos diversos comprimidos matriciais de HPMC se mantiveram dentro dos limites estipulados na Ph. Eur. 5.0. Todas as formulações contendo HPMC apresentaram coeficientes de variação inferiores a 1,2%.

d) Resistência à ruptura

Actualmente existem numerosos testes para avaliar a resistência dos comprimidos. Fundamentalmente, consistem na determinação da resistência do comprimido à ruptura ou à penetração, sob pressão axial ou radial, e na avaliação da resistência mecânica a acções diversas, o que é determinado pela percentagem de detritos que se separam do comprimido (friabilidade). Estes parâmetros fornecem também uma indicação da resistência das ligações entre as partículas.

A resistência à ruptura é, muitas vezes, impropriamente designada de dureza. De facto, a dureza é uma propriedade de superfície medida pela resistência do sólido a uma deformação local permanente. Este parâmetro pode ser determinado por métodos estáticos ou dinâmicos (Leuenberger e Rohera, 1986).

A determinação da resistência à ruptura foi efectuada usando um aparelho próprio, numa amostra de 10 comprimidos, escolhidos ao acaso, de cada uma das formulações. Os comprimidos foram colocados sempre na mesma posição, horizontalmente relativamente à aplicação da força, sendo pressionados até à ruptura contra uma superfície fixa, a uma velocidade constante (30 mm/s). O valor da força que originou a ruptura foi lido em indicador digital.

Com os valores obtidos para este parâmetro foi calculada a resistência tênsil radial dos compactos (σ_x) de acordo com a seguinte equação (Fell e Newton, 1968):

$$\sigma_x = \frac{2X}{\pi Dh} \quad \text{Equação 19}$$

sendo σ_x a resistência tênsil (MPa), X a força aplicada para causar a fractura em tensão (N), D o diâmetro do compacto (mm) e h a espessura do compacto (mm).

A resistência tênsil permite avaliar a resistência das ligações no interior do compacto. Estas ligações fracturam diametralmente quando submetidas à acção de uma força que supere a sua resistência (Kuentz e Leuenberger, 2000).

A Figura 3-9 representa a variação dos valores obtidos no cálculo da resistência tênsil *versus* concentração de ibuprofeno nas diferentes formulações matriciais de HPMC. Cada resultado corresponde à média de 10 determinações. O registo gráfico (Figura 3-9) permite demonstrar que, nas matrizes preparadas com uma concentração inferior a 30% de polímero, a resistência tênsil diminui à medida que aumenta a concentração de ibuprofeno presente na formulação. Esta diminuição relaciona-se com as características intrínsecas das partículas de cada componente da mistura binária como, por exemplo, cargas electrostáticas que se estabelecem à superfície, estrutura, rugosidade da superfície e granulometria. Este tipo de factores proporciona variações na resistência das ligações entre as partículas do fármaco e do polímero.

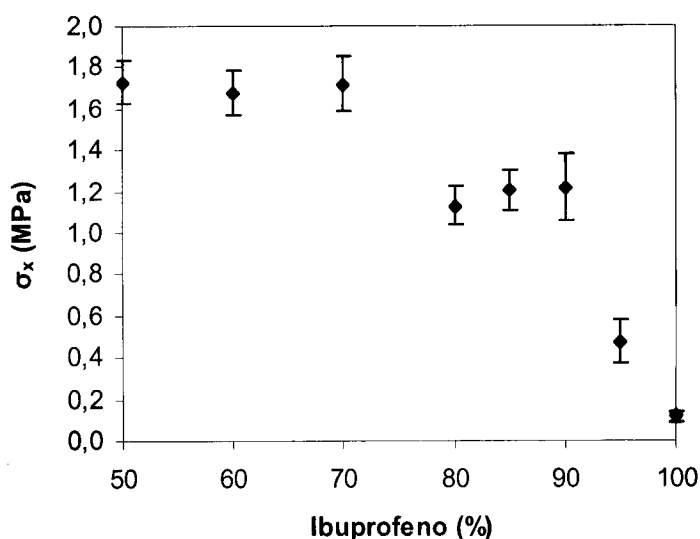


Figura 3-9 - Valores de resistência tensil *versus* concentração de ibuprofeno nos comprimidos matriciais de HPMC K100M (média \pm desvio padrão).

Para se compreender as variações que ocorrem na resistência tensil das várias matrizes preparadas (Figura 3-9) importa analisar o comprimido em relação à quantidade de polímero presente, visto este ser o agente formador da matriz.

Comprimidos preparados sem HPMC mostraram valores de resistência tensil menores quando comparados com as formulações contendo polímero. Assim, pode concluir-se que o ibuprofeno originou ligações mais débeis que a HPMC, sendo este último o componente responsável pela maior resistência à ruptura.

Além desta informação, o gráfico apresenta duas regiões onde se verifica uma alteração brusca no parâmetro da resistência tensil. Estas alterações podem ser explicadas recorrendo à teoria da percolação (ponto 3.1.1.). Segundo esta teoria, à medida que diminui a concentração do polímero (HPMC), menos lugares do sistema matricial são ocupados por este composto. Assim, desta redução de lugares ocupados resulta uma diminuição no número de ligações entre as partículas do polímero, afectando de forma negativa a resistência final dos comprimidos.

A primeira região onde ocorreu uma variação na propriedade de resistência corresponde à presença de uma concentração de HPMC entre os 5 - 10%. Esta alteração é provavelmente induzida por uma modificação na estrutura interna do comprimido. Para concentrações inferiores a 10%, as partículas do componente responsável por conferir resistência (HPMC) deixam de formar uma rede contínua capaz de percorrer a estrutura matricial. Para valores de concentração de polímero inferiores a 10%, as partículas deste componente existem em aglomerados ou *clusters* isolados que se encontram envolvidos por partículas do ibuprofeno. Desta forma, os

comprimidos obtidos nestas concentrações de HPMC fragmentam facilmente devido à falta de uma estrutura de base, apresentando baixos valores de resistência tênsil.

Entre 10 - 20% de HPMC não se observaram praticamente diferenças nos valores da resistência tênsil. Nesta região de concentrações, o número de *clusters* isolados de polímero já é suficiente para lhe conferir um aumento da resistência.

Para uma quantidade de HPMC superior a 30%, os valores da resistência tênsil sofreram outro aumento acentuado, resultando em comprimidos particularmente resistentes à ruptura. Nesta região de concentrações, o componente responsável pela resistência do comprimido existe numa concentração suficiente para formar uma rede contínua de partículas à superfície do sistema. Acima desta concentração, os valores de resistência tênsil determinados foram praticamente constantes.

Os valores da resistência tênsil foram comparados pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$). A análise dos resultados permite verificar que pelo menos duas das formulações testadas apresentam diferenças significativas no parâmetro em estudo ($p < 0,0001$). Posteriormente, aplicou-se o teste H.S.D. de Tukey (teste de comparação múltipla à posteriori) e através deste teste foi possível identificar subgrupos homogêneos relativamente às médias dos valores da resistência tênsil (Tabela 3-VII). Os resultados estão em conformidade com as ideias expostas anteriormente.

Tabela 3-VII - Subconjuntos homogêneos das médias da resistência tênsil (MPa) após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$			
		1	2	3	4
100	10	0,1122			
95	10		0,4732		
80	10			1,1324	
85	10			1,2031	
90	10			1,2175	
60	10				1,6747
70	10				1,7180
50	10				1,7302
<i>p</i>		1,0000	1,0000	0,6544	0,9451

α - Nível de significância

p - Probabilidade

e) *Friabilidade*

A friabilidade dos comprimidos foi determinada usando um friabilómetro. Uma amostra de 20 comprimidos, previamente pesada, foi colocada num cilindro giratório, a uma velocidade de rotação de 25 rpm, durante 4 ciclos de 4 minutos cada (100 rotações). Uma espécie de espátula que existe no aparelho recolhe os comprimidos e lança-os, em cada rotação, de uma altura de 15 cm. Após cada ciclo, a amostra foi limpa do pó libertado utilizando um pincel e pesada novamente. Calculou-se a percentagem da perda de massa, antes e depois do rolamento, que corresponde ao valor da friabilidade (F), aplicando a seguinte expressão:

$$F = \frac{M_0 - M}{M_0} \times 100 \quad \text{Equação 20}$$

na qual M_0 representa a massa inicial dos comprimidos antes do rolamento e M a massa final dos comprimidos após o rolamento.

A friabilidade é uma determinação da capacidade de resistência que o comprimido possui para suportar choques mecânicos ou de atrito durante o processo de fabrico e armazenamento. Este parâmetro fornece informações relativamente à resistência das ligações entre as partículas localizadas à superfície do comprimido.

A Tabela 3-VIII apresenta os resultados do ensaio de friabilidade para os diferentes comprimidos matriciais. Os dados experimentais demonstram que a proporção de polímero (HPMC) presente afecta este parâmetro.

Tabela 3-VIII - Valores da friabilidade dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M.

IBF/HPMC (%)	Friabilidade (%)			
	4 min	8 min	12 min	16 min
100/0	16,30	23,75	31,94	40,99
95/5	3,67	8,17	12,50	16,23
90/10	2,22	4,73	6,70	8,25
85/15	1,41	2,73	3,98	4,50
80/20	1,16	1,86	2,51	3,33
70/30	0,71	1,34	1,91	2,43
60/40	0,57	1,16	1,63	2,04
50/50	0,51	0,83	1,22	1,54

A Figura 3-10 apresenta o registo gráfico dos valores de friabilidade, expressa em termos de percentagem de massa perdida, dos comprimidos matriciais de HPMC em função do tempo de rolamento.

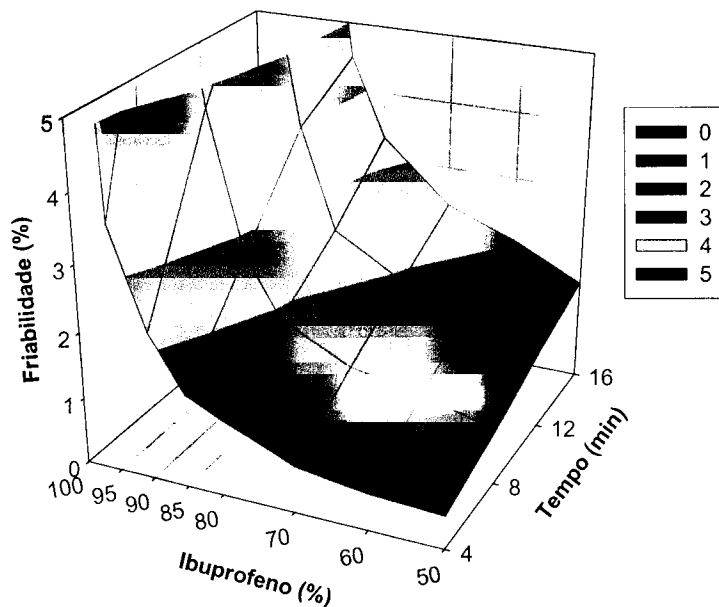


Figura 3-10 - Valores da friabilidade *versus* concentração de ibuprofeno nos comprimidos matriciais de HPMC K100M em função do tempo de rolamento.

Os comprimidos formulados com HPMC apresentaram um valor de friabilidade inferior relativamente aos comprimidos preparados apenas com ibuprofeno. Esta perda acentuada de pó na formulação contendo 100% de ibuprofeno é explicada pela ausência do componente responsável pela estrutura da matriz.

Os valores de friabilidade diminuem à medida que aumenta a proporção de polímero. A representação gráfica dos resultados (Figura 3-10) mostra que esta variação da friabilidade não é constante ao longo de toda a gama de concentrações de HPMC utilizadas. Pela análise da Figura 3-10 verifica-se que apenas os comprimidos com uma concentração de polímero igual ou superior a 30% apresentaram valores de friabilidade inferiores a 1%, após 100 rotações.

A friabilidade dos comprimidos decresce drasticamente com a presença de 5 - 10% de HPMC. Na presença de 10 - 20% de polímero o decréscimo dos valores de friabilidade é suave. Para esta região de concentrações, igual ou inferior a 20% de HPMC, as partículas que provavelmente estão presentes em maior número na região mais externa dos comprimidos são as de ibuprofeno estabelecendo-se ligações mais débeis entre elas. Para uma concentração de HPMC igual a 30%, aparece uma nova diminuição acentuada. Tal como já foi referido aquando da análise da resistência tênsil,

estes valores de friabilidade sugerem que, nesta região de concentrações de polímero, as partículas da HPMC percorram e formem uma rede contínua à superfície da matriz, resultando ligações mais resistentes.

Durante a execução do ensaio constatou-se que os comprimidos formulados com uma proporção de HPMC inferior a 30% apresentaram tendência para o fenómeno de *capping* no friabilómetro. O fenómeno de *capping* está, usualmente, associado ao estabelecimento de ligações fracas durante a etapa de compressão dos comprimidos. Na presença de 30% ou mais de HPMC, os resultados dos valores de friabilidade sugerem que as partículas de polímero possuem a capacidade de estabelecer uma rede contínua à superfície do comprimido, estando presentes em maior número na região mais externa do comprimido. Estas partículas originam entre elas ligações resistentes, não permitindo praticamente nenhuma perda de pó do sistema.

Neste ensaio, também se avaliou a influência do tempo de rolamento do friabilómetro no valor de friabilidade (Figura 3-10). A perda de massa dos comprimidos aumenta com o decorrer do tempo de ensaio. Este aumento resulta de um enfraquecimento das ligações estabelecidas à superfície do comprimido à medida que lhes é aplicada uma força de atrito repetitiva nos vários ciclos do ensaio (quatro vezes 4 min).

Ensaio de libertação/dissolução

Nesta fase estudou-se a influência da razão ibuprofeno/HPMC K100M na libertação/dissolução dos comprimidos matriciais. Além deste parâmetro, pretendeu-se detectar qual o intervalo de concentrações de HPMC para o qual é possível obter uma modulação da libertação do ibuprofeno. Assim, as formulações foram preparadas de modo a que as matrizes, depois de intumescidas, não sofressem uma desagregação imediata, mantendo a sua integridade durante o tempo de ensaio.

Os ensaios de libertação/dissolução realizados no decurso deste trabalho não tiveram como objectivo simular as condições fisiológicas verificadas numa situação *in vivo*. Como se tratam de estudos de formulação, pretendeu-se adoptar determinadas condições de ensaio susceptíveis de comparar as diferentes formulações desenvolvidas. Assim, um factor a ter em consideração, e muitas vezes negligenciado e escolhido empiricamente, é a velocidade de agitação do líquido de dissolução. Quando se empregam velocidades de agitação baixas podem encobrir-se diferenças na cedência dos fármacos, resultando perfis de libertação/dissolução semelhantes a partir de formas farmacêuticas de libertação prolongada com características de libertação realmente distintas. Uma melhor distinção das diferenças na libertação dos

fármacos, mesmo que estas sejam pequenas, é possível aplicando velocidades de agitação elevadas.

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados numa amostra de seis comprimidos de cada formulação utilizando as seguintes condições experimentais:

- Aparelho de dissolução Sotax AT7;
- Método da pá agitadora;
- Líquido de dissolução - solução tampão de fosfato de pH 7,2;
- Volume do líquido de dissolução - 900 ml;
- Velocidade de agitação das pás - 150 rpm;
- Temperatura do líquido de dissolução - $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

O aparelho de dissolução foi ligado ao espectrofotómetro de UV/Vis por uma bomba de pistões para a recolha de amostras filtradas e posterior reposição, decorrendo o ensaio em sistema fechado.

A intervalos de tempo determinados, as amostras filtradas foram analisadas automaticamente no espectrofotómetro a 265 nm (máximo de absorção) e a conversão do valor de absorvência em quantidade de ibuprofeno dissolvido foi feita aplicando a seguinte fórmula:

$$m_t = (A_t \times i + b) \times V \quad \text{Equação 21}$$

Q_t - Quantidade de fármaco dissolvido no tempo t

A_t - Valor de absorvência da amostra filtrada e recolhida no tempo t

i - Inclinação da curva de calibração (Anexo)

b - Valor da ordenada na origem da curva de calibração (Anexo)

V - Volume do líquido de dissolução

Os resultados representados no gráfico da Figura 3-11 correspondem à quantidade acumulada de ibuprofeno libertado a partir dos vários lotes de sistemas matriciais contendo diferentes proporções de fármaco/HPMC. Os ensaios de libertação/dissolução correspondem à média de seis comprimidos testados em cada formulação. O gráfico da Figura 3-11 mostra que a libertação do ibuprofeno ao longo do tempo não foi idêntica para as várias formulações. Os perfis de libertação/dissolução obtidos a partir de matrizes de HPMC variam de acordo com a proporção de fármaco/polímero presente no sistema.

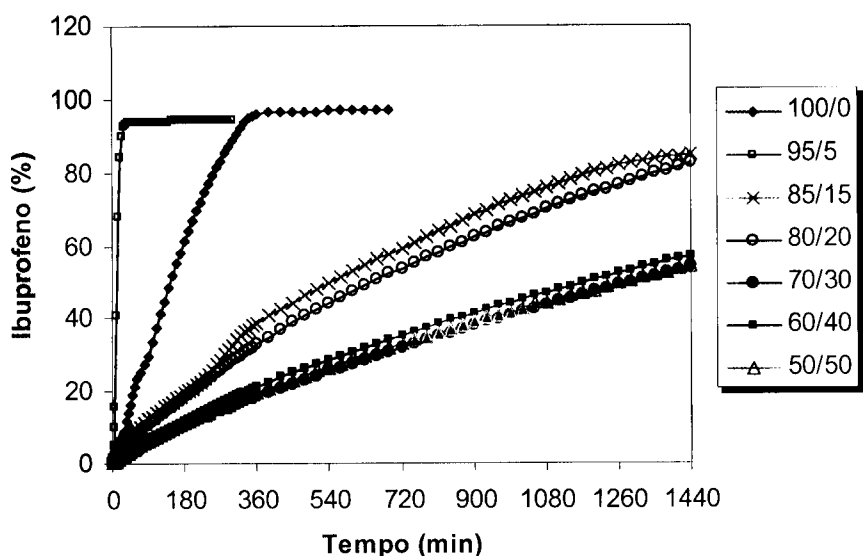


Figura 3-11 - Influência da proporção ibuprofeno/HPMC K100M (m/m - %) nos perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno.

Na Figura 3-11 não está representado o perfil de liberação/dissolução das matrizes preparadas com 90% de ibuprofeno e 10% de HPMC. Para esta formulação, os seis primeiros comprimidos testados apresentaram perfis de liberação/dissolução bastante diversificados. Para confirmar os resultados obtidos, ensaiaram-se mais seis comprimidos. Os perfis de liberação/dissolução dos doze comprimidos matriciais estão representados na Figura 3-12.

Os comprimidos das formulações contendo uma quantidade de ibuprofeno entre 100 e 90% desagregam completamente antes das 24 horas de ensaio. Nestas circunstâncias, a quantidade de HPMC presente nos sistemas matriciais não é suficiente para formar uma matriz uniforme e coesa capaz de aprisionar a substância activa. Todos os outros lotes de comprimidos desagregam apenas parcialmente durante o período de ensaio (24 horas), apresentando um considerável efeito no prolongamento do perfil de liberação do ibuprofeno.

A formação de uma camada contínua de gel na matriz que impede a liberação do fármaco é controlada:

- pela velocidade de hidratação do polímero,
- pelo relaxamento das cadeias poliméricas e intumescimento e,
- pela presença de uma quantidade suficiente de partículas de HPMC adjacentes que permitam estabelecer pontos de contacto e um grau de emaranhamento adequado entre as cadeias poliméricas.

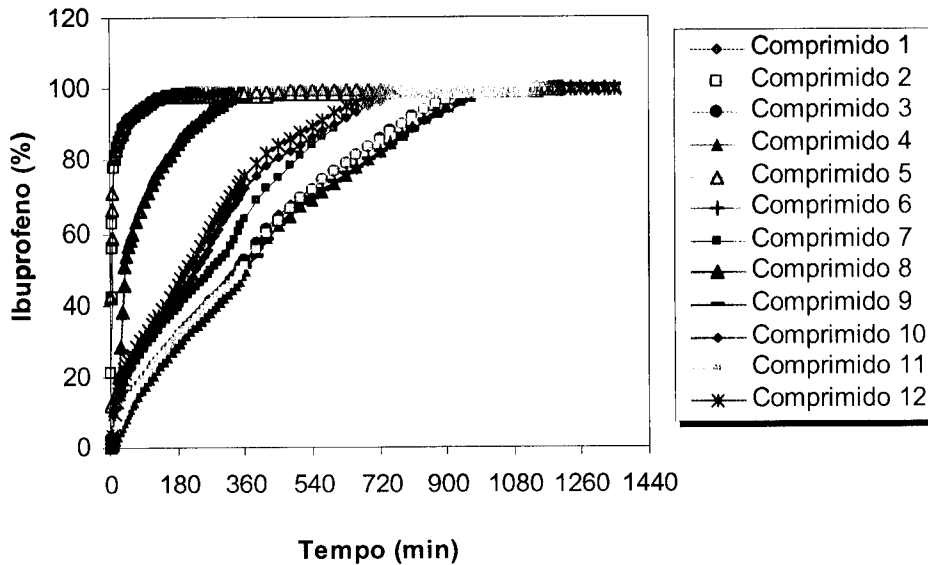


Figura 3-12 - Perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno dos comprimidos contendo uma proporção de ibuprofeno/HPMC K100M de 90/10.

Desta forma, a razão fármaco/HPMC é considerada um dos factores mais influentes no controlo da libertação da substância activa.

O perfil de liberação/dissolução do fármaco neste tipo de matrizes está intrinsecamente relacionado com a estrutura da barreira de gel, que controla a taxa de difusão do fármaco, e com a consistência do gel para resistir a uma erosão rápida. Neste estudo, a concentração de polímero hidrófilo presente parece exercer uma influência directa no estabelecimento de pontos de contactos entre partículas de HPMC adjacentes e na viscosidade da camada gelificada. Um incremento de HPMC conduzirá a um maior grau de emaranhamento entre as cadeias poliméricas, reduzindo o espaço onde a penetração do solvente e a difusão do fármaco ocorrerá. Deste modo, a camada de gel apresenta um efeito barreira mais marcado quer à difusão e libertação do fármaco, quer à penetração do solvente no núcleo seco. Assim, com uma maior concentração de polímero por unidade de área, a camada de gel resultante será mais viscosa e, conseqüentemente, mais resistente à erosão (desintegração das cadeias poliméricas).

Pela análise da Figura 3-11 verifica-se que a desintegração dos comprimidos contendo 5% de HPMC K100M (95% ibuprofeno) é mais rápida em relação às formulações preparadas na ausência de polímero (100% ibuprofeno). Esta observação sugere a ausência de interacções entre as partículas de fármaco e as partículas de polímero. As partículas de ibuprofeno estabelecem apenas conexões entre elas, sucedendo o mesmo relativamente às partículas de HPMC. Os perfis de liberação obtidos permitem concluir que a concentração do polímero hidrófilo (5%) não é o

bastante para formar um aglomerado contínuo de partículas de HPMC intumescidas e que seja capaz de reter a substância activa no seio da matriz. Nestas circunstâncias, a pressão exercida pelas partículas isoladas de HPMC intumescidas funciona como agente desestabilizador das ligações existentes entre as partículas de ibuprofeno, resultando num processo de desintegração com conseqüente libertação imediata do fármaco.

Matrizes preparadas com 90% de ibuprofeno (Figura 3-12) apresentam perfis de libertação/dissolução diferentes. A diferença no comportamento de libertação/dissolução destes comprimidos está provavelmente relacionada com a quantidade insuficiente de polímero para revestir de modo uniforme as partículas de ibuprofeno na mistura binária. Uma vez que da mistura resulta uma distribuição aleatória das partículas dos componentes, facilmente se compreenderá o formato dos diferentes perfis de libertação/dissolução obtidos. Em algumas regiões da mistura, a quantidade de HPMC presente é suficiente para formar um aglomerado contínuo de partículas que reveste as partículas de ibuprofeno, funcionando como agente controlador da libertação. Noutros pontos da mistura isso não sucede, observando-se um comportamento semelhante ao descrito anteriormente para as formulações contendo apenas 5% de polímero hidrófilo.

Na Figura 3-11 verifica-se que as formulações com razões de fármaco/HPMC inferiores a 85/15 apresentam um considerável efeito retardante. A concentração mais baixa de polímero que permitiu controlar de modo efectivo a libertação do fármaco é de 15%.

Para concentrações de polímero compreendidas entre 15 e 30% verificou-se uma variação na libertação do ibuprofeno. Tal como já foi anteriormente referido, à medida que aumenta a concentração de HPMC, as cadeias lineares deste polímero estabelecem mais pontos de contacto, resultando num incremento do grau de emaranhamento. Deste modo, as camadas de gel formadas são mais resistentes à desintegração, o que se traduz na diminuição do coeficiente de difusão e da taxa de libertação do fármaco. Os perfis de libertação/dissolução obtidos com os comprimidos preparados com 15 e 20% são semelhantes, apresentando um valor de factor de semelhança (f_2) (Equação 13, Capítulo I) de 69.

Com concentrações de matriz hidrófila superiores a 30%, também não se observam diferenças aparentes nos perfis de libertação/dissolução, sendo estes praticamente sobreponíveis. Os valores do factor de semelhança (f_2) correspondentes à comparação dos perfis de dissolução das formulações contendo 30, 40 e 50% de HPMC K100M estão representadas na Tabela 3-IX. Estes valores são todos superiores a 78, concluindo-se que os perfis de libertação/dissolução comparados são

semelhantes. Uma possível explicação para a semelhança entre estes perfis é admitir a existência de um valor crítico no grau de emaranhamento das cadeias poliméricas acima do qual a concentração de HPMC deixa de exercer um efeito notório na libertação/dissolução do ibuprofeno.

Tabela 3-IX - Valores do factor de semelhança (f_2).

HPMC (%)	f_2
30 * 40	79
30 * 50	95
40 * 50	85

Para além destas observações, verificou-se que os tempos de latência aumentaram à medida que aumentou a concentração de HPMC nas formulações. Enquanto que os sistemas matriciais formulados apenas com ibuprofeno ou 95% de ibuprofeno apresentaram tempos de latência da ordem dos 2 minutos, as matrizes contendo 15 e 20% de polímero começaram a libertar/dissolver o ibuprofeno ao fim de 3 minutos após contacto com o líquido de dissolução. Os comprimidos contendo 30, 40 e 50% de HPMC apresentaram tempos de latências de 5, 10 e 15 minutos, respectivamente.

Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

A partir dos resultados obtidos nos ensaios de libertação/dissolução dos sistemas matriciais formulados com diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC procedeu-se ao cálculo dos seguintes parâmetros de libertação: $t_{50\%}$ e eficácia de dissolução (ED) a diferentes tempos de dissolução (ED_{t120} e ED_{t480}). Como a quantidade de ibuprofeno libertado/dissolvido ao fim das 24 horas de ensaio é diferente nas várias formulações, não faz sentido comparar os diferentes perfis relativamente ao valor de TMD (Costa *et al.*, 2003).

Os parâmetros de libertação calculados estão representados na Figura 3-13. Pela análise das representações gráficas verifica-se que a formulação com 5% de HPMC apresentou valores de ED superiores ao obtido com a formulação isenta de agente modulador (100% ibuprofeno). Como já foi referido, nesta concentração o polímero não é suficiente para formar uma rede de partículas contínuas intumescidas, pelo que o comprimido se desagrega facilmente, com libertação imediata do fármaco.

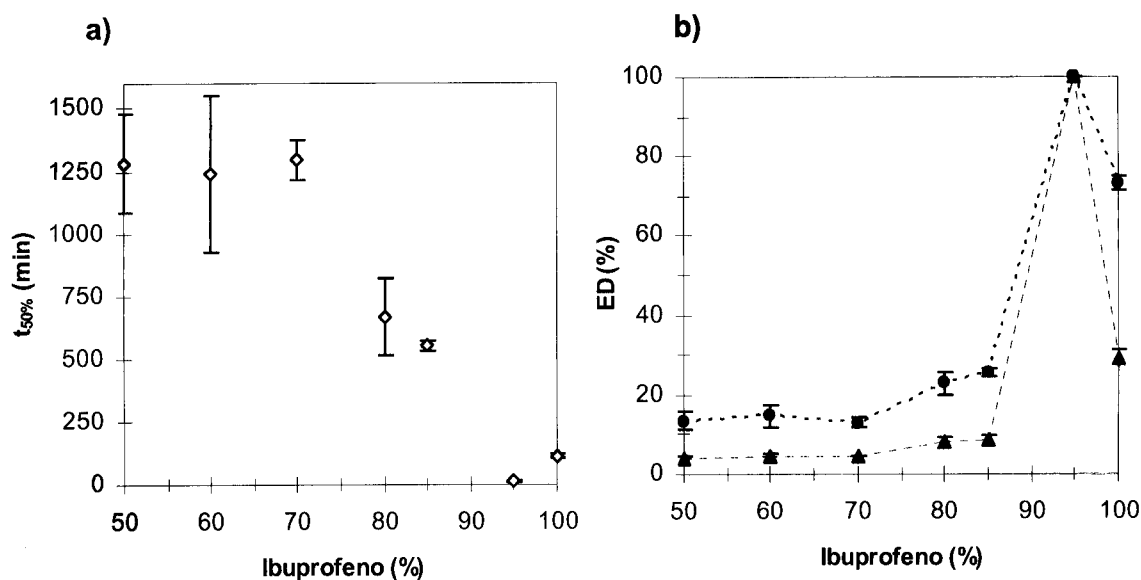


Figura 3-13 - Parâmetros de liberação dos comprimidos contendo diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$ (\diamond); b) ED_{120} (\blacktriangle) e ED_{480} (\bullet).

De um modo geral, os comprimidos contendo uma concentração de agente modulador igual ou superior a 15% apresentaram valores de $t_{50\%}$ bastante elevados e valores de ED muito baixos para os dois tempos considerados (120 e 480 minutos). À medida que a liberação/dissolução do ibuprofeno se torna mais lenta e incompleta (aumento da concentração de HPMC), o $t_{50\%}$ para cada formulação aumenta.

Comparando os parâmetros de liberação pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$), verificam-se diferenças estatísticas significativas ($p < 0,0001$). O teste H.S.D. de Tukey permitiu identificar quatro subgrupos homogêneos relativamente à ED_{120} e à ED_{480} . Como os sistemas matriciais que constituem cada subgrupo homogêneo são idênticos para os dois parâmetros considerados, apenas estão representados os resultados obtidos para a ED_{120} (Tabela 3-X). Com estes resultados conclui-se que as matrizes contendo uma quantidade de 15 e 20% de polímero pertencem ao mesmo grupo. Por outro lado, os comprimidos formulados com uma concentração de HPMC igual ou superior a 30% apresentam perfis de liberação/dissolução semelhantes relativamente aos valores da ED. Estes resultados confirmam as conclusões obtidas pelo cálculo do f_2 .

Tabela 3-X - Subconjuntos homogêneos das médias da ED₁₂₀ (%) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$			
		1	2	3	4
50	6	4,22			
70	6	4,43			
60	6	4,79			
80	6		7,96		
85	6		8,88		
100	6			29,15	
95	6				100,00
<i>p</i>		0,9489	0,6543	1,0000	1,0000

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Vários são os modelos matemáticos que possibilitam a interpretação quantitativa dos resultados obtidos nos ensaios de liberação/dissolução. No entanto, apenas se utilizaram aqueles que apresentam maior amplitude de aplicação (Tabela 3-XI).

Tabela 3-XI - Modelos matemáticos para o estudo da liberação/dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas de liberação modificada.

Ordem zero	$m = m_0 + K_0 t$
Higuchi	$m = m_0 + K_H \sqrt{t}$
Korsmeyer-Peppas	$m = m_0 + K_K t^n$
Weibull	$m = 1 - \exp(-at^b)$
Peppas-Shalin	$m = K_1 t^q + K_2 t^{2q}$

Para a determinação do expoente n no modelo de difusão de Korsmeyer-Peppas, alguns autores sugerem a utilização da parte da curva de liberação/dissolução em que a fração acumulada de fármaco (m) apresenta valores inferiores a 0,6 (Ritger e Peppas, 1987 b). Por isso, na aplicação dos modelos matemáticos anteriores a $m(t)$ utilizada nos cálculos não excedeu os 60%. Para além disso os tempos de latência também foram eliminados da análise.

O ajuste dos perfis de libertação/dissolução aos modelos matemáticos de ordem zero, de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas foi efectuado através do programa Microsoft® Excel e validado utilizando dois programas diferentes: SPSS 13.0 e Curve Expert 1.3. Para os modelos de Weibull e de Peppas-Sahlin utilizou-se o programa SPSS 13.0 para determinar os parâmetros dos modelos.

As quantidades iniciais de fármaco (m_0), as velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b são apresentados na Tabela 3-XII.

Tabela 3-XII - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos comprimidos contendo diferentes proporções ibuprofeno/HPMC K100M.

IBF/HPMC (%)		100/0	95/5	85/15	80/20	70/30	60/40	50/50
Ordem zero	m_0	2,8447	-9,5102	4,5865	4,8105	3,9720	4,1357	4,1080
	K_0	0,4275	5,0433	0,0837	0,0716	0,0366	0,0415	0,0377
	R^2	0,9926	0,9962	0,9828	0,9827	0,9926	0,9875	0,9886
Higuchi	m_0	-11,2114	-35,0862	-9,5846	-8,8881	-9,4319	-9,0394	-9,7053
	K_H	5,6136	23,7815	2,4533	2,2308	1,5844	1,6636	1,6214
	R^2	0,9833	0,9779	0,9724	0,9715	0,9848	0,9865	0,9879
Korsmeyer-Peppas	m_0	-1,1536	-3,5805	0,1008	0,2932	-0,1114	-1,2557	-0,5958
	K_K	1,2770	2,4535	0,3803	0,4112	0,2049	0,3281	0,2602
	n	0,79	1,24	0,77	0,79	0,78	0,72	0,76
	R^2	0,9998	0,9974	0,9932	0,9962	0,9999	0,9983	0,9987
Weibull	a	0,3690	12,6255	0,0817	0,0766	0,0393	0,0490	0,0418
	b	1,0103	1,7604	0,9673	0,9412	0,9297	0,9227	0,9184
	R^2	0,9986	0,9894	0,9929	0,9942	0,9984	0,9980	0,9979

A Figura 3-14 apresenta a representação gráfica dos valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as matrizes de HPMC. De um modo geral, da análise da Tabela 3-XII e da Figura 3-14 a) verifica-se que, o modelo que permite um melhor ajuste das curvas de libertação/dissolução do fármaco é o de Korsmeyer-Peppas, seguido do modelo de Weibull, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9932$ e $0,9894$, respectivamente). Por outro lado, o modelo de ordem zero permite um melhor ajuste das curvas quando comparado com o modelo de Higuchi.

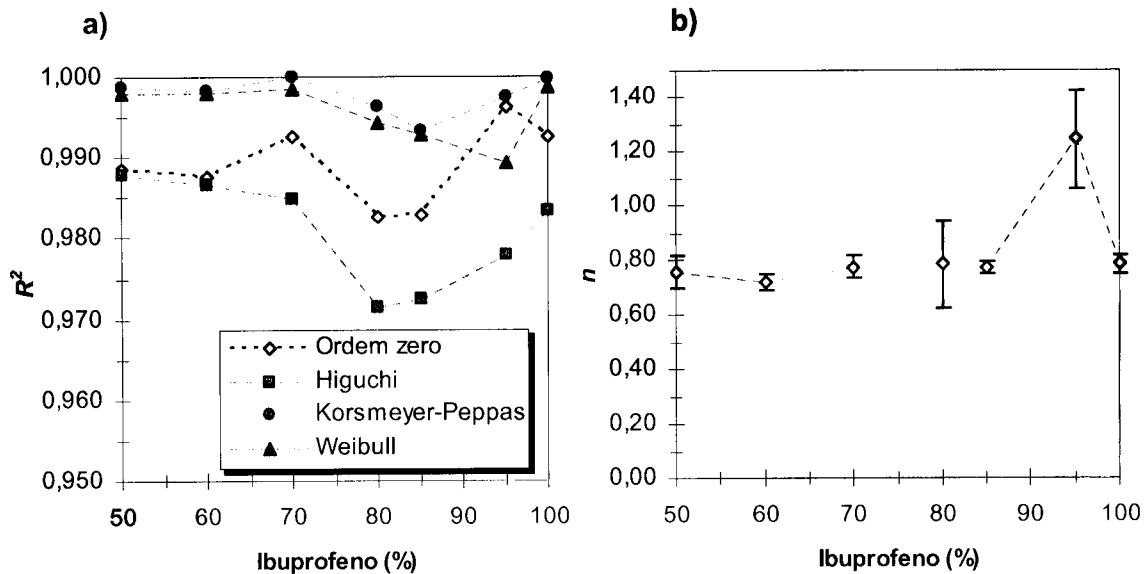


Figura 3-14 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo de Korsmeyer-Peppas) versus concentração de ibuprofeno nos comprimidos matriciais de HPMC K100M.

Tal como foi referido anteriormente, a análise do expoente n calculado pela aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas permite tirar algumas conclusões sobre como decorreu o processo de libertação do fármaco a partir do sistema farmacêutico. Excepto para a formulação contendo 5% de HPMC, os valores do expoente n estão compreendidos entre 0,72 e 0,79 (Figura 3-14 b). Estes valores sugerem que o mecanismo de libertação do ibuprofeno é a difusão anómala ou não-Fickiana. Deste modo, a libertação é controlada pela combinação de dois fenómenos: relaxamento das cadeias poliméricas e consequente erosão da matriz e difusão do fármaco através da camada gelificada.

Apesar da distribuição de Weibull não caracterizar adequadamente as propriedades cinéticas do processo de libertação/dissolução, pode descrever a curva resultante em função de dois parâmetros: forma e localização. Pela análise da Tabela 3-XII verifica-se que apenas a curva de libertação/dissolução das matrizes contendo 5% de polímero apresenta um valor de b bastante superior a 1. Este resultado sugere diferenças no formato da curva obtida a partir desta formulação quando comparada com a curva obtida nas restantes formulações contendo HPMC (b ligeiramente inferior a 1).

Considerando apenas os perfis de libertação/dissolução dos comprimidos formulados com 90% de ibuprofeno e 10% de HPMC, pela aplicação dos modelos matemáticos obtêm-se os resultados representados graficamente na Figura 3-15.

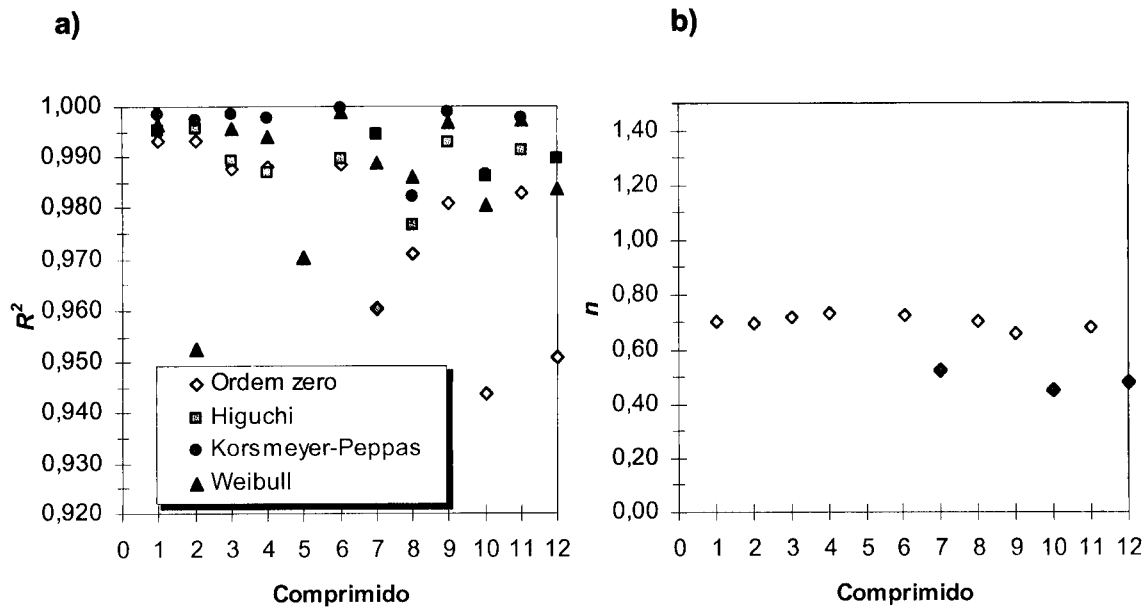


Figura 3-15 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo de Korsmeyer-Peppas) versus comprimido contendo 90% de ibuprofeno e 10% de HPMC K100M.

Pela análise do gráfico da Figura 3-15 verifica-se que os comprimidos da formulação contendo 10% de HPMC apresentam um mecanismo de libertação do fármaco aleatório. Tal como já referido anteriormente a propósito desta formulação, o diferente comportamento observado na libertação pode resultar da quantidade de polímero ser suficiente ou não para revestir as partículas de ibuprofeno e funcionar como modular da libertação. Por sua vez, esta situação resulta do facto da mistura binária empregue na preparação dos comprimidos ser uma distribuição aleatória das partículas que a constituem.

A Figura 3-16 apresenta os valores do parâmetro de forma, b , das curvas de libertação/dissolução do modelo de Weibull.

O formato da curva de libertação/dissolução do ibuprofeno é diferente nos comprimidos 2, 5 e 8 quando comparado com o formato apresentado pelos perfis obtidos com os outros comprimidos (Figura 3-16).

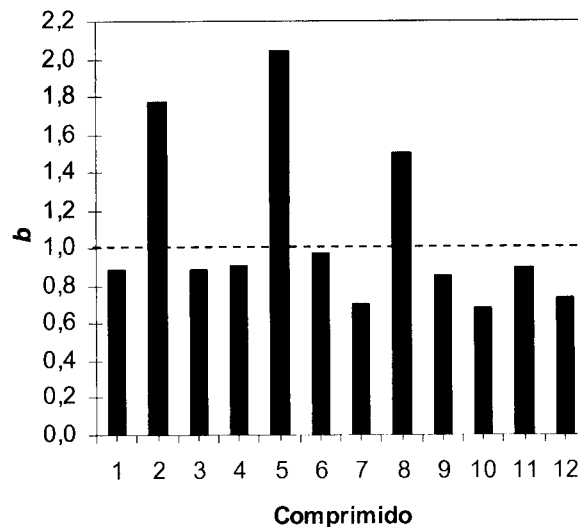


Figura 3-16 - Parâmetro de forma (modelo de Weibull) das curvas de libertação/dissolução versus comprimido contendo 90% de ibuprofeno e 10% de HPMC K100M.

Numa tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenómenos responsáveis pela libertação (difusão e relaxamento polimérico), aplicou-se o modelo de Peppas-Sahlin. Pela aplicação deste modelo verificou-se que o relaxamento das cadeias poliméricas é o mecanismo que contribui para a libertação do fármaco a partir deste tipo de sistemas matriciais. A contribuição relativa à difusão apresenta valor zero ao longo do período de dissolução considerado.

Tal como já foi referido anteriormente no Capítulo 1, o tratamento matemático abrangendo todos os fenómenos que contribuem para a libertação dos fármacos a partir de sistemas de libertação modificada torna-se muito complexo. Os modelos descrevem melhor a libertação da substância activa neste tipo de preparações quando esta resulta de um fenómeno simples ou quando esse fenómeno, pelo facto de ser a etapa limitante, condiciona todo o processo de libertação. Desta forma, a análise dos dados de libertação/dissolução aplicando estes modelos matemáticos é empírica e as conclusões resultantes dos mecanismos dominantes de transporte de massa deve ser feita com algum cuidado.

Estudo do intumescimento dos comprimidos matriciais de HPMC K100M: Análise da estrutura da camada gelificada

Para analisar a estrutura da camada gelificada e determinar a sua espessura e a expansão axial dos comprimidos matriciais hidrófilos durante o processo de intumescimento recorreu-se ao aparelho *Texture Analyser*. A utilização deste aparelho baseia-se na medição da distância de penetração da sonda, pela aplicação de forças

crecentes até uma determinada força máxima. Esta resistência máxima encontrada pela sonda ao penetrar na camada gelificada ocorre quando esta alcança a interface gel/núcleo seco. O registo dos diagramas força *versus* distância percorrida pela sonda durante o processo de penetração permite obter informações sobre a espessura da camada de gel.

Durante a execução deste ensaio, revestiu-se uma das bases planas dos comprimidos matriciais com um revestimento orgânico insolúvel em água (60 g de Eudragit® RS numa mistura de 50 ml de acetona e 50 ml de álcool isopropílico) para evitar deformações durante a determinação da espessura da camada gelificada.

Os comprimidos foram colados pela base revestida em placas de Petri de vidro com cianoacrilato, tal como se pode observar na Figura 3-17.

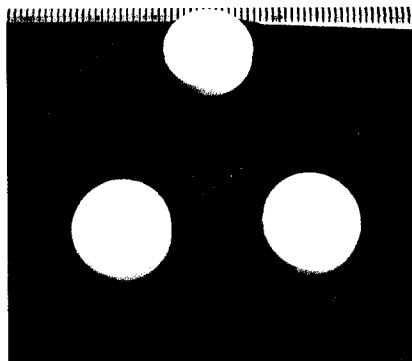


Figura 3-17 - Placas de Petri com os comprimidos matriciais de HPMC colados.

As placas de Petri com os comprimidos foram colocadas nos vasos de dissolução contendo 900 ml de solução tampão de fosfato de pH 7,2. O processo de intumescimento decorreu a $37 \pm 0,5$ °C, utilizando o método da pá agitadora, à velocidade de 50 rpm. Esta velocidade foi escolhida para minimizar as condições favoráveis à erosão. Posteriormente, e para comparação, a formulação contendo 30% de polímero hidrófilo foi testada à mesma velocidade de agitação utilizada nos ensaios de libertação/dissolução (150 rpm).

As placas de Petri com os comprimidos intumescidos foram removidas do meio líquido, em intervalos de tempo pré-determinados, durante um período máximo de 6 horas de ensaio. Posteriormente os comprimidos foram sujeitos a uma análise textuométrica. No ensaio utilizou-se uma célula de carga de 25 kgf e uma sonda cilíndrica metálica com 2 mm de diâmetro e 3 cm de altura.

As condições de ensaio foram estabelecidas mediante ensaios preliminares. Durante estes estudos definiu-se a *trigger force*, ou seja, a força mínima que a sonda encontra para iniciar a análise textuométrica. Esta força deve corresponder ao ponto

de contacto da sonda com a superfície do comprimido. Para além desta força, estabeleceu-se também o valor de uma segunda força que corresponde à resistência encontrada pela sonda à penetração quando contacta com o núcleo seco da matriz, devendo esta diferenciar o polímero no estado gelificado do polímero no estado seco. Esta segunda força deve ser suficiente para que a sonda consiga vencer a resistência oferecida pela camada de gel e a penetre na sua totalidade até encontrar a interface gel/núcleo seco. Por outro lado, a sonda não deverá penetrar para além do núcleo seco.

No início da análise texturométrica (Figura 3-18), a sonda adquiriu uma velocidade de 2 mm.s^{-1} até à superfície da matriz, onde detectou uma força de 0,5 g (*trigger force*). Após detectar esta força, a sonda adquiriu automaticamente uma velocidade de penetração de $0,2 \text{ mm.s}^{-1}$. Posteriormente, a sonda penetrou na matriz intumescida até detectar uma força de resistência máxima pré-estabelecida (500 g).

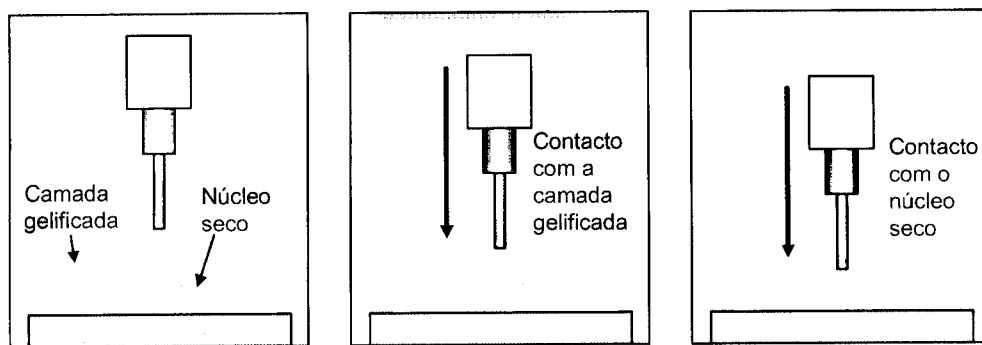


Figura 3-18 - Penetração da sonda na camada gelificada nos comprimidos matriciais hidrófilos intumescidos durante a análise texturométrica.

Neste equipamento, o movimento da sonda cilíndrica é controlado por um microprocessador. Os dados adquiridos automaticamente, com uma velocidade de 200 pontos por segundo, foram analisados utilizando o computador equipado com o software *Texture Expert*®. A sonda é ligada a um transdutor de força, que mede a resistência encontrada pela sonda durante o ensaio.

O registo dos diagramas força *versus* distância percorrida pela sonda permite obter informações sobre a espessura da camada de gel, correspondente ao relaxamento/intumescimento do polímero (HPMC). Um aumento na distância de penetração da sonda ao longo do tempo de hidratação indica um aumento na espessura da camada gelificada durante o processo de intumescimento.

O registo dos dados na análise texturométrica inicia-se quando a sonda de penetração contacta com a superfície do comprimido. Um exemplo típico do perfil resultante da penetração da sonda na camada de gel em matrizes de HPMC com

diferentes tempos de hidratação está representado na Figura 3-19. A resistência à força aplicada durante a penetração da sonda é função da distância percorrida na camada gelificada e da consistência apresentada pelo próprio gel. Assim, baixas resistências (representadas pelos baixos declives no início do ensaio) indicam uma baixa consistência da camada de gel. Um aumento brusco na resistência à força de penetração (elevado declive em cada um dos perfis representados na Figura 3-19) verifica-se quando a sonda penetra numa região da matriz onde o polímero se apresenta menos hidratado, correspondendo a uma camada de gel mais consistente. Posteriormente, pela análise do perfil de penetração observa-se que a distância percorrida pela sonda se mantém constante apesar do incremento da força aplicada, indicando que a sonda atingiu o núcleo seco da matriz.

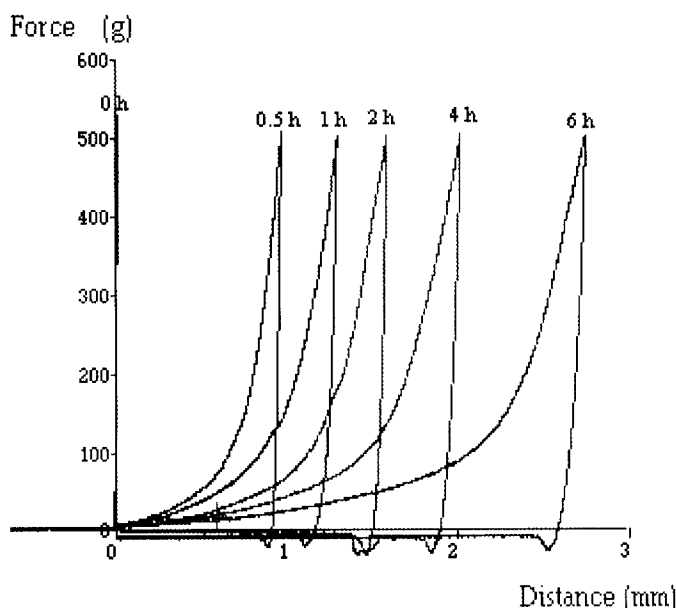


Figura 3-19 - Diagrama típico força *versus* distância percorrida pela sonda durante o processo de penetração na camada de gel nos comprimidos matriciais hidrófilos em diferentes tempos de hidratação.

Na Figura 3-19 é evidente que a sonda ao penetrar encontra pouca resistência na superfície da matriz, o que corresponde às baixas forças iniciais detectadas nos diferentes intervalos de tempo ensaiados (< 100 g). À medida que a sonda se aproxima da interface camada gelificada/núcleo seco, a resistência encontrada pela sonda aumenta.

Comparando os perfis de penetração em diferentes tempos de hidratação, a Figura 3-19 mostra também que a força detectada pela sonda decresce progressivamente com o tempo de hidratação dos comprimidos, especificamente na

região dos 0 aos 200 g. Esta diminuição progressiva indica um elevado grau de cadeias poliméricas a separarem-se e a dissolverem-se (processo de erosão), com consequente diminuição da concentração do polímero à superfície da matriz. Um brusco aumento no declive das curvas (Força *versus* Distância), depois da região correspondente aos 200 g, sugere uma descontinuidade da consistência do material (detecção da região limite da interface gel/núcleo seco).

Em geral, a manutenção da espessura da camada de gel depende da velocidade de penetração do solvente e da velocidade de desintegração e dissolução das cadeias poliméricas nas camadas mais periféricas do gel. Quando a velocidade de penetração da água é mais rápida que a velocidade de desintegração das cadeias poliméricas verifica-se um crescimento contínuo na espessura da camada gelificada. Pelo contrário, quando a penetração da água sofre um atraso devido ao aumento da espessura da camada de gel e o processo de desintegração das cadeias poliméricas ocorre com regularidade, pouca ou nenhuma alteração ocorrerá na espessura do gel. Nesta fase, a espessura da camada de gelificada manter-se-á mais ou menos constante.

Neste estudo, a espessura da camada de gel é definida pela distância entre a superfície mais externa do comprimido intumescido (i.e., periferia) e a interface gel/núcleo seco.

No início de cada ensaio, registou-se a penetração da sonda nos comprimidos secos até encontrar uma resistência de 500 g (aproximadamente 20 μm). Essa distância foi posteriormente considerada e descontada no cálculo da espessura da camada de gel nos diferentes tempos de hidratação ensaiados.

A espessura da camada gelificada foi calculada pela diferença obtida entre a distância máxima penetrada pela sonda no comprimido seco (idealmente, 0 mm) e no comprimido hidratado ao fim de diferentes tempos de hidratação. Os resultados correspondem à média de três determinações independentes (i.e., em três comprimidos). A Tabela 3-XIII e Figura 3-20 apresentam a espessura da camada de gel considerando diferentes tempos de hidratação para os comprimidos matriciais de HPMC.

Tabela 3-XIII - Espessura da camada gelificada (mm) *versus* concentração de HPMC K100M (%) durante o ensaio de intumescimento (velocidade = 50 rpm) (média \pm desvio padrão).

Tempo (h)	HPMC (%)						
	50	40	30	20	15	10	5
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	0,65	0,66	0,55	0,40	0,29	0,16	0,10
1	0,88	0,89	0,72	0,53	0,40	0,28	0,20
2	1,15	1,09	1,08	0,75	0,54	0,32	0,29
4	1,63	1,52	1,51	0,93	0,74	0,39	0,16
6	1,89	1,83	1,80	1,14	0,92	0,49	0,14

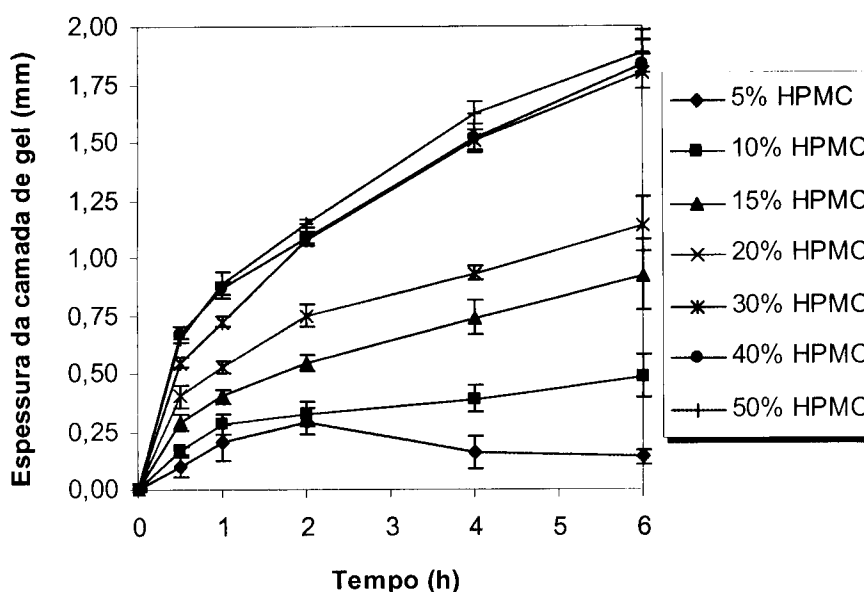


Figura 3-20 - Espessura da camada de gel dos comprimidos contendo diferentes proporções de ibuprofeno/HPMC K100M *versus* tempo de hidratação.

Comparando os resultados dos perfis de penetração da sonda nos sistemas matriciais verifica-se que existem diferenças na espessura da camada de gel medida (Figura 3-20). Esta Figura indica que o crescimento da camada de gel está associado com a quantidade de polímero hidrófilo presente nas matrizes. Assim, a concentração de HPMC exerce influência na distância percorrida pela sonda, ou seja, na espessura da camada gelificada.

Pela análise do gráfico da Figura 3-20 verifica-se que a sonda penetrou cerca de 0,30 mm na matriz contendo 5% de HPMC ao fim de 2 horas de hidratação. Esta penetração resulta do intumescimento das poucas partículas de polímero presentes no sistema matricial. Após este período, a matriz polimérica começou a desintegrar-se e a

sonda rapidamente encontrou uma região constituída por partículas de ibuprofeno onde a resistência é suficiente para fazê-la voltar à posição inicial.

Matrizes preparadas com 10% de agente hidrófilo apresentaram um ligeiro intumescimento, verificando-se um aumento na espessura da camada gelificada na primeira hora do ensaio. Este aumento na espessura da camada de gel correspondeu aproximadamente a 10% da espessura do comprimido seco (2,949 mm). Após este período, a espessura do gel manteve-se praticamente constante durante o ensaio, indicando que provavelmente se atingiu uma região de sincronização entre a velocidade de hidratação/relaxamento e a velocidade de desintegração/erosão das cadeias poliméricas da HPMC.

Para uma gama de concentrações entre 15 e 20% de polímero a velocidade de crescimento da camada de gel foi menor quando comparada com as formulações contendo uma concentração de polímero hidrófilo superior a 30%. Após 6 horas de hidratação, o aumento da espessura da camada gelificada correspondeu aproximadamente a 34 e 41% da espessura do comprimido seco para as formulações contendo 15 e 20% de HPMC, respectivamente. Considerando o mesmo tempo de hidratação (6 h), para as formulações preparadas com 30, 40 e 50% o aumento verificado da espessura do gel correspondeu aproximadamente a 67, 68 e 70% em relação à espessura das matrizes antes de hidratadas, respectivamente.

Pela observação da Figura 3-20 também se constata que, para comprimidos preparados com 15% ou mais de polímero hidrófilo, não ocorreu a sincronização observada nos sistemas constituídos com 10% de HPMC. Isto sugere que o solvente continuou a penetrar e a hidratar as partículas de polímero que encontravam nas camadas mais internas a uma taxa superior à taxa de erosão da matriz, não se estabelecendo um equilíbrio entre estas duas taxas durante o tempo de ensaio considerado. Esse equilíbrio talvez se estabelecesse mais tarde.

A Figura 3-21 representa a espessura da camada gelificada em função da concentração de HPMC presente no sistema, após 6 horas do ensaio de hidratação. Pela observação do gráfico verifica-se que, para as formulações contendo uma concentração igual ou inferior a 30% de polímero, à medida que aumenta a concentração de HPMC, aumenta linearmente a espessura da camada de gel no tempo considerado ($R^2 = 0,9934$, $\alpha = 0,05$, $p < 0,001$). Para sistemas contendo uma concentração entre 30 e 50% de HPMC, ao fim de 6 horas de ensaio, a espessura da camada de gel é semelhante. Esta semelhança foi estatisticamente demonstrada pela aplicação do teste H.S.D. de Tukey após se ter verificado a existência de diferenças significativas nos valores de espessura da camada pela análise de variância (ANOVA,

$\alpha = 0,05$, $p < 0,001$). Na Tabela 3-XIV estão representados os subgrupos homogêneos relativamente à espessura da camada gelificada obtidos pelo teste H.S.D. de Tukey.

A Figura 3-21 e a Tabela 3-XIV corroboram com os resultados obtidos nos ensaios de liberação/dissolução (Figura 3-11 e Tabela 3-X), podendo estabelecer-se uma relação entres estes dois ensaios. Em ambos os ensaios, as matrizes contendo 5% de HPMC pertencem a um subgrupo isolado. Por outro lado, os comprimidos contendo 15 e 20% de polímero não apresentam diferenças significativas quer em relação à espessura da camada gelificada, após 6 horas de hidratação, quer em relação às ED. Sendo a camada de gel um dos factores que condiciona os mecanismos cinéticos envolvidos na liberação do fármaco nas matrizes de HPMC, pode concluir-se que os sistemas preparados com estas concentrações de polímero (15 e 20%) apresentam velocidades de liberação do ibuprofeno semelhantes no tempo considerado. Por outro lado, uma conclusão idêntica pode ser referenciada para os sistemas contendo entre 30 e 50% de HPMC, demonstrando-se mais uma vez a semelhança entre estas matrizes.

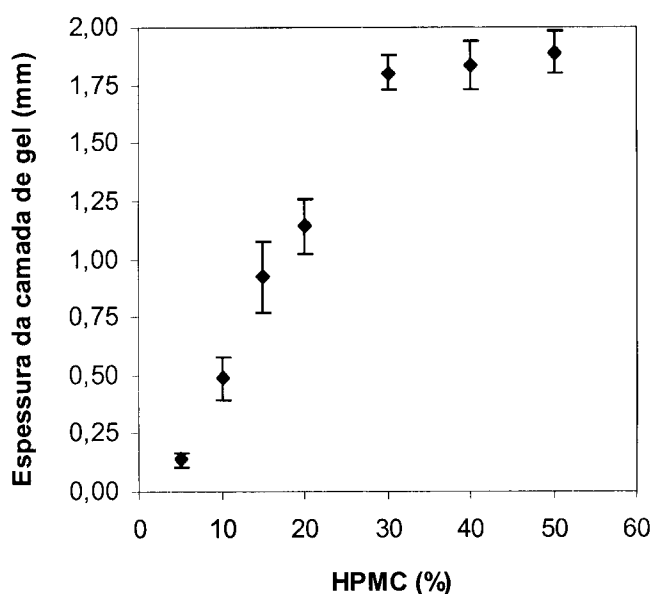


Figura 3-21 - Espessura da camada de gel *versus* concentração de HPMC K100M após 6 horas de hidratação.

Tabela 3-XIV - Subconjuntos homogêneos das médias da espessura da camada de gel (mm) das matrizes de HPMC K100M (t = 6 h de hidratação) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

HPMC (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$			
		1	2	3	4
5	3	0,14			
10	3		0,49		
15	3			0,92	
20	3			1,14	
30	3				1,80
40	3				1,83
50	3				1,89
<i>p</i>		1,0000	1,0000	0,2459	0,9406

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Para verificar a influência da velocidade de agitação, a formulação contendo 30% de HPMC K100M foi também testada a 150 rpm (velocidade do ensaio de libertação/dissolução). A Figura 3-22 representa a espessura da camada gelificada em função do tempo de hidratação para esta formulação a duas velocidades de agitação diferentes.

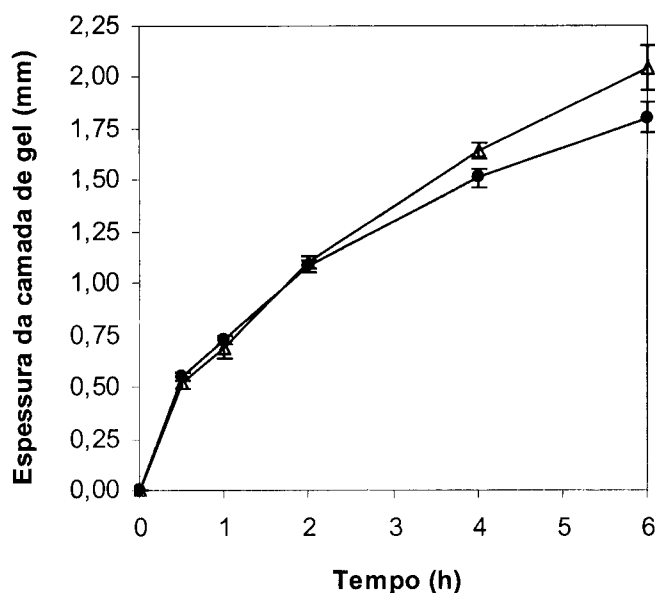


Figura 3-22 - Espessura da camada de gel *versus* tempos de hidratação da matriz contendo 30% HPMC K100M a duas velocidades de agitação diferentes: 50 rpm (●) e 150 rpm (Δ).

O gráfico da Figura 3-22 permite concluir que a influência da velocidade de agitação na velocidade de penetração do solvente na matriz de HPMC e, conseqüentemente, na espessura da camada de gel só se torna evidente após um período de hidratação superior a 2 horas. Verifica-se também que o aumento da velocidade de agitação não aumenta a erosão no período de ensaio considerado.

Estudo da influência da força de compactação

Para estudar a influência da força de compactação na cinética de liberação do ibuprofeno a partir de comprimidos matriciais de HPMC prepararam-se comprimidos contendo 80% de ibuprofeno e 20% de polímero hidrófilo. Para este estudo os comprimidos foram preparados numa prensa mecânica (*Lloyd Instruments LR 50K*) acoplada a um computador no qual é possível estipular uma força de compactação. Esta máquina, com movimento único do punção superior, foi programada para exercer uma determinada carga de compactação, com um percurso máximo do punção superior de 25 mm à velocidade de 10 mm/min. A carga de compactação variou para cada formulação preparada - 2000, 8000, 12000 e 20000 N. Para este estudo utilizaram-se punções biselados de 10 mm de diâmetro. O enchimento unitário da matriz processou-se manualmente.

Verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais

a) Uniformidade de massa

O ensaio de uniformidade de massa efectuou-se segundo o procedimento descrito anteriormente quando se estudou a influência da proporção ibuprofeno/HPMC K100M.

A análise dos resultados demonstrou que as massas dos diversos comprimidos matriciais se mantiveram dentro dos limites estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio para comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg). Todas as formulações contendo HPMC apresentaram coeficientes de variação inferiores a 0,4%.

b) Resistência à ruptura

Na Figura 3-23 estão indicados os resultados da resistência tênsil (σ_x) calculados a partir dos valores obtidos no ensaio da resistência à ruptura (Equação 19). Cada resultado corresponde à média de 5 determinações.

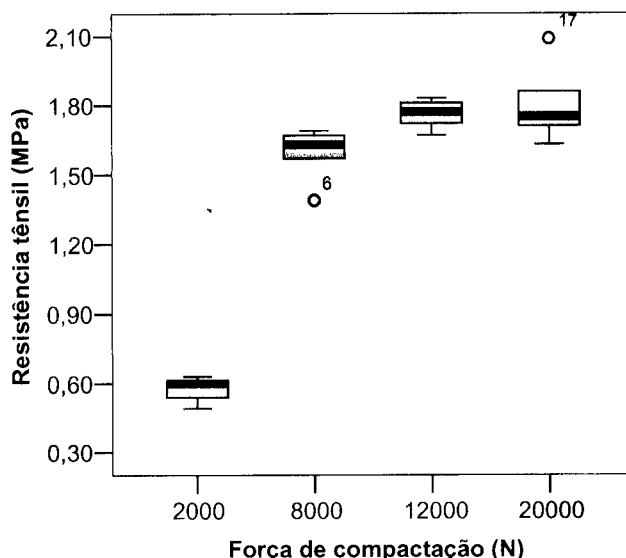


Figura 3-23 - Valores da resistência tênsil versus força de compactação.

Na literatura está descrito que a resistência à ruptura de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compactação (Prista *et al.*, 2003). Assim, quanto maior for a força de compactação usada na produção de comprimidos, mais resistentes estes se apresentarão. A visualização do gráfico da Figura 3-23 permite verificar que a resistência dos comprimidos aumentou com o aumento da força de compactação até um determinado valor (12000 N). Esta relação parece ser logarítmica ($R^2 = 0,9931$), no entanto a existência de apenas três pontos não permite tirar uma conclusão precisa desta relação. A aplicação de uma força de 20000 N produziu comprimidos com resistências comparáveis aos comprimidos preparados com uma força de 12000 N.

Tabela 3-XV - Subconjuntos homogêneos das médias da resistência tênsil (MPa) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$		
		1	2	3
2000	5	0,57		
8000	5		1,59	
12000	5		1,76	1,76
20000	5			1,81
p		1,0000	0,1361	0,9128

α - Nível de significância

p - Probabilidade

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $p < 0,0001$) permitiu verificar que existem diferenças estatísticas na resistência tênsil das matrizes obtidas a partir de diferentes forças de compactação. Através do teste H.S.D. de Tukey os comprimidos preparados foram agrupados de acordo com a Tabela 3-XV. Estes resultados permitem verificar que existem diferenças na estrutura física dos comprimidos preparados com uma força de compactação baixa (2000 N) e dos comprimidos preparados com forças de compactação superiores (≥ 8000 N). O estabelecimento de dois subgrupos homogêneos nos comprimidos preparados com forças de compactação igual ou superior a 8000 N (Tabela 3-XV) resulta provavelmente da presença de *outliers* moderados nos comprimidos preparados com forças de 8000 e 20000 N (Figura 3-23).

Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados numa amostra de três comprimidos de cada formulação, utilizando as mesmas condições experimentais descritas anteriormente. Após tratamento, os resultados obtidos com estas formulações foram representados graficamente (Figura 3-24).

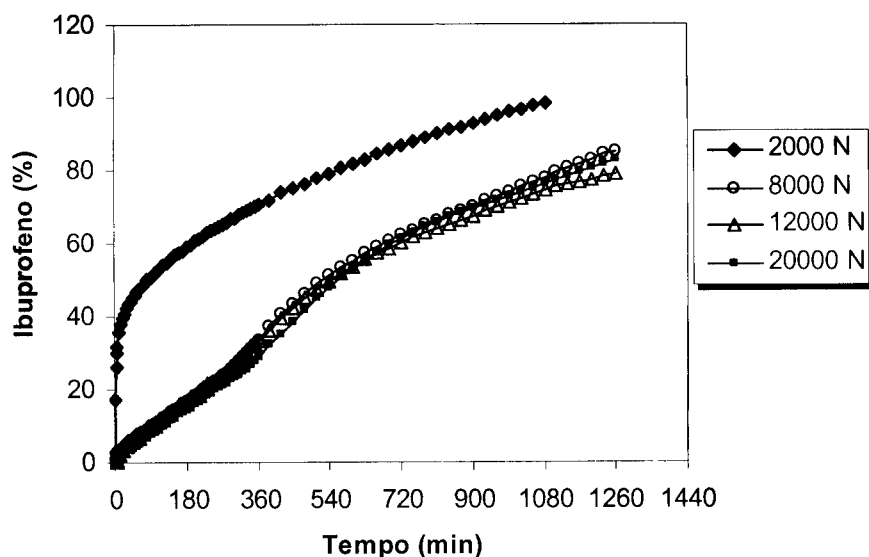


Figura 3-24 - Influência da força de compactação nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno.

Pela análise do gráfico pode concluir-se que, com a aplicação de uma força de compactação muito baixa (2000 N), resultam comprimidos que libertam o fármaco muito mais rapidamente do que a mesma formulação comprimida com uma força superior. Esta força de compactação mostra-se insuficiente para originar uma estrutura compacta e coesa. A porosidade das matrizes pode ser reduzida com o aumento da força de compactação, resultando numa estrutura muito mais compacta e resistente à

penetração do solvente e à conseqüente liberação do fármaco. Desta forma, compreende-se que à medida que se elevou a força de compactação de 2000 para 8000 N obteve-se comprimidos mais resistentes e menos porosos, acarretando esta diminuição de espaço vazios um maior período de desagregação dos sistemas matriciais.

Na Figura 3-24 também é possível observar que, após se exercer uma força de compactação suficiente para formar uma estrutura que apresente uma porosidade pequena, não se verificam diferenças nos perfis de liberação/dissolução, já que estes são sobreponíveis. Os valores do factor de semelhança (f_2) (Equação 13, Capítulo 1.2.5.) correspondentes à comparação dos perfis de liberação/dissolução das formulações preparadas com 8000, 12000 e 20000 N estão representados na Tabela 3-XVI. Estes valores são todos superiores a 75, pelo que se pode concluir que os perfis comparados são semelhantes.

Tabela 3-XVI - Factores de semelhança (f_2) dos perfis de liberação/dissolução obtidos a partir de comprimidos matriciais de HPMC K100M preparados com diferentes forças de compactação.

Força de compactação (N)	f_2
8000 * 12000	82
8000 * 20000	79
12000 * 20000	80

Com o intuito de comparar os perfis de liberação/dissolução dos comprimidos preparados nas duas máquinas de comprimir (máquina de comprimir alternativa e prensa mecânica) consideraram-se os perfis obtidos no estudo da influência da proporção de HPMC K100M (Figura 3-25).

A análise dos perfis representados na Figura 3-25 permite verificar que as curvas são praticamente sobreponíveis. Esta semelhança é confirmada pelo factor de semelhança (f_2) entre os perfis de liberação/dissolução obtidos nos comprimidos preparados na máquina alternativa e nos comprimidos preparados na prensa mecânica pela aplicação de forças de compactação de 8000, 12000 e 20000 N. Esse factor assume valores de 67, 74 e 67, respectivamente.

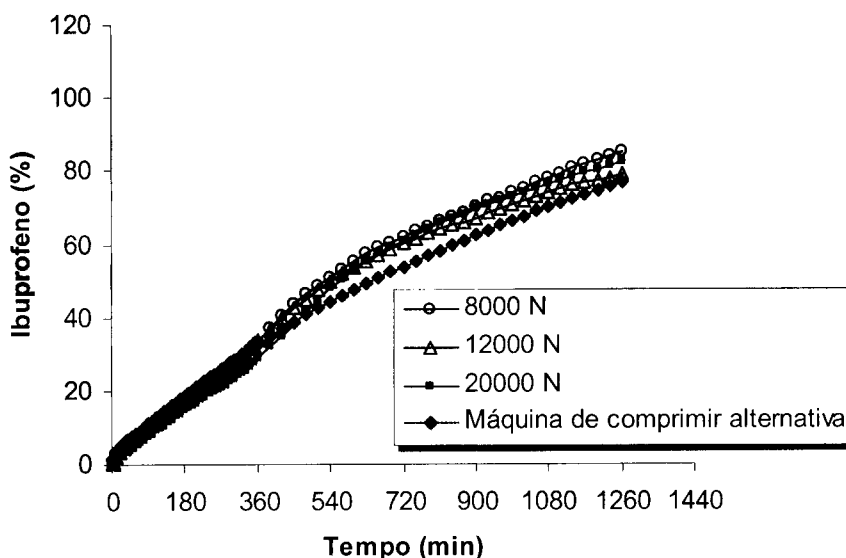


Figura 3-25 - Perfis de liberação/dissolução dos comprimidos preparados na máquina de comprimir alternativa *versus* comprimidos preparados na prensa mecânica com aplicação de diferentes forças de compactação (8000, 12000 e 20000 N).

Parâmetros e modelos matemáticos de liberação

Calcularam-se os mesmos parâmetros de liberação descritos anteriormente: $t_{50\%}$ (expressos em minutos); ED_{t120} e a ED_{t480} (expressa em porcentagem), para as matrizes de HPMC formuladas com diferentes forças de compactação (Figura 3-26).

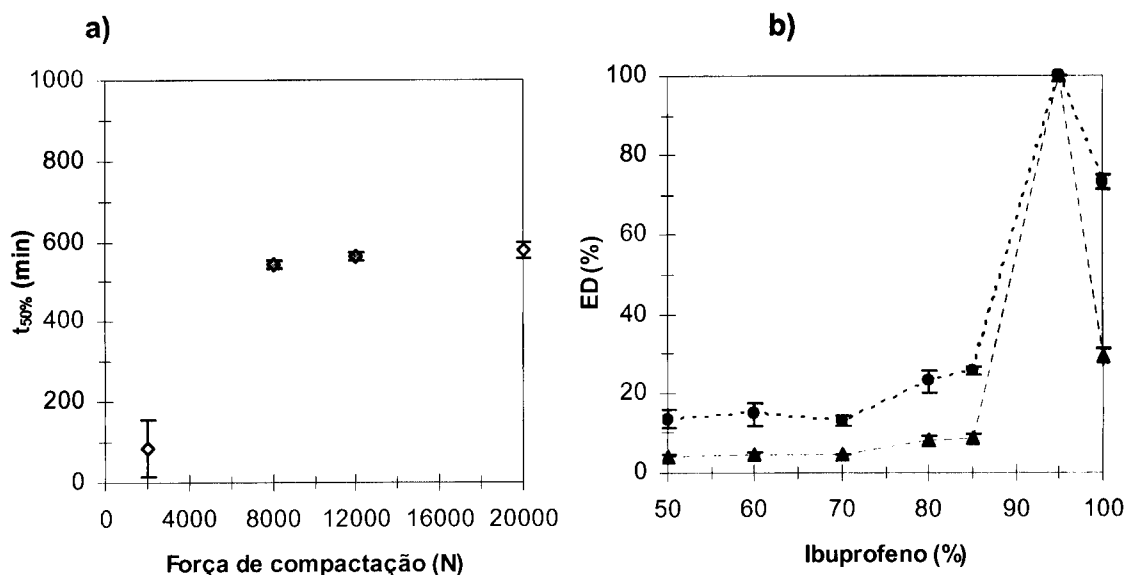


Figura 3-26 - Parâmetros de liberação dos comprimidos matriciais de HPMC preparados com diferentes forças de compactação (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$ (\diamond); b) ED_{t120} (\blacktriangle) e ED_{t480} (\bullet).

Pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $p < 0,0001$), verificaram-se diferenças significativas entre os parâmetros de libertação calculados. Os parâmetros $t_{50\%}$, ED_{t120} e ED_{t480} permitiram agrupar os comprimidos preparados com forças de compactação igual ou superior a 8000 N em subgrupos homogêneos após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey. Como os sistemas matriciais que constituem cada subgrupo homogêneo são idênticos para os três parâmetros considerados, apenas estão representados os resultados obtidos para o $t_{50\%}$ (Tabela 3-XVII).

Os resultados obtidos no ajuste dos perfis de libertação/dissolução aos modelos matemáticos descritos anteriormente estão representados na Tabela 3-XVIII.

Os coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas estão representados na Figura 3-27.

Pela análise da Tabela 3-XVIII e da Figura 3-27 verifica-se que nos comprimidos de HPMC preparados com forças de compactação de 8000, 12000 e 20000 N, os modelos que permitem um melhor ajuste das curvas de dissolução/libertação são o de Korsmeyer-Peppas e o de ordem zero, apresentando os coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9954$, $0,9950$, respectivamente). Posteriormente, surge o modelo de Weibull com valores de $R^2 \geq 0,9871$. Para estes sistemas, os valores de n estão compreendidos entre 1,01 e 1,15. Os resultados obtidos para estas matrizes sugerem que o relaxamento das cadeias poliméricas e a erosão da matriz foram os elementos controladores da libertação.

Tabela 3-XVII - Subconjuntos homogêneos das médias do $t_{50\%}$ (min) após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
		1	2
2000	3	86,91	
8000	3		541,75
12000	3		562,62
20000	3		578,08
p		1,0000	0,6421

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Tabela 3-XVIII - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos comprimidos matriciais de HPMC K100M preparados com diferentes forças de compactação.

Força de compactação (N)		2000	8000	12000	20000
Ordem zero	m_0	30,6922	1,2890	1,4417	-0,2406
	K_0	0,2070	0,0892	0,0863	0,0854
	R^2	0,6904	0,9954	0,9950	0,9931
Higuchi	m_0	20,7897	-9,9987	-12,4596	-11,8146
	K_H	3,2075	2,3332	2,4601	2,2840
	R^2	0,8334	0,9240	0,9414	0,9106
Korsmeyer-Peppas	m_0	-81,4704	1,9993	1,5489	1,6103
	K_K	96,0200	0,0622	0,0870	0,0326
	n	0,09	1,06	1,01	1,15
	R^2	0,9369	0,9961	0,9954	0,9969
Weibull	a	0,6550	0,0509	0,0515	0,0326
	b	0,3035	1,1803	1,1637	1,3009
	R^2	0,9081	0,9871	0,9907	0,9883

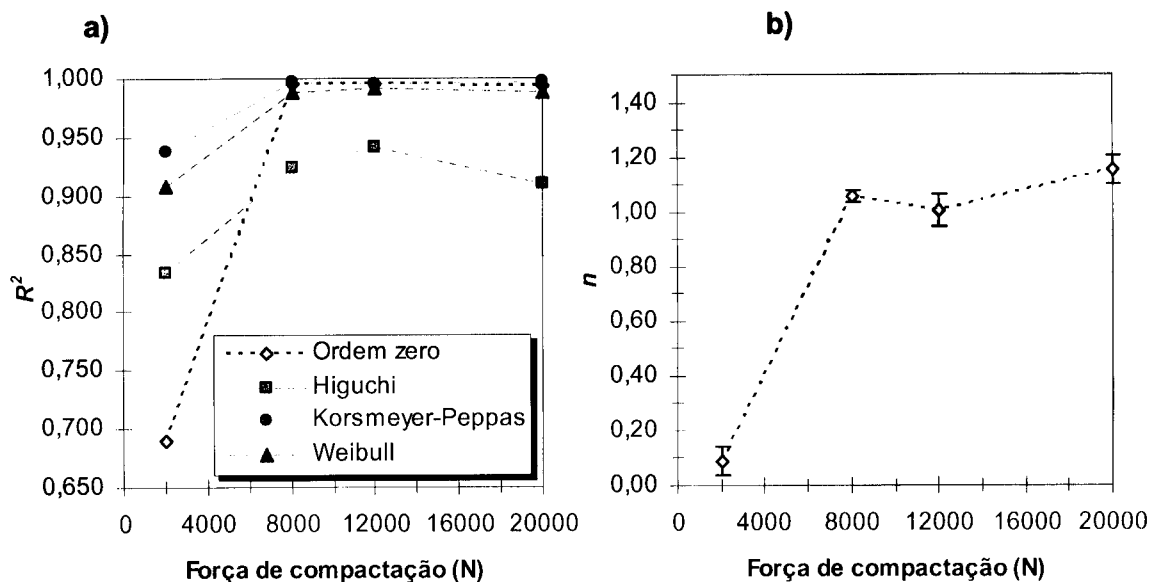


Figura 3-27 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo de Korsmeyer-Peppas) versus força de compactação.

A Tabela 3-XIX e a Tabela 3-XX apresentam os subconjuntos homogêneos obtidos para o expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas e a velocidade de dissolução aparente de ordem zero (K_0) após à aplicação da análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$, $p < 0,05$) e posterior teste H.S.D. de Tukey.

Tabela 3-XIX - Subconjuntos homogêneos das médias do expoente n (modelo de Korsmeyer-Peppas) após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$		
		1	2	3
2000	3	0,09		
12000	3		1,01	
8000	3		1,06	1,06
20000	3			1,15
p		1,0000	0,5796	0,1496

α - Nível de significância

p - Probabilidade

O teste H.S.D. de Tukey identifica dois subgrupos homogêneos diferentes nos comprimidos preparados com forças de compactação igual ou superior a 8000 N para o expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas (Tabela 3-XIX). No entanto, atendendo à interpretação do mecanismo de libertação através deste parâmetro, as diferenças estatísticas entre os valores de n não parecem ser relevantes, permitindo tirar a mesma conclusão quanto ao processo que controla a libertação.

Tabela 3-XX - Subconjuntos homogêneos das médias da velocidade de dissolução aparente de ordem zero, K_0 , após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
		1	2
20000	3	0,0851	
12000	3	0,0863	
8000	3	0,0892	
2000	3		0,2070
p		0,9992	1,0000

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Pela velocidade de dissolução aparente de ordem zero verifica-se que não existem diferenças significativas nos perfis de libertação/dissolução para as formulações preparadas com uma força de compactação igual ou superior a 8000 N (Tabela 3-XX), confirmando os resultados obtidos anteriormente com o cálculo do factor de semelhança (f_2), do $t_{50\%}$ e da ED ao fim de 120 e 480 minutos.

Os resultados obtidos no estudo da influência da força de compactação permitem concluir que, com uma força de compactação baixa (2000 N), provavelmente o número de ligações entre as partículas durante a compressão é reduzido. Assim, a estrutura matricial resultante é pouco compacta e coesa, desagregando-se mais facilmente quando em contacto com o líquido de dissolução.

3.1.3. Conclusões

Em meio aquoso as matrizes hidrófilas podem ser considerados como sistemas dinâmicos, ou seja, sofrem mudanças estruturais que envolvem a hidratação/intumescimento do polímero, com formação de uma camada de gel capaz de modular a cinética de libertação e, eventualmente, a dissolução do fármaco.

Neste trabalho, os comprimidos foram preparados por compressão directa da mistura do ibuprofeno com HPMC K100M (polímero hidrófilo) em diferentes proporções. Este estudo teve como objectivo encontrar a concentração mais baixa de HPMC capaz de modular a cinética de libertação do ibuprofeno e caracterizar os perfis de libertação utilizando diferentes proporções de fármaco/polímero.

A análise dos parâmetros físicos e do ensaio de libertação/dissolução resultante dos comprimidos das diversas formulações permitiu caracterizá-los quanto à resistência e aos mecanismos de libertação do fármaco. Os estudos realizados demonstraram que a resistência e a libertação *in vitro* do ibuprofeno a partir de comprimidos de HPMC depende de factores como a razão fármaco/polímero hidrófilo e a força de compactação aplicada.

Na avaliação do efeito da razão fármaco/HPMC, a presença de 15% de polímero foi identificado como a concentração crítica para obter um prolongamento do perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno. Para concentrações inferiores, a quantidade de HPMC presente não é suficiente para formar um aglomerado contínuo de partículas que, após hidratação, é responsável por aprisionar as partículas de fármaco. Nestas circunstâncias, os comprimidos apresentaram-se pouco resistentes por falta da sua estrutura base e com uma libertação rápida da substância activa. Para concentrações iguais ou superiores a 15% de polímero, os sistemas matriciais apresentaram-se mais resistentes e a libertação do fármaco foi incompleta durante o período de ensaio considerado. A maior resistência deve-se ao aumento do número das partículas do componente formador da matriz (i.e., HPMC) e do conseqüente aumento das ligações entre elas, resultando uma maior resistência. Relativamente à libertação/dissolução do fármaco, a forma como as partículas de HPMC se distribuem no sistema matricial permite-lhes, após intumescimento, formar uma camada de gel que aprisiona o

fármaco, impedindo a sua libertação rápida. Os comprimidos com uma concentração de 15 e 20% de polímero hidrófilo não apresentaram diferenças significativas nos perfis de libertação/dissolução nem na espessura da camada de gel após 6 horas de hidratação. Sendo a camada de gel um dos factores que condiciona os mecanismos cinéticos envolvidos na libertação do fármaco nas matrizes de HPMC, justifica-se que estas matrizes apresentem velocidades de libertação do ibuprofeno semelhantes no tempo considerado. Uma conclusão semelhante pode ser referenciada para as matrizes preparadas com uma concentração igual ou superior a 30%, no entanto estas matrizes apresentaram uma cedência do fármaco menor do que as matrizes contendo 15 e 20% de HPMC.

No caso da força de compactação verificou-se que existem diferenças entre os perfis de libertação/dissolução para os comprimidos preparados com baixas forças de compactação (2000 N) quando comparados com os preparados com forças de compressão mais elevadas (8000 N). A partir de uma determinada força de compactação (neste caso, 8000 N) não se verificaram diferenças entre os perfis para forças de compactação superiores (12000 e 20000 N). Este estudo vem confirmar os resultados obtidos num estudo recente (Levina e Rajabi-Siahboomi, 2004), no qual se demonstrou que a força de compactação pode influenciar o perfil de libertação, principalmente, quando se comparam comprimidos preparados com forças de compactação de 4000 e 14000 N. Estes dados podem ser justificados pelas diferenças entre a porosidade dos sistemas obtidos e, conseqüentemente, pelo facto de a força de compactação exercida ser ou não suficiente para formar uma estrutura compacta e coesa. Também não foram identificadas diferenças entre os perfis de libertação/dissolução obtidos com os comprimidos preparados na máquina de comprimir alternativa e dos comprimidos obtidos na prensa mecânica quando se aplicou uma força de compactação igual ou superior a 8000 N.

A aplicação dos modelos de libertação aos perfis de libertação/dissolução permitiu concluir que o factor responsável por controlar a libertação do ibuprofeno a partir das matrizes de HPMC foi o relaxamento das cadeias poliméricas, induzido pela penetração do líquido de dissolução.

Durante o ensaio de intumescimento verificou-se que as dimensões das matrizes de HPMC sofreram uma modificação, durante um período de 6 horas, à medida que ocorre o processo de gelificação. A modificação das dimensões dos comprimidos foi também influenciada pela proporção ibuprofeno/HPMC K100M presente. Não se verificou influência da velocidade de agitação da pá na espessura da camada gelificada nas primeiras duas horas de ensaio.

Formulação de comprimidos de liberação modificada com etilcelulose

3.1.4. Introdução

Uma das estratégias galénicas utilizadas para prolongar a acção terapêutica dos fármacos administrados por via oral é a simples compressão destes com um pó inerte, insolúvel nos sucos digestivos. Tal como já foi referido anteriormente, as matrizes inertes são sistemas porosos nos quais a superfície aparente (interface sólido/meio de dissolução) não sofre variação no decurso do processo de libertação do fármaco. O cloreto e o acetato de polivinilo, o polietileno, os co-polímeros acrílicos e a etilcelulose são alguns exemplos deste tipo de polímeros.

A etilcelulose é uma celulose parcialmente O-etilada classificada quimicamente como um alquiléter da celulose. Contém 44 a 51% de grupos etoxi (-OC₂H₅), calculados em relação à substância seca. A etilcelulose apresenta-se sob a forma de pó ou granulado branco, inodoro ou praticamente inodoro, sendo praticamente insolúvel em água (independentemente do pH), glicerina ou propilenoglicol. Por outro lado, este polímero dissolve-se em diversos solventes orgânicos, como ésteres, cetonas e solventes clorados. As suas soluções podem apresentar-se ligeiramente opalescentes (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2003). Trata-se de um polímero formado por unidades de β-glucose anidra ligadas em cadeia por ligações acetal. A estrutura química deste composto está representada na Figura 3-28.

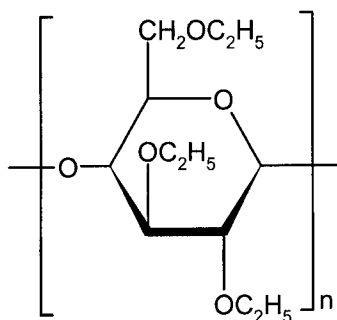


Figura 3-28 - Estrutura química da etilcelulose. O valor de n pode variar, o que proporciona uma ampla gama de pesos moleculares.

A etilcelulose é um polímero inerte com uma aplicação bastante diversificada na área farmacêutica. Este composto tem sido empregue como agente de revestimento

tanto em comprimidos como em grânulos (Donbrow e Friedman, 1974; Sarisuta e Sirithunyalug, 1988), como aglutinante em comprimidos (Chowhan, 1980), na preparação de microcápsulas e microesferas (Jalsenjak *et al.*, 1976; Bodmeier e Chen, 1989; Dubernet *et al.*, 1991) e como material formador de película ou de matrizes para formas farmacêuticas de libertação modificada (Shaikh *et al.*, 1987; Upadrashta *et al.*, 1993; Katikaneni *et al.*, 1995 a; Pather *et al.*, 1998; Neau *et al.*, 1999; Barra *et al.*, 2000; Shlieout *et al.*, 2002; Sadeghi *et al.*, 2003).

É notório um interesse crescente na utilização da etilcelulose na modificação da libertação de fármacos, o qual se justifica pelas vantagens inerentes deste composto, nomeadamente as boas características enquanto material formador de película, a óptima estabilidade físico-química e a baixa toxicidade (Rao e Murthy, 2002).

A etilcelulose é preparada por tratamento da celulose com uma solução alcalina. Utilizam-se soluções de concentração igual ou superior a 50% (m/m) de hidróxido de sódio para preparar a celulose alcalina. Posteriormente, ocorre uma etilação da celulose alcalina por interacção com o cloreto de etilo (Kumar e Banker, 1993; Rekhi e Jambhekar, 1995, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2003). Esta reacção está representada na Figura 3-29. O cloreto de sódio resultante da reacção é extraído por lavagem com água.

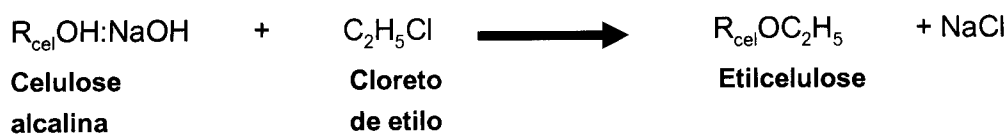


Figura 3-29 - Formação da etilcelulose. O substituinte R_{cel} representa o radical celulose.

A variação do grau de eterificação resultante tem sido apontada como o principal responsável pelas diferentes características físico-químicas deste polímero (Rekhi e Jambhekar, 1995).

A etilcelulose é um produto produzido e comercializado de acordo com o grau de viscosidade pretendido. A viscosidade deste polímero em solução aumenta com o aumento da cadeia do polímero, do peso molecular e da concentração.

A etilcelulose fornecida por The Dow Chemical Company apresenta a forma de pó ou granulado e é comercializada com o nome de Ethocel[®]. A empresa Hercules também fabrica etilcelulose. No entanto, este composto pode ser comercializado sob a forma de dispersão coloidal aquosa com a designação de Aquacoat[®], Aqualon[®] e

Surelease[®], sendo utilizada para processos tecnológicos de granulação ou revestimento (Khan e Zhu, 1998).

Um dos aspectos mais atractivos deste polímero resulta da sua utilização como agente modulador da libertação de fármacos recorrendo a um processo de compressão directa (Upadrashta *et al.*, 1993; Pollock e Sheskey, 1996; Pather *et al.*, 1998). Assim, a etilcelulose apresenta características de excipiente directamente compressível e funciona simultaneamente como agente retardante da libertação. As variedades de etilcelulose que apresentam menor viscosidade são mais compressíveis que as de maior viscosidade (Shlieout e Zessin, 1996). Estes autores também demonstraram que os comprimidos preparados com etilcelulose de menor viscosidade são menos porosos, originando taxas de libertação mais lentas que os comprimidos mais porosos.

Na formulação de sistemas matriciais de etilcelulose existem vários factores descritos na literatura que são susceptíveis de influenciarem os perfis de libertação/dissolução do fármaco. De um modo semelhante ao realizado para as matrizes de HPMC, encontram-se descritos na Tabela 3-XXI os efeitos de alguns factores tecnológicos na taxa de libertação dos fármacos a partir de sistemas matriciais de etilcelulose.

No caso dos comprimidos, a porosidade é um factor muito importante uma vez que a primeira etapa da libertação do fármaco consiste precisamente na penetração do líquido de dissolução no sistema poroso do comprimido. Como consequência, todos os factores tecnológicos susceptíveis de influenciar a porosidade dos comprimidos podem afectar a taxa de libertação a partir deste tipo de matrizes.

Com o aumento do peso médio molecular das cadeias poliméricas resulta um aumento do emaranhamento das macromoléculas. Assim, a mobilidade das cadeias poliméricas diminui com conseqüente redução do volume livre disponível para a difusão do fármaco. Nestas circunstâncias, a probabilidade das moléculas de fármaco passarem de um poro para outro na estrutura porosa diminui, conduzindo a uma redução da taxa de massa transferida (Siepmann *et al.*, 1999).

Um aumento da concentração de fármaco na formulação resultará num aumento da libertação deste componente devido ao aumento da porosidade da matriz e/ou a uma possível alteração na tortuosidade dos canais de difusão (Agrawal *et al.*, 2003).

Um dos parâmetros tecnológicos mais estudados na taxa de libertação de fármacos a partir deste tipo de matrizes é o tamanho das partículas do polímero. A taxa de libertação do ibuprofeno pode ser alterada utilizando fracções de etilcelulose com diferentes diâmetros de partículas (Geraghty e Healy, 1998). Estes autores demonstraram que a libertação do ibuprofeno a partir de comprimidos contendo partículas de etilcelulose de tamanho menor era inferior à dos comprimidos formulados

com partículas do mesmo polímero, mas com maior diâmetro. A utilização de fracções de etilcelulose de menor granulometria implica um aumento do número teórico de pontos de contacto no pó, originando matrizes menos porosas e mais compactas. Deste modo, um aumento do tamanho das partículas conduzirá a um incremento na taxa de libertação do fármaco. A penetração do líquido de dissolução na matriz torna-se mais fácil nestas condições (maior porosidade e menor resistência), explicando assim o aumento que se verifica na taxa de libertação do fármaco com a utilização de partículas de polímero de maior granulometria. Deste modo, a porosidade influencia a taxa de libertação.

Tabela 3-XXI - Influência de alguns factores tecnológicos na taxa de libertação de fármacos em matrizes de etilcelulose.

Factor tecnológico	Efeito na taxa de libertação	Referências bibliográficas
Grau de viscosidade da etilcelulose	Com o aumento do grau de viscosidade do polímero, a taxa de libertação do fármaco diminui	Foster e Parrott, 1990 a); Katikaneni <i>et al.</i> , 1995 a); Shlieout e Zessin, 1996 ; Chattaraj e Das, 1996 ; Siepmann <i>et al.</i> , 1999.
Razão etilcelulose/fármaco	Com o aumento da concentração do polímero, a taxa de libertação do fármaco diminui.	Katikaneni <i>et al.</i> , 1995 a); Pather <i>et al.</i> , 1998; Rao e Murthy, 2002 ; Agrawal <i>et al.</i> , 2003.
Tamanho das partículas de etilcelulose	Um aumento no tamanho das partículas do pó de etilcelulose conduz a um aumento na taxa de libertação do fármaco.	Katikaneni <i>et al.</i> , 1995 a); Geraghty e Healy, 1998; Barra <i>et al.</i> , 2000; Shlieout <i>et al.</i> , 2002.
Força de compactação	Com o aumento da força de compactação, dentro de determinados limites, diminui a taxa de libertação do fármaco.	Foster, Parrott, 1990 b); Katikaneni <i>et al.</i> , 1995 a) ;. Agrawal <i>et al.</i> , 2003.
Solubilidade do fármaco	Fármacos mais solúveis apresentam taxas de libertação superiores.	Neau <i>et al.</i> , 1999 ; Agrawal <i>et al.</i> , 2003 .

Outro factor tecnológico a considerar é a força de compactação aplicada aquando da preparação dos sistemas matriciais. Uma diminuição da taxa de libertação ocorre provavelmente devido à diminuição na porosidade e simultaneamente na tortuosidade da estrutura matricial, permitindo a formação de uma matriz contínua para forças de compactação mais elevadas (Foster e Parrott, 1990 b; Agrawal *et al.*, 2003). Alguns autores referem a existência aparente de um limite para a resistência do comprimido que pode ser obtido por um incremento na força de compactação quando

se utiliza partículas de etilcelulose com um determinado grau de viscosidade (Katikaneni *et al.*, 1995 b; Polock e Skeskey, 1996).

Agrawal *et al.* (2003) demonstraram que o aumento da taxa de libertação dos fármacos estudados não é directamente proporcional à solubilidade para compostos que apresentem valores elevados deste parâmetro. Mesmo assim, um aumento da taxa de libertação com o aumento da solubilidade da substância activa confirma que esta característica físico-química é um factor importante que influencia a cedência dos fármacos a partir de matrizes inertes.

Tem sido demonstrado que a libertação de fármacos hidrossolúveis, como o cloridrato de pseudoefedrina (Katikaneni *et al.*, 1995 a), a partir de matrizes de etilcelulose ocorre segundo um mecanismo de difusão. Os dados obtidos nos estudos de libertação/dissolução podem ser descritos pelo modelo de Higuchi. Por outro lado, no caso de fármacos pouco solúveis, como a indometacina, a libertação a partir deste tipo de matrizes resulta de dois mecanismos: difusão e erosão (Upadrashta *et al.*, 1993).

A etilcelulose tem uma tendência natural para sofrer um processo de erosão na presença de água devido à separação das partículas que se encontram à superfície da matriz. No entanto, este processo de erosão ocorre muito lentamente e um dos problemas deste tipo de matrizes é precisamente a redução da taxa de libertação final. Para tentar ultrapassar esta dificuldade podem ser adicionadas à formulação substâncias promotoras do processo de erosão, como por exemplo pequenas quantidades de dióxido de silicone (Pather *et al.*, 1998). As partículas deste composto intumescem, quando em contacto com o líquido aquoso, provocando o desprendimento das partículas mais externas do comprimido.

Nos últimos anos, algumas publicações têm apresentado a aplicação dos conceitos da teoria da percolação para explicar a cedência de fármacos a partir de matrizes de etilcelulose (Bonny e Leuenberger, 1991, 1993; Leuenberger *et al.*, 1995; Boza *et al.*, 2004). O conhecimento dos limiares de percolação é de extrema importância para otimizar o desenho de formas farmacêuticas. Por exemplo, as matrizes inertes devem ser formuladas acima do limiar de percolação inferior (para obter uma libertação modificada e evitar a desintegração) e abaixo do limiar de percolação superior (para permitir a libertação completa do fármaco) (Espina-Márquez e Caraballo, 2004). Além disso, no sentido de preparar formulações robustas devem ser evitadas quantidades próximas dos limiares de percolação, visto que uma pequena alteração das concentrações de um dos componentes pode causar uma elevada variabilidade nas propriedades das formulações (Leuenberger, 1999).

3.1.5. Parte experimental

Nos estudos de formulação de comprimidos de libertação modificada de ibuprofeno com etilcelulose foram preparadas várias misturas binárias destes compostos.

3.1.5.1. Material

Matérias-primas

- Ibuprofeno (lote nº TBU 0307598, Medinfar, Portugal)
- Etilcelulose (lote nº 404172/1, Fluka, Suíça)

Aparelhagem

Para além do equipamento descrito anteriormente no subcapítulo 3.1.2.1., utilizaram-se ainda:

- Moinho eléctrico de laboratório (IKA, modelo A 10, Alemanha)
- Microscópio óptico (Nikon, modelo Alphaphot YS, Japão)

3.1.5.2. Métodos e resultados

3.2.2.2.1. Características físicas e mecânicas do excipiente

Distribuição granulométrica

A determinação da distribuição granulométrica das partículas de etilcelulose foi efectuada no aparelho automático de tamisação a seco, utilizando uma amostra de 50 g, segundo o procedimento experimental descrito anteriormente para as partículas de ibuprofeno (2.2.1.2.1.).

A Figura 3-30 representa os resultados obtidos, por tamisação a seco, para a distribuição granulométrica das partículas de etilcelulose. Como se pode analisar, cerca de 65% das partículas deste composto apresentaram uma tenuidade compreendida entre 250 e 355 μm , após 30 minutos de vibração.

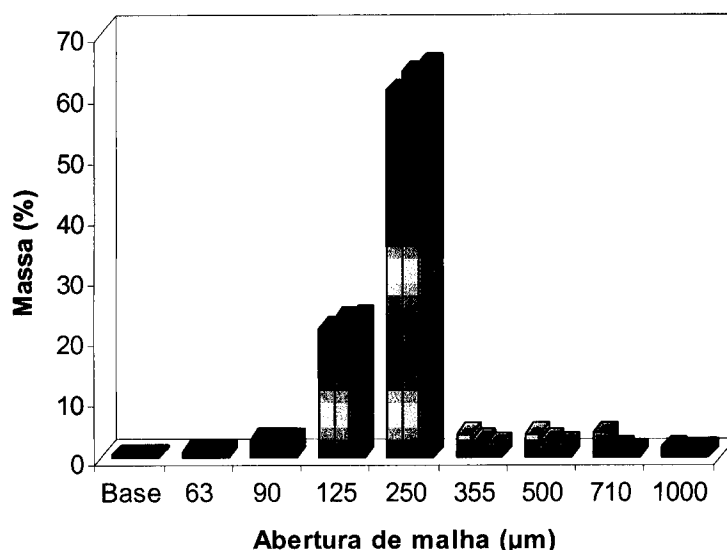


Figura 3-30 - Distribuição granulométrica das partículas de etilcelulose em pó por tamisação a seco: 10 min (■), 20 min (■) e 30 min (■).

Determinação da humidade

A determinação do teor de humidade do pó de etilcelulose foi efectuada numa balança própria para este efeito, utilizando o mesmo método descrito anteriormente para o pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.).

O pó de etilcelulose apresentou um teor de humidade de $1,39 \pm 0,07\%$ (média \pm desvio padrão de três determinações).

Determinação da densidade absoluta e do volume aparente

A determinação da densidade absoluta do pó de etilcelulose foi efectuada pelo método do picnómetro, segundo o procedimento experimental descrito anteriormente para a caracterização do pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.). O volume aparente das partículas de etilcelulose foi medido numa proveta de compactação adaptável ao aparelho Electrolab ETD - 1020 Tap Density Tester *USP*.

Na Tabela 3-XXII estão indicados os valores da densidade absoluta, da massa volúmica aparente antes e após compactação, do Índice de Compressibilidade e da Razão de Hausner do pó de etilcelulose. A análise dos resultados permite verificar que as partículas de etilcelulose apresentaram valores de Índice de Compressibilidade e Razão de Hausner de 18% e 1,22, respectivamente. De acordo com os valores de referência apresentados no capítulo da caracterização do fármaco (Tabela 2-IV), o pó de etilcelulose apresentou índices que permitem antever razoáveis características de compressibilidade.

Tabela 3-XXII - Densidade absoluta ($Dens_{abs}$), massa volúmica aparente (MV_{ap}), Índice de Compressibilidade (IC) e Razão de Hausner (RH) do pó de etilcelulose.

Den_{abs} (g/cm ³)	MV_{ap0} (g/cm ³)	MV_{ap10} (g/cm ³)	MV_{ap500} (g/cm ³)	MV_{ap1250} (g/cm ³)	IC (%)	RH
1,151	0,412	0,446	0,493	0,502	18	1,22

3.2.2.2. Misturas binárias: ibuprofeno/etilcelulose

Neste trabalho prepararam-se várias formulações de misturas binárias ibuprofeno/etilcelulose variando a concentração de cada um dos componentes (m/m) - 100/0, 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 60/40 e 50/50. Para tal, efectuou-se a pesagem individual de cada uma das matérias-primas numa balança analítica. Em seguida, com o auxílio do almofariz de vidro procedeu-se à mistura, recorrendo à técnica da diluição geométrica, durante cerca de 10 minutos.

Para a preparação das misturas binárias, o pó de ibuprofeno foi utilizado tal como foi adquirido ao fornecedor. Para estudar a influência da razão ibuprofeno/agente modulador da libertação, a fracção de etilcelulose seleccionada foi a compreendida entre 355 - 250 μ m. O critério utilizado baseou-se na fracção que apresentava uma maior quantidade (massa).

3.2.2.3. Características mecânicas das misturas binárias

Determinação das características de compressibilidade

a) Determinação da densidade absoluta e volume aparente

As diferentes misturas binárias de ibuprofeno/etilcelulose foram analisadas em relação à sua densidade absoluta e aos volumes aparentes antes e após compactação. Para tal, utilizou-se os mesmos procedimentos experimentais anteriormente descritos na análise do pó de ibuprofeno (2.2.1.2.1.): a densidade absoluta foi determinada pelo método do picnómetro e a avaliação do volume aparente das misturas binárias efectuou-se numa proveta de compactação recorrendo ao aparelho Electrolab ETD - 1020 Tap Density Tester *USP*.

Através do cálculo das densidades antes e após compactação é possível caracterizar a mistura quanto à capacidade de empacotamento das partículas e determinar as propriedades de escoamento da mesma.

Os parâmetros calculados para avaliar as características de compressibilidade das misturas binárias estão representados na Tabela 3-XXIII, na Figura 3-31 e na Figura 3-32, correspondendo à média de três determinações.

Tabela 3-XXIII - Densidade absoluta (Den_{abs}), massa volúmica aparente (MV_{ap}), Índice de Compressibilidade (IC) e Razão de Hausner (RH) das misturas binárias dos pós (ibuprofeno e etilcelulose).

IBF/EC (%)	Den_{abs} (g/cm ³)	MV_{ap0} (g/cm ³)	MV_{ap10} (g/cm ³)	MV_{ap500} (g/cm ³)	MV_{ap1250} (g/cm ³)	IC (%)	RH
100/0	1,117	0,482	0,504	0,582	0,589	19	1,15
95/5	1,131	0,569	0,625	0,752	0,753	25	1,32
90/10	1,132	0,550	0,587	0,727	0,736	26	1,34
85/15	1,133	0,545	0,581	0,699	0,710	23	1,30
80/20	1,133	0,529	0,558	0,650	0,657	21	1,24
70/30	1,137	0,514	0,561	0,644	0,651	21	1,27
60/40	1,137	0,491	0,554	0,627	0,640	23	1,30
50/50	1,138	0,465	0,529	0,590	0,604	23	1,30

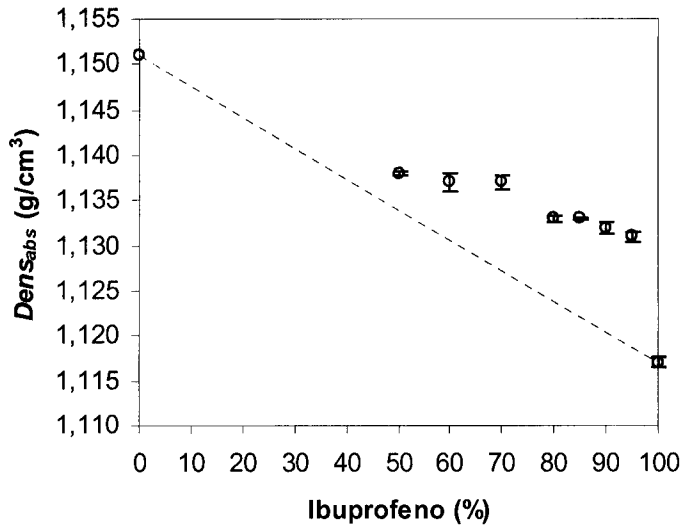


Figura 3-31 - Densidade absoluta das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão).

Pela análise da Figura 3-31 verifica-se que a presença de partículas de etilcelulose na mistura originou valores superiores de densidades absolutas, visto as partículas deste composto serem mais densas que as partículas de ibuprofeno.

Através do gráfico identifica-se uma região de concentração de ibuprofeno, entre os 80 e os 70%, onde se verificou uma alteração das densidades das misturas binárias, a qual permite distinguir dois grupos. Uma possível explicação para este comportamento (visivelmente afastado dos valores teóricos) é a utilização de ténuidades tão diferentes dos dois componentes nas misturas binárias. Devido ao menor diâmetro das partículas de ibuprofeno, a presença de etilcelulose de maior granulometria permite o encaixe das partículas de fármaco nos espaços existentes

entre as partículas do excipiente, resultando num melhor empacotamento com valores de densidades absolutas superiores aos valores teóricos. Para uma concentração igual ou superior a 80% de ibuprofeno, as partículas deste composto existem em quantidade suficiente para preencher os lugares entre as partículas de etilcelulose. À medida que a concentração de fármaco diminui, mais lugares da mistura estão ocupados pela etilcelulose, resultando em valores de densidades cada vez mais próximos dos valores teóricos. Assim, nas misturas contendo 70% ou menos de ibuprofeno, a quantidade de fármaco é cada vez menor e pode não ser o bastante para completar os espaços deixados pelas partículas de etilcelulose.

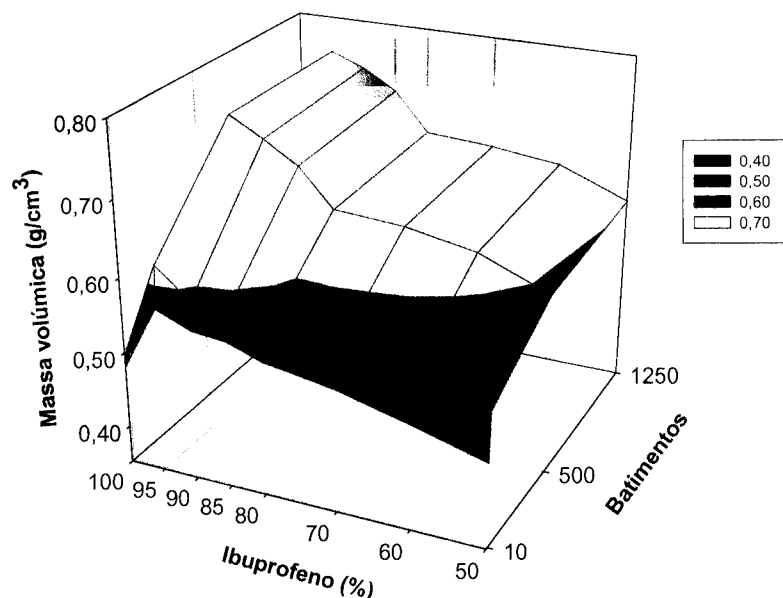


Figura 3-32 - Massas volúmicas antes (0 batimentos) e após compactação (10, 500 e 1250 batimentos) das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno.

Pela observação do gráfico da Figura 3-32 é perceptível, de uma maneira geral, uma diminuição dos valores das massas volúmicas aparentes das misturas a comprimir à medida que aumenta a concentração de etilcelulose. Uma possível explicação para isto pode ser o facto de as partículas de etilcelulose apresentarem um tamanho de partícula muito superior às partículas de ibuprofeno, conduzindo a um melhor empacotamento à medida que aumenta a concentração de etilcelulose.

A Figura 3-32 também mostra que a mistura contendo uma concentração igual a 95% de ibuprofeno apresentou os valores máximos das massas volúmicas aparentes. Na presença de partículas de etilcelulose de maior diâmetro ocorre uma distribuição das partículas de ibuprofeno nos espaços existentes entre as partículas do polímero. Assim, verifica-se que a presença de 5% de etilcelulose faz diminuir o volume ocupado pela mistura relativamente ao volume ocupado quando existe apenas pó de ibuprofeno.

Tal como já foi referido anteriormente, o aumento das massas volúmicas aparentes após compactação é consequência da diminuição dos espaços vazios existentes entre as partículas da mistura. Os batimentos proporcionam uma diminuição do volume ocupado pelo material, resultando um aumento na razão massa/volume e, consequentemente, um aumento das massas volúmicas após compactação.

A Figura 3-33 mostra a representação gráfica do Índice de Compressibilidade (*IC*). Os resultados obtidos demonstraram que as diferentes misturas binárias apresentaram valores de *IC* compreendidos entre 21 e 26%. Atendendo à classificação apresentada aquando da caracterização do fármaco (Tabela 2-IV), materiais cujo *IC* é inferior a 15% apresentam boas características de compressão, ao contrário dos produtos em que este índice é superior a 25%, algumas das misturas utilizadas são classificadas como apresentando más características de escoamento. Através do gráfico verifica-se que a presença de 5% de etilcelulose originou um aumento do valor de *IC* quando comparada com 100% de ibuprofeno. Este valor resulta do facto de a mistura dos dois componentes, nesta concentração, ocupar um menor volume, após 1250 batimentos. Tal como já foi referido anteriormente, à medida que diminui a concentração do fármaco na mistura, menor é a quantidade deste composto para ocupar os lugares vazios entre as partículas de etilcelulose. Logo, o volume ocupado por estas misturas é maior, após os 1250 batimentos, e os valores de *IC* diminuem.

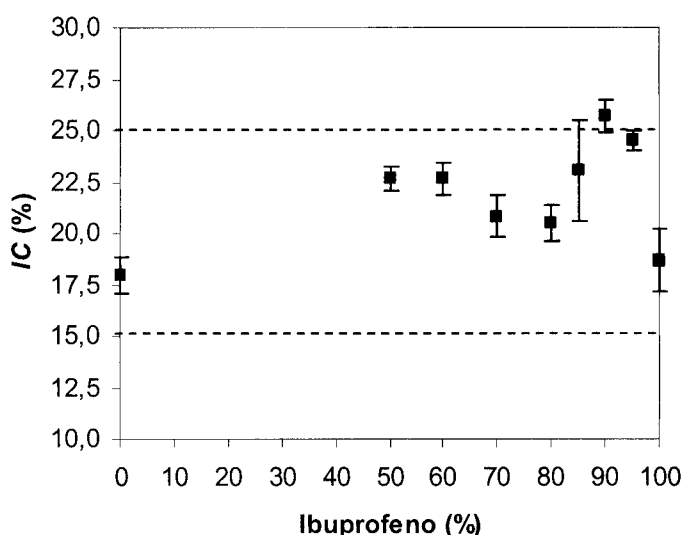


Figura 3-33 - Valores do Índice de Compressibilidade das misturas binárias *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão).

3.2.2.2.4. Preparação dos comprimidos matriciais

Estudo da influência da proporção de etilcelulose nas formulações

Para estudar a influência da razão fármaco/etilcelulose nas características de libertação/dissolução do fármaco, prepararam-se comprimidos matriciais a partir das misturas binárias anteriores.

Os comprimidos foram preparados de um modo idêntico ao procedimento experimental anteriormente descrito na preparação de comprimidos matriciais de HPMC K100M (3.1.2.2.4.).

Verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais

Os comprimidos matriciais foram avaliados em relação às seguintes propriedades físicas: relaxamento axial, uniformidade de massa, resistência à ruptura e friabilidade.

a) *Relaxamento axial*

Para avaliar o relaxamento axial que os comprimidos matriciais de etilcelulose sofreram (n = 50) procedeu-se de um modo idêntico ao descrito anteriormente para os comprimidos matriciais de HPMC (3.1.2.2.4.).

Na avaliação do diâmetro de cada uma das unidades produzidas verificou-se que este permaneceu constante (13 mm) ao longo da produção e do tempo em que esta medição foi efectuada. A medição da espessura ao longo do tempo permite analisar o relaxamento axial que os comprimidos matriciais das diversas formulações sofreram. Os resultados deste ensaio estão representados na Tabela 3-XXIV e na Figura 3-34.

Tabela 3-XXIV - Espessura axial média dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 µm).

IBF/EC (%)	Espessura axial média (mm) *		
	0 dia	1 dia	7 dias
100/0	3,39 ± 0,09	3,39 ± 0,09	3,38 ± 0,10
95/5	3,03 ± 0,01	3,04 ± 0,01	3,04 ± 0,01
90/10	3,05 ± 0,02	3,06 ± 0,02	3,07 ± 0,02
85/15	2,99 ± 0,07	3,01 ± 0,07	3,02 ± 0,07
80/20	2,92 ± 0,02	2,94 ± 0,02	2,96 ± 0,02
70/30	2,85 ± 0,01	2,87 ± 0,01	2,89 ± 0,01
60/40	2,91 ± 0,01	2,95 ± 0,01	2,97 ± 0,01
50/50	2,83 ± 0,03	2,88 ± 0,15	2,89 ± 0,02

* - média ± desvio padrão

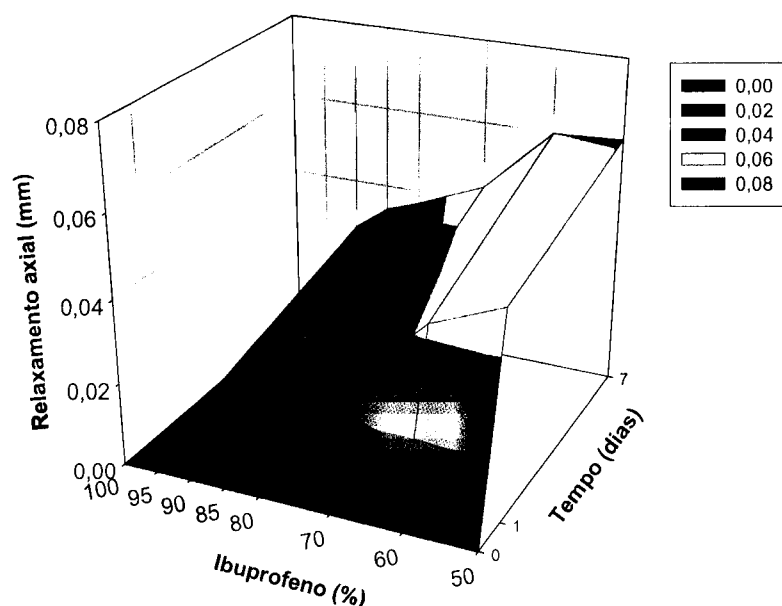


Figura 3-34 - Relaxamento axial médio dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Tal como já foi referido anteriormente, o comportamento elástico/plástico dos componentes da mistura binária pode ser avaliado com base no estudo do relaxamento axial dos comprimidos. Os valores obtidos para este parâmetro demonstraram que as formulações contendo maior percentagem de etilcelulose sofreram um maior relaxamento axial após compressão. Esse relaxamento axial ocorreu essencialmente durante as primeiras 24 horas após compressão. Perante estes resultados e pela análise da Figura 3-34 conclui-se que a etilcelulose apresentou um comportamento elástico superior ao do ibuprofeno e ao do HPMC K100M.

b) Uniformidade de massa

Para a avaliação da uniformidade de massa procedeu-se segundo a monografia da Ph. Eur. 5.0, anteriormente descrita para os comprimidos matriciais de HPMC (3.1.2.2.4.)

A análise dos resultados obtidos neste ensaio demonstrou que as massas dos comprimidos matriciais de etilcelulose se mantiveram dentro dos limites estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio para comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg). Por outro lado, todas as formulações contendo etilcelulose apresentaram coeficientes de variação inferiores a 3,3%.

c) Resistência à ruptura

Para avaliar a resistência à ruptura das matrizes de etilcelulose procedeu-se de acordo com o estabelecido na monografia da Ph. Eur. 5.0, ou seja, de modo idêntico ao descrito na determinação desta propriedade física nos comprimidos matriciais de HPMC (3.1.2.2.4.).

Com os valores obtidos para a resistência à ruptura calculou-se a resistência tênsil dos compactos (σ_x) aplicando a Equação 19 (3.1.2.2.4.). A variação da resistência tênsil em função da concentração de ibuprofeno presente nas diferentes formulações matriciais está representada na Figura 3-35. Cada resultado corresponde à média de 10 determinações.

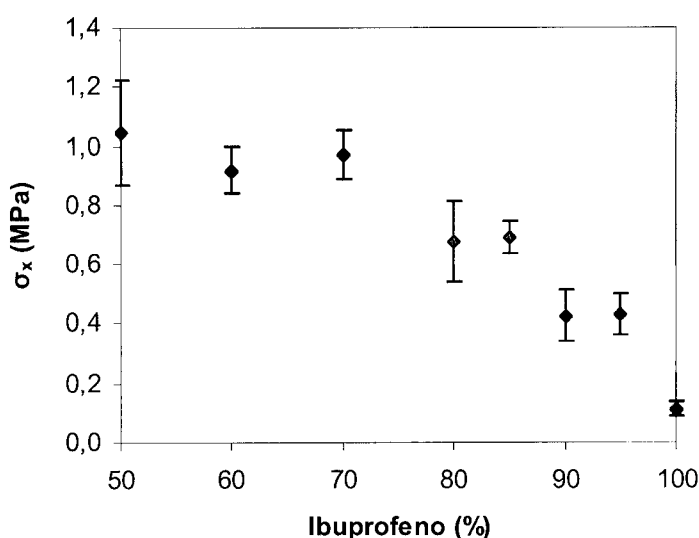


Figura 3-35 - Valores de resistência tênsil *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão) (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μ m).

Pela análise da Figura 3-35 verifica-se que, nas matrizes contendo menos de 30% de etilcelulose, a resistência tênsil tem tendência a diminuir à medida que aumenta a concentração de ibuprofeno na formulação. Tal como foi explicado anteriormente, as características inerentes das partículas (ex.: cargas electrostáticas que se estabelecem à superfície, estrutura, rugosidade da superfície e granulometria) promovem variações na resistência das ligações entre as partículas de cada componente da mistura binária (fármaco e agente matricial).

De um modo idêntico ao realizado com os comprimidos de HPMC, para se poder explicar as variações que ocorrem na resistência tênsil (Figura 3-35) interessa analisar o comprimido em relação ao componente formador da matriz, ou seja, à etilcelulose. Atendendo ao que foi referido na teoria da percolação (ponto 3.1.1.), pode assumir-se que à medida que a concentração de etilcelulose diminui, menos lugares do sistema

passam a estar ocupados por este composto. Esta redução de lugares ocupados implica uma diminuição no número de ligações entre as partículas do polímero, afectando de forma negativa a resistência final das matrizes. Um fenómeno idêntico foi observado na análise da resistência tênsil nos comprimidos matriciais de HPMC.

Comprimidos preparados sem etilcelulose apresentaram valores de resistência tênsil menores do que as matrizes contendo este polímero. Este facto permite concluir que o ibuprofeno origina ligações mais débeis que a etilcelulose, sendo este último o principal responsável pela resistência à ruptura.

Na presença de 15% de etilcelulose verifica-se uma alteração acentuada na resistência tênsil dos compactos. Esta alteração é provavelmente induzida por uma modificação na estrutura interna da matriz polimérica. Para concentrações de etilcelulose inferiores a 15%, as partículas deste componente existem em *clusters* isolados envolvidos por partículas do ibuprofeno. Desta forma, resultam comprimidos que fragmentam facilmente devido à falta de uma estrutura base, apresentando baixos valores de resistência tênsil. Numa concentração de 15% de polímero, o número de *clusters* isolados já é suficiente para lhe conferir um aumento da resistência.

Quando a etilcelulose está numa concentração de 15 e 20% não se observaram praticamente diferenças nas determinações da resistência tênsil.

Para uma quantidade de etilcelulose igual ou superior a 30%, os valores da resistência tênsil sofrem outro aumento acentuado, resultando em comprimidos particularmente duros. Nesta região de concentrações, a etilcelulose existe numa concentração suficiente para formar uma rede contínua de partículas à superfície do sistema (*cluster* percolante). Acima dos 30% de etilcelulose, os valores de resistência tênsil determinados foram praticamente semelhantes.

Nas matrizes de HPMC, também se identificaram duas regiões de alteração brusca da resistência tênsil. A primeira região verificou-se na presença de uma concentração de polímero entre os 5 e os 10%. A segunda região ocorreu nas matrizes contendo entre 20 e 30% de HPMC. Esta segunda alteração aconteceu na mesma zona de concentrações que ocorreu nas matrizes de etilcelulose.

Para comparar os valores de resistência tênsil das matrizes de etilcelulose utilizou-se a análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$). Pela análise dos resultados ($p < 0,0001$) conclui-se que pelo menos duas das formulações apresentam diferenças estatisticamente significativas. O teste H.S.D. de Tukey permitiu agrupar as matrizes de etilcelulose, relativamente à resistência tênsil, nos grupos apresentados na Tabela 3-XXV, corroborando com as ideias anteriormente descritas.

Tabela 3-XXV - Subconjuntos homogêneos das médias da resistência tênsil (MPa) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$			
		1	2	3	4
100	10	0,1122			
95	10		0,4267		
90	10		0,4284		
85	10			0,6777	
80	10			0,6866	
60	10				0,9172
70	10				0,9693
50	10				1,0417
p		1,0000	1,0000	0,9999	0,1144

α - Nível de significância

p - Probabilidade

d) Friabilidade

Para avaliar a friabilidade dos sistemas matriciais utilizou-se o método descrito na monografia da Ph. Eur. 5.0, já referido aquando da verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais de HPMC (3.1.2.2.4.).

A friabilidade é avaliada pela perda de pó que os comprimidos sofrem sob a acção de uma força de atrito. A friabilidade permite avaliar a resistência das ligações entre as partículas que se estabelecem à superfície do comprimido. Os resultados deste ensaio estão representados na Tabela 3-XXVI, demonstrando que a proporção de polímero (etilcelulose) presente afecta o parâmetro em análise.

A Figura 3-36 apresenta o registo gráfico dos valores de friabilidade, expressa em termos de percentagem de massa perdida, das várias formulações em função do tempo de rolamento.

Os comprimidos contendo etilcelulose apresentaram valores de friabilidade inferiores quando comparados com os comprimidos preparados apenas com ibuprofeno. Esta perda acentuada de pó na formulação com 100% de ibuprofeno é explicada pela ausência do componente responsável pela estrutura da matriz.

Tabela 3-XXVI - Valores da friabilidade dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 µm).

IBF/EC (%)	Friabilidade (%)			
	4 min	8 min	12 min	16 min
100/0	16,30	23,75	31,94	40,99
95/5	7,44	15,49	20,00	24,26
90/10	6,02	12,60	20,29	28,61
85/15	4,08	7,70	12,78	14,91
80/20	3,14	6,13	8,87	11,60
70/30	1,32	4,33	5,99	7,44
60/40	1,36	4,25	5,56	8,48
50/50	1,36	3,21	4,66	5,66

Pela análise dos resultados da Tabela 3-XXVI e da Figura 3-36 observa-se uma diminuição da perda de pó nas formulações contendo 15% de etilcelulose relativamente às matrizes preparadas com 5 ou 10% de polímero. Na presença de 15 ou 20% de polímero, os valores de friabilidade foram ainda bastante elevados. Assim, nestes comprimidos, as partículas que provavelmente estão presentes em maior número à superfície da matriz são ainda as de ibuprofeno estabelecendo-se ligações mais débeis entre elas. Para além destes resultados, durante a execução do ensaio de friabilidade verificou-se a fractura de alguns comprimidos nestas formulações.

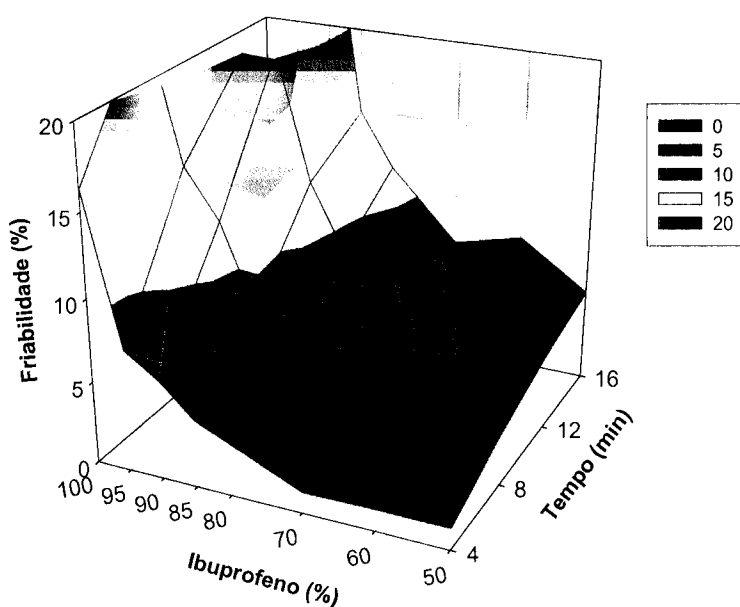


Figura 3-36 - Valores de friabilidade versus concentração de ibuprofeno em função do tempo de rolamento (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 µm).

Para concentrações iguais ou superiores a 30% de etilcelulose, os valores de friabilidade sugerem que as partículas de etilcelulose possuem a capacidade de estabelecer uma rede contínua de polímero à superfície do comprimido, estando presentes em maior número na região mais externa da matriz. Estas partículas originam ligações mais resistentes, sendo a percentagem de massa perdida menor (inferior a 1,5%, após 100 rotações). Uma possível explicação é a diferença do tamanho das partículas de ibuprofeno e de etilcelulose. Devido ao menor diâmetro das partículas do ibuprofeno, estas partículas distribuem-se e preenchem os espaços existentes entre as partículas de etilcelulose. Na presença de uma concentração de ibuprofeno igual ou inferior a 70%, a quantidade deste composto pode não ser suficiente para ocupar a totalidade dos lugares vazios entre as partículas do excipiente. No entanto, nenhuma formulação apresentou valores de friabilidade inferior a 1% (limite estabelecido pela Ph. Eur. 5.0).

Neste ensaio, também se avaliou a influência do tempo de rolamento do friabilómetro no valor de friabilidade (Figura 3-36). A perda de massa dos comprimidos aumentou com o decorrer do tempo de ensaio. Este incremento deve-se ao enfraquecimento das ligações estabelecidas à superfície da matriz à medida que lhes é aplicada uma força de atrito continuada nos vários ciclos do ensaio (quatro vezes 4 min).

Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados numa amostra de seis comprimidos de cada formulação utilizando as mesmas condições experimentais descritas anteriormente para os comprimidos matriciais de HPMC K100M (3.1.2.2.4.). Essas condições encontram-se resumidas na Tabela 3-XXVII.

Tabela 3-XXVII - Condições dos ensaios de libertação/dissolução.

Líquido de dissolução	Composição	Solução tampão de fosfato de pH 7,2
	Volume	900 ml
	Temperatura	37,5 ± 0,5°C
Aparelho de dissolução Sotax AT7	Método	Pá
	Velocidade de agitação	150 rpm
	Recolha de amostra	Automática a intervalos de tempo pré-determinados

Os ensaios de libertação/dissolução correspondem à média dos comprimidos testados em cada formulação. O gráfico da Figura 3-37 representa a quantidade acumulada de ibuprofeno libertado/dissolvido a partir dos vários lotes de comprimidos contendo diferentes proporções de fármaco/etilcelulose.

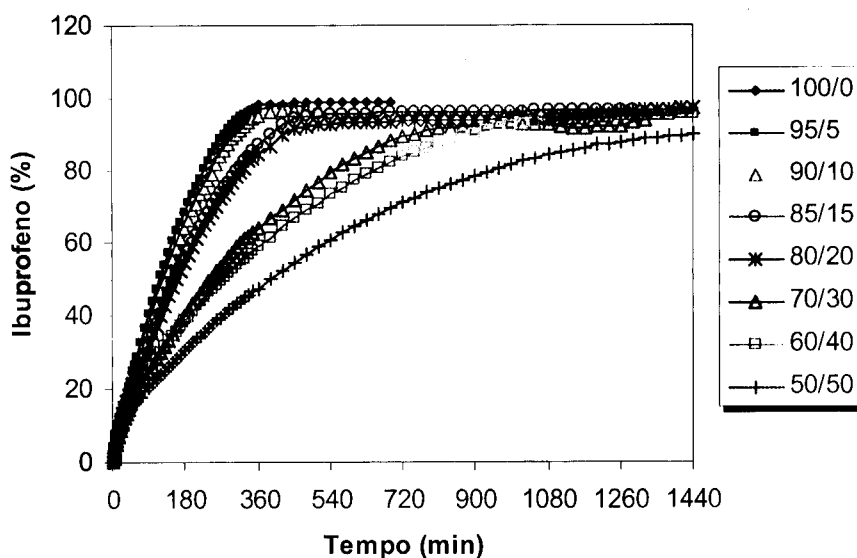


Figura 3-37 - Influência da proporção ibuprofeno/etilcelulose (m/m - %) nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

A análise do gráfico da Figura 3-37 demonstra que a libertação do ibuprofeno ao longo do tempo não foi idêntica para as várias formulações. Assim, a libertação do fármaco foi mais rápida nas matrizes contendo menor concentração de etilcelulose. Estas variações nos perfis de libertação/dissolução podem ser facilmente compreendidas à luz da teoria da percolação (ponto 3.1.1.).

Para baixas concentrações de polímero (5 ou 10%), a quantidade deste componente no sistema não é suficiente para formar um *cluster* contínuo de partículas capaz de aprisionar o fármaco no seio da matriz. Deste modo, o excipiente existe em *clusters* finitos envolvidos por *clusters* infinitos de ibuprofeno. Sendo a etilcelulose responsável pela estrutura do comprimido, nesta gama de concentrações a estrutura matricial fica fragilizada e a libertação do ibuprofeno apresenta um perfil semelhante ao obtido com comprimidos formulados sem agente modulador, uma vez que a etilcelulose é um polímero inerte. Os valores do factor de semelhança (f_2) (Equação 13, Capítulo 1.2.5.) relativos à comparação dos perfis de libertação/dissolução destas formulações estão representados na Tabela 3-XXVIII.

Tabela 3-XXVIII - Valores do factor de semelhança (f_2) (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

EC (%)	f_2
0 * 5	61
0 * 10	76
5 * 10	72

Para uma concentração de 15 e 20% de etilcelulose, a quantidade de polímero já é suficiente para formar aglomerados de partículas de excipiente, que envolvem as partículas de fármaco e que são capazes de prolongar a libertação do fármaco por um período de 8 horas. Posteriormente, à medida que aumenta a quantidade de etilcelulose, mais lugares do sistema passam a estar ocupados por este componente e maior é a probabilidade de formação de *clusters* contínuos do excipiente que englobam o fármaco, dificultando cada vez mais a libertação do ibuprofeno. Assim, nas formulações contendo 30 e 40% de etilcelulose ainda se verificou uma libertação da totalidade do fármaco após 13 e 17 horas, respectivamente. No entanto, quando o polímero está presente numa concentração de 50%, a libertação do fármaco foi incompleta após 24 horas de ensaio (cerca de 90%).

No caso das matrizes de HPMC, a quantidade de polímero necessária para que a cedência do ibuprofeno fosse incompleta após as 24 horas foi de 15%, bastante inferior quando comparada com as matrizes de etilcelulose (50%).

Após o ensaio de libertação/dissolução, as formulações com uma concentração de etilcelulose inferior a 30% desagregaram completamente, aparecendo partículas de etilcelulose no fundo dos vasos de dissolução. Para concentrações superiores a 30% de polímero, a estrutura matricial manteve-se, apresentando-se bastante porosa quando observada ao microscópio óptico.

Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

Com base nos resultados dos ensaios de libertação/dissolução calcularam-se os seguintes parâmetros de libertação: $t_{50\%}$, TMD, ED_{120} e ED_{180} (Figura 3-38). Nos gráficos dos parâmetros de libertação observam-se, de um modo geral, duas regiões onde ocorre uma alteração destes parâmetros. A primeira variação (90 - 85% de ibuprofeno), não tão evidente como a segunda, ocorre porque a etilcelulose, quando está presente numa concentração inferior a 85%, não percola o sistema. A formação de um *cluster* infinito do fármaco percorrendo a matriz facilita a sua libertação e permite obter perfis semelhantes aos obtidos na ausência de agente modulador. A segunda variação (80 - 70% de fármaco) resulta do facto de existir uma maior probabilidade de

formação de *clusters* contínuos de partículas de etilcelulose que envolvem as partículas do fármaco, tornando a liberação cada vez mais lenta.

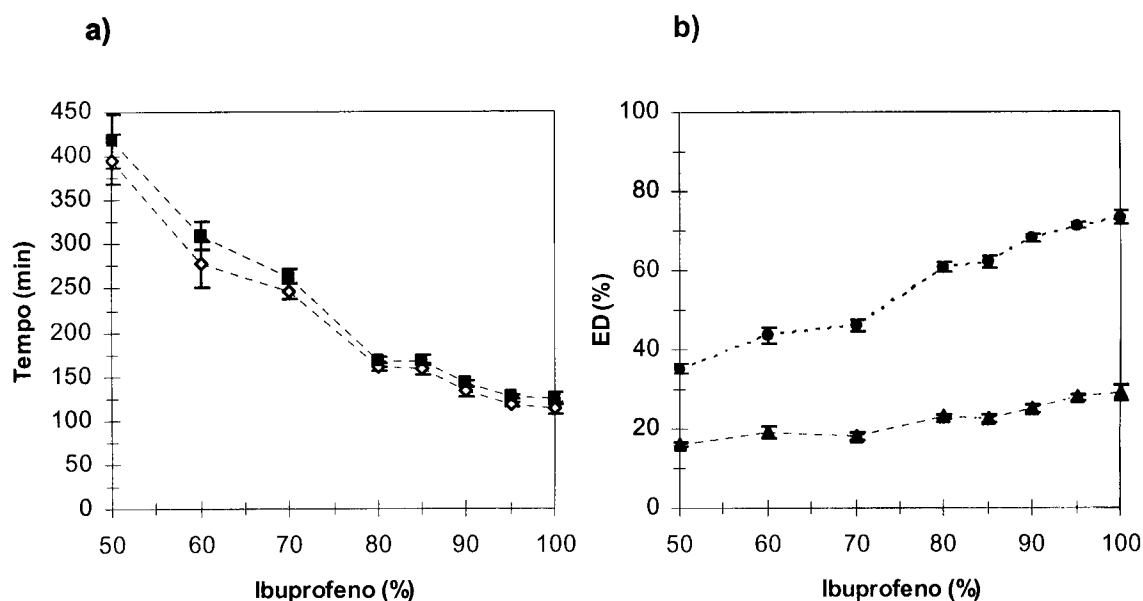


Figura 3-38 - Parâmetros de liberação dos comprimidos contendo diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$ (◇) e TMD (■), b) ED_{120} (▲) e ED_{1480} (●) (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μ m).

A aplicação da análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) aos parâmetros de liberação permitiu concluir que existem diferenças significativas ($p < 0,0001$). Posteriormente, através do teste H.S.D. de Tukey foi possível agrupar as matrizes de etilcelulose, relativamente ao $t_{50\%}$, nos grupos apresentados na Tabela 3-XXIX. Com estes resultados verifica-se que as matrizes com uma quantidade de etilcelulose inferior a 15% pertencem ao mesmo grupo. Tal como foi referido anteriormente, nestas condições o polímero não percorre a matriz. Por outro lado, as formulações contendo 15 e 20% de etilcelulose apresentam perfis de liberação/dissolução semelhantes no que diz respeito aos valores de $t_{50\%}$. Nas matrizes preparadas com uma concentração igual ou superior a 70%, existem diferenças significativas nos valores do $t_{50\%}$.

Tabela 3-XXIX - Subconjuntos homogêneos das médias do $t_{50\%}$ (min) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$					
		1	2	3	4	5	6
100	6	112,15					
95	6	117,56					
90	6	132,42					
85	6		132,42				
80	6		157,40	157,40			
70	6			160,32	246,94		
60	6					277,24	
50	6						396,71
p		0,2370	0,0715	0,9999	1,0000	1,0000	1,0000

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Para interpretar os perfis de liberação/dissolução das formulações em estudo aplicaram-se os mesmos modelos matemáticos utilizados no Capítulo 3.1.2.2.4. (ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull). Os ajustes das curvas de liberação aos modelos foram efectuados utilizando os mesmos programas e as mesmas condições descritas anteriormente para os comprimidos matriciais de HPMC.

As quantidades iniciais de fármaco (m_0), as velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b são apresentados na Tabela 3-XXX.

Na Figura 3-39 estão representados graficamente os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as diferentes matrizes de etilcelulose.

Da análise da Tabela 3-XXX e da Figura 3-39 verifica-se que, para as formulações contendo 5 e 10% de etilcelulose, os modelos que permitem obter um melhor ajuste das curvas de liberação/dissolução do fármaco são, por ordem decrescente, o de Korsmeyer-Peppas, o de Weibull e o de ordem zero, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9998$, $0,9984$ e $0,9927$, respectivamente). O mesmo se pode afirmar relativamente à formulação preparada sem agente polimérico (100% de ibuprofeno). Perante estes resultados e da análise do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas

($\approx 0,80$), conclui-se que nestas formulações o mecanismo de libertação do ibuprofeno ocorre essencialmente por erosão das cadeias poliméricas.

Tabela 3-XXX - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos comprimidos contendo diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

IBF/EC (%)		100/0	95/5	90/10	85/15	80/20	70/30	60/40	50/50
Ordem zero	m_0	2,8447	2,4803	2,2966	3,5116	4,9109	6,5012	9,1148	8,9787
	K_0	0,4275	0,4103	0,3649	0,2990	0,2853	0,1778	0,1501	0,1083
	R^2	0,9926	0,9927	0,9937	0,9916	0,9869	0,9848	0,9700	0,9708
Higuchi	m_0	-11,2114	-11,5229	-12,1106	-9,3052	-8,8488	-7,2233	-4,0903	-3,0209
	K_H	5,6136	5,4864	5,2287	4,5896	4,5418	3,5932	3,2365	2,6125
	R^2	0,9833	0,9788	0,9779	0,9792	0,9883	0,9906	0,9961	0,9934
Korsmeyer-Peppas	m_0	-1,1536	-1,2264	-1,2698	-0,2880	-0,7917	0,1819	-0,2433	1,4623
	K_K	1,2770	1,1207	0,9824	0,9564	1,3596	1,0916	1,8344	1,1703
	n	0,79	0,80	0,81	0,78	0,71	0,69	0,59	0,63
	R^2	0,9998	0,9998	0,9998	0,9995	0,9996	0,9995	0,9984	0,9982
Weibull	a	0,3690	0,3452	0,3015	0,2698	0,2822	0,2072	0,2242	0,1757
	b	1,0103	1,0386	1,0562	0,9777	0,9067	0,8534	0,7395	0,7156
	R^2	0,9986	0,9986	0,9984	0,9978	0,9971	0,9965	0,9951	0,9924

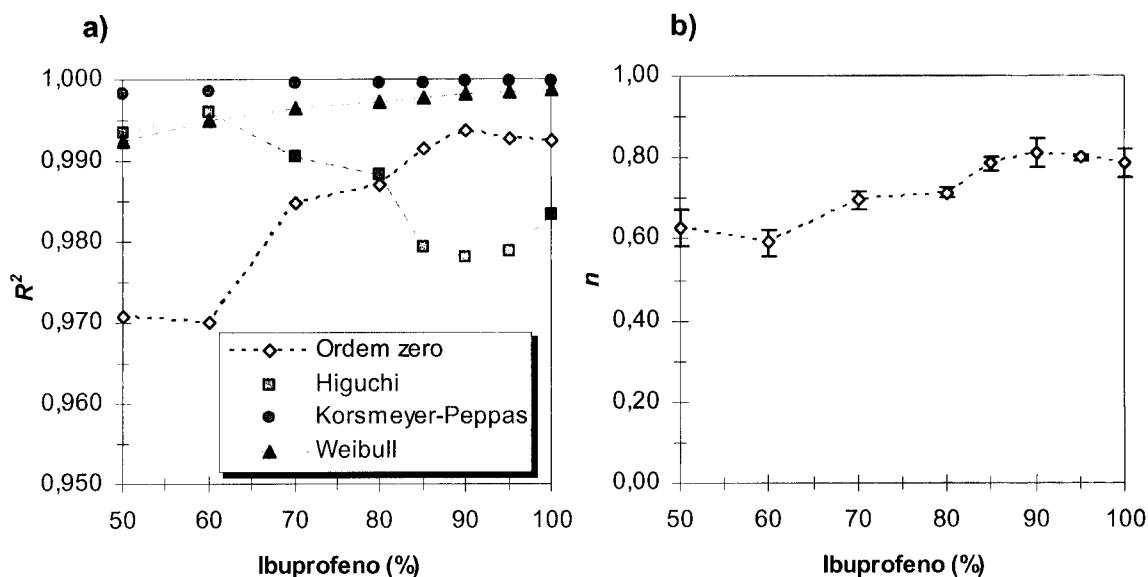


Figura 3-39 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus concentração de ibuprofeno nos comprimidos matriciais de etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Para as formulações contendo entre 15 a 30% de agente modulador, verifica-se que existe uma zona de alteração do mecanismo de libertação do fármaco. Nos comprimidos com 15% de etilcelulose, o coeficiente de determinação (R^2) é superior no modelo de ordem zero (0,9916) e o expoente n apresenta um valor de 0,78 (Figura 3-39). Assim, para esta concentração a libertação do fármaco continua a processar-se principalmente por erosão polimérica. No entanto, para a formulação que apresenta 30% de etilcelulose, o coeficiente de determinação é um pouco superior no modelo de Higuchi (0,9906) e o expoente n apresenta um valor ligeiramente menor (0,69) (Figura 3-39). Estes resultados indicam que, nesta concentração de polímero, o processo de difusão através dos poros da matriz começa a ter um papel importante na libertação do fármaco.

Para os sistemas preparados com 40 e 50% de etilcelulose, os modelos que melhor descrevem a libertação do fármaco a partir da matriz polimérica são o de Korsmeyer-Peppas, o de Higuchi e o de Weibull, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9982, 0,9934$ e $0,9924$, respectivamente). Em relação ao expoente n , o valor aproximado de 0,6 confirma os resultados observados com o modelo de Higuchi, mostrando que o mecanismo de libertação do fármaco consiste também na difusão através da matriz porosa.

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) revelou diferenças significativas ($p < 0,0001$) no expoente n em pelo menos duas das matrizes de etilcelulose. Os resultados obtidos no teste H.S.D. de Tukey permitiram agrupar as formulações, relativamente ao valor do expoente n , nos grupos apresentados na Tabela 3-XXXI.

Pelo coeficiente de determinação (R^2) calculado pelo modelo de Weibull verifica-se que se trata de um bom modelo de ajuste dos perfis de libertação/dissolução ($R^2 > 0,992$). O parâmetro de forma, b , deste modelo assume valores superiores a 1 para as matrizes contendo uma concentração igual ou inferior a 15% de etilcelulose (Tabela 3-XXX). Por outro lado, os comprimidos com uma concentração de polímero superior a 15% apresentam um valor do parâmetro b inferior a 1. Estes resultados sugerem diferenças no formato das curvas de libertação que dependem da proporção de etilcelulose presente nas formulações.

Tabela 3-XXXI - Subconjuntos homogêneos das médias do expoente n (modelo Korsmeyer-Peppas) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$		
		1	2	3
60	6	0,59		
50	6	0,63		
70	6		0,70	
80	6		0,71	
85	6			0,78
100	6			0,79
95	6			0,80
90	6			0,81
p		0,2804	0,9364	0,5850

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Numa tentativa de quantificar as contribuições relativas dos dois fenômenos responsáveis pela liberação (difusão e erosão polimérica), aplicou-se o modelo de Peppas-Sahlin. Pela aplicação deste modelo verificou-se que, nas formulações com uma concentração igual ou inferior a 20% de etilcelulose, a erosão das cadeias poliméricas é o mecanismo que contribui para a liberação do fármaco, enquanto que o contributo da difusão apresenta valor zero durante todo o período de ensaio. Para as matrizes contendo 30% ou mais de polímero, observa-se um incremento da contribuição da difusão através dos poros da matriz e uma diminuição da contribuição da erosão ao longo da liberação do ibuprofeno (Figura 3-40).

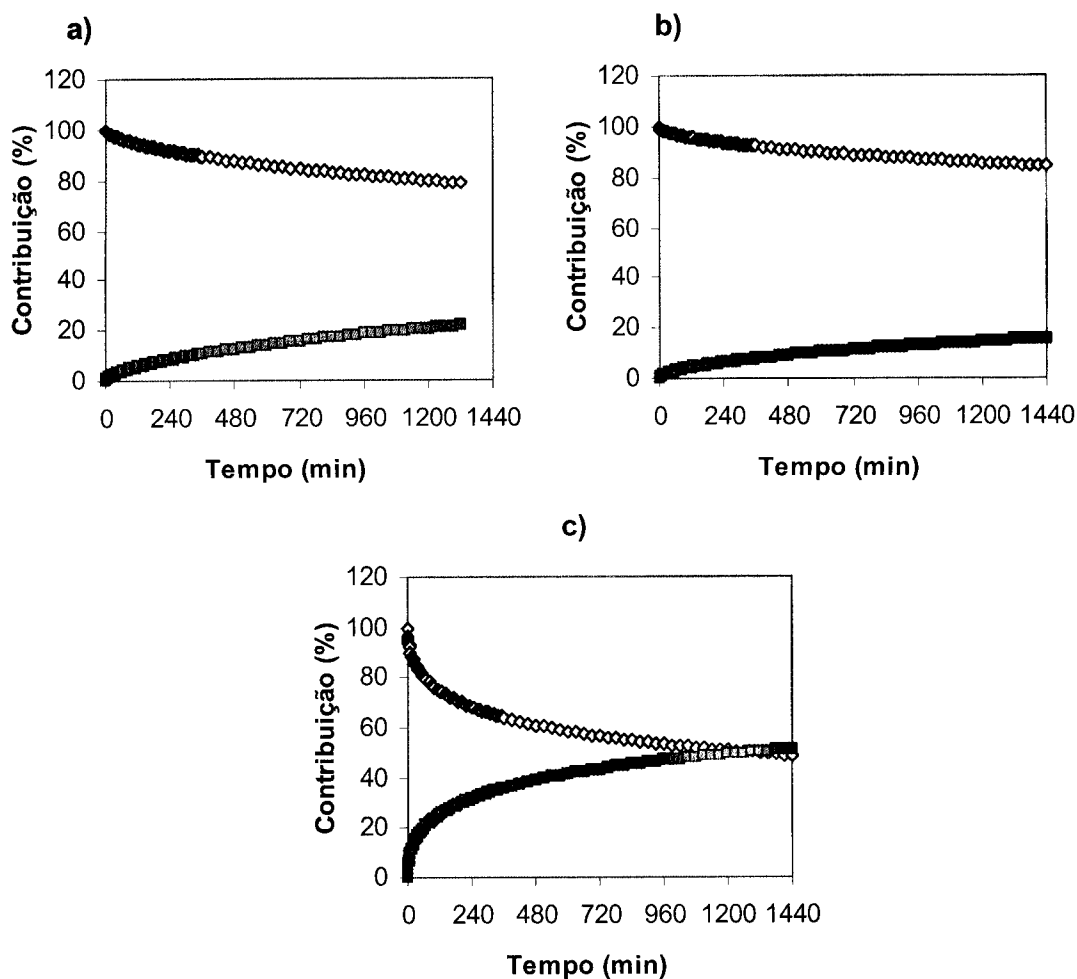


Figura 3-40 - Contribuição da difusão (◇) e da erosão polimérica (■) na libertação do ibuprofeno em matrizes contendo diferentes proporções ibuprofeno/etilcelulose (m/m): a) 70/30; b) 60/40 e c) 50/50 (tamanho das partículas de etilcelulose: 250 - 355 μm).

Estudo da influência da tenuidade da etilcelulose

Com o objectivo de estudar a influência do tamanho das partículas do polímero na velocidade de libertação/dissolução do ibuprofeno, prepararam-se comprimidos utilizando partículas de etilcelulose com diâmetro inferior a 63 μm . Para tal, a etilcelulose foi moída num moinho eléctrico de laboratório, sendo posteriormente tamisada. Os comprimidos foram preparados de um modo idêntico ao descrito anteriormente no estudo da influência da proporção de etilcelulose nas formulações.

Verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais

a) *Densidade absoluta*

As densidades absolutas dos comprimidos foram medidas utilizando o método do picnômetro, segundo o procedimento descrito na avaliação deste parâmetro nos comprimidos matriciais de HPMC (3.1.2.2.4.)

A Figura 3-41 representa os resultados da densidade absoluta dos comprimidos matriciais de etilcelulose. Os valores correspondem à média de três determinações.

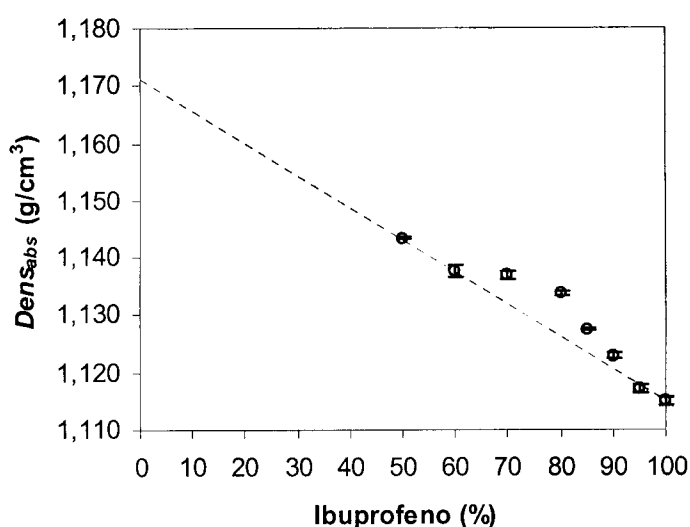


Figura 3-41 - Densidade absoluta dos comprimidos matriciais *versus* concentração de ibuprofeno (média \pm desvio padrão) (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu m$).

Pela análise da Figura 3-41 verifica-se que a presença de partículas de etilcelulose nos comprimidos originou valores de densidades absolutas superiores, uma vez que as partículas deste composto com diâmetro inferior a $63 \mu m$ são mais densas ($1,171 g/cm^3$) que as partículas de ibuprofeno ($1,117 g/cm^3$).

b) *Uniformidade de massa*

Os resultados obtidos na avaliação da uniformidade de massa dos comprimidos preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose, utilizando partículas de polímero com diâmetro inferior a $63 \mu m$, permitiram demonstrar que as massas das diversas matrizes se mantiveram dentro dos limites superior e inferior estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio para comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg). Todas as formulações contendo etilcelulose de diâmetro inferior a $63 \mu m$ apresentaram coeficientes de variação inferiores a 0,5%.

c) Resistência à ruptura

Com os valores obtidos para a resistência à ruptura (média de 6 determinações) foi calculada a resistência tênsil dos compactos (σ_x) aplicando a Equação 19 (3.1.2.2.4.). A Figura 3-42 representa os valores da resistência tênsil para os comprimidos matriciais contendo diferentes proporções ibuprofeno/etilcelulose.

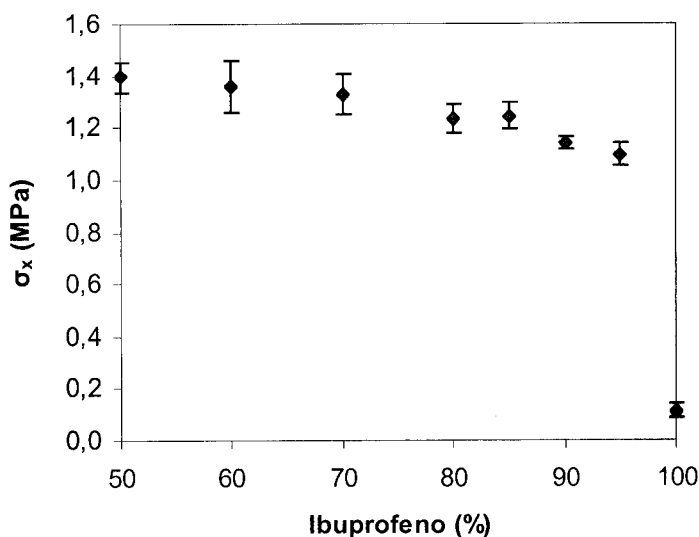


Figura 3-42 - Valores de resistência tênsil *versus* concentração de ibuprofeno (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 μm).

Comparando os valores de resistência tênsil dos comprimidos contendo partículas de etilcelulose de diâmetro compreendido entre 250 - 355 μm (Figura 3-35) com os preparados com partículas de etilcelulose de diâmetro inferior a 63 μm (Figura 3-42), verifica-se que estes últimos originaram formulações mais resistentes. A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) demonstrou diferenças significativas ($p < 0,001$) entre os comprimidos da mesma formulação mas preparados com partículas de etilcelulose de diferente granulometria, independentemente da formulação matricial considerada.

Estes resultados estão em conformidade com estudos anteriores (Chattaraj e Das, 1996), nos quais os autores demonstraram que a utilização de partículas de etilcelulose de menor granulometria proporciona a formação de uma massa mais compacta, originando matrizes menos porosas e, conseqüentemente, mais resistentes. Para a mesma quantidade de fármaco, a utilização de etilcelulose com um diâmetro de partícula inferior (< diâmetro \rightarrow > número de partículas) resulta numa matriz com uma melhor distribuição deste componente. As partículas com menor diâmetro apresentam uma maior superfície específica, favorecendo o estabelecimento de ligações entre as partículas responsáveis pela resistência do comprimido (etilcelulose).

d) Friabilidade

Os resultados obtidos para este ensaio estão representados na Tabela 3-XXXII.

Tabela 3-XXXII - Valores da friabilidade dos comprimidos matriciais preparados com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

IBF/EC (%)	Friabilidade (%)			
	4 min	8 min	12 min	16 min
100/0	16,30	23,75	31,94	40,99
95/5	1,91	3,66	6,11	7,57
90/10	1,82	3,53	5,21	6,70
85/15	1,57	3,13	4,70	6,07
80/20	0,97	3,01	4,71	5,78
70/30	0,82	2,60	3,72	4,75
60/40	0,66	2,23	3,16	4,02
50/50	0,50	1,80	3,02	3,94

A Figura 3-43 apresenta o registo gráfico dos valores de friabilidade, expressa em termos de percentagem de massa perdida, das formulações preparadas com partículas de etilcelulose de diâmetro inferior a 63 µm. Neste caso verifica-se também que a proporção de fármaco/polímero presente na formulação afecta este parâmetro.

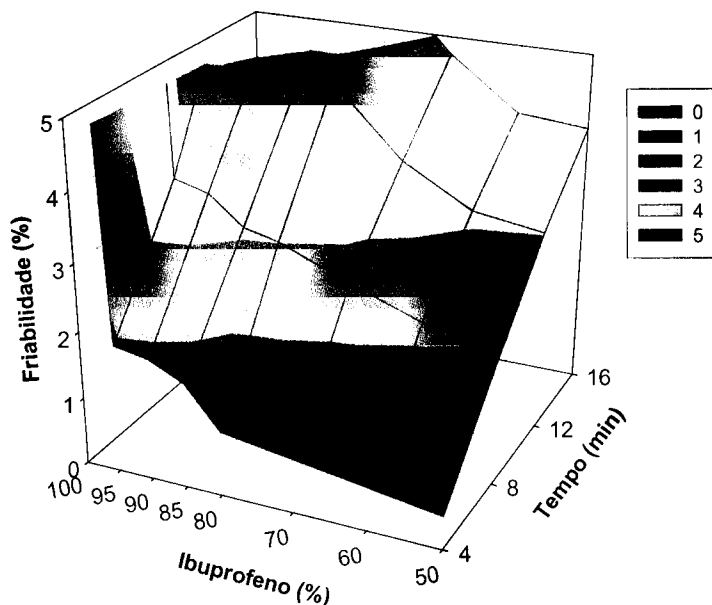


Figura 3-43 - Representação gráfica dos valores de friabilidade versus concentração de ibuprofeno (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

Comparando os valores de friabilidade dos comprimidos obtidos com partículas de etilcelulose de diferentes diâmetros (Tabela 3-XXVI e Tabela 3-XXXII), verifica-se que as matrizes com etilcelulose de menor tenuidade ($< 63 \mu\text{m}$) originaram formulações menos friáveis. A utilização de partículas de etilcelulose de menor tenuidade poderá facilitar a formação de um aglomerado contínuo de partículas de polímero, capaz de percorrer todo o sistema. Sendo a etilcelulose o principal componente responsável pela estrutura da matriz, origina comprimidos com valores de friabilidade mais aceitáveis. Neste caso, as formulações contendo 20% ou mais de etilcelulose apresentam perda de massa inferior a 1%, após 100 rotações.

Ensaio de liberação/dissolução

Os ensaios de liberação/dissolução *in vitro* foram realizados com uma amostra de três comprimidos de cada formulação, utilizando as mesmas condições experimentais referidas no ponto 3.1.2.2.4. Os resultados obtidos com estas formulações estão representados graficamente na Figura 3-44.

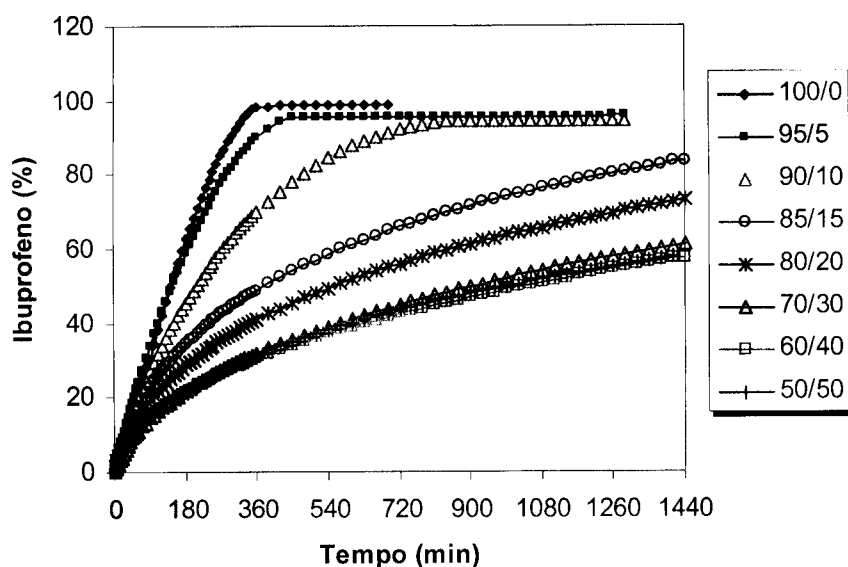


Figura 3-44 - Influência da proporção ibuprofeno/etilcelulose (m/m - %) nos perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu\text{m}$).

Comparando os perfis de liberação/dissolução dos comprimidos preparados com partículas de etilcelulose de diâmetro compreendido entre $250 - 355 \mu\text{m}$ (Figura 3-37) e os com diâmetro de partícula inferior a $63 \mu\text{m}$ (Figura 3-44), verifica-se, excepto para a formulação contendo 5% de etilcelulose, uma alteração dos perfis de acordo com a tenuidade das partículas de polímero. A taxa de liberação do ibuprofeno dos sistemas preparados com etilcelulose de tamanho de partícula menor foi inferior à dos

comprimidos contendo o mesmo polímero, mas apresentando maior diâmetro de partícula. O uso de partículas de menor granulometria de etilcelulose facilita a formação de um *cluster* infinito mais consistente deste componente, proporcionando assim uma menor taxa de libertação do fármaco, podendo ser explicado pelos princípios que regem a teoria da percolação.

O registo gráfico dos perfis de libertação/dissolução (Figura 3-44), permite concluir que na formulação contendo 5% de etilcelulose, o excipiente está presente sob a forma de *clusters* finitos isolados envolvidos por *clusters* infinitos de ibuprofeno. De um modo idêntico ao verificado quando se utilizou etilcelulose com um diâmetro de partícula maior, também neste caso, a libertação do ibuprofeno apresenta um perfil semelhante ao obtido com comprimidos preparados sem agente modulador ($f_2 = 75$).

Para uma concentração de 10% de etilcelulose, a quantidade de polímero já é suficiente para formar aglomerados de partículas deste composto que envolvem as partículas de fármaco na sua rede e que são capazes de prolongar a libertação do fármaco por um período aproximado de 13 horas.

Tal como já foi referido, com o aumento da proporção do polímero, maior é o número de lugares da matriz ocupados por este componente, aumentando a probabilidade de formação de *clusters* infinitos de etilcelulose que envolvem o fármaco, dificultando cada vez mais a sua total libertação. Desta forma, nas formulações contendo uma concentração igual ou superior a 15% de etilcelulose não se verifica a libertação da totalidade do fármaco ao fim do período de ensaio. Nestes casos, parte do ibuprofeno fica retido no seio da matriz, na forma de *clusters* isolados.

Na Figura 3-44 também é possível visualizar que, nas matrizes preparadas com concentrações de polímero superiores a 30%, não se observa qualquer diferença aparente nos perfis de libertação/dissolução, sendo estes praticamente sobreponíveis. Os valores do factor de semelhança (f_2) (Equação 13, Capítulo 1.2.5.) correspondentes à comparação dos perfis das formulações contendo 30, 40 e 50% de etilcelulose com tamanho de partícula inferior a 63 μm estão representadas na Tabela 3-XXXIII. Estes valores são todos bastante elevados e superiores a 80, demonstrando a semelhança entre os perfis comparados.

Uma possível explicação para a semelhança entre os perfis de libertação/dissolução comparados é admitir a existência de um valor crítico de concentração de polímero, no qual o sistema é basicamente formado por uma rede contínua de partículas de polímero que percorre todo o sistema, ou seja, a etilcelulose está presente sob a forma de *cluster* percolante. Acima desta concentração de polímero, este componente deixa de exercer um efeito notório na libertação do fármaco.

Tabela 3-XXXIII - Valores do factor de semelhança (f_2) (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu\text{m}$).

EC (%)	f_2
30 * 40	82
30 * 50	88
40 * 50	95

Após o ensaio de libertação/dissolução, as formulações contendo uma concentração de etilcelulose de 5 e 10% desagregaram completamente, aparecendo partículas de polímero no fundo dos vasos de dissolução. Para concentrações superiores de polímero, a estrutura matricial manteve-se, apresentando-se bastante porosa quando observada ao microscópio óptico.

Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

Os parâmetros de libertação calculados para as matrizes de etilcelulose formuladas com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose estão representados na Figura 3-45: $t_{50\%}$ (expressos em minutos), ED_{120} e a ED_{480} (expressa em percentagem).

Comparando os parâmetros de libertação dos comprimidos preparados com partículas de etilcelulose de diferentes diâmetros (Figura 3-45), verifica-se, de um modo geral, excepto para a formulação contendo 5% de etilcelulose, uma nítida alteração dos vários parâmetros determinados de acordo com a tenuidade do polímero.

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) para cada um destes parâmetros demonstrou que existem diferenças significativas nas formulações testadas ($p < 0,0001$). Após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey, verificou-se que as formulações contendo uma concentração igual ou superior a 30% apresentam perfis de libertação/dissolução semelhantes no que respeita aos valores da eficácia de dissolução nos tempos considerados ($t = 120$ e 480 min).

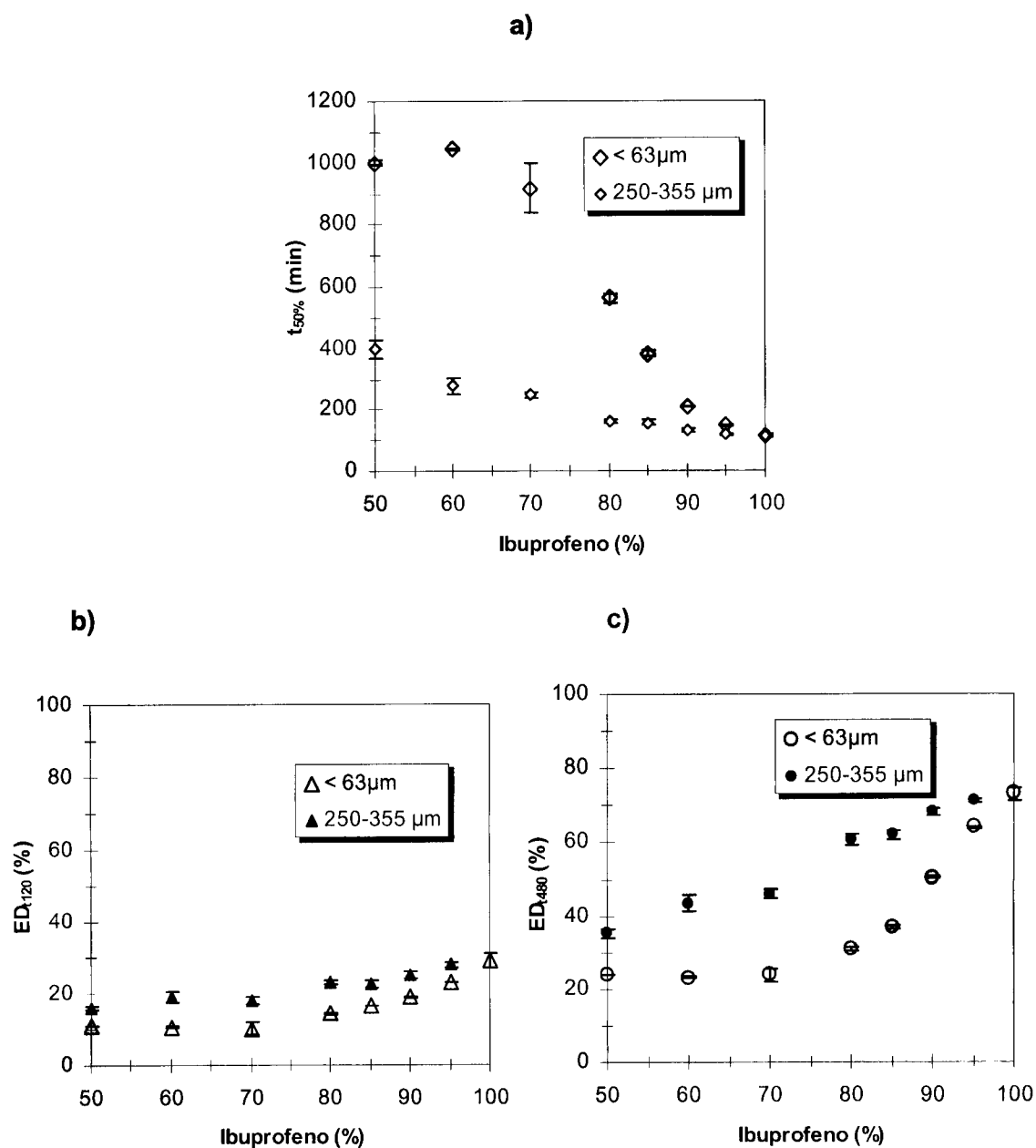


Figura 3-45 - Parâmetros de liberação dos comprimidos com diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$, b) ED_{120} e c) ED_{480} .

As quantidades de fármaco inicial (m_0), as velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b são apresentados na Tabela 3-XXXIV.

Na Figura 3-46 estão representados graficamente os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as diferentes matrizes de etilcelulose.

Tabela 3-XXXIV - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos comprimidos matriciais de etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

IBF/EC (%)		100/0	95/5	90/10	85/15	80/20	70/30	60/40	50/50
Ordem zero	m_0	2,8447	2,7557	4,7083	10,5010	12,3436	11,4792	12,2345	12,6551
	K_0	0,4275	0,3272	0,2182	0,1054	0,0670	0,0418	0,0365	0,0374
	R^2	0,9926	0,9943	0,9844	0,9276	0,9118	0,9235	0,9220	0,9177
Higuchi	m_0	-11,2214	-11,2806	-9,4731	-3,1242	-1,5490	-1,7979	-0,1978	0,1215
	K_H	5,6136	4,9183	4,0533	2,7262	2,1688	1,7199	1,5635	1,5868
	R^2	0,9833	0,9761	0,9886	0,9979	0,9980	0,9977	0,9977	0,9975
Korsmeyer-Peppas	m_0	-1,1536	-0,5193	-1,5087	-4,5982	-4,3233	-4,8996	-3,6553	-3,7362
	K_K	1,2770	0,8442	1,1917	3,3049	3,3182	2,6684	2,6333	2,7985
	n	0,79	0,82	0,70	0,47	0,44	0,44	0,43	0,43
	R^2	0,9998	0,9995	0,9991	0,9982	0,9990	0,9990	0,9995	0,9992
Weibull	a	0,3690	0,2772	0,2182	0,1936	0,1662	0,1185	0,1210	0,1263
	b	1,0103	1,0372	0,9317	0,6921	0,6416	0,6540	0,6121	0,6074
	R^2	0,9986	0,9943	0,9996	0,9992	0,9995	0,9983	0,9993	0,9997

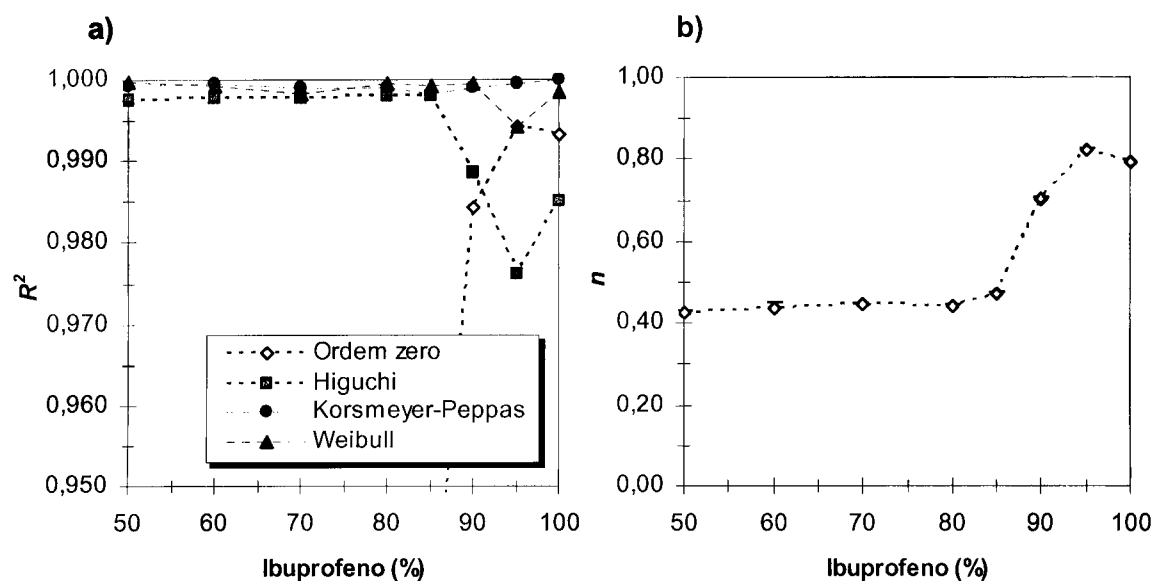


Figura 3-46 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus concentração de ibuprofeno nos comprimidos matriciais de etilcelulose (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

Comparando os parâmetros obtidos pela aplicação dos vários modelos matemáticos dos comprimidos preparados com partículas de etilcelulose de diâmetro compreendido entre 250 - 355 µm (Tabela 3-XXX; Figura 3-39) e os com diâmetro de partícula inferior a 63 µm (Tabela 3-XXXIV; Figura 3-46), verifica-se uma alteração dos

valores de acordo com a tenuidade das partículas de polímero. A velocidade de liberação do ibuprofeno diminui quando se utilizam frações de etilcelulose de menor granulometria.

Considerando os resultados obtidos com as duas tenuidades de partículas de etilcelulose estudados constata-se que, para as formulações contendo 5% do polímero, o modelo que permite obter o melhor ajuste das curvas de liberação/dissolução do fármaco é o de Korsmeyer-Peppas, correspondendo ao valor de coeficiente de determinação mais elevados (Figura 3-39; Figura 3-46). O modelo de Weibull e o de ordem zero também são bons modelos de ajuste ($R^2 \geq 0,9943$ e $0,9927$, respectivamente). Perante estes resultados e da análise do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas ($\approx 0,80$), conclui-se que nestas formulações a liberação do ibuprofeno ocorre essencialmente por um mecanismo de erosão polimérica.

No caso das formulações preparadas com partículas de etilcelulose de diâmetro inferior a $63 \mu\text{m}$, verifica-se que a zona de alteração do mecanismo de liberação ocorre para uma concentração de polímero mais baixa e melhor definida (10 - 15%). Nos comprimidos com 10% de etilcelulose, o coeficiente de determinação (R^2) é ligeiramente superior com a aplicação do modelo de Higuchi (0,9886) e o expoente n apresenta um valor de 0,70. Estes resultados evidenciam que o processo de difusão através dos poros da matriz começa a ter um papel importante na liberação do fármaco quando se utiliza uma concentração superior a 10% de polímero. Quando as matrizes foram preparadas com partículas de polímero de maior granulometria, essa zona de transição do mecanismo de liberação ocorreu numa concentração de agente modulador entre os 15 e os 30%.

Para os sistemas preparados com concentrações iguais ou superiores a 15% de partículas de etilcelulose com diâmetro inferior a $63 \mu\text{m}$, os modelos que melhor descrevem a liberação do ibuprofeno são, por ordem decrescente, o de Weibull, o de Korsmeyer-Peppas e o de Higuchi, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9983$, $0,9982$ e $0,9975$, respectivamente) (Figura 3-46). Em relação ao expoente n o valor varia entre 0,47 e 0,43, o que confirma os resultados observados com o modelo de Higuchi, mostrando que o mecanismo de liberação do fármaco consiste essencialmente na difusão do fármaco através da matriz porosa.

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) revelou existirem diferenças significativas ($p < 0,0001$) no expoente n em pelo menos duas das matrizes contendo partículas de etilcelulose com diâmetro inferior a $63 \mu\text{m}$. Os resultados do teste H.S.D. de Tukey permitiram identificar subgrupos homogêneos, relativamente ao valor do expoente n , os quais são apresentados na Tabela 3-XXXV.

Tabela 3-XXXV - Subconjuntos homogêneos das médias do expoente n (modelo Korsmeyer-Peppas) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu\text{m}$).

Ibuprofeno (%)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$		
		1	2	3
50	3	0,43		
60	3	0,44		
80	3	0,44		
70	3	0,44		
85	3	0,47		
90	3		0,70	
100	3			0,79
95	3			0,82
p		0,1195	1,0000	0,3081

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Da análise da Tabela 3-XXXV verifica-se que os comprimidos sem etilcelulose e contendo 5% deste polímero pertencem ao mesmo grupo, sendo o mecanismo de liberação do fármaco semelhante. Por outro lado, as matrizes formuladas com uma concentração igual ou superior a 15% de etilcelulose também apresentam mecanismos de liberação similares.

Os resultados dos coeficientes de determinação calculados pelo modelo de Weibull (Tabela 3-XXXIV e Figura 3-46) permitem constatar, mais uma vez, um bom ajuste a esse modelo ($R^2 \geq 0,9943$). O parâmetro b do modelo de Weibull possui valores superiores a 1 para os comprimidos sem agente polimérico e nas matrizes contendo 5% de etilcelulose. Por outro lado, os comprimidos com 10% de excipiente já apresentam um valor b ligeiramente inferior a 1 (0,9317), correspondendo a uma região onde se verifica uma alteração no formato dos perfis de liberação/dissolução. Quando o excipiente está presente numa concentração superior a 10%, o parâmetro b assume valores nitidamente inferiores a 1.

Com todas as formas de tratamento a que foram submetidos os resultados do ensaio de liberação/dissolução, é possível concluir que os perfis de liberação do ibuprofeno a partir das várias formulações obedecem a mecanismos diferentes. Em todas as análises efectuadas pode identificar-se a existência de uma região de concentração crítica de etilcelulose, a partir da qual se verifica uma alteração do

mecanismo de libertação. Essa concentração (10 - 15%) corresponde ao momento em que o polímero começa a formar uma rede contínua que percola o sistema matricial. Esta rede ramifica-se e intensifica-se ao longo da gama de concentrações de ibuprofeno. Para valores de concentração de etilcelulose inferiores a este ponto, este componente existe em *clusters* finitos, que se encontram envolvidos por partículas de ibuprofeno, não sendo, por isso, observada qualquer alteração no perfil de libertação/dissolução do fármaco. Posteriormente, existe uma rede inter-penetrante dos dois componentes que percolam o sistema em simultâneo, com as propriedades (não só de libertação mas também físicas) dos comprimidos a depender da concentração de cada um deles.

Estudo da influência da força de compactação

Estudou-se a influência da força de compactação nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir de matrizes contendo 80% de ibuprofeno e 20% de etilcelulose com diâmetro de partícula inferior a 63 μm . Para este estudo prepararam-se comprimidos de 10 mm de diâmetro numa prensa mecânica utilizando as condições experimentais descritas no Capítulo 3.1.2.2.4. A carga de compactação variou para cada formulação preparada: 2000, 8000, 12000 e 20000 N.

Verificação das propriedades físicas dos comprimidos matriciais

a) Uniformidade de massa

Os resultados obtidos demonstraram que as massas das matrizes de etilcelulose preparadas com diferentes forças de compactação se mantiveram dentro dos limites superior e inferior estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio para comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg). Para além disso, todas as formulações apresentaram coeficientes de variação baixos ($< 0,25\%$).

b) Resistência à ruptura

A Figura 3-47 apresenta os resultados da resistência tênsil (σ_x), calculados com base nos valores obtidos no ensaio da resistência à ruptura (Equação 19 - 3.1.2.2.4.). Cada resultado corresponde à média de 5 determinações.

Tal como nas matrizes de HPMC preparadas com diferentes forças de compactação, o gráfico da Figura 3-47 permite verificar que a resistência dos comprimidos aumentou com o incremento da força de compactação até um determinado valor (12000 N). Esta relação parece ser logarítmica ($R^2 = 0,9933$), tal como descrito na literatura (Prista *et al.*, 2003), no entanto a existência de apenas três pontos não permite tirar uma conclusão precisa desta relação. A aplicação de uma

força de 20000 N produziu comprimidos com resistência comparáveis aos comprimidos preparados com uma força de 12000 N.

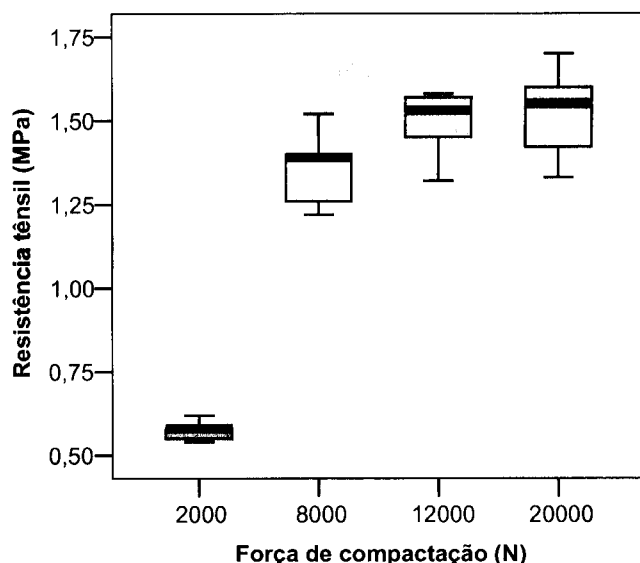


Figura 3-47 - Valores de resistência tênsil versus força de compactação.

Os valores de resistência tênsil foram comparados pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$), concluindo-se que as formulações de etilcelulose preparadas com diferentes forças de compactação apresentam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). O teste H.S.D. de Tukey (Tabela 3-XXXVI) permitiu verificar que os comprimidos preparados com uma força de compactação igual ou superior a 8000 N não apresentam diferenças significativas no parâmetro comparado. Estes resultados sugerem que estas matrizes apresentam uma estrutura física semelhante em termos de espaços vazios, ou seja, da sua porosidade.

Tabela 3-XXXVI – Subconjuntos homogêneos das médias da resistência tênsil (MPa) após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
		1	2
2000	5	0,57	
8000	5		1,36
12000	5		1,49
20000	5		1,52
p		1,0000	0,1334

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados numa amostra de três comprimidos de cada formulação, utilizando as mesmas condições descritas anteriormente. A Figura 3-48 representa os perfis de libertação/dissolução das matrizes de etilcelulose em estudo.

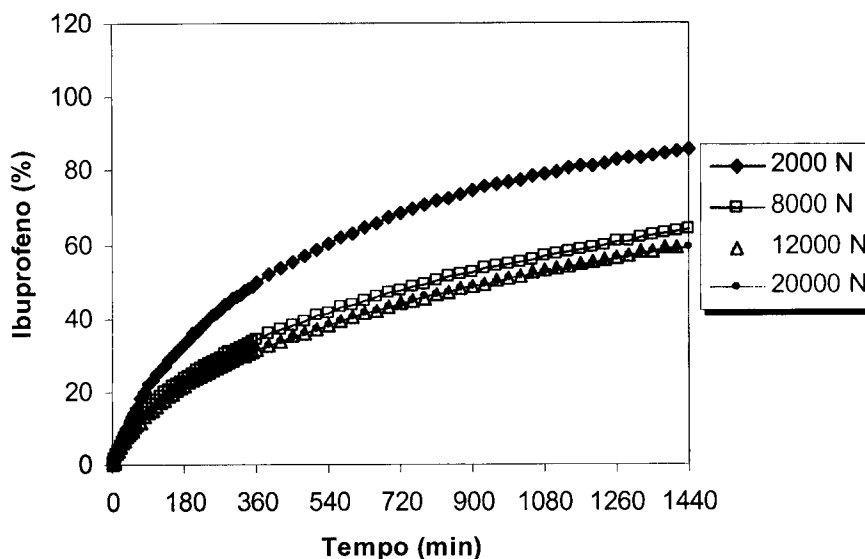


Figura 3-48 - Influência da força de compactação nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 μm).

Pela observação dos perfis de libertação/dissolução (Figura 3-48) conclui-se que, as matrizes preparadas com uma força de compactação baixa (2000 N) libertam o fármaco muito mais rapidamente do que a mesma formulação compactada com forças superiores. A força de compactação de 2000 N é insuficiente para formar uma estrutura compacta e coesa. Um aumento da força de compactação origina uma diminuição dos espaços vazios na estrutura matricial e, por isso, mais resistente à penetração do solvente e à consequente libertação do fármaco.

Por outro lado, após se exercer uma determinada força de compactação da qual resulta uma estrutura suficientemente compacta, não se verificam diferenças nos perfis de libertação/dissolução, sendo estes praticamente sobreponíveis. Os valores do factor de semelhança (f_2) (Equação 13, Capítulo 1.2.5.) correspondentes à comparação dos perfis de dissolução das formulações preparadas aplicando força de compactação de 8000, 12000 e 20000 N estão representados na Tabela 3-XXXVII. Estes valores são todos superiores a 74, demonstrando-se a semelhança entre os perfis comparados. Os comprimidos preparados com forças de compactação de 12000 e 20000 N apresentam um valor de f_2 muito elevado (99), sugerindo que existe um limiar na força de

compactação a partir do qual a estrutura matricial atinge a máxima compactação e coesão. Estes resultados podem estar relacionados com a região de estabilização dos valores de resistência tênsil no gráfico da Figura 3-47 quando se aplicou uma força de compactação de 12000 e 20000 N.

Tabela 3-XXXVII - Factores de semelhança (f_2) dos perfis de dissolução obtidos a partir de comprimidos matriciais de etilcelulose preparados com diferentes forças de compactação.

Força de compactação (N)	f_2
8000 * 12000	76
8000 * 20000	75
12000 * 20000	99

Com o intuito de comparar os perfis de libertação/dissolução dos comprimidos preparados nas duas máquinas de comprimir (máquina de comprimir alternativa e prensa mecânica) consideraram-se os perfis obtidos no estudo da influência da proporção de etilcelulose com diâmetro de partícula inferior a 63 μm (Figura 3-44). O cálculo do factor de semelhança (f_2) entre os perfis obtidos nos comprimidos preparados na máquina alternativa e nos comprimidos preparados na prensa mecânica pela aplicação de forças de compactação de 8000, 12000 e 20000 N são, respectivamente, 59, 52 e 51. De acordo com a FDA, para estes valores de f_2 os perfis comparados podem ser considerados semelhantes ($f_2 \geq 50$).

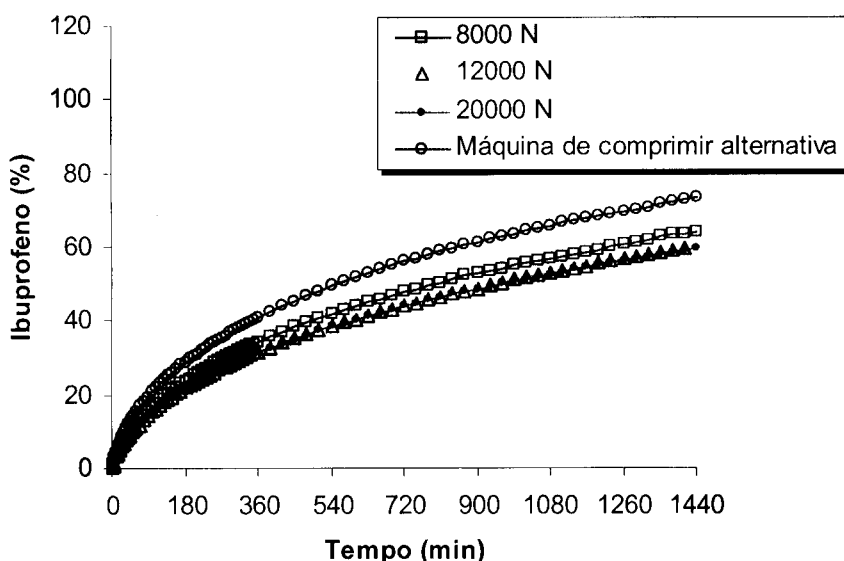


Figura 3-49 - Perfis de libertação/dissolução dos comprimidos preparados na máquina de comprimir alternativa versus comprimidos preparados na prensa mecânica com aplicação de diferentes forças de compactação (8000, 12000 e 20000 N).

Nas matrizes de HPMC, o f_2 assumiu valores superiores (≥ 67) após comparação dos perfis de liberação/dissolução obtidos de comprimidos preparados na máquina de comprimir alternativa e dos comprimidos preparados na prensa mecânica. Esta maior semelhança entre os perfis de liberação/dissolução pode ser explicada quer pela natureza do polímero quer pelas diferentes características dos comprimidos comparados. Os comprimidos preparados na prensa eram biselados e possuíam um diâmetro menor (10 mm) das matrizes produzidas na máquina de comprimir alternativa (13 mm). No caso da HPMC, o intumescimento sofrido durante o ensaio de liberação/dissolução provavelmente fez com que as diferenças entre os dois tipos de comprimidos se tornassem menos evidentes do que nas matrizes de etilcelulose.

Parâmetros e modelos matemáticos de liberação

As diferenças entre os parâmetros de liberação considerados anteriormente: $t_{50\%}$, ED_{t120} e ED_{t480} , para as matrizes de etilcelulose preparadas com diferentes forças de compactação estão representados na Figura 3-50.

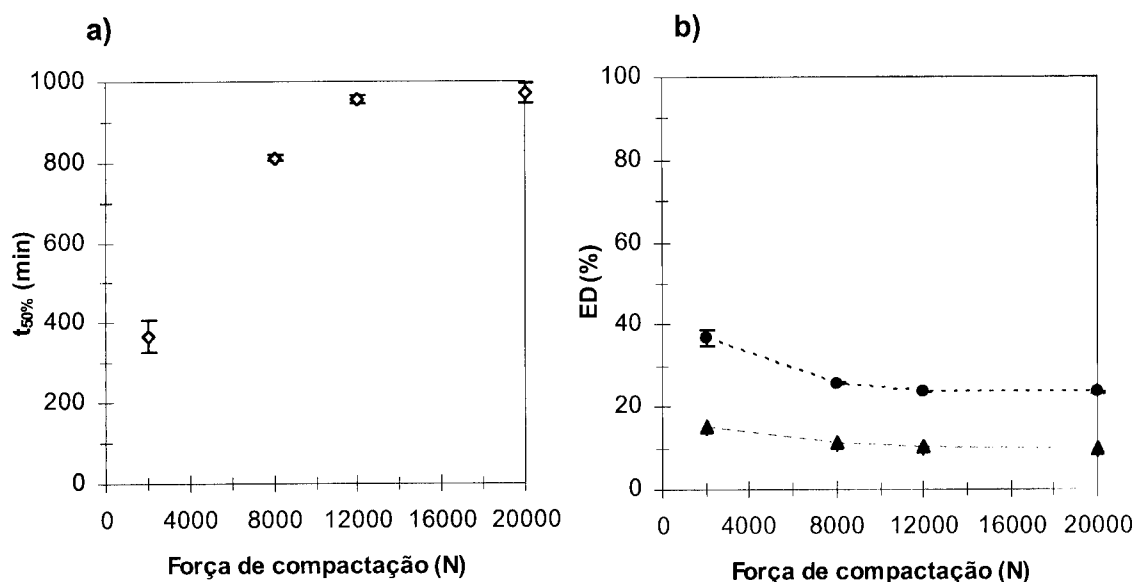


Figura 3-50 - Parâmetros de liberação dos comprimidos de etilcelulose preparados com diferentes forças de compactação (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$ (◇); b) ED_{t120} (▲) e ED_{t480} (●) (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu\text{m}$).

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) revelou que existem diferenças estatísticas significativas ($p < 0,0001$) nestes parâmetros de liberação. Os resultados obtidos pelo teste H.S.D. de Tukey demonstraram que as matrizes preparadas com uma força de compactação igual ou superior a 8000 N não apresentaram diferenças significativas nos valores médios da ED_{t480} (Tabela 3-XXXVIII). Estes resultados

confirmam a semelhança entre os perfis de liberação/dissolução obtida através do cálculo do f_2 .

Tabela 3-XXXVIII - Subconjuntos homogêneos das médias do $ED_{t_{480}}$ (%) dos comprimidos matriciais de etilcelulose preparados com diferentes forças de compactação após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 μm).

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
		1	2
20000	3	23,37	
12000	3	23,55	
8000	3	25,71	
2000	3		36,68
<i>p</i>		0,0830	1,0000

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Os parâmetros obtidos após o ajuste dos modelos matemáticos aos resultados dos ensaios de liberação/dissolução obtidos a partir das formulações de etilcelulose preparadas com diferentes forças de compactação estão representados na Tabela 3-XXXIX. A Figura 3-51 apresenta os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos considerados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as diferentes matrizes de etilcelulose.

Pela análise da Tabela 3-XXXIX e da Figura 3-51 verifica-se que nos comprimidos de etilcelulose preparados com diferentes forças de compactação, os modelos que permitem um melhor ajuste das curvas de dissolução/liberação são, por ordem decrescente, o de Weibull, o de Korsmeyer-Peppas e o de Higuchi, apresentando os coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9983$, 0,9973 e 0,9962, respectivamente). Para estes sistemas preparados com uma força de compactação igual ou superior a 8000 N, o valor de n é 0,42, o que confirma os resultados observados com o modelo de Higuchi, mostrando que o mecanismo de liberação do fármaco consiste essencialmente na difusão do fármaco através da matriz porosa. Com a aplicação de uma força de compactação baixa (neste caso, 2000 N), o número de ligações entre as partículas, que se estabelecem durante a compressão, é provavelmente muito reduzido. A estrutura matricial resultante é pouca coesa. Por este motivo, verifica-se que o expoente n é superior nos comprimidos preparados com uma força de compactação de 2000 N (0,53). Desta forma, nestas matrizes, a erosão

polimérica apresenta um maior contributo, no mecanismo de libertação do ibuprofeno, quando comparada com os comprimidos formulados com forças de compactação superiores.

Tabela 3-XXXIX - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos comprimidos matriciais de etilcelulose preparados com diferentes forças de compactação (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

Força de compactação (N)		2000	8000	12000	20000
Ordem zero	m_0	7,8750	12,0797	12,2102	12,1807
	K_0	0,1184	0,0459	0,0388	0,0383
	R^2	0,9450	0,9113	0,9216	0,9166
Higuchi	m_0	-5,9879	-1,4089	-1,2137	-1,2672
	K_H	2,9225	1,8165	1,6623	1,6533
	R^2	0,9969	0,9962	0,9971	0,9967
Korsmeyer-Peppas	m_0	-4,6416	-5,7792	-5,6558	-5,9937
	K_K	2,4314	3,2889	3,0347	3,1185
	n	0,53	0,42	0,42	0,42
	R^2	0,9973	0,9989	0,9994	0,9992
Weibull	a	0,1714	0,1309	0,1188	0,1178
	b	0,7790	0,6455	0,6399	0,6410
	R^2	0,9983	0,9991	0,9991	0,9991

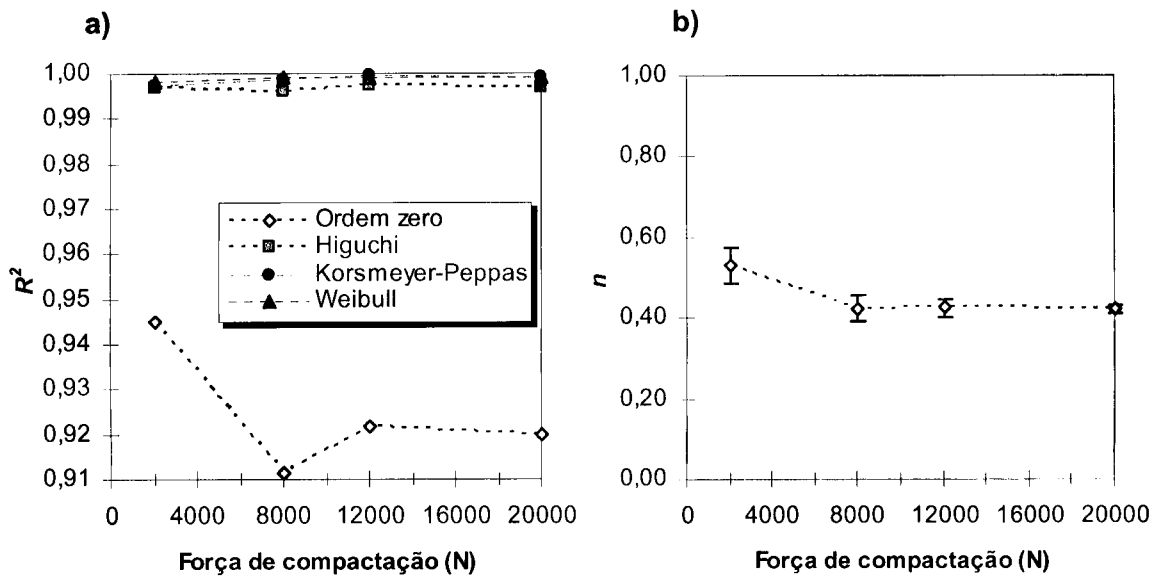


Figura 3-51 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus força de compactação (tamanho das partículas de etilcelulose: < 63 µm).

Comparando o valor do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas, o parâmetro forma, b , do modelo de Weibull e a velocidade de dissolução aparente do modelo de Higuchi, K_k , pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$), e posterior utilização do teste H.S.D. de Tukey, conclui-se que os comprimidos de etilcelulose preparados com forças de compactação igual ou superior a 8000 N não apresentam diferenças significativas. Como os sistemas matriciais que constituem cada subgrupo homogêneo são idênticos para os três parâmetros considerados, apenas estão representados os resultados obtidos para o K_k (Tabela 3-XL).

Tabela 3-XL - Subconjuntos homogêneos das médias do K_k (modelo Higuchi) dos comprimidos preparados com diferentes forças de compactação após aplicação do teste H.S.D. de Tukey (tamanho das partículas de etilcelulose: $< 63 \mu\text{m}$).

Força de compactação (N)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
		1	2
20000	3	1,6533	
12000	3	1,6623	
8000	3	1,8165	
2000	3		2,9225
p		0,2855	1,0000

α - Nível de significância

p - Probabilidade

A identificação de dois subgrupos homogêneos na Tabela 3-XL sugere diferenças na estrutura porosa das matrizes. Desta forma, os comprimidos preparados com uma força de compactação de 2000 N apresentam-se menos compactos e, conseqüentemente, mais porosos. Desta forma, estas matrizes possuem taxas de liberação do fármaco superiores às matrizes compactadas com forças superiores.

3.1.6. Conclusões

Quando um sistema matricial constituído por um polímero inerte é colocado no líquido de dissolução, a liberação inicial do fármaco ocorre a partir da camada superficial, sendo esta liberação relativamente rápida. Com o decorrer do tempo, a quantidade de fármaco nas camadas mais externas da matriz diminui e o líquido de dissolução desloca-se através dos canais tortuosos da matriz e alcançar o fármaco existente nas camadas mais internas do sistema. Por outro lado, e de um modo

idêntico, o fármaco após dissolução difunde através de diversos canais até atingir o exterior da matriz.

Neste trabalho, os comprimidos foram preparados por um processo de compressão directa da mistura do ibuprofeno com etilcelulose, em diferentes proporções, utilizando duas fracções diferentes de tenuidade de polímero. Este estudo teve como objectivo encontrar, para cada diâmetro de partícula de polímero, a concentração mais baixa de etilcelulose capaz de modular a cinética de libertação do ibuprofeno e caracterizar os perfis de libertação das matrizes de etilcelulose contendo diferentes proporções fármaco/polímero.

A análise dos vários parâmetros físicos e os ensaios de libertação/dissolução permitem caracterizar as diversas formulações de etilcelulose relativamente à resistência e aos mecanismos de libertação do ibuprofeno. Os ensaios demonstraram que a resistência e a libertação *in vitro* do ibuprofeno a partir de comprimidos de etilcelulose depende de factores como a razão fármaco/polímero, a tenuidade das partículas de polímero e a força de compactação aplicada.

Um dos parâmetros tecnológicos mais estudado na velocidade de libertação de fármacos a partir deste tipo de matrizes é a tenuidade das partículas do polímero. A libertação do ibuprofeno a partir de comprimidos contendo partículas de polímero de menor diâmetro é inferior quando comparada à libertação dos comprimidos com maior granulometria. Uma explicação para este facto é o provável aumento da porosidade interna da matriz quando se utilizam partículas maiores de etilcelulose, permitindo uma penetração mais rápida do líquido de dissolução nos canalículos da estrutura porosa. Estas conclusões estão de acordo com estudos já publicados (Geraghty e Healy, 1998). Por outro lado, a utilização de etilcelulose de menor tenuidade facilita a formação de aglomerados de partículas do polímero que percolam o sistema, resultando matrizes mais compactas e com valores de resistência tênsil e friabilidade aceitáveis.

Em todos os ensaios efectuados para verificar as propriedades físicas e de libertação das matrizes de etilcelulose identificou-se a existência de uma gama de concentração de polímero, a partir da qual se verifica uma alteração dessas características.

Nos comprimidos formulados com partículas de etilcelulose de diâmetro compreendido entre 250 e 355 μm , a presença de 15% de polímero nas matrizes permitiu obter um prolongamento do perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno relativamente às formulações sem agente modulador. Para concentrações inferiores, as partículas de polímero existem sob a forma de *clusters* isolados envolvidos por *clusters* infinitos de ibuprofeno. Existindo sob a forma de *cluster* infinito, o meio de

dissolução ao penetrar permite a sua difusão para o exterior da matriz, criando poros e canais, os quais acabam por provocar a desagregação completa do comprimido. Assim, os comprimidos apresentaram-se pouco resistentes por falta da sua estrutura base e com uma libertação semelhante aos comprimidos preparados apenas com ibuprofeno. À medida que aumenta a concentração de etilcelulose, mais *clusters* de polímero existem e maior é a probabilidade de formação de um *cluster* infinito apenas de excipiente, dificultando cada vez mais a libertação do ibuprofeno. Assim, na região de concentração entre os 15 e os 20% de polímero, apesar deste composto ainda estar presente na forma de *cluster* finito, aumenta o número de lugares ocupados pela etilcelulose, tornando a estrutura mais resistente e permitindo um prolongamento da cedência do ibuprofeno. Na presença de uma concentração igual ou superior a 30% de polímero verificou-se uma alteração nítida das características físicas e de libertação das formulações, passando este composto a formar um *cluster* infinito. Apenas a formulação com 50% de etilcelulose apresentou uma libertação incompleta do fármaco após as 24 horas de ensaio.

Nas matrizes preparadas com partículas de etilcelulose de diâmetro inferior a 63 μm , a variação brusca nas propriedades físicas e de libertação ocorreu numa gama de concentrações mais baixa (10 - 15%). Para uma concentração igual ou superior a 15% de etilcelulose, a forma como o ibuprofeno se encontra na matriz, rodeada por *clusters* infinitos de polímero, impede a libertação total do fármaco, ficando uma parte aprisionada na rede formada pela etilcelulose. A parte que se liberta corresponde aos *clusters* finitos de ibuprofeno existentes à superfície do comprimido. Os perfis de libertação/dissolução dos comprimidos contendo uma concentração igual ou superior a 30% de polímero não apresentaram diferenças consideráveis, enquanto que os comprimidos constituídos por uma concentração menor de etilcelulose (15 - 20%) apresentaram uma maior cedência do fármaco.

No caso da força de compactação, verifica-se que existem diferenças entre os perfis de libertação/dissolução para os comprimidos preparados com baixas forças de compactação (2000 N), quando comparados com os preparados com forças de compactação mais elevadas (8000 N). A partir de uma determinada força de compactação (neste caso, 8000 N) não se verificaram diferenças nos perfis de libertação do fármaco para forças superiores (12000 e 20000 N). Estes dados podem ser justificados pelas diferenças entre a porosidade dos sistemas obtidos e, conseqüentemente, pela força de compactação exercida ser ou não suficiente para formar uma estrutura compacta e coesa.

Pela aplicação dos modelos matemáticos de liberação verificou-se que existe uma zona de concentração de etilcelulose a partir da qual se assiste a uma alteração na cinética da liberação. Antes dessa zona de transição, o principal mecanismo responsável pela liberação do ibuprofeno é a erosão polimérica. Após essa concentração ou gama de concentrações, o processo de difusão através dos poros da matriz começa a ter um papel determinante na liberação do fármaco. Verificou-se que no caso das formulações preparadas com partículas de polímeros de diâmetro inferior a 63 μm , essa zona corresponde a uma concentração mais estreita de polímero (10 - 15%). Pelo contrário, nas matrizes contendo partículas de etilcelulose de maior granulometria (250 - 355 μm), a zona de alteração da cinética de liberação/dissolução corresponde a uma gama de concentrações que varia entre 15 a 30% de agente modulador. Nesta gama de concentrações, tanto a difusão como a erosão são mecanismos importantes na liberação do fármaco.

4. Preparação de mini-comprimidos como sistemas multi-particulares

4.1. Introdução

O desenvolvimento de mini-matrizes, como formas farmacêuticas multi-particulares (MUDFs), é uma área bastante promissora da investigação farmacêutica atendendo ao importante controlo que se consegue sobre a taxa de libertação dos fármacos (Colombo *et al.*, 1985; Sujja-areevath *et al.*, 1998; Cox *et al.*, 1999; De Brabander *et al.*, 2000 a). Esta vantagem, associada à elevada flexibilidade no ajustamento da dose do(s) fármaco(s) (Ghandhi *et al.*, 1999), tem atraído alguma atenção desde a década de 90. Para além destas vantagens, a administração das MUDFs apresenta outras relativamente à administração de SUDFs (formas farmacêuticas uni-particulares), as quais estão referenciadas no Capítulo 1.3.

As MUDFs são sistemas bastante diversificados no que se refere ao tamanho e forma, podendo ser produzidas recorrendo a diferentes tecnologias de fabrico como, por exemplo, granulação; extrusão e esferonização; compressão directa e microencapsulação.

Os mini-comprimidos são comprimidos com um diâmetro igual ou inferior a 2 - 3 mm (Lennartz e Mielck, 1998). Do ponto de vista tecnológico, a produção de mini-matrizes por compressão é uma alternativa bastante apelativa quando comparada com a produção de *pellets*, particularmente pela eliminação do solvente (por exemplo, água). Por outro lado, a compressão directa apresenta um rendimento de produção superior ao obtido com a extrusão e a esferonização (técnica comum para a produção de *pellets* com tamanho e massas idênticas aos dos mini-comprimidos). Devido ao processo de fabrico, os mini-comprimidos obtidos por compressão apresentam habitualmente tamanho uniforme, forma regular, superfície lisa, baixa porosidade e elevada resistência, com pequena variabilidade intra e entre lotes (Munday *et al.*, 1994; Rouge *et al.*, 1997).

Os mini-comprimidos, tal como outras MUDFs, são susceptíveis de serem revestidos com o objectivo de modular a libertação dos fármacos. A maior robustez apresentada por este tipo de subunidades torna um possível processo de revestimento mais reprodutível e mais rentável em comparação com o revestimento dos *pellets* ou dos grânulos (Munday, 1994).

Apesar destas vantagens, estão também descritos na literatura alguns inconvenientes associados com as MUDFs (Follonier e Doelker, 1992; Celik, 1994). O

seu fabrico é mais complexo e dispendioso, e no caso concreto da produção de mini-comprimidos é necessário ter um cuidado extra e proceder a ajustamentos mais delicados das máquinas de compressão. O equipamento usado na produção destas subunidades deverá apresentar requisitos especiais relativamente à precisão e estabilidade mecânica, uma vez que as paredes da matriz estão submetidas a uma maior fricção do que nos equipamentos das máquinas normais (Lennartz e Mielck, 1998). Se a montagem não for correcta, o elevado atrito entre os punções e as paredes da matriz pode levar a um desgaste significativo destas peças (Pich e Moest, 1989) ou, até mesmo, à quebra dos punções.

De um modo semelhante ao referido nas SUDFs, existem dois princípios gerais que permitem retardar a libertação do fármaco a partir dos sistemas multi-particulares:

- Sistemas matriciais;
- Sistemas revestidos.

Uma revisão bibliográfica mostra o elevado interesse no desenvolvimento de formulações de MUDFs matriciais em detrimento de MUDFs revestidas por película controladora da cedência do fármaco. Esta situação é provavelmente motivada pelo facto de, na prática, o revestimento destes sistemas ser um processo que pode apresentar alguns problemas (Zhou *et al.*, 1996), entre os quais se citam:

- O processo de revestimento é dispendioso, envolvendo uma etapa adicional ao processo de produção;
- A espessura da película de revestimento é variável, podendo o perfil de libertação do fármaco apresentar problemas de reprodutibilidade;
- Pode ocorrer falha ou dano da integridade da película polimérica de revestimento, com conseqüente alteração do perfil de libertação.

Pelos motivos referidos nos capítulos anteriores, um dos métodos mais frequentemente utilizado com o objectivo de modular a cedência dos fármacos consiste na incorporação do agente terapêutico num sistema matricial. Existem vários estudos, descritos na literatura, que descrevem a preparação de mini-comprimidos matriciais a partir de polímeros hidrófilos (Colombo *et al.*, 1985; Bongiovanni *et al.*, 1992; Østberg *et al.*, 1994; Rouge *et al.*, 1997, 1998; Sujja-areevath *et al.*, 1996, 1998; Cox *et al.*, 1999; Efentakis *et al.*, 2000; Kranz *et al.*, 2005), bem como, a partir de polímeros hidrófobos (Önay-Basaran e Olsen, 1985; Önay-Basaran *et al.*, 1985; Ratsimbazafy *et al.*, 1996; De Brabander *et al.*, 2000 a). Neste tipo de sistemas, as características do agente formador da matriz exerce uma nítida influência no perfil e no mecanismo de libertação do fármaco. Cox *et al.* (1999) demonstraram que a libertação

in vitro do ibuprofeno a partir de mini-comprimidos contendo goma xantana e HPMC K4M apresentavam valores muito próximos de uma cinética de ordem zero (libertação constante) durante um período de 12 horas, especialmente quando no decorrer do ensaio se alterava o valor do pH do líquido de dissolução. No entanto, a libertação do ibuprofeno foi mais rápida nas matrizes de HPMC K4M do que nas formulações contendo goma xantana, mas mais lenta do que nos mini-comprimidos contendo goma karaia.

Recentemente, De Bradander *et al.* (2003) descreveu o comportamento *in vitro* de *pellets* de ibuprofeno contendo apenas etilcelulose, como agente retardante, e *pellets* formulados com a combinação de etilcelulose e um polímero hidrófilo (HPMC ou goma xantana). Estes autores verificaram que os *pellets* formulados com fármaco e etilcelulose (60/40 - m/m) apresentavam um perfil de libertação/dissolução demasiado lento, libertando apenas 20% do fármaco após 24 horas de ensaio. Posteriormente, verificaram que a combinação da etilcelulose com um componente hidrófilo aumentava a quantidade de fármaco cedido. As mini-matrizes resultantes desta associação proporcionaram um sistema bastante flexível em termos de perfil de cedência do ibuprofeno, sendo este dependente de vários parâmetros de formulação:

- Diferentes viscosidades de HPMC;
- Diferentes concentrações de HPMC;
- Diferentes proporções entre fármaco/excipientes e entre HPMC/EC;
- Incorporação de goma xantana.

Os resultados deste estudo permitem concluir que o grau de viscosidade da HPMC afecta a libertação do ibuprofeno. Apenas as HPMCs com a mesma viscosidade (diferindo na proporção entre grupos metoxilo:hidroxipropilo) apresentam perfis de libertação/dissolução comparáveis. Convencionalmente, no caso de compactos de HPMC, um aumento do grau de viscosidade deste polímero resulta num decréscimo da taxa de libertação do fármaco, devido a um maior grau de emaranhamento das cadeias poliméricas e a uma diminuição da taxa de erosão polimérica (Gao *et al.*, 1996; Cheong *et al.*, 1992). No entanto, nas formulações preparadas por De Bradander *et al.* (2003), devido ao elevado conteúdo em fármaco (60%) e à presença da etilcelulose, as cadeias de HPMC estão provavelmente menos emaranhadas na matriz. Para além disso, quanto maior é o grau de viscosidade da HPMC maior é a capacidade de intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas (Wan *et al.*, 1993; Katzhendler *et al.*, 2000). Tal como foi referido no Capítulo 3, se a HPMC não está presente numa concentração capaz de formar um aglomerado contínuo de partículas intumescidas, a pressão exercida pelas partículas isoladas funciona como agente

desestabilizador das ligações existentes entre as outras partículas da matriz. Assim, sendo a etilcelulose um polímero hidrófobo, a presença de uma concentração baixa de HPMCs com graus de viscosidade superiores poderá tornar as mini-matrizes mais acessíveis à difusão da água, resultando numa taxa de libertação superior do fármaco.

4.2. Parte experimental

4.2.1. Material

Matérias-primas

- Ibuprofeno (lote nº TBU 0307598, Medinfar, Portugal)
- HPMC K100M (lote nº LA16012 N01, Colorcon, Reino Unido)
- HPMC K15M (lote nº KJ 26012 N01, Colorcon, Reino Unido)
- HPMC K4M (lote nº KD 19012 N12, Colorcon, Reino Unido)
- Etilcelulose (lote nº 404172/1, Fluka, Suíça)
- Eudragit® RS (Röhm Pharma, Alemanha)
- Acetona (Merck, Portugal)
- Álcool isopropílico (Merck, Portugal)

Aparelhagem

- Moinho eléctrico de laboratório (IKA, modelo A 10, Alemanha)
- Microscópio óptico (Nikon, modelo Alphaphot YS, Japão)
- Picnómetro (Micromeritics Instrument Corp., modelo Accupyc 1330, E.U.A.)
- Prensa mecânica (Lloyd Instruments, modelo LR 50K, Reino Unido)
- Micrómetro electrónico digital (Palmer)
- Aparelho para a determinação da resistência à ruptura (CT5, Engineering Systems, Reino Unido)
- Aparelho para determinação da friabilidade (Sotax Friabilator, modelo F1, Suíça)
- Aparelho de dissolução (Sotax, modelo AT7, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Jasco, modelo V-530, Japão)
- Viscosímetro (Haake Viscotester, modelo VT550, Thermo Haake, Alemanha)
- Texture Analyser e Software *Texture Expert*® (TA.XT2 Texture Analyser, Stable Micro Systems, Reino Unido)

4.2.2. Métodos e resultados

4.2.2.1. Viscosidade dos polímeros

Uma das variáveis de formulação que desempenha um papel importante nos perfis de libertação/dissolução do fármaco a partir de matrizes hidrófilas é a viscosidade do polímero (Bonferoni *et al.*, 1992; Sung *et al.*, 1996; Nellore *et al.*, 1998; Katzhendler *et al.*, 2000). Vários estudos descritos na literatura demonstraram que o aumento do grau de viscosidade da HPMC do tipo K conduz a uma diminuição na velocidade de libertação do fármaco (Alderman, 1984; Ford *et al.*, 1985 a, b, c; Sung *et al.*, 1996; Tros de Ilarduya *et al.*, 1997; Li *et al.*, 2003). Uma explicação sugerida para este facto é que o aumento da viscosidade da camada gelificada causa uma diminuição na difusão do fármaco através do gel. Adicionalmente, quanto mais viscosa a camada gelificada, mais resistente esse gel será à erosão e à dissolução. Deste modo, a camada de gel é um factor capaz de controlar a libertação do fármaco. No entanto, existem estudos onde, dependendo do tipo de fármaco e das formulações usadas, a taxa de libertação da substância activa não sofreu variações mesmo quando se utilizou uma HPMC do tipo K de maior grau de viscosidade (por exemplo, quando se passou de 4000 para 15 000 mPa.s ou de 15 000 para 100 000 mPa.s - dispersões a 2% m/m, 20°C) (Ford *et al.*, 1985 b, c; Sung *et al.*, 1996). Assim, foi sugerido que as formulações de HPMC estudadas apresentavam um valor de viscosidade limite, ou seja, a taxa de difusão do fármaco não diminui mais quando o grau de viscosidade aumenta acima de um certo nível (Sung *et al.*, 1996).

Para o estudo da viscosidade dos polímeros, prepararam-se dispersões a 2% (m/m) dos diferentes tipos de polímeros de HPMC em solução tampão de fosfato de pH 7,2. Os geles formados foram deixados em repouso, durante o tempo necessário para o desaparecimento das bolhas de ar, armazenados numa estufa a 20° C. Procedeu-se à avaliação da viscosidade aparente das preparações utilizando um viscosímetro rotativo Thermo Haake de recipiente fixo. A amostra foi submetida a uma etapa prévia de estabilização da temperatura (20°C) por um período de 30 minutos. Após este período, procedeu-se à leitura da viscosidade do sistema aplicando-se incrementos logarítmicos de velocidade de corte ($1 - 600 \text{ s}^{-1}$). Posteriormente, fez-se a leitura da viscosidade no sentido descendente da velocidade de corte, também numa escala logarítmica.

A Figura 4-1 apresenta a viscosidade aparente dos geles preparados com diferentes HPMC do tipo K e que foram utilizados na preparação dos mini-comprimidos.

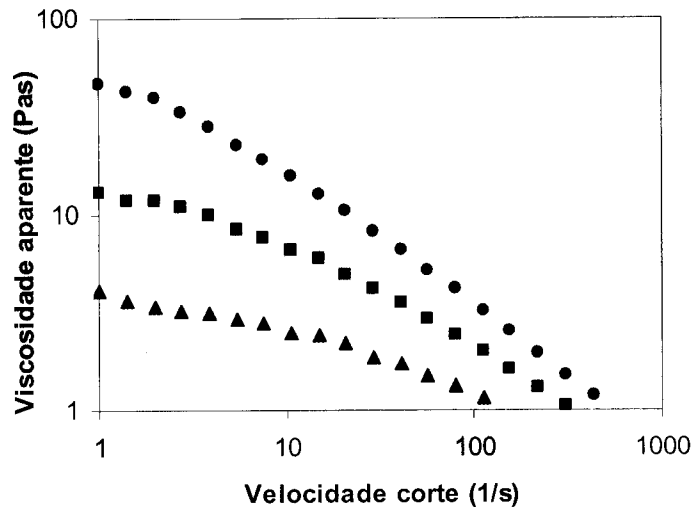


Figura 4-1 - Viscosidade aparente dos géis de HPMC do tipo K a 2% (m/m) em solução tampão de fosfato de pH 7,2: K4M (▲); K15M (■) e K100M (●).

Pela análise da Figura 4-1 verifica-se que a viscosidade aparente dos géis de HPMC estudados aumenta do seguinte modo: HPMC K4M < HPMC K15M < HPMC K100M.

Um dos modelos que melhor descreve o comportamento reológico deste tipo de soluções é o modelo empírico de Herschel-Bulkley (Herschel e Bulkley, 1926; Marquardt e Sucker, 1998):

$$\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^c \quad \text{Equação 22}$$

onde τ representa a tensão de corte ("shear stress"), τ_0 a tensão de cedência ("yield stress"), $\dot{\gamma}$ a velocidade de corte ("shear rate"), K é um índice de consistência e c é um índice que indica o comportamento do fluxo.

Nos sistemas que apresentam um comportamento Newtoniano, $c = 1$, verifica-se que $K = \eta$. Quando $c \neq 1$, os sistemas apresentam um comportamento não-Newtoniano. Nestas circunstâncias, o comportamento do fluxo pode ser: $c < 1$ (comportamento reofluidificante ou pseudo-plástico - "shear thinning") ou $c > 1$ (comportamento reoespessante ou dilatante - "shear thickening").

Na Figura 4-2 estão representados os coeficientes de determinação (R^2) e os valores do índice c obtidos pela aplicação do modelo de Herschel-Bulkley. Pela análise dos R^2 verifica-se que se trata de um bom modelo de ajuste ($\geq 0,9989$). O índice c permite concluir que as dispersões de HPMC apresentaram um comportamento reofluidificante, ou seja, a viscosidade diminui com o aumento da velocidade de corte.

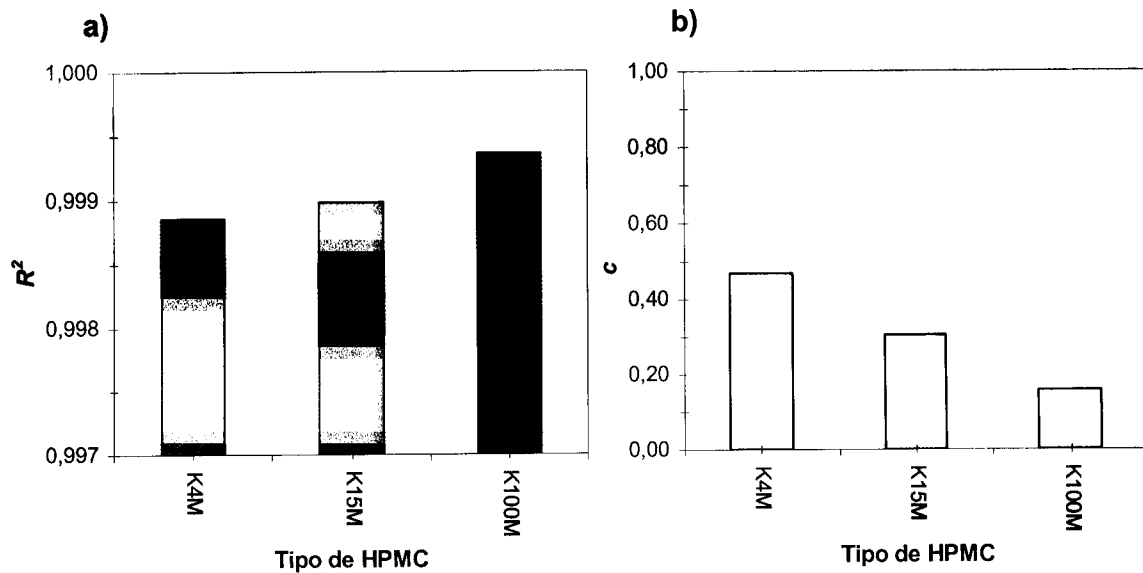


Figura 4-2 - Valores dos coeficientes de determinação (R^2) (■) e b) Valores de c (□) (modelo Herschel - Bulkley) versus HPMC do tipo K com diferentes viscosidades.

4.2.2.2. Preparação dos comprimidos matriciais

Na preparação de mini-comprimidos matriciais de ibuprofeno utilizaram-se misturas binárias contendo o fármaco e um dos agentes poliméricos testados na etapa da formulação (HPMC K100M ou etilcelulose). Para estudar a influência da viscosidade da HPMC do tipo K, utilizaram-se mais dois polímeros: HPMC K15M e HPMC K4M.

A etilcelulose foi previamente moída num moinho eléctrico de laboratório. Tanto o ibuprofeno como os polímeros foram submetidos a uma tamisação. A fracção das partículas que apresentavam diâmetro inferior a 63 μm foi seleccionada com o objectivo de evitar alterações nas propriedades dos mini-comprimidos devido à utilização de partículas de diferentes tamanhos.

Na Tabela 4-I está representada a composição de cada uma das formulações de mini-comprimidos avaliadas durante este estudo. Preparou-se uma formulação de mini-comprimidos contendo apenas ibuprofeno, usada como formulação de referência (formulação 0). No caso das matrizes com HPMC K100M, os mini-comprimidos apresentavam uma concentração de 85 ou 50% (m/m) de ibuprofeno (formulação 1 e 2, respectivamente). Tendo em vista o estudo da influência da viscosidade da HPMC no perfil de libertação/dissolução *in vitro* do ibuprofeno foram preparadas mini-matrizes contendo diferentes tipos de HPMC (K100M, K15M e K4M), numa proporção de 50/50 de fármaco/polímero. Nas formulações de etilcelulose, as mini-matrizes continham 85 ou 60% (m/m) de ibuprofeno (formulação 5 e 6, respectivamente).

Tabela 4-1 - Composição dos mini-comprimidos.

Formulação	Tipo de polímero	Concentração de polímero (%)
0	-	0
1	HPMC K100M	15
2		50
3	HPMC K15M	50
4	HPMC K4M	50
5	Etilcelulose	15
6		40

Para a preparação das formulações, efectuou-se a pesagem individual de cada uma das matérias-primas numa balança analítica. Em seguida, com um almofariz de vidro procedeu-se à mistura durante cerca de 10 minutos, pela técnica da diluição geométrica.

Os mini-comprimidos foram preparados por compressão directa da mistura de pós numa prensa mecânica ligada a um computador, no qual é possível controlar a pressão exercida ($100 \pm 5 \text{ N/mm}^2$) e registar o deslocamento dos punções durante a compactação. A esta máquina foi acoplada uma estação de compressão com 8 matrizes e punções respectivos (Figura 4-3). A prensa mecânica, com movimento único do punção superior, foi programada para exercer uma pressão de 1546 N/m^2 ($\approx 193 \text{ N/m}^2$ por punção) com um percurso máximo do punção superior de 25 mm à velocidade de 10 mm/min. Esta pressão foi seleccionada para reproduzir as condições de compactação estabelecidas na produção de comprimidos matriciais de 10 mm aquando da aplicação de uma força de compactação de 8000 N.

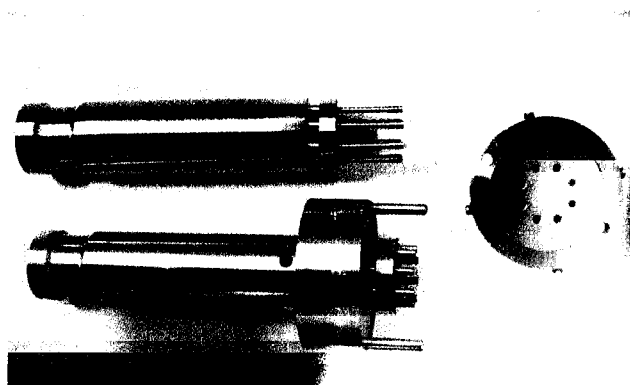


Figura 4-3 - Estação de compressão com oito matrizes e punções respectivos.

O enchimento das matrizes processou-se manualmente, por volumetria. Neste processo de enchimento, pesou-se inicialmente a massa correspondente aos oito mini-comprimidos e, posteriormente, encheram-se as oito matrizes. Durante o enchimento de cada matriz exerceu-se uma ligeira compactação, com auxílio de uma haste cilíndrica, de modo a obter maior uniformidade das massas e dos valores de resistência à ruptura dos mini-comprimidos. Utilizaram-se punções com pontas planas de 2,5 mm de diâmetro. Para estudar a influência da forma da superfície das mini-matrizes, as formulações contendo 15% e 50% de HPMC K100M foram também preparadas utilizando punções do mesmo diâmetro mas com superfície côncava.

O objectivo foi preparar mini-comprimidos com uma massa de 12,0 mg.

4.2.2.3. Verificação das propriedades físicas dos mini-comprimidos matriciais

Além do exame de superfície dos mini-comprimidos, procedeu-se à avaliação da uniformidade de massa, da espessura, da densidade, da resistência à ruptura e da friabilidade.

a) Uniformidade de massa, espessura, densidade absoluta, resistência à ruptura e friabilidade.

A avaliação da uniformidade de massa ($n = 20$) foi efectuada de acordo com o especificado na monografia da Ph. Eur. 5.0, anteriormente descrita no Capítulo 3.1.2.2.4.

Da análise dos valores obtidos verifica-se que as massas das diversas matrizes se mantiveram dentro dos limites estipulados pela farmacopeia (variação de massa de $\pm 10\%$ do valor médio para comprimidos com massa inferior a 80 mg). Todas as formulações apresentaram coeficientes de variação inferiores a 3,25%.

Para avaliar a espessura dos mini-comprimidos matriciais ($n = 20$) utilizou-se um micrómetro electrónico digital (escala de 25 mm). Através dos resultados obtidos para a espessura calculou-se a área e a razão área/volume destas subunidades.

As densidades absolutas dos mini-comprimidos foram medidas utilizando um picnómetro, segundo o procedimento anteriormente descrito no Capítulo 3.1.2.2.4.

A resistência à ruptura dos mini-comprimidos ($n = 6$) foi determinada de modo idêntico ao descrito no Capítulo 3.1.2.2.4. Esta medição efectuou-se num aparelho específico (CT5, Engineering systems) utilizando uma célula de carga de 5,0 Kgf, a qual se deslocou a uma velocidade de 13,1 mm/min. Com os valores obtidos calculou-se a resistência tênsil dos compactos (σ_x) aplicando a equação 19 (Capítulo 3.1.2.2.4).

Para avaliar a friabilidade dos sistemas mini-matriciais (n = 20) utilizou-se o procedimento descrito na monografia da Ph. Eur. 5.0, já referido no Capítulo 3.1.2.2.4.

Na Tabela 4-II estão representados os resultados obtidos na análise da espessura, da superfície, da razão superfície/volume, da densidade absoluta, da resistência tênsil e da friabilidade das várias formulações de mini-comprimidos.

Tabela 4-II - Valores da espessura, densidade absoluta, resistência tênsil e friabilidade dos mini-comprimidos.

F	Polímero (%)	Espessura (mm) *	Área (mm ²)	Área/volume (mm ² /mm ³)	Dens _{abs} (g/cm ³) *	Resistência tênsil (MPa) *	Friabilidade (%)
0	-	2,53 ± 0,01	29,69	2,39	1,115 ± 0,001	0,74 ± 0,09	1,92
1	15 HPMC K100M	2,35 ± 0,04	28,27	2,45	1,202 ± 0,002	1,69 ± 0,33	0,85
2	50 HPMC K100M	2,22 ± 0,04	27,25	2,50	1,261 ± 0,000	2,69 ± 0,37	0,51
3	50 HPMC K15M	2,28 ± 0,02	27,27	2,48	1,297 ± 0,002	3,21 ± 0,14	0,44
4	50 HPMC K4M	2,26 ± 0,03	27,57	2,49	1,297 ± 0,002	3,45 ± 0,20	0,38
5	15 Etilcelulose	2,26 ± 0,04	27,57	2,49	1,160 ± 0,000	1,93 ± 0,19	0,83
6	40 Etilcelulose	2,33 ± 0,06	28,04	2,46	1,182 ± 0,000	1,95 ± 0,10	0,50

F - Formulação

* - média ± desvio padrão

Os mini-comprimidos contendo apenas ibuprofeno (formulação 0) apresentaram baixa resistência tênsil e um valor de friabilidade superior a 1%. Estes resultados sugerem fracas ligações entre as partículas de fármaco, antecipando problemas associados com o seu manuseamento. Tal como se verificou no Capítulo 3, os componentes responsáveis por conferirem resistência à estrutura matricial são os polímeros (HPMC e etilcelulose). A presença de um destes agentes poliméricos nas mini-matrizes resulta em sistemas com propriedades físicas mais aceitáveis em termos tecnológicos. Esta observação sugere que, tanto a HPMC como a etilcelulose possuem a capacidade de estabelecer ligações mais resistentes entre as suas partículas, melhorando a coesão da matriz durante a compressão.

Analisando os valores apresentados na Tabela 4-II, verifica-se que a proporção de polímero (HPMC e etilcelulose) afecta as propriedades físicas dos mini-comprimidos. Um decréscimo da concentração de polímero resulta num incremento da friabilidade e numa diminuição dos valores de resistência tênsil. Este facto pode ser explicado por um aumento da distância entre as partículas do polímero. Desta forma, reduz-se as forças coesivas inter-partículas do componente responsável pela resistência, resultando portanto valores de resistência tênsil mais baixos.

A Figura 4-4 representa o gráfico *boxplot* ("caixa de bigodes") dos valores de resistência tênsil dos diferentes mini-comprimidos preparados.

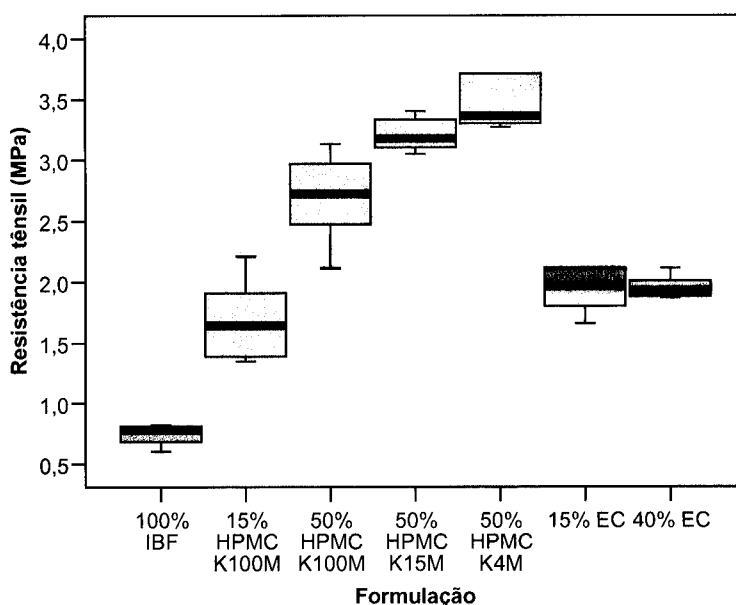


Figura 4-4 - Valores de resistência tênsil dos mini-comprimidos.

Para comparar os valores de resistência tênsil das diferentes formulações recorreu-se a comparações múltiplas pela aplicação da análise de variância (ANOVA). Para um $\alpha = 0,05$, conclui-se que pelo menos em duas das formulações de mini-comprimidos existem diferenças significativas nos valores da resistência tênsil ($p < 0,0001$). Com base nos resultados obtidos na análise ANOVA verificou-se que os valores de resistência tênsil entre as mini-matrizes de etilcelulose não apresentaram diferenças significativas ($p \approx 1,000$). No entanto, a ANOVA revelou diferenças estatisticamente significativas entre as formulações de mini-comprimidos contendo 15 e 50% de HPMC K100M ($p < 0,001$). Por outro lado, nos mini-comprimidos preparados com diferentes tipos de HPMC não existiram diferenças significativas, nos valores de resistência tênsil, entre as matrizes de HPMC K15M e HPMC K4M ($p = 0,4987$). Pelo contrário, ocorreram diferenças significativas entre as formulações destes dois tipos de HPMC e a que contém HPMC K100M ($p = 0,0056$ e $p < 0,0001$, respectivamente). As mini-matrizes formuladas apenas com fármaco apresentam baixos valores de resistência tênsil, pois não possuem nenhum componente capaz de conferir resistência à estrutura matricial. A Tabela 4-III representa um resumo dos subconjuntos homogêneos formados com base nas médias dos valores da resistência tênsil após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey (teste de comparação múltipla à posteriori).

Tabela 4-III - Subconjuntos homogêneos das médias da resistência tênsil (MPa) após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Formulação	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$			
		1	2	3	4
100% Ibuprofeno	6	0,75			
15% HPMC K100M	6		1,69		
15% Etilcelulose	6		1,94		
40% Etilcelulose	6		1,95		
50% HPMC K100M	6			2,69	
50% HPMC K15M	6				3,21
50% HPMC K4M	6				3,45
<i>p</i>		1,0000	0,4285	1,0000	0,4987

α - Nível de significância

p - Probabilidade

4.2.2.4. Quantificação da absorção de água e determinação da erosão

Torna-se importante fazer a distinção entre dois termos que são muitas vezes empregues como sinónimos: "penetração de água" e "intumescimento". Os fenómenos envolvidos em cada um destes processos são diferentes, podendo haver absorção de água ou de outro líquido sem que ocorra intumescimento da matriz. Contudo, a capacidade de absorção de água pode ser uma medida relacionada com o grau de intumescimento dos polímeros hidrófilos.

A penetração de água nos sistemas matriciais é a primeira etapa no processo de libertação/dissolução do fármaco. A velocidade com que o líquido de dissolução penetra nestas estruturas depende do tipo de constituinte que forma a matriz.

Para além disso, a erosão das matrizes poliméricas também é um factor que exerce controlo na libertação das substâncias activas. No caso de sistemas em que a erosão é o mecanismo predominante, a taxa de difusão do fármaco na matriz é lenta quando comparada com a dissolução ou dispersão do polímero. Os sistemas não erodíveis permanecem sem alteração ao longo do tempo e os fármacos libertam-se por um processo de difusão entre os poros da matriz.

Para fazer estas determinações, os mini-comprimidos de fases planas previamente pesados foram colocados em vasos de dissolução em condições semelhantes aos ensaios de libertação/dissolução (método da pá agitadora, velocidade de rotação de 150 rpm, 900 ml de solução tampão de fosfato de pH 7,2 a

37,5 ± 0,5 °C). A intervalos de tempo pré-estabelecidos (30, 60, 120, 240, 360 e 480 minutos) retiraram-se os mini-comprimidos, ou o que restava deles, de cada vaso e colocaram-se em placas de Petri previamente taradas, tendo-se removido o excesso de líquido de dissolução da placa com papel absorvente. Após pesagem, as placas de Petri contendo os mini-comprimidos hidratados foram colocadas na estufa a 40°C até peso constante.

O aumento em massa dos mini-comprimidos reflecte a quantidade de água absorvida, tendo sido calculada de acordo com a seguinte equação:

$$Q = \frac{(m_i - m_h)}{m_i} \times 100 \quad \text{Equação 23}$$

na qual, Q representa a percentagem de água absorvida, m_i é a massa inicial do mini-comprimido seco e m_h corresponde à massa do mini-comprimido hidratado.

O grau de erosão (expresso como percentagem de erosão do agente polimérico) foi determinado usando a seguinte equação:

$$E = \frac{(m_i - m_f)}{m_i} \times 100 \quad \text{Equação 24}$$

em que, E corresponde à percentagem de erosão do agente polimérico, m_i é a massa inicial do mini-comprimido seco e m_f representa a massa final do mini-comprimido hidratado após secagem até peso constante.

Na Figura 4-5 estão representados os resultados dos ensaios de absorção de água dos mini-comprimidos de ibuprofeno contendo HPMC como agente polimérico, a diferentes intervalos de tempo, após contacto com o líquido de dissolução.

Os resultados do ensaio de erosão dos mini-comprimidos de HPMC, ao longo do tempo e com uma agitação de 150 rpm, estão representados na Figura 4-6.

Os perfis de absorção de água e de erosão para os mini-comprimidos contendo 15% de HPMC K100M (formulação 1) não estão representados na Figura 4-5 nem na Figura 4-6, porque sofreram um processo de desintegração instantâneo quando em contacto com o líquido de dissolução.

Pela análise da Figura 4-5 verifica-se que os mini-comprimidos preparados com HPMC K4M (HPMC de menor viscosidade) apresentaram uma menor capacidade de absorção de água. Nesta formulação, a quantidade máxima de água absorvida pelo sistema matricial foi atingida 2 horas após o início do ensaio (≈ 302% de aumento em massa), enquanto que nas formulações contendo HPMC K15M e HPMC K100M a máxima absorção foi alcançada ao fim de 4 horas (≈ 473% e 509% de aumento em massa, respectivamente).

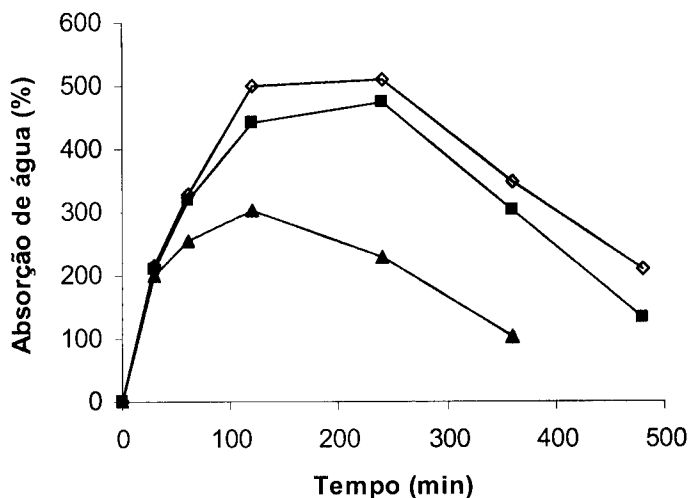


Figura 4-5 - Absorção de água dos mini-comprimidos matriciais contendo 50% de HPMC de diferentes tipos: K4M (▲), K15M (■) e K100M (◇).

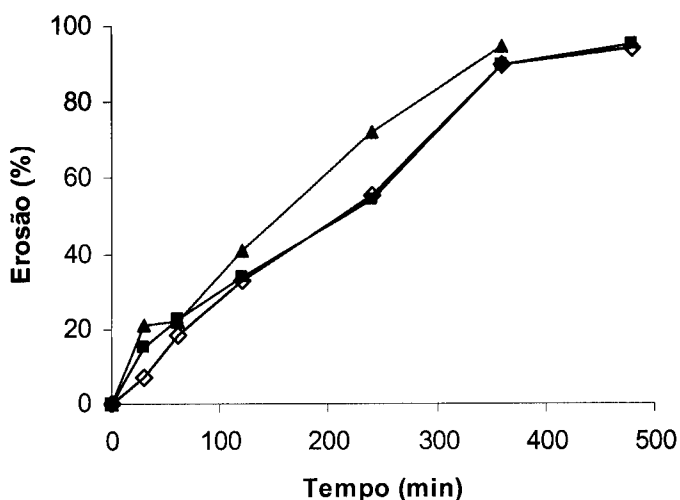


Figura 4-6 - Perfil de erosão dos mini-comprimidos matriciais contendo 50% de HPMC de diferentes tipos: K4M (▲), K15M (■) e K100M (◇).

A Figura 4-6 permite verificar que os diferentes tipos de polímeros apresentaram um grau de erosão idêntico para os diferentes tempos considerados, sendo os perfis de erosão sobreponíveis após 2 horas de ensaio para os polímeros contendo as HPMCs mais viscosas (HPMC K15M e HPMC K100M). Para além disso, após 8 horas de ensaio, estas duas formulações apresentaram uma absorção de água acima dos 150% (Figura 4-5) e, simultaneamente, uma erosão próxima dos 95% (Figura 4-6). Após este período de hidratação, verificou-se que os sistemas matriciais eram constituídos por uma camada de gel transparente com um grande volume de água, não sendo visível a presença de núcleo seco. Posteriormente, quando as amostras foram secas em estufa

até peso constante, a água presente nos mini-comprimidos hidratados evaporou e o sistema ficou reduzido a uma película de resíduo sólido, perfeitamente visível na placa de Petri.

A Figura 4-7 representa os perfis de absorção de água dos mini-comprimidos contendo diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose (formulação 5 e 6) ao longo do tempo de ensaio. Os resultados do ensaio de erosão dos mini-comprimidos de etilcelulose, ao longo do tempo e com uma agitação de 150 rpm, estão representados na Figura 4-8.

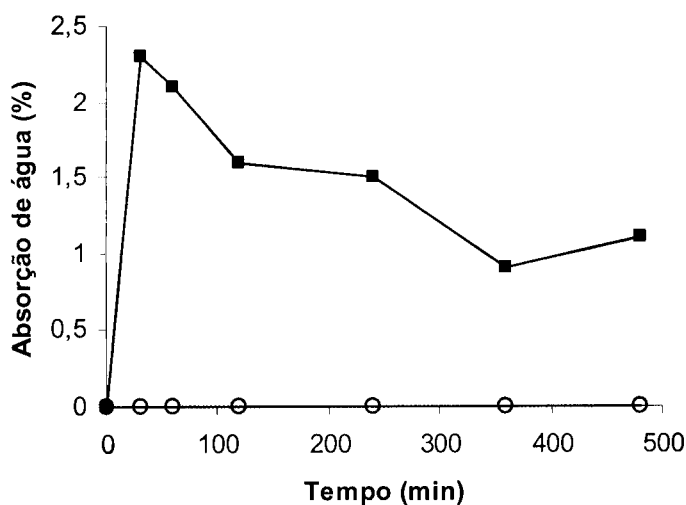


Figura 4-7 - Absorção de água dos mini-comprimidos matriciais contendo diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose: 85/15 (○) e 60/40 (■).

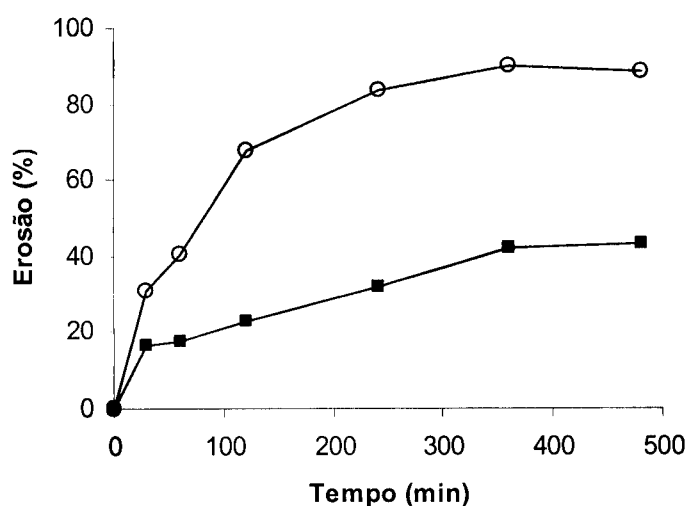


Figura 4-8 - Perfil de erosão dos mini-comprimidos matriciais contendo diferentes proporções de ibuprofeno/etilcelulose: 85/15 (○) e 60/40 (■).

Para as formulações contendo etilcelulose, a percentagem de água absorvida pelos sistemas matriciais foi praticamente insignificante ($\approx 0\%$ e $\approx 2\%$ de aumento da massa na presença de 15 e 40% de etilcelulose, respectivamente) (Figura 4-7). Este resultado pode ser explicado pela natureza hidrofóbica do polímero.

A velocidade de erosão das matrizes de etilcelulose foi muito influenciada pela concentração de polímero presente nos mini-comprimidos. Como se pode verificar pela análise da Figura 4-8, na presença de 15% de etilcelulose a erosão da matriz, ao fim de 8 horas, foi aproximadamente de 89%. No entanto, esse valor diminuiu para 43% nos mini-comprimidos contendo 40% de etilcelulose.

4.2.2.5. Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados utilizando três vasos de dissolução por formulação. Cada vaso continha um número de mini-comprimidos equivalente a 36 mg de ibuprofeno. As condições experimentais utilizadas neste ensaio foram semelhantes às descritas anteriormente no Capítulo 3.1.2.2.4.

a) Influência da concentração e da viscosidade de HPMC

Considerando os resultados obtidos no Capítulo 3.1.2.2.4. relativamente à avaliação do efeito da proporção ibuprofeno/HPMC K100M, a presença de 15% de polímero foi identificada como a concentração mínima para obter um perfil de libertação modificada do fármaco. Por essa razão, numa das formulações de mini-comprimidos utilizou-se a proporção 85/15 (m/m) de ibuprofeno/HPMC K100M. Posteriormente, verificou-se que esta quantidade era insuficiente para prolongar a cedência do ibuprofeno, seleccionando-se uma concentração mais elevada de polímero (50%).

Os resultados representados no gráfico da Figura 4-9 correspondem à quantidade acumulada de ibuprofeno libertado a partir das várias formulações de mini-comprimidos contendo diferentes quantidades e/ou tipos de HPMC. Os perfis de libertação/dissolução correspondem à média de 3 ensaios por formulação.

Na Figura 4-9 observa-se uma desagregação instantânea dos mini-comprimidos contendo 15% de HPMC K100M (formulação 2), sendo esta mais rápida que na formulação preparada apenas com ibuprofeno (formulação 0). Uma observação idêntica já tinha sido referenciada no estudo da influência da proporção de HPMC no Capítulo 3.1. (ponto 3.1.2.2.4.), para comprimidos preparados com uma concentração de 5%. Esta observação confirma a ideia da ausência de interações entre as partículas de fármaco e as de polímero. As partículas de ibuprofeno estabelecem apenas conexões entre elas, sucedendo o mesmo relativamente às partículas de HPMC K100M.

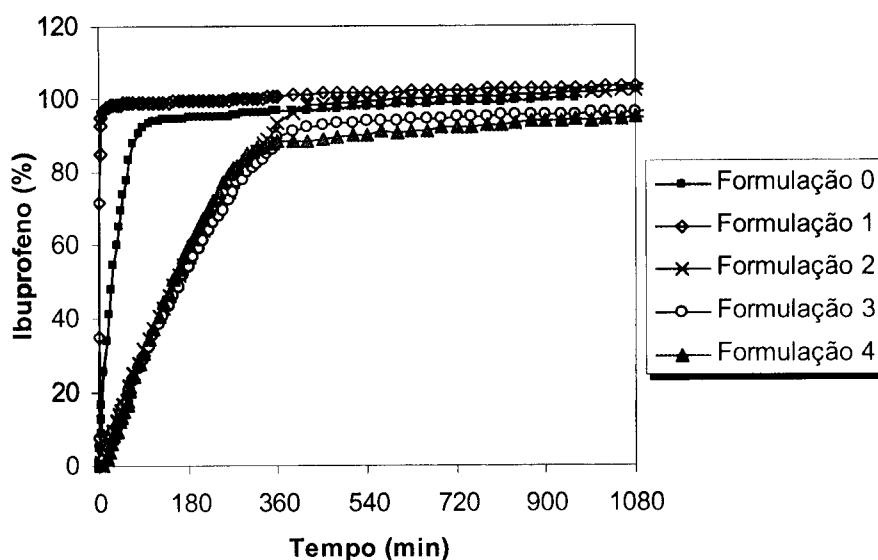


Figura 4-9 - Influência da concentração e da viscosidade da HPMC nos perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno.

Os perfis de liberação/dissolução (Figura 4-9) permitem ainda concluir que a concentração de HPMC K100M na formulação 1 (15%) não é suficiente para formar uma estrutura contínua de partículas de HPMC K100M intumescidas capaz de reter o fármaco no seio da mini-matriz. Nestas circunstâncias, as partículas de polímero existem como aglomerados isolados e quando intumescidas não criam pontos de ligação no sistema matricial. Deste modo, a integridade da mini-matriz é rapidamente destruída, ocorrendo um aumento da liberação do fármaco em vez de um retardamento. Pela análise do gráfico verifica-se que praticamente todo o ibuprofeno é libertado nos primeiros minutos de ensaio. As partículas isoladas de HPMC K100M intumescidas funcionam como agente desestabilizador das ligações existentes entre as partículas de ibuprofeno.

Com a incorporação de uma concentração de 50% de HPMC K100M na formulação dos mini-comprimidos (formulação 3), verifica-se que a liberação da totalidade do fármaco ocorre apenas após 7 horas de ensaio. Considera-se que o tempo médio de permanência de uma forma farmacêutica no intestino delgado é de 6 - 8 horas, período que o fármaco necessita para ser cedido e estar disponível para passar à corrente sanguínea através de um mecanismo de difusão passiva.

A capacidade das partículas de HPMC para hidratar e formar uma camada gelificada que retém o fármaco é essencial para sustentar a liberação da substância activa (Colombo *et al.*, 2000). À medida que aumenta a concentração de HPMC K100M na formulação (de 15 para 50%), maior é o grau de emaranhamento entre as cadeias poliméricas, reduzindo o espaço onde a penetração do solvente e a difusão do fármaco

ocorrerá. Consequentemente, ocorre uma diminuição da taxa de difusão do ibuprofeno e um atraso na erosão da matriz polimérica.

Observando o efeito dos diferentes tipos de HPMCs (Figura 4-9 - Formulações 3, 4 e 5 que correspondem, respectivamente, às formulações contendo 50% de HPMC K100M, 50% de HPMC K15M e 50% de HPMC K4M), verifica-se que os perfis de libertação/dissolução são similares, independentemente da viscosidade apresentada pelo polímero (Figura 4-1). Este resultado deve-se provavelmente à semelhança química dos diferentes tipos de HPMC e está de acordo com alguns estudos divulgados na literatura (Ford *et al.*, 1985 b, c; Sung *et al.*, 1996).

Na Tabela 4-IV estão representados os valores dos factores de semelhança (f_2) correspondentes ao estudo comparativo entre o perfil de dissolução dos mini-comprimidos preparados com diferentes tipos de HPMC. Os valores são superiores a 60, confirmando a semelhança referida anteriormente.

Tabela 4-IV - Valores do factor de semelhança (f_2) dos perfis de dissolução obtidos a partir dos mini-comprimidos com diferentes tipos de HPMC.

Tipo de HPMC	f_2
K100M * K15M	81
K100M * K4M	72
K15M * K4M	62

Durante o ensaio de libertação/dissolução observou-se que os mini-comprimidos contendo 50% de HPMC, independentemente do grau de viscosidade, sofreram um fenómeno de intumescimento anisotrópico (i.e., as mini-matrizes intumesceram mais no sentido axial do que no sentido radial) quando em contacto com o líquido de dissolução. Um fenómeno similar foi anteriormente descrito por Papadimitriou *et al.* (1993). Estes autores atribuíram o relaxamento predominante no sentido axial de compactos de HPMC à necessidade de compensar (ou aliviar) o *stress* induzido durante a compactação e o intumescimento unidireccional à orientação das moléculas durante a compressão.

b) Influência da concentração de etilcelulose

A Figura 4-10 apresenta os resultados dos ensaios correspondentes ao estudo da influência da razão fármaco/etilcelulose nas características de libertação/dissolução do ibuprofeno.

A preparação de matrizes com diferentes concentrações de etilcelulose (formulações 5 e 6, que correspondem a uma concentração de etilcelulose de 15 e

40%, respectivamente) produz diferenças nítidas nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno (Figura 4-10). Um aumento do conteúdo de agente polimérico causa um prolongamento na libertação do fármaco.

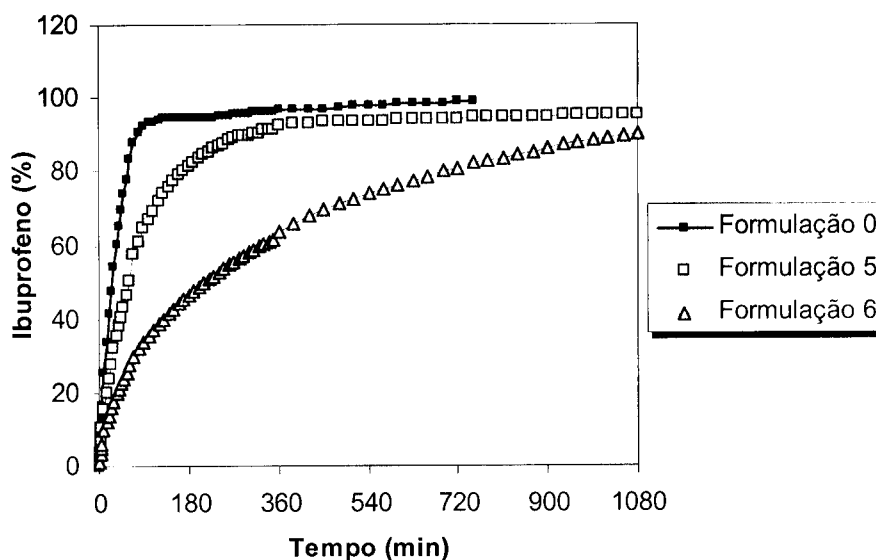


Figura 4-10 - Influência da concentração de etilcelulose nos perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno.

A utilização de uma concentração de 15% de etilcelulose (formulação 5) permite obter uma libertação da totalidade do ibuprofeno ao fim de 7 horas. Por outro lado, os mini-comprimidos contendo 40% de polímero apenas libertam 68% do fármaco após o mesmo intervalo de tempo, não se verificando a libertação da totalidade do fármaco ao fim do período de ensaio (24 horas). Neste caso, parte do ibuprofeno fica retido no seio da matriz, na forma de pequenos *clusters*. Estes pequenos *clusters* encontram-se envolvidos por partículas de polímero que impedem a libertação total do fármaco. Os perfis obtidos neste ensaio mostram que, utilizando diferentes formulações, pode obter-se um sistema matricial bastante flexível em termos de libertação/dissolução do ibuprofeno por simples variação da concentração de etilcelulose.

A comparação entre os perfis obtidos a partir de *pellets* preparados por De Brabander *et al.* (2003), usando uma tecnologia de preparação diferente, e dos mini-comprimidos contendo a mesma composição (60% de ibuprofeno e 40% de etilcelulose) revela que o processo de extrusão com fusão produz um efeito bastante mais marcado no prolongamento da libertação do fármaco do que a compressão directa. Apesar de o objectivo ser retardar a libertação, a cedência do ibuprofeno dos *pellets* contendo apenas etilcelulose foi demasiado lenta (20% em 24 horas). O processo de extrusão com fusão origina uma massa compacta na qual as partículas de

etilcelulose formam uma barreira contínua. No caso dos mini-comprimidos obtidos por compressão directa, as partículas de etilcelulose revestem as partículas de ibuprofeno formando uma matriz porosa, a qual pode libertar o fármaco mais facilmente que o sistema fundido (i.e., *pellets* obtidos com fusão).

c) Influência da forma da superfície dos mini-comprimidos

Procedeu-se ao estudo comparativo das características de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir de mini-comprimidos produzidos com punções que apresentavam diferentes formas de superfície compressora: plana e côncava. Para tal, utilizaram-se as formulações contendo 15 e 50% de HPMC K100M.

Os resultados dos ensaios de libertação/dissolução dos mini-comprimidos com diferentes formas de superfície estão representados na Figura 4-11.

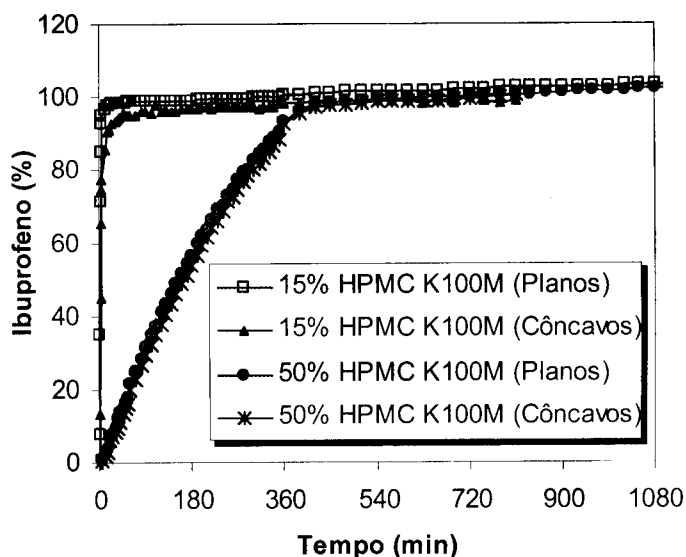


Figura 4-11 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir de mini-comprimidos de superfície plana *versus* superfície côncava.

A análise do gráfico da Figura 4-11 permite verificar que os perfis de libertação/dissolução do fármaco não foram afectados por uma alteração da forma da superfície dos mini-comprimidos. O tamanho reduzido e o facto do polímero (HPMC K100M) intumescer poderá anular o efeito da forma de superfície dos mini-comprimidos. Estes factores poderão justificar a ausência de efeitos nas características de cedência do ibuprofeno. O valor do factor de semelhança (f_2) correspondente ao estudo comparativo entre o perfil de dissolução dos mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M mas com diferente superfície (plana *versus* côncava) é de 80. Este valor mostra a semelhança entre os perfis obtidos.

Com o objectivo de comparar graficamente estes perfis de libertação, representaram-se alguns parâmetros de libertação (Figura 4-12).

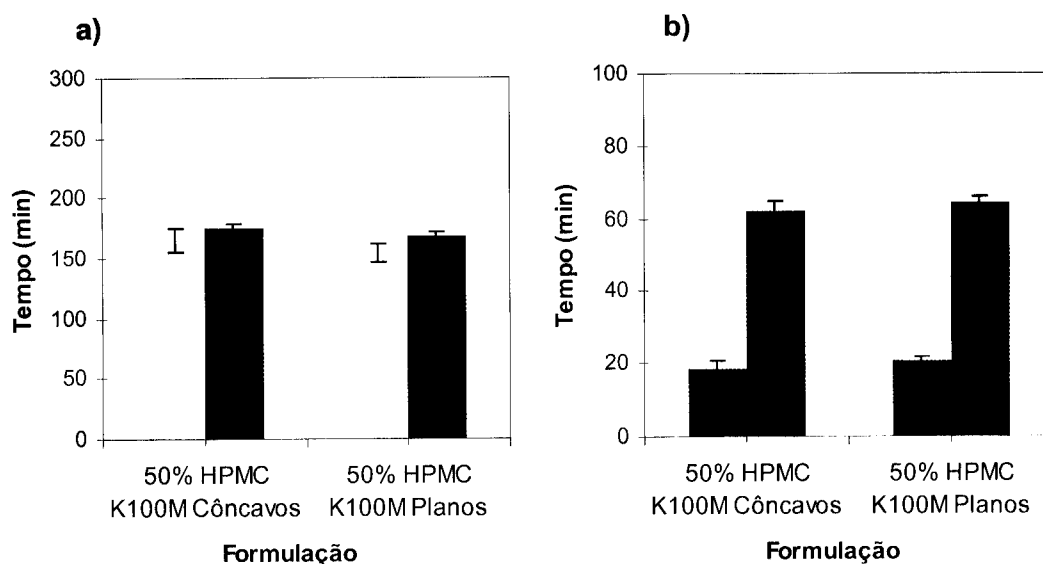


Figura 4-12 - Parâmetros de libertação dos mini-comprimidos de superfície plana *versus* superfície côncava (média \pm desvio padrão): a) $t_{50\%}$ (□) e TMD (■); b) ED_{t120} (□) e ED_{t480} (■).

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) para cada um destes parâmetros de libertação demonstrou que não existem diferenças significativas entre os mini-comprimidos de superfície plana e de superfície côncava ($p > 0,1$). Estes resultados confirmam a similitude anteriormente obtida com o factor de semelhança.

4.2.2.6. Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

A partir dos resultados obtidos nos ensaios de libertação/dissolução das várias formulações dos mini-comprimidos de superfícies planas, procedeu-se ao cálculo de alguns parâmetros de libertação: $t_{50\%}$, tempo médio de dissolução (TMD) e eficácia de dissolução (ED) a diferentes tempos de dissolução (ED_{120} e ED_{480}).

Os resultados dos parâmetros de libertação calculados para os mini-comprimidos são apresentados na Figura 4-13.

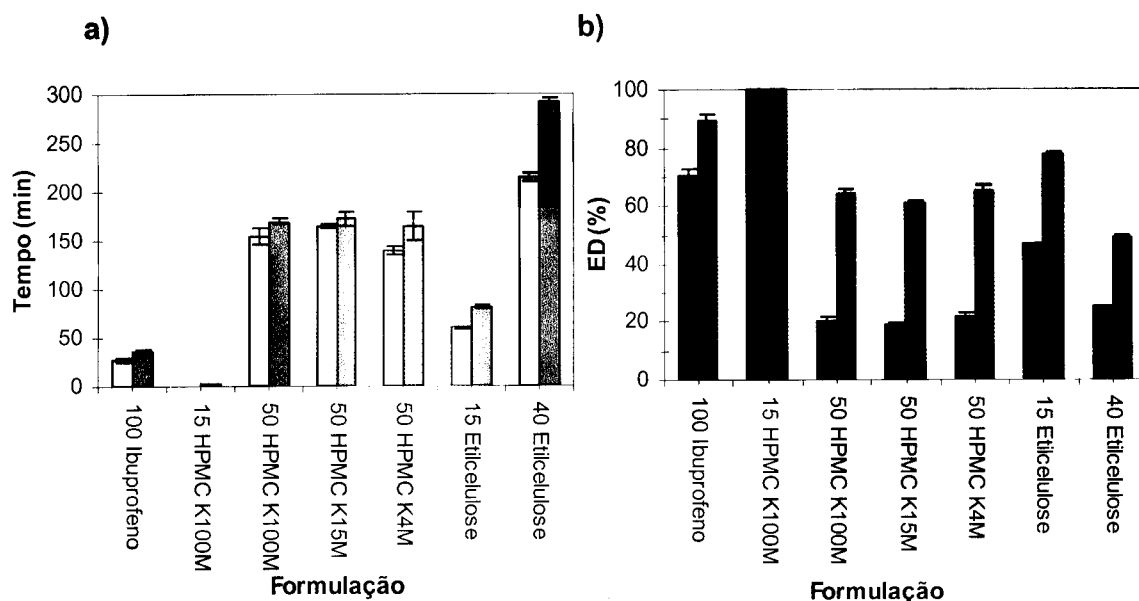


Figura 4-13 - Parâmetros de liberação dos mini-comprimidos (média \pm desvio padrão):

a) $t_{50\%}$ (□) e TMD (▨); b) ED₁₂₀ (■) e ED₄₈₀ (▣).

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) para cada um dos parâmetros de liberação demonstrou que existem diferenças significativas em pelo menos duas das formulações testadas ($p < 0,001$). Pela aplicação do teste H.S.D. de Tukey verificou-se que as formulações contendo diferentes tipos de HPMC apresentam perfis de liberação/dissolução semelhantes no que diz respeito aos valores de TMD e ED₁₂₀. Estes resultados confirmam a observação anterior de que o tipo de HPMC parece não afectar a difusão do fármaco através da camada de gel.

Os mini-comprimidos com uma concentração de etilcelulose igual ou superior a 15% (formulações 5 e 6) apresentam valores de $t_{50\%}$ e TMD mais elevados e valores de ED mais baixos para os dois tempos considerados (120 e 480 minutos) do que a formulação isenta de polímero (formulação 0).

Aos resultados dos ensaios de liberação/dissolução foram aplicados os modelos matemáticos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e de Weibull. Para tal utilizaram-se as mesmas condições e programas descritos no Capítulo 3 (ponto 3.1.2.2.4.).

As quantidades iniciais de fármaco (m_0), as velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b são apresentados na Tabela 4-V.

Tabela 4-V - Aplicação dos modelos matemáticos de libertação aos mini-comprimidos.

Formulação		0	1	2	3	4	5	6
Polímero (%)		-	15 HPMC K100M	50 HPMC K100M	50 HPMC K15M	50 HPMC K4M	15 EC	40 EC
Ordem zero	m_0	4,8873	-	-3,1143	0,6131	-3,3650	5,8714	13,0529
	K_0	1,7288	-	0,3234	0,3018	0,3641	0,7700	0,1668
	R^2	0,9764	-	0,9946	0,9951	0,9960	0,9790	0,9247
Higuchi	m_0	-11,4400	-	-17,1826	-19,6477	-17,1255	-7,3518	-0,9555
	K_H	11,8962	-	5,2774	5,3413	5,2522	7,3100	3,4868
	R^2	0,9981	-	0,9775	0,9868	0,9836	0,9930	0,9958
Korsmeyer-Peppas	m_0	-9,4304	-	-2,9420	-4,3087	-3,2477	-1,5976	-7,3987
	K_K	10,4107	-	0,7579	0,8817	0,7486	5,8714	6,6879
	n	0,53	-	0,84	0,81	0,86	0,64	0,40
	R^2	0,9983	-	0,9978	0,9989	0,9988	0,9966	0,9989
Weibull	a	1,4502	-	0,2318	0,2156	0,2513	0,6949	0,3104
	b	0,8995	-	1,1685	1,1644	1,1994	0,8286	0,6380
	R^2	0,9941	-	0,9982	0,9984	0,9986	0,9952	0,9987

Na Figura 4-14 estão representados os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as diferentes formulações de mini-comprimidos.

Os resultados dos mini-comprimidos contendo 15% de HPMC K100M (formulação 1) não estão representados, pois a rápida libertação do ibuprofeno não permitiu dispor de dados suficientes para encontrar o melhor ajuste aos modelos matemáticos.

Da análise da Tabela 4-V e da Figura 4-14 verifica-se que, para os mini-comprimidos contendo 50% de HPMC e independentemente da viscosidade deste polímero, os modelos que permitem obter um melhor ajuste das curvas de libertação/dissolução são, por ordem decrescente, o de Weibull e o de Korsmeyer-Peppas, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9982$, $0,9978$, respectivamente). O modelo de ordem zero também é um bom modelo de ajuste, mas apresenta valores de coeficientes de determinação mais baixos ($R^2 \geq 0,9946$). Por outro lado, o valor do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas está compreendido entre 0,81 e 0,86. Perante estes resultados, as formulações 2, 3 e 4 apresentam um mecanismo de libertação muito próximo do Transporte Caso II (não-Fickiano), sugerindo que o relaxamento das cadeias

poliméricas, envolvendo a transição de um estado semi-rígido para outro mais flexível, assume um papel bastante importante no controle da cedência do ibuprofeno.

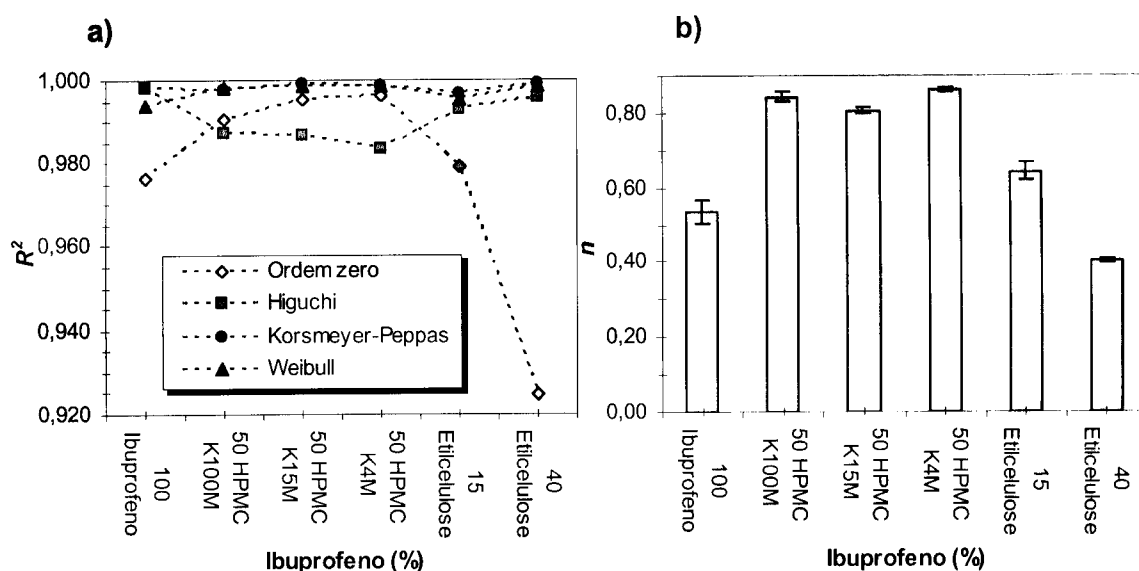


Figura 4-14 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (média \pm desvio padrão) (modelo Korsmeyer-Peppas) versus formulação de mini-comprimidos.

Nos mini-comprimidos preparados com etilcelulose, os modelos melhor descrevem as curvas de libertação/dissolução são o de Korsmeyer-Peppas e de Weibull, com $R^2 \geq 0,9952$ (Figura 4-14). De seguida, o modelo de Higuchi permite obter um melhor ajuste quando comparado com o modelo de ordem zero. Para a formulação contendo 15% de etilcelulose (formulação 5), o valor de n é de 0,64, pressupondo-se que a libertação do ibuprofeno resulta da conjugação de dois mecanismos, a difusão e a erosão (transporte anômalo). Os resultados da aplicação dos modelos matemáticos nos mini-comprimidos com 40% de etilcelulose (formulação 6) sugerem que o mecanismo de libertação do ibuprofeno consiste essencialmente na difusão através da matriz porosa. Nesta formulação, o expoente n apresenta um valor de 0,40.

Pelo coeficiente de determinação (R^2) calculado para o modelo de Weibull verifica-se que se trata de um bom modelo de ajuste aos perfis de dissolução/libertação ($R^2 > 0,994$). O parâmetro de forma, b , do modelo de Weibull, foi superior a 1 para as formulações contendo 50% de HPMC, independentemente do tipo, e inferior a 1 no caso dos mini-comprimidos formulados com etilcelulose. Estes resultados sugerem diferenças no formato das curvas de libertação dependendo da natureza dos polímeros testados. Para os mini-comprimidos de HPMC, verifica-se que a libertação do ibuprofeno seguiu o caso 2, ou seja, a curva de libertação é sigmoidal, em forma de S com curvatura para cima, seguida de um ponto de viragem. Por outro lado, as

mini-matrizes de etilcelulose seguem o caso 3, caracterizado por uma inclinação inicial constante, sendo posteriormente concordante com a exponencial.

4.2.2.7. Estudo do intumescimento: Análise da estrutura da camada gelificada

A determinação da espessura da camada gelificada e a expansão axial dos mini-comprimidos durante o processo de intumescimento foi feita no texturómetro. Para este ensaio utilizou-se o procedimento descrito anteriormente no Capítulo 3.2. A sonda utilizada para a penetração na camada gelificada apresentava as seguintes características:

- Forma cilíndrica de aço inoxidável;
- 2 mm de diâmetro e 3 cm de altura;
- Célula de carga: 5 kgf.

No caso dos mini-comprimidos, no início da análise texturométrica, a sonda adquiriu uma velocidade de 2 mm.s^{-1} até à superfície da matriz, onde detectou uma força de 0,3 g (*trigger force*). Após detectar esta força, a sonda adquiriu automaticamente uma velocidade de penetração de $0,2 \text{ mm.s}^{-1}$. Posteriormente, a sonda penetrou na matriz intumescida até detectar uma força de resistência máxima pré-estabelecida (100 g).

No início de cada ensaio, registou-se a penetração da sonda nos comprimidos secos até encontrar a resistência de 100 g ($\approx 5 \mu\text{m}$). Essa distância foi posteriormente considerada e descontada no cálculo da espessura da camada de gel nos diferentes tempos de hidratação ensaiados.

Os dados adquiridos automaticamente, com uma velocidade de 200 pontos por segundo, foram analisados utilizando o computador equipado com o software *Texture Expert*[®]. A sonda é ligada a um transdutor de força, que mede a resistência encontrada pela sonda durante o ensaio.

A espessura da camada gelificada foi calculada pela diferença obtida entre a distância máxima penetrada pela sonda no comprimido seco (idealmente, 0 mm) e no comprimido hidratado ao fim de diferentes tempos de hidratação. Os resultados correspondem à média de três determinações independentes (i.e., em três mini-comprimidos).

A Figura 4-15 apresenta a espessura da camada de gel em função do tempo de hidratação para as várias formulações contendo HPMC. O grau de intumescimento dos polímeros hidrófilos depende da concentração e do tipo de HPMC presente na matriz: um aumento do grau de viscosidade e um aumento da concentração (em relação à

quantidade de fármaco) resulta num aumento do grau de intumescimento. A velocidade de absorção de água por parte deste tipo de matrizes hidrófilas poderá fornecer uma indicação da ordem de intumescimento dos diferentes tipos de HPMC.

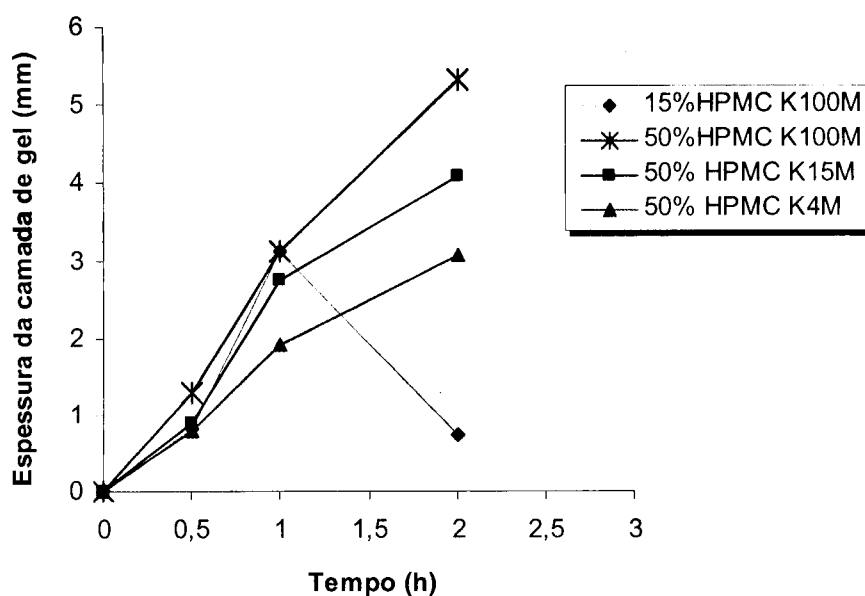


Figura 4-15 - Espessura da camada de gel dos mini-comprimidos matriciais preparados com HPMC considerando diferentes tempos de hidratação.

Comparando os resultados dos perfis de penetração da sonda nos mini-comprimidos verifica-se que existem diferenças na espessura da camada de gel medida (Figura 4-15). Esta Figura mostra que o crescimento da camada de gel dependeu da quantidade e do tipo de HPMC presente nas mini-matrizes.

Para a formulação contendo 15% de HPMC K100M verificou-se que, após contacto com o líquido de dissolução, ocorreu uma remoção imediata das partículas à superfície da matriz. A quantidade de HPMC K100M não é suficiente para formar uma rede contínua de partículas de polímero que intumescem à superfície da matriz, resultando numa camada gelificada. Assim, este polímero encontra-se disperso na matriz sob a forma de partículas isoladas. Em contacto com o líquido aquoso, estas partículas hidratam e intumescem, comprometendo a integridade da estrutura. A sonda penetra cerca de 3,11 mm na matriz ao fim de 1 hora de hidratação. Esta penetração poderá não corresponder à espessura da camada de gel, mas a partículas isoladas de HPMC que intumescam, ou então à própria estrutura fragilizada.

Para os mini-comprimidos contendo 50% de HPMC estão representados na Figura 4-15 apenas os resultados correspondentes às 2 primeiras horas de ensaio. Após este período de tempo, o intumescimento preferencial no sentido axial das mini-matrizes tornou-os muito alongados (Figura 4-16). Quando a placa de Petri foi

removida do líquido de intumescimento, não foi possível proceder à penetração da sonda, devido à queda dos mini-comprimidos provocada pelo alongamento da camada gelificada.

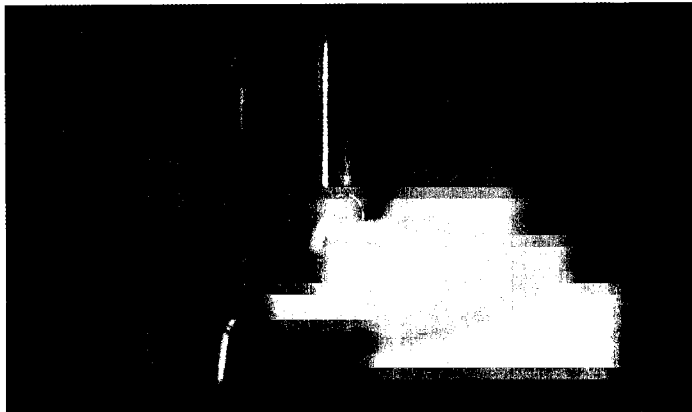


Figura 4-16 - Ensaio de intumescimento dos mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M após 4 horas de hidratação.

Pela análise da Figura 4-15 verifica-se a influência dos diferentes tipos de HPMC na capacidade de intumescimento. Como a espessura da camada de gel é avaliada pela penetração da sonda e resulta do intumescimento das partículas de HPMC, verifica-se que, quanto à velocidade de intumescimento, os diferentes tipos de HPMC podem ser ordenados da seguinte forma: HPMC K4M < HPMC K15M < HPMC K100M.

Tendo em consideração os resultados obtidos no estudo de absorção pode concluir-se que a velocidade de absorção de água por parte das matrizes com diferentes HPMCs poderá fornecer uma indicação da sua ordem de intumescimento.

Tal como se esperava, nos mini-comprimidos preparados com etilcelulose não se verificou a formação da camada gelificada. Por isso, a Figura 4-17 apresenta não a espessura da camada de gel (pois esta não se formou), mas a penetração da sonda na estrutura matricial em função do tempo de hidratação.

Durante o ensaio verificou-se que as estruturas matriciais de etilcelulose não sofreram alterações macroscopicamente visíveis. O gráfico da Figura 4-17 mostra que a penetração da sonda nos mini-comprimidos, nos diferentes tempos de hidratação, é inferior a 0,15 mm. A penetração da sonda neste tipo de mini-comprimidos ocorre provavelmente devido ao facto destes sistemas sofrerem erosão, o que poderá criar alguma fragilidade na estrutura. O valor máximo de penetração (0,147 mm) corresponde à formulação de 15% de etilcelulose após 2 horas de hidratação. Sendo a etilcelulose o componente responsável por conferir resistência à matriz, quanto menor a sua concentração, mais frágil se tornará a estrutura.

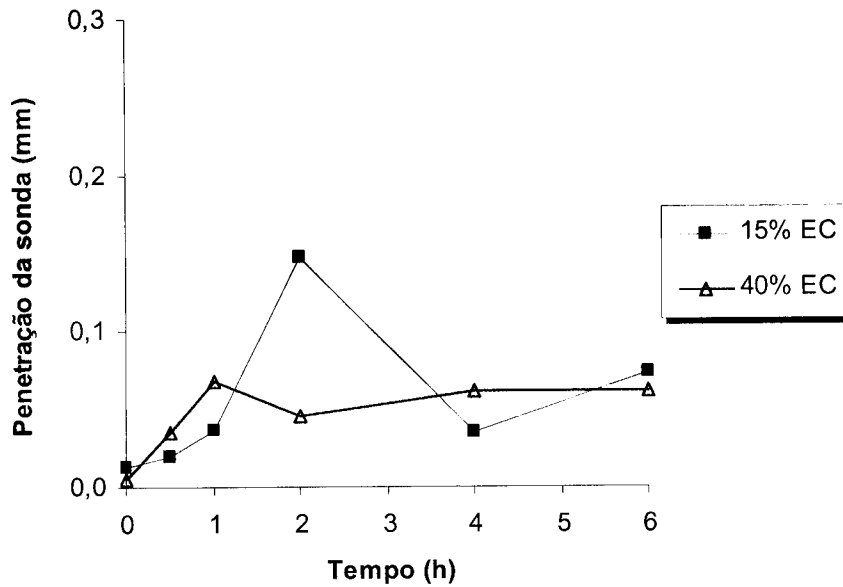


Figura 4-17 - Penetração da sonda nos mini-comprimidos de etilcelulose em diferentes tempos de hidratação.

4.3. Conclusões

Para além das vantagens associadas às MUDFs, a preparação de mini-comprimidos tem demonstrado um grande potencial para controlar a cedência de fármacos. Numa perspectiva tecnológica, os mini-comprimidos oferecem algumas vantagens comparativamente aos *pellets*.

Neste estudo foi possível preparar mini-comprimidos matriciais de ibuprofeno, por compressão directa, contendo HPMC ou etilcelulose como agentes moduladores da libertação.

A análise dos vários parâmetros físicos e do ensaio de libertação/dissolução permitem caracterizar as mini-matrizes relativamente à resistência e às características de libertação. A compressão das misturas binárias originou mini-comprimidos com massas médias idênticas para os diferentes lotes produzidos, podendo prever-se que se trata de um processo de produção preciso. A capacidade das partículas dos agentes poliméricos (HPMC ou etilcelulose) estabelecerem ligações, resulta em forças atractivas mais fortes entre elas. Deste modo, na presença e com o aumento da concentração de um destes polímeros, verificou-se uma melhoria nas propriedades físicas dos mini-comprimidos.

Para uma mesma concentração, a etilcelulose produziu um efeito mais prolongado nos perfis de dissolução/libertação do ibuprofeno do que a HPMC (formulação 5 e formulação 1, respectivamente). Com uma concentração de 15%, a etilcelulose ocorreu um prolongamento da libertação durante um período de

aproximadamente 7 horas. Numa mesma concentração, a HPMC K100M funcionou com agente promotor da libertação do ibuprofeno. Esta diferença nas características de libertação resulta de um comportamento diferente de cada um destes polímeros quando na presença de um meio aquoso.

Para as formulações contendo etilcelulose como agente modulador, a cedência do ibuprofeno é provavelmente controlada por difusão. No caso dos mini-comprimidos preparados com 50% de HPMC, o relaxamento das cadeias poliméricas assume um papel importante e foi o principal mecanismo de controlo da libertação do fármaco. A HPMC, numa concentração de 50%, apresentou uma cinética de libertação muito próxima da cinética de ordem zero (velocidade de libertação constante) durante um período de cerca de 7 horas.

As formulações contendo HPMCs de diferentes graus de viscosidade não apresentaram diferenças significativas nos perfis de libertação/dissolução. Uma explicação provável deste fenómeno é a semelhança na estrutura química destas diferentes moléculas.

5. Sistemas bifásicos de libertação

5.1. Introdução

Os sistemas bifásicos de libertação são caracterizados por apresentarem dois períodos diferentes de cedência do fármaco, podendo ser de dois tipos: rápido/lento ou lento/rápido (Figura 5-1). Nos sistemas bifásicos de libertação do tipo rápido/lento existe uma fase inicial de libertação rápida seguida de um período de cedência lenta, idealmente, a uma velocidade constante. Este objectivo pode ser alcançado por simples adição de uma camada, contendo uma fracção de fármaco correspondente à dose de libertação imediata, à camada matricial de libertação prolongada, a qual contém também uma dose de fármaco, resultando um comprimido de dupla camada. No caso dos sistemas bifásicos do tipo lento/rápido, na fase inicial ocorre uma cedência lenta do fármaco seguida de uma fase de libertação mais rápida. Este perfil de cedência (lento/rápido) também pode ser obtido recorrendo aos comprimidos multi-camada.

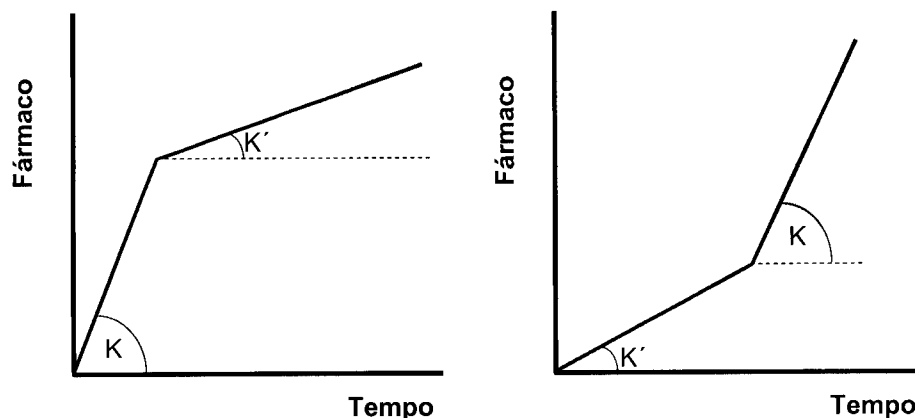


Figura 5-1 - Libertação bifásica da substância activa do tipo rápido/lento e lento/rápido.

Geralmente, os sistemas matriciais convencionais contêm fármacos uniformemente distribuídos, verificando-se uma diminuição das taxas de libertação. Para modificar a cedência das substâncias activas destes sistemas, a área das matrizes exposta ao líquido de dissolução tem sido objecto de estudo no sentido de restringir por adição de uma ou mais camadas moduladoras ("barreiras"), numa ou em ambas as superfícies da matriz (Conte *et al.*, 1995). Estas camadas moduladoras são aplicadas directamente à matriz contendo o fármaco durante o processo de compressão (Figura 5-2).

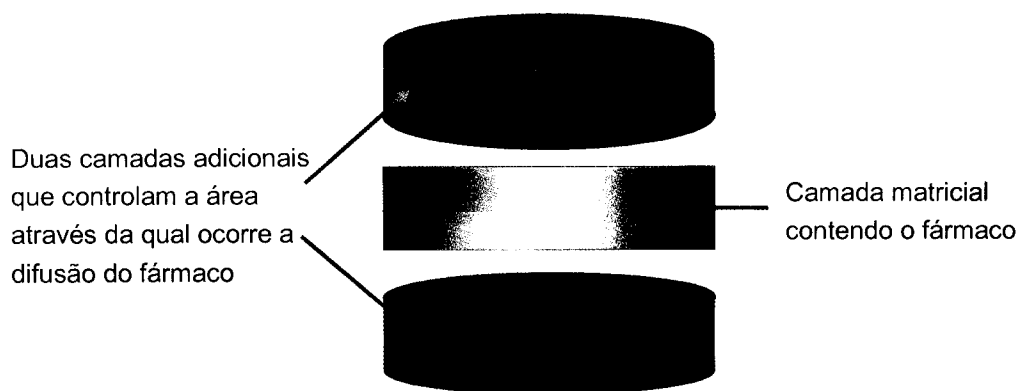


Figura 5-2 - Sistema matricial multi-camada.

Neste tipo de sistemas, as barreiras são capazes de retardar a interação do núcleo (contendo o fármaco) com o meio aquoso por redução da superfície disponível para a difusão do(s) fármaco(s) e por controlo da taxa de penetração do solvente. Desta forma, um prolongamento da libertação, a uma velocidade constante, poderá ser alcançado para diferentes fármacos, enquanto que a taxa de libertação poderá ser facilmente modulada variando a formulação das diferentes camadas que envolvem o núcleo (Conte *et al.*, 1993, 1994 a, 1995, 1996).

Vários sistemas multi-camada têm sido descritos na literatura. Esta tecnologia representa a base dos sistemas Geomatrix[®], originalmente desenvolvidos por uma equipa de investigadores da Universidade de Pavia, em Itália, no início da década de 80 do século XX. Colombo *et al.* (1994) patentearam um sistema multi-camada que apresentava uma camada intumescível e outra erodível, ambas incluindo o fármaco. Com o tempo, a área de libertação do fármaco aumentava devido à erosão da camada erodível. Outro sistema multi-camada foi estudado por Qiu *et al.* (1998) e por Chidambaram *et al.* (1998). Estes autores desenvolveram um sistema matricial de tripla-camada constituído por uma camada hidrófoba interna contendo o fármaco, à qual foram adicionadas por compressão barreiras hidrófilas e/ou hidrófobas em ambas as faces. No entanto, a maior parte dos sistemas multi-camada desenvolvidos tenta compensar a redução da taxa de libertação com a finalidade de conseguir uma cinética de libertação de ordem zero (libertação constante) e não uma libertação bifásica.

Tendo em vista este tipo de libertação, têm sido propostos novos sistemas de administração oral de fármacos na forma de comprimidos de dupla camada (Uekama *et al.*, 1990; Maggi *et al.*, 1999). Nestes sistemas, uma das camadas desintegra-se rapidamente, permitindo o aparecimento de níveis plasmáticos adequados do fármaco num curto período de tempo após a administração. A segunda camada consiste numa matriz de libertação prolongada, permitindo manter uma concentração sérica eficaz e prolongar a acção farmacológica durante algum tempo.

A libertação bifásica do tipo rápida/lenta apresenta uma enorme vantagem quando utilizada para administrar determinado tipo de fármacos, como os AINEs, os anti-hipertensores ou os anti-alérgicos. Neste tipo de compostos, uma fracção da dose terapêutica (dose imediata) deve estar rapidamente disponível na corrente sanguínea para aliviar os sintomas o mais prontamente possível. No entanto, para evitar administrações diárias repetidas e otimizar a terapêutica, uma fase de libertação prolongada é também requerida. Por outro lado, no caso particular destes compostos as formas farmacêuticas de libertação modificada geralmente retardam o aparecimento dos níveis plasmáticos terapêuticos, para além de não colocarem à disposição, logo após a administração, a fracção de fármaco correspondente à dose imediata.

A combinação de dois períodos diferentes de cedência do fármaco (uma fase inicial de libertação rápida seguido de uma libertação lenta) permite uma optimização mais fácil e mais flexível da terapêutica em função da farmacocinética e do metabolismo da substância activa (Maggi *et al.*, 1999). Estes sistemas são bastante versáteis, particularmente nos regimes terapêuticos onde um sistema de libertação constante do fármaco não satisfaz completamente o objectivo da terapêutica (Maggi *et al.*, 1995, 1997; Conte *et al.*, 1994 b).

A SkyePharma possui um produto no mercado que apresenta este tipo de libertação bifásica do diclofenac de sódio (Diclofenac Ratiopharm Uno 25 mg Quick + 125 mg Slow, Ratiopharm GmbH, Ulm, Alemanha) baseado no sistema Geomatrix® (comprimido multi-camada) (SkyePharma, 2006).

Uekama *et al.* (1990) desenvolveram um sistema de libertação bifásica baseado na tecnologia do comprimido de dupla camada para a libertação de piretanido. A camada que permitiu a libertação da fracção do fármaco correspondente à dose imediata era constituída por β -ciclodextrina. Posteriormente, uma mistura de hidroxipropilcelulose e etilcelulose na outra camada permitiu o prolongamento, *in vitro*, da cedência de piretanido durante 8 horas.

Outras referências a estes sistemas de libertação bifásica foram publicadas por Maggi *et al.* (1997, 1999). Estes autores (1999) prepararam comprimidos de dupla camada de forma a obter um sistema de libertação do tipo rápida/lenta para dois fármacos pouco solúveis: praziquantel e cetoprofeno. Para aumentar a taxa de libertação dos fármacos na camada de cedência rápida utilizou-se um super desagregante (glicolato de amido sódico reticulado). A outra camada, responsável pelo prolongamento da libertação, consistia numa matriz de HPMC. Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* apresentaram o comportamento bifásico pretendido, ou seja, a cedência dos fármacos ocorreu em duas fases claramente distintas. Numa primeira fase, a quantidade de fármaco presente na camada de libertação rápida

dissolveu-se nos primeiros 15 minutos. Após esta fase, a fracção de fármaco contida na camada de libertação prolongada foi cedida lentamente durante um período variável (de poucas horas até às 24 horas), dependendo da concentração e do grau de viscosidade da HPMC (Methocel[®] K4M, K15M e K100M).

5.2. Parte experimental

5.2.1. Material

Na preparação de sistemas bifásicos de libertação utilizaram-se os seguintes materiais.

Matérias-primas

- Ibuprofeno (lote nº TBU 0307598, Medinfar, Portugal)
- HPMC K100M (lote nº LA16012 N01, Colorcon, Reino Unido)
- Etilcelulose (lote nº 404172/1, Fluka, Suíça)
- Celulose microcristalina (Avicel[®] PH 102, FMC Corporation, U.S.A.)
- Croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol[®], FMC Corporation, U.S.A.)
- Corante vermelho de Sudão
- Etanol a 96% (m/m)
- Cápsulas duras de hipromelose, Quali-V[®] (tamanho 00, lote nº E0301775N, Shionogi Qualicaps S.A., Madrid, Espanha)

Aparelhagem

- Moinho eléctrico de laboratório (IKA, modelo A 10, Alemanha)
- Prensa mecânica (Lloyd Instruments, modelo LR 50K, Reino Unido)
- Micrómetro electrónico digital (Palmer)
- Aparelho para determinação da resistência à ruptura (Erweka, modelo TBH 28, Alemanha)
- Aparelho para determinação da friabilidade (Sotax Friabilator, modelo F1, Suíça)
- Aparelho de dissolução (Sotax, modelo AT7, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Jasco, modelo V-530, Japão)

5.3. Sistemas bifásicos de libertação com mini-comprimidos compactados

A libertação bifásica do tipo rápida/lenta pode ser obtida recorrendo a outras tecnologias que não os comprimidos de dupla camada.

Como já foi referido anteriormente (Capítulo 4), vários mini-comprimidos, tal como outras MUDFs, podem ser compactados na forma de comprimidos ou usados no enchimento de cápsulas duras. A desintegração dos sistemas resultantes permite a libertação dos mini-comprimidos como formas farmacêuticas múltiplas. No processo de compactação dos mini-comprimidos deve formar-se uma camada de pó entre estas subunidades, para evitar a formação de agregados de mini-comprimidos e a subsequente alteração das suas características, em particular as de libertação.

Este conceito poderá ser utilizado com o objectivo de preparar um sistema de libertação bifásica. Para que tal estratégia possa ser desenvolvida, a mistura de pós que ocupa os espaços entre os mini-comprimidos deve incorporar uma parte da dose total do fármaco e deve ser formulada de modo a permitir uma desintegração imediata (idealmente, num período até aos 15 minutos), com consequente libertação dos mini-comprimidos nos fluidos gastrintestinais. Posteriormente, estas subunidades serão responsáveis pela fase de cedência lenta do fármaco, prolongando a sua acção farmacológica por algumas horas. Desta forma, mantêm-se as vantagens inerentes às MUDFs relativamente às SUDFs que foram já referidas no Capítulo 1.3.

Este tipo de sistema de libertação bifásica (rápida/lenta) é particularmente adequado para a formulação de agentes analgésicos e anti-inflamatórios como o ibuprofeno, permitindo um alívio rápido dos sintomas da doença e diminuindo o número de tomas diárias.

5.3.1. Métodos e resultados

5.3.1.1. Preparação dos sistemas de mini-comprimidos compactados

No sentido de se obter um perfil de libertação do ibuprofeno o mais adequado possível foram preparadas várias formulações (Tabela 5-I), que diferiam no tipo e na concentração de polímero (HPMC K100M ou etilcelulose) utilizado para preparar os mini-comprimidos. Para além disso, a flexibilidade do regime de dosagem foi estudada usando um número de mini-comprimidos diferente no componente de libertação prolongada e incorporando diferentes doses de fármaco na camada de libertação imediata.

Num estudo prévio, avaliou-se a relação entre a quantidade de pó necessária para preencher os espaços vazios entre os mini-comprimidos e a massa de mini-comprimidos capaz de originar um comprimido. Verificou-se que, para uma relação menor que 3/1 (m/m), a quantidade de pó foi insuficiente para ocupar os espaços entre os mini-comprimidos, ocorrendo conseqüentemente a agregação entre estas subunidades após a compressão. Nestas circunstâncias, é maior a probabilidade de se verificar danos na estrutura dos mini-comprimidos, podendo levar a uma alteração indesejável das suas propriedades.

Tabela 5-1 - Composição dos sistemas bifásicos de libertação contendo mini-comprimidos compactados (quantidades em mg).

Composição	Formulação					
	1	2	3	4	5	6
Libertação rápida (massa/sistema bifásico)						
Ibuprofeno	200	235	96	200	235	96
Celulose microcristalina	545	639	260	545	639	260
Croscarmelose sódica	5	6	4	5	6	4
Libertação prolongada						
Nº mini-comprimidos/ sistema bifásico	21	10	10	21	10	10
Composição dos mini-comprimidos (massa/mini-comprimido)						
Ibuprofeno	6,0	6,0	6,0	10,2	10,2	10,2
HPMC K100M	6,0	6,0	6,0	-	-	-
Etilcelulose	-	-	-	1,8	1,8	1,8

a) Componente de libertação prolongada (mini-comprimidos)

Para preparar os sistemas de libertação bifásica contendo mini-comprimidos compactados na forma de comprimidos utilizaram-se os mini-comprimidos preparados no Capítulo 4.

Os mini-comprimidos foram formulados com HPMC K100M ou etilcelulose como agentes moduladores da cedência do fármaco. No caso das mini-matrizes de HPMC K100M, utilizou-se a formulação contendo 50% (m/m) de ibuprofeno. Os mini-comprimidos de etilcelulose utilizados continham uma concentração de ibuprofeno

de 85% (m/m). A escolha destas formulações baseou-se nos resultados obtidos no Capítulo 4. Estas duas formulações apresentaram um prolongamento da cedência do ibuprofeno por um período entre as 7 e as 8 horas.

A preparação dos mini-comprimidos efectuou-se segundo o procedimento descrito no Capítulo 4.2.2.4. Os mini-comprimidos, com uma massa de $12,0 \pm 1,0$ mg, foram preparados por compressão directa numa prensa mecânica, recorrendo a uma estação de compressão com oito matrizes de 2,5 mm de diâmetro. Utilizaram-se punções de superfície plana. A prensa mecânica foi programada para exercer uma carga de compactação de 4000 N (≈ 500 N/mini-comprimido, o que corresponde a uma pressão de aproximadamente 193 N/m^2 por punção).

b) Componente de libertação imediata

A camada de pó que envolve os mini-comprimidos deverá evitar o contacto directo entre estas subunidades e actuar como amortecedor durante a compressão. Vários são os excipientes inertes que podem ser usados como auxiliares do processo de compactação das mini-matrizes no sentido de evitar rupturas e danos nos mini-comprimidos. Para além disso, os excipientes utilizados devem originar comprimidos resistentes e rapidamente desintegráveis para forças de compactação baixas e não devem afectar a libertação do fármaco.

Neste estudo, a camada responsável pela acção imediata era constituída por uma mistura de ibuprofeno, celulose microcristalina e croscarmelose sódica. Antes de seleccionar os constituintes da camada de libertação imediata, procedeu-se a estudos prévios de libertação e resistência (friabilidade) de *pellets* compactados. Os *pellets* corados de verde, com o objectivo de uma melhor visualização dos efeitos da compactação, foram fornecidos pelo Serviço de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Lisboa e utilizados em substituição dos mini-comprimidos.

A celulose microcristalina é um excipiente muito usado para compensar a baixa força de compactação necessária e melhorar a resistência dos comprimidos (Bodmeier, 1997). Por outro lado, Béchard e Leroux (1992) demonstraram que este composto originava comprimidos que se desintegravam num período de 10 segundos, enquanto que comprimidos preparados com outros excipientes, como o sorbitol, o amido pré-gelificado, o PEG 8000, necessitavam de um tempo superior para se desintegrarem (7 - 10 minutos). A celulose microcristalina tem sido utilizada na compactação de outras MUDFs, como *pellets* ou grânulos. Torado e Augsburg (1994) sugeriram que a utilização de excipientes com características de deformação plástica, como por exemplo o polietilenoglicol 3350 e a celulose microcristalina, minimizam os danos provocados durante a compactação ao absorver a energia aplicada ao sistema

(Figura 5-3). Ao dar-se a compressão observa-se que todos os materiais a comprimir estão sujeitos a apresentarem alguma deformação do tipo elástico, tendendo a retomar a forma inicial logo que cesse a pressão sobre eles exercida se a região de limite elástico não for ultrapassada. No entanto, este comportamento estritamente elástico não é desejável e é extremamente raro, havendo em regra, deformação do tipo plástico ao dar-se a compressão. Um comportamento plástico ideal é quando o produto a comprimir conserva o volume que apresentava no momento em que se deu a compressão máxima. Por outro lado, também não é desejável que se ultrapasse o limite da região de deformação plástica, podendo ocorrer a fractura. Num estudo realizado, o uso de uma concentração entre 10 a 50% (m/m) de celulose microcristalina com grânulos revestidos evitou a fractura destas unidades e originou um comprimido matricial com resistência suficiente (Becker, 1989).

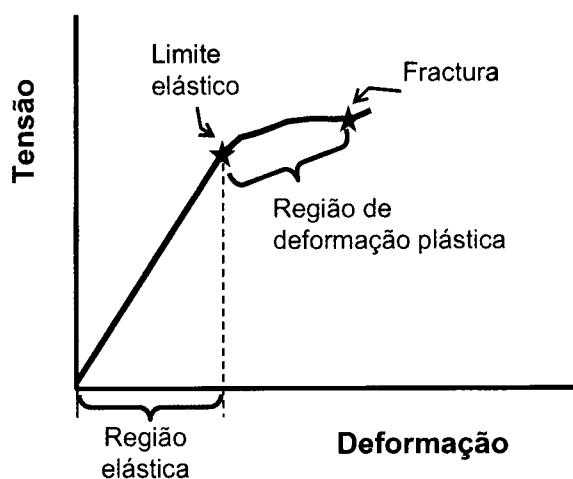


Figura 5-3 - Comportamento de um material à pressão exercida durante a compactação.

Por tudo o que foi referido, a utilização da celulose microcristalina (Avicel® PH 102) justifica-se por ser considerado um material que apresenta boas características de compactação e pela sua acção desintegrante. No entanto, a quantidade deste composto necessária para a camada de libertação imediata retardou o processo de desintegração dos *pellets* por um período superior ao desejado (> 15 minutos). Para ultrapassar este problema, tentou-se utilizar a HPMC K100M numa concentração de 5%, pois em estudos anteriores (Capítulo 3.1.) esta quantidade de polímero funcionou como agente promotor da desintegração. Em contacto com o meio aquoso, as poucas partículas de HPMC intumescem e exercem pressão sobre as ligações existentes entre as partículas de ibuprofeno, resultando num processo de desintegração com conseqüente libertação imediata do fármaco. No entanto,

verificou-se que durante o ensaio de libertação alguns *pellets* ficaram aderidos uns aos outros numa estrutura que não desagregou durante os primeiros 15 minutos.

Para promover a desintegração das misturas de ibuprofeno e celulose microcristalina, utilizou-se um agente super desagregante, a croscarmelose sódica.

c) Sistemas de mini-comprimidos compactados

Um dos grandes problemas neste tipo de preparação é a mistura do pó com os mini-comprimidos. Devido à grande diferença de tamanho entre o pó e as mini-matrizes verificou-se uma segregação dos mini-comprimidos quando se retiraram aleatoriamente várias fracções da mistura destes dois componentes (pó + mini-comprimidos), após 10 minutos no misturador planetário. Esta desvantagem poderá ser ultrapassada ao nível industrial se existirem dois sistemas de alimentação da matriz na máquina de compressão: um sistema responsável pela distribuição do pó e outro encarregue de distribuir os mini-comprimidos na câmara de compressão.

Os constituintes da camada de libertação imediata foram pesados individualmente numa balança analítica. Posteriormente foram misturados, durante 10 minutos, num almofariz de vidro.

Para a preparação dos sistemas de mini-comprimidos compactados, efectuou-se a pesagem individual do componente de libertação imediata numa balança analítica e a contagem do número de mini-comprimidos. Posteriormente, procedeu-se ao enchimento manual da câmara de compressão da prensa mecânica com a mistura de pós, correspondente à componente de libertação imediata, e os mini-comprimidos. Durante o enchimento teve-se o cuidado de colocar primeiro uma quantidade de pó, posteriormente os mini-comprimidos e em seguida outra camada de pó. Os comprimidos resultantes foram produzidos por compressão directa aplicando uma força de compactação de 5 kN numa estação de compressão com matrizes e punções de superfície plana com 13 mm de diâmetro.

Utilizaram-se duas proporções diferentes de pó/mini-comprimidos (m/m): 750/250; 880/120, correspondendo a razões de massa da fase de libertação imediata/prolongada igual a 3/1 e aproximadamente 7,3/1, respectivamente. O objectivo destas proporções foi obter comprimidos com massa final de 1000 mg. Por outro lado, para a proporção 3/1 avaliou-se também a influência da massa final dos min-comprimidos compactados.

5.3.1.2. Verificação das propriedades físicas dos sistemas de mini-comprimidos compactados

a) Uniformidade de massa, espessura, resistência à ruptura e friabilidade

Após preparação, os vários lotes dos comprimidos (mini-comprimidos compactados) foram submetidos a ensaios de uniformidade de massa ($n = 15$), espessura ($n = 15$), resistência à ruptura ($n = 3$) e friabilidade ($n = 5$). Estes ensaios foram realizados segundo os procedimentos descritos anteriormente no Capítulo 3.

A Tabela 5-II apresenta os resultados obtidos na verificação das propriedades físicas dos vários sistemas de mini-comprimidos compactados.

Tabela 5-II - Propriedades físicas dos sistemas de mini-comprimidos compactados.

Formulação	Massa média (mg) *	Espessura (mm) *	Resistência tênsil (MPa) *	Friabilidade (%)
1	1020,0 ± 3,4	7,21 ± 0,03	0,63 ± 0,05	0,99
2	1014,0 ± 1,7	7,07 ± 0,01	0,71 ± 0,06	0,92
3	494,7 ± 2,3	3,50 ± 0,02	0,76 ± 0,07	1,08
4	1011,0 ± 6,3	7,15 ± 0,02	0,62 ± 0,03	1,01
5	1014,2 ± 4,3	7,07 ± 0,04	0,73 ± 0,06	0,96
6	494,1 ± 4,5	3,52 ± 0,04	0,72 ± 0,04	0,98

* média ± desvio padrão

Os mini-comprimidos utilizados no ensaio de resistência à ruptura foram previamente corados de vermelho utilizando uma solução do corante de sudão dissolvido em etanol (Figura 5-4). Este procedimento teve como objectivo facilitar a observação da estrutura das mini-matrizes após a compressão.

Uma das principais preocupações aquando do desenvolvimento destes sistemas é evitar a união dos mini-comprimidos numa matriz que não se desintegre. A observação visual das superfícies fracturadas, após o ensaio de resistência à ruptura, mostrou que os mini-comprimidos nos sistemas compactados apresentavam um aspecto similar às mini-matrizes originais (antes da compactação). Foi possível distinguir claramente as várias mini-matrizes como subunidades individualizadas, apesar da distância entre elas nas formulações 1, 3, 4 e 6 ser relativamente pequena devido ao número elevado de mini-comprimidos em relação à quantidade de pó. Assim, pode concluir-se que estas subunidades tendem a manter a sua integridade quando

compactadas e permanecem como mini-matrizes individuais após o processo de compactação (Figura 5-4).

Pela observação dos sistemas de mini-comprimidos compactados após fractura (Figura 5-4) verificou-se que os mini-comprimidos corados de vermelho foram capazes de resistir à força de compactação aplicada (5 kN). Os mini-comprimidos não fragmentaram em unidades menores após o processo de compressão. Esta ausência de fragmentação poderá justificar-se pelas condições de *stress* (pressão) a que os mini-comprimidos foram sujeitos durante a compressão uniaxial na matriz, ou seja as mini-matrizes sofreram pressões de várias direcções simultaneamente, tornando a fractura destas unidades relativamente difícil.

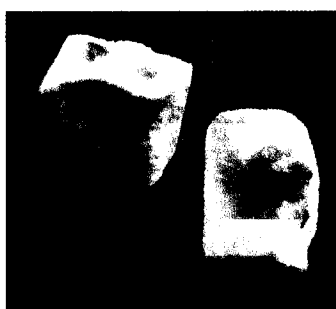


Figura 5-4 - Fractura do sistema de mini-comprimidos de etilcelulose compactados após o ensaio de resistência à ruptura.

Estes resultados estão de acordo com estudos publicados sobre a compactação de *pellets*. Johansson *et al.* (1995, 1998, 2001) demonstraram que, durante a compactação dos *pellets*, o principal mecanismo envolvido era a deformação, sendo a fragmentação muito baixa ou inexistente. Assim, quando um conjunto de *pellets* é submetido a uma força de compactação exercida num espaço delimitado (câmara de compressão), as unidades, ou os *pellets*, resistem à força aplicada deformando-se (i.e., alterando a sua estrutura) e não fragmentando-se. O reposicionamento das partículas primárias nos *pellets* por deformação parece ser um processo que requer menos energia quando comparado com a separação dessas partículas por fractura. Para além disso, estes autores sugeriram que o grau de deformação dos *pellets* e dos grânulos durante a compactação parece ser controlado pela porosidade apresentada por estas subunidades e não pela capacidade de resistir à aplicação de uma força como unidades individuais.

Tendo em consideração o processo de produção dos mini-comprimidos (compressão directa), uma baixa porosidade poderá ser esperada para este tipo de MUDFs quando comparada com outros tipos de subunidades (exemplo: grânulos,

pellets). Neste caso, a possibilidade das partículas primárias que constituem o mini-comprimido encontrarem espaço suficiente para se movimentarem durante a compactação será limitada e o grau de deformação que os mini-comprimidos sofrem durante a compressão será, em princípio, reduzido. Para além disso, na presença de baixas porosidades, as partículas primárias que formam os mini-comprimidos puderam adoptar posições fixas umas em relação às outras, afectando mais uma vez a possibilidade destas partículas alterarem a sua posição durante a compactação dos mini-comprimidos.

Aparentemente alguns mini-comprimidos de etilcelulose evidenciaram pequenas alterações na sua estrutura (i.e. redução do volume), após o ensaio de resistência à ruptura, podendo ser o resultado do processo de deformação. Tal como se referiu anteriormente nos estudos de compactação dos *pellets*, este facto é um indicador de que a deformação ocorre principalmente na mesma direcção da aplicação da força durante a compressão (Johansson *et al.*, 1995). Este facto poderá afectar as características de libertação dos mini-comprimidos.

5.3.1.3. Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados utilizando uma amostra de três comprimidos por formulação. As condições experimentais utilizadas foram semelhantes às descritas anteriormente no Capítulo 3 (ponto 3.1.2.2.4.).

Durante os ensaios de libertação/dissolução verificou-se que os comprimidos, quando em contacto com o líquido de dissolução, se desintegraram rapidamente nos dois componentes: pó, com libertação da dose imediata do fármaco (menos de 2 minutos), e mini-comprimidos, responsáveis por prolongar a cedência por um período entre as 7 e as 8 horas.

As Figuras 5-5 e 5-6 representam os perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir dos sistemas de mini-comprimidos compactados (HPMC e EC, respectivamente) contendo diferentes proporções de pó/mini-comprimidos (m/m). Estas Figuras também mostram as contribuições relativas de cada componente do sistema bifásico (libertação imediata/libertação lenta) na cedência do ibuprofeno.

Pela observação dos gráficos das Figuras 5-5 e 5-6 verifica-se que os vários sistemas de mini-comprimidos compactados apresentaram perfis de libertação/dissolução caracterizados por dois períodos diferentes de cedência do fármaco: uma libertação imediata do ibuprofeno seguida de uma fase de libertação lenta. Tal como já foi referido anteriormente, estes perfis são típicos dos sistemas de libertação bifásica.

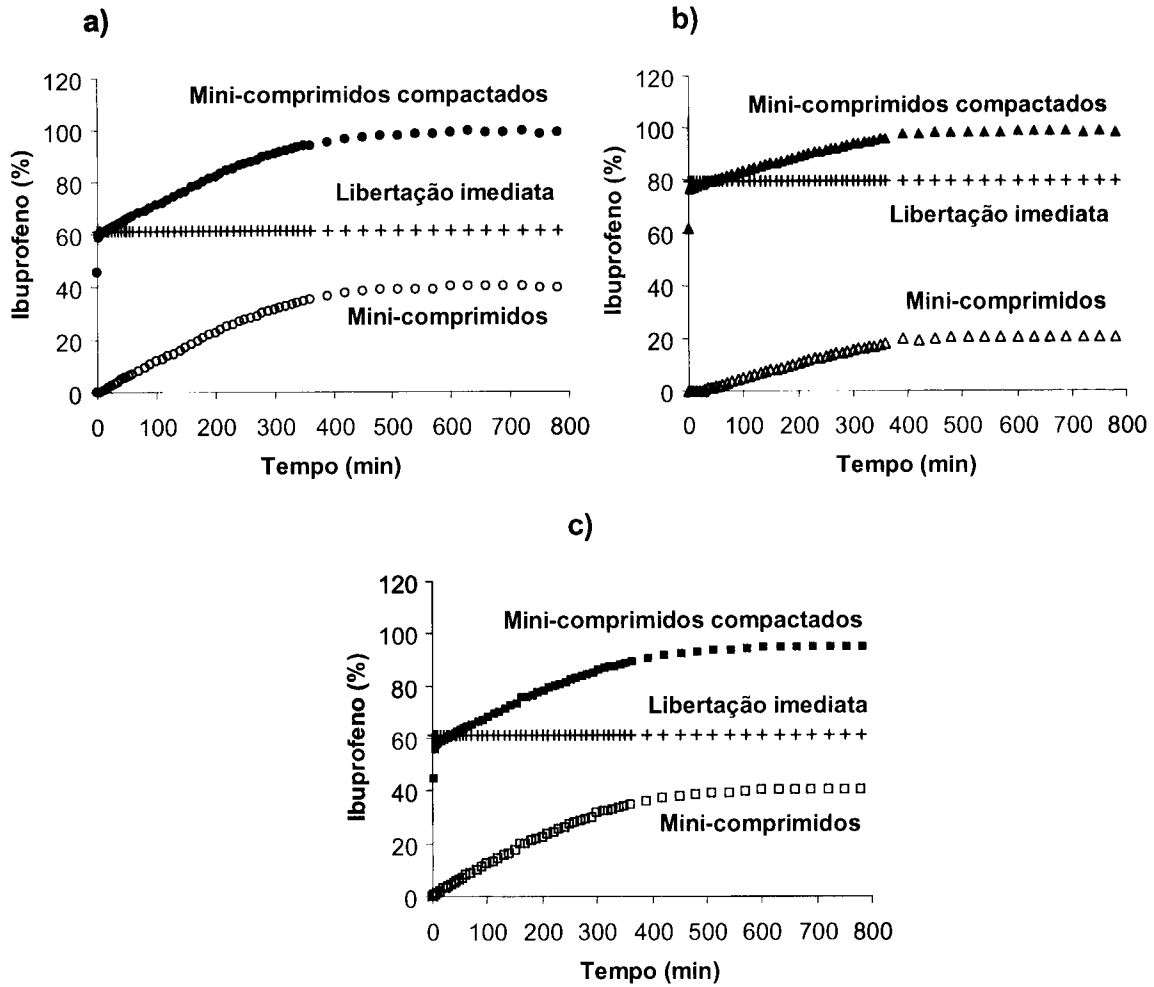


Figura 5-5 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno dos sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M compactados com diferentes proporções de pó/mini-comprimidos (mg/mg): a) 750/250 (formulação 1), b) 880/120 (formulação 2) e c) 360/120 (formulação 3).

Como se pode verificar pela análise das Figuras 5-5 e 5-6, a libertação do fármaco correspondente à contribuição dos mini-comprimidos apresentou perfis diferentes, dependendo da natureza do agente modulador (HPMC ou etilcelulose). Por outro lado, demonstrou-se que estes sistemas são bastante versáteis no que se refere à flexibilidade do ajustamento da dose. Dependendo da quantidade de fármaco presente em cada um dos componentes (libertação imediata/libertação prolongada) obtiveram-se perfis de libertação/dissolução *in vitro* diferentes.

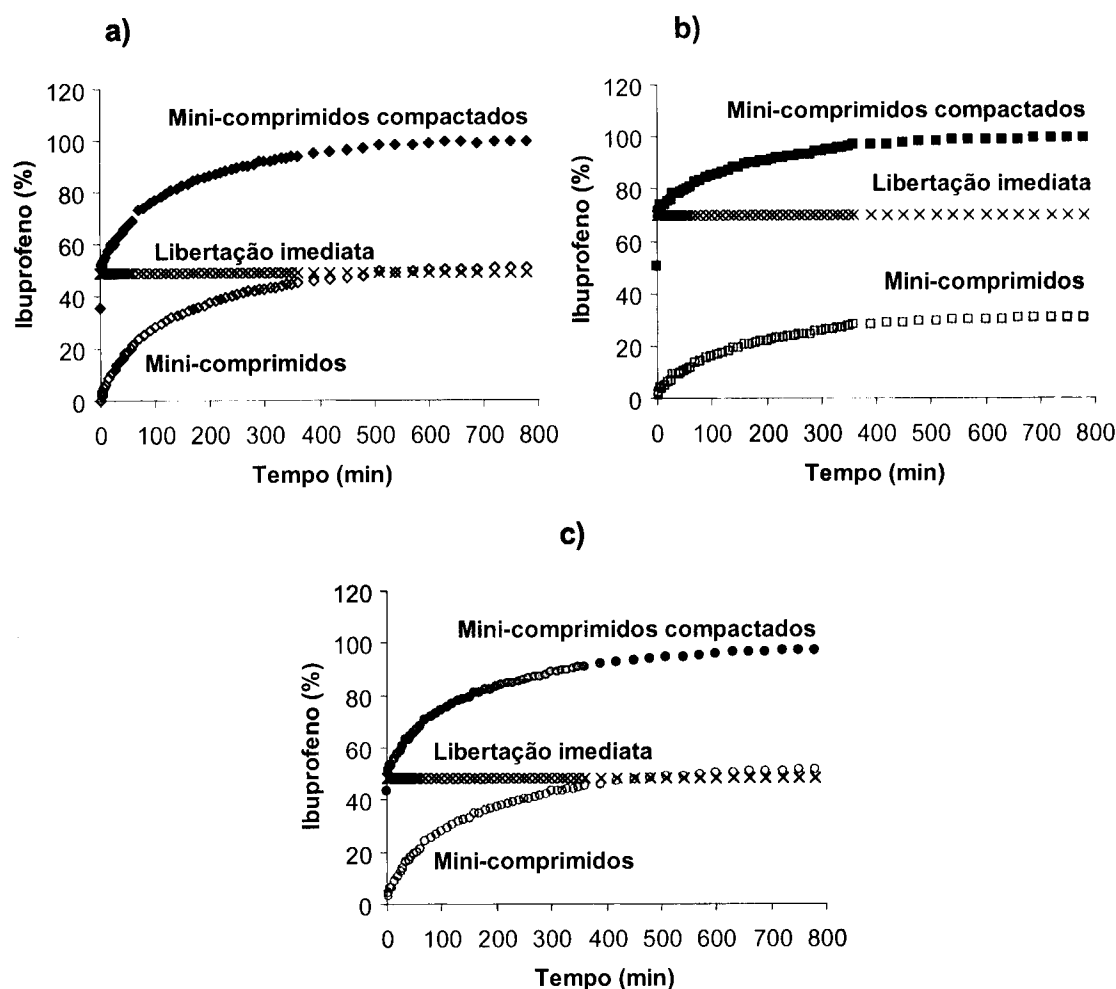


Figura 5-6 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno dos sistemas de mini-comprimidos de EC compactados com diferentes proporções de pó/mini-comprimidos (mg/mg): a) 750/250 (formulação 4), b) 880/120 (formulação 5) e c) 360/120 (formulação 6).

As formulações contendo a mesma proporção de pó/mini-comprimidos (1/3) mas preparadas com diferentes quantidades de cada um destes componentes (formulações 1 e 3 no caso dos sistemas de mini-comprimidos de HPMC compactados e formulações 4 e 6 para mini-comprimidos de EC compactados) apresentam perfis de libertação/dissolução semelhantes, com valores de factor de semelhança (f_2) de 81,1 e 80,6, respectivamente.

Tal como nos ensaios de libertação/dissolução dos mini-comprimidos de HPMC K100M não compactados (Capítulo 4), observou-se um fenómeno de intumescimento anisotrópico neste tipo de subunidades quando expostos ao líquido de dissolução (Figura 5-7).

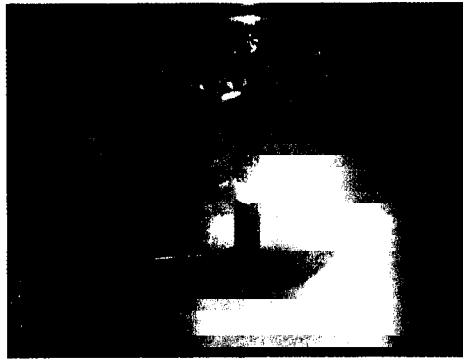


Figura 5-7 - Mini-comprimidos de HPMC K100M após desintegração do sistema bifásico (t = 5 horas após o início do ensaio de libertação/dissolução).

Um dos objectivos da compactação dos mini-comprimidos é convertê-los numa forma farmacêutica unitária contendo múltiplas unidades. Idealmente, a formulação final deve apresentar as mesmas propriedades, em particular as de libertação, que as subunidades que a compõem. Deste modo, as características de libertação dos mini-comprimidos não deverão ser afectadas pelo processo de compactação. Em alguns casos, a aplicação de uma força de compactação poderá induzir algumas alterações na estrutura destas subunidades (ou seja, alguma deformação) e, conseqüentemente, modificar os perfis de libertação/dissolução do fármaco.

Com a finalidade de comparar a libertação do ibuprofeno a partir dos mini-comprimidos antes e após a compactação, os perfis de libertação/dissolução obtidos no Capítulo 4 foram tidos em consideração. Por outro lado, a contribuição relativa à libertação da componente imediata, nos comprimidos de libertação bifásica, não foi considerada nas Figuras 5-8 e 5-9.

A análise da Figura 5-8 permite verificar que as formulações bifásicas contendo mini-comprimidos de HPMC foram capazes de libertar as subunidades intactas no meio de dissolução, apresentando um perfil de libertação/dissolução semelhante aos dos mini-comprimidos originais (não compactados). Os valores do f_2 obtidos na comparação dos perfis dos mini-comprimidos não compactados e dos mini-comprimidos compactados foram de 77, 57 e 79 para as formulações contendo proporções de pó/mini-comprimidos de 750/250, 880/120 e 360/120, respectivamente. Estes resultados sugerem que o processo de compactação deste tipo de mini-comprimidos não afectou a sua integridade estrutural.

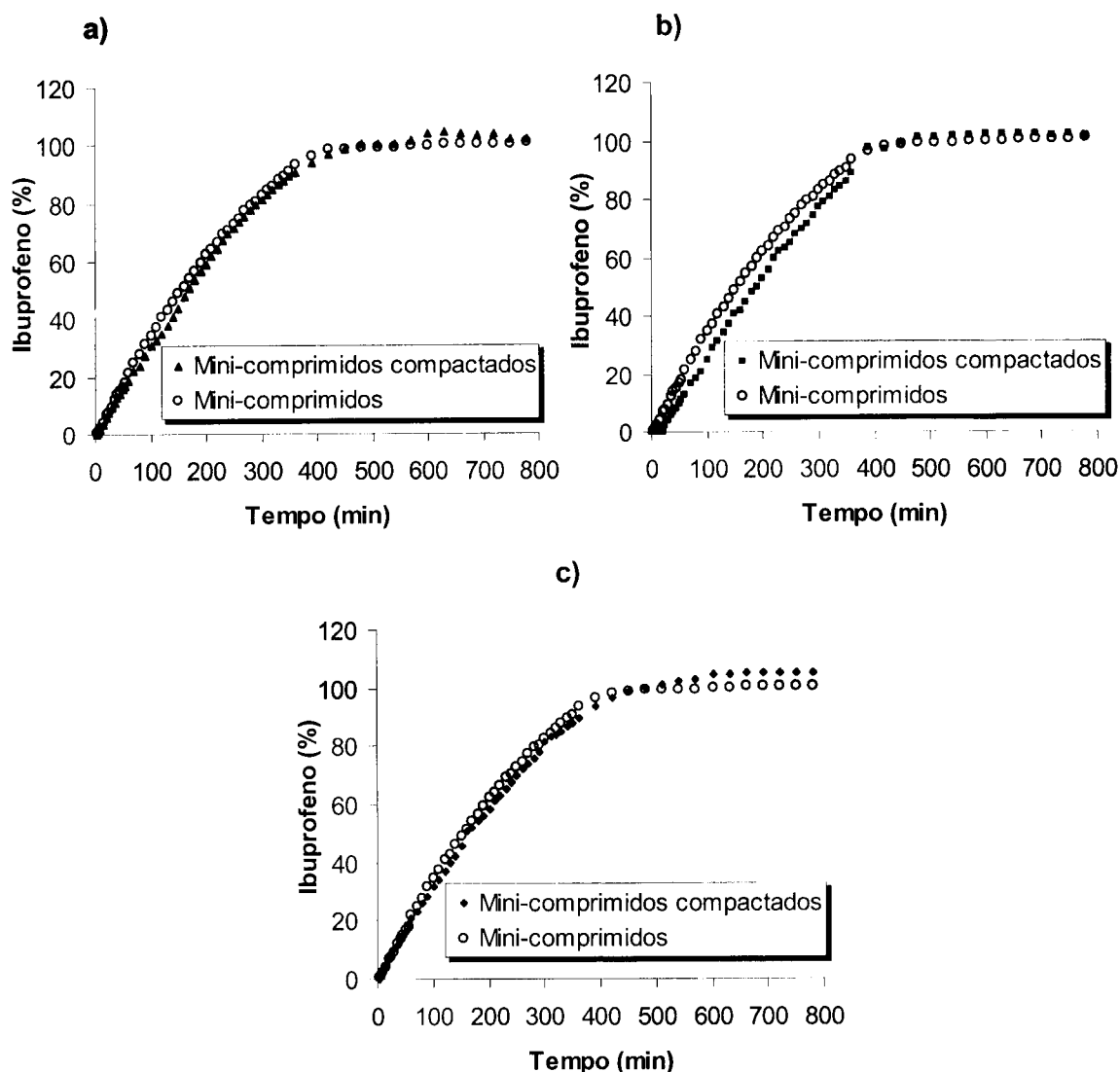


Figura 5-8 - Perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno dos mini-comprimidos de HPMC K100M não compactados e compactados com diferentes proporções de pó/mini-comprimidos (mg/mg): a) 750/250 (formulação 1), b) 880/120 (formulação 2) e c) 360/120 (formulação 3).

Os valores do f_2 obtidos na comparação dos perfis dos mini-comprimidos de etilcelulose não compactados e dos mini-comprimidos compactados foram de 51, 51 e 60 para as formulações contendo proporções de pó/mini-comprimidos de 750/250, 880/120 e 360/120, respectivamente. Estes valores de f_2 são inferiores aos calculados anteriormente no caso dos mini-comprimidos de HPMC. Esta menor semelhança verificada entre os perfis de liberação dos mini-comprimidos de etilcelulose não compactados e compactados (Figura 5-9), sugerem que a força de compactação aplicada (5 kN) provavelmente induziu alguma alteração na estrutura dos mini-comprimidos. Considerando os resultados obtidos na comparação dos perfis de liberação/dissolução e os valores de resistência tênsil calculados para os

mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M e 15% de etilcelulose (Capítulo 4), respectivamente 2,7 e 1,9 MPa, pode concluir-se que a estrutura matricial dos mini-comprimidos de HPMC K100M é mais resistente à deformação durante a compactação que as mini-matrizes de etilcelulose.

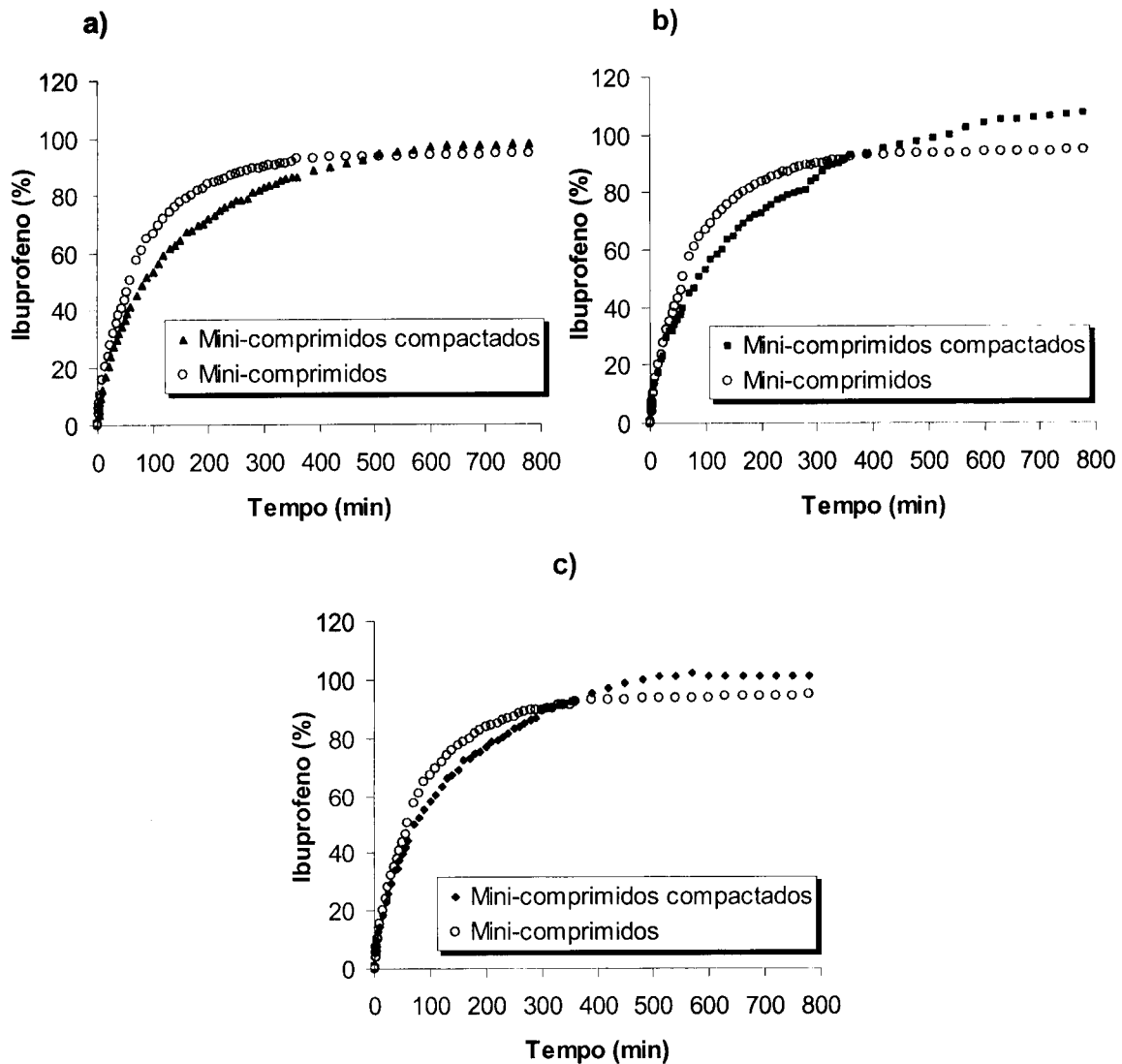


Figura 5-9 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno dos mini-comprimidos de EC não compactados e compactados com diferentes proporções de pó/mini-comprimidos (mg/mg): a) 750/250 (formulação 4), b) 880/120 (formulação 5) e c) 360/120 (formulação 6).

Outro factor que poderá ter contribuído para a diferença entre os perfis de libertação/dissolução obtidos com os mini-comprimidos de etilcelulose compactados e não compactados é a natureza do polímero. As matrizes de etilcelulose formam estruturas porosas. A libertação do fármaco deste tipo de sistemas é principalmente controlada pelo volume dos poros disponíveis para a difusão do fármaco dissolvido, pelo tamanho do poro e pela interligação entre os canais tortuosos. Assim, o pó

libertado aquando da desintegração do componente de libertação imediata no sistema bifásico poderá ter interagido com a superfície porosa da matriz de etilcelulose. Deste modo, as partículas de pó provavelmente perturbaram a penetração do líquido de dissolução na matriz e a difusão do fármaco, verificando-se uma diminuição na taxa de libertação do ibuprofeno nos sistemas de mini-comprimidos compactados (Figura 5-9).

5.3.1.4. Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

A partir dos resultados dos ensaios de libertação/dissolução foram calculados alguns parâmetros de libertação: TMD (expressos em minutos), ED_{120} e ED_{1480} (expresso em percentagem) (Figura 5-10 e Figura 5-11 para os sistemas contendo mini-comprimidos de HPMC e EC compactados, respectivamente). Nas Figuras não está representado o $t_{50\%}$ pois em todos os sistemas este valor foi inferior a 2 minutos.

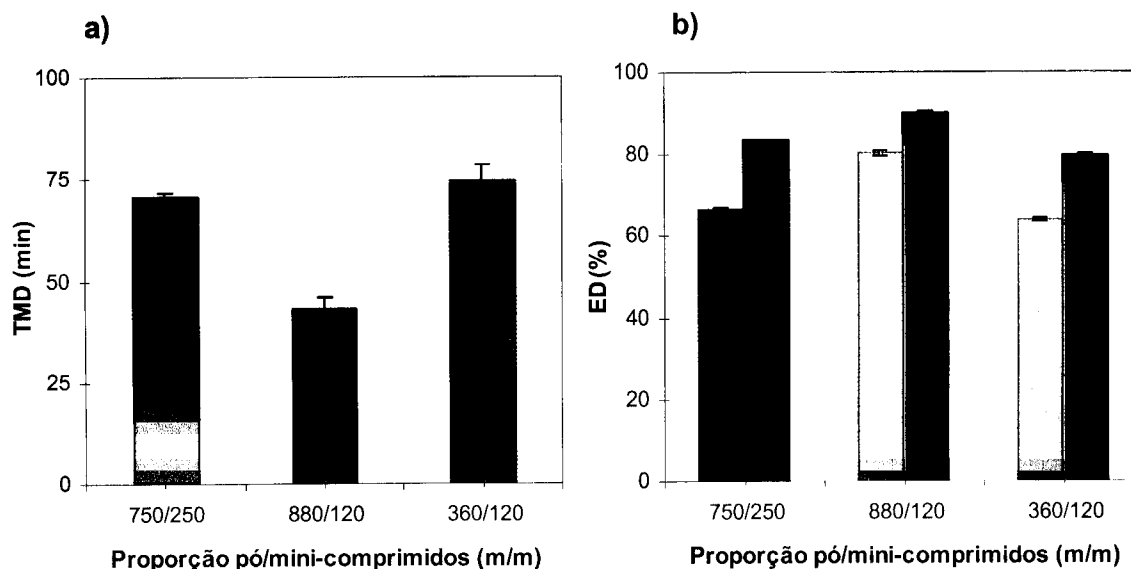


Figura 5-10 - Parâmetros de libertação dos sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M compactados (média \pm desvio padrão): a) TMD (■), b) ED_{120} (■) e ED_{1480} (■).

A análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) revelou diferenças nos parâmetros de libertação ($p < 0,0001$). Os resultados obtidos no teste H.S.D. de Tukey demonstraram, que as formulações contendo a mesma razão entre pó/mini-comprimidos de HPMC K100M (1/3), formulação 1 e 3, apresentaram perfis semelhantes no que diz respeito aos valores de TMD (Tabela 5-III). Estes resultados confirmam o valor de f_2 obtido (81,1).

Tabela 5-III - Subconjuntos homogêneos das médias do TMD (min) dos sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M compactados, após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Formulação	Proporção pó/mini-comprimidos (m/m)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
			1	2
2	880/120	3	43,00	
1	750/250	3		71,00
3	360/120	3		74,33
<i>p</i>			1,0000	0,4086

α - Nível de significância

p - Probabilidade

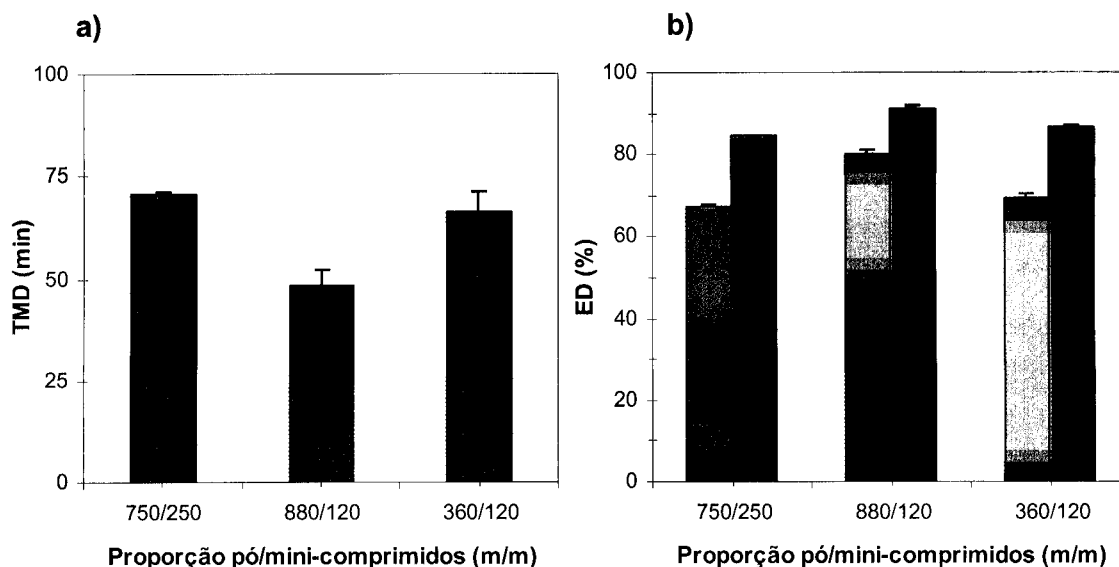


Figura 5-11 - Parâmetros de liberação dos sistemas de mini-comprimidos de EC compactados (média \pm desvio padrão): a) TMD (■), b) ED_{t120} (■) e ED_{t480} (■).

Pela análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) verificou-se que existem diferenças nos parâmetros de liberação ($p < 0,001$). O teste H.S.D. de Tukey mostrou que as formulações contendo a mesma razão entre pó/mini-comprimidos de etilcelulose (1/3), formulação 4 e 6, apresentaram perfis de liberação/dissolução semelhantes relativamente aos valores de TMD (Tabela 5-IV). Estes resultados corroboram com o valor de f_2 obtido anteriormente (80,6).

Tabela 5-IV - Subconjuntos homogêneos das médias do TMD (min) dos sistemas de mini-comprimidos de etilcelulose compactados, após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Formulação	Proporção pó/mini-comprimidos (m/m)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
			1	2
5	880/120	3	48,33	
6	360/120	3		66,33
4	750/250	3		70,67
p			1,0000	0,3672

α - Nível de significância

p - Probabilidade

Com o objectivo de caracterizar a libertação foram aplicados os modelos matemáticos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e de Weibull. Os ajustes das curvas de libertação aos modelos foram efectuados utilizando os mesmos programas e as mesmas condições referidas anteriormente para os comprimidos matriciais de HPMC K100M (Capítulo 3.1.2.2.4.). No entanto, atendendo ao perfil bifásico da cedência do fármaco, apenas se considerou a segunda fase de libertação nos cálculos dos modelos. Assim, como a fracção inicial de fármaco considerada para a aplicação dos modelos não é zero, a equação de Weibull empregue assume a seguinte forma:

$$m = 1 + (m_0 - 1) \exp(-at^b) \quad \text{Equação 25}$$

sendo m a fracção acumulada de fármaco na solução ao fim do tempo t , m_0 a fracção inicial de fármaco, a a taxa de crescimento e b o expoente da potência em t (tempo).

Na Tabela 5-V são apresentadas as quantidades iniciais do fármaco (m_0) velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b .

Tal como nos capítulos anteriores, o mecanismo de libertação pode ser interpretado indirectamente com base no expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas, ou comparando os valores dos coeficientes de determinação (R^2) calculados para os diferentes modelos aplicados. Na Figura 5-12 e Figura 5-13 estão representados graficamente os valores dos coeficientes de determinação dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as diferentes formulações bifásicas contendo mini-comprimidos de HPMC K100M e etilcelulose, respectivamente.

Tabela 5-V - Aplicação dos modelos cinéticos de libertação aos sistemas mini-comprimidos compactados.

Formulação		1	2	3	4	5	6
Ordem zero	m_0	59,8128	77,2323	58,1921	53,3043	72,7459	54,8516
	K_0	0,1132	0,0589	0,1010	0,2402	0,1243	0,2546
	R^2	0,9947	0,9932	0,9929	0,9532	0,9468	0,9603
Higuchi	m_0	54,1138	73,8214	51,8298	45,7341	68,3109	47,7976
	K_H	1,8550	1,0367	1,8547	3,0415	1,6773	3,0199
	R^2	0,9653	0,9682	0,9752	0,9980	0,9930	0,9933
Korsmeyer-Peppas	m_0	58,2679	76,6398	56,7492	46,4759	68,3990	49,4622
	K_K	0,2049	0,1354	0,2735	2,6200	1,6444	2,1048
	n	0,90	0,87	0,83	0,53	0,51	0,57
	R^2	0,9965	0,9969	0,9985	0,9972	0,9937	0,9949
Weibull	a	0,1556	0,0979	0,0974	0,4646	0,0448	0,6022
	b	1,3390	1,6018	1,5034	0,9035	0,7769	0,6488
	R^2	0,9877	0,9562	0,9694	0,9932	0,9884	0,9879

Da análise da Tabela 5-V e da Figura 5-12 verifica-se que, nos sistemas bifásicos contendo mini-comprimidos de HPMC K100M compactados, o modelo que permite um melhor ajuste das curvas de libertação/dissolução do ibuprofeno é o de Korsmeyer-Peppas, seguida do de ordem zero, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9937$, $0,9926$, respectivamente). Perante estes resultados e da análise do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas, que varia entre 0,90 e 0,83, conclui-se que nestas formulações o mecanismo de libertação do fármaco consiste essencialmente no relaxamento das cadeias poliméricas e conseqüente erosão da matriz. Para além disso, tendo em consideração os resultados obtidos no Capítulo 4 para os mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M não compactados, $R^2 = 0,9946$ e $0,9978$ (para o modelo de ordem zero e Korsmeyer-Peppas, respectivamente) e $n = 0,84$, conclusões semelhantes foram tiradas quanto ao mecanismo de libertação do ibuprofeno.

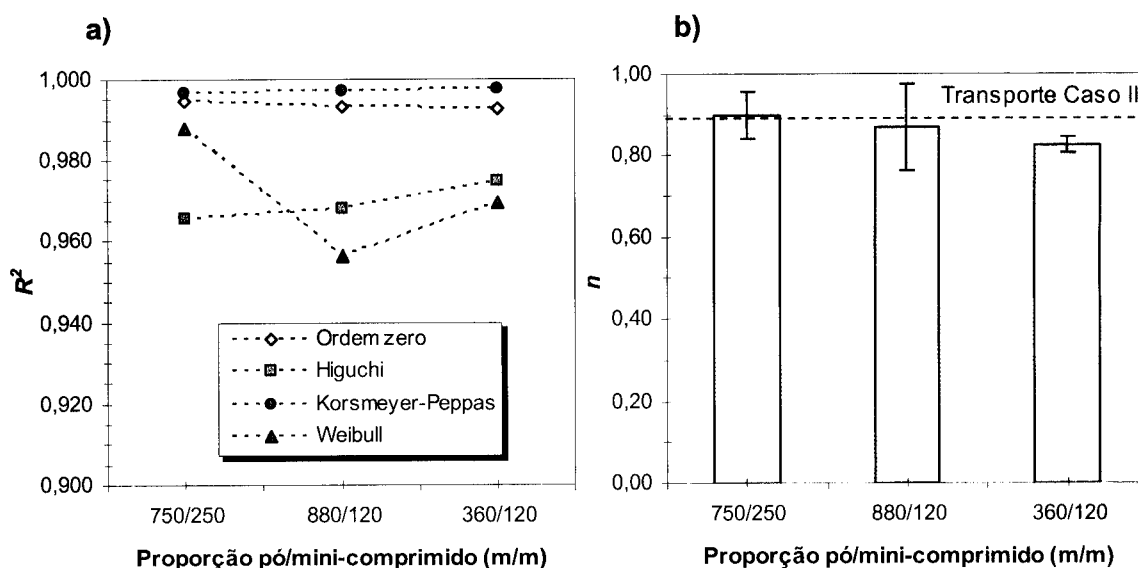


Figura 5-12 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus proporção de pó/mini-comprimidos nos sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M compactados.

Com o objectivo de comparar os coeficientes de determinação (R^2) obtidos nos modelos de ordem zero e de Korsmeyer-Peppas e o expoente n entre os mini-comprimidos de HPMC K100M não compactados e os compactados, efectuou-se a análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$). Os resultados obtidos, $p > 0,1$, permitiram confirmar a semelhança entre os perfis de libertação/dissolução da contribuição dos mini-comprimidos nos sistemas bifásicos e dos mini-comprimidos não compactados (Figura 5-8). Estes resultados confirmam a semelhança anteriormente demonstrada pelo cálculo do f_2 .

No caso dos sistemas de mini-comprimidos de etilcelulose compactados, a Figura 5-13 mostra que os modelos que melhor descrevem a libertação do fármaco são o de Korsmeyer-Peppas e o de Higuchi, apresentando os valores de coeficientes de determinação mais elevados ($R^2 \geq 0,9937$ e $0,9930$, respectivamente). O expoente n varia entre 0,51 e 0,58. Neste caso, ambos os resultados sugerem que o mecanismo que controla a libertação do fármaco apresenta valores próximos da difusão Fickiana ($n = 0,45$). Para os mini-comprimidos não compactados, contendo 15% de etilcelulose, os valores dos coeficientes de determinação são de 0,9989 (modelo de Korsmeyer-Peppas) e de 0,9930 (modelo de Higuchi) e o expoente n apresenta um valor de 0,64 (Capítulo 4).

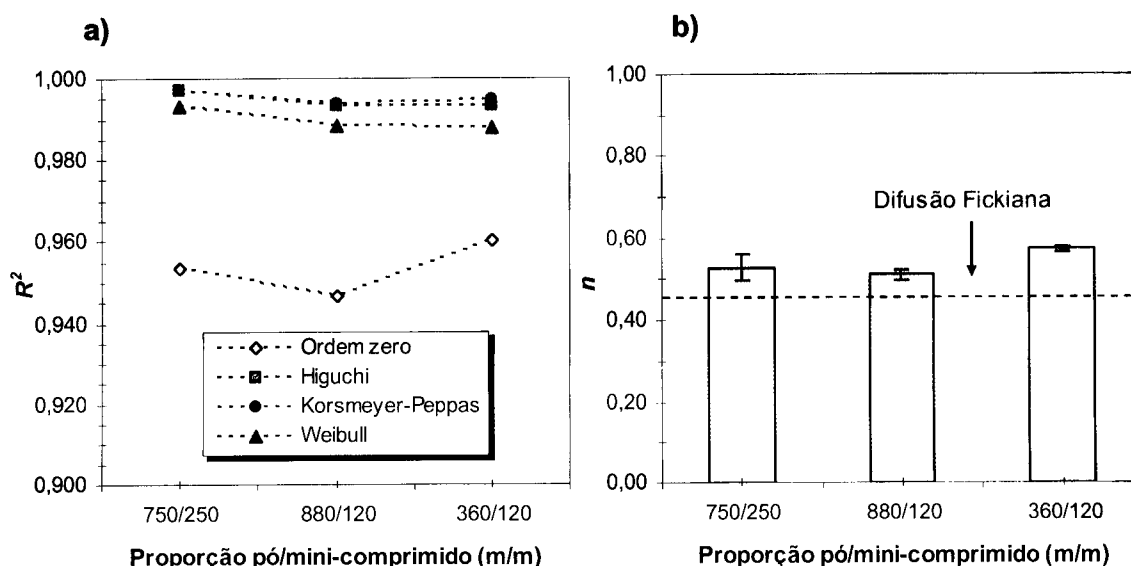


Figura 5-13 – a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus proporção de pó/mini-comprimidos nos sistemas de mini-comprimidos de EC compactados.

Através da análise de variância (ANOVA, $\alpha = 0,05$) verificou-se que existem diferenças significativas, nos valores do expoente n , em pelo menos duas das formulações testadas ($p < 0,05$). A Tabela 5-VI representa um resumo dos subconjuntos homogêneos formados com base na média do expoente n , após a aplicação do teste H.S.D. de Tukey. Com base nos resultados obtidos observa-se que não existem diferenças significativas entre os valores do expoente n nos sistemas de mini-comprimidos de etilcelulose compactados ($p > 0,1$). Por outro lado, as mini-matrizes não compactadas apresentam diferenças significativas com as formulações 4 e 5 ($p \approx 0,03$ e $0,01$, respectivamente). No entanto, não existem diferenças, no expoente n , entre os mini-comprimidos não compactados e a formulação 6 ($p \approx 0,21$).

Estes resultados e a observação dos perfis de libertação/dissolução da Figura 5-9 sugerem que o processo de compactação poderá ter induzido alguma alteração na estrutura dos mini-comprimidos de etilcelulose, ou o pó proveniente da libertação imediata poderá ter perturbado o mecanismo de difusão do ibuprofeno.

Tabela 5-VI - Subconjuntos homogêneos das médias do expoente n (modelo Korsmeyer-Peppas) dos mini-comprimidos contendo 15% de etilcelulose, não compactados e compactados, após aplicação do teste H.S.D. de Tukey.

Formulação	Proporção pó/mini-comprimidos (m/m)	N	Subconjunto para $\alpha = 0,05$	
			1	2
5	750/250	3	0,51	
4	880/120	3	0,53	
6	360/120	3	0,57	0,57
Mini-comprimidos não compactados	-	3		0,64
p			0,2846	0,2133

α - Nível de significância

p - Probabilidade

O parâmetro de forma, b , do modelo de Weibull foi superior a 1 para os sistemas bifásicos contendo mini-comprimidos de HPMC K100M compactados e inferior a 1 no caso dos mini-comprimidos de etilcelulose compactados. Este parâmetro sugere diferenças no formato das curvas de liberação/dissolução dependendo do tipo de polímero presente nos mini-comprimidos compactados.

5.3.2. Conclusões

Para alguns tipos de fármacos, nomeadamente os agentes AINEs como o ibuprofeno, é conveniente utilizar sistemas farmacêuticos que conjuguem uma dose de liberação imediata com uma dose destinada a prolongar o efeito terapêutico durante algum tempo, reduzindo o número de tomas diárias sem que haja risco de sobredosagem.

Com esta finalidade preparou-se um sistema oral de liberação bifásica contendo mini-comprimidos compactados. As características físicas dos mini-comprimidos contribuem para que estas subunidades mantenham a sua integridade após compactação, tornando a fragmentação pouco provável. Nestes sistemas verificou-se uma liberação do tipo rápida/lenta (típica dos sistemas bifásicos). Este tipo de liberação caracterizou-se por uma fase inicial de liberação rápida do ibuprofeno (menos de 2 minutos), correspondendo à liberação da dose contida na camada de pó que preencheu os espaços entre os mini-comprimidos, seguida de um período de liberação lenta, correspondendo à liberação a partir dos mini-comprimidos.

Os sistemas de libertação bifásica desenvolvidos demonstraram uma grande flexibilidade de modular a libertação do fármaco. Os dois componentes da libertação (rápida/lenta) podem ser facilmente ajustados relativamente à taxa de cedência e à proporção da dose de fármaco a veicular, com base na farmacocinética e na necessidade terapêutica, de modo a alcançar o perfil de libertação/dissolução *in vivo* mais adequado.

No desenvolvimento de sistemas bifásicos de libertação contendo mini-comprimidos compactados, as variáveis estudadas incluíram a proporção entre a camada de pó/mini-comprimidos e o tipo de mini-comprimido. Os resultados demonstraram que o perfil de libertação/dissolução dependeu destes dois factores. Após a desintegração do sistema bifásico, os mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M foram capazes de prolongar a cedência da segunda fracção de fármaco, durante um período de aproximadamente 7 horas, a uma taxa de libertação constante. O mecanismo de libertação do ibuprofeno ocorreu essencialmente por relaxamento das cadeias poliméricas seguida da erosão da matriz. Por outro lado, este tipo de mini-matrizes apresentou um perfil de libertação/dissolução semelhante aos mini-comprimidos contendo 50% de HPMC K100M não compactados, sugerindo a sua integridade física após compressão.

No caso dos sistemas produzidos com mini-comprimidos de etilcelulose compactados, a força de compactação (5 kN) e/ou o pó resultante da desintegração do componente de libertação imediata provocou uma alteração no perfil e no mecanismo de libertação, quando comparado com o mesmo tipo de mini-matrizes não compactadas.

5.4. Sistemas bifásicos de libertação com mini-comprimidos em cápsulas

Outra alternativa possível para desenvolver sistemas bifásicos de libertação (rápida/lenta) será através do enchimento de cápsulas duras com mini-comprimidos ou outro tipo de MUDFs (Figura 5-14).



Figura 5-14 – Enchimento de cápsulas duras com mini-comprimidos.

Mais uma vez, para que esta estratégia possa ser usada no desenvolvimento de sistemas de libertação rápida/lenta, para além dos mini-comprimidos responsáveis pela fase de cedência lenta do fármaco, a cápsula deve também conter a dose de libertação imediata. Após contacto com os fluidos gastrintestinais, ocorre a ruptura da cápsula com a conseqüente libertação dos mini-comprimidos, mantendo-se as vantagens inerentes às MUDFs.

Munday e Fassihi (1989) desenvolveram um sistema de libertação bifásica com mini-comprimidos encapsulados. Para tal, utilizaram cápsulas duras de gelatina (tamanho 1) contendo cada uma 20 mini-comprimidos (3 mm de diâmetro, $15 \pm 0,5$ mg), equivalente a uma dose total de 300 ± 5 mg de teofilina. Dos 20 mini-comprimidos, metade dessas subunidades não eram revestidas (150 mg, libertação imediata), enquanto que as outras 10 foram revestidas com uma película de Eudragit RL 2% m/m (150 mg, libertação prolongada).

A comparação das propriedades físico-químicas das cápsulas duras de HPMC (Shionogi Qualicaps, S.A.) com as clássicas cápsulas de gelatina tem sido suficientemente descrita na literatura pelo seu fabricante (Ogura *et al.*, 1998) (Tabela 5-VII). Destas diferenças destaca-se a menor percentagem de humidade, a inércia química e a capacidade de manter a integridade mecânica sob baixas percentagens de humidade.

Tabela 5-VII - Propriedades físico-químicas das cápsulas duras de HPMC *versus* cápsulas duras de gelatina (Ogura *et al.*, 1998).

Material da cápsula dura	HPMC	Gelatina
Percentagem de humidade	2-5%	13-15%
Permeabilidade ao vapor de água	Baixa	Baixa
Substrato para protease	Não	Sim
Reacção de Maillard com o fármaco	Não	Sim
Deformação pelo calor	> 80°C	> 60°C
Degradação pela luz	Não	Possível

5.4.1. Métodos e resultados

5.4.1.1. Preparação dos sistemas de mini-comprimidos encapsulados

Uma das limitações na preparação de sistemas bifásicos de libertação com mini-comprimidos encapsulados é a limitada quantidade de pó e/ou do número de subunidades susceptível de ser acondicionado no receptáculo da cápsula.

Na Tabela 5-VIII estão representadas as formulações utilizadas para desenvolver os sistemas bifásicos de libertação. Estas formulações diferem no tipo e na concentração de polímero (HPMC K100M ou etilcelulose) utilizado para preparar os mini-comprimidos. No caso das mini-matrizes de HPMC K100M utilizou-se a formulação contendo 50% (m/m) de ibuprofeno. Os mini-comprimidos de etilcelulose utilizados apresentavam uma concentração de ibuprofeno de 85% (m/m). A selecção destas formulações baseou-se no facto de terem apresentado um prolongamento da cedência do ibuprofeno por um período entre as 7 e as 8 horas (Capítulo 4).

No desenvolvimento destes sistemas, a fracção da dose correspondente à libertação imediata foi veiculada numa mistura de pós constituída por ibuprofeno, celulose microcristalina e croscarmelose sódica. Esta mistura foi utilizada para manter a composição do componente de libertação imediata empregue na preparação dos sistemas de mini-comprimidos compactados. Os constituintes desta mistura foram pesados individualmente numa balança analítica. Posteriormente foram misturados, durante 10 minutos, num almofariz de vidro.

Para a preparação dos sistemas de mini-comprimidos encapsulados efectuou-se a pesagem individual da mistura de pó numa balança analítica e a contagem do número de mini-comprimidos (cinco). Posteriormente, procedeu-se ao enchimento das cápsulas duras de HPMC com estes dois produtos: pó e mini-comprimidos.

Tabela 5-VIII – Composição dos sistemas bifásicos de libertação contendo mini-comprimidos encapsulados (quantidades em mg).

Composição	Formulação	
	7	8
Libertação rápida (massa/sistema bifásico)		
Ibuprofeno	48	48
Celulose microcristalina	130	130
Croscarmelose sódica	2	2
Libertação prolongada Nº de mini-comprimidos/ sistema bifásico	5	5
Composição dos mini-comprimidos (massa/mini-comprimido)		
Ibuprofeno	6	10,2
HPMC K100M	6	-
Etilcelulose	-	1,8

Com o objectivo de comparar os dois tipos de cápsulas duras (gelatina *versus* HPMC) fez-se também o enchimento de cápsulas duras de gelatina com os dois componentes (libertação imediata/libertação prolongada). No entanto, as cápsulas de gelatina apresentaram uma libertação do ibuprofeno bastante superior a 100%. Estes resultados sugerem que alguma matéria-prima que faz parte da composição da cápsula dura de gelatina absorve a 265 nm (λ utilizado para quantificar o ibuprofeno). Por este motivo, apenas se utilizaram as cápsulas duras de HPMC.

5.4.1.2. Ensaio de libertação/dissolução

Os ensaios de libertação/dissolução *in vitro* foram realizados utilizando duas cápsulas por formulação. As condições experimentais utilizadas neste ensaio foram semelhantes às descritas anteriormente no Capítulo 3 (ponto 3.1.2.2.4).

Com o objectivo de evitar a flutuação das cápsulas duras durante o ensaio de libertação/dissolução, estas foram aprisionadas em *sinkers* com forma helicoidal (Figura 5-15). Estes *sinkers* foram preparados a partir de um fio de cobre.

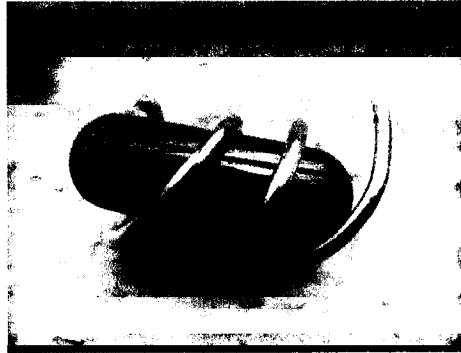


Figura 5-15 - Cápsula dura aprisionada em *sinkers*.

Para além da flutuação das cápsulas, outro inconveniente da utilização destas formas farmacêuticas é a eventual aderência dos mini-comprimidos uns aos outros resultante do agente gelificante (HPMC ou carragenina) utilizado na preparação das cápsulas duras. Este fenómeno de aderência poderá eventualmente alterar o perfil de libertação/dissolução dos mini-comprimidos em virtude da alteração da superfície disponível para a libertação.

A desagregação das cápsulas duras de HPMC, no líquido de dissolução, processou-se em duas fases distintas. Na primeira ocorreu a ruptura das cápsulas pelas extremidades, com libertação do conteúdo da cápsula. Num segundo tempo observou-se a dissolução dos receptáculos. O tempo de desagregação das cápsulas não foi semelhante nos vários ensaios, variando entre 4 e 10 minutos. Verificou-se ainda que inicialmente os mini-comprimidos de HPMC K100M não foram libertados como unidades individualizadas. No entanto, passado poucos minutos estes mini-comprimidos deixaram de estar aderidos uns aos outros.

As Figura 5-16 a) e b) representam os perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir das cápsulas de HPMC contendo pó (libertação imediata) e mini-comprimidos (HPMC K100M e etilcelulose, respectivamente). Estas Figuras também mostram as contribuições relativas de cada componente do sistema bifásico (libertação imediata/libertação lenta) na cedência do ibuprofeno.

Pela observação dos gráficos verifica-se que os sistemas de mini-comprimidos encapsulados apresentam perfis de libertação/dissolução característicos de uma libertação bifásica: libertação imediata do ibuprofeno seguida de uma libertação lenta. Os perfis apresentados na Figura 5-16 são diferentes, dependendo da natureza do agente modulador (HPMC K100M ou etilcelulose) e da proporção de fármaco presente no pó e no mini-comprimido.

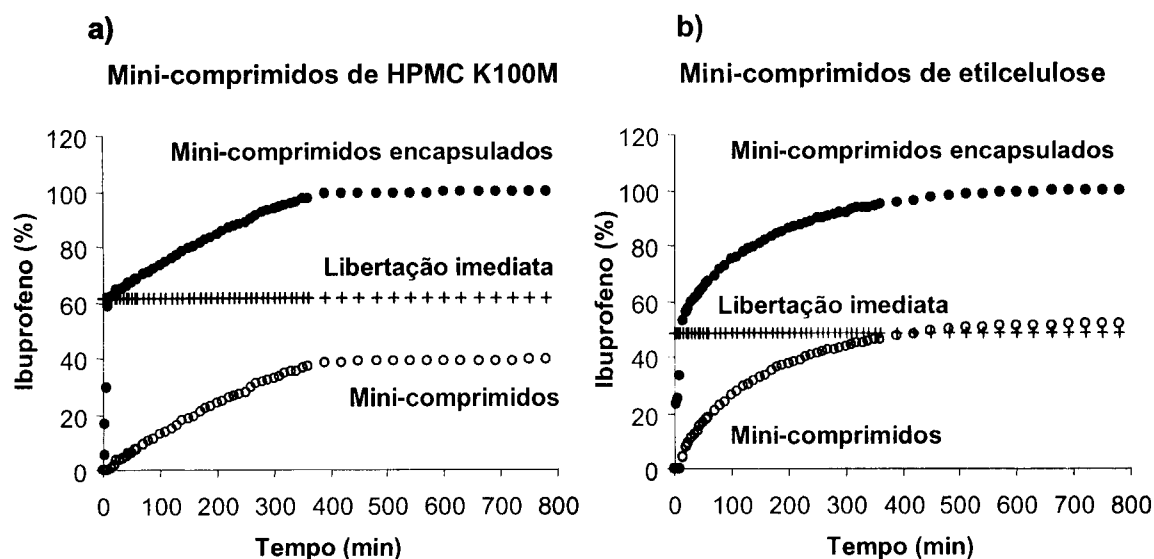


Figura 5-16 - Perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno dos sistemas de mini-comprimidos encapsulados: a) Mini-comprimidos contendo 50% HPMC K100M e b) Mini-comprimidos contendo 85% EC.

Tal como nos ensaios de liberação/dissolução dos mini-comprimidos de HPMC K100M não compactados (Capítulo 4), observou-se um fenómeno de intumescimento anisotrópico neste tipo de mini-comprimidos quando expostos ao líquido de dissolução.

Comparando a liberação do ibuprofeno a partir dos mini-comprimidos encapsulados e dos mini-comprimidos antes e após a compactação, os perfis obtidos no Capítulo 4 e no ponto 5.3 foram tidos em consideração. Por outro lado, a contribuição relativa à liberação da componente imediata, nos sistemas bifásicos de cápsulas e de comprimidos, não foi considerada na Figura 5-17 e na Figura 5-18.

A análise do gráfico da Figura 5-17 permite verificar que os sistemas bifásicos contendo mini-comprimidos de HPMC K100M, quer sejam encapsulados ou compactados, apresentam perfis de liberação/dissolução e tempos de latência idênticos aos mini-comprimidos originais. Por outro lado, os mini-comprimidos de etilcelulose encapsulados apresentam um tempo de latência superior (± 10 minutos) quando comparados com os mini-comprimidos originais (± 1 minuto) e com os compactados (± 2 minutos) (Figura 5-18). Esta diferença deve-se ao tempo de ruptura das cápsulas duras. Deste modo, a diferença entre os perfis de liberação/dissolução dos mini-comprimidos de etilcelulose encapsulados e dos mini-comprimidos originais deve-se provavelmente à diferença observada nos tempos de latência. Tal como já foi referido anteriormente no Capítulo 5.3., a estrutura porosa da matriz de etilcelulose poderá também estar na origem destas diferenças. Após desintegração do sistema

bifásico, as partículas de pó resultante da libertação da fracção imediata poderão interagir com a superfície porosa dos mini-comprimidos de etilcelulose, perturbando a taxa e o mecanismo de libertação do ibuprofeno a partir destas subunidades.

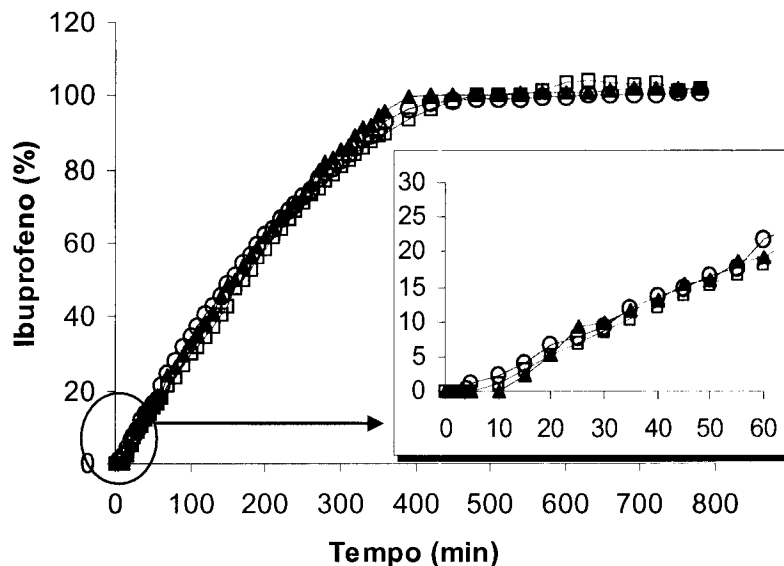


Figura 5-17 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno dos mini-comprimidos de HPMC K100M encapsulados (▲), não compactados (○) e compactados (◻).

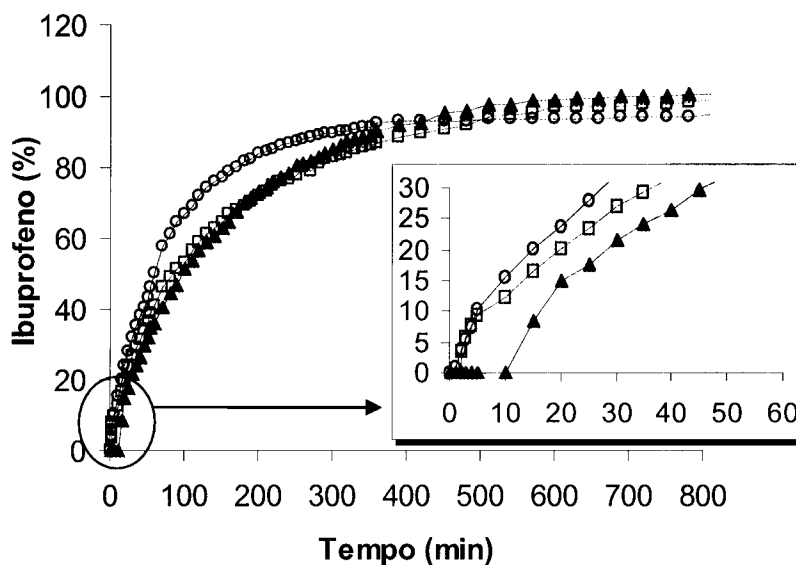


Figura 5-18 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno dos mini-comprimidos de etilcelulose encapsulados (▲), não compactados (○) e compactados (◻).

5.4.1.3. Parâmetros e modelos matemáticos de liberação

Aos resultados dos ensaios de dissolução/libertação foram aplicados os modelos matemáticos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull. Utilizaram-se as mesmas condições referidas no ajuste dos modelos aos perfis de liberação/dissolução dos sistemas de mini-comprimidos compactados (Capítulo 5.3). Foram calculados alguns parâmetros de liberação: TMD (expresso em minutos), ED_{1120} e ED_{1480} (expressa em porcentagem) (Figura 5-19). O $t_{50\%}$ não está representado, apresentando um valor inferior a 2 minutos nas duas formulações de mini-comprimidos encapsulados.

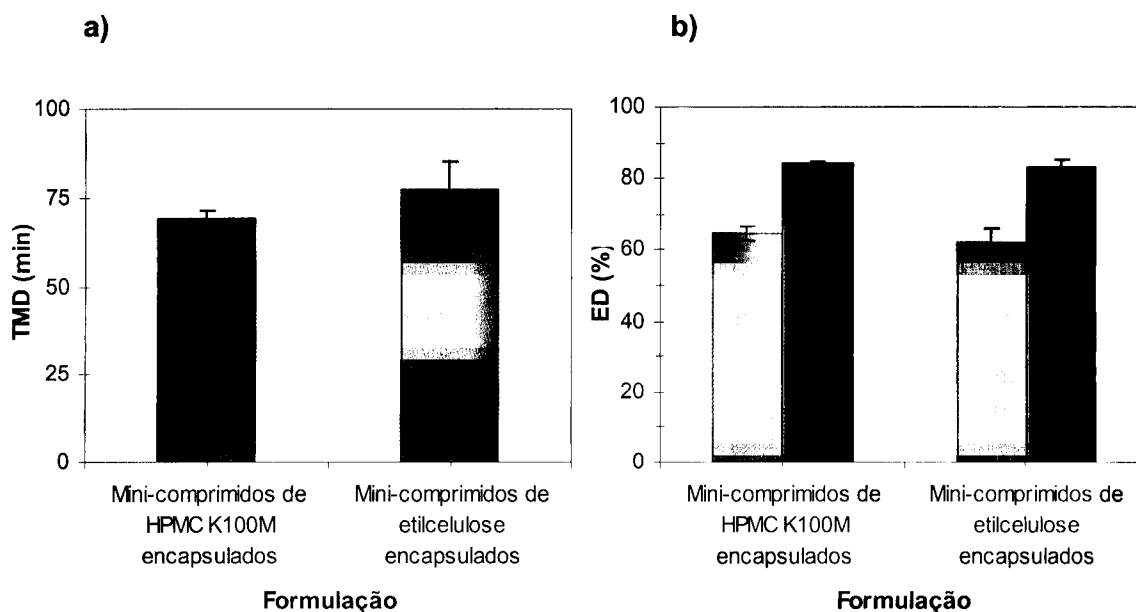


Figura 5-19 - Parâmetros de liberação dos sistemas de mini-comprimidos encapsulados (média \pm desvio padrão): a) TMD (■), b) ED_{1120} (■) e ED_{1480} (■).

Na Tabela 5-IX são apresentadas as quantidades iniciais do fármaco (m_0), as velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b .

Na Figura 5-20 estão representados graficamente os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para as formulações bifásicas contendo mini-comprimidos encapsulados de HPMC K100M e etilcelulose, respectivamente.

Da análise da Figura 5-20 verifica-se que, nas cápsulas que possuem mini-comprimidos de HPMC K100M, o modelo que permite um melhor ajuste das curvas de liberação do ibuprofeno é o de Korsmeyer-Peppas. Segue-se o modelo de ordem zero. Perante estes resultados e da análise do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas, 0,82, conclui-se que o mecanismo de liberação do fármaco

consiste essencialmente no relaxamento das cadeias poliméricas e consequente erosão da matriz.

No caso das cápsulas contendo mini-comprimidos de etilcelulose, a Figura 5-20 mostra que o modelo que melhor descrevem a liberação do fármaco é o de Korsmeyer-Peppas. No entanto, o modelo de Higuchi também permite um bom ajuste, com um R^2 elevado (0,9959). O expoente n apresenta um valor de 0,37. Neste caso, ambos os resultados sugerem que o mecanismo que controla a liberação do fármaco apresenta valores próximos da difusão Fickiana ($n = 0,45$).

Tabela 5-IX - Aplicação dos modelos cinéticos de liberação aos sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M e de etilcelulose encapsulados.

Formulação		7	8
Tipo de mini-comprimido encapsulado		HPMC	EC
Ordem zero	m_0	60,4923	52,3250
	K_0	0,1173	0,2081
	R^2	0,9950	0,9551
Higuchi	m_0	51,6894	40,5018
	K_H	2,1754	3,3216
	R^2	0,9871	0,9959
Korsmeyer-Peppas	m_0	58,3096	31,7065
	K_K	0,3775	7,9069
	n	0,82	0,37
	R^2	0,9983	0,9980
Weibull	a	0,1827	0,4325
	b	1,2881	0,9127
	R^2	0,9809	0,9927

O parâmetro de forma, b , do modelo de Weibull apresentou valores mais elevados no caso do sistema de mini-comprimidos de HPMC K100M ($b > 1$) encapsulados que os mini-comprimidos de etilcelulose encapsulados ($b < 1$) (Tabela 5-IX).

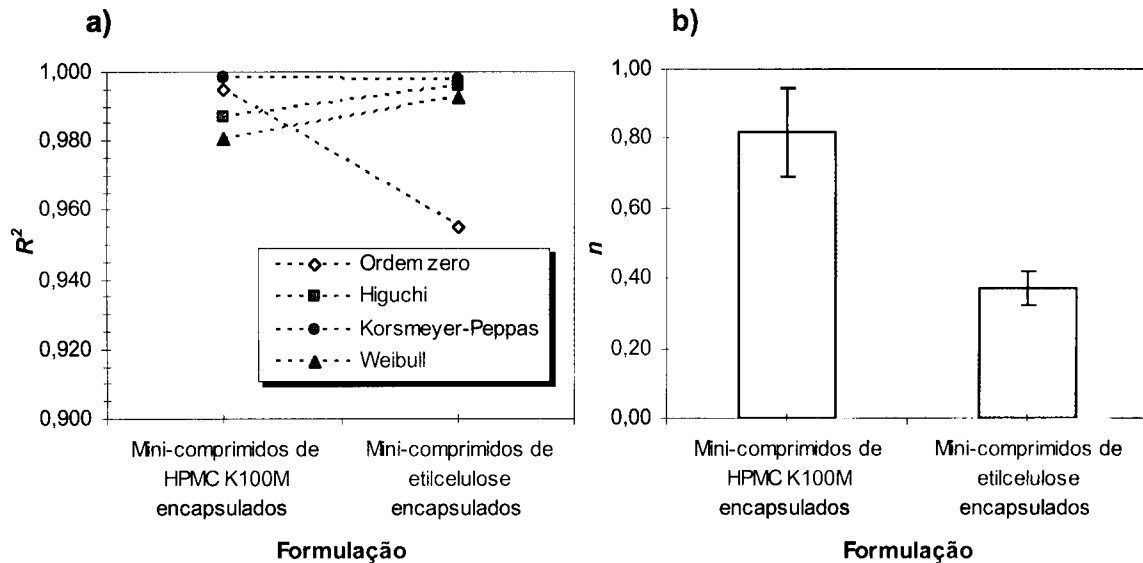


Figura 5-20 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeyer-Peppas) versus sistemas de mini-comprimidos encapsulados.

5.4.2. Conclusões

O enchimento de cápsulas duras de HPMC com pó e mini-comprimidos mostrou-se outra estratégia eficaz no desenvolvimento de sistemas bifásicos de libertação. Após contacto com o líquido de dissolução, a cápsula sofreu desagregação com conseqüente libertação do seu conteúdo: pó contendo a fracção da dose de libertação imediata e mini-comprimidos responsáveis por prolongar a acção terapêutica durante algum tempo. O tempo de desagregação das cápsulas diferiu nos vários ensaios, variando de 4 a 10 minutos. O tempo de libertação dos mini-comprimidos encapsulados foi ligeiramente superior quando comparado com os sistemas de mini-comprimidos compactados (2 minutos).

Ao nível hospitalar o enchimento de cápsulas torna-se um procedimento mais versátil, quando é necessário um número pequeno de cápsulas para o doente. Essa versatilidade reflecte-se na facilidade e rapidez de enchimento, podendo ser administradas imediatamente, para além de permitir uma optimização da terapêutica por ajuste adequado da dose a cada doente em particular. No entanto, este processo apresenta uma forte restrição relativamente à capacidade do receptáculo. Assim, quando se pretende preparar sistemas bifásicos de libertação contendo mini-comprimidos encapsulados deve-se adequar quer a quantidade de pó quer o número de subunidades susceptível de ser acondicionado à capacidade da cápsula.

Os sistemas bifásicos desenvolvidos apresentaram diferentes perfis de cedência de fármaco, demonstrando mais uma vez ser um sistema bastante flexível relativamente à capacidade de modular a libertação do ibuprofeno.

Após a ruptura das extremidades das cápsulas duras, os mini-comprimidos HPMC K100M foram capazes de prolongar a cedência da segunda fracção do fármaco, até cerca das 7 horas, a uma taxa de libertação constante. O mecanismo de libertação do ibuprofeno ocorreu essencialmente por relaxamento das cadeias poliméricas seguida da erosão da matriz.

No caso das cápsulas contendo mini-comprimidos de etilcelulose, estas subunidades prolongaram a cedência do ibuprofeno durante um período entre as 7 e as 8 horas. O mecanismo de libertação do ibuprofeno ocorreu essencialmente por difusão do fármaco através das matrizes de etilcelulose.

5.5. Sistemas bifásicos de libertação com um núcleo matricial compactado

Vários são os sistemas, diferindo na estratégia tecnológica, que podem ser empregues com a finalidade de alcançar uma libertação do tipo rápida/lenta. Alguns desses sistemas já foram apresentados anteriormente. Outro sistema possível consiste na preparação de um núcleo (comprimido mais pequeno) ao qual se adiciona exteriormente, por compressão, uma camada de pó resultando um comprimido contendo o núcleo no seu interior (Figura 5-21).

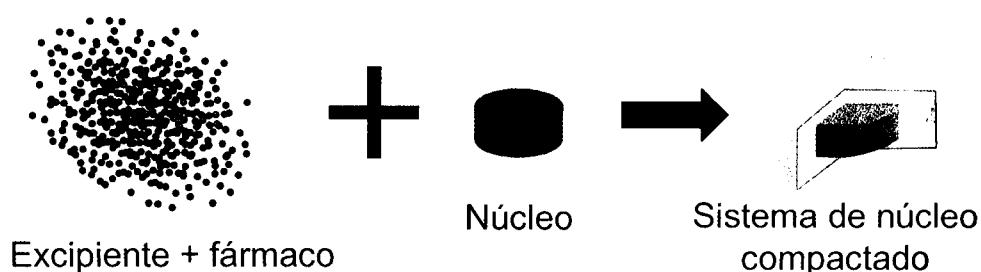


Figura 5-21 - Sistema de núcleo compactado.

Os princípios referidos nos sistemas bifásicos de libertação desenvolvidos anteriormente aplicam-se também nesta situação. Assim, a camada de pó (excipiente + fármaco) que envolve o núcleo (comprimido) deve conter a fracção de libertação imediata e ser formulada para desintegrar rapidamente, quando em contacto com o líquido de dissolução. Após desintegração do sistema, ocorre a libertação do núcleo que contém a restante dose e que é responsável por libertar lentamente a restante fracção do fármaco.

Este sistema é uma alternativa relativamente à produção dos comprimidos de dupla camada desenvolvidos para obter uma libertação bifásica (Maggi *et al.*, 1999; Amaral, 2003). A produção de comprimidos multi-camada pode apresentar o inconveniente das camadas a adicionar não aderirem às outras camadas previamente compactadas.

5.5.1. Métodos e resultados

5.5.1.1. Preparação dos sistemas de núcleo matricial compactado

Na Tabela 5-X estão representadas as formulações utilizadas para desenvolver os sistemas de libertação bifásica contendo um núcleo compactado.

Tabela 5-X – Composição dos sistemas bifásicos de libertação contendo um núcleo matricial compactado (quantidades em mg).

Composição	Formulação	
	9	10
Libertação rápida (massa/sistema bifásico)		
Ibuprofeno	200	200
Celulose microcristalina	545	545
Croscarmelose sódica	5	5
Libertação prolongada - núcleo (massa/sistema bifásico)		
Ibuprofeno	125	-
HPMC K100M	125	212,5
Etilcelulose	-	37,5

Estas formulações diferem no tipo e na concentração de polímero (HPMC K100M ou etilcelulose) utilizado para preparar os núcleos de ibuprofeno.

a) Componente de libertação prolongada (núcleo)

Os núcleos foram utilizados com o objectivo de prolongar a libertação do ibuprofeno. Foram preparados a partir de misturas binárias de ibuprofeno e de um agente matricial modulador da libertação (HPMC K100M ou etilcelulose). A etilcelulose foi previamente moída num moinho eléctrico de laboratório. Tanto o ibuprofeno como os polímeros foram submetidos a uma tamisação. A fracção das partículas que apresentavam diâmetro inferior a 63 µm foi seleccionada com o objectivo de evitar alterações nas propriedades dos núcleos devido à utilização de partículas de diferentes tamanhos.

As formulações preparadas continham uma concentração de ibuprofeno de 50% (m/m), no caso dos núcleos de HPMC K100M, e 85% (m/m), nos núcleos de etilcelulose. A escolha destas formulações foi feita de acordo com as formulações utilizadas na preparação dos mini-comprimidos.

Os núcleos (comprimidos de menor diâmetro), com um peso de 250 mg, foram preparados por compressão directa numa prensa mecânica programada para exercer uma força de compactação de 6,5 kN, com o objectivo de manter as mesmas condições de compressão aplicadas na preparação dos mini-comprimidos. O

enchimento da matriz unitária processou-se manualmente para cada uma das formulações. Utilizaram-se punções de 9 mm de diâmetro e superfície plana.

b) Componente de libertação imediata

A composição do componente responsável pela libertação imediata do ibuprofeno foi idêntica à utilizada aquando do desenvolvimento dos sistemas de mini-comprimidos compactados (ponto 5.3.1.1.), com o objectivo de obter uma resistência adequada e de facilitar a desintegração do sistema de núcleo compactado. Para tal, para além do ibuprofeno utilizaram-se a celulose microcristalina (Avicel® PH102) e a croscarmelose sódica (Ac-di-Sol®).

c) Sistemas de núcleo matricial compactado

Os constituintes da camada de libertação imediata foram pesados individualmente numa balança analítica. Posteriormente foram misturados, durante 10 minutos, num almofariz de vidro.

Na preparação dos sistemas contendo o núcleo compactado, efectuou-se a pesagem individual da componente de libertação imediata numa balança analítica. De seguida, procedeu-se ao enchimento manual da câmara de compressão da prensa mecânica com a mistura de pó, correspondente à componente de libertação imediata, e o núcleo de 9 mm. Os comprimidos resultantes foram produzidos por compressão directa aplicando uma força de compactação de 5 kN. Os punções empregues apresentavam a superfície compressor plana de 13 mm de diâmetro.

5.5.1.2. Verificação das propriedades físicas dos sistemas de núcleo matricial compactado.

a) Uniformidade de massa, espessura, resistência à ruptura e friabilidade

Após a preparação, os comprimidos contendo o núcleo compactado foram submetidos a ensaios de uniformidade de massa ($n = 25$), espessura ($n = 25$), resistência à ruptura ($n = 5$) e friabilidade ($n = 10$). Estes procedimentos foram realizados como descritos anteriormente no Capítulo 3.

A Tabela 5-XI apresenta os resultados obtidos na verificação das propriedades físicas dos sistemas contendo o núcleo de 9 mm compactado.

A análise dos resultados obtidos no ensaio de uniformidade de massa demonstrou que as massas se mantiveram dentro dos limites superior e inferior estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de $\pm 5\%$ do valor médio para

comprimidos com massa igual ou superior a 250 mg). As formulações apresentaram coeficientes de variação inferiores a 0,4%.

Tabela 5-XI - Propriedades físicas dos sistemas de núcleo matricial compactado.

Formulação	Tipo de núcleo	Massa média (mg) *	Espessura (mm) *	Resistência tênsil (MPa) *	Friabilidade (%)
9	50% HPMC	1012,00 ± 3,51	7,34 ± 0,01	0,65 ± 0,02	1,28
10	15% EC	1014,92 ± 1,71	7,26 ± 0,04	1,13 ± 0,10	1,12

* - média ± desvio padrão

Com o objectivo de compreender se o processo de compactação do núcleo (comprimidos de 9 mm de diâmetro) induz alguma alteração na estrutura e, conseqüentemente, nas características de libertação, foram também avaliadas as propriedades físicas destes núcleos não compactados (Tabela 5-XII).

Tabela 5-XII - Propriedades físicas dos núcleos não compactados.

Núcleo (9 mm)	Massa média (mg) * (n = 20)	Espessura (mm) * (n = 40)	Resistência tênsil (MPa) * (n = 10)	Friabilidade (%) (n = 20)
50% HPMC	251,18 ± 0,76	4,33 ± 0,02	1,33 ± 0,11	0,51
15% EC	251,23 ± 0,83	4,49 ± 0,01	0,68 ± 0,05	0,52

* - média ± desvio padrão

As massas dos dois tipos de núcleos matriciais mantiveram-se dentro dos limites estipulados na Ph. Eur. 5.0 (variação de massa de ± 5%). As formulações apresentaram coeficientes de variação inferiores a 0,4%.

A compactação do núcleo não deverá afectar a sua estrutura nem as suas características de libertação do fármaco. A observação dos sistemas contendo o núcleo compactado após o ensaio de resistência à ruptura (Figura 5-22) permite verificar que o núcleo não apresentou qualquer sinal aparente de fractura ou dano após o processo de compactação, sendo capaz de resistir à força de compactação aplicada.

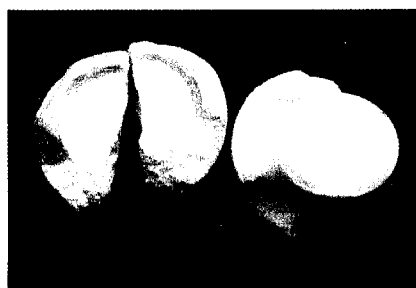


Figura 5-22 - Fractura do sistema de núcleo de etilcelulose compactado após o ensaio de resistência à ruptura.

5.5.1.3. Ensaio de liberação/dissolução

Os ensaios de liberação/dissolução *in vitro* foram realizados utilizando uma amostra de três sistemas bifásicos por formulação. As condições experimentais utilizadas neste ensaio foram semelhantes às descritas anteriormente no Capítulo 3 (ponto 3.1.2.2.4.).

A Figura 5-23 apresenta os perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno a partir dos sistemas de núcleo matricial compactado (HPMC K100M e etilcelulose, respectivamente). Os gráficos da Figura 5-23 também mostram as contribuições relativas de cada componente do sistema bifásico (libertação imediata/libertação lenta) na cedência do ibuprofeno.

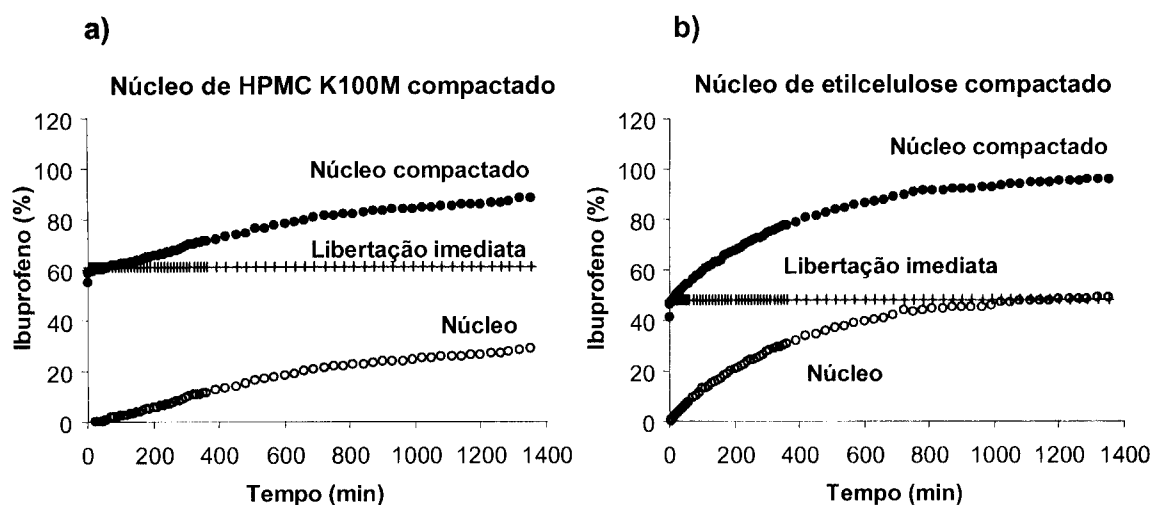


Figura 5-23 - Perfis de liberação/dissolução dos sistemas de núcleo matricial compactado: a) Núcleo de HPMC K100M compactado (formulação 9) e b) Núcleo de etilcelulose compactado (formulação 10).

Pela observação dos gráficos da Figura 5-23, distinguem-se claramente duas fases de cedência do ibuprofeno. A primeira fase, com liberação da dose imediata do

fármaco, ocorreu durante os dois minutos após contacto com o líquido de dissolução e resultou da rápida desintegração do sistema bifásico. Este comportamento foi idêntico para ambos os sistemas. Após este período, os perfis de libertação/dissolução dependeram da composição do núcleo compactado, particularmente do tipo e da quantidade de polímero presente na matriz. Os núcleos permitiram o prolongamento da libertação do fármaco durante um período superior a 24 horas e de aproximadamente 16 horas, nos casos dos núcleos contendo 50% de HPMC K100M e 15% de etilcelulose, respectivamente.

Durante o ensaio de libertação/dissolução verificou-se a formação de uma camada gelificada à volta do núcleo preparado com 50% de HPMC K100M responsável pela modulação da libertação do fármaco. Após as 24 horas de ensaio, foi ainda evidente a existência dessa camada de gel.

Após o ensaio de libertação/dissolução, não ocorreu a desintegração completa dos núcleos de etilcelulose, apresentando uma estrutura bastante porosa quando observada ao microscópio óptico.

Verificou-se que os sistemas de libertação bifásica contendo um núcleo compactado apresentaram uma taxa de libertação da componente de cedência lenta inferior à dos sistemas preparados com mini-comprimidos compactados (Figura 5-24).

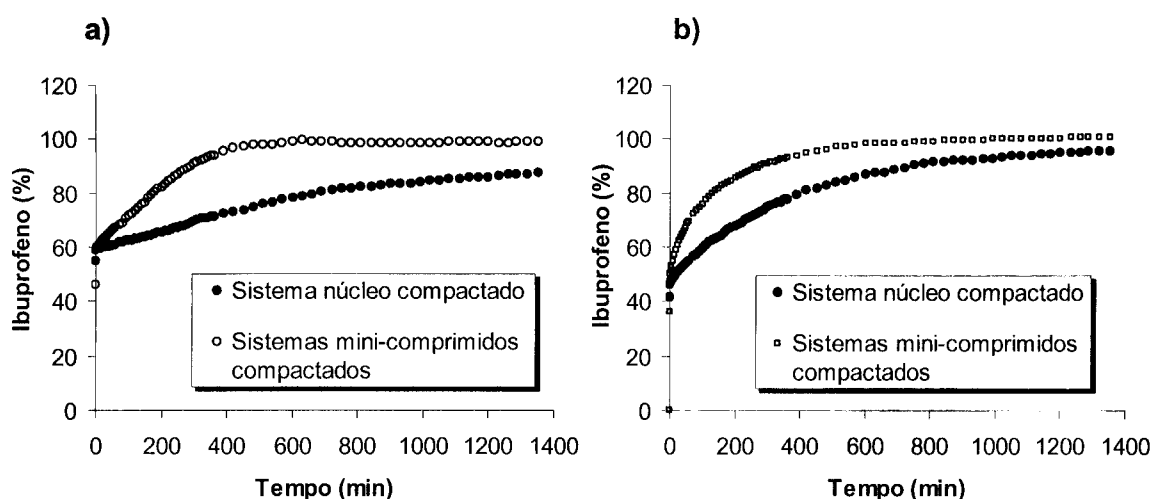


Figura 5-24 - Perfis de libertação/ibuprofeno nos sistemas de núcleo matricial compactado e nos sistemas de mini-comprimidos compactados: a) Núcleo e mini-comprimidos de HPMC K100M; b) Núcleo e mini-comprimidos de etilcelulose.

Uma justificação para este comportamento resulta da menor área disponível para a libertação no caso do núcleo compactado. Nos sistemas contendo a mesma quantidade de fármaco nas componentes de libertação imediata e lenta e em que a

cedência do ibuprofeno foi modulada pela HPMC K100M, observou-se que os mini-comprimidos compactados foram capazes de libertar a totalidade do fármaco após 7 horas (formulação 1, Capítulo 5.3.1.3.). No entanto, as formulações bifásicas preparadas com um núcleo contendo a mesma quantidade de polímero não libertaram a totalidade do ibuprofeno mesmo após as 24 horas de ensaio (formulação 9), ficando parte do fármaco retido no interior da camada gelificada.

Para os sistemas em que a etilcelulose foi responsável pela modulação da libertação do fármaco, os mini-comprimidos compactados prolongaram a libertação por um período entre as 7 e 8 horas (formulação 4, Capítulo 5.3.1.3.), enquanto que os sistemas contendo um núcleo de etilcelulose em substituição dos mini-comprimidos (formulação 10) apresentaram uma libertação *in vitro* de 95% de ibuprofeno no final do ensaio de libertação/dissolução.

Uma das principais preocupações no desenvolvimento deste tipo de sistemas é compactar o núcleo, responsável pela libertação lenta do fármaco, sem alterar as suas propriedades, em particular as de libertação. Em alguns casos, a aplicação de uma força de compactação poderá induzir determinadas alterações na estrutura dos núcleos (ou seja, alguma deformação) e, conseqüentemente, modificar os perfis de libertação/dissolução.

Com a finalidade de comparar a libertação do ibuprofeno a partir dos núcleos antes e após a compactação, executaram-se ensaios de libertação/dissolução nos núcleos de 9 mm não compactados ($n = 3$). Os perfis de libertação/dissolução apresentados na Figura 5-25 correspondem apenas à libertação do ibuprofeno a partir dos núcleos. Deste modo, a contribuição relativa à libertação da componente imediata, nos sistemas bifásicos de libertação, não foi considerada.

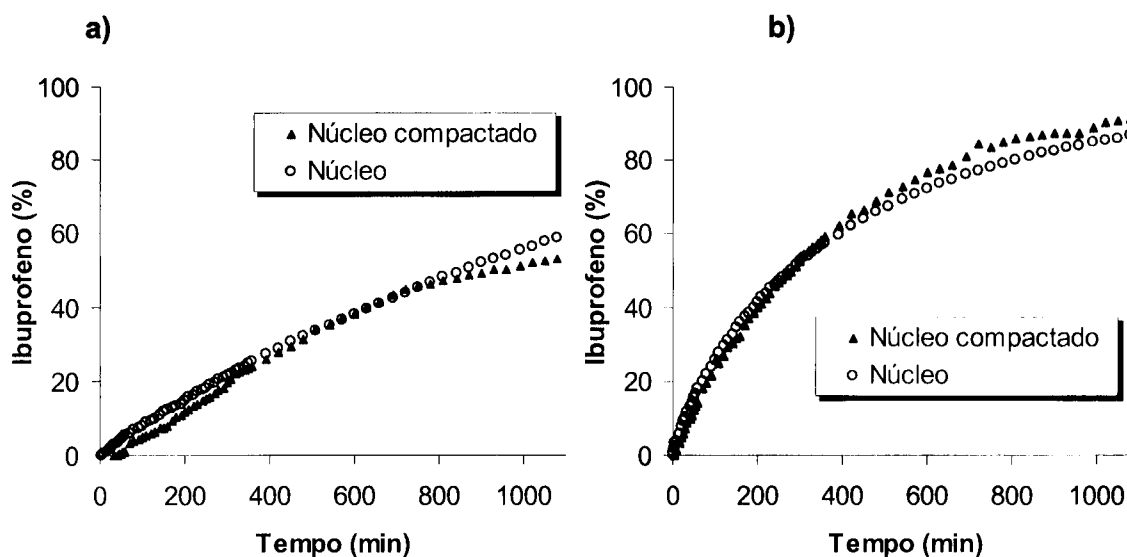


Figura 5-25 - Perfis de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir dos núcleos não compactados e compactados: a) Núcleo de HPMC K100M (formulação 9) e b) Núcleo de etilcelulose (formulação 10).

A análise dos gráficos da Figura 5-25 permite deduzir que as formulações bifásicas contendo núcleos de HPMC K100M e de etilcelulose compactados foram capazes de libertar os núcleos intactos no meio de dissolução, apresentando um perfil de libertação/dissolução idêntico ao dos núcleos originais (não compactados). Os valores do factor de semelhança (f_2) obtido na comparação dos perfis de libertação/dissolução entre os núcleos compactados e os núcleos originais são de 77,0, no caso das matrizes de HPMC K100M, e de 77,7 para as matrizes de etilcelulose.

5.5.1.4. Parâmetros e modelos matemáticos de libertação

Com base dos resultados obtidos no ensaio de libertação/dissolução foram calculados alguns parâmetros de libertação: ED_{t120} e ED_{t480} (expressas em percentagem) (Figura 5-26).

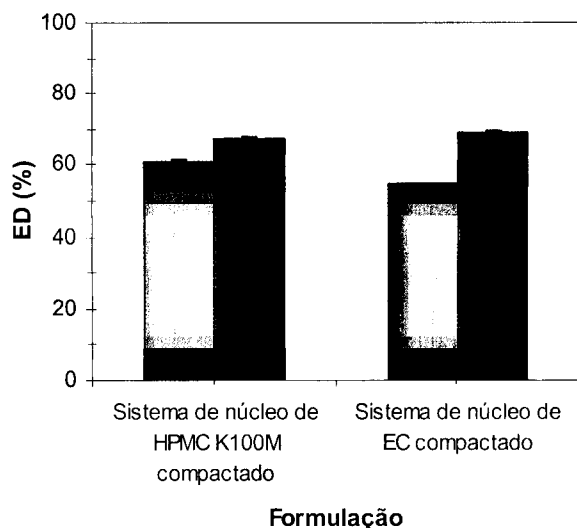


Figura 5-26 - Parâmetros de liberação dos sistemas de núcleo matricial compactado (média \pm desvio padrão): ED₁₂₀ (■) e ED₁₄₈₀ (■).

Na Figura 5-26 não está representado o $t_{50\%}$. Os sistemas contendo o núcleo de HPMC K100M compactado apresentaram um valor de $t_{50\%}$ inferior a 1 minuto, uma vez que a componente de liberação imediata continha cerca de 61,5% do fármaco total. Por outro lado, os sistemas contendo o núcleo de etilcelulose apresentaram um valor de $t_{50\%}$ igual a $19,61 \pm 0,47$ (média \pm desvio padrão). Neste caso, a percentagem de ibuprofeno contido na fase de cedência imediata foi de aproximadamente 48,5% da quantidade total do fármaco presente no sistema.

Para interpretar o mecanismo associado à liberação do fármaco a partir dos sistemas bifásicos foram aplicados os modelos de ordem zero, de Higuchi e de Korsmeyer-Peppas. Utilizaram-se as mesmas condições referidas no ajuste dos modelos aos perfis de liberação/dissolução dos sistemas de mini-comprimidos compactados (Capítulo 5.3).

Na Tabela 5-XIII são apresentadas as quantidades iniciais de fármaco (m_0), velocidades de dissolução aparente do ibuprofeno (K), os coeficientes de determinação (R^2) obtidos para os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas com os valores do expoente n e de Weibull com os valores de a e b .

Tabela 5-XIII - Aplicação dos modelos cinéticos de liberação aos sistemas de núcleo de HPMC K100M e de etilcelulose compactado.

Formulação		9	10
Tipo de núcleo (9 mm)		HPMC	EC
Ordem zero	m_0	59,9850	49,2860
	K_0	0,0270	0,0847
	R^2	0,9763	0,9788
Higuchi	m_0	53,9821	41,6562
	K_H	0,9369	1,8527
	R^2	0,9670	0,9911
Korsmeyer-Peppas	m_0	58,4482	45,3876
	K_K	0,1514	0,6467
	R^2	0,9895	0,9983
	n	0,76	0,67
Weibull	a	0,0303	0,1406
	b	1,2466	1,0044
	R^2	0,9803	0,9959

Na Figura 5-27 estão representados graficamente os valores dos coeficientes de determinação (R^2) dos modelos aplicados e o expoente (n) do modelo de Korsmeyer-Peppas para os sistemas bifásicos de núcleo de HPMC K100M ou de etilcelulose compactado.

Da análise da Tabela 5-XIII e da Figura 5-27 verifica-se que, nos sistemas contendo um núcleo de HPMC K100M, o modelo que permitem um melhor ajuste das curvas de liberação do ibuprofeno é o de Korsmeyer-Peppas e posteriormente o de Weibull, correspondendo aos valores de coeficientes de determinação mais elevados. O modelo de ordem zero permite um melhor ajuste do que o modelo de Higuchi. Perante estes resultados e da análise do expoente n do modelo de Korsmeyer-Peppas, 0,76, conclui-se que o relaxamento das cadeias poliméricas e a consequente erosão da matriz assume um papel importante na liberação do fármaco.

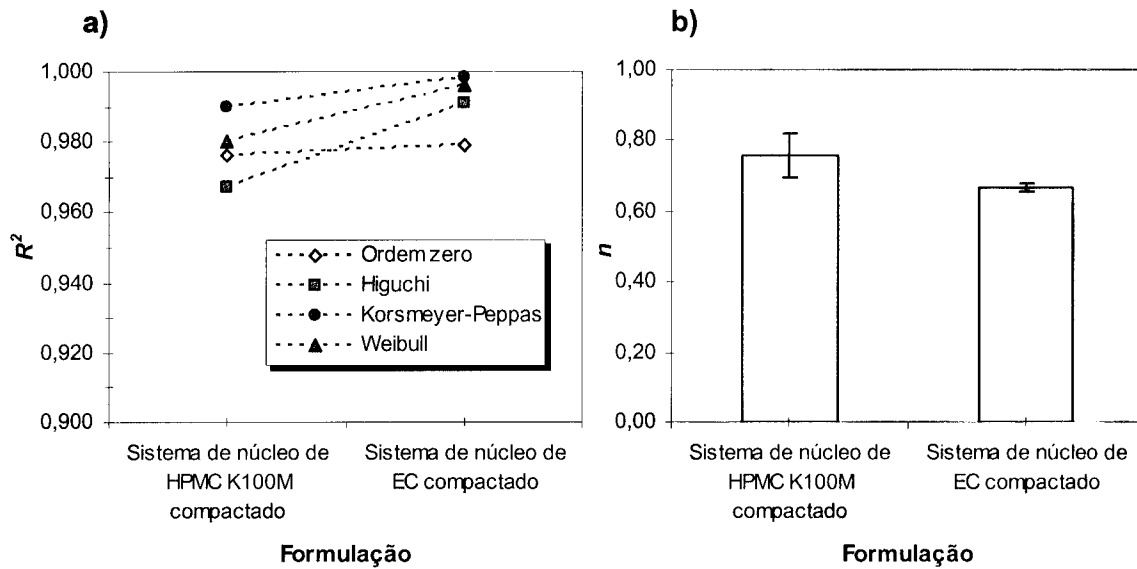


Figura 5-27 - a) Valores dos coeficientes de determinação (R^2) e b) Valores de n (modelo Korsmeier-Peppas) versus sistemas bifásicos contendo um núcleo matricial compactado.

No caso dos sistemas de núcleo de etilcelulose compactado, a Figura 5-27 mostra que o modelo de Korsmeier-Peppas também é o que permite um melhor ajuste das curvas de libertação/dissolução, seguido do modelo de Weibull. Neste caso, o modelo de Higuchi apresenta um coeficiente de determinação superior ao do modelo de ordem zero, permitindo descrever melhor o perfil de libertação/dissolução do fármaco. O expoente n apresenta um valor de 0,67. Neste caso, os resultados sugerem que a libertação do ibuprofeno resulta da conjugação de dois mecanismos, a difusão e a erosão (transporte anômalo).

5.5.2. Conclusões

Um sistema apresentando uma libertação do tipo bifásica (libertação rápida/lenta) foi eficazmente desenvolvido compactando um núcleo (comprimido de menor diâmetro) na forma de comprimido. Esta estratégia é uma alternativa ao desenvolvimento de comprimidos multi-camada, ultrapassando eventuais dificuldades respeitantes à adesão das várias camadas pré-compactadas. Por outro lado, é também uma alternativa à compactação dos mini-comprimidos na ausência de equipamento apropriado para o desenvolvimento deste tipo de MUDFs.

Os sistemas com um núcleo matricial compactado apresentaram uma libertação bifásica típica. Após contacto com o líquido de dissolução, verificou-se uma cedência rápida da dose de fármaco veiculada na camada de pó que envolve o núcleo matricial resultante da desintegração do sistema (inferior a 2 minutos). Após a libertação do

núcleo matricial, este apresentou um perfil de libertação/dissolução diferente consoante o agente polimérico presente (HPMC K100M ou etilcelulose). Comparando com os sistemas de mini-comprimidos compactados, demonstrou-se que os núcleos compactados apresentam taxas de libertação bastante inferiores devido à menor área em contacto com o líquido de dissolução.

Nos sistemas contendo núcleos com 50% de HPMC K100M ou 15% de etilcelulose compactados demonstrou-se que estes núcleos apresentaram uma resistência suficiente para suportar a força de compactação aplicada (5 kN). Os núcleos compactados, após remoção da camada exterior, apresentaram um perfil de libertação/dissolução idêntico aos dos núcleos originais (não compactados).

6. Considerações finais

A tecnologia associada ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada, nos seus mais diversos aspectos, tem vindo a ser motivo de intensa e profícua pesquisa científica na área farmacêutica. O desenho deste tipo de sistemas faz-se normalmente com o objectivo de otimizar o regime terapêutico, proporcionando uma cedência lenta e contínua do fármaco durante o intervalo de dosagem, enquanto que também oferece maior conveniência e adesão por parte do doente. Assim, com este trabalho pretendeu-se obter um perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno mais adequado ao fim terapêutico a que este tipo de fármaco se destina. Neste estudo, o ibuprofeno foi seleccionado como modelo devido à sua ampla utilização na terapêutica como fármaco AINE.

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica deve ser precedido de uma etapa de pré-formulação. Nesta etapa avaliam-se as propriedades físico-químicas fundamentais das substâncias activas, isoladas ou associadas a diversos excipientes. Os ensaios de pré-formulação realizados neste trabalho permitiram verificar que o ibuprofeno apresenta baixa solubilidade em solução aquosa, aumentando com o incremento do valor de pH. Como pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica (Amidon *et al.*, 1995), apresenta uma elevada permeabilidade intestinal. Além disso, este composto possui um tempo de semi-vida plasmática muito curto, aproximadamente 2 horas, tornando-se um candidato adequado para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada. O ibuprofeno utilizado apresentou-se como pó branco, com tenuidade reduzida, sendo constituído por partículas de dimensões muito irregulares e maioritariamente em forma de bastonete alongado. Este composto apresentou más características de escoamento e de compressibilidade.

Na literatura estão descritos diversos métodos susceptíveis de serem utilizados no desenvolvimento de sistemas de libertação modificada para administração oral, desde o revestimento por película de formas farmacêuticas sólidas até aos sistemas de libertação mais sofisticados e de produção mais complexa, como sistemas osmóticos, sistemas controlados por mecanismo de troca iónica, sistemas que utilizam tecnologia de impressão tri-dimensional e sistemas que utilizam tecnologia de activação (Charman e Charman, 2003). No entanto, desde o seu aparecimento que os sistemas matriciais se tornaram num método industrial interessante para preparar este tipo de formas farmacêuticas, devido às vantagens que apresentam. A maioria dos sistemas recorre à

utilização criteriosa de diversos tipos de polímeros com o objectivo de modular a cedência dos fármacos.

Na preparação de sistemas matriciais com o objectivo de modular a libertação do ibuprofeno utilizaram-se dois tipos de polímeros: um polímero hidrófilo (hidroxipropilmetilcelulose) e um polímero inerte (etilcelulose). Dependendo do tipo de polímero seleccionado, os fenómenos envolvidos na cedência dos fármacos são diferentes.

Quando se realizam ensaios de libertação/dissolução, estes devem ocorrer em condições "sink". A utilização de um volume de 900 ml de solução tampão de fosfato de pH 7,2 permitiu manter as condições "sink", pois a concentração do soluto manteve-se sempre inferior a 15% do valor da sua solubilidade (≈ 4 mg/ml) no mesmo líquido de dissolução.

A libertação de fármacos a partir de sistemas farmacêuticos sólidos é um fenómeno bastante complexo, podendo ser influenciada por diversos tipos de variáveis. No caso das matrizes de HPMC K100M, os factores tecnológicos estudados com o intuito de modular a cedência do ibuprofeno foram: a razão fármaco/agente modulador da libertação e a força de compactação.

A taxa de libertação do ibuprofeno a partir das matrizes de HPMC K100M variou com a razão fármaco/polímero. Na presença de uma concentração de 15% deste polímero conseguiu-se obter um retardamento da libertação. Para concentrações inferiores, as poucas partículas de HPMC K100M podem funcionar como agente promotor da libertação. Os comprimidos resultantes apresentam-se pouco resistentes por falta da sua estrutura base e com uma libertação rápida da substância activa, não se verificando a presença de uma estrutura gelificada após o ensaio de libertação/dissolução. Para concentrações iguais ou superiores a 15%, os sistemas matriciais apresentam-se mais resistentes e a libertação do fármaco é lenta e incompleta durante o período de ensaio considerado. À medida que a concentração de HPMC K100M aumenta na matriz, a camada gelificada resultante torna-se mais resistente à erosão devido ao superior grau de emaranhamento entre as cadeias poliméricas, reduzindo o espaço onde a penetração do solvente e a difusão do fármaco ocorrerá. Consequentemente, ocorre uma diminuição da taxa de difusão do ibuprofeno e um atraso na erosão da matriz polimérica. A maior variação nos perfis de libertação/dissolução observou-se na região de concentração de HPMC K100M entre os 15 e os 30%.

Os resultados obtidos no estudo do outro factor tecnológico demonstraram que a força de compactação influenciou o perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno

quando se compararam comprimidos preparados com baixas forças de compactação (2000 N) com os preparados com forças mais elevadas (8000 N). Por outro lado, a partir de uma determinada força de compactação (8000 N) não se verificou um efeito retardante significativo no perfil de libertação, mesmo quando foram aplicadas forças de compactação muito superiores (12000 e 20000 N).

De um modo semelhante, a resistência e a libertação *in vitro* do ibuprofeno a partir das matrizes de etilcelulose dependeram dos parâmetros tecnológicos estudados: proporção fármaco/agente modulador, tenacidade das partículas de polímero e força de compactação.

Os comprimidos preparados com partículas de etilcelulose de tamanho inferior (< 63 µm) apresentaram um efeito retardante da libertação muito mais pronunciado do que no caso da utilização de partículas maiores de polímero (250 - 355 µm).

Neste tipo de matrizes identificou-se uma região de concentração de etilcelulose a partir da qual se verifica uma alteração nítida das propriedades físicas e de cedência, podendo ser mais facilmente compreendida à luz da teoria da percolação.

No caso das matrizes preparadas com partículas de maior diâmetro, essa alteração ocorreu entre os 20 e os 30% de polímero, correspondendo ao primeiro limiar de percolação. Numa gama de concentração entre 5 e 20% de etilcelulose, as partículas de polímero existem sob a forma de *clusters* isolados envolvidos por *clusters* infinitos de ibuprofeno, resultando comprimidos pouco resistentes por falta de estrutura base. Com o aumento da concentração de etilcelulose, mais lugares da estrutura são ocupados pelo polímero inerte, dificultando cada vez mais a libertação do ibuprofeno. Assim, as matrizes preparadas com 5 e 10% de etilcelulose apresentam um perfil de libertação/dissolução semelhante aos comprimidos preparados sem agente modulador. No entanto, na presença de uma concentração entre os 15 e os 20% de etilcelulose, e apesar de este composto ainda estar presente na forma de *cluster* finito, verificou-se um retardamento da libertação do ibuprofeno. As matrizes preparadas com uma concentração entre os 30 - 50%, apresentam-se mais resistentes e com uma libertação mais prolongada do fármaco. Nestas circunstâncias, existe uma maior probabilidade de a etilcelulose percolar o sistema. A formulação contendo 50% de etilcelulose apresentou uma libertação incompleta do fármaco após as 24 horas de ensaio.

Nas matrizes preparadas com partículas de etilcelulose de menor diâmetro, a mudança das propriedades físicas e de cedência do fármaco ocorreu numa gama de concentrações mais baixa (10 - 15%). A utilização de fracções de etilcelulose de granulometria menor facilita a formação de um *cluster infinito* mais consistente deste componente devido ao aumento no número provável de pontos de contacto entre as

partículas de polímero, proporcionando uma menor taxa de libertação do fármaco. Os perfis de libertação/dissolução das matrizes com uma concentração de etilcelulose entre os 30 e os 50% foram semelhantes.

De um modo semelhante ao descrito nas matrizes de HPMC K100M, a força de compactação influenciou o perfil de libertação/dissolução a partir de matrizes de etilcelulose em comprimidos preparados com forças de 2000 e 8000 N. A aplicação de forças de compactação de 12000 e 20000 N não alterou o perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno relativamente ao obtido quando se aplicou uma força de 8000 N.

Em suma, o tipo e as características tecnológicas do polímero desempenham um papel muito importante na modulação da cedência do ibuprofeno a partir dos sistemas matriciais e, por esta razão, a sua escolha deve ser cuidadosa.

Para identificar os mecanismos de libertação foram aplicados alguns dos modelos matemáticos mais utilizados descritos na literatura, nomeadamente os modelos de ordem zero, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull. Importa salientar que o transporte dos fármacos no interior dos sistemas matriciais e a sua libertação envolve, por vezes, múltiplas etapas provocadas por diferentes fenómenos físicos e químicos, tornando-se difícil, ou mesmo impossível, aplicar um modelo matemático que abranja todo esse conjunto complexo de acontecimentos. Assim, a análise dos dados obtidos nos ensaios de libertação/dissolução aplicando modelos matemáticos é empírica e as conclusões resultantes dos mecanismos dominantes de transporte de massa devem ser feita com algumas precauções.

De um modo geral, os modelos de Korsmeyer-Peppas, Weibull e de ordem zero foram os que permitiram um ajuste mais adequado às curvas de libertação/dissolução do ibuprofeno a partir de matrizes de HPMC K100M, apresentando valores de coeficientes de determinação mais elevados. A libertação do fármaco a partir deste tipo de matrizes foi controlada essencialmente pelo relaxamento das cadeias poliméricas, induzido pela penetração do meio de dissolução, e posterior erosão da matriz.

No caso das matrizes de etilcelulose, verificou-se que existe uma região de concentração de etilcelulose a partir da qual ocorreu uma alteração da cinética de libertação. Antes dessa região, os modelos que permitem um melhor ajuste às curvas são os modelos de Korsmeyer-Peppas, Weibull e ordem zero, sendo o principal mecanismo responsável pela libertação a erosão da matriz. Após essa gama de concentrações, o processo de difusão através dos poros da matriz começa a ter um papel determinante na libertação do fármaco, tendo os modelos de Korsmeyer-Peppas, Weibull e Higuchi apresentado melhores coeficientes de determinação. Verificou-se

que nos comprimidos contendo partículas de etilcelulose de diâmetro inferior a 63 μm , essa região ocorreu entre os 10 e os 15% de polímero. No caso das matrizes preparadas com partículas de etilcelulose de maior granulometria (250 - 355 μm), a região de alteração da cinética de liberação corresponde a uma gama de concentrações que varia entre os 15 e os 30% de polímero. Nesta gama de concentração, tanto a difusão como a erosão são mecanismos importantes na liberação do ibuprofeno.

As vantagens terapêuticas associadas às MUDFs explicam a crescente popularidade destes sistemas relativamente às SUDFs. A taxa de liberação do ibuprofeno a partir dos mini-comprimidos variou com o tipo e a proporção de polímero (HPMC K100M e etilcelulose). Numa concentração de 15% de polímero, a etilcelulose produziu um efeito retardante da cedência do fármaco, enquanto que a HPMC K100M apresentou um efeito promotor da taxa de liberação do ibuprofeno. Por outro lado, a presença de 50% de HPMC K100M já permitiu prolongar e controlar a cedência do ibuprofeno a partir das mini-matrizes. Os três graus de viscosidade da HPMC (K100M, K15M e K4M) apresentaram comportamentos de liberação do ibuprofeno semelhantes quando utilizados numa concentração de 50%. A utilização de uma concentração de 40% de etilcelulose nos mini-comprimidos retardou excessivamente a cedência do fármaco (liberação incompleta após as 24 horas de ensaio).

O ajuste dos perfis de liberação/dissolução do ibuprofeno aos modelos matemáticos estudados mostrou que os modelos que melhor descrevem a liberação do fármaco, a partir dos mini-comprimidos de etilcelulose, foram o modelo de Korsmeyer-Peppas e o de Higuchi. No caso dos mini-comprimidos preparados com 50% de HPMC, pode apontar-se o modelo de Korsmeyer-Peppas e o de ordem zero como bons modelos para descrever a cedência do fármaco, apresentando uma cinética de liberação muito próxima da cinética de ordem zero (velocidade de liberação constante) durante um período aproximado de 7 horas. Mais uma vez, o modelo de Weibull permitiu um bom ajuste dos vários perfis de liberação, apresentando coeficientes de determinação superiores a 0,99.

Sendo o ibuprofeno um agente AINE utilizado muitas vezes no tratamento de artrites reumatóides, é de todo conveniente o desenvolvimento de sistemas que apresentem uma libertação bifásica do tipo rápido/lento.

Na sequência dos estudos da modulação da cedência do ibuprofeno procedeu-se à preparação de formulações bifásicas, conjugando uma dose de libertação imediata de fármaco com uma dose destinada a prolongar o efeito terapêutico durante algumas horas, recorrendo a diferentes tipos de tecnologias:

- Sistemas de mini-comprimidos compactados;
- Mini-comprimidos encapsulados e;
- Sistemas contendo um núcleo matricial (comprimido de menor diâmetro) compactado.

Em todos os sistemas desenvolvidos ocorreu uma libertação bifásica do tipo rápida/lenta, caracterizando-se por uma fase inicial de cedência rápida do ibuprofeno seguida de um período de libertação lenta, correspondendo à cedência do fármaco a partir das matrizes (mini-comprimidos ou núcleo matricial). Estes sistemas demonstraram uma grande flexibilidade em termos de modulação de cedência do fármaco, podendo-se ajustar facilmente a dose a veicular e a taxa de libertação.

Após desintegração dos sistemas de mini-comprimidos compactados, as subunidades libertadas, contendo 50% de HPMC K100M, apresentaram um perfil de libertação/dissolução semelhante aos mini-comprimidos não compactados, sugerindo a sua integridade física após compactação. O processo de compactação dos mini-comprimidos de etilcelulose parece provocar alguma deformação na estrutura destas subunidades. Para além disso, o pó libertado do componente de libertação imediata parece interagir com a estrutura porosa dos mini-comprimidos de etilcelulose, perturbando a penetração do líquido de dissolução e a difusão do ibuprofeno. Assim, os mini-comprimidos resultantes da desintegração do sistema bifásico apresentaram um perfil e um mecanismo de libertação diferente quando comparado com as mini-matrizes não compactadas.

O tempo de libertação dos mini-comprimidos encapsulados foi ligeiramente superior relativamente aos sistemas de mini-comprimidos compactados.

Os sistemas bifásicos de libertação contendo um núcleo matricial compactado apresentaram taxas de libertação inferiores aos sistemas de mini-comprimidos compactados devido à menor área em contacto com o líquido de dissolução.

Podemos concluir que os sistemas de mini-comprimidos de HPMC K100M compactados foram a formulação desenvolvida que apresentou resultados, em termos de perfil de libertação/dissolução do ibuprofeno, mais promissores com o objectivo

terapêutico deste tipo de agentes farmacológico. Para além disso, tratando-se de um polímero cujo comportamento é independente do pH, a HPMC apresenta outra vantagem quando se pretende desenvolver formulações orais, pois existe uma baixa probabilidade de a libertação do fármaco ser afectada por variações intra e inter-individuais do tracto gastrintestinal.

Considerando a área de desenvolvimento de sistemas contendo MUDFs compactados bastante promissora, apresentando todas as vantagens já anteriormente referidas, como trabalho futuro desejaria de continuar a desenvolver investigação neste campo. Mais concretamente, gostaria de preparar sistemas de libertação contendo outros tipos de MUDFs (*pellets* e grânulos, preparados nas mesmas condições) compactados e compará-los com os sistemas bifásicos estudados na presente dissertação. Para além disso, recorrendo a um processo tecnológico semelhante, obter diferentes perfis de libertação/dissolução, adequando-os à acção terapêutica de cada fármaco específico.

Índice de abreviaturas

- λ - Comprimento de onda
- Abs. - Absorvência
- AINEs - Anti-inflamatórios não esteróides
- ASC - Área sob a curva
- b - Parâmetro de forma do modelo de Weibull
- CC - Capacidade de compactação
- CDER - *Center for Drug Evaluation and Research* (FDA)
- Con. - Concentração
- COX - Cicloxigenase
- CPMP - *Committee for Proprietary Medicinal Products* (EMEA)
- cv - Coeficiente de variação
- dp - Desvio padrão
- $Dens_{abs}$ - Densidade absoluta
- ED - Eficácia de dissolução
- E.U.A. - Estados Unidos da América
- Ph. Eur. - *European Pharmacopoeia*
- f_1 - Factor de diferenciação
- f_2 - Factor de semelhança
- F - Friabilidade
- FDA - *Food and Drug Administration*
- FF - Factor de forma
- F.P. - Farmacopeia Portuguesa
- H - Teor de humidade
- HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose
- IBF - Ibuprofeno
- IC - Índice de compactação
- ICH - *International Conference on Harmonization*
- $K-P$ - Korsmeyer-Peppas
- MUDFs ("*Multiple unit dosage forms*") - Formas farmacêuticas multi-unitárias
- MV - Massa volúmica
- MVap - Massa volúmica aparente
- n - Expoente de libertação do modelo de Korsmeyer-Peppas
- PEO - Óxido de polietileno
- PGs - Prostaglandinas

R² - Coeficiente de determinação

RH - Razão de Hausner

rpm - Rotações por minuto

SCB - Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SUDFs ("*Single Unit Dosage Forms*") - Formas farmacêuticas unitárias

T_g - Temperatura de transição vítrea

TMD - Tempo médio de dissolução

USP - *United States Pharmacopeia*

NF - *National Formulary*

UV/Vis - Ultravioleta/Vísivel

7. Referências bibliográficas

- Adams, S.S., Bresloff, P., Mason, C.G. (1976) Pharmacological differences between the optical isomers of ibuprofen evidence for metabolic inversion of the (-) isomer. *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 256 - 257.
- Agrawal, A.M., Neau, S.H., Bonate, P. L. (2003) Wet granulation fine particle ethylcellulose tablets: effect of production variables and mathematical modeling of drug release. *AAPS PharmSciTech* **5**, 121 - 133, Article 13. Acesso disponível em: <http://www.aapspharmsci.org/articles/ps050213/ps050213.pdf> (27/03/2006).
- Aïnaoui, A., Vergnaud, J. M. (2000) Effect of the nature of the polymer and of the process of drug release (diffusion or erosion) for oral dosage forms. *Computational and Theoretical Polymer Science* **10**, 383 - 390.
- Alderman, D.A. (1984) A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* **5**, 1 - 9.
- Amaral, M.H. (2003) In: Modulação da cedência de fármacos. Efeito das características tecnológicas nos modelos de libertação. Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, 2003.
- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R. (1995) A theoretical basis for a pharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* **12**, 413 - 420.
- Andretta, H. A. (2003) Fármacos de Acción prolongada: mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos. *Acta Farm. Bonaerense* **22**, 355 - 364.
- Baille, W.E., Malveau, C., Zhu, X.X., Marchessault, R.H. (2002) NMR imaging of high amylose starch tablets: 1. Swelling and water uptake. *Biomacromolecules* **3**, 214 - 218.
- Barra, J., Falson-Rieg, F., Doelker, E. (2000) Modified drug release from inert matrix tablets prepared from formulations identical composition but different organisations. *J. Control. Rel.* **65**, 419 - 428.
- Béchar, S.R., Leroux, J.C. (1992) Coated pelletized dosage form: Effect of compaction on drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **18**, 1927 - 1944.
- Bechgaard, H., Nielson, G.H. (1978) Controlled-release multiple-units and single-unit doses. A literature review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **4**, 53 - 67.
- Becker, W.E. (1989) Pharmaceutical tableting method. U.S. Patent 4 874614.

- Bettini, R., Catellani, P.L., Santi, P., Massimo, G., Peppas, N.A., Colombo, P. (2001) Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. *J. Control. Rel.* **70**, 383 - 391.
- Bettini, R., Colombo, P., Massimo, G., Santi, P., Catellani, P.L., Peppas, N.A. (1994) Moving fronts and drug release from hydrophilic matrices. International symposium on controlled release of bioactive materials 21, Nice, France, 1994. *Proceedings. Deerfield: Controlled Release Society* **21**, 19 - 20.
- Bettini, R., Colombo, P., Peppas, N.A. (1997) Drug concentration profiles during release from hydrophilic matrices. International symposium on controlled release of bioactive materials 24, Stockholm, Sweden, 1997. *Proceedings. Deerfield: Controlled Release Society* **24**, 635 - 636.
- Bettini, R., Peppas, N.A., Colombo, P. (1998) Polymer relaxation in swellable matrices contributes to drug release. International symposium on controlled release of bioactive materials 25, Las Vegas, Nevada, USA, 1998. *Proceedings. Deerfield: Controlled Release Society* **25**, 36 - 37.
- Bodmeier, R. (1997) Tableting of coated pellets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43**, 1 - 8.
- Bodmeier, R., Chen, H. (1989) Preparation and characterization of microspheres containing the anti-inflammatory agents, indomethacin, ibuprofen and ketoprofen. *J. Control. Rel.* **10**, 167 - 175.
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos_Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M.B., Hawkey, C.J., Hochberg, M.C., Kvien, T.K., Schnitzer, T.J. For the Vigor study group. (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *The New Journal of Medicine* **343**, 1520 - 1528.
- Bonferoni, M.C., Caramella, C., Sangalli, M.E., Conte, U., Hernandez, R.M., Pedraz, J.L. (1992) Rheological behaviour of hydrophilic polymers and drug release from erodible matrices. *J. Control. Rel.* **18**, 205 - 212.
- Bongiovanni, G., Calanchi, M.M., Marconi, M.M.G.R. (1992) Multiparticulate sustained release matrix system. WO patent WO 9204013, 19th March.
- Bonny, J.D., Leuenberger, H. (1991) Matrix type controlled release systems. I: Effect of percolating on drug dissolution kinetics. *Pharm. Acta Helv.* **66**, 160 - 164.
- Bonny, J.D., Leuenberger, H. (1993) Matrix type controlled release systems. II: Percolation effects in non swellable matrices. *Pharm. Acta Helv.* **68**, 25 - 33.
- Boza, A., Blanquero, R., Millan, M., Caraballo I. (2004) Application of a new mathematical method for the estimation of the mean surface area to calculate the percolation threshold of LDS in controlled release matrices. *Chem. Pharm. Bull.* **52**, 797 - 801.

- Brazel, C. S., Peppas, N.A. (2000) Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **49**, 47 - 58.
- Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S.M., Nyström, C. (2003) An automatic dose dispenser for microtablets – a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *Int. J. Pharm.* **261**, 137 - 146.
- Buri, P. (1984) Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice. *Boll. Chim. Farm.* **123**, 453 - 464.
- Buri, P. (1987) Définition et classification des systèmes matriciels. *S. T. P. Pharma.* **3**, 193 - 199.
- Buri, P., Doelker, E. (1980) Formulation des comprimés à libération prolongée II. Matrices hydrophiles. *Pharm. Acta Helv.* **55**, 189 - 197.
- Campos-Aldrete, M.E., Villafuerte-Robles, L. (1997) Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43**, 173 - 178.
- Caraballo, I., Millán, M., Fini, A., Rodriguez, L., Cavallari, C. (2000) Percolation thresholds in ultrasound compacted tablets. *J. Control. Rel.* **69**, 345 - 355.
- Carli, F., Simioni, L. (1978) Kinetics of Liquid Capillary penetration into inert polymer matrices. *Pharm. Acta Helv.* **53**, 320 - 326.
- Carr, R.L. (1965) Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* **72**, 163 - 168.
- CDER - Center for Drug Evaluation and Research (1995) Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls. In vitro dissolution testing and in vivo bioequivalence documentation. CMC 5. Acesso disponível em: <http://www.fda.gov/Cder/guidance/cmc5.pdf> (03/05/2006).
- Celik, M. (1994) Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: Multiparticulate Oral Drug Delivery, Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, 181 - 216.
- Charman, S.A., Charman, W.N. (2003) Oral modified release delivery systems. In: Modified release drug delivery, Technology, Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M.S. (Eds), Marcel Dekker.
- Chattaraj, S. C., Das, S. K. (1996) Effect of formulation variables on dissolution profile of diclofenac sodium from ethyl- and hydroxypropylmethyl cellulose tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**, 555 - 559.
- Cheng, H., Rogers, J.D., Demetriades, J.L., Holland, S.D., Depuy, E. (1994) Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans. *Pharm. Res.* **11**, 824 - 830.
- Cheng, K., Zhu, J.B., Song, X.X., Sun, L., Zhang, J. (1999) Studies of hydroxypropyl methylcellulose donut-shaped tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**, 1067 - 1071.

- Cheong, L.W.S., Heng, P.W.S., Wong, L.F. (1992) Relationship between swelling polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharm. Res.* **9**, 1510 - 1514.
- Chidambaram, N., Porter, W., Flood, K., Qui, Y. (1998) Formulation and characterization of new layered diffusional matrices for zero-order sustained release. *J. Control. Rel.* **52**, 149 - 158.
- Chowhan, Z.T. (1980) Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. *J. Pharm. Sci.* **69**, 1 - 4.
- Christensen, F.N., Hansen, F. Y., Bechgaard, H. (1980) Physical interpretation of parameters in the Rossin-Rammler-Sperling_Weibull distribution for drug release from controlled release dosage forms. *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 580 - 582.
- Colombo, P. (1993) Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Delivery Rev.* **11**, 37 - 57.
- Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catellani, P.L., Santi, P., Peppas, N.A. (1995) Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J. Pharm. Sci.* **84**, 991 - 997.
- Colombo, P., Bettini, R., Peppas, N.A. (1999) Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methylcellulose matrices containing a soluble drug. *J. Control. Rel.* **61**, 83 - 91.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P. (2000) Swellable matrices for controlled drug delivery: gel layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Technol. Today* **3**, 198 - 204.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., De Ascentis, A., Peppas, N.A. (1996) Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *J. Control. Rel.* **39**, 231 - 237.
- Colombo, P., Cardona, A.C., Pifferi, G. (1994) Multilayer matrix systems for the controlled release of active principles. Ph. Eur. Patent 0,598,309, May 25th.
- Colombo, P., Conte, U., Caramella, C., Gazzaniga, A., La Manna, A. (1985) Compressed polymeric mini-matrices for drug release control. *J. Control. Rel.* **1**, 283 - 289.
- Conte, U., Colombo, P., Maggi, L., La Manna, A. (1994) Compressed barrier layers for constant drug release in swellable matrices. *S.T.P. Pharma Sci.* **4**, 107 - 113. a)
- Conte, U., La Manna, A., Colombo, P. (1995) Tablets with controlled-release of active substances. US Patent nº 5,422, 123.
- Conte, U., La Manna, A., Maggi, L. (1994) Pharmaceutical tablet capable of liberating one or more drugs at different release rates. PCT Int. Appl. Patent number: WO 94/06416 (31 March 1994). b)

- Conte, U., Maggi, L. (1996) Modulation of the dissolution profiles from Geomatrix® multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility. *Biomaterials* **17**, 889 - 896.
- Conte, U., Maggi, L., Colombo, P., La Manna, A. (1993) Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems). *J. Control. Rel.* **26**, 39 - 47.
- Costa, F.O., Sousa, J.J.S., Pais, A.A.C.C., Formosinho, S.J. (2003) Comparison of dissolution profiles of ibuprofen pellets. *J. Control. Rel.* **89**, 199 - 212.
- Costa, P. (1999) In: Formas Farmacêuticas sólidas. Estudo comparativo de cinéticas de libertação. Dissertação apresentada para obtenção do grau de Doutor pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, 1999.
- Costa, P. C. (2002) Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **38**, 141 - 153.
- Costa, P., Sousa Lobo, J.M. (2001) Modelling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* **13**, 123 - 133.
- Cox, P. J., Khan, K. A., Munday, D.L., Sujja-areevath, J. (1999) Development and evaluation of a multiple unit oral sustained release dosage form for S(+)-ibuprofen: preparation and release kinetics. *Int. J. Pharm.* **193**, 73 - 84.
- CPMP - Committee for Proprietary Medicinal Products (1999) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit. Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms B: Transdermal dosage forms Section I (quality). CPMP/QWP/604/96, London, 1999. Acesso disponível em: <http://www.eudra.org/emea.html> (07/04/2006).
- Dahl, T.C., Calderwood, T., Bormeth, A., Trimble, K. (1990) Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. *J. Control. Rel.* **14**, 1 - 10.
- Das, N. G., Das, S.K. (2003) Controlled-Release of Oral Dosage Forms. Formulation, Fill & Finish - a Technology Primer 2003 - a supplement to *Pharm. Tec.* **27**, 10 - 16. Disponível em: <http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/232003/59302/article.pdf> (03/03/2006).
- De Brabander, C., Vervaet, C., Fiermans, L., Remon, J.P. (2000) Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures. *Int. J. Pharm.* **199**, 195 - 203. a)
- De Brabander, C., Vervaet, C., Remon, J.P. (2003) Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion. *J. Control. Rel.* **89**, 235 - 247.
- Desai, S.J., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I. (1965) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrixes. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1459 - 1464.

- Desai, S.J., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I. (1966) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. II. Quantitation of procedures. *J. Pharm. Sci.* **55**, 1224 - 1229. a)
- Desai, S.J., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I. (1966) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix. *J. Pharm. Sci.* **55**, 1230 - 1234. b)
- Desai, S.J., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I. (1966) Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. IV. Some studies involving polyvinyl chloride matrix. *J. Pharm. Sci.* **55**, 1235 - 1239. c)
- Doelker, E. (1993) Cellulose derivatives. *Adv. Polym. Sci.* **107**, 199 - 265.
- Donbrow, M., Friedman, M. (1974) Permeability of films of ethylcellulose and PEG to caffeine. *J. Pharm. Pharmacol.* **26**, 148 - 150.
- Dubernet, C., Rouland, J.C., Benoit, J.P. (1991) Ibuprofen-loaded ethylcellulose microspheres: Analysis of matrix structure by thermal analysis. *J. Pharm. Sci.* **80**, 1029 - 1033.
- Edgar, B., Bogentoft, C., Lagerstrom, P.O. (1984) Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharm. Drug Dispos.* **5**, 251 - 260.
- Efentakis, M., Koutlis, A., Vlachou, M. (2000) Development and evaluation of oral multiple unit and single unit hydrophilic controlled release systems. *AAPS PharmSciTech* **1**, Article 34.
Acesso disponível em:
<http://www.aapspharmsci.org/articles/pt0104/pt010434/pt010434.pdf> (30/03/2006).
- El-Arini, S. K., Leuenberger H. (1995) Modelling of drug release from polymer matrices: Effect of drug loading *Int. J. Pharm.* **121**, 141 - 148.
- EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1999. "Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98". Acesso disponível em:
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/140198en.pdf> (07/04/2006).
- Enscore, D., Hopfenberg, H., Stannett, V. (1977) Effect of particle size on the mechanism controlling n hexane sorption in glassy polystyrene microspheres. *Polymer* **18**, 793 - 800.
- Eskilson, C. (1985) Controlled release by microencapsulation. *Manuf. Chemist* **56**, 33 - 39.
- Espina-Márquez, A., Caraballo; I. (2004) A new wet conductivimetric method to estimate the drug percolation threshold. *Pharm. Res.* **21**, 875 - 881.
- Espinoza-Ramos, R., Villafuerte-Robles, L. (1999) Influence of admixed lactose on pelanserin hydrochloride release from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Pharm. Acta Helv.* **74**, 65 - 71.

- European Pharmacopoeia 5.0 (2005), 5th Edition, Council of Europe European Pharmacopoeia, European Department for the quality Medicine, Bruxelas.
- Eyjolfsson, R. (1999) Hydroxypropyl methylcellulose mixtures: effects and kinetics of release of an insoluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**, 667 - 669.
- Farmacopeia Portuguesa VII (2002), INFARMED, INCM, Lisboa.
- Fassihi, R.A., Ritschel, W.A. (1993) Multi-layer, direct-compression controlled-release system: in vitro and in vivo evaluation. *J. Pharm. Sci.* **82**, 750 - 754, 1993.
- Feely, L.C., Davis, S.S. (1988) Influence of surfactants on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* **41**, 83 - 90. a)
- Feely, L.C., Davis, S.S. (1988) The influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* **44**, 131 - 139. b)
- Feely, L.C., Davis, S.S. (1989) Correlation of phenylpropanolamine bioavailability with GI transit by scintigraphic monitoring of ¹¹¹In in labeled HPMC matrices. *Pharm. Res.* **6**, 274 - 278.
- Fell, J.T., Newton, J.M. (1968) The tensile strength of lactose tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* **20**, 205 - 212.
- Fernández-Hervás, M.J., Vela, M.T., Arias, M.J., Rabasco, A.M. (1996) Percolation theory: Evaluation and interest of percolation thresholds determination in inert matrix tablets. *Pharm. Acta Helv.* **71**, 259 - 264.
- Ferrero Rodriguez, C., Bruneau, N., Barra, J., Alfonso, D., Doelker, E. (2000) Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In: Handbook of pharmaceutical controlled release technology. Wise D.L. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1 - 30.
- Ferrero, C., Muñoz-Ruiz, A., Jiménez-Castellanos, M.R. (2000) Fronts movement as a useful tool for hydrophilic matrix release mechanism elucidation. *Int. J. Pharm.* **202**, 21 - 28.
- Follonier, N., Doelker, E. (1992) Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained release dosage forms. *S.T.P. Pharma Sci.* **2**, 141 - 158.
- Ford, J., Mitchell, K. (1995) Thermal analysis of gels and matrix tablets containing cellulose ethers. *Thermochimica Acta* **248**, 329 - 345.
- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Hogan, J.E. (1985) Dissolution of a poorly water soluble drug, indomethacin, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* **37** - Suppl. 33P. b)
- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Hogan, J.E. (1985) Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* **24**, 327 - 338. a)

- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Hogan, J.E. (1985) Propanolol hydrochloride and amynophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.* **24**, 339 - 350. c)
- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., McCaul, F., Hogan, J.E., Edgar, P.J. (1987) Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.* **40**, 223 - 234.
- Foster, T.P., Parrott, E.L. (1990) Effect of processing on release from an inert, heterogeneous matrices: I. Physical mixture. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**, 1309 - 1324. b)
- Foster, T.P., Parrott, E.L. (1990) Release of highly water-soluble medicinal compounds from inert, heterogeneous matrices. *J. Pharm. Sci.* **79**, 806 - 810. a)
- Fyfe, C.A., Blazed, A.I. (1997) Investigation of hydrogel formation from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) by NMR spectroscopy and NMR imaging techniques. *Macromolecules* **30**, 6230 - 6237.
- Gandhi, R., Kaul, C.L., Panchagnula, R. (1999) Extrusion and spheronization in the development of oral controlled release dosage forms. *Pharm. Sci. Technol. Today* **2**, 160 - 170.
- Gao, P., Fagerness, P.E. (1995) Diffusion in HPMC gels. I. Determination of drug and water diffusivity by pulsed-field-gradient spin-echo NMR. *Pharm. Res.* **12**, 955 - 964.
- Gao, P., Meury, R.H. (1996) Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 1. Characterization of swelling using a novel optical imaging method. *J. Pharm. Sci.* **85**, 725 - 731.
- Gao, P., Skoug, J.W., Nixon, P.R., Ju, T.R., Stemm, N.L., Sung, K.C. (1996) Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. *J. Pharm. Sci.* **85**, 732 - 740.
- García, J. L. L. (2002) Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia n°1* Noviembre, 63 - 71. Disponível em:
http://www.e-informes.com/revista_pdf/antiores/num1/revisiones/sistemas%20orales.pdf
(03/03/2006).
- Geraghty, M.A., Healy, A.M. (1998) Investigation of the release of ibuprofen from ethylcellulose matrices. *Proceeding 17th Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition*, 24th March, Dublin, Ireland, vol 1, 218 - 232.
- Ghebre-Sellassie, I. (1989) In: *Pharmaceutical Pelletization Technology*, Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1 - 13.
- Ghebre-Sellassie, I. (1994) Preface In: *Multiparticulates Oral Drug Delivery*, Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, iii-iv.

- Gibaldi, M., Feldman, S. (1967) Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations: theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.* **56**, 1238 - 1242.
- Graffner, C., Josefsson, K., Stockman, O. (1986) Intra and intersubject variation of erythromycin absorption from single unit and multiple unit enteric coated products. *Biopharm. Drug Dispos.* **7**, 163 - 171.
- Guidance for Industry (1997) Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997. Acesso disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf> (15/03/2006).
- Guidance for Industry (2000) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August 2000, BP. Acesso disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf> (17/04/2006).
- Gustafsson, C., Bonferoni, M.C., Caramella, C., Lennholm, H., Nyström, C. (1999) Characterisation of particles properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *Eur. J. Pharm. Sci.* **9**, 171 - 184.
- Gustafsson, C., Nyström, C., Lennholm, H., Bonferoni, M.C., Caramella, C. (2003) Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* **92**, 494 - 504.
- Gut (1999) Intervención específica sobre la ciclooxigenasa tipo II: un paso adelante en el manejo del dolor. *Nature medicine*, Agosto. *Bulletin on the rheumatic diseases*. Outubro, 11 - 16.
- Handbook of pharmaceutical excipients (2003) Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Weller, P.J. (Eds.), 4th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, London, Chicago, 297 - 300.
- Hawkey, C., Laine, L., Simon, T., Beaulieu, A., Maldonado-Cocco, J., Acevedo, E., Shahane, A., Quan, H., Bolognese, J., Mortensen, E. (2000) Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* **43**, 370 - 377.
- Heng, P.W.S., Chan, L.W., Easterbrook, M.G., Li, X. (2001) Investigation of the influence of mean HPMC particles size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. *J. Control. Rel.* **76**, 39 - 49.

- Hernández, F., Navascués, I. (2001) Notas galénicas Comprimido. *Penace@* **2**, 57 - 59.
Disponível em: [http://www.meedtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6 NotasGalenicass.pdf](http://www.meedtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6%20NotasGalenicass.pdf) (03/03/2006).
- Herschel, W., Bulkley, R. (1926) Konsistenzmessungen von Gummi-Benzollösungen. *Kolloid Ztsch.* **39**, 291 - 300.
- Higgins, J.D., Gilmore, T.P., Martellucci, S.A., Bruce, R.D. (2001) Analytical profiles of drug substances and excipients. Edited by Brittain, H.G., Vol. 27, San Diego, London: Academic Press, 265 - 330.
- Higuchi, T. (1961) Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. Sci.* **50**, 874 - 875, 1961.
- Higuchi, T. (1963) Mechanism of sustained action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* **52**, 1145 - 1149.
- Hoener, B., Benet, L.Z. (1990) In: G.S. Banker, C.T. Rhodes (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, Marcel Dekker, New York, 143.
- Hogan, J.E. (1989) Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15**, 975 - 999.
- Howard, P.A., Delafontaine, P. (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J. Amer. College Cardiol.* **43**, 519 - 525.
- Hutt, A.J., Caldwell, J. (1983) The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acids- a novel route with pharmacological consequences. *J. Pharm. Pharmacol.* **35**, 693 - 704.
- ICH - International Conference on Harmonization, 3AQ19a. (1992) Quality of prolonged release oral solid dosage forms. 167 - 174. Acesso disponível em:
<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq19aen.pdf> (07/09/2005).
- Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R. (1976) In vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethylcellulose microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.* **28**, 912 - 914.
- Jalsenjak, I., Nicolaidou, C.F., Nixon, J.R. (1977) Dissolution from tablets prepared using ethylcellulose microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.* **29**, 169 - 172.
- Johansson, B., Nicklasson, F., Alderborn, G. (1998) Effect of pellet size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose pellets. *Int. J. Pharm.* **163**, 35 - 48.
- Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G. (1995) Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose pellets in relationship to their pore structure and mechanical properties. *Int. J. Pharm.* **117**, 57 - 73.

- Johansson, G., Alderborn, G. (2001) The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **52**, 347 - 357.
- Jorgensen, K., Christensen, F.N., Jacobsen, L. (1997) Dissolution stability of multiparticulate controlled release tablets. *Int. J. Pharm.* **153**, 1 - 11.
- Ju, H.L., Liaw, S.J. (1997) On the assessment of similarity of drug dissolution profiles - A simulation study. *Drug Inf. J.* **31**, 1273 - 1289.
- Juang, R.H., Storey, D. (2003) Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate. *J. Control. Rel.* **89**, 375 - 385.
- Katikaneni, P.R., Upadrashta, S.M., Neau, S.H., Mitra, A.K. (1995) Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. *Int. J. Pharm.* **123**, 119 - 125. a)
- Katikaneni, P.R., Upadrashta, S.M., Rowlings, C.E., Neau, S.H., Hileman, G.A. (1995) Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed and lubricants. *Int. J. Pharm.* **117**, 13 - 21. b)
- Katzhendler, I., Mäder, K., Friedman, M. (2000) Structure and hydration properties of hydroxypropyl methyl cellulose matrices containing naproxen and naproxen sodium. *Int. J. Pharm.* **200**, 161 - 179.
- Kawashima, Y., Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, t., Itoh, Y. (1991) Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behaviour (in vivo). *J. Control. Rel.* **16**, 279 - 290.
- Khan, G.M., Zhu, J.B. (1998) Ibuprofen release kinetics from controlled release tablets granulated with aqueous polymeric dispersion of ethylcellulose. II: Influence of several parameters and coexcipientes. *J. Control. Rel.* **56**, 127 - 134.
- Khan, M.Z.I. (1996) Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: Challenges and opportunities. *Int. J. Pharm.* **140**, 131 - 143.
- Kiil, S., Dam-Johansen, K. (2003) Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: Model-based analysis of observed radial front movements. *J. Control. Rel.* **90**, 1 - 21.
- Kim, C. J. (2000) Controlled release dosage form design, Technomic, 1st Ed., CRC Press, Lancaster, Pennsylvania.
- Kim, C.J. (1995) Compressed donut-shaped tablets with zero-order release kinetics. *Pharm. Res.* **12**, 1045 - 1048.

- Konrad, R., Christ, A. Zessin, G., Cobet, U. (1998) The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices. *Int. J. Pharm.* **163**, 123 - 131.
- Konstam, M.A., Weir, M.R., Reicin, A., Shapiro, D., Sperling, R.S., Barr, E., Gertz, B.J. (2001) Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* **104**, 2280 - 2288.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A. (1983) Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* **15**, 25 - 35.
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A. (1981) Macromolecular and modeling aspects of swelling controlled systems. In: Roseman, T.J., Mansdorf, S.Z. (Eds.) *Controlled release delivery systems*, Marcel Dekker, New York, Basel, 77 - 90.
- Kosmidis, K., Argyrakis, P., Macheras, P. (2003) A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo Simulations: the prevalence of the Weibull function. *Pharm. Res.* **20**, 988 - 995.
- Krämer, J., Blume, H. (1994) Biopharmaceutical aspects of multi-particulates. In: *Multiparticulates Oral Drug Delivery*, Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, 307 - 332.
- Kranz, H., Brun, V., Wagner, T. (2005) Development of a multi particulate extended release formulation for ZK 811 752, a weakly basic drug. *Int. J. Pharm.* **299**, 84 - 91, 2005.
- Kuentz, M., Leuenberger, H. (2000) A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and poorly compactable substance. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **49**, 151 - 159.
- Kumar, V., Banker, G.S. (1993) Chemically modified cellulosic polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **19**, 1 - 31.
- Langenbucher, F. (1972) Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmacol.* **24**, 979 - 981.
- Langer, R. (1981) Controlled release – a new approach to drug delivery. *Technol. Rev.* **83**, 26 - 34.
- Langer, R.S., Peppas, N.A. (1981) Present and future application of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* **2**, 201 - 214, Artigo 264.
- Langman, M.J., Jensen, D.M., Watson, D.J., Harper, S.E., Zhao, P.L., Quan, H., Bolognese, J.A., Simon, T.J. (1999) Adverse upper gastrointestinal effects rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* **282**, 1929 - 1933.
- Lapidus, H., Lordi, N.G. (1966) Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix. *J. Pharm. Sci.* **55**, 840 - 843.

- Lapidus, H., Lordi, N.G. (1968) Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* **57**, 1292 - 1301, 1968.
- Lee, E.J.D., Williams, K., Day, R., Graham, G., Champion, D. (1985) Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **19**, 669 - 674.
- Lennartz, P., Mielck, J.B. (1998) Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *Int. J. Pharm.* **173**, 75 - 85.
- Leuenberger, H., Rohera, B.D., Haas, C. (1987) Percolation theory - a novel approach to solid dosage form design. *Int. J. Pharm.* **38**, 109 - 115.
- Leuenberger, H. (1999) Application of percolating theory in powder technology. *Adv. Powder Technol.* **10**, 323 - 352.
- Leuenberger, H., Bonny, J.D., Kolb, M. (1995) Percolation effects in matrix type controlled drug release systems. *Int. J. Pharm.* **115**, 217 - 224.
- Leuenberger, H., Holman, L., Usteri, M., Winzap, S. (1989) Percolation theory, fractal geometry, and dosage form design. *Pharm. Acta Helv.* **64**, 34 - 39, 1989.
- Leuenberger, H., Ineichen, L. (1997) Percolation theory and physics of compression. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **44**, 269 - 272.
- Leuenberger, H., Rohera, B. (1986) Fundamentals of powder compression. II. The compression of binary mixtures. *Pharm. Res.* **3**, 65 - 74.
- Levina, M., Rajabi-Siahboomi, A.R. (2004) The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.* **93**, 2746 - 2754.
- Li, Y., Zhu, J. (2004) Modulation of combined-release behaviours from a novel "tablets-in-capsule system". *J. Control. Rel.* **95**, 381 - 389.
- Lieberman, H.A., Lachman, I., Schwartz, J.B. (1989) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volume 1, 2nd Edition, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 13.
- Lin, S.Y. (1988) Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline-tableted microcapsules under different compression forces. *J. Pharm. Sci.* **77**, 229 - 232.
- Lopez-Rodriguez, F.J., Torrado, J.J., Torrado, S., Escamilla, C., Cadórniga, R., Augsburg, L.L. (1993) Compression behavior of acetyl-salicylic acid pellets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **19**, 1369 - 1377.
- Lordi, N.G. (2001) Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada. In: *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, II Volume, Edição Fundação Calouste Gulbenkian, 737 - 781, Lisboa. (Tradução)
- Maggi, L., Machiste, E.O., Torre, M.L., Conte, U. (1999) Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **48**, 37 - 42.

- Maggi, L., Morgenthaler, S., Zimmer, R., Shepard, T., Conte, U. (1995) Human evaluation of quick/slow drug delivery technology: a new therapeutic approach. *Proceedings of the 22nd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Seattle, Washington, USA (31 July - 2 August), 208 - 209.
- Maggi, L., Shepard, T., Rochdi, M., Grenier, P., Halbeisen, S., Zimmer, R., Conte, U. (1997) A simulation approach for efficient development of a naproxen Geomatrix Quick/Slow formulations. *Proceedings of the 24th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Stockholm (15 - 19 June), 327 - 328.
- Mamdani, M., Rochon, P., Juurlink, D.N., Anderson, G.M., Kopp, A., Naglie, G., Austin, P.C., Laupacis, A. (2003) Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch. Intern. Med.* **163**, 481 - 486.
- Marquardt, D., Sucker, H. (1998) Oil-in water-emulsion gels: determination and mathematical treatment of flow properties. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **46**, 115 - 24.
- Marshal, K. (1986) Compression and consolidation of powdered solids. In: *The theory and practice of industrial pharmacy*, Lieberman, H.A., Lachman, L., Kanig, J.L., (Eds.), 3th Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 66 - 69.
- Martindale The complete drug reference. (1999) Edited by: Kathleem Parfitt, 32th Edition, Published by: The Pharmaceutical Press, London, 44 - 45.
- Melgoza, L., Caraballo, I., Sandoval, H., Rabasco, A. (1999) Aplicación de la teoría de la percolación en la tecnología farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciências Farmacêuticas* **30**, 25 - 31.
- Melia, C. D., Rajabi-Siahboomi, A.R., Bowtell, W. (1998) Magnetic resonance imaging of controlled release pharmaceutical dosage forms. *Pharm. Sci. Technol. Today* **1**, 32 - 39.
- Methocel cellulose ethers, Technical Handbook (2002) The Dow Chemical Company, 1 - 29.
Acesso disponível em:
http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_03e3/09002f13803e32e6.pdf?filepath=methocel/pdfs/noreg/192-01062.pdf&fromPage=GetDoc (15/03/2006).
- Mitchell, K., Ford, J.L., Armstrong, D.J., Elliott, P.N.C., Hogan, J.E., Rostron, C. (1993) The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. *Int. J. Pharm.* **100**, 143 - 154.
- Moore, J.W., Flanner, H.H. (1996) Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.* **20**, 64 - 74.
- Moore, N. (2003) Forty years of ibuprofen use. *International Journal of Clinical Practice - Suppl.* **135**, 28 - 31.

- Moussa, I.S., Cartilier, L.H. (1996) Characterisation of moving fronts in cross-linked amylase matrices by image analysis. *J. Control. Rel.* **42**, 47 - 55.
- Munday, D.L. (1994) A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **20**, 2369 - 2379.
- Munday, D.L., Fassihi, A.R. (1989) Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *Int. J. Pharm.* **52**, 109 - 114.
- Mura, P., Bettinetti, G.P., Mandenoli, A., Faucci, M.T., Bramanti, G.; Sorrenti, M. (1998) Interaction of ketoprofen and ibuprofen with cyclodextrins in solution and the solid state. *Int. J. Pharm.* **166**, 189 - 203.
- Mura, P., Zerrouk, N., Faucci, M.T., Maestrelli, F., Chemtob, C. (2002) Comparative study of ibuprofen complexation with amorphous β -cyclodextrin derivatives in solution and in the solid state. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **54**, 181 - 191.
- Narasimhan, B. (2001) Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48**, 195 - 210.
- Narasimhan, B., Peppas, N.A. (1997) Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier. *J. Pharm. Sci.* **86**, 297 - 304.
- Neau, S.H., Howard, M.A., Claudius, J.S., Howard, D.R. (1999) The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.* **179**, 97 - 105.
- Negre, J. M. S. (2002) Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Curso de formación continuada para farmacéuticos de hospital. Módulo 3, 28 - 65, Artículo 8. Acceso disponível em: <http://www.fundacionpromedic.org/farma/curso1/libro3/cap3-2.pdf> (06/03/2006).
- Nellore, R.V., Rekhi, G.S., Hussain, A.S., Tillman, L.G., Augsburger, L.L. (1998) Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *J. Control. Rel.* **50**, 247 - 256.
- Nokhodchi, A., Khaseh, P., Ghafourian, T., Siahi-Shabad, M.R. (1999) The role of various surfactants and fillers in controlling the release rate of theophylline from HPMC matrices. *S.T.P. Pharma Sci.* **9**, 555 - 560.
- Ogura, T., Furuya, Y., Matsuura, S. (1998) HPMC capsules - an alternative to gelatin. *Pharm. Technol. Eur.* **10**, 32 - 42.
- Önay-Basaran, S., Olsen, J.L. (1985) Formulation of long-acting quinacrine hydrochloride pellets in different matrices I. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **11**, 2143 - 2154.
- Önay-Basaran, S., Olsen, J.L., Wheeler, R.G. (1985) Dissolution profiles of long-acting quinacrine hydrochloride pellets II. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **11**, 2155 - 2168.

- Østberg, T., Lund, E.M., Graffner, C. (1994) Calcium alginate matrices for oral multiple unit administration: IV. Release characteristics in different media. *Int. J. Pharm.* **112**, 241 - 248.
- Othmer, K. (1993) Cellulose ethers. In: Encyclopedia of Chemical Technology, Kroschwitz, J. (Ed.), 4th Edition, Vol. 5, New York, John Wiley. 541 - 561.
- Papadimitriou, E., Buckton, G., Efentakis, M. (1993) Probing the mechanisms of swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.* **98**, 57 - 62, 1993.
- Pat.U.S. 3,065,143. Sustained release tablet. Richardson-Merrel Inc., Cincinnati, Ohio, United States. (Christenson, G.L., Dale, L.B.) Appl. 23240, 19.4.1960 (20.11.1962). 4 pages.
- Pather, S.I., Russel, I., Syce, J.A., Neau, S.H. (1998) Sustained release theophylline tablets by direct compression Part 1: formulation and in vitro testing. *Int. J. Pharm.* **164**, 1 - 10.
- Pedersen, P. V., Myrriek, J.W. (1978) Versatile kinetic approach to analysis of dissolution data. *J. Pharm. Sci.* **67**, 1450 - 1455.
- Peh, K.K., Wong, C.F. (2000) Application of similarity factor in development of controlled-release diltiazem tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **26**, 723 - 730.
- Peppas, N.A. (1985) Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* **60**, 110 - 111.
- Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H. (2000) Hydrogeles in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 27 - 46.
- Peppas, N.A., Sahlin, J.J. (1989) A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int J. Pharm.* **57**, 169 - 172.
- Pham, A.T., Lee, P.I. (1994) Probing the mechanism of drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Pharm. Res.* **11**, 1379 - 1384.
- Pich, G.E., Moest, T. (1989) Magensaftresistent überzogene zylindrische Pankreatin-Mikrotableten. EU Patent EP 0,166,315,B1, 8th August.
- Pillay, V., Fassihi, R. (1998) Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *J. Control. Rel.* **55**, 45 - 55.
- Pinto, J.F., Podczec, F., Newton, J.M. The use of statistical moment analysis to elucidate the mechanism of release of a model drug from pellets produced by extrusion and spheronisation. *Chem. Pharma. Bull.* **45**, 171 - 180.
- Polli, J. E., Rekhi, G.S., Augsburger, L.L., Shah, V. P. (1997) Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J. Pharm. Sci.* **86**, 690 - 700.
- Polli, J. E., Rekhi, G.S., Shah, V.P. (1996) Methods to compare dissolution profiles. *Drug Inf. J.* **30**, 1113 - 1120.

- Pollock, D.K., Sheskey, P.J. (1996) Micronized ethylcellulose: opportunities in direct.compression controlled-release tablets. *Pharm. Technol.* **20**, 120 - 130.
- Potthast, H., Dressman, J.B., Junginger, H.E., Midha, K.K., Oeser, H., Shah, V.P., Vogelpoel, H., Barends, D.M. (2005) Biowaver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* **94**, 2121 - 2131.
- Prista, L. N., Alves, A.C., Morgado, R. (1996) Formas Farmacêuticas de disponibilidade modificada. In: Tecnologia Farmacêutica, III Volume, 4ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2025 - 2054. a)
- Prista, L. N., Alves, A.C., Morgado, R. (1996) Novos sistemas terapêuticos. In: Tecnologia Farmacêutica III Volume, 4ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2055 - 2083. b)
- Prista, L. N., Alves, A.C., Morgado, R., Sousa Lobo, J.M. (2003) Formas Farmacêuticas obtidas por divisão mecânica. In: Tecnologia Farmacêutica I Volume, 6ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 199 - 584.
- Prista, L.N., Alves, A.C., Morgado, R. (1996) Formulação de formas farmacêuticas sólidas. In: Tecnologia Farmacêutica III Volume, 4ª Edição, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 2125 - 2150. c)
- Qiu, Y., Zhang, G. (2000) Research and development aspects of oral controlled release dosage forms. In: Handbook of pharmaceutical controlled release technology. Wise D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 465 - 503.
- Qui, Y., Chidambaram, N., Flood, K. (1998) Design and evaluation of layered diffusional matrices for zero-order sustained release. *J. Control. Rel.* **51**, 123 - 130.
- Ragnarson, G. (1996) Force - Displacement and Network Measurements. In: Pharmaceutical powder compaction technology. Alderborn, G., Nystrom, C. (Eds), Marcel Dekker, Inc., New York, Basel and Hong Kong, 77 - 97.
- Rainsford, K.D. (2003) Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. *International Journal of Clinical Practice - Suppl.* **135**, 3 - 8.
- Rajabi-Siahboomi, A.R., Bowell, R.W., Mansfield, P., Henderson, A., Davies, M.C., Melia, C.D. (1994) Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. *J. Control. Rel.* **31**, 121 - 128.
- Rajabi-Siahboomi, A.R., Bowtell, R.W., Mansfield, P., Davies, M.C., Melia, C.D. (1996) Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficient in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging. *Pharm. Res.* **13**, 376 - 380.

- Rajendrakumar, K., Madhusudan, S., Pralhard, T. (2005) Cyclodextrin complexes of valdecoxib: properties and anti-inflammatory activity in rat. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60**, 39 - 46.
- Ranga Rao, K.V., Devi, K.P. (1988) Swelling controlled release systems: recent development and application. *Int. J. Pharm.* **48**, 1 - 13.
- Rao, B.S., Murthy, K.V.R. (2002) Studies on rifampicin release from ethylcellulose coated nonpareil beads. *Int. J. Pharm.* **231**, 97 - 106.
- Rathbone, M.J., Hadgraft, J., Roberts, M. (Eds) (2003) Modified release drug delivery technology. *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Volume 126, Marcel Dekker, New York, Basel.
- Ratsimbazafy, V., Bourret, E., Brossard, C. (1996) Drug release from matrix tablets and minitabets containing glycerides. *Pharm. Ind.* **58**, 442 - 446.
- Ravi Kumar, M.N.V., Domb, A. J. (2004) Drug delivery, controlled. In: *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, Marcel Dekker, New York, Basel, 467 - 477.
- Ravi Kumar, M.N.V., Kumar, N., Domb, A.J., Arora, M. (2002) A review of pharmaceutical polymeric controlled drug delivery systems. *Adv. Polym. Sci.* **160**, 45 - 117.
- Reicin, A.S., Shapiro, D., Sperling, R.S., Barr, E., Yu, Q. (2002) Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *The American Journal of Cardiology* **89**, 204 - 209.
- Rekhi, G.S., Jambhekar, S.S. Ethylcellulose - A polymer review. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **21**, 61 - 77, 1995.
- Reynolds, T., Mitchell, S.A., Balwinski, K.M. (2002) Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **28**, 457 - 466.
- Ritger, P., Peppas, N.A. (1987) A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Control. Rel.* **5**, 37 - 42. a)
- Ritger, P.L., Peppas, N.A. (1987) A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control. Rel.* **5**, 23 - 36. b)
- Rouge, N., Alléman, E., Gex-Fabry, M., Balant, L., Cole, E.T., Buri, P., Doelker, E. (1998) Comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple unit capsule and an immediate release tablet containing 25 mg atenolol. *Pharm. Acta Helv.* **73**, 81 - 87.

- Rouge, N., Leroux, J. C., Cole, E.T., Doelker, E., Buri, P. (1997) Prevention of the sticking tendency of floating mini tablets filled into hard gelatine capsules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43**, 165 - 171.
- Rowe, R.C., Elworthy, P.H., Ganderton, D. (1972) An evaluation of a new pore model for plastic matrix tablets. *J. Pharm. Pharmac.* **24**, Suppl. 137P.
- Rowe, R.C., Elworthy, P.H., Ganderton, D. (1973) The effect of sintering on the pore structure and strength of plastic matrix tablets. *J. Pharm. Pharmac.* **25**, Suppl. 12P - 16P, 1973.
- Sadeghi, F., Ford, J.L., Rajabi-Siahboomi, A. (2003) The influence of drug type on the release profiles from Surelease-coated pellets. *Int. J. Pharm.* **254**, 123 - 135.
- Sáez, V., Hernáez, E., Angulo, L.S. (2004) Mecanismos de liberación de fármacos desde materiales polímeros. *Revista Iberoamericana de Polímeros* **5**, 55 - 70. Acesso disponível em: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/MAR04/Virginia2004.pdf> (03/03/2006).
- Salomon, J.L., Doelker, E. (1980) Formulation of sustained release tablets. I. Inert matrices. *Pharm. Acta Helv.* **55**, 174 - 182.
- Salomon, J.L., Doelker, E., Buri, P. (1979) Importance de la technologie et de la formulation pour le mécanisme de libération du chlorure de potassium contenu dans des matrices hydrophiles. 1. Influence de la viscosité et du pourcentage de géliifiant. *Pharm. Acta Helv.* **54**, 82 - 85.
- Salsa, T., Veiga, F., Pina, M.E. (1997) Oral controlled release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23**, 929 - 938.
- Salústio, P.J.P. (2003) Teoria da percolação aplicada à produção de comprimido. Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2003.
- Sangalli, M.E., Giunchedi, P., Maggi, L., Conte, U., Gazzaniga, A. (1994) Inert monolithic device with a central hole for constant drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **40**, 370 - 373.
- Santos, H., Veiga, F., Pina, M.E., Sousa, J.J. (2004) Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.* **21**, 271 - 281.
- Sarisuta, N., Sirithunyalug, J. (1988) Release rate of indomethacin from coated granules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **14**, 683 - 687.
- Shaikh, N.A., Abidi, S.E., Block, L.H. (1987) Evaluation of ethylcellulose matrix for prolonged release formulation II. Sparingly water-soluble drugs: ibuprofen and indomethacin. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **13**, 2495 - 2518.
- Sheskey, P.J., Cabelka, T.D. (1992) Reworkability of sustained-release tablet formulations containing HPMC polymers. *Pharm. Technol.* **16**, 60 - 74.

- Sheskey, P.J., Cabelka, T.D., Robb, R.T., Boyce, B.M. (1994) Use of roller compaction in the preparation of controlled-release hydrophilic matrix tablets containing methylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose polymers. *Pharm. Technol.* **18**, 132 - 150.
- Shlieout, G., Schnelle, S., Zessin, G. (2002) Ethylcellulose as a matrix former: the influence of particle size on tableting and drug release behaviour. *Pharmaceutical Technology Europe*, November, 35 - 44. Acesso disponível em:
<http://www.ptemaq.com/pharmtecheurope/article/articleDetail.jsp?id=57715> (27/03/2006).
- Shlieout, G., Zessin G. (1996) Investigation of ethylcellulose as a matrix former and a new method to regard and evaluate the compaction data. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **22**, 313 - 319.
- Siepmann, J., Ainaoui, A., Vergnaud, J.M., Bodmeier, R. (1998) Calculation of the dimensions of drug-polymer devices based on diffusion parameters. *J. Pharm. Sci.* **87**, 827 - 832.
- Siepmann, J., Lecomte, F., Bodmeier, R. (1999) Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. *J. Control. Rel.* **60**, 379 - 389.
- Siepmann, J., Peppas, N.A. (2000) Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug delivery kinetics (the "sequential layer" model). *Pharm. Res.* **17**, 1290 - 1298.
- Siepmann, J., Peppas, N.A. (2001) Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48**, 139 - 157.
- SigmaScanPro5.0 Image Analysis software, Copyright 1987-1999 SPSS Inc.
- Sikes, D.H., Agrawal, N.M., Zhao, W.W., Kent, J.D., Recker, D.P., Verburg, K.M. (2002) Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1101 - 1111.
- Silverstein, F.E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N. M., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., Verburg, K. M., Geis, G. S. (2000) Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *JAMA* **284**, 1247 - 1255.
- Singh, P., Desai, S.J., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I. (1968) Role of wetting on the rate of drug release from inert matrices. *J. Pharm. Sci.* **57**, 217 - 226.
- Skoug, J.W., Mikelsons, M.V., Vigneron, C.N., Stemm, N.L. (1993) Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. *J. Control. Rel.* **27**, 227 - 245.
- SkyePharma, Oral Geomatrix® Eight types of sustained release (2006). Acesso disponível em:
http://www.skyepharma.com/oral_eight.html (10/04/2006).

- Solomon, D.H., Glynn, R.J., Levin, R., Avom, J. (2002) Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch. Intern. Med.* **162**, 1099 - 2104.
- Solomon, D.H., Schneeweiss, S., Glynn, R.J., Kiyota, Y., Levin, R., Mogun, H., Avom, J. (2004) Relationship between selective cyclooxygenase 2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* **109**, 2068 - 2073.
- Stauffer, D., Aharony, A. (1992) Introduction to percolation theory, 2nd Edition, Taylor & Francis, London, 115 - 122. Acesso disponível em:
http://www.amazon.com/gp/reader/0748402535/ref=sib_dp_pt/102-2148616-0056166#reader-page (27/03/2006).
- Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K. A. (1998) Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* **6**, 207 - 217.
- Sujja-arrevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A. (1996) Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural gum mini-matrix formulations. *Int. J. Pharm.* **139**, 53 - 62.
- Sung, K.C., Nixon, P.R., Skoug, J.W., Ju, T.R., Gao, P., Topp, E.M., Patel, M.V. (1996) Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. *Int. J. Pharm.* **142**, 53 - 60.
- Tahara, K., Yamamoto, K., Nishihata, T. (1995) Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose. *J. Control. Rel.* **35**, 59 - 66.
- Tahara, K., Yamamoto, K., Nishihata, T. (1996) Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. *Int. J. Pharm.* **133**, 17 - 27.
- Talukdar, M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R. (1996) Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *J. Pharm. Sci.* **85**, 537 - 540.
- Torodo, J., Augsburger, L.L. (1994) Effect of different excipients on the tableting of coated particles. *Int. J. Pharm.* **106**, 149 - 155.
- Tritt-Goc, J., Pi lewski, N. (2002) Magnetic resonance imaging study of the swelling kinetics of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water. *J. Control. Rel.* **80**, 79 - 86.
- Tros de Ilarduya, M.C., Martín, C., Coñi, M.M., Martínez-Ohárriz, M.C. (1997) Oxazepam dissolution rate from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **23**, 393 - 396.

- Tsong, Y., Sathe, P.M., Shah, V.P. (2003) In vitro dissolution profile comparison. In: Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. Shein-Chung Chow (Ed.) Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 456 - 462.
- Uekama, K., Matsubara, K., Abe, K., Horiuchi, Y., Hirayama, F., Suzuki, N. (1990) Design and in vitro evaluation of slow-release dosage form of pirtanide: utility of beta-cyclodextrin: cellulose derivative combination as a modified-release drug carrier. *J. Pharm. Sci.* **79**, 244 - 248.
- Uhrich, K.E., Cannizzaro, S.M., Langer, R.S., Shakesheff, K.M. (1999) Polymeric systems for controlled drug release. *Chem. Rev.* **99**, 3181 - 3198.
- Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R., Hileman, G.A., Keshary, P.R. (1993) Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **19**, 449 - 460.
- US Pharmacopeia/National Formulary 23, United States Pharmacopeial Conventional, Inc., Washington, US.
- Vander, A., Sherman, J., Luciano, D. (1994) Human Physiology, McGraw-Hill.
- Varelas, C.G., Dixon, D.G., Carol, S. (1995) Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Control. Rel.* **34**, 185 - 192.
- Vázquez, M.J., Pérez-Marcos, B., Gómez-Amoza, J.L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., Concheiro, A. (1992) Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **18**, 1355 - 1375.
- Velasco, M.V., Ford, J.L., Rowe, P., Rajabi-Siahboomi, A.R. (1999) Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Control. Rel.* **57**, 75 - 85.
- Vernon, B., Wegner, M. (2004) Controlled release. In: Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, Marcel Dekker, New York, Basel, 384 - 391.
- Vila Jato, J.L. (Ed.) (1997) Nuevas formas de administración de medicamentos. In: Tecnología Farmacéutica, Volume II: Formas Farmacéuticas, Editorial Síntesis, S.A., Madrid.
- Vyas, S.P., Khar, R.K. (2002) Targeted and controlled drug delivery: Novel carrier systems. 1st Ed., CBS Publishers and Distributors, New Delhi.
- Wagner, J. G. (1969) Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.* **58**, 1253 - 1257.
- Wan, L.S.C., Heng, P.W.S., Wong, L.F. (1991) The effect of hydroxypropyl methylcellulose on water penetration into a matrix system. *Int. J. Pharm.* **73**, 111 - 116.
- Wan, L.S.C., Heng, P.W.S., Wong, L.F. (1992) Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharm. Res.* **9**, 1510 - 1514.

- Wan, L.S.C., Heng, P.W.S., Wong, L.F. (1993) Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **19**, 1201 - 1210.
- Wan, L.S.C., Heng, P.W.S., Wong, L.F. (1995) Matrix swelling: a simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *Int. J. Pharm.* **116**, 159 - 168.
- Watkinson, A.C., Brain, K.R., Walters, K.A. (1993) The penetration of ibuprofen through human skin in vitro: vehicle, enhancer and pH effects. In: Brain, K.R., James, V., Walters, K.A. (Eds.), Prediction of percutaneous penetration, vol. 3B, STS Publishing, Carrdiff, 335 - 341.
- Wesseningh, J.A. (1993) Controlling diffusion. *J. Control. Rel.* **24**, 47 - 60.
- Wnek, G. E. (2004) Polymers In: Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, Marcel Dekker, New York, Basel, 1279-1285.
- Xu, G., Sunada, H. (1995) Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chem. Pharm. Bull.* **43**, 483 - 487.
- Yang, L., Johnson, B., Fassihi, R. (1998) Determination of continuous changes in the gel layer thickness of poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration: a texture analysis study. *Pharm. Res.* **15**, 1902 - 1906.
- Yu, L.X., Amidon, G.L., Polli, J.E., Zhao, H., Mehta, M.U., Conner, D.P., Shah, V.P., Lesko, L.J., Chen, M., Lee, V.H.L., Hussain, A.S. (2002) Biopharmaceutics Classification System: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharm. Res.* **19**, 921 - 925.
- Zhou, F., Vervaet, C., Remon, J.P. (1996) Matrix pellets based on the combination of waxes, starches and maltodextrins. *Int. J. Pharm.* **133**, 155 - 160.
- Zuleger, S., Fassihi, R., Lippold B.C. (2002) Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. *Int. J. Pharm.* **247**, 23 - 37.

Anexos

Validação do método analítico para a quantificação da concentração de ibuprofeno por espectrofotometria no UV/Vis

Um dos factores mais críticos no desenvolvimento de formulações é assegurar que o método analítico de doseamento da substância activa seleccionado gere uma análise segura com resultados fiáveis. Para que este objectivo seja conseguido é necessário, inicialmente, validar o procedimento analítico.

Os parâmetros exigidos para validar um determinado método analítico variam de acordo com a categoria de ensaio que se pretende desenvolver, o que está bem especificado na norma "Validation of analytical procedures: Definitions and Terminology" elaborada pela *International Conference on Harmonization (ICH, 3AQ14a, 1995)*. A validação do método de doseamento utilizado para a análise do ibuprofeno foi efectuada segundo as recomendações especificadas por essa norma (Tabela I).

Tabela I - Procedimentos necessários para a validação de um método de doseamento para ensaios dissolução.

Tipo de procedimento analítico	Identificação	Impurezas		Doseamento -dissolução, teor
		Quantificação	Limite	-Conteúdo/potência
Exactidão	-	+	-	+
Precisão				
<i>Repetibilidade</i>	-	+	-	+
<i>Precisão intermédia</i>	-	+(1)	-	+(1)
<i>Especificidade (2)</i>	+	+	+	+
Limite de detecção	-	-(3)	+	-
Limite de quantificação	-	+	-	-
Linearidade	-	+	-	+
Amplitude	-	+	-	+

(-) significa que esta característica não é normalmente avaliada

(+) significa que esta característica é normalmente avaliada

(1) nos casos em que a reprodutibilidade foi efectuada não é necessária a avaliação da precisão intermédia

(2) falta de especificidade pode ser compensada por outros procedimentos analíticos justificados

(3) pode ser necessário em alguns casos

Este trabalho descreve a validação de um método analítico para a quantificação do ibuprofeno em ensaios de doseamento e em ensaios de libertação/dissolução dos comprimidos. O método adoptado foi a espectrofotometria de UV/Vis, utilizando o valor das absorvências

como medida de resposta do detector. Uma vez que o método a validar se destina a ensaios de doseamento e dissolução do ibuprofeno, procedeu-se ao estudo da exactidão, precisão (repetibilidade), especificidade, linearidade e amplitude (Tabela I).

Parte experimental

Material

Matérias-primas

- Ibuprofeno padrão (lote nº 26H1368, Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Methocel® K100M (lote nº LA16012 N01, Colorcon, Reino Unido)
- Etilcelulose (lote nº 404172/1, Fluka, Suíça)
- Solução tampão de fosfato de pH 7,2, líquido de dissolução indicado para os comprimidos de ibuprofeno (USP 28 - NF 23)

Aparelhagem

- Potenciómetro (Methrohm, modelo 691, Suíça)
- Balança de precisão (Mettler, modelo Toledo AG 204, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Jasco, modelo V-530, Japão)
- Aparelho de dissolução da FP VII com pá agitadora (Sotax AT 7)
- Computador com programa de tratamento de dados (Icalis System data)

Métodos e resultados

Preparação das soluções

Solução tampão de fosfato de pH 7,2

Solução tampão de fosfato de pH 7, 2, preparada misturando 50 ml de solução de fosfato monopotássico 0,2 M com 34,7 ml de solução de hidróxido de sódio 0,2 M e completando 200 ml com água destilada.

Estudo da linearidade de resposta do detector

A linearidade de um procedimento analítico representa a capacidade do método, dentro de uma determinada amplitude, obter uma correlação linear entre os resultados e a concentração do analito nas amostras. Desta definição, entende-se linearidade como uma relação linear entre os resultados obtidos e os valores teóricos, fazendo assim parte do estudo da exactidão, ou alternativamente ser o estudo da curva de calibração (ICH). Regra geral utilizam-se modelos lineares para verificar o ajuste entre os resultados obtidos e os valores teóricos (método dos resíduos quadrados mínimos). A linearidade de resposta do detector deve ser verificada utilizando no mínimo 5 padrões em diferentes concentrações devendo ser o coeficiente de regressão linear $R \geq 0,999$ (Hartmann, 1998).

Para analisar a linearidade de resposta do detector prepararam-se 7 soluções de ibuprofeno padrão em diferentes concentrações: 3,5; 13,8; 27,9; 40,3; 52,7; 66,2; 78,1 mg/100ml. Na preparação das soluções padrões, pesou-se o ibuprofeno padrão, colocou-se em balão volumétrico de 100 ml e completou-se o volume com solução tampão de fosfato de pH 7,2. Cada solução padrão foi feita de um modo independente e analisada em triplicado, calculando-se a média das respectivas leituras de absorvências.

Representou-se graficamente o valor da absorvência lida ($\lambda = 265 \text{ nm}$) em função da concentração de ibuprofeno presente na solução padrão, correspondendo à curva de calibração. As determinações realizaram-se em triplicado.

Este requisito ficou validado através da curva de calibração, onde a interpolação de qualquer valor de absorvência da amostra se situou dentro da gama de concentrações analisadas (Figura 1 - A).

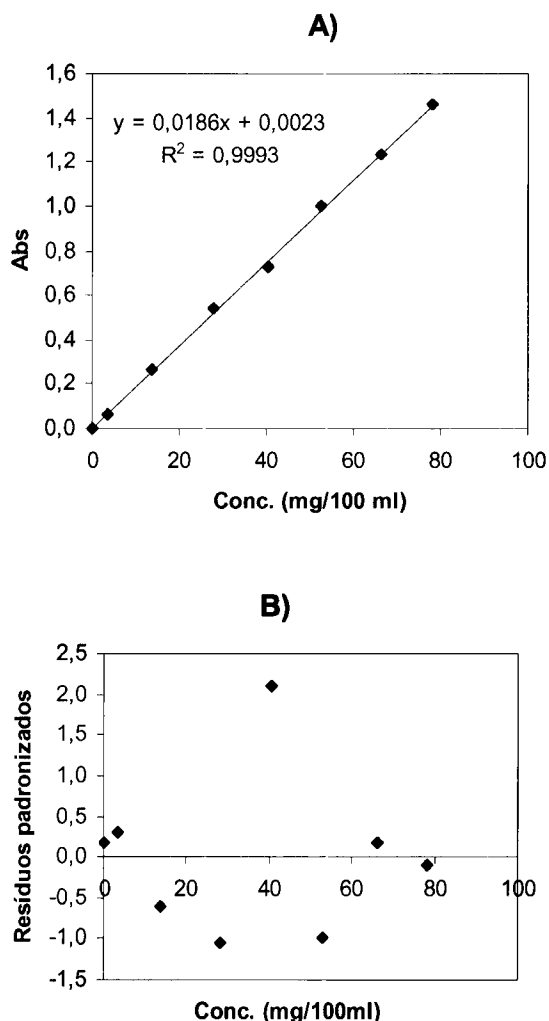


Figura 1 - Estudo da linearidade do método espectrofotométrico (A) Gráfico resposta do detector (Abs.) versus concentração (mg/100ml) e (B) Gráfico resíduos padronizados versus concentração (mg/100ml).

Para avaliar a linearidade da resposta, calculou-se o coeficiente de regressão linear (R), o coeficiente de determinação (R^2), os valores da ordenada na origem, o declive da recta de regressão e a soma dos quadrados dos resíduos (SQR). Contudo, para detectar mais facilmente desvios do modelo assumido, neste caso linear, deve ainda construir-se um gráfico dos resíduos padronizados (Figura 1 - B).

Através da equação da recta obtida pode determinar-se a sua inclinação em 0,0186 e a ordenada na origem em 0,0023. O coeficiente de regressão linear obtido foi de 0,9993 e a soma dos quadrados dos desvios foi de 0,0014. Esta linearização demonstrou a existência de um bom ajuste entre o modelo teórico e os dados obtidos, reflexo dos valores elevados de R (0,9997) e R^2 (0,9993) e pela distribuição aleatória dos resíduos padronizados (Figura 1 - B).

Quantificação da concentração de ibuprofeno

Para a quantificação da concentração de ibuprofeno, tanto no ensaio para a determinação da solubilidade como no ensaio de dissolução, as soluções filtradas foram analisadas no espectrofotómetro no $\lambda = 265 \text{ nm}$. A conversão do valor de absorvência em quantidade de ibuprofeno dissolvido foi feita através da recta de regressão linear obtida na curva de calibração.

Estudo da precisão

A precisão de um procedimento analítico representa o grau de concordância obtido entre uma série de determinações realizadas numa amostra homogénea de produto e sob as mesmas condições analíticas. Este parâmetro demonstra a capacidade do método analítico reproduzir o mesmo resultado, sempre que o procedimento é executado. A precisão expressa-se geralmente como o coeficiente de variação de uma série de determinações. O conceito de precisão engloba a avaliação de três níveis, diferenciáveis em termos de intervalo de tempo da análise: repetibilidade, precisão intermédia, reprodutibilidade.

Para o método de doseamento de ibuprofeno avaliou-se unicamente a repetibilidade do método, tendo-se efectuado 10 determinações sobre uma solução padrão de ibuprofeno numa concentração correspondente a 66,2mg/100ml (corresponde a uma solução padrão de 100%).

Na Tabela II estão representados os resultados correspondentes ao estudo da precisão em termos de repetibilidade.

Os resultados obtidos para a avaliação do parâmetro da repetibilidade apresentaram um desvio padrão de 0,004 e um coeficiente de variação de 0,35%.

Tabela II - Avaliação da repetibilidade do método de doseamento espectrofotométrico do ibuprofeno.

Leitura	Valor de Abs.lido
1	1,2199
2	1,2290
3	1,2288
4	1,2311
5	1,2312
6	1,2333
7	1,2332
8	1,2339
9	1,2344
10	1,2335

Média: 1,2308

Desvio padrão: 0,004

Coefficiente de variação: 0,35 %

Estudo da exactidão

A exactidão do método é o grau de concordância entre o valor determinado para o analito, numa amostra, e o valor aceite de referência. A exactidão consiste em avaliar a proximidade entre um resultado encontrado no decorrer da análise e um resultado aceite como valor convencional ou valor de referência.

Para determinar a exactidão do método em análise, prepararam-se 3 soluções independentes contendo ibuprofeno e cada um dos excipientes (HPMC K100M e etilcelulose) em análise numa concentração de 50/50 (m/m). Estas soluções correspondem à máxima concentração de polímero utilizado nas várias formulações desenvolvidas. Na preparação das soluções, pesaram-se os compostos (ibuprofeno padrão e os polímeros), transferiu-se para balão volumétrico de 100 ml e completou-se o volume com solução tampão de fosfato de pH 7,2. Posteriormente, cada solução foi analisada em triplicado, calculando-se a média das respectivas leituras de absorvências. A exactidão pode ser apresentada como a percentagem de recuperação do analito na amostra (Tabela III).

Tabela III - Avaliação da exactidão do método de doseamento espectrofotométrico do ibuprofeno.

Amostra 50/50 (m/m)	Concentração teórica (mg/ml)	Abs. lida	Concentração lida (mg/ml)*	Recuperação do ibuprofeno (%)	Média (%)	dp
IBF/HPMC K100M	50,7	0,8873	51,54	101,7	100,9	0,66
	50,3	0,8709	50,58	100,6		
	50,1	0,8667	50,34	100,5		
IBF/EC	49,5	0,8747	50,80	102,6	101,4	1,07
	50,5	0,8774	50,96	100,9		
	50,8	0,8805	51,14	100,7		

* - Obtido da curva de calibração

Estudo da amplitude

A amplitude pode ser definida como o intervalo entre a maior e a menor concentração do analito presente na amostra, para a qual, já se demonstrou que o procedimento analítico apresenta um nível adequado de exactidão, precisão e linearidade. Para avaliar este requisito, no que se refere aos ensaios de doseamento/dissolução, propõe-se a utilização de uma gama de $\pm 20\%$ da concentração esperada. Neste tipo de ensaios, onde a quantidade de fármaco libertado pode situar-se numa gama de 0 a 100%, a amplitude a validar deve situar-se num intervalo de concentrações de 0% até 120% da concentração máxima prevista.

Estudo da especificidade

O termo específico refere-se geralmente a um método que origina uma resposta para um só analito. A especificidade pode ser definida como a capacidade de um método avaliar, de um modo inequívoco, o analito em análise na presença de outras substâncias, nomeadamente impurezas, produtos de degradação, excipientes, etc.

Para analisar a especificidade do método de doseamento em validação, estudou-se a influência dos excipientes utilizados nas várias formulações desenvolvidas. Para tal, traçou-se um espectro na zona do UV do ibuprofeno, de cada um dos excipientes (HPMC K100M e etilcelulose) e da mistura do ibuprofeno com cada um dos excipientes (ibuprofeno + HPMC e ibuprofeno + etilcelulose) em solução tampão de fosfato de pH 7,2.

A especificidade é demonstrada graficamente pela sobreposição dos espectros de absorção UV representativos de uma solução de ibuprofeno, de uma solução de cada um dos excipientes utilizados no desenvolvimento das formulações (HPMC K100M ou etilcelulose) e de uma solução correspondente à mistura de ibuprofeno com cada um dos excipientes referidos anteriormente.

A Figura 2 representa os espectros de absorção na zona do UV para soluções filtradas de ibuprofeno, de HPMC K100M e de uma mistura de ibuprofeno com HPMC K100M, presentes na mesma concentração (22,0 mg/100ml). Como se pode observar, a especificidade do método analítico ficou comprovada uma vez que, o espectro de uma solução correspondente à mistura

de ibuprofeno e HPMC K100M e do espectro de uma solução de ibuprofeno serem perfeitamente sobreponíveis no comprimento de onda seleccionado para a análise (265 nm).

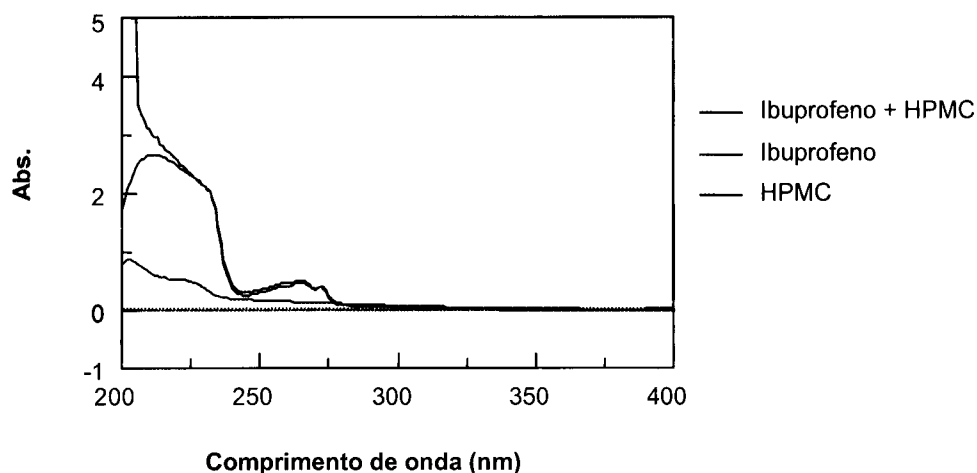


Figura 2 - Espectro de absorção do ibuprofeno, da HPMC K100M e da mistura ibuprofeno e HPMC em solução tampão de fosfato de pH 7,2, presentes na mesma concentração.

A Figura 3 representa os espectros na zona do UV para as soluções filtradas de ibuprofeno, de etilcelulose e de uma mistura de ibuprofeno com etilcelulose, presentes na mesma concentração (22,0mg/100ml). Como se pode observar, o espectro de uma solução correspondente à mistura de ibuprofeno e etilcelulose e o espectro de uma solução de ibuprofeno são perfeitamente sobreponíveis no comprimento de onda seleccionado para a análise (265 nm). Pelo facto de a etilcelulose ser uma matéria-prima insolúvel, esta fica retida no filtro do aparelho de dissolução, pelo que não contribui para a absorção.

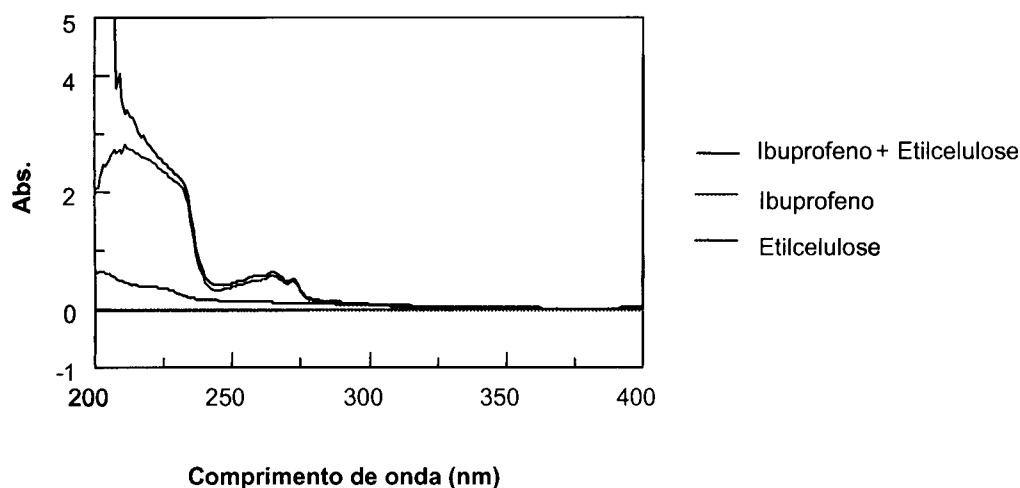


Figura 3 - Espectro de absorção do ibuprofeno, da etilcelulose e de uma mistura de ibuprofeno e etilcelulose em solução tampão de fosfato de pH 7,2, presentes na mesma concentração.

Conclusão

A espectrofotometria na zona do UV/Vis revelou-se um método analítico bastante simples e eficaz relativamente ao doseamento do ibuprofeno em solução tampão de fosfato de pH 7,2. No que se refere aos requisitos necessários para validar um ensaio de doseamento, os estudos efectuados no $\lambda = 265\text{nm}$, demonstraram existir uma boa exactidão, precisão, especificidade e linearidade na gama de concentrações utilizada. Por esta razão, o método analítico desenvolvido pode ser utilizado para dosear o ibuprofeno nas diversas etapas de desenvolvimento de novas preparações farmacêuticas.

Referências bibliográficas:

ICH, 3AQ14a Validation of analytical procedures: definitions and terminology. 119 - 125. Acesso disponível em: <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3aq14aen.pdf> (26/08/2005).

Hartmann, C., Smeyers-Verbeke, J., Massart, D.L., McDowall, R.D. (1998) Validation of bioanalytical chromatographic methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **17**, 193 - 218.

