

Pedro Miguel Barata de Silva Coelho

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE
LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE RANITIDINA**

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

2007

*Pedras no meu caminho, guardo todas,
um dia vou fazer um castelo.*

Fernando Pessoa

À memória de Maria Amália

Leite Bastos Barata

NOTA PRÉVIA

Ao terminar uma importante etapa da minha vida é impossível esquecer todos aqueles que me ajudaram ao longo deste período.

É inútil listá-los pois eles sabem o quão grato lhes estou e porque, pessoalmente, terei a oportunidade de tal lhes dizer.

Realço apenas aqueles que estiveram comigo desde o princípio, os meus Pais e a minha Mulher, fantásticos e incansáveis desde o primeiro ao último instante. Sem eles tudo teria sido impossível.

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO I	1
1.1 Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada	3
1.1.1 Definição	4
1.1.2 Vantagens do uso de formas farmacêuticas de liberação modificada	5
1.1.3 Mecanismos implicados na liberação controlada de fármacos	5
1.1.3.1 Difusão	6
1.1.3.2 Degradação/Erosão	8
1.1.3.3 Activação	10
1.1.4 Sistemas farmacêuticos de liberação modificada	11
1.1.4.1 Sistemas de liberação contínua de substância activa	11
1.1.4.1.1 Matrizes hidrófilas	11
1.1.4.1.2 Matrizes lipídicas	16
1.1.4.2 Sistemas com membrana microporosa	18
1.1.4.3 Resinas trocadoras de iões	18
1.1.4.4 Formulações pH-independentes	19
1.1.4.5 Sistemas Osmóticos	20
1.1.4.6 Sistemas de liberação retardada	21
1.1.4.6.1 Sistemas entéricos	22
1.1.4.6.2 Sistemas biodegradáveis	23
1.2 Sistemas Farmacêuticos Gastrorretentivos	24
1.2.1 Considerações fisiológicas	25
1.2.2 Sistemas de alta densidade	26
1.2.3 Sistemas flutuantes	27
1.2.4 Sistemas Expansíveis	30
1.2.5 Sistemas Bioadesivos	33
1.2.6 Sistemas Magnéticos	34
1.2.7 Conclusão	35

1.3 O uso de Polímeros do Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada	36
1.3.1 Propriedades dos polímeros que permitem modular a liberação das substâncias activas	37
1.3.1.1 Difusibilidade	37
1.3.1.2 Solubilidade	38
1.3.1.3 Considerações estruturais	38
1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulose	42
1.3.3 Óxidos de Polietileno	46
1.3.4 Carbómeros	48
1.4 Avaliação do Comportamento <i>in vivo</i> de sistemas farmacêuticos	52
1.4.1 Endoscopia	52
1.4.2 Radiotelemetria de pH	52
1.4.3 Raios-X	53
1.4.4 Ecografia	54
1.4.5 Cintigrafia	54
1.5 Ranitidina	58
1.5.1 Farmacologia	58
1.5.2 Química	59
1.5.3 Farmacocinética	60
1.5.3.1 Absorção	60
1.5.3.2 Permeabilidade	60
1.5.3.3 Distribuição	61
1.5.3.4 Metabolismo e Excreção	61
1.5.4 Classificação Biofarmacêutica	61

CAPÍTULO II	63
2.1 Liberação de Ranitidina a Partir de Sistemas Matriciais Hidrófilos	65
2.2 Materiais e Métodos	65
2.2.1.1 Matérias Primas	65
2.2.1.2 Preparação das Soluções	66
2.2.2 Aparelhagem	66
2.2.3 Métodos	67
2.2.3.1 Caracterização Mecânica dos Excipientes	67
2.2.3.1.1 Volume Aparente	67
2.2.3.1.2 Ângulo de Repouso	68
2.2.3.1.3 Determinação da Humidade	68
2.2.3.1.4 Absorção de água	69
2.2.3.1.5 Erosão	69
2.2.3.2 Preparação dos comprimidos	70
2.2.3.3 Verificação dos comprimidos	70
2.2.3.3.1 Uniformidade da massa	70
2.2.3.3.2 Resistência à ruptura	70
2.2.3.3.3 Friabilidade	71
2.2.3.4 Ensaio de dissolução/libertação	71
2.2.3.5 Modelos matemáticos de libertação	73
2.3 Resultados e Discussão	75
2.3.1 Liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC	75
2.3.1.1 Caracterização mecânica dos excipientes utilizados	75
2.3.1.2 Preparação dos comprimidos matriciais de HPMC	77
2.3.1.3 Verificação dos comprimidos matriciais de HPMC preparados	77
2.3.1.4 Ensaio de libertação/dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC	79
2.3.1.4.1 Influência da concentração	80
2.3.1.4.2 Influência do tipo de polímero	83
2.3.1.4.3 Influência do tamanho de partícula do polímero	86
2.3.1.4.4 Influência do tamanho de partícula do fármaco	87
2.3.1.4.5 Influência da força de compressão	88

2.3.1.4.6	Influência da relação espessura/diâmetro	90
2.3.1.4.7	Influência do pH do meio de dissolução	91
2.3.2	Libertação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Óxido de Polietileno	93
2.3.2.1	Caracterização mecânica dos excipientes utilizados	93
2.3.2.2	Preparação dos comprimidos matriciais de Polyox	95
2.3.2.3	Verificação dos comprimidos matriciais de Polyox preparados	96
2.3.2.4	Ensaio de liberação/dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Polyox	98
2.3.2.4.1	Influência da concentração	98
2.3.2.4.2	Influência do tipo de polímero	102
2.3.2.4.3	Influência do pH do meio de dissolução	105
2.3.3	Libertação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Carbómeros	107
2.3.3.1	Caracterização mecânica dos excipientes utilizados	107
2.3.3.2	Preparação dos comprimidos matriciais de Carbómeros	109
2.3.3.3	Verificação dos comprimidos matriciais de Carbómeros preparados	109
2.3.3.4	Ensaio de liberação/dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Carbómeros	111
2.3.3.4.1	Influência da concentração	112
2.3.3.4.2	Influência do tipo de polímero	114
2.3.3.4.3	Influência do pH do meio de dissolução	117
2.4	Conclusões	119
CAPÍTULO III		121
3. O Sistema Dome Matrix®		123
3.1 Caracterização <i>in vitro</i> do Sistema <i>Dome Matrix</i>®		126
3.1.1	Materiais e métodos	126
3.1.1.1	Matérias primas	126
3.1.1.2	Aparelhagem	126

3.1.1.3 Métodos	126
3.1.1.3.1 Preparação dos comprimidos	126
3.1.1.3.2 Verificação dos comprimidos	127
3.1.1.3.2.1 Uniformidade de massa	127
3.1.1.3.2.2 Resistência à ruptura	127
3.1.1.3.2.3 Friabilidade	127
3.1.1.3.3 Ensaio de dissolução/libertação	127
3.1.1.3.4 Modelos matemáticos de libertação	128
3.1.1.3.5 Flutuação	128
3.1.2 Resultados e Discussão	128
3.1.2.1 Libertação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC	128
3.1.2.1.1 Preparação dos comprimidos matriciais de HPMC	128
3.1.2.1.2 Verificação dos comprimidos matriciais de HPMC	129
3.1.2.1.3 Ensaio de libertação/dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC	130
3.1.2.1.4 Ensaio de flutuabilidade	132
3.1.3 Conclusões	133
3.2 Caracterização <i>in vivo</i> do Sistema Dome Matrix	134
3.2.1 Avaliação do comportamento de gastrorretenção e da biodisponibilidade relativa do Sistema Dome Matrix	134
3.2.1.1 Matérias primas	134
3.2.1.2 Aparelhagem	134
3.2.1.3 Métodos	135
3.2.1.3.1 Preparação dos comprimidos	135
3.2.1.3.2 Verificação dos comprimidos	135
3.2.1.3.3 Uniformidade de massa	135
3.2.1.3.4 Resistência à ruptura	135
3.2.1.3.5 Friabilidade	135
3.2.1.3.6 Ensaio de dissolução/libertação	136
3.2.1.3.7 Modelos matemáticos de libertação	136
3.2.1.3.8 Flutuação <i>in vitro</i>	136
3.2.1.3.9 Estudos Endoscópicos	136

3.2.1.3.10 Avaliação da Biodisponibilidade Relativa	136
3.2.1.3.11 Estudos Radiográficos	137
3.2.1.4 Resultados e Discussão	137
3.2.1.4.1 Preparação dos comprimidos	137
3.2.1.4.2 Verificação dos comprimidos	138
3.2.1.4.3 Ensaio de libertação /dissolução da Ranitidina	138
3.2.1.4.4 Flutuação <i>in vitro</i>	139
3.2.1.4.5 Estudos Endoscópicos (Flutuação <i>in vivo</i>)	140
3.2.1.4.6 Estudos Radiográficos	141
3.2.1.4.7 Estudos de Biodisponibilidade Relativa	147
3.2.1.5 Conclusão	148
3.2.2 Avaliação do comportamento de gastrorretenção do Sistema Dome Matrix em humanos por Cintigrafia	149
3.2.2.1 Matérias primas	149
3.2.2.2 Aparelhagem	149
3.2.2.3 Métodos	150
3.2.2.3.1 Preparação dos comprimidos	150
3.2.2.3.2 Verificação dos comprimidos	150
3.2.2.3.3 Uniformidade de massa	150
3.2.2.3.4 Resistência à ruptura	150
3.2.2.3.5 Friabilidade	150
3.2.2.3.6 Flutuação <i>in vitro</i>	150
3.2.2.3.7 Marcação dos comprimidos	150
3.2.2.3.8 Ensaio clínico – Estudo de gastrorretenção em humanos	151
3.2.2.4 Resultados e Discussão	152
3.2.2.4.1 Preparação dos comprimidos	152
3.2.2.4.2 Verificação dos comprimidos	153
3.2.2.4.3 Flutuação <i>in vitro</i>	153
3.2.2.4.4 Marcação dos comprimidos	154
3.2.2.4.5 Estudo de gastrorretenção em humanos	154
3.3 Conclusões	163

CAPÍTULO IV	165
4. Sistema de Liberação Imediata e Liberação Controlada	167
4.1 Avaliação do comportamento do Sistema Dome Matrix de Liberação Imediata e Liberação Controlada	167
4.1.1 Materiais e métodos	167
4.1.2 Aparelhagem	168
4.1.3 Métodos	168
4.1.3.1 Avaliação da compatibilidade dos excipientes	168
4.1.3.2 Preparação dos comprimidos	168
4.1.3.3 Verificação dos comprimidos	169
4.1.3.4 Uniformidade de massa	169
4.1.3.5 Resistência à ruptura	169
4.1.3.6 Friabilidade	169
4.1.3.7 Ensaio de dissolução/libertação	169
4.1.3.8 Modelos matemáticos de liberação	169
4.1.3.9 Flutuação <i>in vitro</i>	169
4.1.3.10 Avaliação da biodisponibilidade relativa	170
4.1.3.11 Estudos radiográficos	170
4.2 Resultados e Discussão	170
4.2.1 Estudo de compatibilidade dos excipientes	170
4.2.2 Preparação dos comprimidos	172
4.2.3 Verificação dos comprimidos	173
4.2.4 Ensaio de dissolução/libertação	174
4.2.5 Flutuação <i>in vitro</i>	176
4.2.6 Estudos radiográficos	176
4.2.7 Estudos de biodisponibilidade relativa	177
4.3 Conclusão	179

CAPÍTULO V	181
5. Conclusão geral	183
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	185
ANEXOS	193

ÍNDICE DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1 – Classificação dos tipos de difusão existentes	I. 7
Tabela 2 – Classificação dos sistemas erodíveis	I. 9
Tabela 3 – Factores que afectam a difusibilidade de um fármaco num meio polimérico	I. 38
Tabela 4 – Principais propriedades das HPMC mais frequentemente utilizadas	I. 44
Tabela 5 – Principais aplicações farmacêuticas da HPMC e polímeros recomendados	I. 45
Tabela 6 – Propriedades do Polyox com aplicações farmacêuticas	I. 46
Tabela 7 – Principais aplicações farmacêuticas do Óxido de Polietileno e Polímeros recomendados	I. 47
Tabela 8 – Usos e concentrações de carbómeros mais frequentes	I. 49
Tabela 9 – Carbómeros mais frequentemente utilizados	I. 51

CAPÍTULO II

Tabela 10 – Escala de Escoamento de Carr	II. 68
Tabela 11 – Dependência do expoente n na geometria e no mecanismo de transporte	II. 74
Tabela 12 – Características mecânicas das HPMC estudadas	II. 75
Tabela 13 – Fórmulas, em mg, dos comprimidos matriciais de HPMC preparados	II. 77
Tabela 14 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de HPMC preparados	II. 78
Tabela 15 – Uniformidade de massa das formulações de HPMC desenvolvidas	II. 79
Tabela 16 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 80
Tabela 17 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 81
Tabela 18 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 81
Tabela 19 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 82
Tabela 20 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 83
Tabela 21 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 84
Tabela 22 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 85
Tabela 23 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 85
Tabela 24 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 87

Tabela 25 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 88
Tabela 26 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 89
Tabela 27 – Dimensões e áreas dos comprimidos produzidos	II. 90
Tabela 28 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 91
Tabela 29 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 92
Tabela 30 – Características mecânicas dos Polyox estudados	II. 93
Tabela 31 – Fórmulas, em mg, dos comprimidos matriciais de Polyox preparados	II. 95
Tabela 32 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de Polyox estudados	II. 96
Tabela 33 – Uniformidade de massa das formulações de Polyox desenvolvidas	II. 97
Tabela 34 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 98
Tabela 35 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 99
Tabela 36 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 100
Tabela 37 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 100
Tabela 38 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 101
Tabela 39 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 102
Tabela 40 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 103
Tabela 41 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 104
Tabela 42 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 104
Tabela 43 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 106
Tabela 44 – Características mecânicas dos Carbómeros estudados	II. 107
Tabela 45 – Fórmulas, em mg, dos comprimidos matriciais de Carbómeros preparados	II. 109
Tabela 46 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de Carbómeros estudados	II. 110
Tabela 47 – Uniformidade de massa das formulações de Carbómeros desenvolvidas	II. 111
Tabela 48 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 112
Tabela 49 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 113
Tabela 50 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 114
Tabela 51 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 115
Tabela 52 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 115
Tabela 53 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 116
Tabela 54 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 117
Tabela 55 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	II. 118

CAPÍTULO III

Tabela 56 – Fórmulas, em mg, dos comprimidos matriciais de HPMC preparados	III. 128
Tabela 57 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de HPMC estudados	III. 129
Tabela 58 – Uniformidade de massa das formulações de HPMC desenvolvidas	III. 130
Tabela 59 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	III. 131
Tabela 60 – Parâmetro f2 para comparação de perfis de liberação de diferentes sistemas	III. 132
Tabela 61 – Formulação estudada	III. 137
Tabela 62 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados	III. 138
Tabela 63 – Uniformidade de massa dos comprimidos estudados	III. 138
Tabela 64 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas	III. 139
Tabela 65 – Tempo de retenção gástrico dos sistemas estudados	III. 141
Tabela 66 – Parâmetros farmacocinéticos dos sistemas estudados	III. 148
Tabela 67 – Dados antropométricos dos voluntários estudados	III. 151
Tabela 68 – Formulação estudada – módulos Dome	III. 152
Tabela 69 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados	III. 153
Tabela 70 – Uniformidade de massa dos comprimidos desenvolvidos	III. 153
Tabela 71 – Tempos de esvaziamento gástrico na primeira etapa do estudo	III. 155
Tabela 72 – Tempos de esvaziamento gástrico na segunda etapa do estudo	III. 157

CAPÍTULO IV

Tabela 73 – Composição do módulo de liberação imediata	IV. 173
Tabela 74 – Composição dos módulos de liberação modificada	IV. 173
Tabela 75 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados	IV. 174
Tabela 76 – Uniformidade de massa dos sistemas desenvolvidos	IV. 174
Tabela 77 – Parâmetros de dissolução dos módulos preparados	IV. 175
Tabela 78 – Tempo de retenção gástrico dos sistemas estudados	IV. 176
Tabela 79 – Parâmetros farmacocinéticos do sistema estudado	IV. 178
Tabela 80 – AUC normalizadas dos sistemas estudados	IV. 178

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Fig. 1 – Concentrações plasmáticas resultantes da administração de múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional e de uma única dose de uma forma farmacêutica de liberação modificada	I. 3
Fig. 2 – Gráfico da espessura da camada gelificada vs tempo	I. 13
Fig. 3 – Frentes dos sistemas matriciais intumescíveis	I. 14
Fig. 4 – Corte transversal de um sistema osmótico simples	I. 21
Fig. 5 – Sistema de alta densidade	I. 26
Fig. 6 – Sistema flutuante	I. 27
Fig. 7 – Gravison®, sistema flutuante	I. 28
Fig. 8 – Sistema flutuante: microbalões	I. 29
Fig. 9 – Sistema Dome Matrix	I. 29
Fig. 10 – Sistemas Desdobráveis	I. 30
Fig. 11 – <i>Accordion pill</i> ®	I. 31
Fig. 12 – Esquema do mecanismo de gastrorretenção dos sistemas intumescíveis	I. 31
Fig. 13 – Sistema Superporoso no estado seco e hidratado	I. 32
Fig. 14 – Interação Mucina-Quitosano	I. 33
Fig. 15 – Esquema de ponte de enxofre entre tiómero e mucina gástrica	I. 34
Fig. 16 – Fórmula estrutural de monômero de Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	I. 42
Fig. 17 – Exemplo comentado de nomenclatura Dow para HPMC	I. 43
Fig. 18 – Monômero de Óxido de Etileno	I. 46
Fig. 19 – Monômero de Ácido Acrílico	I. 48
Fig. 20 – Imagem de Endoscopia revelando sistema gastrorretentivo no estômago de um voluntário	I. 52
Fig. 21 – Imagem de Raio-X de sistema farmacêutico	I. 53
Fig. 22 – Gama Câmara	I. 55
Fig. 23 – Exemplo de estudo de Gama-Cintigrafia	I. 56
Fig. 24 – Exemplo de estudo de farmacocintigrafia	I. 57
Fig. 25 – Ranitidina	I. 58
Fig. 26 – Fórmula estrutural da Ranitidina	I. 59

CAPÍTULO II

Fig. 27 – Absorção de água pelos diferentes tipos de HPMC estudados	II. 76
Fig. 28 – Erosão dos polímeros de HPMC estudados ao fim de 8 horas	II. 76
Fig. 29 – Influência da concentração do polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 100 M	II. 80
Fig. 30 – Influência da concentração do polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 15 M	II. 80
Fig. 31 – Influência da concentração do polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 4 M	II. 81
Fig. 32 – Influência da concentração do polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 4 M	II. 82
Fig. 33 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 10% de concentração	II. 83
Fig. 34 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 20% de concentração	II. 84
Fig. 35 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 30% de concentração	II. 84
Fig. 36 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 40% de concentração	II. 85
Fig. 37 – Influência do tamanho de partícula de polímero na liberação de ranitidina	II. 86
Fig. 38 – Influência do tamanho de partícula do fármaco na liberação de ranitidina	II. 88
Fig. 39 – Influência da força de compressão na liberação de ranitidina	II. 89
Fig. 40 – Influência da força de compressão na primeira hora de liberação de ranitidina	II. 90
Fig. 41 – Influência da relação diâmetro/espessura na liberação de ranitidina	II. 91
Fig. 42 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina	II. 92
Fig. 43 – Absorção de água pelos diferentes tipos de Polyox estudados	II. 94
Fig. 44 – Erosão dos polímeros de Polyox estudados ao fim de 8 horas	II. 94
Fig. 45 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox WSR 303	II. 98
Fig. 46 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox WSR 301	II. 99
Fig. 47 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N60 K	II. 99

Fig. 48 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N80	II. 100
Fig. 49 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N10	II. 101
Fig. 50 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 10% de concentração	II. 102
Fig. 51 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 20% de concentração	II. 103
Fig. 52 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 30% de concentração	II. 103
Fig. 53 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 40% de concentração	II. 104
Fig. 54 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina	II. 106
Fig. 55 – Absorção de água pelos diferentes tipos de Carbómeros estudados	II. 108
Fig. 56 – Erosão dos polímeros de Carbómeros estudados ao fim de 8 horas	II. 108
Fig. 57 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómero 71 G	II. 112
Fig. 58 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómero 971 G	II. 113
Fig. 59 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómero 974	II. 113
Fig. 60 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómeros a 10% de concentração	II. 114
Fig. 61 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómeros a 20% de concentração	II. 115
Fig. 62 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómeros a 30% de concentração	II. 116
Fig. 63 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Carbómeros a 40% de concentração	II. 117
Fig. 64 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina	II. 118

CAPÍTULO III

Fig. 65 – Cúpula da <i>Duomo de Firenze</i> – Itália	III. 123
Fig. 66 – Módulo do Sistema <i>Dome Matrix</i> ®	III. 123
Fig. 67 – Módulos macho e fêmea do Sistema <i>Dome Matrix</i> ®	III. 124
Fig. 68 – Empilhamento dos vários módulos para flexibilidade de dosagem	III. 124
Fig. 69 – Empilhamento de vários módulos contendo diferentes substâncias activas	III. 125
Fig. 70 – Empilhamento face côncava - face côncava (“void”)	III. 125
Fig. 71 – Empilhamento face côncava - face côncava – face convexa	III. 125
Fig. 72 – Influência da concentração do polímero na libertação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 100 M	III. 131
Fig. 73 – Sistemas <i>Dome Matrix Void</i> a flutuarem em copo de vidro	III. 133
Fig. 74 – Libertação de Ranitidina a partir de sistemas farmacêuticos de diferentes formas	III. 139
Fig. 75 – Sistema <i>Dome Matrix</i> a flutuar no suco gástrico	III. 140
Fig. 76 – Características adesivas do Sistema <i>Dome Matrix</i>	III. 140
Fig. 77 – <i>Dome Matrix</i> 0,5h	III. 142
Fig. 78 – <i>Dome Matrix</i> 1h	III. 142
Fig. 79 – <i>Dome Matrix</i> 2h	III. 143
Fig. 80 – <i>Dome Matrix</i> 3h	III. 143
Fig. 81 – <i>Dome Matrix</i> 4h	III. 144
Fig. 82 – <i>Dome Matrix</i> 6h (fora do estômago)	III. 144
Fig. 83 – Cilíndrico 0,5h	III. 145
Fig. 84 – Cilíndrico 1h	III. 145
Fig. 85 – Cilíndrico 2h (fora do estômago)	III. 146
Fig. 86 – Perfil plasmático dos sistemas farmacêuticos estudados	III. 147
Fig. 87 – Imagem de cintigrafia em que se observa a <i>Dome Matrix</i> a flutuar e o comprimido cilíndrico no fundo do estômago	III. 154
Fig. 88 – <i>Dome Matrix</i> é o último sistema a abandonar o estômago	III. 155
Fig. 89 – Perfil farmacocintigráfico <i>Dome</i> (Tempo permanência gástrica 240 min)	III. 158
Fig. 90 – Perfil farmacocintigráfico Cilíndrico (Tempo permanência gástrica 60 min)	III. 159
Fig. 91 – Perfil farmacocintigráfico <i>Dome</i> (Tempo permanência gástrica 180 min)	III. 160
Fig. 92 – Perfil farmacocintigráfico <i>Dome</i> (Tempo permanência gástrica 240 min)	III. 161
Fig. 93 – Perfil farmacocintigráfico <i>Dome</i> (Tempo permanência gástrica 255 min)	III. 162

CAPÍTULO IV

Fig. 94 – Termograma ranitidina e HPMC	IV. 171
Fig. 95 – Termograma ranitidina e restantes excipientes	IV. 171
Fig. 96 – Sistema combinado de liberação imediata e liberação combinada	IV. 172
Fig. 97 – Perfil de liberação dos módulos de liberação imediata e liberação sustentada	IV. 175
Fig. 98 – Perfil de liberação dos módulos combinados de liberação imediata e liberação sustentada	IV. 175
Fig. 99 – Sistema no estômago do cão (3 horas)	IV. 177
Fig. 100 – Perfil plasmático do sistema farmacêutico estudado	IV. 178

RESUMO

Os polímeros hidrófilos são frequentemente utilizados para modular a libertação de fármacos a partir de sistemas farmacêuticos. Os derivados da celulose, os carbómeros e os óxidos de polietileno estão dentro dos polímeros mais utilizados.

Pode-se obter o perfil de libertação de fármaco pretendido combinando adequadamente parâmetros como o tipo de polímero, a sua concentração, o seu tamanho de partícula, o tamanho de partícula do fármaco, a força de compressão utilizada bem como a relação diâmetro/espessura do sistema farmacêutico. De acordo com as características do polímero o pH do meio poderá influenciar ou não a libertação do fármaco.

O sistema Dome Matrix é um sistema inovador, constituído por diferentes módulos que podem ser montados de forma diferente de acordo com os objectivos pretendidos.

Quando no montados na configuração “void” o sistema apresenta excelentes características de fluutuabilidade que podem ser utilizadas para aumentar o seu tempo de retenção gástrica. Este facto foi comprovado recorrendo a estudos radiográficos e cintigráficos. Esse aumento de tempo de retenção gástrica tem influência directa no aumento da biodisponibilidade da ranitidina quando veiculada num sistema Dome Matrix, por comparação com ranitidina veiculada em sistemas convencionais de igual composição. A adição de um módulo extra de libertação imediata não afecta a fluutuabilidade nem o tempo de retenção gástrica, embora permita aumentar ainda mais a biodisponibilidade relativa da ranitidina veiculada.

ABSTRACT

Hydrophilic polymers are frequently used to modulate drug release from tablets. Cellulose derivatives, carbomers and polyethylene oxides are among the most used polymers. One can obtain the desired release profile by combining factors as: used polymer, polymer concentration and particle size, drug particle size, compression force and release area of the tablet. According to the used polymer pH of dissolution medium may or may not affect drug release.

The Dome Matrix system is an innovative system, composed by different modules that can be assembled according to the desired effect.

When assembled in the void configuration the systems presents excellent floatability and can be used for purposes of gastric retention.

This fact was proved by radiographic and scintigraphy studies. This increase in gastric residence time has as a direct consequence the increase of ranitidine bioavailability, when compared to conventional systems of the same composition.

The addition of an extra, immediate release module, does not affect floatability or gastric residence time, but provides even higher bioavailability of ranitidine.

RESUMÉE

Des polymères hydrophiles sont fréquemment employés pour moduler la libération de drogue des comprimés. Les dérivés de cellulose, les carbomères et les oxydes de polyéthylène sont parmi les polymères les plus utilisés. On peut obtenir le profil désiré de libération en combinant des facteurs comme : polymère utilisé, concentration en polymère et dimension particulaire, dimension particulaire de drogue, force de compression et secteur de libération du comprimé. Selon le polymère utilisé pH du milieu de dissolution peut ou ne peut pas affecter la libération de drogue.

Le système de Dome Matrix est un système innovateur, composé par les différents modules qui peuvent être assemblés selon l'effet désiré. Une fois réunie dans la configuration vide les systèmes présente l'excellente fluctuation et peut être employés aux fins de la conservation gastrique. Ce fait a été prouvé par des études radiographiques et de scintigraphie. Cette augmentation de temps de séjour gastrique a comme conséquence directe l'augmentation de la disponibilité biologique de ranitidine, une fois comparée aux systèmes conventionnels de même composition. L'addition d'un module supplémentaire de libération immédiate, n'affecte pas le fluctuation ou le temps de séjour gastrique, mais fournit encore une disponibilité biologique plus élevée de ranitidine.

ORGANIZAÇÃO GERAL DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação está dividida em cinco capítulos subdivididos em vários subcapítulos.

No primeiro capítulo apresenta-se uma revisão dos principais conceitos teóricos relacionados com a libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais hidrófilos, o estado da arte dos sistemas de gastrorretentivos bem como as principais técnicas utilizadas para avaliar o comportamento *in vivo* de sistemas farmacêuticos. Adicionalmente apresentam-se as características dos polímeros e do fármaco estudado nesta dissertação.

No segundo capítulo estuda-se a modulação da libertação de ranitidina a partir de sistemas matriciais de celulose, óxidos de polietileno e de carbómeros. A influência do tipo de polímero e de outros factores que influenciam a libertação do fármaco são aqui descritas.

No terceiro capítulo é apresentado o sistema Dome Matrix, sendo estudado o seu comportamento *in vitro* e *in vivo*, sendo fundamentalmente avaliadas as suas potencialidades como sistema gastrorretentivo.

No quarto capítulo é apresentado um sistema combinado de libertação imediata e libertação controlada sendo estudado *in vitro* e *in vivo*, com vista a avaliar o impacto da adição de um módulo extra ao sistema Dome Matrix.

O quinto e último capítulo apresenta uma conclusão geral, síntese das apresentadas ao longo da dissertação e constitui uma reflexão sobre os resultados obtidos durante este trabalho.

ABREVIATURAS

Ângulo R. – Ângulo de repouso
ASC – Área sob a curva
CED – Densidade de energia coesiva
 C_{\max} – Concentração máxima
CMM- Complexo motor migratório
CR – Libertação Controlada
 D_m – Dose Manutenção
DP – Desvio Padrão
DPR – Desvio Padrão Relativo
ED – Eficácia de dissolução
ED₄₈₀ – Eficácia de dissolução aos 480 minutos
f2 – Factor de semelhança
FDA – “Food and Drug Administration”
FP – Farmacopeia Portuguesa
GI – Gastrintestinal
GITS – “Gastro Intestinal Therapeutic System”
GMP – “Good Manufacturing Practice” – Boas Práticas de Fabrico
GRT - Tempo de retenção gástrica
H – Humidade
HPLC – “High Performance Liquid Chromatography” – Cromatografia Líquida
HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose
IC – Índice de Compressibilidade
ICH – “International Conference on Harmonisation”
 IC_r – Índice de Carr
IR – Libertação Imediata
JP – Farmacopeia Japonesa
 K_e – velocidade específica de eliminação
LD – Limite de detecção
LQ – Limite de quantificação
LV – “Low Viscosity” – Baixa viscosidade
n – expoente de libertação do fármaco
NF - “National Formulary”

OROS – “Oral Released Osmotic System”

PeO – Óxido de Polietileno

Ph.Eur – Farmacopeia Europeia

QT₄₈₀ – Quantidade de fármaco libertada após 480 minutos

R – Coeficiente de correlação

RH – Razão de Hausner

ROI – “Region of Interest” - Região de interesse

RX – Raios X

T₅₀ – Tempo necessário para libertar 50% do fármaco

TC_{Max} – Tempo a que se atinge a concentração máxima

USP – “United States Pharmacopoeia” – Farmacopeia Americana

UV- Ultravioleta

Vis – Visível

WHO – “World Health Organization” - Organização Mundial de Saúde

CAPÍTULO I

1.1 Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada

Muitas das substâncias activas prescritas actualmente têm uma acção terapêutica de curta duração, o que implica frequentemente a toma repetida da dose pelo paciente, ao longo de intervalos de tempo mais ou menos longos. Este facto é causa de grandes variações da concentração plasmática do fármaco, situação que pode originar períodos em que ocorre uma concentração plasmática subterapêutica e outros em que os limiares de toxicidade do fármaco são ultrapassados. Tendo em conta estes factos, podemos afirmar que apenas durante um curto período de tempo é obtida a concentração pretendida de fármaco.

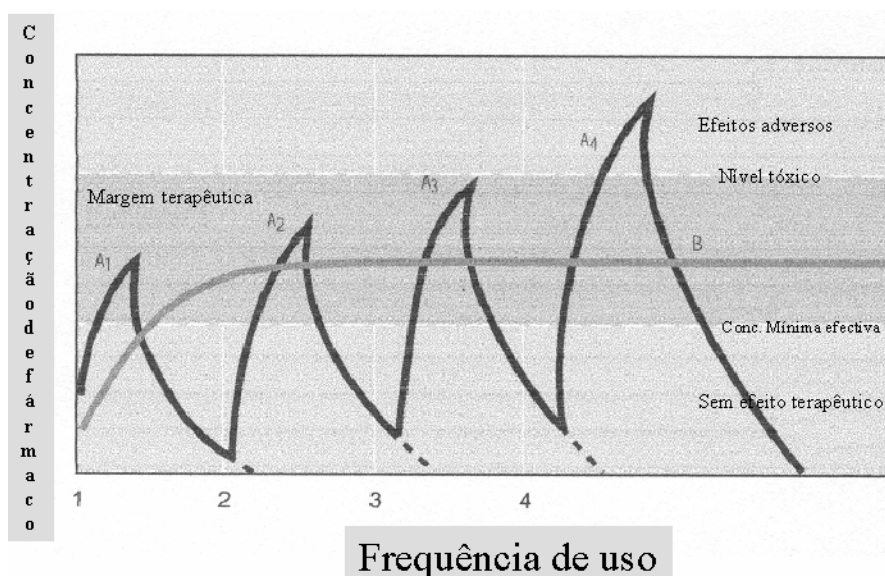


Figura 1- Concentrações plasmáticas resultantes da administração de múltiplas doses de uma forma farmacêutica convencional (negro) e de uma única dose de uma forma farmacêutica de liberação modificada (cinza).

Para obstar a esta situação, o formulador pode optar por modular a liberação do fármaco a partir do sistema farmacêutico e mesmo a sua absorção pelo organismo, por forma a que as concentrações plasmáticas se mantenham nos limites terapêuticos durante o espaço de tempo pretendido.

1.1.1 Definição

Para obter o efeito descrito anteriormente, várias estratégias podem ser utilizadas pelo formulador, sendo a modulação galénica uma das principais. A estes sistemas farmacêuticos chama-se, de uma forma geral, formas farmacêuticas de liberação modificada, que, de acordo com as características da liberação do fármaco pelo sistema farmacêutico, podem ser classificadas em: formas farmacêuticas de liberação prolongada, de liberação retardada e de liberação sequencial.

De acordo com a Farmacopeia Portuguesa, forma farmacêutica de liberação modificada é a preparação em que a liberação da, ou das substâncias activas foi objecto, quanto à velocidade e/ou ao local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico e/ou de um método de fabrico especial, sendo portanto diferente da que se verifica com uma forma convencional administrada pela mesma via.

As formas farmacêuticas de liberação prolongada são um tipo especial de forma farmacêutica de liberação modificada, em que a velocidade de liberação da (ou das) substância(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de liberação convencional administrada pela mesma via. A liberação prolongada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.

As formas farmacêuticas de liberação retardada são um tipo especial de forma farmacêutica de liberação modificada que se caracteriza por uma liberação retardada da (ou das) substância(s) activa(s). A liberação retardada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. Estas formas farmacêuticas incluem as preparações gastrorresistentes, tal como são incluídas nas monografias gerais de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral da Farmacopeia Portuguesa.

Já as formas farmacêuticas de liberação sequencial são um tipo de forma farmacêutica de liberação modificada que se caracteriza por uma liberação sequencial da (ou das) substância(s) activa(s). A liberação sequencial resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial (Prista *et al*, 2003 ; Vila Jato, 2000).

1.1.2 Vantagens do uso de formas farmacêuticas de liberação modificada

São várias as vantagens do uso destas formas farmacêuticas:

- Melhora-se a adesão do doente à terapêutica, em particular devido à simplificação da posologia, por diminuição do número de tomas por dia.
- É possível usar uma menor quantidade de fármaco, situação que permite reduzir os efeitos secundários, ao evitar as ultrapassagens do limiar de toxicidade do fármaco que por vezes ocorrem com a administração repetida de formas convencionais, e também ao diminuir a acumulação de fármaco durante o tratamento.
- Consegue-se um controlo mais rápido das situações de doença, pois melhora-se a eficiência do tratamento, visto conseguir-se um melhor controlo das flutuações dos níveis plasmáticos do fármaco.
- Há também, para a indústria farmacêutica e para o doente, vantagens económicas no uso destas formas farmacêuticas. Embora o custo unitário inicial destes sistemas seja superior ao das formas convencionais, o custo médio do tratamento costuma ser inferior quando se usam as formas farmacêuticas de liberação convencional (Prista *et al*, 2003 ; Vila Jato, 2000).

1.1.3 Mecanismos Implicados na Liberação Controlada de Fármacos

Para se poder formular um sistema farmacêutico de liberação controlada, é necessário ter um profundo conhecimento dos diferentes mecanismos implicados na liberação de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica.

A liberação de um fármaco a partir de sistemas farmacêuticos sólidos, como são os comprimidos, envolve geralmente dois processos, a desagregação e a dissolução, processos que podem ocorrer simultaneamente ou não.

Podemos englobar os processos de liberação que ocorrem neste tipo de sistemas farmacêuticos em uma das três categorias seguintes : Difusão, Degradação e/ou Erosão polimérica, Liberação por um processo de activação (Vila Jato, 2000).

1.1.3.1 Difusão

A difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta de um conjunto de movimentos moleculares aleatórios que ocorrem em pequenas distâncias.

A teoria da reptação, embora não seja totalmente aceite, diz que a molécula se difunde através de matrizes poliméricas de um modo sinuoso, atravessando os emaranhados de cadeias poliméricas.

A lei de Fick (equação 1) permite quantificar o processo de difusão através de uma expressão que traduz a velocidade de transferência, por unidade de superfície, da substância a difundir num meio isotrópico através de uma secção do polímero.

$$\frac{dQ}{dt} = - D \frac{dC}{dx}$$

Equação 1

Nesta equação dQ/dt representa a velocidade de difusão, sendo Q a massa de fármaco transportada, t o tempo, C a concentração da substância que se difunde, X a coordenada espacial normal à secção e D o coeficiente de difusão. Visto a difusão ocorrer na direcção oposta à do aumento da concentração, o segundo termo aparece com sinal negativo. Para os sistemas farmacêuticos, X representa a distância entre o local onde o fármaco se encontra acumulado e a superfície de libertação.

Analisando a equação podemos constatar que, à medida que X aumenta, a massa de fármaco transportada diminui. Para soluções diluídas, o coeficiente de difusão pode ser considerado constante. No entanto para, por exemplo, matrizes poliméricas, ele é fortemente dependente da concentração e de vários outros parâmetros como a densidade de reticulação, o grau de ramificação, o grau de cristalinidade e o tamanho das zonas cristalinas (Sousa Lobo *et al.*, 1999).

Quando se trabalha com matrizes poliméricas, não se deve desprezar o efeito da temperatura, pois esta condiciona o estado do polímero. Assim, e conforme a temperatura, o polímero pode estar no estado vítreo ou no estado maleável (Peppas *et al.*, 1993).

À temperatura a que ocorre a transição de um estado para o outro chama-se temperatura de transição vítrea: abaixo desta temperatura o polímero está no estado

vítreo e acima dela passa ao estado maleável. Para que um polímero possa ser utilizado como um elastómero tem que ter uma temperatura de transição vítrea inferior à temperatura ambiente.

Para muitos polímeros a difusão não é adequadamente descrita pela lei de Fick. Este facto verifica-se especialmente quando a substância penetrante provoca no polímero um grande aumento de volume, como é o caso dos elastómeros.

É aceite que este comportamento não-Fickiano ou anómalo resulta de mudanças configuracionais no próprio polímero. À medida que o solvente penetra, a matriz polimérica passa de um estado configuracional emaranhado para um estado em que as cadeias se dispõem helicoidalmente ao acaso, característico dos polímeros dissolvidos em soluções mais diluídas. Este é um processo de relaxamento e às vezes este processo pode ser mais lento que a difusão, pelo que o processo é controlado/limitado pela cinética de relaxamento e não pela lei de Fick. Considera-se que os desvios ao comportamento Fickiano estão associados a taxas finitas de mudança da estrutura polimérica provocadas pela entrada ou saída de moléculas circulantes. Os efeitos anómalos podem ser relacionados directamente com a influência da mudança da estrutura na solubilidade e na mobilidade difusional, ou podem resultar de pressões internas exercidas por uma parte do sistema sobre outras zonas, à medida que a difusão progride.

No entanto, para os elastómeros a difusão segue a lei de Fick, visto os elastómeros responderem rapidamente a mudanças de estado.

Baseado no comportamento dos polímeros e de acordo com a taxa de difusão e de relaxamento polimérico, foi proposta a classificação apresentada na tabela seguinte (Crank, 1975).

Difusão Fickiana – Caso I	Taxa de difusão muito inferior à de relaxamento
Caso II	Taxa de difusão superior à de relaxamento
Difusão não Fickiana - Anómala	Taxas de difusão e de relaxamento aproximadas

Tabela 1 - Classificação dos tipos de difusão existentes

Nos casos I e II o comportamento pode ser descrito por um único parâmetro, aquele que limita o processo. Os sistemas caso I são controlados pelo coeficiente de difusão e os sistemas caso II pela velocidade de migração da fronteira entre a camada

gelificada e o núcleo sólido. Os sistemas não-Fickianos necessitam de pelo menos dois parâmetros para descrever os efeitos interactuantes da difusão e do relaxamento polimérico.

Frequentemente, num sistema de libertação controlada pela difusão o fármaco está revestido por uma membrana polimérica ou incorporado numa matriz polimérica e de um modo geral os fenómenos ocorrem com a seguinte sequência:

- 1 - a água difunde-se para a membrana ou para a matriz;
- 2 - o fármaco dissolve-se e difunde-se para fora do polímero.

O conhecimento dos fenómenos descritos neste ponto permite desenhar adequadamente sistemas farmacêuticos de libertação modificada controlada pela difusão, em geral sistemas de difusão por matriz ou por membrana produzidos com tecnologia e procedimentos vários.

1.1.3.2 Degradação/Erosão

Os sistemas matriciais citados anteriormente podem pertencer a dois grandes grupos, os que mantêm a sua forma aproximadamente constante e os que aumentam de volume ao contactarem com o meio de dissolução e posteriormente se degradam. A degradação/erosão polimérica é também um método de libertação de fármaco. Tal como no processo de difusão, o fármaco está contido dentro de uma membrana ou de uma matriz polimérica. O polímero vai degradar-se e assim libertar o fármaco. Este processo envolve dois processos sequenciais dependentes do factor tempo, a dilatação e a degradação/erosão, processos que podem ou não ocorrer simultaneamente até à completa desagregação das cadeias poliméricas (Bettini et al, 1994). Os sistemas erodíveis podem ser classificados de acordo com os mecanismos de dissolução por eles apresentados.

Bioerosão tipo I	Polímeros solúveis em água e insolubilizados por ligações cruzadas degradáveis.
Bioerosão tipo II	Polímeros insolúveis em água e solubilizados por hidrólise, ionização ou protonação de grupos funcionais próximos.
Bioerosão tipo III	Polímeros insolúveis em água e solubilizados por quebra da cadeia polimérica, originando pequenas moléculas solúveis.

Tabela 2 - Classificação dos sistemas erodíveis

É de referir que a maior parte das vezes a erosão resulta do efeito simultâneo de todos estes fenómenos. A erosão pode ocorrer apenas à superfície do sistema (erosão heterogénea) ou também pode ocorrer no interior (erosão homogénea).

O modo como ocorre a erosão condiciona fortemente o perfil de libertação do fármaco. Para fármacos muito solúveis, a libertação será principalmente determinada pela difusão do fármaco através da camada gelificada, mas para fármacos pouco ou muito pouco solúveis a libertação será controlada pelo processo de erosão.

Como foi referido, a erosão pode ser homogénea ou heterogénea. Na erosão homogénea a degradação do sistema ocorre na estrutura polimérica de forma aleatória, dependendo do volume da matriz e não da sua espessura, pelo que a velocidade de libertação é muitas vezes imprevisível. Este problema é teoricamente eliminado, nos casos em que ocorre degradação heterogénea. Nestes sistemas, a velocidade de libertação do fármaco é proporcional à taxa de degradação do polímero, pelo que escolhendo uma geometria de superfície apropriada é possível obter uma cinética de libertação de ordem zero.

Quando um sistema matricial é posto em contacto com o líquido de dissolução, a água começa a penetrar, originando uma camada de polímero gelificado e um aumento das suas dimensões. Com o decorrer do tempo, o núcleo seco hidrata-se e vai-se reduzindo, enquanto a camada exterior gelificada é erodida, sendo o resultado do conjunto destes dois processos, a manutenção de um volume do sistema aproximadamente constante.

Numa fase posterior, a taxa de hidratação diminui em relação à de erosão, e por fim as cadeias dos polímeros dissociam-se, o que provoca a degradação completa do sistema e permite a dissolução total do fármaco.

Durante o processo, as cadeias poliméricas sofrem um processo de transformação.

No início, as cadeias poliméricas estão compactas e enrodilhadas, durante a hidratação do sistema, as camadas exteriores gelificam e a concentração de solvente na matriz vai aumentando, o que dilui as cadeias poliméricas e provoca o seu afastamento. No final do processo, já com a dissolução completa, as cadeias poliméricas ficam dispersas no solvente, individualizadas. A velocidade de passagem do estado sólido ao estado gelificado depende das características físico-químicas da matriz e da velocidade de penetração do solvente. Numa segunda fase, o núcleo seco vai sendo hidratado e a espessura da camada exterior permanece constante, assim como a liberação do fármaco. Neste segunda fase ocorre simultaneamente dilatação e erosão do sistema.

Numa terceira fase, ocorre a desagregação das cadeias poliméricas e a velocidade de liberação do fármaco varia com a velocidade deste processo.

Vários sistemas de liberação modificada são desenhados tendo em conta o fenómeno da erosão, embora a grande variação da área de liberação que apresentam origine diferenças na velocidade de liberação do fármaco, por vezes difíceis de controlar.

1.1.3.3 Activação

Vários sistemas farmacêuticos recorrem a processos de activação, por forma a controlarem a liberação da substância activa. Das várias estratégias utilizadas, a mais comum é a utilização de bombas osmóticas, membranas semi-permeáveis com orifícios feitos por laser. Dentro da membrana existe uma alta concentração de um agente osmótico, o que provoca a entrada de água através da membrana, sendo o fármaco obrigado a sair pelo orifício devido ao aumento da pressão osmótica.

Outros processos de activação são utilizados, nomeadamente a pressão hidrodinâmica, a pressão de vapor, as forças eléctricas, as forças magnéticas, a iontoforese, o pH e a força iónica (Santus *et al*, 1995). Estes sistemas conseguem frequentemente liberações a velocidade constante, embora costumem ser bastante dispendiosos.

1.1.4 Sistemas farmacêuticos de liberação modificada

O uso adequado dos princípios acima apresentados, quer isoladamente quer combinados entre si, permite desenhar sistemas farmacêuticos que libertem a substância activa do modo considerado terapeuticamente mais eficaz.

Várias características dos sistemas de liberação modificada podem ser utilizadas para os classificar. Podemos classificá-los de acordo com o processo principal de liberação da substância activa, ou então considerando o local e o tempo em que a liberação ocorre.

Uma classificação possível é a citada por Faulí (Faulí i Trillo, 1999):

- Sistemas com liberação contínua de substância activa.
- Sistemas com liberação contínua de substância activa de trânsito gastrointestinal retardado.
- Sistemas com liberação retardada.

1.1.4.1 Sistemas com liberação contínua de substância activa

Estes sistemas têm como principal finalidade ceder a substância activa, na zona de absorção, a uma velocidade conhecida e pré-determinada. De acordo com o principal mecanismo de absorção implicado podemos subclassificá-los da seguinte forma:

1.1.4.1.1 Matrizes hidrófilas

. Os sistemas matriciais hidrófilos são os sistemas mais populares para a modular a liberação de fármacos. Podem ser divididos em sistemas que mantêm a sua forma constante e em sistemas que variam de forma e de volume, aumentando de volume numa fase inicial logo que são postos em contacto com o meio de dissolução, degradando-se em seguida e diminuindo de volume. Em seguida apresenta-se brevemente o processo de liberação de um fármaco a partir de um sistema farmacêutico deste tipo.

De uma forma geral as matrizes intumescíveis são activadas pela água, e a libertação de fármacos a partir de sistemas farmacêuticos deste tipo é controlada por interacções entre a água, os polímeros e a substância activa.

A penetração da água no sistema matricial é o primeiro passo do processo de intumescimento do polímero e conseqüentemente do processo de dissolução da substância activa (Harland *et al*, 1988). A presença de água diminui a temperatura de transição vítrea do polímero (por exemplo, para a Hidroxipropilmetilcelulose tal temperatura desce de 184°C para 37°C (Bettini *et al*, 2001), o que provoca uma transição de estado do material polimérico do estado vítreo para o estado maleável, formando-se uma camada gelificada.

Este processo tem como efeito um aumento da mobilidade das cadeias poliméricas, situação que favorece o transporte da substância activa já dissolvida.

O fenómeno de relaxamento do polímero determina o aumento do volume da matriz, situação que pode afectar o mecanismo de libertação da substância activa a partir do sistema matricial.

Dependendo das características da macromolécula, a quantidade de polímero no estado maleável à superfície da matriz varia, o que implica a variação em espessura da camada gelificada. Das características do polímero depende também o mecanismo de desaparecimento da matriz, que pode ser por dissolução ou por erosão.

A espessura da camada gelificada depende da extensão da penetração da água no sistema, da desintegração das cadeias poliméricas e da transferência, em massa, de polímero e de substância activa para o meio de dissolução.

Numa fase inicial a taxa de penetração da água no sistema é superior à taxa de desintegração das cadeias poliméricas, formando-se rapidamente uma camada gelificada espessa. No entanto, devido ao aumento da distância de difusão, a taxa de penetração da água diminui até um nível semelhante ao da desintegração das cadeias poliméricas, verificando-se quase não existirem alterações na espessura da camada gelificada, visto os dois processos, de destruição e de formação da camada gelificada, se equivalerem.

Podemos definir, para a dinâmica da espessura da camada gelificada, as três fases seguintes: 1 - uma primeira em que ocorre aumento da espessura em que a penetração da água é o fenómeno predominante (fig 1 a-b);

2 - uma segunda em que a espessura se mantém constante e em que a velocidade de desintegração das cadeias poliméricas é equivalente à velocidade de intumescimento (fig 1 b-c);

3- uma terceira, em que espessura da camada gelificada diminui, estando já todo o polímero no estado maleável e ocorrendo apenas desintegração das cadeias poliméricas (fig c-d). Esta dinâmica encontra-se representada na figura seguinte, que relaciona a espessura da camada gelificada com o tempo.

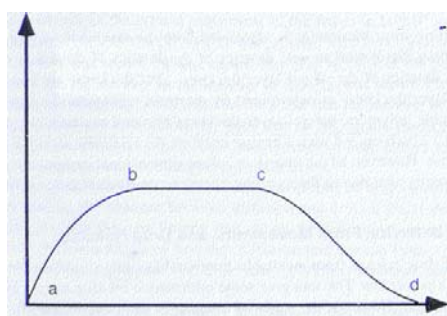


Figura 2 – Gráfico espessura da camada gelificada vs tempo – adaptado de Bettini *et al*

A cinética de libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais deste tipo está directamente relacionada com a variação de espessura da camada gelificada (Bettini *et al*, 1994).

Assim, varia de um processo inicial do tipo Fickiano para um processo anómalo (não-Fickiano), acabando por fim com as características de um processo de primeira ordem.

No entanto nem sempre se observam estas três fases durante o período de libertação do fármaco a partir do sistema matricial, em particular devido às baixas taxas de desintegração de alguns polímeros como, por exemplo, a hidroxipropilmetilcelulose (Colombo *et al*, 1995). Resumindo, pode-se dizer que a formação da camada gelificada é um factor primordial neste tipo de mecanismos de controlo da libertação de fármacos.

Os fenómenos que governam a formação da camada gelificada são a penetração da água, o intumescimento do polímero, a dissolução e a difusão da substância activa, e a erosão da matriz polimérica. Uma vez que o controlo da libertação da substância activa é obtido pelo controlo da difusão das moléculas através da camada gelificada, e essa camada é susceptível de se dissolver ou sofrer

erosão, é forçoso controlar esses processos para poder controlar a liberação da substância activa.

Visto a camada gelificada desempenhar um papel tão importante neste tipo de mecanismos de controlo da liberação, é conveniente delimitar as suas fronteiras.

Tais fronteiras correspondem às frentes que separam as diferentes fases da matriz.

A movimentação dessas frentes é responsável pela dinâmica de formação da camada gelificada. A espessura da camada gelificada é então definida pela frente que separa a matriz do meio de dissolução, ou frente de erosão, e pela frente que separa a camada de polímero em estado maleável do polímero em estado vítreo, ou frente de intumescimento (Colombo *et al*, 1996;1997).

Em consequência deste facto, podemos considerar a erosão e o intumescimento como os factores responsáveis pelo controlo da espessura da camada gelificada.

Foi também descrita uma terceira frente (Bettini *et al*, 1994;2002), ou frente de dissolução, em matrizes contendo fármacos pouco solúveis, como por exemplo o diclofenac. Esta terceira frente resulta da precipitação, já na camada gelificada, do fármaco pouco solúvel que estava disperso na matriz polimérica no estado vítreo. Esta frente corresponde então à fronteira entre fármaco dissolvido e fármaco não dissolvido.

Assim podemos definir, para os sistemas matriciais intumescíveis, três frentes:

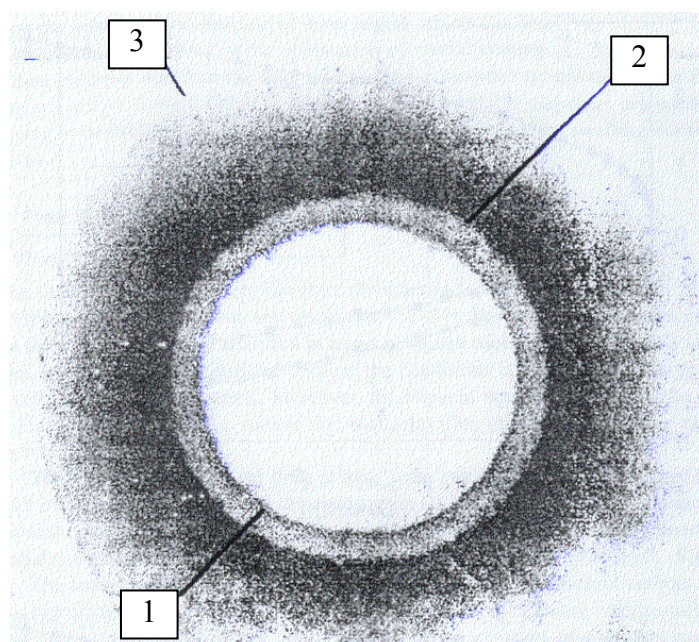


Figura 3 - Frentes dos sistemas matriciais intumescíveis – adaptado de Bettini *et al*.

- 1- Frente de intumescimento – entre o polímero no estado maleável e no estado vítreo.
- 2- Frente de difusão – entre o fármaco não dissolvido e o fármaco dissolvido na camada gelificada.
- 3- Frente de erosão – entre a matriz e o meio de dissolução.

A deslocação da frente de intumescimento está associada à taxa de penetração da água no sistema matricial, a da frente de dissolução à velocidade de dissolução do fármaco e a da frente de erosão à taxa de erosão da matriz.

A velocidade e a cinética de libertação de um fármaco são controladas pela variação de espessura da camada gelificada, que é determinada pelas movimentações das diferentes frentes

Usando polímeros suficientemente solúveis é possível conseguir manter constante a espessura da camada gelificada, uma vez que as frentes da matriz se movem de um modo sincronizado, o que permite atingir cinéticas de libertação de ordem zero (Bettini *et al*, 1994).

Resumindo, podemos dizer que os mecanismos de libertação de um fármaco a partir de uma matriz intumescível são a difusão do fármaco através da camada gelificada e o transporte de fármaco devido ao relaxamento do polímero. A velocidade de difusão da substância activa depende da dissolução da substância activa e da erosão da matriz, uma vez que estes dois processos afectam directamente o gradiente de concentração do fármaco na camada gelificada.

Este processo de libertação, que como vimos não segue o mecanismo de difusão descrito por Fick, pode no entanto ser descrito por uma equação simples semi-empírica (Peppas, 1985; Colombo *et al*1987).

$$Q = kt^n \quad (\text{Equação 2})$$

Nesta equação, Q representa a fracção de fármaco libertada num determinado período de tempo t, k é a velocidade específica do processo, que incorpora as características da rede macromolecular e do fármaco, enquanto n é o expoente difusional. Vários estudos (Baneja, 1986) demonstraram que o valor de n é indicativo do tipo de mecanismo de libertação que ocorre no sistema. Para $n=0,5$, o fármaco

segue um mecanismo de difusão Fickiano, que como se sabe é conduzido por diferenças químicas de gradiente. Para $n=1$, o fármaco é libertado de acordo com um transporte por relaxamento que é associado com tensões e com transições de fase nos polímeros hidratados. Para valores de n entre 0,5 e 1, uma difusão não fickiana é frequentemente observada como resultado da contribuição conjunta da difusão do fármaco e da erosão do polímero. Nicholas Peppas, (Peppas *et al*,1989), numa tentativa de descrever este tipo de transporte, introduziu um segundo termo na equação anterior:

$$Q = k_1 t^n + k_2 t^{2n} \text{ (Equação 3)}$$

em que k_1 e k_2 são constantes que reflectem as contribuições relativas do mecanismo Fickiano e dos mecanismos de relaxamento. Esta equação tem sido aplicada com bastante sucesso na descrição da liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas hidrofílicas.

Neste tipo de sistemas de liberação modificada vários mecanismos podem ser modulados de modo a que se obtenha o perfil de liberação pretendido.

A escolha adequada dos polímeros hidrofílicos constituintes da matriz permite fazer uma associação apropriada dos mecanismos de intumescimento, dissolução e erosão, de forma a modular as cinéticas de liberação ao efeito terapêutico pretendido.

1.1.4.1.2 Matrizes lipídicas

A base destes sistemas matriciais é constituída por composto lipídicos que, quando postos em contacto com os fluídos gastrointestinais, sofrem um processo de erosão, libertando o fármaco para o meio.

Apesar de constituírem uma alternativa interessante às matrizes hidrofílicas, as lipídicas apresentam muitos problemas de estabilidade nas condições normais de acondicionamento, uma vez que as gorduras e os compostos lipídicos têm tendência a com o tempo sofrerem transições polimórficas que levam ao seu endurecimento, o que tem como consequência a diminuição da velocidade de cedência do fármaco (Wise, 2000).

Os fármacos são dispersos na matriz lipídica usando fundamentalmente duas técnicas.

Na primeira, adiciona-se uma solução ou dispersão do fármaco e dos aditivos à matéria gorda fundida, sendo posteriormente eliminado o solvente por evaporação.

A segunda consiste na incorporação directa do fármaco e dos aditivos à matéria gorda fundida previamente.

A libertação de fármacos a partir de matrizes lipídicas é controlada por mecanismos de difusão e de erosão, e segundo as características do fármaco e da matriz, um prevalece sobre o outro. As matrizes lipídicas apresentam um certo grau de porosidade que permite a penetração do meio de dissolução e, conseqüentemente, a dissolução e difusão do fármaco no mesmo. Em paralelo, ocorre uma erosão gradual da matriz por processos que podem consistir numa lipólise enzimática, numa hidrólise simples ou ainda em ionizações e solubilizações. Deste modo, a velocidade de libertação, e conseqüentemente a absorção do fármaco a partir de uma matriz lipídica, depende fortemente da composição do meio de dissolução, ou seja, dos fluídos digestivos.

As variações de pH, bem como do conteúdo enzimático do tracto gastrointestinal, criam problemas de controlo dos perfis de libertação a partir deste tipo de matrizes.

Como alternativa interessante foi proposta (Chien, 1997) a inclusão de lipase pancreática e carbonato de cálcio na formulação. A lipase, que é activada em contacto com a humidade, promove a erosão da matriz, independentemente da composição dos fluídos digestivos, enquanto o carbonato de cálcio actua como promotor da acção da lipase.

Quando se formula este tipo de sistemas, deve-se atentar ao facto de que caso não se inclua outro tipo de excipientes na formulação, a libertação do fármaco será excessivamente lenta e incompleta (Lachman *et al*, 2001).

Para tentar resolver este problema, incluem-se frequentemente na formulação agentes tensioactivos ou polímeros hidrofílicos, que promovem a penetração da água e a erosão da matriz, tornando a libertação do fármaco completa e a velocidade do processo adequada.

Um exemplo do afirmado anteriormente é o das formulações de libertação modificada de teofilina a partir de uma matriz constituída por misturas de cera de carnaúba e de polietilenoglicol, cuja velocidade de libertação pode ser controlada modificando a relação cera de carnaúba-polietilenoglicol.

1.1.4.2 Sistemas com membrana microporosa

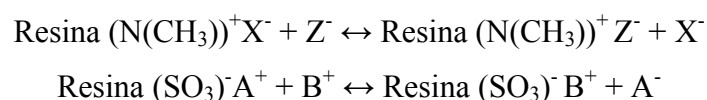
Estes sistemas são constituídos por um comprimido, que contém a substância activa, revestido por uma camada polimérica gastrorresistente, como por exemplo o acetato de polivinilo ou o cloreto de polivinilo. Este revestimento contém, em pequena proporção, substâncias como o laurilsulfato de sódio que, quando se dissolvem no líquido de dissolução, originam pequenos poros. Fazendo modificações adequadas na proporção do agente formador de poros, podemos variar as características de libertação da substância activa.

Este tipo de sistema pode também ser usado para libertar apenas no intestino substâncias activas que se degradam no meio ácido do estômago. Em casos como estes, o revestimento que rodeia o núcleo do comprimido é constituído por polímeros insolúveis em meio ácido, como por exemplo a etilcelulose e o ftalato de etilo, mas que quando chegam ao intestino se dissolvem deixando uma membrana porosa que permite a libertação da substância activa.

1.1.4.3 Resinas trocadoras de iões

Quando a libertação do fármaco é condicionada pela concentração iónica do meio, é interessante pensar em mecanismos de controlo baseados em intercâmbios iónicos.

As resinas trocadoras de iões são materiais insolúveis que contêm grupos aniónicos ou catiónicos, situados em locais repetidos ao longo da cadeia da resina. A resina, aniónica ou catiónica segundo a natureza do fármaco, ioniza-se quando é posta em contacto com uma solução que contém o fármaco. Nesta resina carregada ocorrem os seguintes processos quando ela é exposta a uma solução iónica :



Nos sistemas constituídos por resinosos de fármaco, o processo de libertação é influenciado por vários factores entre os quais se podem destacar o grau de reticulação, o tamanho da partícula e a força iónica do meio.

O grau de reticulação condiciona a porosidade da resina. Deste modo um aumento do grau de reticulação conduz a uma diminuição da liberação do fármaco, em consequência do impedimento estérico e da maior resistência à difusão oposta pela resina.

O tamanho de partícula é um parâmetro essencial, já que um tamanho de partícula pequeno proporciona uma elevada superfície de difusão, o que acelera o processo de troca iónica.

A força iónica do meio relaciona-se directamente com a concentração de iões existentes no meio de dissolução, pelo que um aumento da força iónica provoca um aumento da liberação do fármaco a partir do resinato. Uma vez que nem todos os iões têm a mesma afinidade pelos grupos funcionais das resinas, temos que para uma mesma força iónica, a liberação pode ser diferente, dependendo do tipo de iões existentes no meio de dissolução.

Foi também proposto o revestimento dos resinatos de fármaco com polímeros insolúveis como a etilcelulose, o polimetacrilato e a metilcelulose, o que oferece um maior controlo sobre a liberação do fármaco ao combinar o mecanismo de intercâmbio iónico com a difusão através da membrana.

A eficácia dos sistemas anteriormente descritos tem sido demonstrada para uma grande variedade de substâncias activas, nomeadamente a efedrina, a procainamida e o propanolol (Bhaskara,2006).

1.1.4.4 Formulações pH-independentes

Uma vez que o pH varia consideravelmente ao longo do tracto gastrointestinal, as formulações pH-independentes têm interesse para a administração de fármacos por via oral. De um modo geral estas formulações são obtidas misturando o fármaco, ácido ou básico, com agentes tampão, como por exemplo os sais do ácido cítrico, e com excipientes que permitam obter grânulos que posteriormente são revestidos com derivados da celulose, que originam uma camada de revestimento semi-permeável.

Ao longo do tubo gastrintestinal entra fluído no interior dos grânulos, e por efeito do sistema tampão este adquire um pH adequado para o fármaco utilizado.

O fármaco dissolve-se então nesse fluído e difunde-se através da membrana polimérica à velocidade pré-determinada.

1.1.4.5 Sistemas osmóticos

Os sistemas osmóticos podem ser classificados (Stevenson *et al.*, 2000) em sistemas OROS[®] (Oral Released Osmotic System) e GITS[®] (Gastro Intestinal Therapeutic System).

São comprimidos constituídos por um núcleo osmótico que contém o fármaco, revestidos por uma membrana semipermeável à água que tem um pequeno orifício.

Este orifício, que tem um diâmetro médio que varia entre 200 e 400 μm , é feito por raios laser. A membrana permite apenas a livre difusão da água para o interior do núcleo. Aí a água dissolve a substância activa e cria uma pressão osmótica que expulsa a solução medicamentosa saturada através do orifício da membrana. Este processo ocorre a uma velocidade pré-determinada, geralmente com uma cinética de ordem zero.

Os sistemas *push-pull* são usados com substâncias activas de elevada solubilidade ou insolúveis em água. A principal diferença em relação aos sistemas anteriores reside no facto de que enquanto os primeiros são constituídos por apenas um compartimento, estes sistemas são constituídos por dois compartimentos separados por uma parede flexível, localizando-se a substância activa num dos compartimentos e o agente osmótico no outro.

Os sistemas osmóticos identificam-se segundo uma nomenclatura de dois números, indicando o primeiro a velocidade de libertação de substância activa e o segundo a dosagem do fármaco. Assim um sistema OROS 30/350 é um sistema que contém 350 mg de fármaco que é libertado a uma velocidade de 30 $\text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$.

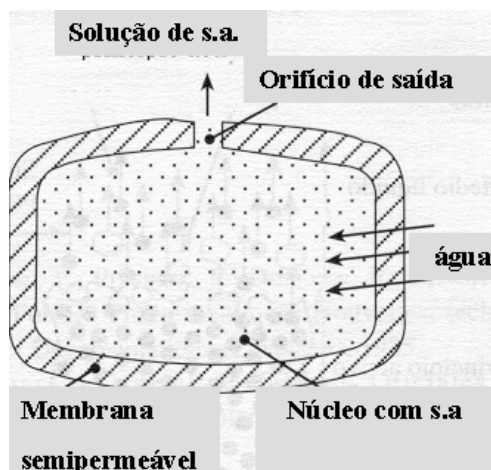


Figura 4 – Corte transversal de um sistema osmótico simples

1.1.4.6 Sistemas de liberação retardada

Classificamos como sistemas de liberação diferida aqueles sistemas que proporcionam uma liberação selectiva ao nível colónico. Esta liberação selectiva é uma alternativa interessante para administrar determinados fármacos, uma vez que esta parte do tubo gastrintestinal é um meio menos hostil que o estômago ou o intestino delgado, principalmente no que diz respeito à actividade enzimática.

Outro factor que confere ao colón boas características para administração de fármacos é o elevado tempo de permanência dos sistemas farmacêuticos nesta zona do intestino, o que pode ser especialmente útil quando se pretende prolongar a absorção sistémica de substâncias activas ou para conseguir um efeito localizado a nível colónico.

As partes do intestino grosso mais favoráveis para absorver substâncias activas são o cego e o cólon ascendente, zonas onde os conteúdos são ainda fluídos, o que permite um melhor acesso da molécula de fármaco à parede intestinal.

Este tipo de sistemas é especialmente utilizado no tratamento de patologias localizadas ao nível colónico, como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, pois a vectorização colónica pode permitir a diminuição dos efeitos secundários indesejáveis.

Outra situação em que é útil este tipo de administração é quando se pretende veicular moléculas peptídicas, na medida em que estas sofrem a acção degradativa das enzimas proteolíticas, cuja presença é inferior na zona do cólon.

Quando se formula uma forma farmacêutica destinada a absorção colónica deve-se ter os seguintes cuidados :

- proteger a substância activa ao longo do tracto gastrointestinal até à sua chegada ao cólon.
- uniformizar o tempo de permanência ao nível colónico.
- assegurar a interacção entre o sistema e a mucosa colónica.

Para tal as formas farmacêuticas de libertação colónica detectam características específicas que permitem o reconhecimento, por parte do sistema, da chegada ao cólon, como por exemplo a mudança de pH do conteúdo intestinal quando alcança o intestino grosso, ou então a presença de enzimas características da flora bacteriana colónica. Frequentemente, os que actuam da primeira forma usam polímeros pH sensíveis – sistemas entéricos – enquanto os que actuam da segunda forma utilizam matrizes biodegradáveis – sistemas biodegradáveis (Freire *et al*, 2006).

1.1.4.6.1 Sistemas entéricos

Um dos métodos de proteger a substância activa da sua eventual degradação ao nível gastrointestinal, e/ou de conseguir uma acção localizada no cólon, é utilizar polímeros de solubilidade pH-dependente. Vários polímeros de distinta natureza foram propostos, com realce para os derivados celulósicos e acrílicos. Dentro destes destacam-se os copolímeros dos ácidos metacrílico e metilmetacrílico, vulgarmente conhecidos como Eudragits. Os Eudragits, dependendo da sua composição, são insolúveis a valores de pH inferiores a 6 (Eudragit L) ou 7 (Eudragit S), dissolvendo-se no entanto rapidamente após a desproteção dos grupos carboxílicos a valores superiores de pH. Este facto permite explorar o aumento de pH que ocorre à medida que se vai avançando no tracto gastrointestinal.

Outros sistemas baseiam-se no uso do tempo de trânsito no intestino delgado para calcular a chegada ao cólon. Em casos como este recorre-se a polímeros entéricos, como a hidroxipropilmetilcelulose, que se dissolvem quando a formulação chega ao intestino, altura em que começa um período de latência que se procura fazer coincidir com o tempo de permanência do sistema no intestino delgado (Li, 2006).

1.1.4.6.2 Sistemas biodegradáveis

Outra forma de conseguir um mecanismo de liberação consiste em utilizar os mecanismos de degradação típicos da abundante flora bacteriana existente ao nível do cólon, principalmente usando polissacaridasas, glucosidasas e azorredutases. Os polissacarídeos naturais têm sido o grupo de eleição na formulação destes sistemas, já que atravessam incólumes o tracto gastrointestinal e apenas as enzimas bacterianas existentes ao nível do cólon os conseguem degradar, embora actualmente se sintetizem polímeros com estes fins. Um bom exemplo destes polissacarídeos naturais é a pectina.

Aproveitando este facto foram formulados sistemas matriciais de pectinato de cálcio, com resultados bastante interessantes (Rohera *et al.*, 1993).

Um outro tipo de sistema biodegradável a nível colónico é constituído por hidrogeles sintéticos que contêm co-monómeros ácidos com ligações azoaromáticas degradáveis enzimaticamente. Estes sistemas intumescem muito pouco em meio ácido, o que dificulta a degradação da substância activa, mas à medida que aumenta o pH, o sistema aumenta de volume como resultado da ionização e da repulsão entre cargas. Quando o sistema atinge o cólon, o grau de intumescência é tal que permite o acesso das azorredutases às ligações azoaromáticas, o que provoca uma expansão do gel e a difusão do fármaco incorporado. São exemplos destes compostos os termopolímeros do ácido acrílico N-t-butilacrilamida e N,N-dimetilacrilamida, ambos reticulados com diferentes compostos azoaromáticos como o 4-4'-di(metacrioilamino)azobenzeno.

1.2 Sistemas Farmacêuticos Gastrorretentivos

A tecnologia existente actualmente permite modular a libertação de fármacos a partir de sistemas farmacêuticos ao longo de períodos que podem chegar às 24 horas. Tal facto traz vantagens sobejamente conhecidas, mas para o caso de fármacos que apresentam janelas de absorção estreitas exige determinados cuidados, sob pena de ocorrer uma diminuição acentuada da biodisponibilidade do fármaco.

Este é o caso de fármacos como a riboflavina e a ranitidina que são principalmente absorvidos no tracto superior do tubo gastrointestinal (Groning *et al.*, 2007 e Basit *et al.*, 2001).

Para que os sistemas de libertação modificada que veiculam estes fármacos sejam eficazes é necessário que se adoptem estratégias de gastrorretenção, para que o sistema se mantenha na zona alvo o mais tempo possível.

Ao longo das últimas duas décadas vários sistemas gastrorretentivos foram desenhados com o intuito de obter um aumento do tempo de permanência gástrica superior ao dos sistemas convencionais.

De acordo com Bardonett *et al.*, (2006) este tipo de sistemas pode ser classificado em:

Sistemas de alta densidade; sistemas flutuantes; sistemas expansíveis, sistemas mucoadesivos e sistemas magnéticos.

Outra classificação passa por dividi-los em sistemas múltiplos e sistemas unitários. No caso dos sistemas gastrorretentivos e devido aos numerosos factores que podem afectar o esvaziamento gástrico, os sistemas múltiplos são mais vantajosos que os sistemas unitários, pois podem atenuar as consequências de um esvaziamento gástrico precoce.

1.2.1 Considerações fisiológicas

A anatomia e a fisiologia gástrica são parâmetros que devem ser muito bem compreendidos aquando da preparação de um sistema gastrorretentivo. De facto o sistema gastrorretentivo bem conseguido é aquele que aproveita a anatomofisiologia gástrica para aumentar o seu tempo de permanência na zona alvo. A compreensão da motilidade gástrica, funcionamento do piloro, duodenos e suas condicionantes fisiológicas é então fundamental.

Um dos parâmetros mais importantes para a gastrorretenção é o tamanho do piloro que é determinante para a retenção mecânica das partículas.

Outro factor importante a ter em conta é o complexo motor migratório (CMM), um padrão de motilidade digestiva que se organiza em ciclos de actividade e de repouso. Cada ciclo dura entre 90 e 120 minutos e consiste em quatro fases reguladas pela concentração da hormona motilina no sangue. Os ciclos têm início no esfíncter esofágico, o chamado pacemaker gástrico, e propagam-se a toda a musculatura lisa do tubo gastrintestinal. A fase I, também chamada de fase basal, é uma fase calma, com poucas contracções e que dura aproximadamente 45 minutos a uma hora.

A fase II é uma fase durante a qual a frequência e a intensidade das contracções vai aumentando e que tem uma duração semelhante à da primeira fase.

A fase III de cada ciclo é a chamada onda de limpeza (“housekeeper wave”) que tem a duração de cerca de 5 minutos e consiste numa série de contracções fortes que têm como objectivo expulsar do estômago não só os produtos da digestão como também os detritos indigeríveis. Note-se que a ingestão de alimentos interrompe o ciclo CMM, voltando-se à fase digestiva. A fase IV, também com a duração de cinco minutos, é a fase final e ocorre entre o final de um ciclo e o início de outro. Após a ingestão de alimentos o padrão de contracções muda do estado de jejum para o estado alimentado, o que gera um conjunto de contracções que têm como objectivo a redução de tamanho das partículas ingeridas, que posteriormente são expulsas pelo piloro. Durante o estado alimentado o CMM está diminuído, o que resulta numa diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico.

Importa também compreender o que acontece quando um sólido chega ao estômago. Nessas situações o estômago contrai-se entre 3 a 4 vezes por minuto, gerando movimento dos seus conteúdos na direcção do piloro. Aí chegadas e consoante o seu tamanho, as partículas passam para o duodeno ou, aqueles de tamanho superior ao

tamanho do esfíncter, voltam para trás, sendo submetidas a um processo digestivo mais longo, até que fiquem com tamanho que lhes permita passar ou até que chegue a fase III do CMM, onde o piloro aumenta de tamanho e as contracções violentas expulsam os conteúdos gástricos indigeríveis.

Embora o tamanho de piloro e o CMM sejam os principais factores a considerar quando se projectam sistemas gastrorretentivos, outros factores são igualmente importantes para compreender o fenómeno do esvaziamento gástrico. A natureza, o valor calórico e a quantidade de alimentos condiciona o ritmo de esvaziamento gástrico, bem como numerosos outros factores intra e interindividuais. O tempo de residência gástrico é assim condicionado por uma série de factores incontroláveis, o que é talvez o maior inconveniente deste tipo de sistemas farmacêuticos (Guyton, 2006).

1.2.2 Sistemas de Alta Densidade:

Os sistemas de alta densidade baseiam-se no facto de os conteúdos gástricos terem uma densidade semelhante à da água e na anatomia do estômago. Se se administrarem sistemas farmacêuticos com uma densidade superior a $2,5 \text{ g/cm}^3$ (Fukuda *et al.*, 2006) podemos admitir que os sistemas farmacêuticos ficam no fundo do estômago, onde, e especialmente se tiverem sido projectados para apresentar alguma bioadesividade, será mais difícil serem expulsos pelas ondas de contracção.

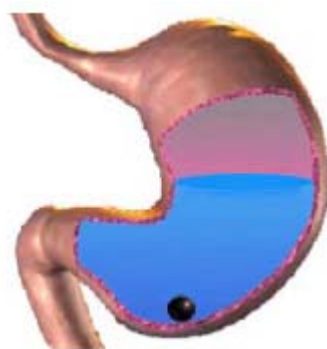


Figura 5 – Sistema de Alta Densidade – adaptado de Bardonett *et al.*

1.2.3 Sistemas Flutuantes:

Estes sistemas, em que o sistema farmacêutico flutua no suco gástrico, são altamente promissores, uma vez que nesta situação o sistema fica fisicamente afastado do piloro estando assim dificultada o seu esvaziamento gástrico.(ver figura).

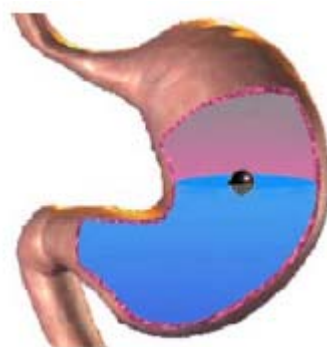


Figura 6 – Sistema Flutuante – adaptado de Bardonett *et al.*

Várias estratégias podem ser adoptadas para conseguir esta flutuação, desde a construção de sistemas hidrodinamicamente equilibrados a sistemas de baixa-densidade (inferior a 1 g/cm^3), passando por sistemas geradores de gás.

Os sistemas de equilíbrio hidrodinâmico são geralmente constituídos por polímeros hidrofílicos que intumescem quando em contacto com soluções aquosas. A combinação de processos de intumescimento e de erosão da camada gelificada que se forma permite não só o controlo da libertação do fármaco como a flutuação do sistema farmacêutico. Numerosas referências a sistemas deste tipo podem ser encontradas na literatura, sendo um bom exemplo o trabalho desenvolvido por Chavanpatil *et al.* em 2005. Outras variantes de sistemas deste tipo, como sistemas bifásicos em que uma camada se destina à libertação do fármaco e a outra à flutuação do sistema (Singh *et al.*, 2000) têm sido propostos.

A principal crítica apontada a este tipo de sistemas é a sua passividade. De facto há um período de latência, durante o qual o polímero se hidrata, entre a chegada do sistema farmacêutico ao estômago e o início da flutuação, situação que pode comprometer a retenção gástrica do sistema.

Uma outra estratégia de formulação de sistemas flutuantes passa pela produção de sistemas geradores *in situ* de gás, geralmente dióxido de carbono.

Nestes sistemas o CO₂ é gerado pela reacção dos carbonatos ou bicarbonatos incorporados na formulação, quer com ácidos igualmente incorporados, como por exemplo o ácido cítrico, quer com o suco gástrico (Watanabe *et al.*, 1976).

Uma alternativa proposta em 1975 por Michaels consiste em incorporar no sistema farmacêutico um líquido que à temperatura fisiológica se transforma num gás.

A combinação de sistemas geradores de gás com sistemas hidrodinamicamente equilibrados gera resultados interessantes. Visto que o período de latência dos sistemas geradores de gás é muito mais curto que o dos sistemas hidrodinâmicos, consegue-se resolver o risco de perda de eficácia gastrorretentiva. Por outro lado, jogando com a hidratação do polímero pode-se otimizar a quantidade de substâncias geradoras de gás incorporadas por forma a que numa primeira fase a flutuação seja conseguida à custa delas, mas que quando estas se esgotem o sistema esteja já a flutuar numa fase de equilíbrio hidrodinâmico. Estes sistemas, inicialmente propostos por Oth *et al* em 1992 e melhorados por Krogel e Bodmeier em 1999, resolvem também um eventual problema resultante do esgotamento do gás que teria como consequência a submersão do sistema farmacêutico.

É comercializado um sistema semelhante a este tipo, o Gaviscon[®], da GlaxoSmithkline, que é uma solução formadora de gel contendo uma mistura de carbonatos e bicarbonatos, que posta em contacto com o fluído gástrico, intumescce, formando um gel coesivo que contém bolhas de dióxido de carbono no seu interior. (Foldager, 1991).



Figura 7 - Gaviscon[®], sistema flutuante comercializado pela GlaxoSmithkline.

Apesar de apresentarem um tempo de latência de flutuação inferior aos sistemas balanceados hidrodinamicamente, os sistemas geradores de gás também apresentam esse problema que pode levar a situações de esvaziamento prematuro do sistemas gastrorretentivo. Com vista a eliminar esses períodos de latência foram desenvolvidos sistemas de baixa densidade que contêm óleos ou ar. Os sistemas contendo ar são os que melhores resultados oferecem, sendo também frequentemente chamados de microbalões (Sato *et al*, 2003;2004).

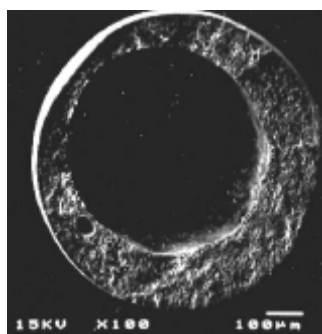


Figura 8 – Sistema Flutuante : Microbalões. Adaptado de Kawashima et al.

As microesferas ocas são consideradas dos sistemas mais promissoras. No entanto e à semelhança de todos os sistemas flutuantes, estão limitadas pela necessidade de suficiente quantidade e de líquido no estômago para afastar o sistema farmacêutico do piloro (Hwang, 1998).

Um outro sistema inovador proposto por Losi *et al*. em 2006 foi o sistema Dome Matrix® que será descrito com detalhe mais à frente e que basicamente consiste em dois comprimidos com uma face concava e uma face convexa ligados entre si de forma a que no seu interior fique uma câmara de ar responsável pela flutuação do sistema farmacêutico.

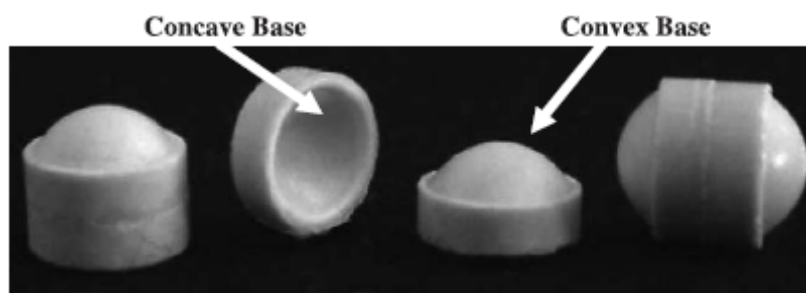


Figura 9 – Sistema Dome Matrix - adaptado de Colombo *et al*.

1.2.4 Sistemas Expansíveis:

Uma das estratégias utilizadas para manter um sistema farmacêutico no estômago consiste em fazer com que o seu tamanho seja superior ao diâmetro do piloro durante a sua fase de maior expansão. Embora as diferenças interindividuais sejam grandes, admite-se que o tamanho médio de diâmetro pilórico é de 13 mm (Timmermans *et al.*, 1993). No entanto, a administração de sistemas farmacêuticos muito grandes levanta problemas com a sua deglutição, pelo que o ideal é que o sistema farmacêutico seja pequeno numa fase inicial e que numa fase posterior aumente de tamanho significativamente. Tal objectivo foi conseguido recorrendo a duas diferentes estratégias: sistemas desdobráveis e sistemas intumescíveis (Streubel *et al.*, 2006).

Os sistemas desdobráveis são constituídos por polímeros biodegradáveis, que são incorporados numa cápsula e que depois se desdobram no estômago. Como exemplo de sistemas deste tipo podemos apresentar os trabalhos de Caldwell (Caldwell *et al.*, 1988) e Curatolo (Curatolo *et al.*, 1995). Recentemente foi também demonstrada a eficácia gastrorretentiva da *Accordion pill*[®] (Klausner *et al.*, 2003) que funciona de uma forma semelhante aos sistemas anteriores.

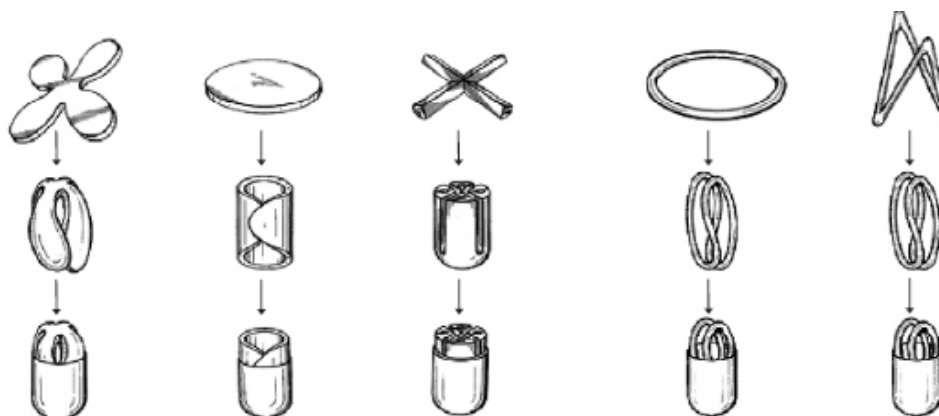
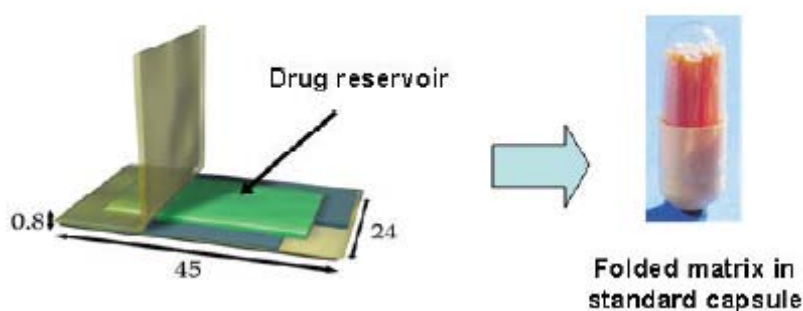


Figura 10 – Sistemas Desdobráveis – adaptado de Caldwell *et al*

Figura 11 - *Accordion pill*[®] adaptado de IntecPharma[®]

O mecanismo de gastrorretenção dos sistemas intumescíveis baseia-se no mesmo princípio de retenção mecânica do sistema farmacêutico. De uma forma geral utilizam-se polímeros hidrofílicos que, quando postos em contacto com soluções aquosas, absorvem água e aumentam de tamanho de forma considerável. Este facto permite que se administrem sistemas pequenos cujas dimensões, após algum tempo de contacto com o fluido gástrico aumentam, passando a ter dimensões superiores ao piloro e assegurando assim a sua retenção gástrica. Adicionalmente a presença de um sólido de grandes dimensões no estômago faz com que este se mantenha no estado alimentado, adiando deste modo as ondas de limpeza da fase III (Kedzierewicz *et al*, 1999).

Figura 12 – Esquema do mecanismo de gastrorretenção dos sistemas intumescíveis – adaptado de Bardonett *et al*.

Dentro dos sistemas intumescíveis pode-se destacar os hidrogéis superporosos. Estes polímeros surgiram como resposta a uma das principais críticas apresentadas

aos sistemas anteriores: o facto de o processo de intumescimento ser lento, o que poderia permitir esvaziamentos gástricos precoces. De facto, os hidrogeles superporosos atingem o equilíbrio de intumescimento no período de um minuto, devido aos seus inúmeros poros interconectados. Adicionalmente este tipo de polímeros intumescem a dimensões muito superiores às dos restantes polímeros hidrofílicos, mantendo no entanto resistência mecânica suficiente para aguentar as contracções gástricas (Gutierrez *et al.*,2003).



Figura 13 - Sistema Superporoso no estado seco (A) e hidratado (B) – adaptado de Gutierrez *et al.*

1.2.5 Sistemas Bioadesivos

Os sistemas bioadesivos, ou neste caso mucoadesivos, são sistemas que foram desenhados de forma a aderirem à mucosa gástrica ou à mucina e assim aumentarem o seu tempo de permanência gástrica. O muco gástrico é segregado de forma contínua pelas células parietais do estômago e desempenha um papel protector do mesmo face à agressividade do suco gástrico, servindo também de lubrificante para a passagem de sólidos e barreira a antigénios, bactérias e vírus (Gupta e Robinson, 1992).

Os polímeros mucoadesivos são aqueles que têm capacidade de aderir à mucosa gástrica, formando laços com as estruturas epiteliais. O tipo de ligação entre os polímeros e a superfície mucino-epitelial pode ser classificado de diferentes formas (Park e Robinson, 1984):

- Adesão mediada por hidratação.
- Adesão mediada por ligações químicas (covalentes e iónicas), físicas ou mecânicas (inserção em espaços da mucosa).
- Adesão mediada por receptores.

Os materiais mais comumente utilizados para mucoadesão são os carbómeros, o quitosano, a hidroxipropilmetilcelulose, o alginato de sódio, o sucralfato, o dextrano e o ácido poliláctico (Badonett *et al*, 2006).

Recentemente foram também introduzidos, os tiómeros, compostos tiolados que estabelecem ligações de enxofre com a mucosa gástrica e que se têm revelado muito promissores (Bernkop-Schnürch *et al*, 2006).

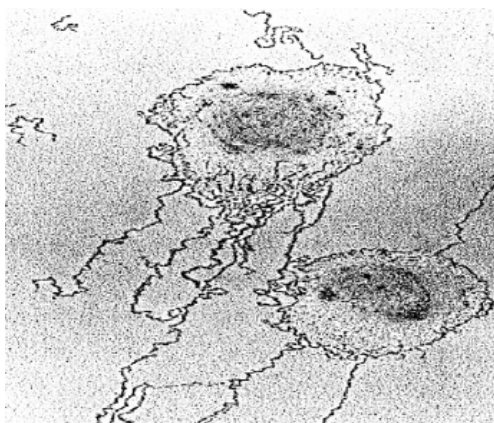


Figura 14 – Interacção Mucina- Quitosano – adaptado de Drug Discovery Today

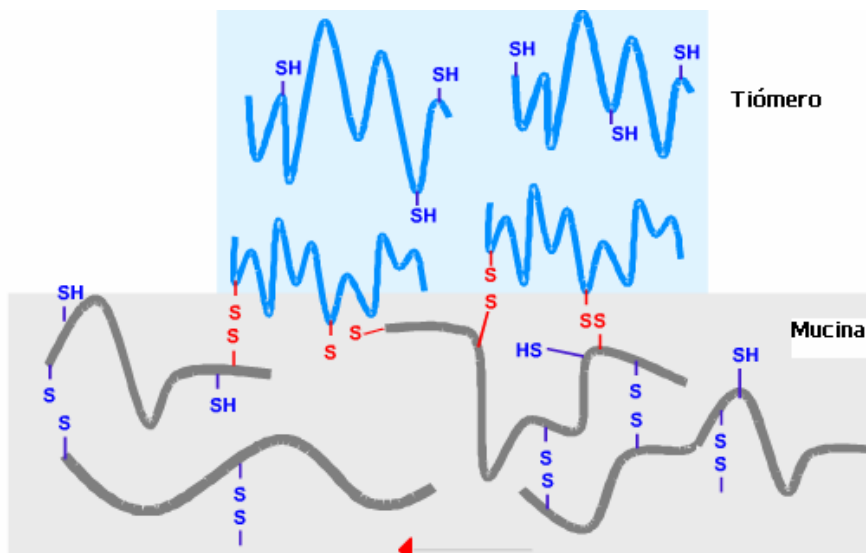


Figura 15 – Esquema de ponte de enxofre entre tiómero e mucina gástrica – adaptado de Thiomatrix

O maior desafio para estes sistemas é a elevada renovação do epitélio gástrico o que limita a retenção gástrica deste tipo de sistemas. Adicionalmente é difícil alvejar um local específico para estabelecer a mucoadesão. Também têm sido levantadas questões sobre hipotéticas adesões esofágicas que levantam várias suspeitas do ponto de vista da segurança da administração destes sistemas (Streubel et al, 2006)

1.2.6 Sistemas Magnéticos:

Estes sistemas são baseados num princípio muito simples. O sistema farmacêutico contém no seu interior um íman, sendo outro íman colocado no abdómen na posição anatómica do estômago. Este tipo de sistemas, descritos inicialmente por Fujimori *et al.* em 1990, são promissores apresentando no entanto o grande inconveniente de necessitarem de uma elevada precisão de colocação do íman exterior e o desconforto causado ao paciente, que conduzirá a uma diminuição da compliance terapêutica.

1.2.7 Conclusão:

Os sistemas gastrorretentivos são bastante promissores, e as diversas estratégias de gastrorretenção apresentadas são frequentemente combinadas para obter sistemas gastrorretentivos ainda mais eficazes.

Estes sistemas são indubitavelmente úteis para veicular fármacos cuja janela de absorção se localiza no estômago e no duodeno superior, pois a combinação de um tempo de permanência gástrica adequada com um perfil de liberação de fármaco correcto conduz a um aumento da biodisponibilidade deste, e conseqüentemente a uma maior eficácia da terapêutica. A grande dificuldade destes sistemas reside na elevadíssima variabilidade intra e inter-individual, que pode levar a situações de esvaziamento gástrico precoce e conseqüente perda de eficácia terapêutica.

A revisão da literatura permite identificar sistemas com comportamentos *in vitro* e *in vivo* altamente promissores e espera-se que no futuro este tipo de sistemas seja cada vez mais utilizado comercialmente.

1.3 O uso de polímeros no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada

De um modo geral, os sistemas orais de liberação modificada baseiam-se em princípios simples como a difusão, a dissolução e a permeação, para atingirem objectivos como taxas de liberação de fármaco constantes.

Os polímeros são, devido às suas características, materiais de eleição para a construção de sistemas deste tipo. De facto, os polímeros oferecem uma vasta variedade de propriedades como a difusibilidade, a permeabilidade e a solubilidade, que podem ser combinadas por forma a atingir o tipo pretendido de liberação do fármaco. Adicionalmente, os polímeros podem ser facilmente, e por diversos métodos, processados em membranas ou formas farmacêuticas como os comprimidos, sendo posteriormente as substâncias activas ou outros excipientes facilmente incorporados por métodos químicos ou físicos.

Assim, os fármacos podem ser dispersos ou dissolvidos nos polímeros para formar sistemas farmacêuticos de matriz. Outra hipótese consiste em utilizar os polímeros para produzir uma membrana suficientemente forte para se manter íntegra durante as operações a que for sujeita e produzir sistemas tipo reservatório.

As resinas de troca iónica são um tipo especial de polímeros aos quais os fármacos estão quimicamente ligados, e que também podem ser utilizados na produção de sistemas farmacêuticos de liberação modificada. Mais recentemente foram introduzidos os sistemas de hidrogeles superporosos que, devido às suas excelentes características de intumescimento, são passíveis de ser utilizados em sistemas de liberação modificada.

1.3.1 Propriedades dos polímeros que permitem modular a liberação das substâncias activas

De forma a seleccionar os materiais adequados que permitam controlar o fluxo de liberação da substância activa a partir do sistema farmacêutico é necessário conhecer bem as características e as propriedades dos polímeros, nomeadamente as suas características estruturais, de difusão e a sua solubilidade.

O fluxo de um fármaco através de um filme polimérico é dado pela seguinte equação:

$$\text{Fluxo} = (\text{Área} / \text{distância}) \times (\text{permeabilidade}) \times (\text{diferença de concentrações})$$

(Equação 4)

Nesta equação a área corresponde à superfície através da qual o fármaco se difunde, enquanto que a distância corresponde à espessura da película polimérica.

A permeabilidade é o produto entre o coeficiente de partilha e a difusibilidade (Berner *et al.*, 1992)

1.3.1.1 Difusibilidade

A difusibilidade é o componente da permeabilidade que tem em conta as limitações geométricas encontradas pelas espécies em difusão enquanto atravessam a película polimérica. De uma forma geral a difusibilidade aumenta quando a relação entre o volume de polímero livre e as dimensões da espécie em difusão aumenta.

Na tabela seguinte (Jacobs *et al.*, 1993) apresenta-se um conjunto de factores e o modo como afectam a difusibilidade de uma molécula num meio polimérico.

Aumento do factor	Efeito na difusibilidade
Forças intermoleculares	▼
Mobilidade segmental	▲
Massa molecular da molécula permeante	▼
Cristalinidade do polímero	▼
Plasticidade	▲
Copolimerização	▲
Temperatura	▲
Transição Vítreá	▼

Tabela 3 - Factores que afectam a difusibilidade de um fármaco num meio polimérico

1.3.1.2 Solubilidade

A adição de outros componentes, como o fármaco ou solventes, aos polímeros pode provocar alterações das forças poliméricas intermoleculares e consequentemente alterar as propriedades físicas dos polímeros. A intensidade das forças intermoleculares é medida pela densidade de energia coesiva (CED), sendo a sua relação com a solubilidade expressa pela equação seguinte:

$$\delta = (CED)^{0,5} \quad \text{(Equação 5)}$$

Os parâmetros de solubilidade dos polímeros, que como vimos também descrevem forças intermoleculares, estão amplamente descritos nas literaturas fornecidas pelos fabricantes. A escolha de um solvente ideal para dissolver um polímero com vista a um posterior processamento deve ser feita comparando os parâmetros de solubilidade do polímero e do solvente. De uma forma geral, polímeros e solventes com parâmetros similares serão compatíveis um com o outro.

1.3.1.3 Considerações estruturais

A estrutura do polímero utilizado no sistema farmacêutico de liberação modificada é um parâmetro muito importante na determinação do mecanismo de

libertação do fármaco. A difusão de uma molécula de fármaco dispersa num polímero depende da estrutura porosa do polímero (Burrell, 1975), uma vez que este polímero se difunde através dos poros cheios de solvente. Consequentemente, à medida que a porosidade aumenta, aumenta a libertação do fármaco.

Assim, para polímeros macroporosos pode ser necessário corrigir o coeficiente de difusão, corrigindo os coeficientes de porosidade, de tortuosidade ou de partilha.

Para os polímeros microporosos, para além dos parâmetros anteriores devem também ser tidos em conta outros factores como o impedimento estérico.

Outros parâmetros estruturais importantes que afectam a difusibilidade incluem o grau de cristalinidade do polímero, o seu grau de intumescimento, a massa molecular das reticulações e o estado do polímero (vítreo ou maleável).

Actualmente muitos sistemas orais (grânulos ou comprimidos) de libertação modificada usam polímeros hidrofílicos como controladores da libertação.

O mecanismo de libertação do fármaco é dependente do intumescimento e do processo de dissolução. Como exemplo pode-se citar o dos comprimidos em que o fármaco é disperso numa matriz de hidroxipropil e hidroximetilcelulose. Neste caso, a parte inicial do processo de libertação é marcado pelo intumescimento, que se deve à transição de estado do polímero, do estado vítreo para o maleável, devido à penetração da água. Quando a concentração interna da água atinge a concentração crítica, inicia-se o verdadeiro processo de dissolução. A difusão através de um polímero intumescido é muito superior à que ocorre através de um polímero não intumescido, podendo a primeira inclusivamente aproximar-se dos coeficientes de difusão que ocorrem em soluções.

Pelo que se afirmou nos últimos parágrafos é fácil compreender que a capacidade de hidratação do polímero é um factor muito importante para o desempenho deste como modulador da libertação de fármacos.

Os primeiros minutos do processo de hidratação são os mais importantes e os que mais afectam as características moduladoras da libertação de fármacos do polímero (Peppas *et al.*, 1986), o que se deve ao facto de os primeiros momentos de hidratação corresponderem ao período em que se forma a camada gelificada à volta da matriz. Vários parâmetros afectam as características de hidratação dos polímeros, sendo um dos mais estudados o tamanho de partícula. De uma maneira geral pode-se afirmar que as partículas maiores se hidratam mais rapidamente que as partículas mais pequenas (Reinhart *et al.*, 1981).

Por outro lado, a presença de água num sistema matricial pode ter efeitos, do ponto de vista da estabilidade e do comportamento reológico do sistema, que devem ser atentamente estudados (Colombo *et al.*, 1994).

Outro parâmetro muito importante que afecta a libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais corresponde à viscosidade do polímero.

A viscosidade do polímero é um indicador da sua massa molecular, pelo que aumentando a massa de polímero na matriz, aumenta a viscosidade desta. Tal facto provoca um aumento da viscosidade da camada gelificada, tornando-a mais resistente à diluição e à erosão (Peppas *et al.*, 1995), o que dificulta e atrasa a libertação do fármaco a partir da matriz. Sabemos que a penetração de água no sistema é o primeiro passo do processo de libertação do fármaco; sabemos também que a velocidade de penetração da água no sistema depende do balanço entre as forças promotoras da admissão da água e as forças opostas a essa admissão – viscosidade. Consequentemente, a viscosidade é um factor modulador da libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais poliméricos. Baseados neste facto, vários estudos têm usado a viscosidade do polímero gelificante como factor modulador da libertação do fármaco (Korsmeyer *et al.*, 1983). Por exemplo, caso se pretendesse facilitar o processo de difusão da substância activa através da camada gelificada, bastaria diminuir a viscosidade da matriz polimérica (Peppas, 1985). Este facto é compatível com a lei de Stokes, que regula a difusão de um fármaco hidrossolúvel através de uma camada gelificada, processo que ocorre por difusão. A lei diz que o processo de difusão é tanto mais lento quanto mais viscoso for o meio de difusão (Peppas *et al.*, 1989).

Um outro factor determinante para as características de libertação de um fármaco a partir de um sistema matricial polimérico é a quantidade de polímero utilizada, frequentemente representada pela relação quantidade de polímero/quantidade de substância activa. De facto quanto maior a quantidade de polímero usado, mais lento será o processo de libertação de fármaco a partir do sistema matricial (Karland *et al.*, 1988). Tendo em conta este facto, a proporção utilizada de polímero é um parâmetro muitas vezes utilizado para modular a libertação de fármacos a partir de sistemas deste tipo (Veiga *et al.*, 1999).

Um parâmetro que afecta bastante a libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais e que é bastante interessante e importante, pois se não for tido em conta pode implicar variações inter-lotes, é o tamanho da partícula.

Vários estudos (Brannon Peppas *et al.*, 1989) demonstraram que o mecanismo de liberação de um fármaco a partir de um sistema matricial não era sempre o mesmo se se fizesse variar o tamanho de partícula. Para além de se verificar que à medida que o tamanho das partícula diminuía, a liberação do fármaco também diminuía, verificou-se também que o expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, que será apresentada mais à frente neste capítulo e que é indicativo do tipo de mecanismo de liberação preponderante, aumentava à medida que o tamanho de partícula diminuía (Ende *et al.*, 1995).

Uma explicação foi avançada (Caramella *et al.*, 1989) para este facto:

quando se usam partículas muito grandes, as partículas poliméricas intumescidas não se conseguem aglutinar convenientemente. A pressão dessas partículas intumescidas individualizadas provoca a desintegração do sistema, actuando o polímero como desagregante. À medida que o tamanho de partícula baixa, a porosidade e a tortuosidade da estrutura que se forma favorecem um processo de liberação por difusão e a contribuição da erosão da camada hidrofílica gelificada para o processo de liberação do fármaco diminui.

O mecanismo de liberação é nesta altura do tipo descrito por Higuchi (Higuchi, 1961;1963).

Diminuindo mais o tamanho de partícula utilizado, verifica-se uma redução significativa da porosidade do sistema e um aumento da tortuosidade. A velocidade de difusão está diminuída devido ao aumento da distância média de difusão, o que é compatível com a lei de Fick. Neste ponto, o mecanismo de liberação do fármaco é então dependente de uma combinação entre a difusão e a erosão.

Tendo em conta o impacto do tamanho de partícula no mecanismo de liberação de fármacos é fácil perceber porque diferenças entre lotes podem originar perfis de dissolução diferentes. No entanto vários autores estabeleceram que os efeitos do tamanho de partícula utilizado se atenuavam e quase se anulavam quando se utilizam concentrações de polímero superiores a 20% (Lee *et al.*, 2000).

Por tudo o que foi apresentado percebe-se que o tipo ou tipos de polímeros utilizados são um factor condicionante das características de liberação de um fármaco a partir de um sistema matricial, pois o tipo de polímero escolhido é condicionante de factores como a viscosidade, a porosidade e a tortuosidade da camada gelificada, parâmetros que, entre outros, têm uma relação quantitativa com o perfil de liberação do fármaco a partir do sistema farmacêutico matricial.

1.3.2 Hidroxipropilmetilcelulose

A Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um éter propilenoglicólico da metilcelulose cuja estrutura se apresenta na figura seguinte. É conhecido também na Europa pelo nome de Hipromelose (Ph.Eur, 2005).

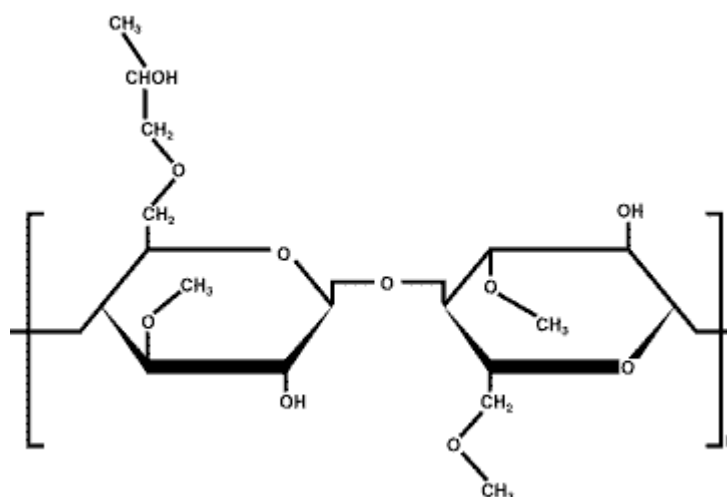


Figura 16 – Fórmula estrutural de monómero do HPMC

A HPMC é um polímero cujo uso na tecnologia é farmacêutica é versátil e bem conhecido e descrito nas três principais farmacopeias mundiais: Americana, Europeia e Japonesa.

É um polímero não tóxico cuja segurança é elevada, sendo mesmo reconhecido pela Food and Drug Administration como matéria-prima de livre uso na indústria alimentar (Dow, 2000).

As propriedades físico-químicas do polímero são principalmente afectadas pelos seguintes factores (Siepmann e Peppas, 2001):

- teor em grupos metoxilo;
- teor em grupos hidroxipropilo;
- massa molecular.

A Farmacopeia Americana (USP,2006) distingue quatro diferentes tipos de HPMC, classificados de acordo com o seu conteúdo em radicais- OCH_3 e $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$: o HPMC 1828, o HPMC 2208, o HPMC 2906 e o HPMC 2910.

Nesta nomenclatura os dois primeiros números indicam a percentagem de grupos metoxilo e os dois últimos números indicam a percentagem de grupos hidroxipropilo, determinados após duas horas de secagem a 105°C.

A HPMC é comercializado por diferentes firmas, sendo a mais conhecida de todas a Dow Chemical que o comercializa, sob o nome de Methocel®. Por esse motivo e pelo facto de a HPMC utilizado neste trabalho ser desta marca, em seguida apresenta-se a nomenclatura utilizada pela Dow para classificar a sua HPMC, nomenclatura que será posteriormente utilizada em todo o trabalho experimental.

Nessa nomenclatura a letra inicial identifica o tipo de celulose, a sua “química”, as letras “E”, “F” e “K” identificam diferentes tipos de HPMC com diferentes conteúdos de grupos metoxilo e hidroxipropilo. Os tipos “E” e “K” são os mais utilizados para modulação da libertação de fármacos. O número que se segue à designação química indica a viscosidade do produto em millipascal-segundo (mPa.s, medido numa solução aquosa a 20% e a 20°C. Também para designar a viscosidade frequentemente se usam as letras “C” e “M” como multiplicativos por cem e por mil, respectivamente.

Diversos sufixos são utilizados para identificar produtos especiais: o “P” é utilizado para identificar produtos Premium (todos os produtos Premium são produzidos de acordo com as GMP aprovadas pela FDA e cumprem as especificações da Farmacopeia Americana e da Farmacopeia Europeia), “LV” indica produtos de baixa viscosidade, “CR” produtos indicados para libertação modificada de fármacos, “EP” que cumpre os requerimentos da Farmacopeia Europeia, “JP” que cumpre os da Farmacopeia Japonesa e “LH” que o produto apresenta um baixo teor em grupos hidroxipropilo. (Dow,2000).

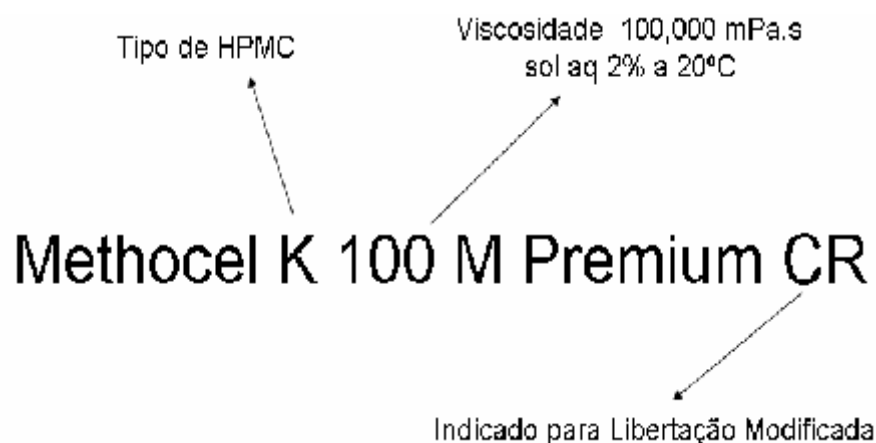


Figura 17 - Exemplo comentado de nomenclatura Dow para HPMC

Na tabela seguinte (tabela 5) apresenta-se um quadro resumo com as principais propriedades dos tipos de HPMC mais utilizados na modulação de liberação de fármacos (Dow, 2000).

Tipo Polímero (Premium)	% metoxi	% hidroxipropil	Viscosidade ^a	pH ^b
K 100 LV	19-24	7 – 12	80-120	5,5-8,0
K 4 M	19-24	7 – 12	3000- 5600	5,5-8,0
K 15 M	19-24	7 – 12	11250 – 21000	5,5-8,0
K 100 M	19-24	7 – 12	80000-120000	5,5-8,0
E 4 M	28-30	7 – 12	3000 -5600	5,5-8,0
E 10 M CR	28-30	7 – 12	7500-14000	5,5-8,0

^a – Viscosidade aparente (mPa.s) – solução aquosa a 2%

^b – Solução aquosa a 1%

Tabela 4 – Principais propriedades das HPMC mais frequentemente utilizadas (fonte: Dow, 2002)

A HPMC é actualmente o polímero hidrofílico mais utilizado no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada (Siepmann e Peppas, 2001). A sua principal característica prende-se com as suas elevadas propriedades de intumescência e gelificação que são amplamente utilizadas para modular a liberação de fármacos a partir de sistemas deste tipo.

A correcta compreensão da forma como o HPMC permite modular a liberação de fármacos permite utilizá-lo para desenhar o perfil de liberação pretendido. Dependendo da solubilidade do fármaco e do perfil pretendido poder-se-á jogar com diferentes tipos e quantidades de HPMC para modular a liberação do fármaco de acordo com o desejado.

Adicionalmente têm sido referidas as propriedades mucoadesivas da HPMC, que permitem desenvolver sistemas farmacêuticos cujo trânsito gástrico se encontra retardado. Da leitura atenta destes trabalhos resulta que quanto mais viscoso e quanto maior for o peso molecular do polímero, maior capacidade mucoadesiva irá conferir

ao sistema farmacêutico. As diferentes aplicações farmacêuticas da HPMC e os tipos de HPMC mais indicados para cada caso são apresentados na tabela da página seguinte (tabela 6):

Aplicação	Tipo de Polímero	Quantidade Recomendada
Libertação Modificada	K100LV Premium CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR	20 – 55%
Revestimento Comprimidos	E3, E5, E6, E15LV Premium	0,5 – 5%
Granulação	E5LV, E15LV, A15LV, K3 Premium	2-6%
Preparações Líquidas	A4M, K4M, K100M, F4M, Premium	1-30%
Mucoadesão	K 100 M	5 – 70%
Películas	Todos	-
Cápsulas	E3,E5, E6, E15, E50, F4 Premium LV	-

Tabela 5 – Principais aplicações farmacêuticas da HPMC e polímeros recomendados
(Fonte: Dow, 2002)

1.3.3 Óxidos de Polietileno

Os Óxidos de Polietileno (C₂H₄O)_n, comercializados sob o nome de Polyox[®] são resinas poliméricas não iônicas solúveis em água.

Estes produtos cumprem as especificações do Codex Alimentarius Internacional, da Farmacopeia Americana e da Farmacopeia Europeia.

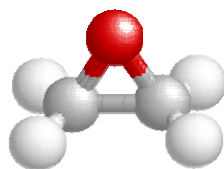


Figura 18 – Monómero de Óxido de Etileno (C₂H₄O)

São polímeros hidrofílicos de elevado peso molecular, com segurança demonstrada, e que têm variadas aplicações na indústria farmacêutica. Na tabela seguinte (tabela 7) apresentam-se algumas das propriedades dos Polyox disponíveis comercialmente.

Tipo Polímero	Peso Molecular	Viscosidade (cP, 25°C)		
		Sol (5%)	Sol (2%)	Sol (1%)
WSR – 10	100,000	30-50		
WSR – 100	200,000	55-90		
WSR – 750	300,000	600-1200		
WSR – 205	600,000	4500 -8800		
WSR – 1105	900,000	8800-17600		
WSR – 12K	1000,000		400-800	
WSR – 60 K	2000,000		2000-4000	
WSR – 301	4000,000			1650-5500
WSR – coag	5000,000			5500-7500
WSR - 303	7000,000			7500-10000

Tabela 6 – Propriedades do Polyox com aplicações farmacêuticas

(Fonte: Dow, 2002)

Uma das situações em que são mais utilizados é na preparação de sistemas mucoadesivos devido às capacidades de adesão às mucosas por eles apresentados,

nomeadamente o facto de apresentarem grupos de hidrogénio livres para estabelecerem ligações com a mucina e serem biocompatíveis e não irritantes para as mucosas animais (Dow, 2002). Os Polyox são bastante úteis na modulação da libertação de fármacos, não só devido às suas propriedades mucoadesivas, mas também pelo facto de serem polímeros hidrofílicos que, quando postos em contacto com a água, intumescem formando hidrogéis com resistência mecânica suficiente. A resistência do hidrogel, o grau de intumescimento e a mucoadesividade de cada polímero é altamente dependente do seu peso molecular, aumentando de forma linear com o aumento deste (Dow,2002).

Na tabela seguinte (tabela 7) apresentam-se as diferentes aplicações farmacêuticas dos Polyox, bem como os polímeros recomendados para cada tipo de aplicação.

Aplicação	Tipo de Polímero	Quantidade Recomendada
Libertação Modificada	WSR-205 NF, WSR-1105 NF, WSR N-12K NF, WSR N-60K NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF, WSR Coagulant NF	20-90%
Preparações Líquidas	WSR N-80 NF, WSR N-750 NF, WSR-205 NF	1 – 5%
Extrusão	WSR N-10 NF, WSR N-80 NF, WSR N-750 NF, WSR-301 NF, WSR-303 NF, and WSR Coagulant NF	10 – 90%
Mucoadesão	Todos	5 – 70%
Películas	Todos	-

Tabela 7 – Principais aplicações farmacêuticas do Óxido de Polietileno e polímeros recomendados (Fonte: Dow, 2002)

1.3.4 Carbómeros

Os carbómeros, também conhecidos como polímeros do ácido acrílico, polímeros carboxivinílicos e ácidos poliacrílicos, e comercialmente como Carbopol, Acritamer e Pemulen, são polímeros sintéticos de elevado peso molecular obtidos a partir do ácido acrílico e que são interligados por moléculas de alilsacarose ou por éteres alílicos do pentaeritritol.

Os carbómeros são pós brancos de aspecto fofo, ácidos, com um cheiro característico e fortemente higroscópicos, que quando secos, contém entre 56 e 68% de grupos ácidos carboxílicos (-COOH).

O peso molecular das resinas carboméricas está teoricamente calculado entre 7 milhões e 4 biliões de daltons e uma solução aquosa a 0,5% massa/massa de carbómero apresenta um pH que varia entre 2,7 e 3,5. A sua densidade é de 0,163 g/cm³ e a sua temperatura de transição vítrea é de 100-105°C.

Os carbómeros são descritos pela Farmacopeia Europeia (Ph.Eur.) numa única monografia descritiva da classe, enquanto a Farmacopeia do Estados Unidos da América (USP) os descreve em várias monografias individuais de acordo com a sua viscosidade e classificação em uso oral ou não oral.

Os polímeros carboméricos formam-se pela repetição de unidade de ácido acrílico, sendo as cadeias poliméricas interligadas entre si por moléculas de alilsacarose ou de pentaeritritol alílico.

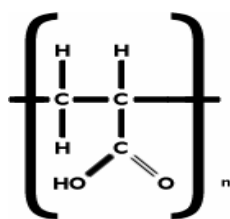


Figura 19 – Monómero de Ácido Acrílico

Os carbómeros têm sido classificados como agentes bioadesivos, agentes emulsificantes, agentes moduladores da liberação de fármacos a partir de sistemas farmacêuticos, agentes suspensores, aglutinantes e viscosificantes.

Uso	Concentração
Agente emulsificante	0,1 – 0,5 %
Agente viscosificante	0,5 – 2,0 %
Agente suspensor	0,5 – 1,0 %
Aglutinante	5,0 – 10,0 %
Modulador da liberação	> 15,0 %

Tabela 8 – Usos e concentrações de carbómeros mais frequentes

Os carbómeros são muito usados na preparação de formulações líquidas e semi-sólidas, como agentes suspensores ou como viscosificantes. Estas formulações incluem cremes, geles, loções e pomadas, com aplicações várias, de tópicas a oftálmicas.

Os carbómeros têm também sido usados como agentes emulsificantes na preparação de emulsões óleo em água para uso externo e no desenvolvimento de vários produtos cosméticos.

Os carbómeros com menor conteúdo residual benzénico são também utilizados em preparações de uso oral como suspensões, comprimidos de liberação convencional e comprimidos de liberação modificada.

Quando incluídos nas formulações de comprimidos desempenham papel de aglutinantes (a seco ou a húmido) ou como moduladores da liberação do fármaco a partir do sistema farmacêutico. Nos processos de granulação a húmido com carbómeros, quer a água quer o álcool são frequentemente usados como líquido de granulação.

As resinas carboméricas têm também sido investigadas como inibidoras enzimáticas das proteases intestinais e como excipiente bioadesivo para microsferas destinadas a administração intranasal, bem como em grânulos magnéticos destinados a vectorização de fármacos para o esófago.

No que diz respeito à segurança do uso de carbómeros nas preparações farmacêuticas, o principal problema prende-se com o conteúdo benzénico residual (o

benzeno é o principal solvente de polimerização), razão pela qual nem todos os carbómeros podem ser usados em preparações orais. No entanto, de um modo geral os carbómeros são considerados materiais não tóxicos e não irritantes (embora o pó de carbómero seja irritante para os olhos e para as mucosas, pelo que se deve ter cuidados durante o seu manuseamento) e não existe evidência de reacções humanas de hipersensibilidade aos carbómeros. Nos humanos, doses de 1 a 3 g de carbómeros têm sido mesmo utilizadas como laxante.

Os carbómeros são utilizados como excipientes no desenvolvimento de comprimidos convencionais para ingestão oral, comprimidos bucais/sublinguais, comprimidos para mastigar, comprimidos efervescentes e comprimidos de liberação modificada.

No desenvolvimento de comprimidos convencionais destinados a ingestão oral, os carbómeros são utilizados em concentrações que variam entre 1 e 3% massa/massa como aglutinantes, tendo como função melhorar as características farmacotécnicas, de dureza e friabilidade, do produto final. No entanto, devido às suas propriedades adesivas é necessário acautelar as características de fluxo da formulação.

No desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada os carbómeros são frequentemente utilizados como moduladores da liberação de fármacos, uma vez que se verificou que a sua presença nos sistemas farmacêuticos aumentava os tempos de dissolução dos fármacos e linearizava os seus perfis de liberação (BFGoodrich, 1996)

Vários tipos de carbómeros estão disponíveis comercialmente apresentando distintas características de peso molecular, grau de reticulação, estrutura polimérica e conteúdo residual. Estas diferenças implicam diferentes comportamentos reológicos e diferentes usos e manuseamentos para cada tipo de carbómero.

A tabela seguinte (tabela 10) apresenta os carbómeros mais frequentemente usados, bem como os usos sugeridos pela firma produtora para cada carbómero (BFGoodrich, 1999;2000; 2001).

Carbómero	Uso sugerido
934 NF	Emulsões, suspensões e hidrogéis.
2984	Emulsões, suspensões e hidrogéis.
5984 EP	Emulsões, suspensões e hidrogéis.
934 P NF	Sistemas de Liberação Modificada, Sistemas Bioadesivos.
974 P NF	Sistemas de Liberação Modificada, Sistemas Bioadesivos.
940 NF	Hidrogéis.
980 NF	Hidrogéis.
Ultrez 10	Hidrogéis.
941 NF	Hidrogéis. Emulsões.
981 NF	Hidrogéis. Emulsões.
ETD 2050	Hidrogéis. Emulsões.
971 P NF	Sistemas de Liberação Modificada, Sistemas Bioadesivos.
71 P	Sistemas de Liberação Modificada, Sistemas Bioadesivos.
1342 NF	Emulsões, Loções.

Tabela 9 – Carbómeros mais frequentemente utilizados

1.4 Avaliação do comportamento *in vivo* de sistemas farmacêuticos

O desenvolvimento de sistemas farmacêuticos cada vez mais complexos, com programas elaborados de liberação e veiculação de fármacos, levou à necessidade de seguir o seu comportamento *in vivo*. A clássica avaliação dos parâmetros farmacocinéticos colhidos após análises biológicas não se revelou suficiente, pelo que se tem recorrido a diferentes técnicas médicas para o fazer.

1.4.1 Endoscopia:

A endoscopia é uma técnica que apresenta como principal vantagem o facto de se poder ver com clareza e em tempo real o sistema farmacêutico no interior do tubo digestivo. Apresenta, no entanto, duas grandes desvantagens: o facto de estar limitada ao esófago e estômago e o facto de ser uma técnica altamente desconfortável para os voluntários (Mahato, 2007).



Figura 20 – Imagem de Endoscopia revelando sistema gastrorretentivo no estômago de um voluntário (adaptado KLAUSNER et al)

1.4.2 Radiotelemetria de pH:

Esta técnica é geralmente combinada com a cintigrafia e permite obter informações adicionais sobre o desempenho *in vivo* do sistema farmacêutico, nomeadamente daqueles que têm revestimentos entéricos. Baseia-se no uso de cápsulas de pH, cuja localização, ao longo do tubo gastrointestinal (GI), é monitorizada por um detector portátil à superfície do abdómen (Wang *et al*, 2005).

1.4.3 Raios –X :

A radiação X é uma radiação electromagnética, de natureza semelhante à da luz visível, caracterizada por um comprimento de onda entre 0,01 e 10nm, aproximadamente.

A detecção dos raios X pode ser feita de diversas maneiras, sendo a principal a impressão em película fotográfica, que permite o uso medicinal e industrial através das radiografias. Outras formas de detecção incluem o aquecimento de elementos à base de chumbo, que geram imagens termográficas, e o uso de detectores gasosos de radiação, tal como o Contador de Geiger-Müller, utilizado para a detecção de radiação ionizante (Bess, 2006).



Figura 21 – Imagem Raio X de sistema farmacêutico

As técnicas radiográficas têm sido bastante utilizadas para avaliar de forma qualitativa e quantitativa o comportamento do tubo GI, nomeadamente a motilidade esofágica, o esvaziamento gástrico e todo o trânsito GI.

A sua capacidade de visualização é elevada apresentando como principais desvantagens a necessidade de incluir material rádio-opaco na execução das provas e o facto de se expor os voluntários a uma dose considerável de radiação.

1.4.4 Ecografia:

A ecografia, ou ultrassonografia, é um método diagnóstico que aproveita o eco produzido por ondas sonoras de elevada frequência para visualizar, em tempo real, as estruturas e órgãos internos (efeito piezoelétrico). Os aparelhos de ecografia utilizam uma sonda que fica em contacto com a pele, que emite as ondas sonoras, com uma frequência próxima dos 3MHz, e recebe os ecos gerados, que são, depois, interpretados através da computação gráfica.

A imagem ecográfica resulta da forma como as ondas sonoras são reflectidas após serem enviadas contra uma determinada estrutura, depende da densidade dos meios que essas ondas atravessam e da distância percorrida.

A ecografia é um método seguro e não invasivo. Apresenta como desvantagens o facto de ser absolutamente operador-dependente e de estar sujeita a diversas condicionantes para a qualidade das imagens (Mannion, 2006).

1.4.5 Cintigrafia:

A cintigrafia (ou gamagrafia) é um procedimento que permite localizar, num tecido ou órgão interno, a presença de um radiofármaco e, mesmo, acompanhar o seu percurso. Um radiofármaco consiste num radionúclido acoplado, ou não, a uma molécula orgânica. A sua detecção torna-se possível pela detecção da radiação gama emitida como consequência do decaimento do radionúclido (Ell, 2004).

Para efectuar estes estudos, é necessária uma câmara gama, cujo componente principal consiste num cristal com a propriedade de cintilação, ou seja, uma substância que, após a absorção da energia electromagnética da radiação gama incidente, tem a capacidade de emitir luz visível.

Outro componente importante é o colimador, colocado em frente ao cristal, que permite garantir que os raios originados numa área específica do órgão/tecido serão detectados numa área também específica do cristal (Goto *et al*, 2004).

Acoplados ao cristal estão tubos fotomultiplicadores que detectam os impulsos de luz gerados, os convertem em sinais eléctricos e os multiplicam. A imagem digital é gerada, finalmente, por um conjunto de processos electrónicos.



Figura 22 – Gama Câmara

Para marcar radioativamente um sistema farmacêutico, duas estratégias são possíveis: a primeira passa por combinar a molécula do fármaco com o radionúclido, em ligação estável, o que, além de permitir identificar o sistema farmacêutico, permitirá seguir o processo de absorção e distribuição do fármaco utilizado; a segunda passa por incorporar no sistema farmacêutico uma resina de troca iónica marcada radioativamente. Este último processo permite visualizar melhor o comportamento *in vivo* do sistema farmacêutico.

Naturalmente, o composto radioactivo deve ser incorporado o mais tardiamente possível no sistema farmacêutico, de forma a optimizar o seu tempo de uso e a diminuir a potencial contaminação por ele causada.

Um dos factores mais importantes para a correcta realização de um estudo cintigráfico é a escolha adequada do radionúclido a utilizar. Tal escolha deve ser baseada em parâmetros como o tipo e a energia da radiação emitida, a semi-vida (física e biológica), o custo e a disponibilidade do radionúclido.

O radionúclido mais utilizado é o Tecnécio-99m (^{99m}Tc) com uma química versátil, energia ideal (140 keV) e uma semi-vida física de aproximadamente seis horas. Adicionalmente, é um radionúclido fácil de obter recorrendo ao uso de geradores portáteis. Outros radionúclidos muito utilizados são o Iodo-131, o Iodo-123 e o Gálio-67 (Poswner, 2006)

Existe, ainda, uma terceira estratégia possível, mas pouco acessível, que passa pela utilização de isótopos estáveis que, posteriormente, são irradiados por uma fonte de neutrões por forma a converterem-se em isótopos com propriedades radioactivas (exemplo : ^{171}Er e ^{153}Sm) (Saha, 1993).

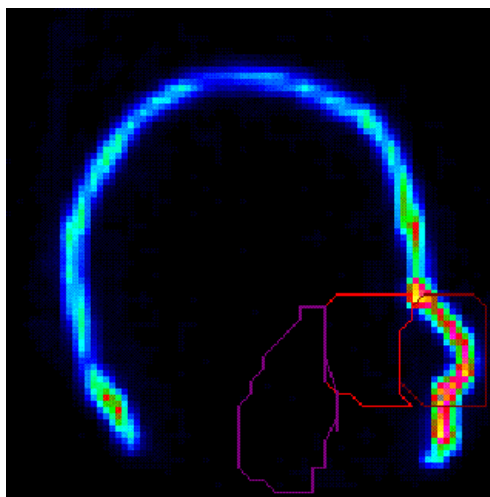


Figura 23 - Exemplo de estudo de Gama-Cintigrafia

Actualmente, as técnicas de processamento de imagem estão altamente avançadas, o que permite uma visualização com elevada resolução espacial da localização do sistema farmacêutico e das diferentes estruturas anatómicas (Digenis *et al*, 1998).

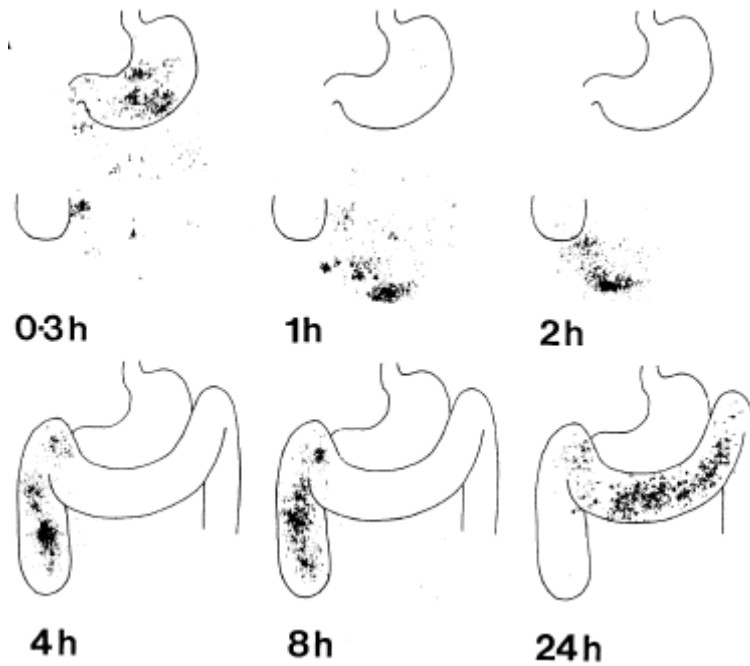


Figura 24 – Exemplo de estudo de farmacocintigrafia (adaptado Digenis *et al*)

Os estudos farmacocintográficos (combinação de farmacocinética com cintigrafia) providenciam, de forma pouco invasiva, informação extremamente útil, não só sobre o trânsito do sistema farmacêutico, como sobre a liberação do fármaco a partir do sistema farmacêutico e posterior absorção, permitindo assim compreender melhor o seu comportamento *in vivo*.

Esta é, actualmente, a técnica de eleição para avaliar um sistema farmacêutico ao longo do tubo GI.

1.5 Ranitidina:

1.5.1 Farmacologia:

A Ranitidina, fármaco geralmente comercializado sob a forma do seu sal, cloridrato de ranitidina, é um antagonista dos receptores H₂ que inibe de forma competitiva e reversível a interação destes receptores com a histamina, o que leva à redução da secreção basal, nocturna e induzida por comida de ácido clorídrico. (United States Pharmacopoeia, 2006).

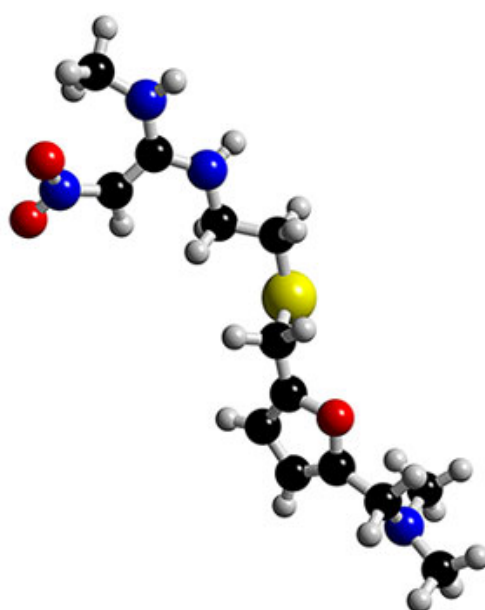


Figura 25 – Ranitidina

As indicações terapêuticas da ranitidina são o tratamento de úlceras gástricas e duodenais, estados de hipersecreção patológicos e refluxo gastroesofágico.

A dose diária recomendada de cloridrato de ranitidina é de 300 mg, seja numa toma única à noite, ou em duas tomas de 150 mg cada. No caso do síndrome de Zollinger-Elison chega-se a utilizar doses diárias até 900 mg sem relatos de efeitos secundários importantes. (Goodman and Gilman, 2005)

1.5.2 Química:

O nome químico da ranitidina é o N-[2-[[[-5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]metil]tio]etil]-N-metil-2-nitro-1,1-etenodiamina.

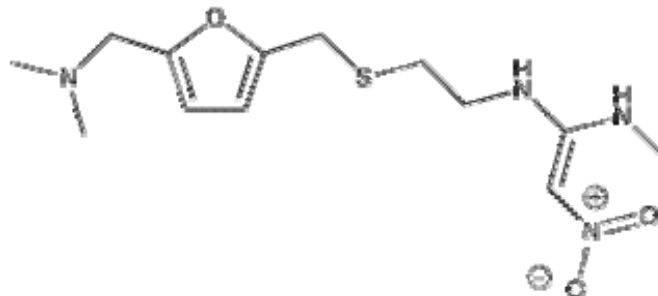


Figura 26 – Fórmula Estrutural da Ranitidina

A solubilidade em água do cloridrato de ranitidina é de 660 mg/ml, sendo que a sua solubilidade entre pH 1 e 7 sempre superior a 550 mg/ml à temperatura ambiente. Este fármaco é então classificado como pertencendo à classe dos fármacos altamente solúveis. (Martindale, 2006)

O seu coeficiente de partilha (água/*n*-octanol) é de 0,2 para a forma ionizada e de 1,28 para a forma neutra. (Carey *et al.*, 1981)

O cloridrato de ranitidina apresenta dois valores de pKa a 8,2 e a 2,7 . (Carey *et al.*, 1981).

O cloridrato de ranitidina apresenta diferentes formas polimórficas, cuja bioequivalência foi demonstrada inequivocamente e aceite pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003).

1.5.3 Farmacocinética:

A ranitidina segue uma farmacocinética de ordem um (Mignon et al., 1995).

1.5.3.1 Absorção:

A biodisponibilidade oral da ranitidina é de 50%. Este fármaco é rapidamente absorvido quando administrado por via oral, sendo o primeiro pico plasmático obtido entre trinta e sessenta minutos após a administração, verificando-se também um segundo pico três a quatro horas após a primeira administração. A razão para o aparecimento deste segundo pico não é ainda conhecida.

A biodisponibilidade da ranitidina é significativamente mais baixa quando administrada directamente na zona do cólon ou do duodeno baixo, o que permite concluir duas coisas. (Rao *et al.*, 2007):

A primeira é que existe uma janela de absorção óptima da ranitidina que se situa entre o estômago e o duodeno alto. A segunda é que o mecanismo mais provável de absorção da ranitidina é um mecanismo do tipo paracelular (Martin *et al.*, 1981).

Os trabalhos de Basit et al (Basit, 2001) demonstraram que a ranitidina é degradada e metabolizada ao nível do cólon pelas bactérias da flora intestinal, provavelmente devido a uma clivagem oxidativa dentro da molécula de ranitidina, razão que também contribui para a diminuição da sua biodisponibilidade.

Foi também demonstrado que os alimentos não têm influência na taxa e na extensão da absorção da ranitidina (Laine *et al.*, 1998).

1.5.3.2 Permeabilidade:

A permeabilidade da ranitidina é baixa, inclusivamente a ranitidina é recomendada pela FDA como padrão interno de baixa permeabilidade para estudos de permeabilidade em células Caco-2. Pensa-se que o principal mecanismo de permeação da ranitidina é a difusão passiva paracelular, o que é consubstanciado pelo facto de a permeabilidade da ranitidina aumentar quando a concentração de cálcio do meio diminui, o que causa uma maior abertura das junções apertadas da via paracelular. Outros estudos demonstraram que a ranitidina é susbtracto da glicoproteína-P. No entanto, e dadas as elevadas doses utilizadas, é de prever que o

efluxo regulado pela glicoproteína-P atinja rapidamente a saturação (Hunter *et al.*, 1997).

1.5.3.3 Distribuição:

A ranitidina apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (de apenas cerca de 15%). O volume aparente de distribuição da ranitidina é de 1,16-1,87 L/Kg (Lebert *et al.*, 1981).

1.5.3.4 Metabolismo e Excreção:

A semi-vida da ranitidina é de 1,7 a 2,1 horas.

Quando administrada por via intravenosa, 70 a 80% da ranitidina é excretada inalterada, enquanto após uma administração oral tal acontece a apenas a 25 a 30% da ranitidina administrada. Menos de 10% da ranitidina é metabolizada e excretada pela via urinária. Aproximadamente 26% da ranitidina administrada oralmente é eliminada pelas fezes (Laine *et al.*, 1998).

1.5.4 Classificação Biofarmacêutica:

A ranitidina apresenta elevada solubilidade em água e baixa permeabilidade pelo que pertence à classe III dos sistemas de classificação biofarmacêutico (Kortejarvi *et al.*, 2005).

CAPÍTULO II

2.1 Liberação de ranitidina a partir de sistemas matriciais hidrófilos

Os sistemas matriciais hidrófilos são dos sistemas mais utilizados para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada em especial pelo facto de a sua produção não implicar muito equipamento especializado e pela sua elevada versatilidade. Neste capítulo estudar-se-á o impacto de diferentes polímeros, hidroxipropilmetilceluloses (HPMC), óxidos de polietileno (Polyox) e carbómeros (Carbopol), bem como a influência de diferentes factores, tais como a concentração de polímero, a força de compressão, a granulometria e o pH do meio de dissolução, na modulação da liberação de ranitidina.

2.2 Materiais e Métodos

2.2.1.1 Matérias-Primas

- Ranitidina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- HPMC K100 M (Colorcon, Reino Unido)
- HPMC K 100 LV (Colorcon, Reino Unido)
- HPMC K 15 M (Colorcon, Reino Unido)
- HPMC K 4 M (Colorcon, Reino Unido)
- Carbopol 71 G (Noveon Inc, Estados Unidos da América)
- Carbopol 971 G (Noveon Inc, Estados Unidos da América)
- Carbopol 974 (Noveon Inc, Estados Unidos da América)
- Polyox N60K (Dow Chemical, Estados Unidos da América)
- Polyox N80 K (Dow Chemical, Estados Unidos da América)
- Polyox N10 K (Dow Chemical, Estados Unidos da América)
- Polyox WSR 303 (Dow Chemical, Estados Unidos da América)
- Polyox WSR 301 (Dow Chemical, Estados Unidos da América)

2.2.1.2 Preparação das soluções

Fluido Gástrico Simulado sem Enzimas

A 500 ml de água destilada FP 8 juntam-se 2 g de Cloreto de Sódio e 7ml de Ácido Clorídrico 0,1 M, completando-se o volume a 1000 ml com água destilada FP 8. O pH ajusta-se para $1,2 \pm 0,1$ com HCl 0,1 M.

Fluido Intestinal Simulado sem Enzimas

Dissolvem-se 6,8 g de fosfato potássico monobásico em 250 ml de água destilada FP 8. Adicionam-se 190 ml de Hidróxido de Sódio 0,2 M e 400 ml de água destilada FP 8. Ajusta-se o pH a $7,5 \pm 0,1$ com a NaOH 0,2 M. Completa-se o volume de 1000 ml com água destilada FP 8.

2.2.2 Aparelhagem

- Potenciómetro (Methrohm 691, Suíça)
- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Espectofotómetro UV/Vis (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)
- Aparelho dissolução FP 8 com pá agitadora (Sotax AT7, Reino Unido)
- Software UV WinLab ((Perkin Elmer, Estados Unidos da América)
- Funil de escoamento
- Aparelho para determinação do volume aparente Electrolab ETD
- Prensa Hidráulica (Mestra, Espanha)
- Aparelho de tamisação a seco, Retsh AS 200
- Aparelho de dureza ERWEKA TBH 28
- Friabilómetro SOTAX F1
- Balança para determinação do teor de humidade AND – AD4713

2.2.3 Métodos

2.2.3.1 Caracterização Mecânica dos Excipientes

2.2.3.1.1 Volume Aparente

O volume aparente é utilizado para prever as características de compressibilidade de um pó. O volume aparente corresponde ao somatório do volume ocupado pelo pó e do volume de ar intersticial, sendo altamente influenciado pela dimensão e forma das partículas.

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

Com base nos resultados obtidos calcularam-se os seguintes parâmetros: Índice de Compressibilidade (IC), Índice de Carr (IC_r) e Razão de Hausner (ver equações seguintes).

$$IC = [(V_0 - V_{500}) / V_0] \times 100 \quad \text{(Equação 6)}$$

$$IC_r = [(d_0 - d_{500}) / d_0] \times 100 \quad \text{(Equação 7)}$$

$$RH = d_{500} / d_0 \quad \text{(Equação 8)}$$

Estes índices são considerados indicadores das propriedades de escoamento de um pó e podem ser classificados de acordo com a tabela seguinte (Carr, 1965).

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

Tabela 10 - Escala de Escoamento de Carr

2.2.3.1.2 Ângulo de Repouso

O ângulo de repouso de um pó está directamente relacionado com as características de fluxo de um pó sendo fundamentalmente influenciado pela estrutura das partículas (forma, tamanho, rugosidade) e pela natureza da substância (carga electrostática, forças de adesão). A avaliação do ângulo de repouso foi feita utilizando um funil com as dimensões descritas na Farmacopeia Europeia 5.0 no qual foram colocados 25 g do pó a analisar. Em seguida 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. Ao ângulo da base do cone formado chama-se ângulo de repouso. De acordo com Prista e Morgado (*Prista et al.*, 2003) ângulos de repouso inferiores a 30° sugerem que o pó tem boas características de escoamento enquanto ângulos superiores a 40° indicam o contrário.

2.2.3.1.3 Determinação da Humidade

A determinação da humidade dos pós analisados foi feita do seguinte modo: Utilizando uma balança própria (Infra-tester) pesou-se uma amostra de 10 g de pó, submentendo-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) foi calculado em triplicado com base na equação seguinte.

$$H = [(M_0 - M) / M] \times 100 \quad \text{(Equação 9)}$$

De acordo com Prista e Morgado (*Prista et al.*, 2003) um pó deve, em geral, apresentar um teor de humidade inferior a 8%.

2.2.3.1.4 Absorção de água

Estes estudos da capacidade de absorção de água pelos polímeros a estudar são importantes para caracterizar os diferentes excipientes e melhor compreender os mecanismos de libertação de fármacos a partir dos mesmos. De facto está amplamente demonstrado (*Bettini et al.*, 2002) que a penetração de água num sistema farmacêutico matricial hidrofílico é a primeira etapa de um subsequente processo complexo de desintegração e libertação. É assim fácil de compreender o papel fundamental desempenhado pela quantidade de água absorvida pela matriz e pela velocidade de tal processo.

Para estudar a absorção de água pelos polímeros, 200 mg de cada polímero foram comprimidos manualmente em matrizes de 11 mm, utilizando uma prensa hidráulica e uma força de compressão igual.

Os comprimidos foram, então, colocados em recipientes com uma quantidade de água rigorosamente pesada. A intervalos de tempo determinados, cada comprimido foi removido e a quantidade de água determinada.

2.2.3.1.5 Erosão

O processo de erosão das matrizes hidrofílicas é um dos processos que controlam a libertação dos fármacos (*Bettini et al.*, 2000). É então fundamental compreender as características de erodibilidade de cada polímero para melhor poder prever o tipo de libertação que irão proporcionar.

Para avaliar este parâmetro, comprimidos de 200 mg de polímero puro foram preparados da forma descrita no parágrafo anterior. Em seguida esses comprimidos foram colocados em 1000 ml de água destilada aquecida a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e submetidos a uma agitação de 50 rpm. Ao fim de 8 horas, o restante de cada comprimido foi seco a 40°C até peso constante e a sua massa determinada.

2.2.3.2 Preparação dos comprimidos

Os comprimidos estudados neste capítulo foram preparados utilizando uma prensa hidráulico manual, com matrizes e punções cilíndricos de 11 mm de aço inoxidável temperado. As diferentes formulações preparadas serão apresentadas nos pontos seguintes deste trabalho. A não ser quando expressamente dito o contrário, a força de compressão utilizada foi de 50 bar. Os comprimidos preparados foram sempre testados pelo menos 24 horas depois da sua preparação de forma a permitir os fenómenos de relaxamento axial e radial dos comprimidos produzidos.

2.2.3.3 Verificação dos comprimidos

Os comprimidos produzidos foram examinados visualmente, nomeadamente no que diz respeito ao exame de superfície para detectar irregularidades desta ou da coloração. As dimensões dos comprimidos (diâmetro e espessura) foram determinadas em triplicado usando uma craveira manual.

2.2.3.3.1 Uniformidade de massa

Para avaliar a uniformidade de massa dos comprimidos preparados pesaram-se 20 unidades de cada lote sendo calculada a sua massa média, desvio padrão, coeficiente de variação e amplitude de variação. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 8 para comprimidos de massa igual ou superior a 250 mg a tolerância é de $\pm 5\%$. Relativamente à massa média, apenas dois comprimidos podem diferir mais de 5% e nenhum deles pode apresentar uma diferença superior a 10% desse valor.

2.2.3.3.2 Resistência à ruptura

Este ensaio consiste na avaliação da resistência dos comprimidos ao esmagamento ou à penetração. Recorrendo a um durabilómetro, determinou-se a dureza de 10 comprimidos escolhidos ao acaso e colocados sempre na mesma posição sendo determinado o seu valor médio e o respectivo desvio padrão.

2.2.3.3 Friabilidade

A friabilidade mede a resistência mecânica do sistema farmacêutico às diferentes manipulações e corresponde à percentagem de detritos que se separam do comprimido. Este parâmetro foi avaliado recorrendo a um friabilómetro. Escolheram-se ao acaso 20 comprimidos que foram despoeirados, pesados e colocados no friabilómetro durante 4 minutos a 25 rpm. Após serem novamente despoeirados os comprimidos foram pesados determinando-se a perda percentual de massa que deve ser inferior a 1%.

2.2.3.4 Ensaio de dissolução/libertação

Os ensaios de dissolução/libertação são fundamentais para compreender os mecanismos de libertação de fármacos a partir de comprimidos matriciais hidrofílicos. As condições de ensaio utilizadas foram as descritas na United States Pharmacopoeia (USP) 23 e o método analítico de espectroscopia UV/Vis foi devidamente validado (ver anexo I).

Os ensaios de dissolução/libertação foram realizados numa amostra de seis comprimidos de cada formulação usando as seguintes condições experimentais:

- Aparelho de dissolução Sotax AT7;
- Método da pá agitadora;
- Líquido de dissolução: água destilada, desionizada e degaseificada;
- Volume do líquido de dissolução: 900 ml;
- Velocidade de agitação das pás: 50 rpm;
- Temperatura do líquido de dissolução: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Nos ensaios em que se estudou a influência do pH na dissolução/libertação da ranitidina dos sistemas matriciais hidrofílicos, a água destilada foi substituída respectivamente por Fluido gástrico simulado e Fluido intestinal simulado, sendo que todas os outros parâmetros se mantiveram inalterados.

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

A intervalos pré-determinados, as amostras filtradas foram analisadas automaticamente em 314 nm, um pico de absorção da ranitidina, e a conversão do valor de absorvância em quantidade de ranitidina dissolvida foi feita aplicando a seguinte equação:

$$M_t = (A_t \times i + b) \times V \quad \text{(Equação 10)}$$

M_t - quantidade de fármaco dissolvido no tempo t

A_t - valor de absorvância lida no tempo t

i - declive da curva de calibração

b - ordenada na origem da curva de calibração

V - volume do líquido de dissolução

Uma vez obtidos os perfis de dissolução experimentais, calcularam-se os seguintes parâmetros de libertação: $t_{50\%}$ (tempo necessário para que se liberte 50% da dose inicial de fármaco) e eficácia de dissolução após 8 horas (ED_{480}).

A eficácia de dissolução (ED) é definida como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo, calculada pela seguinte expressão, em que ASC_{teste} representa a área sob a curva de dissolução até ao tempo determinado e ASC_{rec} representa a área total do rectângulo definido por 100% da dissolução e o mesmo tempo determinado.

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

Para comparar perfis de dissolução de diferentes formulações e assim avaliar se são ou não equivalentes, e uma vez que se dispunha de mais de quatro tempos de dissolução, utilizou-se o factor de semelhança f_2 da FDA (Guidance for Industry, 1997). Este factor é uma função logarítmica da diferença da percentagem dissolvida a cada tempo, entre as duas formulações, sendo calculado de acordo com a seguinte equação (Equação 12):

$$f_2 = 50 \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

(Equação 12)

Valores de f_2 maiores que 50 indicam que os perfis de dissolução comparados são semelhantes.

Quando se pretendiam comparar mais de dois perfis de liberação, optou-se pelo teste estatístico ANOVA, realizado no programa informático SPSS versão 14.0. Posteriormente, o parâmetro f_2 foi utilizado para avaliar semelhanças entre pares dos diferentes perfis de dissolução avaliados. Todos os resultados apresentados neste ponto representam o valor médio das seis determinações efectuadas.

2.2.3.5 Modelos matemáticos de liberação

Vários modelos matemáticos têm sido propostos para ajudar a interpretar os perfis de dissolução de fármacos e, assim, melhor compreender e poder prever os diferentes processos de liberação de fármacos que ocorrem concomitantemente. Os modelos de Higuchi e de ordem zero representam dois casos limite nos fenómenos de liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais. O modelo de Korsmeyer-Peppas representa algo de intermédio entre os modelos anteriores e foi dos que teve mais sucesso pela combinação da sua simplicidade com as explicações comportamentais que permite obter. Este modelo de liberação pode ser descrito pela seguinte equação:

$$M_t/M_\infty = k t^n \quad (\text{Equação 13})$$

em que k representa uma constante cinética que tem em conta parâmetros estruturais e geométricos do sistema farmacêutico, n é o expoente de liberação do fármaco, M_t a quantidade de fármaco libertada após o tempo t e M_∞ a quantidade máxima de fármaco libertada.

O valor n pode ser utilizado para caracterizar os diferentes mecanismos de liberação variando entre 0,43 e 1 de acordo com a geometria do sistema farmacêutico e com o(s) mecanismo(s) de liberação implicado(s).

EXPOENTE N PLANO	CILINDRO	ESFERA	MECANISMO TRANSPORTE	VELOCIDADE EM FUNÇÃO DO TEMPO
0,5	0,45	0,43	Fickiano	$t^{-0,5}$
> 0,5	> 0,45	> 0,43	Anômalo	t^{n-1}
< 1,0	< 0,89	< 0,85	Anômalo	t^{n-1}
1,0	0,89	0,85	Caso II – ordem 0	Ordem 0
> 1,0	> 0,89	> 0,85	Super caso II	t^{n-1}

Tabela 11 – Dependência do expoente n na geometria e no mecanismo de transporte

Quando o expoente n é próximo de 0,5, o fármaco difunde-se através do sistema farmacêutico e é libertado por um mecanismo essencialmente fickiano de difusão, mesmo que ocorra intumescimento e relaxamento macromolecular do polímero.

Para valores de 0,5 até 1, verifica-se um transporte anômalo, não fickiano.

O caso especial de n ser igual a 1 tem ganho grande importância devido à sua potencial aplicação no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada com cinéticas de liberação de ordem zero, ou seja, com uma taxa de liberação constante ao longo do tempo. Este mecanismo de transporte é conhecido como transporte caso II. Para valores de n superiores a 1, verifica-se um mecanismo de transporte supercaso II. Esta equação só pode ser usada em sistemas em que o coeficiente de difusão do fármaco seja claramente independente da concentração e para a determinação do expoente n apenas se deve utilizar a parte da curva de liberação em que M_t/M_∞ é inferior a 0,6.

Para a aplicação dos modelos matemáticos utilizou-se o programa informático Curve Expert ® versão 1.3.

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC

2.3.1.1. Caracterização mecânica dos excipientes utilizados

Na tabela seguinte apresentam-se os valores do Índice de Compressibilidade (IC), Razão de Hausner (RH), Ângulo de Repouso (Ângulo R.) e Humidade dos polímeros estudados neste subcapítulo.

	IC	RH	ÂNGULO R.	HUMIDADE
HPMC K100 LV	28,21%	1,392	36,7°	5,32%
HPMC K 4 M	30,13%	1,444	38,9°	5,38%
HPMC K 15 M	28,81%	1,411	37,1°	5,36%
HPMC K 100 M	35,12%	1,541	39,1°	5,22%

Tabela 12 – Características mecânicas das HPMC estudadas

Da análise dos parâmetros apresentados na tabela anterior verifica-se que os pós não possuem boas características de compressibilidade nem de escoamento, factor que deverá ser tido em conta no processo de formulação, incluindo na fórmula outros excipientes com boas propriedades de fluxo e compactação.

A humidade dos pós apresenta-se dentro dos valores recomendados.

Nos gráficos seguintes apresentam-se as propriedades de absorção de água e o comportamento de erosão dos diferentes polímeros estudados.

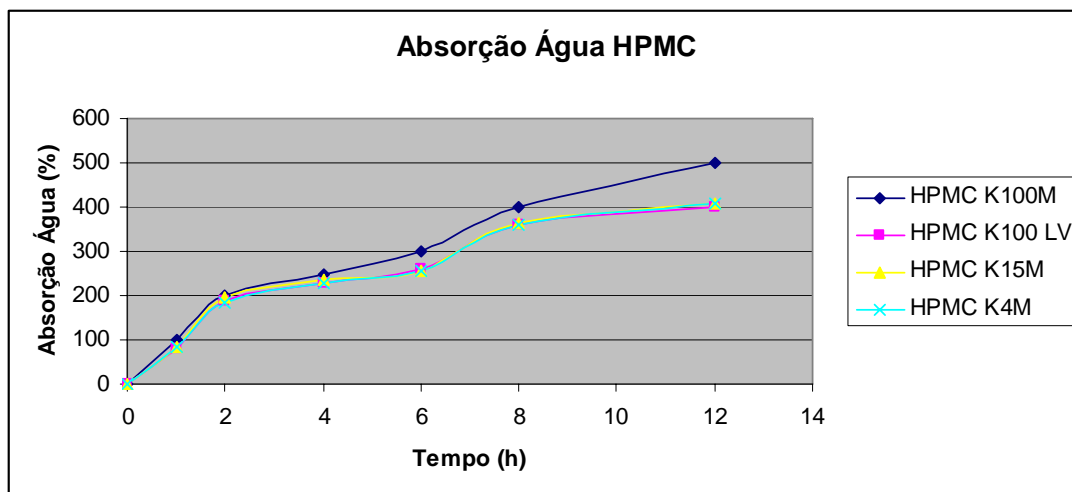


Figura 27 – Absorção de água pelos diferentes tipos de HPMC estudados

Da análise do gráfico infere-se que o HPMC absorve água de forma contínua e aproximadamente linear, sendo que polímeros com peso molecular mais baixo apresentam menores absorções de água que o polímero com maior peso molecular (HPMC K100 M).

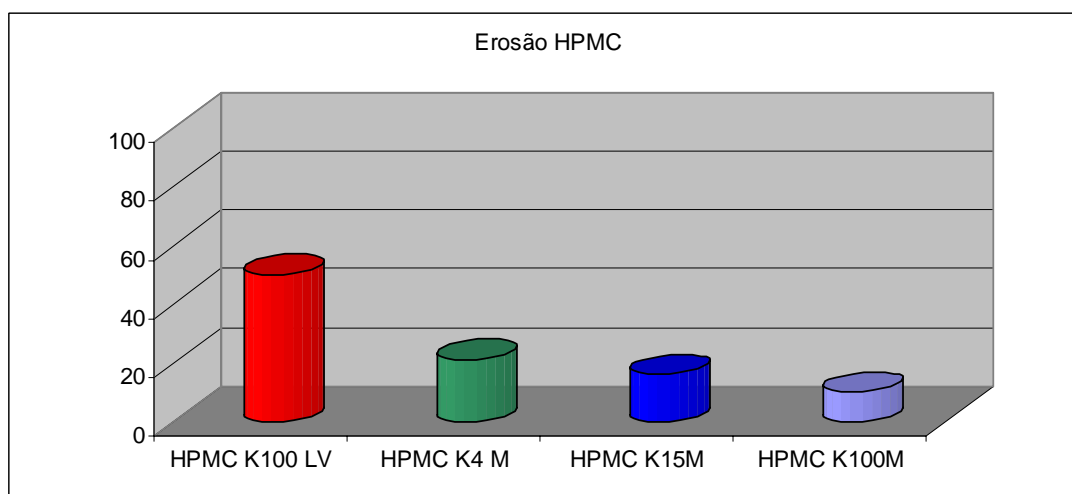


Figura 28 – Erosão dos polímeros de HPMC estudados ao fim de 8 horas

Verifica-se que à medida que aumenta o peso molecular do polímero a erosão diminui. Este fenômeno é causado pelo aumento da resistência mecânica da camada gelificada formada pela hidratação do polímero em função do aumento da viscosidade da mesma. Poder-se-á, então, esperar uma maior contribuição do fenômeno da erosão para a liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais de

polímeros com peso molecular inferior que de sistemas poliméricos de maior peso molecular.

2.3.1.2. Preparação dos comprimidos matriciais de HPMC

Os comprimidos foram preparados de acordo com o descrito no ponto 2.2.3.2 e as seguintes fórmulas.

FORMULAÇÃO	RANITIDINA	K100LV	K100M	K15M	K4M	%POLIMERO	MASSA
H1	300	30	-	-	-	10	330
H2	300	75	-	-	-	20	375
H3	300	125	-	-	-	30	425
H4	300	200	-	-	-	40	500
H5	300	-	30	-	-	10	330
H6	300	-	75	-	-	20	375
H7	300	-	125	-	-	30	425
H8	300	-	200	-	-	40	500
H9	300	-	-	30	-	10	330
H10	300	-	-	75	-	20	375
H11	300	-	-	125	-	30	425
H12	300	-	-	200	-	40	500
H13	300	-	-	-	30	10	330
H14	300	-	-	-	75	20	375
H15	300	-	-	-	125	30	425
H16	300	-	-	-	200	40	500

Tabela 13 – Fórmulas, em mg, dos comprimidos matriciais de HPMC preparados

2.3.1.3. Verificação dos comprimidos matriciais de HPMC preparados

Todos os comprimidos produzidos são de forma cilíndrica e apresentaram-se em bom estado, de cor homogênea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte apresentam-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e friabilidade dos comprimidos preparados.

FORMULAÇÃO	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
H1	10,98 ± 0,02	2,83±0,01	6,72±0,23	0,31%
H2	10,98 ± 0,02	3,12±0,03	7,01±0,44	0,28%
H3	10,98 ± 0,02	3,33±0,04	6,76±0,53	0,25%
H4	10,99 ± 0,02	3,62±0,03	7,03±0,98	0,25%
H5	10,98 ± 0,02	2,83±0,04	6,76±0,27	0,32%
H6	10,98 ± 0,03	3,10±0,04	7,01±0,67	0,27%
H7	10,97 ± 0,02	3,31±0,04	7,12±0,98	0,25%
H8	10,98 ± 0,02	3,61±0,03	6,87±0,56	0,24%
H9	10,99 ± 0,01	2,82±0,01	6,77±0,77	0,34%
H10	10,98 ± 0,02	3,10±0,03	7,10±1,02	0,33%
H11	10,98 ± 0,02	3,33±0,03	7,05±0,45	0,34%
H12	10,98 ± 0,02	3,64±0,03	7,14±0,76	0,31%
H13	10,97 ± 0,01	2,81±0,03	7,23±1,12	0,29%
H14	10,99 ± 0,01	3,08±0,04	6,98±0,88	0,31%
H15	10,98 ± 0,02	3,33±0,02	7,05±0,78	0,32%
H16	10,99 ± 0,03	3,62±0,05	7,24±1,01	0,29%

Tabela 14 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de HPMC

Da análise dos resultados apresentados anteriormente verifica-se que os comprimidos são uniformes em termos de dimensões e que apresentam uma resistência à ruptura homogénea e elevada. A friabilidade dos comprimidos preparados é bastante inferior ao limite imposto pela Farmacopeia Portuguesa 8, o que garante uma boa resistência ao manuseamento dos mesmos o que é fácil de compreender devido às características aglutinantes conferidas pelos polímeros deste tipo.

FORMULAÇÃO	MASSA MÉDIA (g)	DP	DPR
H1	0,332	0,008	2,41%
H2	0,378	0,006	1,59%
H3	0,426	0,011	2,58%
H4	0,505	0,007	1,39%
H5	0,328	0,006	1,83%
H6	0,377	0,008	2,12%
H7	0,425	0,006	1,41%
H8	0,501	0,009	1,80%
H9	0,334	0,007	2,10%
H10	0,378	0,009	2,38%
H11	0,428	0,005	1,17%
H12	0,499	0,007	1,40%
H13	0,333	0,006	1,80%
H14	0,375	0,008	2,13%
H15	0,423	0,007	1,65%
H16	0,502	0,006	1,20%

Tabela 15 – Uniformidade de massa das formulações de HPMC desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogêneos e satisfatórios.

2.3.1.4. Ensaio de Liberação/Dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de liberação das diferentes formulações estudadas durante 8 horas. Nas tabelas apresentadas a seguir aos respectivos gráficos indicam-se os parâmetros de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas o valor do índice n do mesmo modelo.

2.3.1.4.1 Influência da Concentração

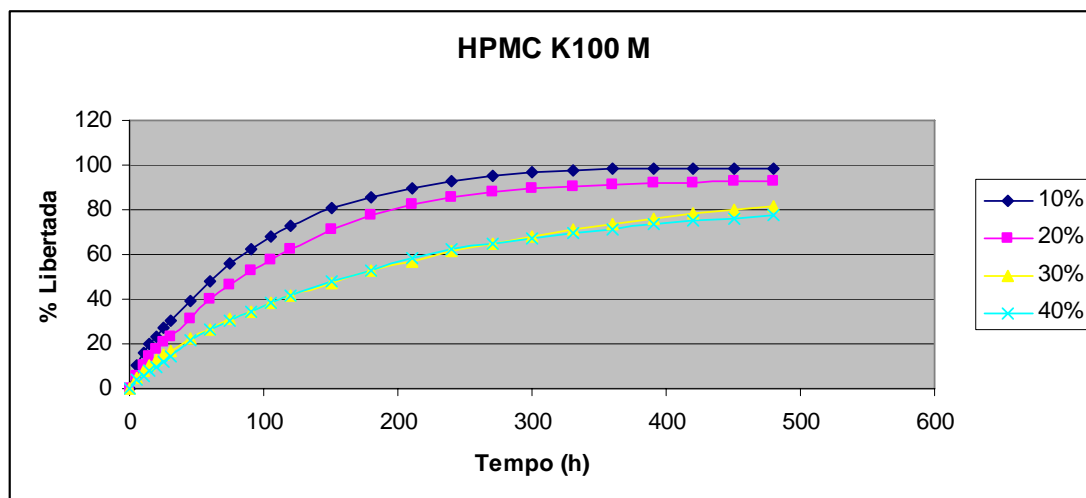


Figura 29 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 100 M.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	72 min	81%	100%	0,999	0,71
20%	81 min	76%	98%	0,999	0,65
30%	110 min	63%	80%	0,999	0,58
40%	110 min	62%	79%	0,998	0,55

Tabela 16 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

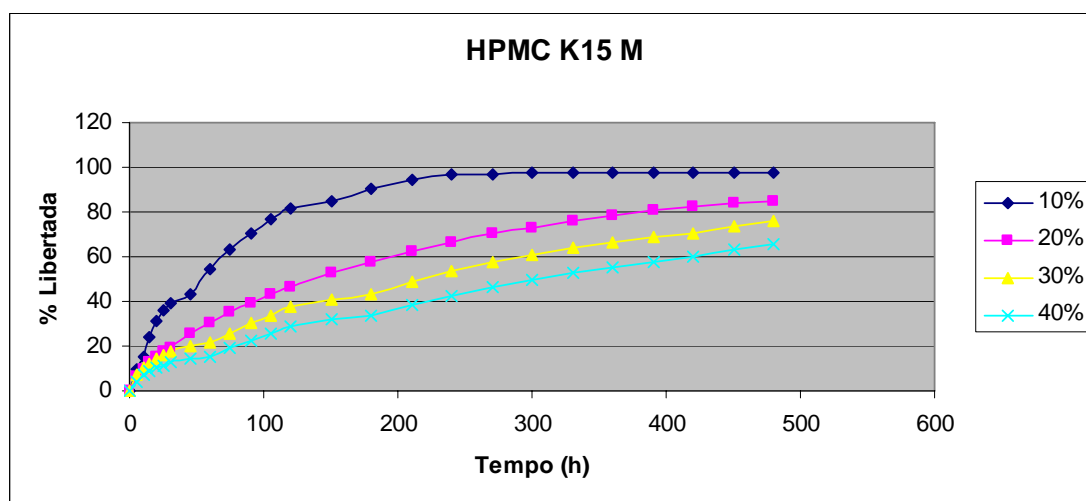


Figura 30 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 15 M.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	55 min	84%	100%	0,993	0,46
20%	107 min	71%	82%	0,999	0,53
30%	177 min	64%	78%	0,998	0,64
40%	311 min	53%	64%	0,999	0,68

Tabela 17 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

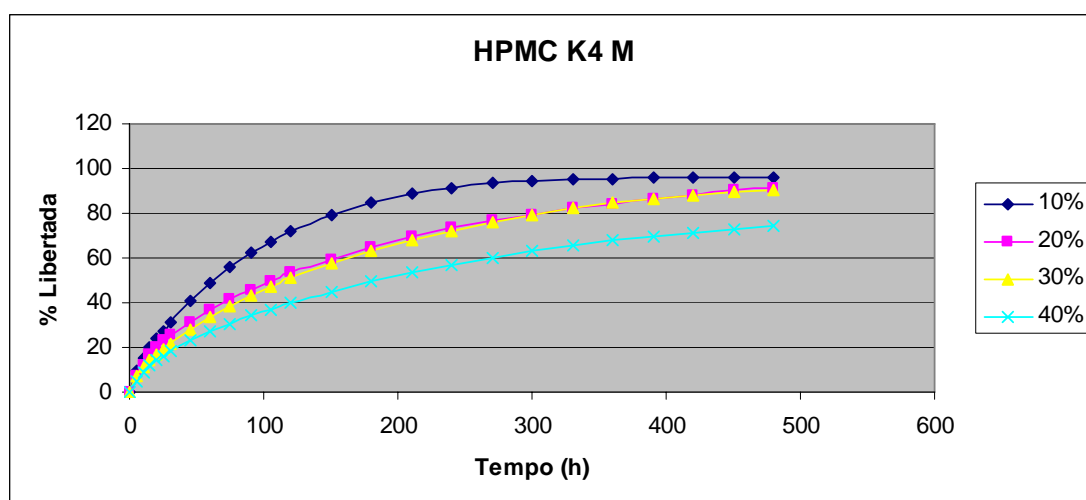


Figura 31 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 4 M.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	58 min	82%	100%	0,999	0,61
20%	102 min	73%	93%	0,999	0,47
30%	103 min	74%	94%	0,999	0,56
40%	156 min	62%	69%	0,999	0,48

Tabela 18 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

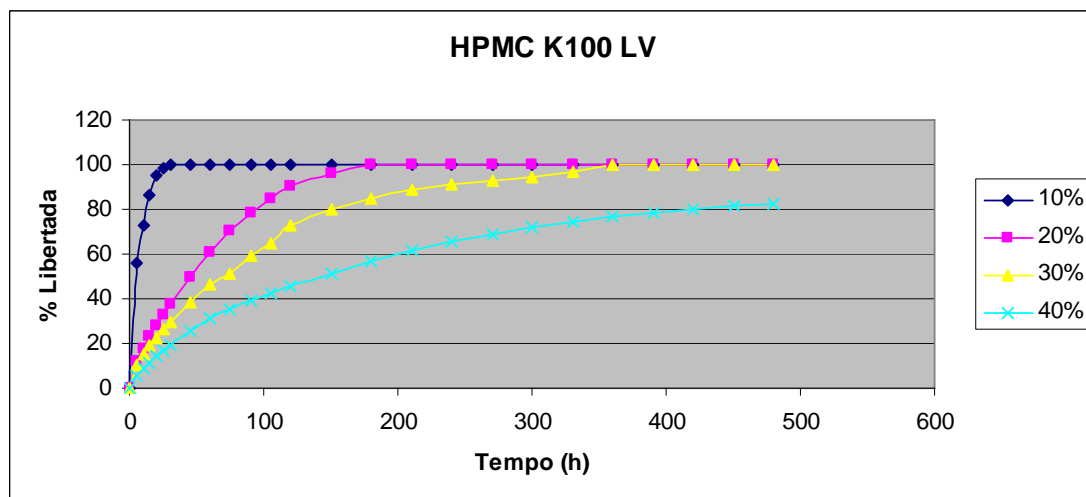


Figura 32 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 4 M.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	5 min	94%	100%	-	-
20%	37 min	80%	100%	0,999	0,73
30%	53 min	73%	100%	0,999	0,65
40%	112 min	64%	81%	0,999	0,61

Tabela 19 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

De uma forma geral, verifica-se que aumentando a concentração de polímero diminui a taxa de liberação de fármaco a partir do sistema matricial polimérico de HPMC. Este facto deve-se à maior resistência mecânica da camada gelificada que se forma após hidratação do polímero e à maior viscosidade da mesma que dificulta o processo de penetração do líquido de dissolução no sistema e a difusão do fármaco para o exterior. De igual forma se verifica, pela análise do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, um aumento da contribuição do fenómeno da erosão para a liberação do fármaco à medida que diminui a quantidade de polímero no sistema farmacêutico. De facto, quanto maior quantidade de polímero mais resistência à erosão oferecerá o sistema pelo que a difusão ganha um papel ainda mais preponderante na liberação do sistema. Nota-se ainda, que, para além de certos graus de viscosidade da camada gelificada, resultante da combinação entre a quantidade de polímero utilizada e o peso molecular do mesmo, não se verifica uma situação de

quanto mais polímero menos liberação, pois atinge-se um máximo de controlo da mesma. Também se verifica para níveis de polímero mais baixos que o sistema não tem capacidade de formar uma camada gelificada uniforme, sendo incapaz de modular por muito tempo a liberação do fármaco.

2.3.1.4.2 Influência do Tipo de Polímero

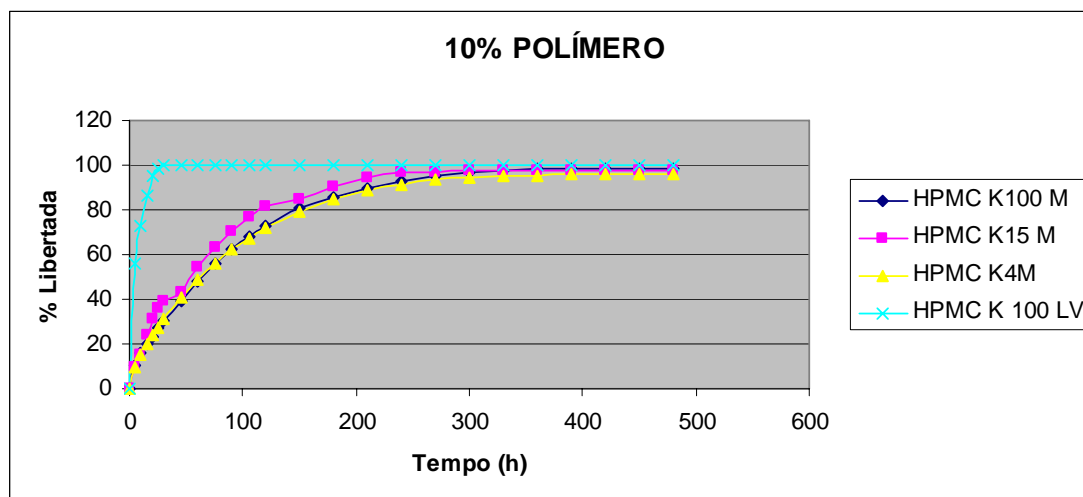


Figura 33 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 10% de concentração

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
K 100 M	72 min	81%	100%	0,999	0,71
K 15 M	58 min	82%	100%	0,993	0,46
K 4 M	55 min	84%	100%	0,999	0,61
K 100 LV	5 min	94%	100%	-	-

Tabela 20 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

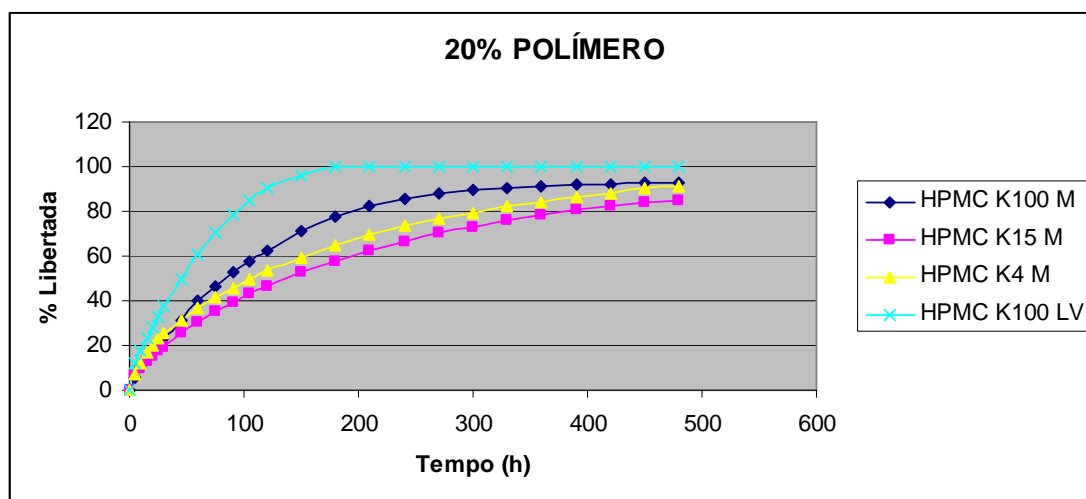


Figura 34 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 20% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
K 100 M	81 min	72%	98%	0,999	0,65
K 15 M	102 min	73%	93%	0,999	0,53
K 4 M	107 min	71%	82%	0,999	0,45
K 100 LV	37 min	80%	100%	0,999	0,73

Tabela 21 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

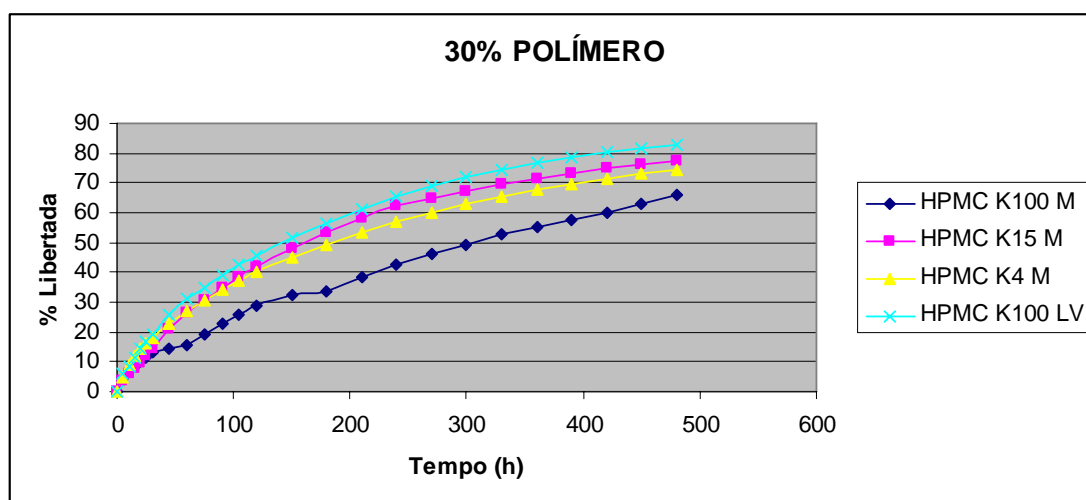


Figura 35 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 30% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
K 100 M	110 min	63%	80%	0,999	0,58
K 15 M	177 min	64%	78%	0,998	0,64
K 4 M	103 min	74%	94%	0,999	0,56
K 100 LV	53 min	64%	81%	0,999	0,61

Tabela 22 - Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

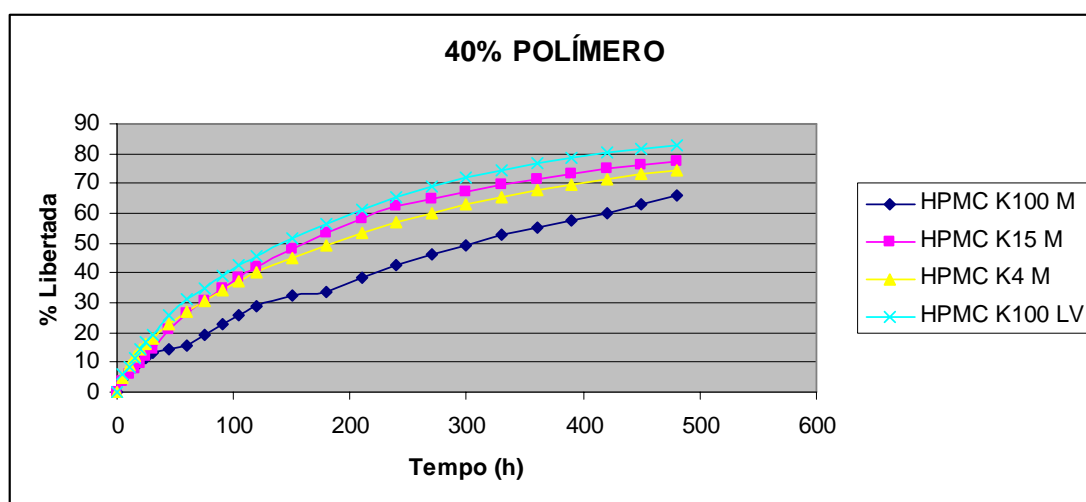


Figura 36 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC a 40% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
K 100 M	110 min	62%	79%	0,998	0,55
K 15 M	311 min	53%	64%	0,999	0,68
K 4 M	156 min	62%	69%	0,999	0,48
K 100 LV	112 min	64%	81%	0,999	0,61

Tabela 23 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verifica-se que o peso molecular do polímero escolhido para o sistema matricial, e consequentemente a viscosidade aparente da camada gelificada que se forma por hidratação do mesmo, são determinantes para a modulação da liberação de fármacos solúveis a partir de sistemas deste tipo. É geralmente aceite que a liberação de fármacos a partir de polímeros de maior peso molecular é mais lenta. Da análise da

literatura (Bonderoni et al, 1992) e do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, verifica-se uma diminuição da preponderância do fenômeno da erosão em detrimento da difusão para os polímeros de maior peso molecular. Este fenômeno deve-se à maior resistência mecânica da camada gelificada que é assim mais resistente à degradação mecânica.

Embora se verifique que os polímeros de menor peso molecular têm muito menor capacidade de modular a liberação de fármacos prolongando-a no tempo, a partir de um certo nível de peso molecular e de quantidade de polímero, nem sempre é linear a relação maior viscosidade/menor peso molecular/menor liberação de fármaco, havendo semelhança de perfis plasmáticos para a mesma concentração de polímeros de peso molecular diferente. Esta situação verifica-se especialmente para os polímeros de peso molecular mais alto.

2.3.1.4.3 Influência do Tamanho de Partícula do Polímero

Para estudar este parâmetro comparou-se a formulação H15 (30% HPMC K4M) sendo produzido um lote com HPMC de granulometria comercial e dois com duas granulometrias seleccionadas, respectivamente a fracção superior 125 μm e a fracção inferior a 62 μm . Para obter essas fracções o HPMC comercial foi tamisado durante 20 minutos sendo, assim, separadas as diferentes fracções. Os resultados estão expressos no gráfico e tabelas seguintes.

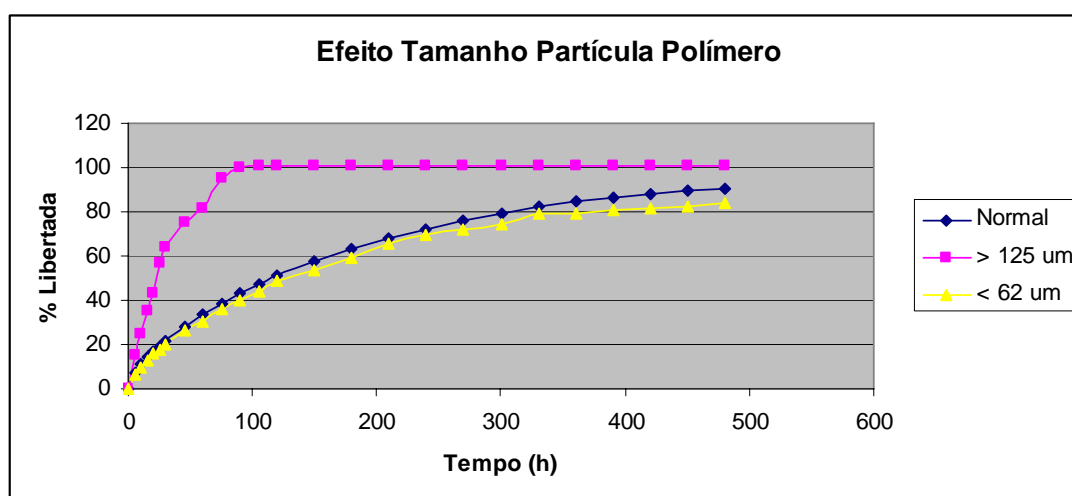


Figura 37 – Influência do tamanho de partícula de polímero na liberação de ranitidina

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Normal	103 min	74%	94%	0,999	0,56
>125 µm	25 min	93%	100%	0,997	0,78
< 62 µm	101 min	73%	92%	0,999	0,53

Tabela 24 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

À medida que aumenta a granulometria do HPMC aumenta a liberação de fármaco a partir da matriz. Menores tamanhos de partícula proporcionam maiores superfícies em relação a massas equivalentes do mesmo polímero mas de maior granulometria. Essa maior superfície provoca um maior contacto entre o polímero e o líquido de dissolução, o que incrementa o processo de hidratação do polímero e consequente formação da camada gelificada. Para valores de granulometria muito altos, e à semelhança do descrito na literatura (Alderman,1984) a liberação do fármaco é muito rápida o que indica que o sistema farmacêutico se terá desintegrado antes de uma eficaz formação da camada gelificada.

2.3.1.4.4 Influência do Tamanho de Partícula do Fármaco

Para estudar este parâmetro comparou-se a formulação H15 (30% HPMC K4M) sendo produzido um lote com ranitidina de granulometria superior a 105 µm e outro com ranitidina de granulometria inferior a 105 µm. Os resultados são expressos no gráfico e tabelas seguintes.

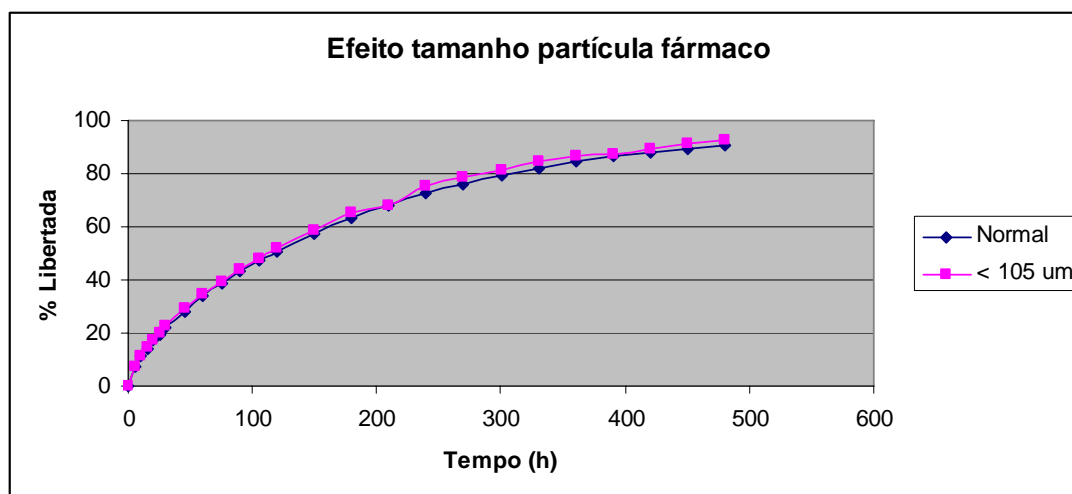


Figura 38 – Influência do tamanho de partícula do fármaco na liberação de ranitidina

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Normal	103 min	74%	94%	0,999	0,56
< 105 µm	105 min	75%	95%	0,999	0,55

Tabela 25 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Da análise do parâmetro f_2 (98) verificou-se não haver influência do tamanho de partícula do fármaco na sua liberação de matrizes poliméricas de HPMC. De facto, e para fármacos muito solúveis pode-se compreender ser irrelevante o efeito do aumento da superfície na velocidade de dissolução do mesmo. Este facto é, aliás, concordante com o descrito na literatura (Bettini et al., 2002).

2.3.1.4.5 Influência da Força de Compressão

Para estudar este parâmetro comparou-se a formulação H15 (30% HPMC K4M) sendo produzido um lote com ranitidina com uma força de compressão de 50 bar e outro com uma força de compressão de 100 bar. Os resultados são expressos no gráfico e tabelas seguintes.

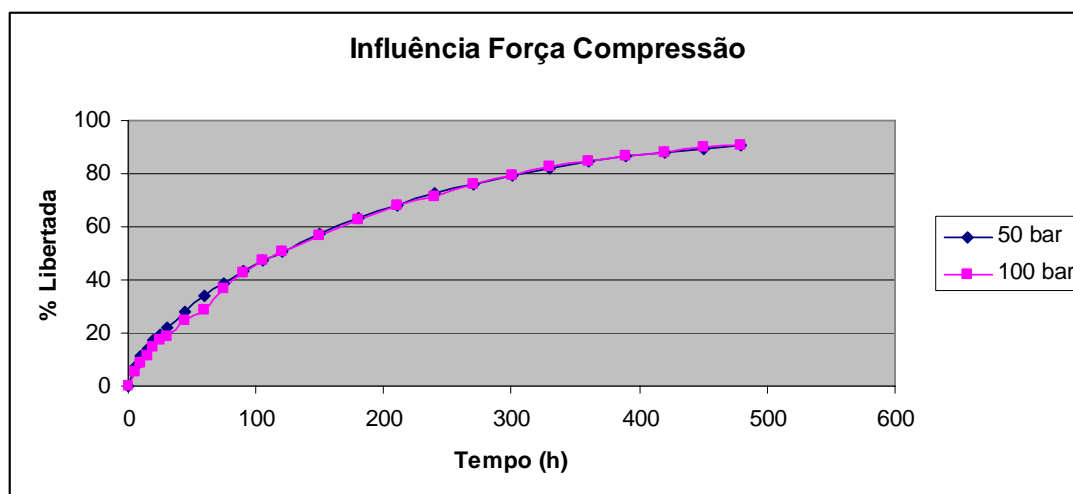


Figura 39 – Influência da força de compressão na liberação de ranitidina

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
50 bar	103 min	74%	94%	0,999	0,56
100 bar	105 min	73%	94%	0,999	0,52

Tabela 26 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verifica-se que aumentando a força de compressão não se registam grandes alterações na liberação da ranitidina. No entanto, se analisarmos a primeira hora de liberação (ver gráfico seguinte) nota-se haver uma menor liberação para a formulação comprimida a 100 bar. Isto indica que após a hidratação do polímero há uma relaxamento deste, voltando à forma inicial, motivo pelo qual a força de compressão afecta pouco a liberação de fármacos solúveis de matrizes poliméricas. No entanto, e para os períodos anteriores à completa hidratação do polímero, verifica-se que quanto maior é a força de compressão, mais difícil é a liberação de fármacos e menor é a contribuição da erosão para o processo de liberação do fármaco.

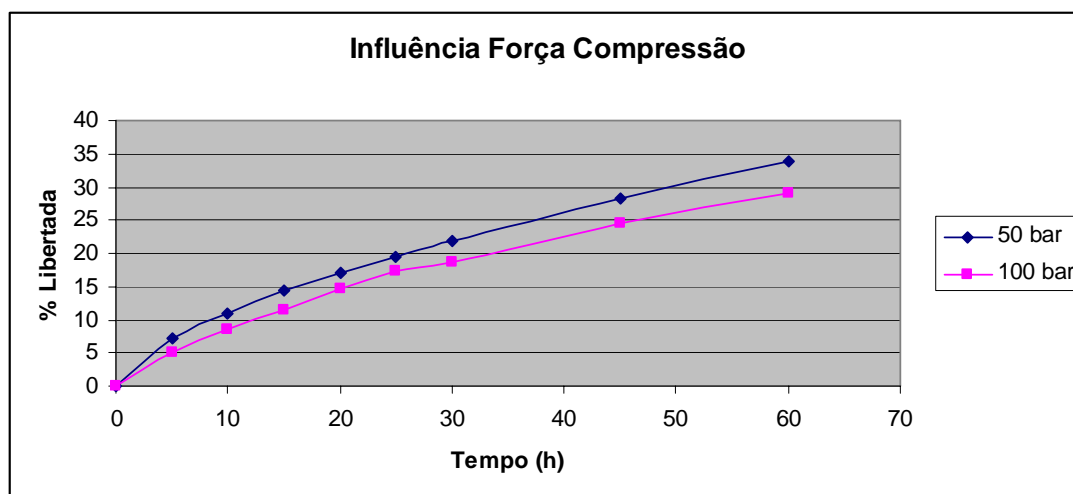


Figura 40 – Influência da força de compressão na primeira hora de liberação de ranitidina

2.3.1.4.6 Influência da Relação Espessura/Diâmetro

Para estudar este parâmetro comparou-se a formulação H15 (30% HPMC K4M) sendo produzido um lote em punções de 11mm de diâmetro e outro em punções de 9 mm de diâmetro. As dimensões e área dos comprimidos produzidos são apresentadas na tabela seguinte:

FORMULAÇÃO	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	ÁREA (mm ²)
H15 11mm	10,98 ± 0,02	3,33 ± 0,02	304,98
H15 9mm	9,01 ± 0,01	4,97 ± 0,02	267,62

Tabela 27 – Dimensões e áreas dos comprimidos produzidos

Os resultados do ensaio de liberação são expressos no gráfico e tabelas seguintes.

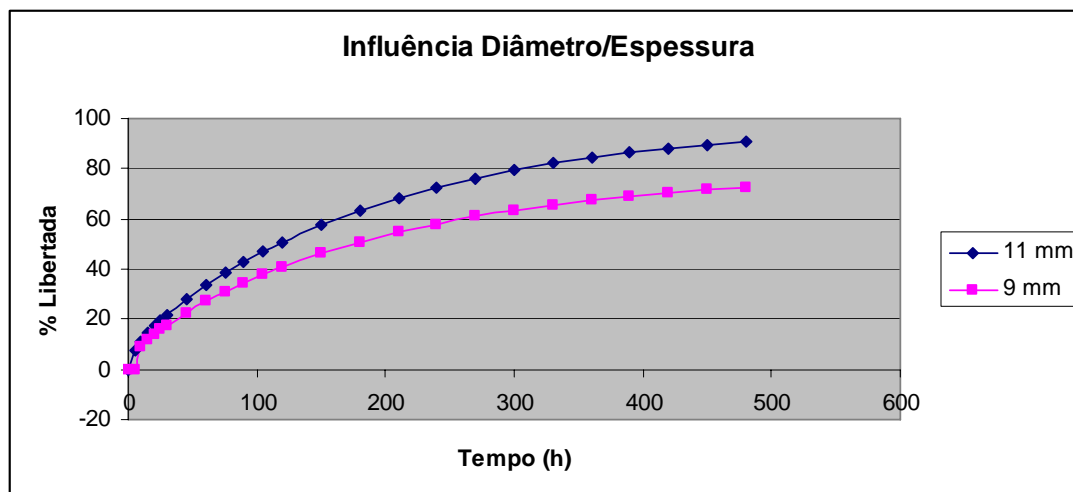


Figura 41 – Influência da relação diâmetro/espessura na liberação de ranitidina

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
11mm	103 min	74%	94%	0,999	0,56
9 mm	112 min	68%	77%	0,999	0,61

Tabela 28 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verifica-se que a liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC é altamente dependente da área e da superfície de liberação do sistema. Quanto maior for esta superfície, maior será a área de contacto entre a água e o sistema farmacêutico, mais fácil e mais rápida será a hidratação do sistema e a penetração de água no mesmo, o que aumenta de forma significativa o processo de liberação da ranitidina, maioritariamente por difusão.

2.3.1.4.7 Influência do pH do meio de dissolução

Para avaliar o efeito do pH do meio de dissolução na liberação da ranitidina a partir de matrizes de HPMC, estudou-se a liberação da formulação H15 em 900 ml de três diferentes meios de dissolução a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$: Água destilada, desionizada e degaseificada, Fluido Gástrico Simulado (pH=1,2) e Fluido Intestinal Simulado (pH=7,5). Todas as restantes condições de ensaio foram mantidas inalteradas.

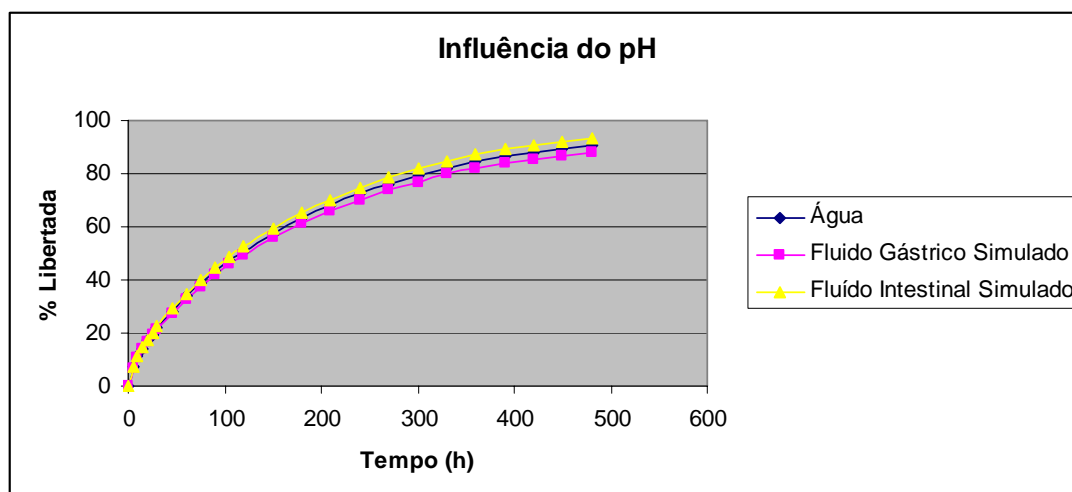


Figura 42 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina

MEIO DISS.	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Água	103 min	74%	94%	0,999	0,56
F.Gastrico Sim.	105 min	73%	93%	0,999	0,58
F. Intestinal Sim.	100 min	75%	96%	0,998	0,53

Tabela 29 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verificou-se que o pH do meio de dissolução não condiciona ($p=0,78$) a liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC, o que é compreensível visto a gelificação do HPMC não ser afectada pelo pH do meio de dissolução e a ranitidina ser bastante solúvel em cada um dos meios de dissolução testados. Estes dados permitem, então, prever que a liberação de ranitidina do sistema matricial não se alterará significativamente ao longo do tubo gastrintestinal.

2.3.2 Liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Óxido de Polietileno

2.3.2.1. Caracterização mecânica dos excipientes utilizados

Na tabela seguinte apresentam-se os valores do Índice de Compressibilidade (IC), Razão de Hausner (RH), Ângulo de Repouso (Ângulo R.) e Humidade dos polímeros estudados neste subcapítulo.

	IC	RH	ÂNGULO R.	HUMIDADE
WSR 303	27,12%	1,456	32,8°C	6,22
WSR 301	26,89%	1,328	32,2°C	6,25
N60K	26,22%	1,313	31,3°C	6,01
N80	25,81%	1,301	31,1°C	6,14
N10	25,17%	1,289	30,9°C	5,97

Tabela 30 – Características mecânicas dos Polyox estudados

Da análise dos parâmetros apresentados na tabela anterior verifica-se que também os Polyox não possuem boas características de compressibilidade nem de escoamento, factor que deverá ser tido em conta no processo de formulação, incluindo na fórmula outros excipientes com boas propriedades de fluxo e compactação.

A humidade dos pós apresenta-se dentro dos valores recomendados.

Nos gráficos seguintes apresentam-se as propriedades de absorção de água e o comportamento de erosão dos diferentes polímeros estudados.

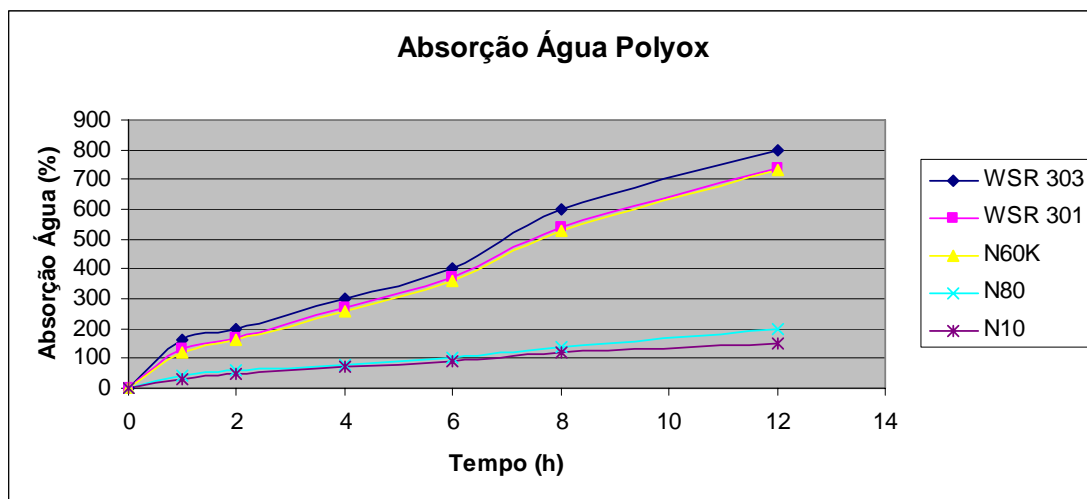


Figura 43 – Absorção de água pelos diferentes tipos de Polyox estudados

Da análise do gráfico apresentado anteriormente infere-se que o Polyox absorve água de forma contínua e aproximadamente linear, sendo que polímeros com peso molecular mais baixo apresentam menores absorções de água que os polímeros com maior peso molecular. Os Polyox N10 e N80, em consequência do seu baixo peso molecular, apresentam muito pouca absorção de água.

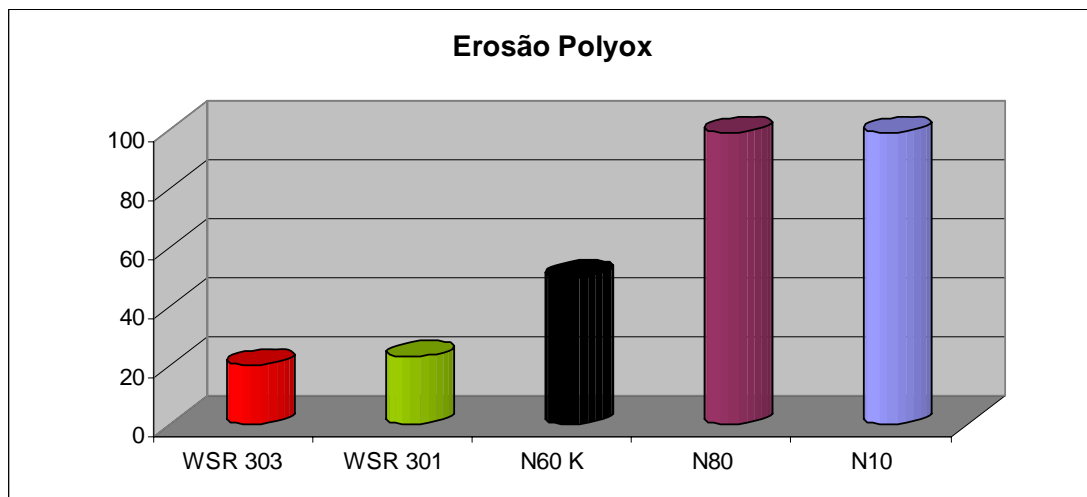


Figura 44 – Erosão dos polímeros de Polyox estudados ao fim de 8 horas

Esse facto é consistente com a muito elevada erosão desses polímeros ao fim de oito horas. De uma forma geral, verifica-se que à medida que aumenta o peso molecular do polímero a erosão diminui. Este fenómeno é causado pelo aumento da resistência mecânica da camada gelificada formada pela hidratação do polímero em função do

aumento da viscosidade da mesma. Poder-se-á, então, esperar uma maior contribuição do fenómeno da erosão para a libertação de fármacos a partir de sistemas matriciais de polímeros com peso molecular inferior do que de sistemas poliméricos de maior peso molecular.

2.3.2.2. Preparação dos comprimidos matriciais de Polyox

Os comprimidos foram preparados de acordo com o descrito no ponto 2.2.3.2 e as seguintes fórmulas.

FORMULAÇÃO	RANITIDINA	303	301	N60K	N80	N10	%POLIMERO	MASSA
P1	300	30	-	-	-	-	10	330
P2	300	75	-	-	-	-	20	375
P3	300	125	-	-	-	-	30	425
P4	300	200	-	-	-	-	40	500
P5	300	-	30	-	-	-	10	330
P6	300	-	75	-	-	-	20	375
P7	300	-	125	-	-	-	30	425
P8	300	-	200	-	-	-	40	500
P9	300	-	-	30	-	-	10	330
P10	300	-	-	75	-	-	20	375
P11	300	-	-	125	-	-	30	425
P12	300	-	-	200	-	-	40	500
P13	300	-	-	-	30	-	10	330
P14	300	-	-	-	75	-	20	375
P15	300	-	-	-	125	-	30	425
P16	300	-	-	-	200	-	40	500
P17	300	-	-	-	-	30	10	330
P18	300	-	-	-	-	75	20	375
P19	300	-	-	-	-	125	30	425
P20	300	-	-	-	-	200	40	500

Tabela 31 - Fórmulas em mg dos comprimidos matriciais de Polyox preparados

2.3.2.3. Verificação dos comprimidos matriciais de Polyox preparados

Todos os comprimidos produzidos são de forma cilíndrica e apresentaram-se em bom estado, de cor homogênea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte apresentam-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e friabilidade dos comprimidos preparados.

FORMULAÇÃO	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
P1	10, 98 ± 0,03	2,83±0,03	6,91±0,45	0,29%
P2	10, 98 ± 0,03	3,12±0,04	7,21±0,64	0,26%
P3	10, 99 ± 0,02	3,33±0,03	6,46±0,57	0,28%
P4	10, 97 ± 0,03	3,61±0,02	7,23±0,18	0,28%
P5	10, 98 ± 0,02	2,82±0,05	6,72±0,24	0,31%
P6	10, 98 ± 0,02	3,12±0,06	7,12±0,87	0,25%
P7	10, 97 ± 0,03	3,30±0,05	7,27±0,76	0,23%
P8	10, 98 ± 0,03	3,59±0,02	6,56±0,54	0,27%
P9	10, 97 ± 0,01	2,81±0,02	6,37±0,57	0,31%
P10	10, 99 ± 0,03	3,11±0,02	7,17±0,89	0,31%
P11	10, 98 ± 0,02	3,32±0,02	7,08±0,48	0,33%
P12	10, 98 ± 0,03	3,63±0,04	7,34±0,23	0,32%
P13	10, 98 ± 0,03	2,82±0,04	7,33±1,02	0,27%
P14	10, 98 ± 0,01	3,10±0,02	6,91±0,78	0,30%
P15	10, 97 ± 0,02	3,31±0,03	7,03±0,79	0,31%
P16	10, 98 ± 0,03	3,64±0,05	7,27±0,89	0,26%
P17	10, 99 ± 0,02	2,82±0,04	6,86±0,37	0,25%
P18	10, 9 ± 0,01	3,11±0,02	7,03±0,35	0,32%
P19	10, 98 ± 0,02	3,32±0,03	6,88±0,48	0,24%
P20	10, 98 ± 0,02	3,61±0,04	7,14±0,68	0,25%

Tabela 32 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de Polyox estudados

Da análise dos resultados apresentados anteriormente verifica-se que os comprimidos são uniformes em termos de dimensões e que apresentam uma resistência à ruptura homogénea e elevada. A friabilidade dos comprimidos preparados é bastante inferior ao limite imposto pela Farmacopeia Portuguesa, o que garante uma boa resistência ao manuseamento dos mesmos e que é fácil de compreender devido às características aglutinantes conferidas pelos polímeros deste tipo.

FORMULAÇÃO	MASSA MÉDIA (g)	DP	DPR
P1	0,331	0,008	2,41%
P2	0,379	0,006	1,59%
P3	0,424	0,011	2,58%
P4	0,504	0,007	1,39%
P5	0,329	0,006	1,83%
P6	0,375	0,008	2,12%
P7	0,423	0,006	1,41%
P8	0,503	0,009	1,80%
P9	0,332	0,007	2,10%
P10	0,377	0,009	2,38%
P11	0,425	0,005	1,17%
P12	0,497	0,008	1,40%
P13	0,331	0,006	1,80%
P14	0,374	0,008	2,13%
P15	0,424	0,007	1,65%
P16	0,501	0,006	1,20%
P17	0,332	0,008	1,91%
P18	0,376	0,006	1,98%
P19	0,426	0,008	1,68%
P20	0,500	0,006	1,21%

Tabela 33 – Uniformidade de massa das formulações de Polyox desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogêneos e satisfatórios.

2.3.2.4. Ensaio de Liberação/Dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Polyox

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de liberação das diferentes formulações estudadas durante 8 horas. Nas tabelas apresentadas a seguir aos respectivos gráficos indicam-se os parâmetros de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas do valor do índice n do mesmo modelo.

2.3.2.4.1 Influência da Concentração

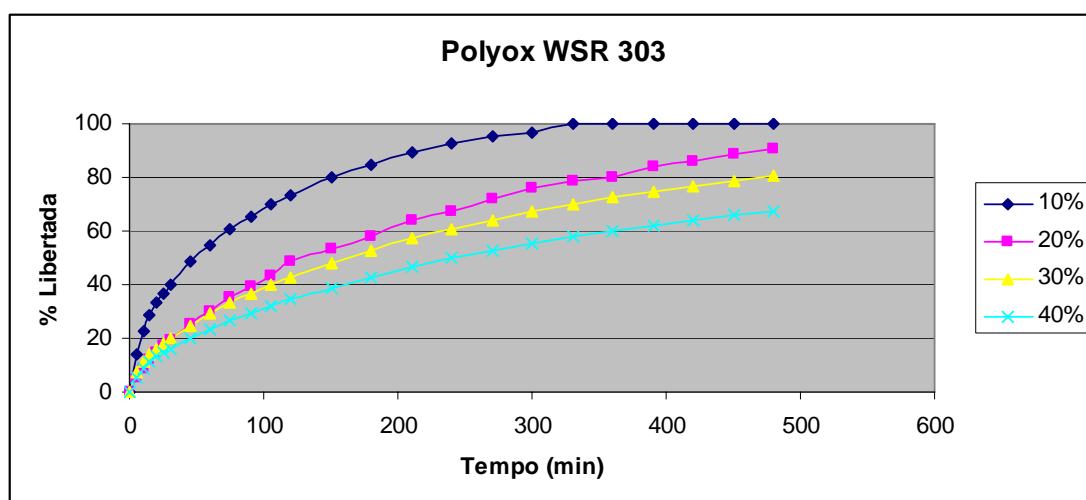


Figura 45 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox WSR 303

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
10%	48 min	85%	100%	-	-
20%	111 min	71%	95%	0,999	0,53
30%	114 min	66%	81%	0,999	0,50
40%	141 min	58%	64%	0,999	0,49

Tabela 34 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

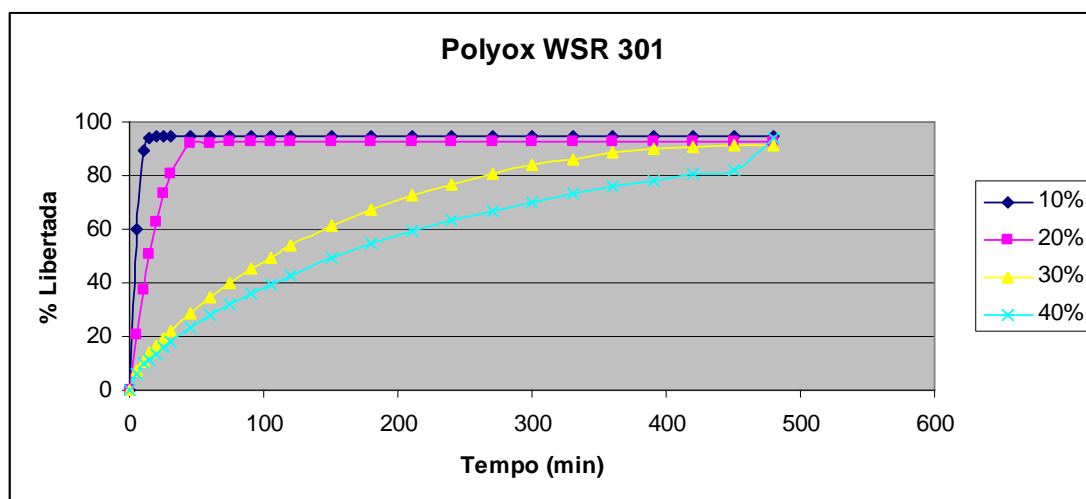


Figura 46 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox WSR 301

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	5 min	97%	100%	-	-
20%	11 min	95%	100%	0,999	0,58
30%	103 min	73%	100%	0,999	0,62
40%	124 min	67%	99%	0,999	0,57

Tabela 35 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

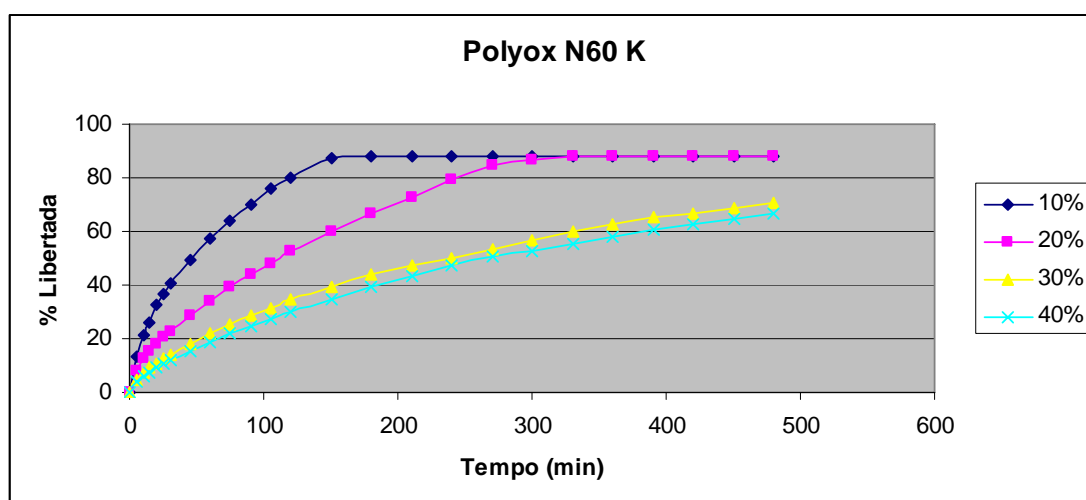


Figura 47 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N60 K.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	47 min	83%	100%	0,999	0,46
20%	98 min	74%	100%	0,999	0,65
30%	212 min	56%	64%	0,999	0,52
40%	214 min	54%	62%	0,999	0,58

Tabela 36 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

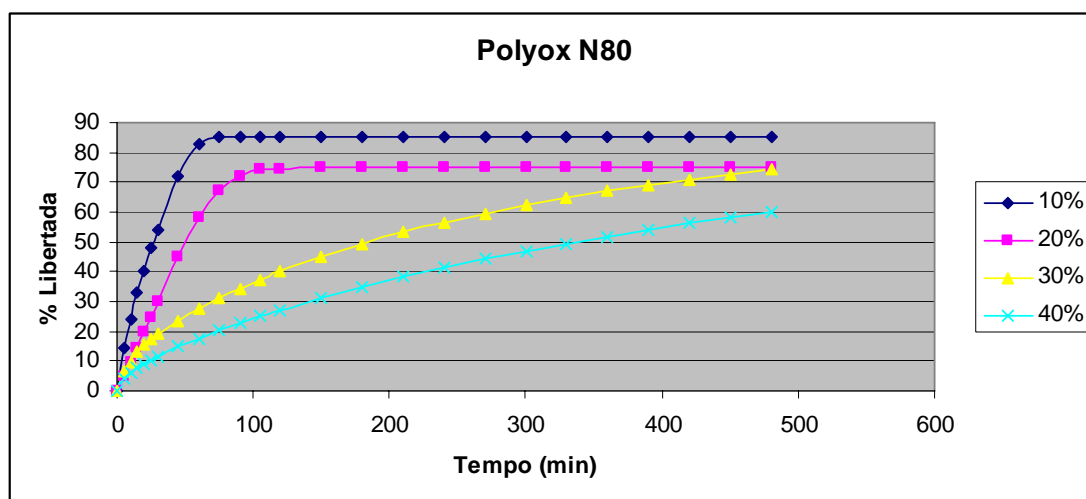


Figura 48 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N80

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	22 min	91%	98%	0,999	0,70
20%	48 min	81%	88%	0,998	0,86
30%	183 min	62%	87%	0,999	0,45
40%	308 min	54%	61%	0,999	0,56

Tabela 37 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

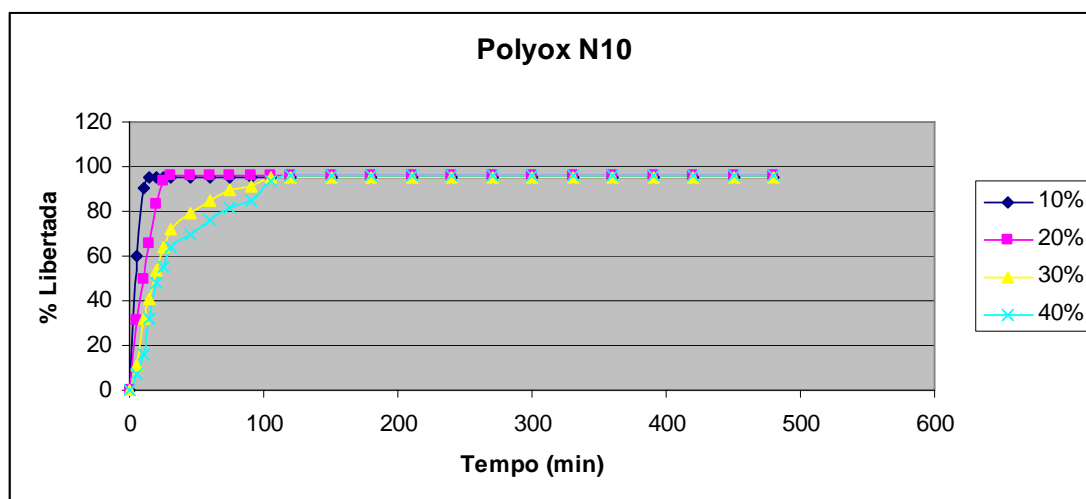


Figura 49 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox N10

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	5 min	98%	100%	-	-
20%	7 min	98%	100%	0,999	0,77
30%	10 min	89%	100%	0,998	0,55
40%	14 min	84%	100%	0,993	0,76

Tabela 38 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

De uma forma geral, verifica-se que aumentando a concentração de polímero diminui a taxa de liberação de fármaco a partir do sistema matricial polimérico de Polyox. Este facto deve-se à maior resistência mecânica da camada gelificada que se forma após hidratação do polímero e à maior viscosidade da mesma que dificulta o processo de penetração do líquido de dissolução no sistema e a difusão do fármaco para o exterior da mesma. Da mesma forma se verifica, pela análise do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, um aumento da contribuição do fenómeno da erosão para a liberação do fármaco à medida que diminui a quantidade de polímero no sistema farmacêutico. Verifica-se também para níveis de polímero mais baixos, em especial dos com menor peso molecular, que o sistema não tem capacidade de formar uma camada gelificada uniforme, sendo incapaz de modular a liberação do fármaco.

2.3.2.4.2 Influência do Tipo de Polímero

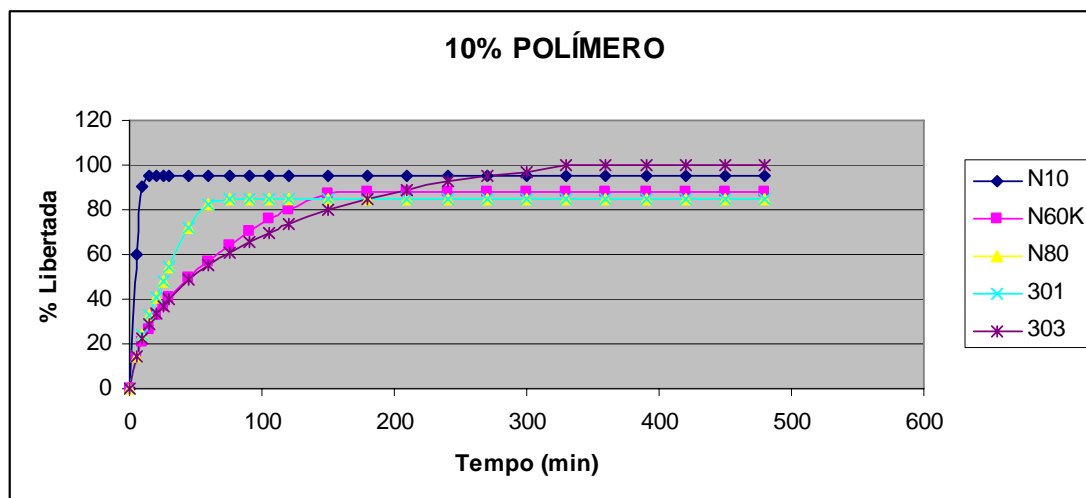


Figura 50 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 10% de concentração

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
N10	5 min	98%	100%	-	-
N 60 K	47 min	83%	100%	0,999	0,46
N 80	22 min	91%	98%	0,999	0,70
WSR 301	5 min	97%	100%	-	-
WSR 303	48 min	85%	100%	0,999	0,45

Tabela 39 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

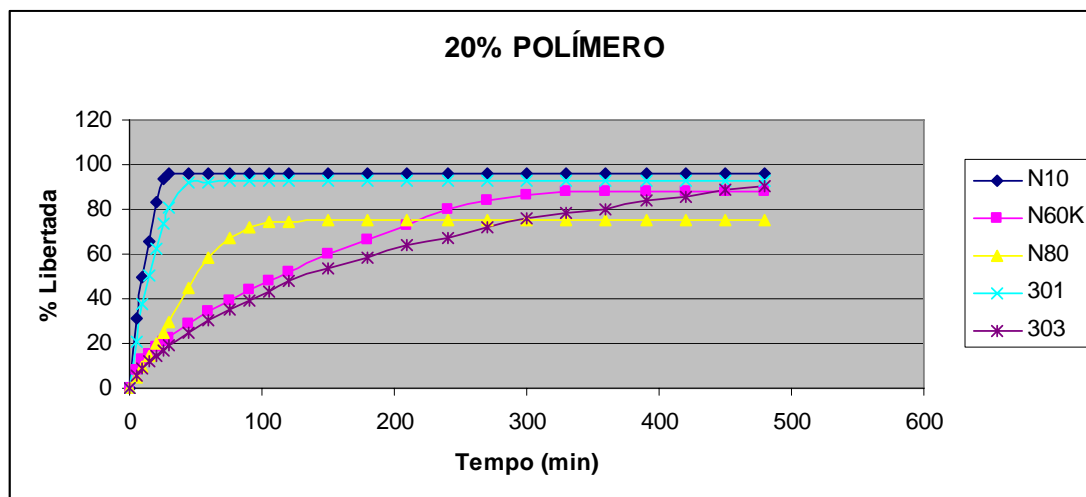


Figura 51 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 20% de concentração

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
N10	7 min	98%	100%	0,999	0,77
N 60 K	98 min	74%	100%	0,999	0,65
N 80	48 min	81%	88%	0,998	0,86
WSR 301	11 min	95%	100%	0,999	0,58
WSR 303	111 min	71%	95%	0,999	0,53

Tabela 40 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

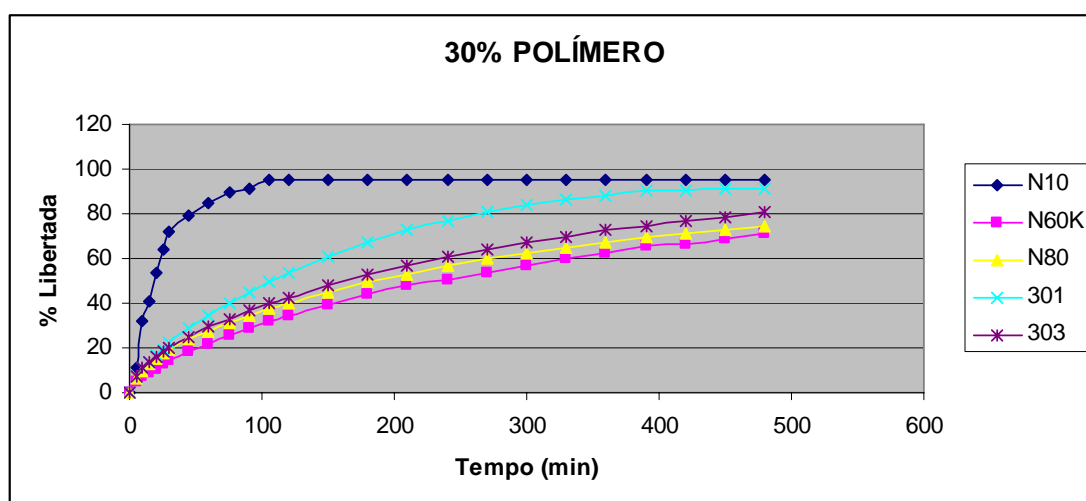


Figura 52 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 30% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
N10	10 min	87%	100%	0,998	0,45
N 60 K	212 min	56%	64%	0,999	0,52
N 80	183 min	62%	87%	0,999	0,45
WSR 301	103 min	73%	100%	0,999	0,62
WSR 303	114 min	66%	81%	0,999	0,50

Tabela 41 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

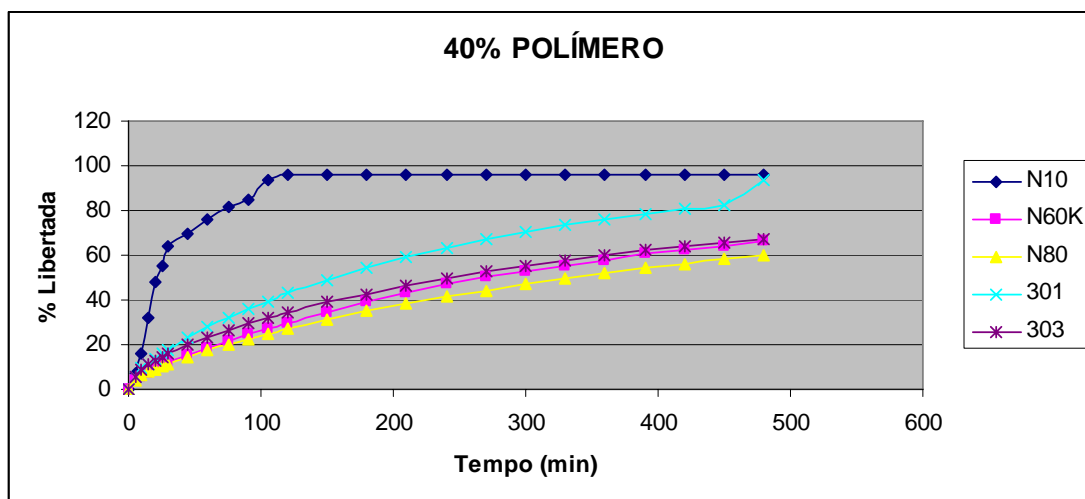


Figura 53 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox a 40% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
N10	14 min	84%	100%	0,993	0,76
N 60 K	214 min	54%	62%	0,999	0,58
N 80	308 min	54%	61%	0,999	0,56
WSR 301	124 min	67%	99%	0,999	0,57
WSR 303	141 min	51%	64%	0,999	0,49

Tabela 42 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verifica-se que o peso molecular do polímero escolhido para o sistema matricial, e consequentemente a viscosidade aparente da camada gelificada que se forma por

hidratação do mesmo, são determinantes para a modulação da liberação de fármacos solúveis a partir de sistemas deste tipo. É geralmente aceite que a liberação de fármacos a partir de polímeros de maior peso molecular é mais lenta. Da análise da literatura (Bonderoni et al, 1992) e do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, verifica-se uma diminuição da preponderância do fenómeno da erosão em detrimento da difusão para os polímeros de maior peso molecular. Este fenómeno deve-se à maior resistência mecânica da camada gelificada que é, assim, mais resistente à degradação mecânica.

Embora se verifique que os polímeros de menor peso molecular têm muito menor capacidade de modular a liberação de fármacos prolongando-a no tempo, a partir de um certo nível de peso molecular e de quantidade de polímero nem sempre é linear a relação maior viscosidade/menor peso molecular/menor liberação de fármaco, havendo semelhança de perfis plasmáticos para a mesma concentração de polímeros de peso molecular diferente. Esta situação verifica-se especialmente para os polímeros de peso molecular mais alto. Os Polyox de maior peso molecular, nomeadamente o WSR 303, apresenta boas características de modulação da liberação, apresentando cinéticas de liberação bastante lineares e sustentadas no tempo.

2.3.2.4.3 Influência do pH do meio de dissolução

Para avaliar o efeito do pH do meio de dissolução na liberação da ranitidina a partir de matrizes de Polyox, estudou-se a liberação da formulação P11 em 900 ml de três diferentes meios de dissolução a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$: Água destilada, desionizada e degaseificada, Fluido Gástrico Simulado (pH=1,2) e Fluido Intestinal Simulado (pH=7,5). As restantes condições de ensaio foram mantidas.

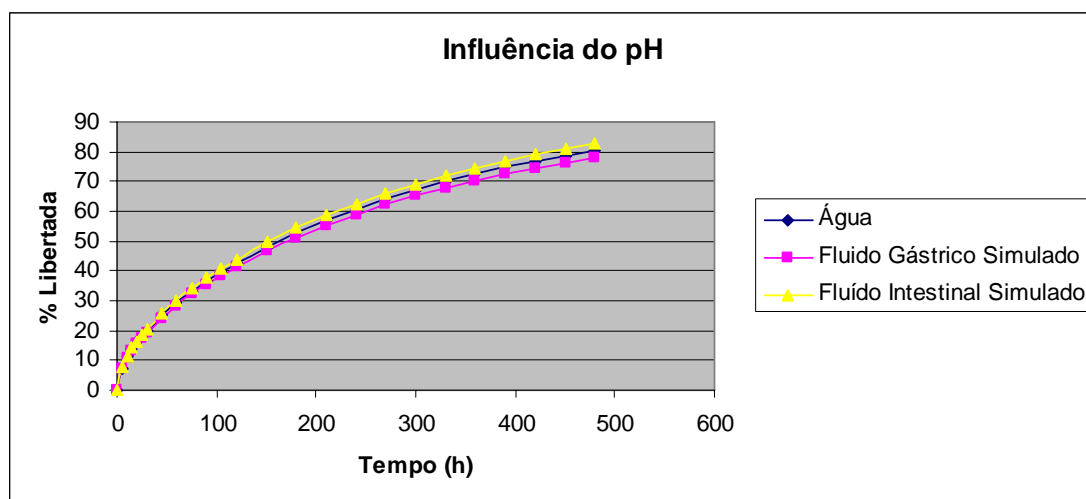


Figura 54 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina

MEIO DISS.	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Água	183 min	62%	81%	0,999	0,50
F.Gástrico Sim.	180 min	63%	83%	0,999	0,55
F. Intestinal Sim.	185 min	62%	81%	0,999	0,52

Tabela 43 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verificou-se que o pH do meio de dissolução não condiciona ($f_2=0,84$) a liberação de ranitidina a partir de matrizes de Polyox, o que é compreensível visto o Polyox não ser iônico e a sua gelificação não ser afectada pelo pH do meio de dissolução bem como por a ranitidina ser bastante solúvel em cada um dos meios de dissolução testados. Estes dados permitem, então, prever que a liberação de ranitidina do sistema matricial não se alterará significativamente ao longo do tubo gastrintestinal.

2.3.3 Liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de Carbómeros

2.3.3.1. Caracterização mecânica dos excipientes utilizados

Na tabela seguinte apresentam-se os valores do Índice de Compressibilidade (IC), Razão de Hausner (RH), Ângulo de Repouso (Ângulo R.) e Humidade dos polímeros estudados neste subcapítulo.

POLÍMERO	IC	RH	ÂNGULO R.	HUMIDADE
71 G	27,44%	1,477	37,6°	6,51
971 G	27,12%	1,421	35,8°	6,24
974	26,81%	1,314	30,1°	6,18

Tabela 44 – Características mecânicas dos carbómeros estudados

Da análise dos parâmetros apresentados na tabela anterior verifica-se que os pós não possuem boas características de compressibilidade nem de escoamento, factor que deverá ser tido em conta no processo de formulação, incluindo na fórmula outros excipientes com boas propriedades de fluxo e compactação.

A humidade dos pós apresenta-se dentro dos valores recomendados.

Nos gráficos seguintes apresentam-se as propriedades de absorção de água e o comportamento de erosão dos diferentes polímeros estudados.

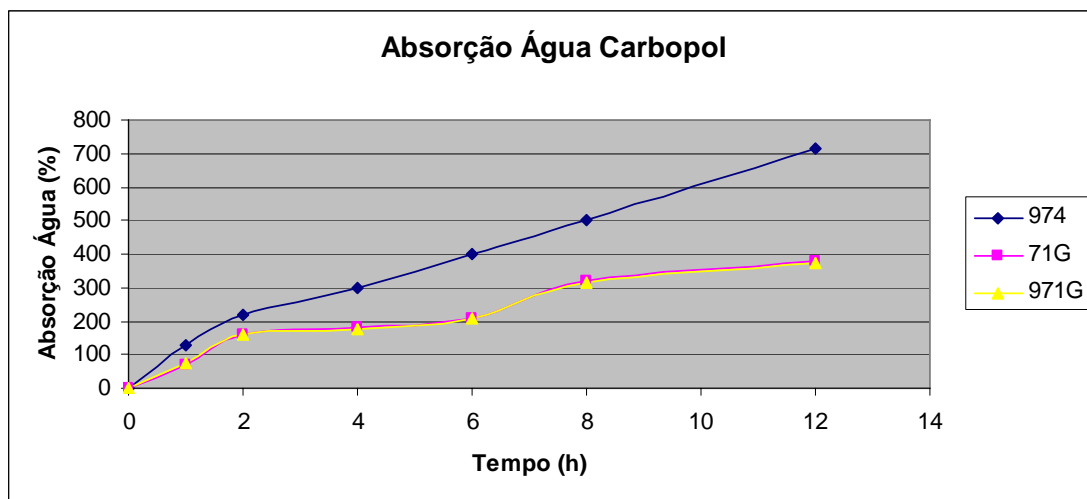


Figura 55 – Absorção de água pelos diferentes tipos de carbómeros estudados

Da análise do gráfico apresentado anteriormente infere-se que o Carbómero 974 absorve água de forma contínua a aproximadamente linear, sendo que polímeros com peso molecular mais baixo apresentam menores absorções de água que o polímero com maior peso molecular e parecem apresentar patamares de absorção.

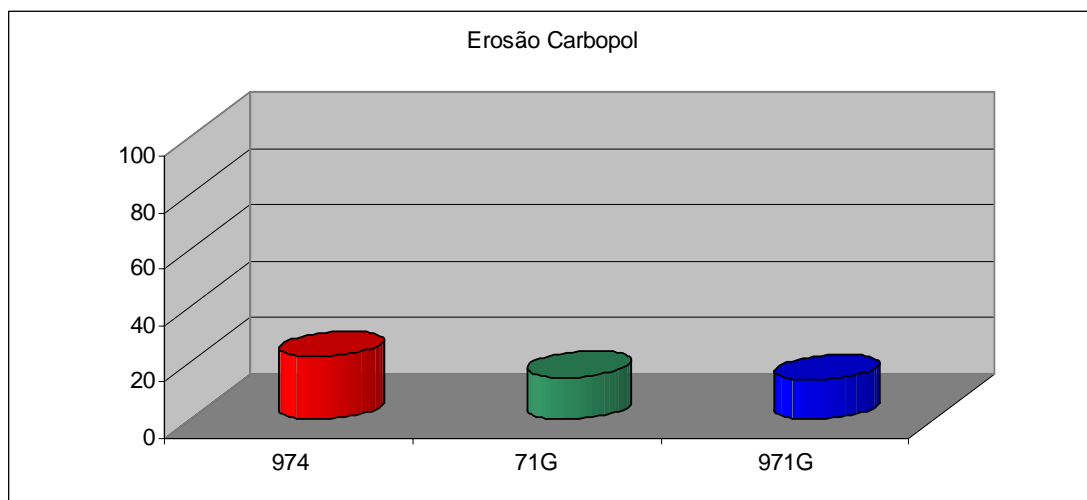


Figura 56 – Erosão dos polímeros de carbómeros estudados ao fim de 8 horas

Os carbómeros apresentam uma elevada resistência à erosão quando comparados com outros polímeros, sendo mais uma vez possível afirmar que maior peso molecular implica uma maior resistência mecânica da matriz hidrófila. Assim sendo, será de esperar que o mecanismo de erosão contribua menos para a liberação de fármacos a partir de matrizes carboméricas que a partir de outras matrizes hidrófilas.

2.3.3.2. Preparação dos comprimidos matriciais de Carbómeros

Os comprimidos foram preparados de acordo com o descrito no ponto 2.2.3.2 e as seguintes fórmulas.

FORMULAÇÃO	RANITIDINA	71 G	971 G	974	%POLIMERO	MASSA
C1	300	30	-	-	10	330
C2	300	75	-	-	20	375
C3	300	125	-	-	30	425
C4	300	200	-	-	40	500
C5	300	-	30	-	10	330
C6	300	-	75	-	20	375
C7	300	-	125	-	30	425
C8	300	-	200	-	40	500
C9	300	-	-	30	10	330
C10	300	-	-	75	20	375
C11	300	-	-	125	30	425
C12	300	-	-	200	40	500

Tabela 45 - Fórmulas em mg dos comprimidos matriciais de carbómeros preparados

2.3.3.3. Verificação dos comprimidos matriciais de carbómeros preparados

Todos os comprimidos produzidos são de forma cilíndrica e apresentaram-se em bom estado, de cor homogênea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte reúnem-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e da friabilidade dos comprimidos produzidos.

FORMULAÇÃO	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
C1	10,97 ± 0,02	2,82±0,01	6,62±0,27	0,21%
C2	10,98 ± 0,03	3,11±0,03	7,21±0,34	0,18%
C3	10,97 ± 0,02	3,32±0,04	6,56±0,63	0,15%
C4	10,98 ± 0,02	3,61±0,03	7,53±0,77	0,25%
C5	10,99 ± 0,02	2,84±0,04	6,72±0,29	0,22%
C6	10,98 ± 0,02	3,11±0,04	7,31±0,47	0,17%
C7	10,98 ± 0,02	3,32±0,04	7,19±0,67	0,15%
C8	10,99 ± 0,02	3,62±0,03	6,99±0,56	0,17%
C9	10,98 ± 0,02	2,84±0,01	6,77±0,69	0,31%
C10	10,98 ± 0,01	3,12±0,03	7,18±1,23	0,23%
C11	10,98 ± 0,03	3,31±0,03	7,25±0,67	0,24%
C12	10,98 ± 0,02	3,63±0,03	7,22±0,67	0,19%

Tabela 46 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de carbómeros estudados

Da análise dos resultados apresentados verifica-se que os comprimidos são uniformes em termos de dimensões e que apresentam uma resistência à ruptura homogênea e elevada. A friabilidade dos comprimidos preparados é bastante inferior ao limite imposto pela Farmacopeia Portuguesa, o que garante uma boa resistência ao manuseamento dos mesmos e que é fácil de compreender devido às características aglutinantes conferidas pelos polímeros deste tipo.

FORMULAÇÃO	MASSA MÉDIA (G)	DP	DPR
C1	0,330	0,008	2,41%
C2	0,376	0,009	1,59%
C3	0,425	0,008	2,58%
C4	0,504	0,007	1,39%
C5	0,329	0,007	1,83%
C6	0,378	0,006	2,12%
C7	0,424	0,007	1,41%
C8	0,502	0,008	1,80%
C9	0,333	0,007	2,10%
C10	0,379	0,008	2,38%
C11	0,430	0,006	1,17%
C12	0,500	0,005	1,40%

Tabela 47 – Uniformidade de massa das formulações de carbómeros desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogêneos e satisfatórios.

2.3.3.4 Ensaio de Liberação/Dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de carbómeros

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de liberação das diferentes formulações estudadas durante 8 horas. Nas tabelas apresentadas a seguir aos respectivos gráficos indicam-se os parâmetro de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas, o valor do índice n do mesmo modelo.

2.3.3.4.1 Influência da Concentração

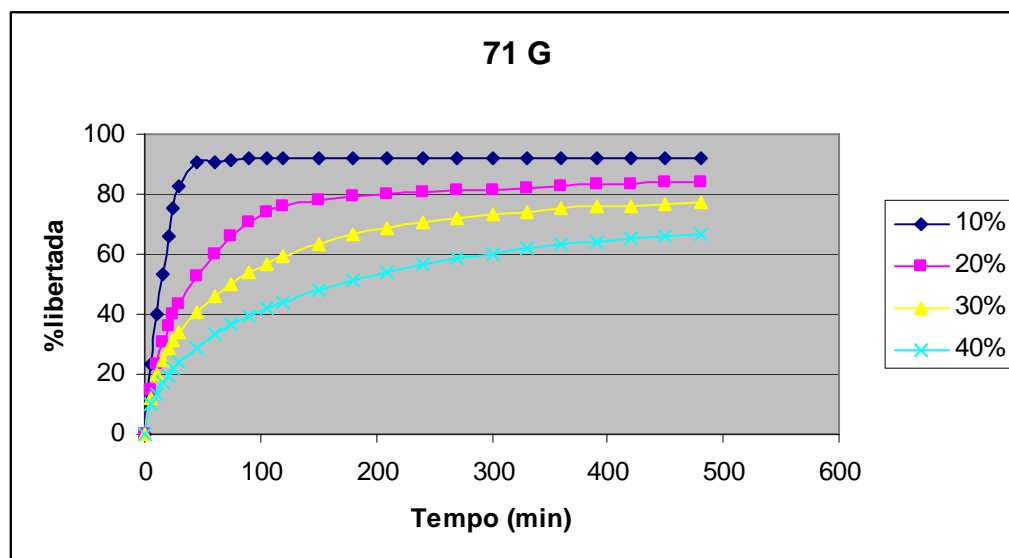


Figura 57 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbômero 71 G

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
10%	12 min	96%	100%	0,999	0,66
20%	51 min	78%	83%	0,999	0,50
30%	94 min	64%	78%	0,999	0,49
40%	118 min	57%	72%	0,999	0,48

Tabela 48 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

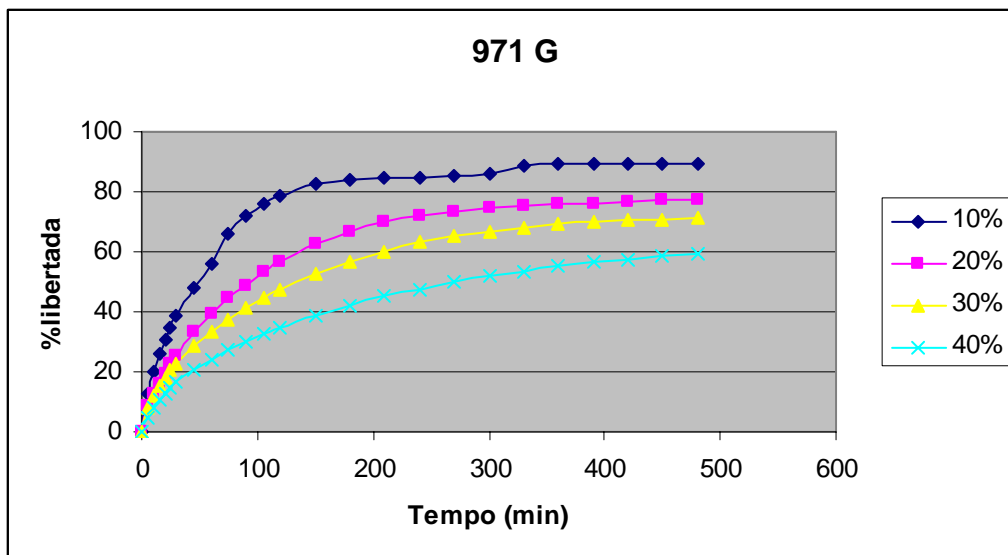


Figura 58 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbómero 971 G

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	48 min	84%	98%	0,998	0,57
20%	99 min	76%	79%	0,999	0,48
30%	121 min	69%	76%	0,999	0,45
40%	223 min	52%	60%	0,999	0,45

Tabela 49 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

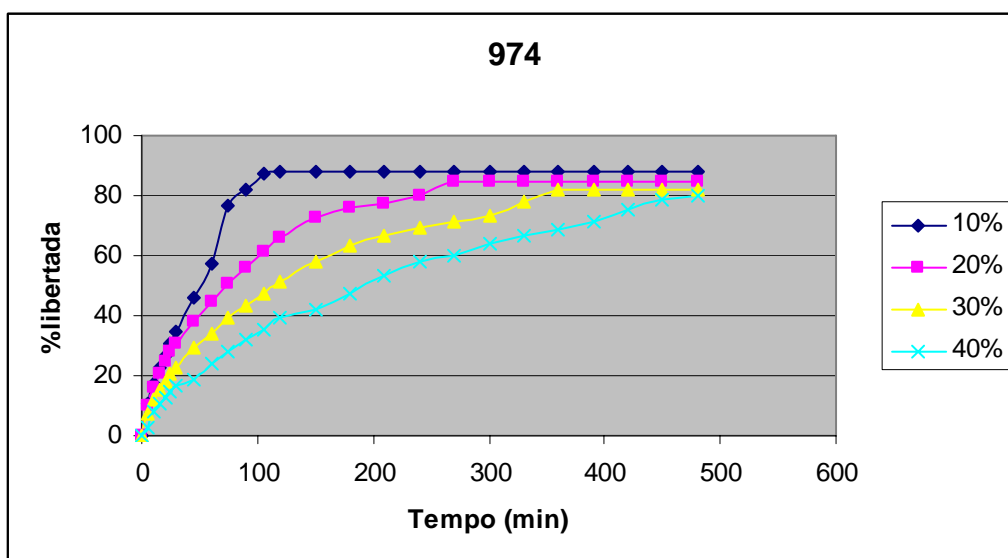


Figura 59 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbómero 974.

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
10%	33 min	81%	96%	0,999	0,76
20%	49 min	74%	96%	0,999	0,55
30%	107 min	70%	95%	0,999	0,55
40%	178 min	67%	92%	0,998	0,53

Tabela 50 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

À semelhança dos polímeros estudados anteriormente, verifica-se que aumentando a concentração de polímero diminui a taxa de libertação de fármaco a partir do sistema matricial carbomérico. Este facto deve-se à maior resistência mecânica da camada gelificada que se forma após hidratação do polímero e à sua maior viscosidade da mesma que dificulta o processo de penetração do líquido de dissolução no sistema e a difusão do fármaco para o exterior da mesma. Em comparação com os outros polímeros nota-se que menores quantidades de carbómeros são já capazes de formar matrizes e modular a libertação da ranitidina.

2.3.3.4.2 Influência do Tipo de Polímero

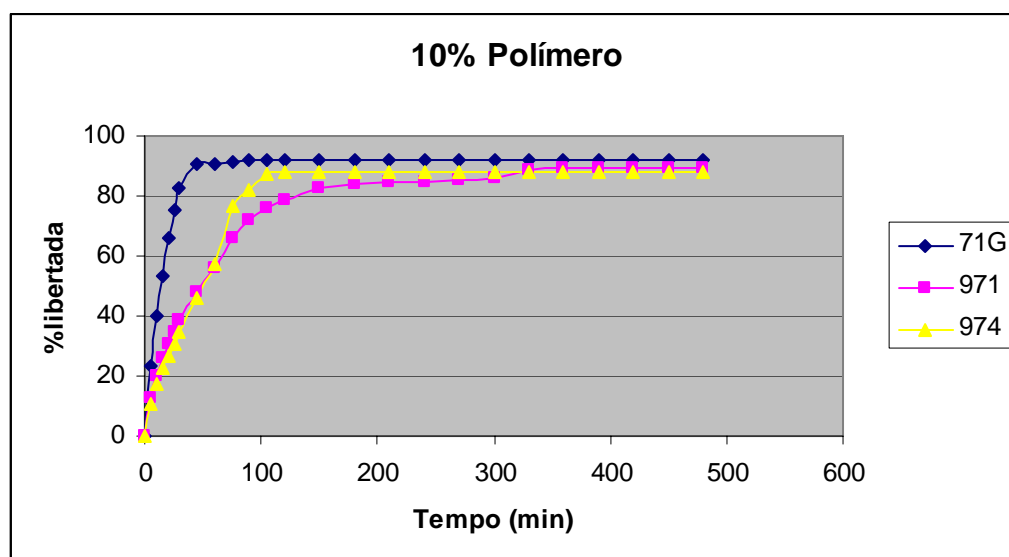


Figura 60 – Influência do tipo de polímero na libertação de ranitidina a partir de matrizes de carbómeros a 10% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
71G	12 min	96%	100%	0,999	0,66
971 G	48 min	84%	98%	0,998	0,57
974	49 min	74%	96%	0,999	0,76

Tabela 51 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

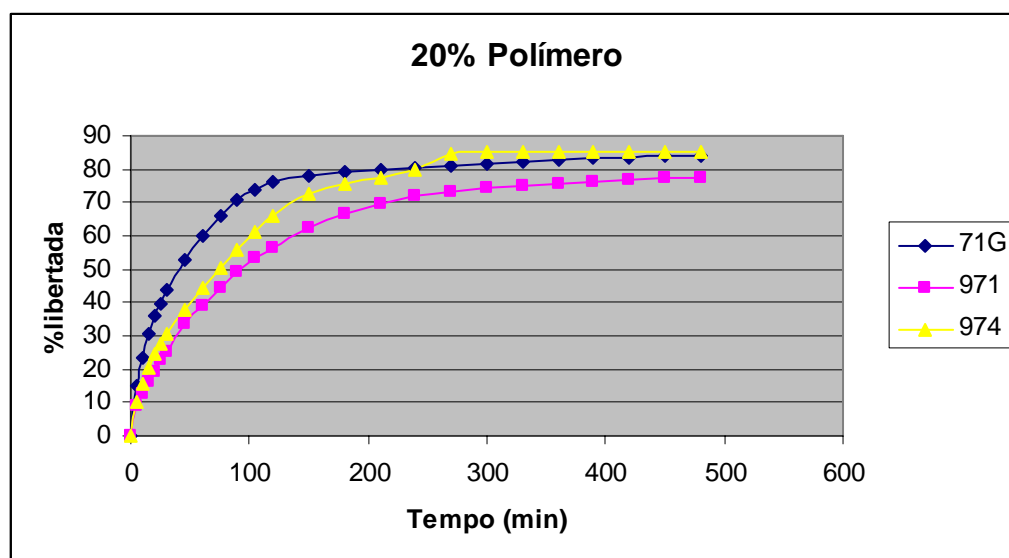


Figura 61 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbómeros a 20% de concentração

FORMULAÇÃO	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
71G	51 min	78%	83%	0,999	0,50
971 G	99 min	76%	79%	0,999	0,48
974	49 min	74%	96%	0,999	0,55

Tabela 52 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

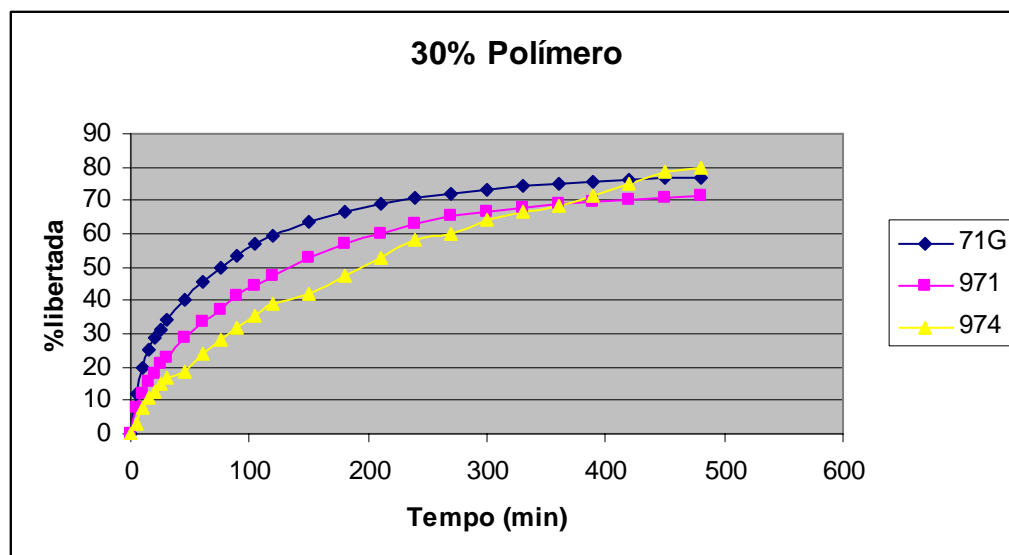


Figura 62 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbómeros a 30% de concentração

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
71G	94 min	64%	78%	0,999	0,49
971 G	121 min	69%	76%	0,999	0,45
974	107 min	70%	95%	0,999	0,55

Tabela 53 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

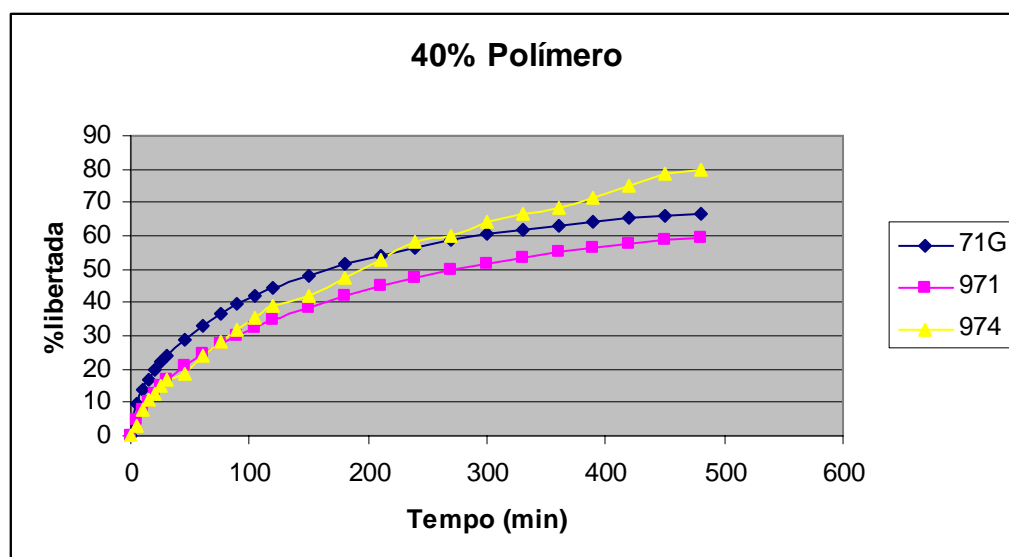


Figura 63 – Influência do tipo de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de carbómeros a 40% de concentração

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
71G	118 min	57%	72%	0,999	0,48
971 G	223 min	53%	60%	0,999	0,45
974	178 min	67%	92%	0,998	0,55

Tabela 54 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

É evidente a influência da viscosidade da matriz na liberação da ranitidina a partir das matrizes carboméricas. Os carbómeros 71 G e 971 G apresentam perfis de liberação bastante reprodutíveis e que permitem modular a liberação da ranitidina durante períodos superiores a seis horas. À medida que aumenta a concentração de polímero, observa-se uma diminuição do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas o que indica um aumento da importância da difusão na liberação de ranitidina a partir de sistemas matriciais carboméricos.

2.3.3.4.3 Influência do pH do meio de dissolução

Para avaliar o efeito do pH do meio de dissolução na liberação da ranitidina a partir de matrizes de carbómeros, estudou-se a liberação da formulação C3 em 900 ml de três diferentes meios de dissolução a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$: Água destilada, desionizada e

desgaseificada, Fluido Gástrico Simulado (pH=1,2) e Fluido Intestinal Simulado (pH=7,5). As restantes condições de ensaio foram mantidas inalteradas.

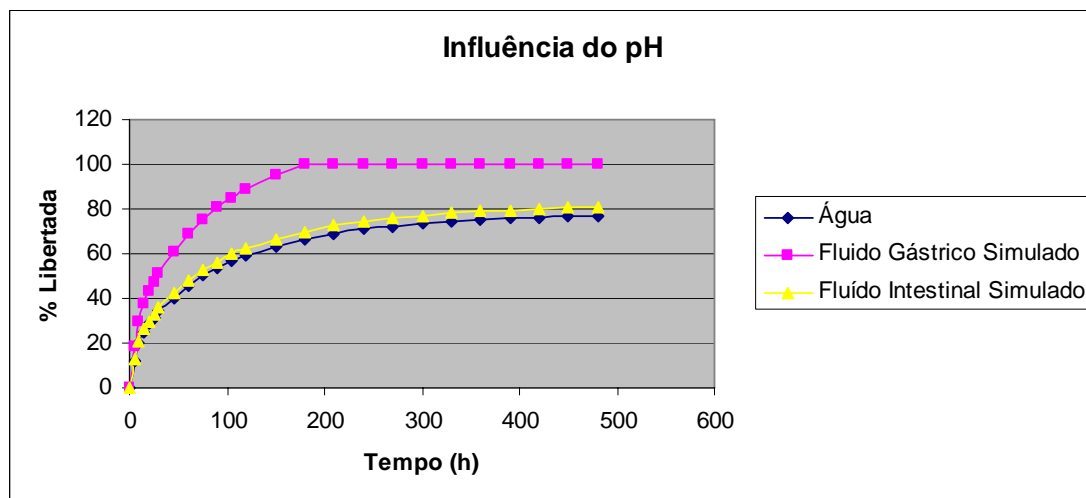


Figura 64 – Influência do pH do meio de dissolução na liberação de ranitidina

MEIO DISS.	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Água	94 min	64%	78%	0,999	0,49
F.Gastrico Sim.	38 min	64%	77%	0,999	0,78
F. Intestinal Sim.	93 min	64%	77%	0,999	0,48

Tabela 55 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Verifica-se, tal como o esperado, que a liberação de ranitidina a partir de matrizes carboméricas é altamente influenciada pelo pH do meio de dissolução. À medida que o pH se afasta da neutralidade para zonas mais ácidas há mais dificuldade em obter uma matriz gelificada de carbómero, matriz essa que é responsável pela modulação da liberação do fármaco. Da mesma forma assiste-se a um incremento do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas, incremento esse também indicativo do papel representado pela perda de viscosidade da matriz no aumento da velocidade de liberação do fármaco a partir da matriz carbomérica.

Sendo, então, as matrizes carboméricas influenciadas pelo pH do meio de dissolução, esse facto deve ser adequadamente tido em conta a quando da formulação de sistemas matriciais hidrófilos de liberação modificada baseados em polímeros deste tipo.

2.4 Conclusões

A modulação da libertação de fármacos solúveis como a ranitidina pode ser feita de forma eficaz recorrendo a matrizes hidrófilas. Este tipo de sistemas recorre a polímeros bem conhecidos e descritos, além de não exigir maquinaria altamente especializada para a sua produção.

Apesar da simplicidade da sua produção, estes sistemas são extremamente versáteis pois variando uma série de parâmetros que os caracterizam, o formulador pode obter o perfil de libertação que pretende.

O tipo de polímero escolhido para formar a matriz é fundamental, estando dessa escolha dependente de forma muito significativa o resultado final. O formulador poderá também optar por jogar com outros parâmetros como, por exemplo, a concentração de polímero. De uma forma geral, pode-se afirmar que aumentando a concentração de polímero no sistema se obtém uma redução na quantidade de fármaco libertado por unidade de tempo e, conseqüentemente, se prolonga o tempo de libertação de fármaco. Esse facto deverá ser balanceado com o peso molecular do polímero escolhido, pois é sabido que polímeros com maior peso molecular originam matrizes mais viscosas e resistentes que se opõem mais à libertação do fármaco, condicionando não só a libertação em si, mas também o principal mecanismo pela qual esta ocorre.

O tamanho de partícula utilizado deve também ser cuidadosamente escolhido pois este influencia a libertação do fármaco a partir de sistemas matriciais. Para fármacos solúveis como a ranitidina, aumentando o tamanho de partícula de polímero aumenta também a libertação de fármaco por unidade de tempo. Já o tamanho de partícula de fármacos deste tipo parece não afectar a libertação do mesmo.

A força de compressão utilizada apenas condiciona a libertação do fármaco numa fase inicial pois a relaxação do polímero motivada pela sua hidratação rapidamente nivela o efeito de uma força de compressão mais ou menos elevada.

A área de superfície de libertação do sistema é que condiciona a libertação do fármaco podendo-se afirmar que quanto maior esta for, maior e mais rápida vai ser a libertação de fármaco a partir do sistema matricial.

Para os polímeros não iónicos como as hidroxipropilmetilceluloses e os óxidos de polietileno, o pH do meio de dissolução não afecta o perfil de libertação do fármaco

a partir de sistemas matriciais destes polímeros. No entanto, polímeros como os carbómeros são bastante influenciados pelo pH do meio de dissolução uma vez que este condiciona a formação da camada gelificada que modula a liberação de fármaco a partir da matriz polimérica. Esse facto deverá ser tido em conta pelo formulador em particular devido às elevadas diferenças intra e interindividuais apresentadas pelo pH gastrintestinal dos seres humanos.

Conhecendo todos estes factores e a sua influência na liberação de fármacos, é possível combiná-los de forma a obter perfis de liberação reprodutíveis capazes de libertar o fármaco durante o período de tempo mais conveniente do ponto de vista farmacoterapêutico.

CAPÍTULO III

3. O Sistema Dome Matrix®

A plataforma Dome Matrix é um sistema farmacêutico inovador (PCT/EP 2006/011661) que consiste em módulos obtidos por compressão em máquinas de comprimir tradicionais, não necessitando de tecnologia especial além de punções especialmente desenhados para o efeito. Os módulos apresentam uma face côncava e outra convexa, que podem encaixar uma nas outras sendo o seu nome derivado da semelhança que apresenta com as cúpulas das catedrais italianas “Duomo”.



Figura 65 – Cúpula da Duomo de Firenze – Itália

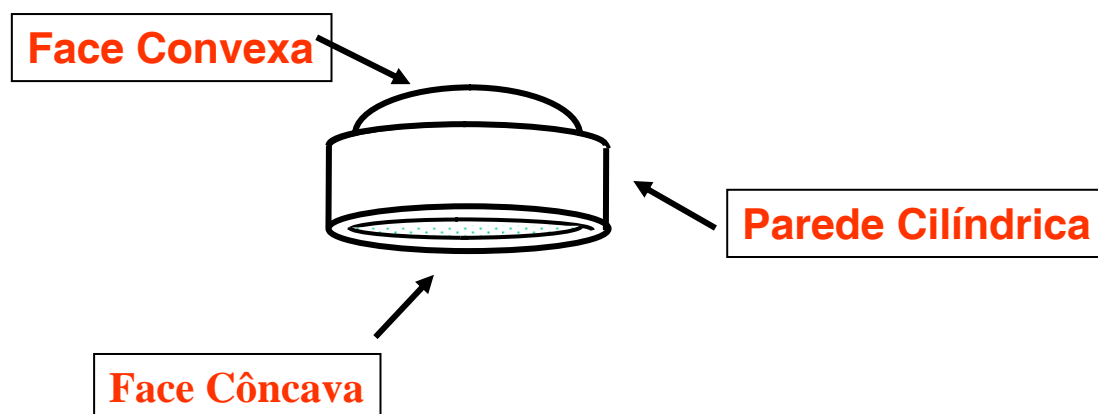


Figura 66 - Módulo do Sistema Dome Matrix

Para além dos encaixes face côncava com face convexa a Dome Matrix é também produzida em dois modelos, “macho” e “fêmea” podendo ser montada de diferentes formas de acordo com o objectivo pretendido.

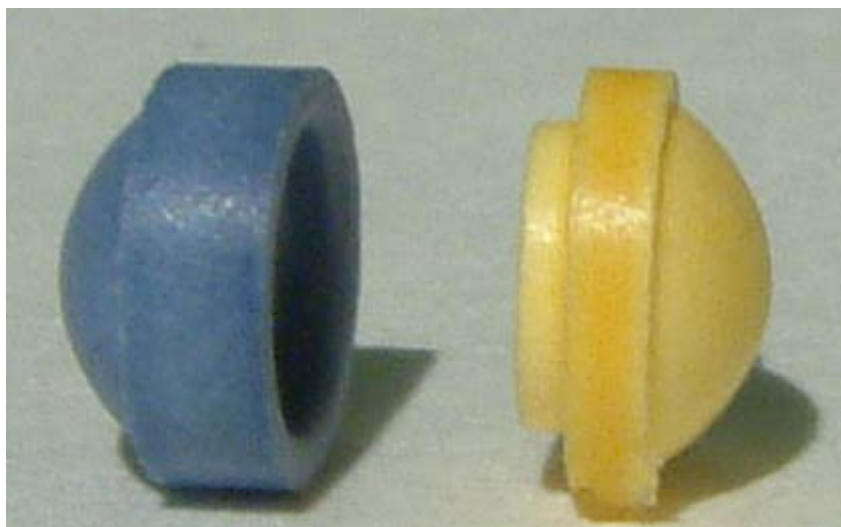


Figura 67 – Módulos macho e fêmea do Sistema Dome Matrix

Como já foi referido o sistema Dome Matrix é altamente versátil podendo ser montado de diferentes formas de acordo com o objectivo terapêutico pretendido.

Uma das formas de apresentação do Sistema Dome Matrix consiste no empilhamento face côncava - face convexa, situação que permite:

- Flexibilidade de dosagem por empilhamento de módulos;
- administração simultânea de diferentes fármacos.

Ambas as situações trazem óbvios benefícios do ponto de vista económico e da adesão terapêuticos dos pacientes.

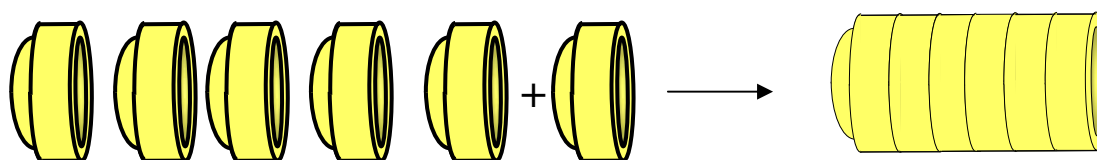


Figura 68 – Empilhamento de vários módulos para flexibilidade de dosagem

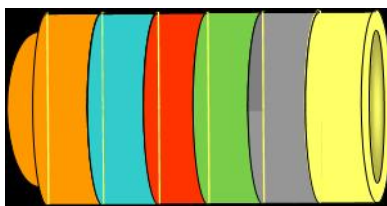


Figura 69 – Empilhamento de vários módulos (“pilled”) contendo diferentes substâncias activas

O empilhamento de diferentes módulos pode também ser utilizado para combinar diferentes módulos matriciais hidrófilos e assim modular a libertação do fármaco, quer por modificações geométricas, quer por utilização de módulos com diferentes velocidades de libertação de fármacos, ou ainda, permitindo misturar módulos de libertação imediata com módulos de libertação modificada.

Um outro tipo de empilhamento é o empilhamento face côncava com face côncava o que gera uma câmara vazia no interior do sistema que possibilita a flutuação do mesmo.

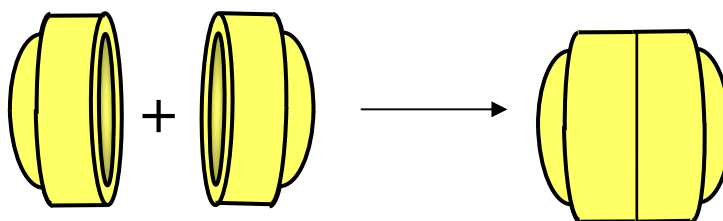


Figura 70 – Empilhamento face côncava – face côncava (“void”)

Os dois tipos de empilhamento podem também ser combinados obtendo-se sistemas finais altamente versáteis do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico.

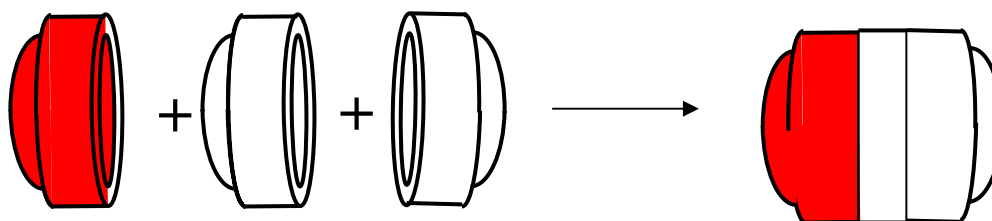


Figura 71 – Empilhamento Face Côncava – Face Côncava – Face Convexa

3.1 Caracterização *in vitro* do Sistema Dome Matrix

Neste subcapítulo pretende-se caracterizar o sistema Dome Matrix enquanto sistema hidrófilo de liberação modificada gastrorretentivo, tendo sido fundamentalmente avaliadas as cinéticas de dissolução e a capacidade de flutuação do sistema.

3.1.1 Materiais e Métodos

3.1.1.1. Matérias-Primas

- Ranitidina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- HPMC K100 M (Colorcon, Reino Unido)

3.1.1.2 Aparelhagem

- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)
- Aparelho dissolução FP 8 com pá agitadora (Sotax AT7, Reino Unido)
- Software UV WinLab ((Perkin Elmer, Estados Unidos da América)
- Prensa hidráulica (Mestra, Espanha)
- Máquina de comprimir excêntrica (Korsch, Alemanha).
- Aparelho de tamisação a seco, Retsh AS 200
- Aparelho de dureza ERWEKA TBH 28
- Friabilómetro SOTAX F1

3.1.1.3 Métodos

3.1.1.3.1 Preparação dos comprimidos

Os comprimidos cilíndricos foram produzidos de acordo com o descrito no capítulo 2, mas usando punções de 7,4 mm.

Os módulos Dome Matrix, macho e fêmea, foram produzidos manualmente numa máquina de comprimir excêntrica usando punções especialmente desenvolvidos para

o efeito, com uma base de 7,4 mm de diâmetro. Posteriormente as configurações “void” e “pilled” foram montadas manualmente por encaixe dos respectivos módulos. A força de compressão utilizada foi semelhante para os dois tipos de comprimidos.

Os comprimidos preparados foram sempre testados pelo menos 24 horas depois da sua preparação de forma a permitir os fenómenos de relaxamento axial e radial dos comprimidos produzidos.

3.1.1.3.2 Verificação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.1.1.3.2.1 Uniformidade de massa

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.1.1.3.2.2 Resistência à ruptura

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.1.1.3.2.3 Friabilidade

De acordo com o descrito no capítulo 2. Neste caso avaliou-se também se os módulos empilhados na configuração “void” se abriam ou não.

3.1.1.3.3 Ensaio de dissolução/libertação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.1.1.3.4 Modelos matemáticos de liberação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.1.1.3.5 Flutuação

Os comprimidos foram colocados num copo de vidro contendo 500 ml de água destilada a 37°C e agitado magneticamente a aproximadamente 50 rpm. Periodicamente verificou-se se o sistema flutuava, tendo-se o cuidado de confirmar que o sistema não estava colado às paredes do vaso de vidro.

3.1.2 Resultados e Discussão

3.1.2.1 Liberação de ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC

3.1.2.1.1. Preparação dos comprimidos matriciais de HPMC

Prepararam-se comprimidos, de acordo com o descrito anteriormente, em três configurações diferentes: cilíndrico, Dome macho e Dome fêmea. Posteriormente preparou-se a formulação Dome “Void”, juntando manualmente um módulo macho e um módulo fêmea, pela união das faces côncavas dos dois módulos e a formulação Dome “Pilled” pelo encaixe de uma face côncava com uma convexa.

SISTEMA	RANITIDINA	K100M	%POLIMERO	MASSA
Cilíndrico	84	36	30	120
Dome ♂	84	36	30	120
Dome ♀	84	36	30	120
Dome Void	168	72	30	240
Dome Pilled	168	72	30	240

Tabela 56 - Fórmulas em mg dos comprimidos matriciais de HPMC preparados

3.1.2.1.2. Verificação dos comprimidos matriciais de HPMC preparados

Todos os comprimidos produzidos apresentaram-se em bom estado, de cor homogénea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte reúnem-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e de friabilidade dos comprimidos preparados.

SISTEMA	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
Cilíndrico	7,41 ± 0,03	3,33±0,04	6,76±0,53	0,27%
Dome ♂	7,40 ± 0,02	3,62±0,03	7,03±0,98	0,24%
Dome ♀	7,40 ± 0,02	2,83±0,04	6,76±0,27	0,26%
Dome Void	7,40 ± 0,02	3,10±0,04	6,81±0,67	0,27%
Dome Pilled	7,40 ± 0,02	6,36±0,03	7,01±0,67	0,25%

Tabela 57 – Parâmetros de verificação dos comprimidos matriciais de HPMC estudados

Da análise dos resultados apresentados anteriormente verifica-se que os comprimidos são uniformes em termos de dimensões e que apresentam uma resistência à ruptura homogénea e elevada. A friabilidade dos comprimidos preparados é bastante inferior ao limite imposto pela Farmacopeia Portuguesa 8, o que garante uma boa resistência ao manuseamento dos mesmos e que é fácil de compreender devido às características aglutinantes conferidas pelos polímeros deste tipo. Adicionalmente, verificou-se que nenhum dos sistemas Dome “Void” submetidos ao ensaio de friabilidade se abriu durante o mesmo, o que indica que a junção dos dois módulos é forte e que a eficácia do sistema não será comprometida pelas tensões mecânicas sofridas pelo mesmo.

SISTEMA	MASSA MÉDIA (G)	DP	DPR
Cilindrico	0,122	0,012	2,58%
Dome ♂	0,121	0,008	1,39%
Dome ♀	0,122	0,007	1,83%
Dome Void	0,242	0,009	2,12%
Dome Void	0,241	0,008	2,11%

Tabela 58 – Uniformidade de massa das formulações de HPMC desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogêneos e satisfatórios.

3.1.2.1.3. Ensaio de Liberação/Dissolução da Ranitidina a partir de comprimidos matriciais de HPMC

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de liberação dos diferentes sistemas estudados durante 8 horas. Nas tabelas que se seguem aos respectivos gráficos indicam-se os parâmetros de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas do valor do índice n do mesmo modelo.

Influência da geometria do sistema

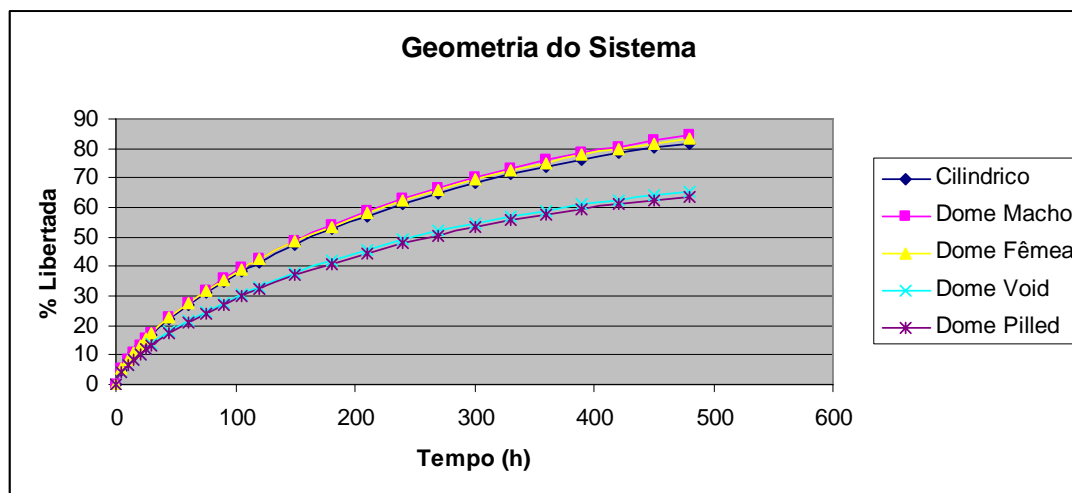


Figura 72 – Influência da concentração de polímero na liberação de ranitidina a partir de matrizes de HPMC K 100 M.

SISTEMA	T ₅₀	ED ₄₈₀	QT ₄₈₀	R	N
Cilíndrico	127 min	75%	88%	0,999	0,58
Dome ♂	128 min	74%	89%	0,999	0,57
Dome ♀	128 min	74%	88%	0,999	0,57
Dome Void	257 min	56%	64%	0,998	0,62
Dome Pilled	258 min	55%	63%	0,999	0,56

Tabela 59 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

Analisando o gráfico de liberação de ranitidina a partir dos diferentes sistemas estudados verificamos ter dois grandes grupos: os módulos unitários e os sistemas empilhados.

De facto, não se verificam diferenças significativas entre os perfis plasmáticos dos módulos macho e fêmea ($f_2=81$) e entre estes e o sistema cilíndrico ($f_2=73$). O facto de os módulos Dome apresentarem valores de liberação ligeiramente superiores ao sistema cilíndrico pode ser explicado pelo facto de o módulo Dome ter uma área de superfície inicial de 1,78 cm² enquanto o cilíndrico apresenta uma área de 1,47 cm².

Os valores do expoente n de liberação indica estarmos em presença de um mecanismo semelhante de liberação da ranitidina, controlado principalmente pelo intumescimento da matriz de HPMC e com uma importante contribuição da difusão.

Os sistemas empilhados “pilled” e “void” não apresentam diferenças significativas entre si no que diz respeito ao perfil de liberação ($f_2 = 70$). No entanto, se atendermos ao expoente de liberação n reparamos que a geometria do sistema é determinante para o grau de influência do processo de intumescimento da matriz hidrófila na liberação de ranitidina a partir do sistema farmacêutico.

As diferenças significativas encontradas nos perfis de liberação entre os sistemas unitários e os sistemas empilhados (ver tabela seguinte) são justificáveis pelo facto de os sistemas empilhados apresentarem uma superfície de liberação inferior aos sistemas unitários o que determina uma liberação mais lenta da ranitidina para o meio de dissolução.

Sistema	Cilíndrico	Dome ♂	Dome ♀	Dome Void	Dome Pilled
Cilíndrico	-	74	72	47	45
Dome ♂	74	-	81	42	39
Dome ♀	72	81	-	44	43
Dome Void	47	42	44	-	70
Dome Pilled	45	39	43	70	-

Tabela 60 – Parâmetro f_2 para comparação de perfis de liberação de diferentes sistemas (a negrito apresentam-se as diferenças significativas)

3.1.2.1.4. Ensaio de Flutuabilidade

Nestes ensaios verificou-se que o sistema Dome Matrix na configuração Void fluuava desde o instante zero até ao final do ensaio.

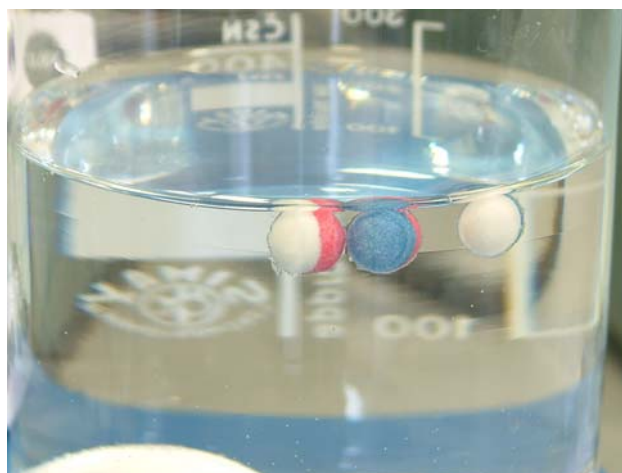


Figura 73 – Sistemas Dome Matrix Void a flutuarem em copo de vidro

Verificou-se também que passadas duas horas a formulação cilíndrica começou a flutuar, situação condizente com a literatura e justificável pelo intumescimento da matriz hidrófila, fenómeno que, combinado com a dissolução da ranitidina existente no sistema, provoca uma diminuição da densidade do mesmo.

Os módulos individuais flutuam após 30 minutos de ensaio, provavelmente devido ao facto de a sua geometria favorecer a flutuação dos mesmos.

A configuração “pilled” é a que apresenta piores características de flutuação, só o fazendo depois de três horas de ensaio.

3.1.3 Conclusões

O sistema Dome Matrix é um sistema que pode ser produzido recorrendo a maquinaria industrial convencional e que apresenta uma flexibilidade extremamente interessante do ponto de vista farmacoeconómico.

Para além de permitir flexibilidade de dosagem e administração concomitante de diferentes substâncias activas, o sistema Dome Matrix também pode ser utilizado para modular a libertação de substâncias activas por forma a atingir os perfis farmacocinéticos pretendidos.

A configuração “void” apresenta flutuabilidade desde o instante zero e mantém-se íntegra durante, pelo menos 24 horas pelo que é extremamente interessante estudá-la como potencial sistema gastrorretentivo flutuante.

3.2 Caracterização *in vivo* do Sistema Dome Matrix

O comportamento *in vivo* do sistema Dome Matrix foi caracterizado em dois estudos diferentes. No primeiro, realizado em cães nas instalações do Hospital Veterinário do Porto, avaliou-se a flutuação *in vivo* do sistema Dome Matrix, o seu período de retenção gástrica e a sua biodisponibilidade relativa, por comparação com comprimidos cilíndricos de igual composição.

Num segundo estudo, realizado em voluntários humanos nas instalações do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de S. João – Porto, avaliou-se, recorrendo à cintigrafia, o tempo de retenção gástrico do sistema Dome Matrix.

3.2.1 Avaliação do comportamento de gastrorretenção e da biodisponibilidade relativa do Sistema Dome Matrix

A parte clínica deste estudo foi executada no Hospital Veterinário do Porto, sob a constante supervisão do Dr. Lénio Ribeiro, Médico Veterinário, tendo sido respeitadas todas as normas em vigor no que respeita ao tratamento dos animais incluídos.

3.2.1.1 Matérias-Primas

- Ranitidina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- HPMC K100 M (Colorcon, Reino Unido)
- Sulfato de Bário (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Estearato de Magnésio (Sigma-Aldrich, Alemanha)

3.2.1.2 Aparelhagem

- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)
- Aparelho dissolução FP 8 com pá agitadora (Sotax AT7, Reino Unido)
- Software UV WinLab ((Perkin Elmer, Estados Unidos da América)

- Prensa hidráulica (Mestra, Espanha)
- Máquina de comprimir excêntrica (Korsch, Alemanha).
- Aparelho de tamisação a seco, Retsh AS 200
- Aparelho de dureza ERWEKA TBH 28
- Friabilómetro SOTAX F1
- Misturador Turbula (WAB, Suíça)
- Aparelho de RX (Fuji, Japão)
- Endoscópio flexível de fibra óptica (Fuji, Japão)

3.2.1.3. Métodos

3.2.1.3.1 Preparação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2 e no ponto 3.1.

3.2.1.3.2 Verificação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.1.3.3 Uniformidade de massa

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.1.3.4 Resistência à ruptura

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.1.3.5 Friabilidade

De acordo com o descrito no capítulo 2. Neste caso avaliou-se também se os módulos empilhados na configuração “void” se abriam ou não.

3.2.1.3.6 Ensaio de dissolução/libertação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.1.3.7 Modelos matemáticos de libertação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.1.3.8 Flutuação *in vitro*

De acordo com o descrito no ponto 3.1.

3.2.1.3.9 Estudos Endoscópicos (Flutuação *in vivo*)

O animal foi estudado em dois estados diferentes. No primeiro estudo foi submetido a um jejum de doze horas antes de lhe ser administrado o sistema Dome Matrix e no segundo o animal foi alimentado imediatamente antes de lhe ser administrado o sistema Dome Matrix. Em ambos os estudos o animal bebeu 100 ml de água após a administração do sistema. Depois da administração deste o animal foi induzido com propofol intravenoso e mantido sobre anestesia geral. Um endoscópio flexível foi guiado até ao estômago e foram gravadas imagens.

3.2.1.3.10 Avaliação da Biodisponibilidade Relativa

Seis cães de raça mista foram incluídos neste estudo. Todos os cães se encontravam em boas condições de saúde e foram previamente avaliados pelo Médico Veterinário que supervisionou todo o estudo.

Os cães foram submetidos a um jejum durante a noite, e os sistemas foram-lhes administrados oralmente após a refeição matinal juntamente com 50 ml de água. Durante todo o estudo os animais tiveram acesso *ad libitum* a água. No primeiro dia do estudo os animais tomaram o Sistema Dome Matrix e após um período de lavagem de uma semana, num segundo dia do estudo, tomaram um comprimido cilíndrico de igual composição.

A tempos pré-determinados (0,5 , 1, 2,3,4,6,8 e 12 h) uma amostra sanguínea de 2 ml foi retirada da veia jugular dos animais. O sangue foi então centrifugado e o plasma retirado congelado a -30°C. A análise do título plasmático de ranitidina foi realizada de acordo com o descrito no Anexo I. A Área sob a Curva (ASC) das formulações estudadas foi calculada usando a regra dos trapézios, enquanto a concentração máxima (Cmax) e o tempo de concentração máxima (TCmax) foram determinados por interpolação gráfica.

3.2.1.3.11 Estudos Radiográficos

As radiografias foram tiradas em dois ângulos: dorsoventral e lateral. As radiografias foram tiradas a tempos pré-determinados (0,5 , 1, 2,3,4,6,8 e 12 h) até que o sistema fosse claramente identificado como estando fora do estômago.

3.2.1.4 Resultados e Discussão

3.2.1.4.1 Preparação dos Comprimidos

Os comprimidos foram preparados de acordo com a seguinte fórmula:

Ranitidina	45 mg
Sulfato de Bário	25 mg
HPMC K 100 M	45 mg
Estearato de Magnésio	1,15 mg

Tabela 61 – Formulação estudada

Esta formulação foi preparada como sistema cilíndrico e como módulo macho do Sistema Dome Matrix. Para conferir flutuabilidade ao sistema Dome Matrix foi preparado um módulo fêmea placebo composto por HPMC K100 M e Sulfato de Bário (95:25).

3.2.1.4.2 Verificação dos comprimidos

Todos os comprimidos produzidos apresentaram-se em bom estado, de cor homogénea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte apresentam-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e de friabilidade dos comprimidos preparados. Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogéneos e satisfatórios. Acrescente-se o facto de que nenhum dos sistemas Dome Matrix na configuração “void” se abriu durante o ensaio de friabilidade.

SISTEMA	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
Cilíndrico	7,41 ± 0,06	6,37 ± 0,02	6,94±0,78	0,22%
Dome Void	7,40 ± 0,02	3,33 ± 0,03	6,45±0,92	0,31%

Tabela 62 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados

SISTEMA	MASSA MÉDIA	DP
Cilíndrico	116,15 mg	0,12
Dome Void	236,15 mg	0,14

Tabela 63 – Uniformidade de massa das formulações desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogéneos e satisfatórios.

3.2.1.4.3 Ensaio de Libertação/Dissolução da Ranitidina

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de libertação das formulações estudadas durante 8 horas. Nas tabelas apresentadas a seguir aos respectivos gráficos indicam-se os parâmetros de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas do valor do índice n do mesmo modelo.

Da análise do gráfico verifica-se que as formulações desenvolvidas apresentam boas características para modular a liberação da ranitidina durante o período de seis horas. Verifica-se também que a liberação a partir do sistema Dome Matrix é ligeiramente menor que a partir dos sistemas cilíndricos, embora o parâmetro f_2 não demonstre que os perfis sejam significativamente diferentes.

Esta menor liberação pode ser atribuída à menor superfície de liberação exibida pelo sistema Dome Matrix quando na configuração “void”. Verifica-se também um aumento do expoente n da equação de Korsmeyer-Peppas quando comparado

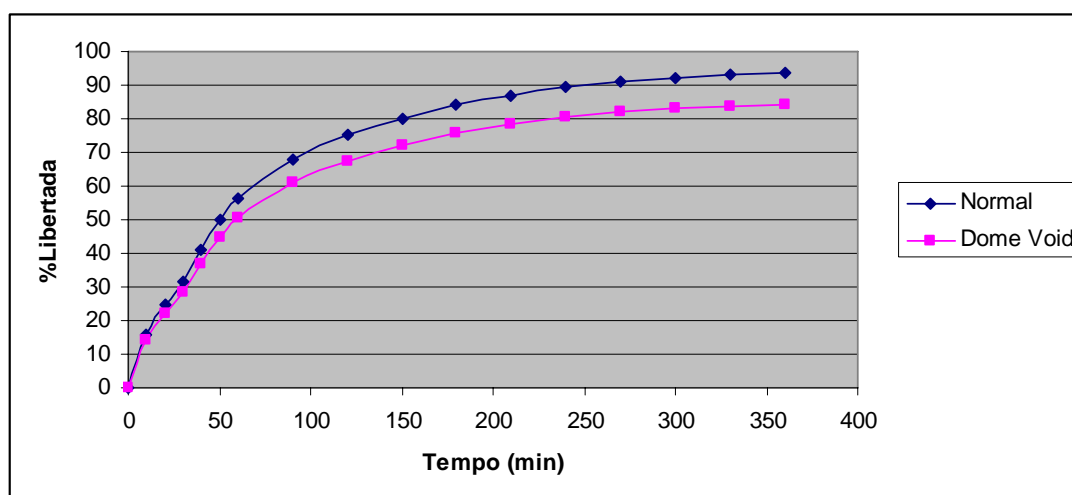


Figura 74 – Liberação de ranitidina a partir de sistemas farmacêuticos de diferente forma

FORMULAÇÃO	T_{50}	ED_{480}	QT_{480}	R	N
Cilíndrico	51 min	76%	93%	0,999	0,61
Dome Void	52 min	71%	85%	0,998	0,65

Tabela 64 – Parâmetros de dissolução e ajuste ao modelo Korsmeyer-Peppas

3.2.1.4.4 Flutuação *in vitro*

O sistema Dome Matrix na sua configuração “Void” flutuou desde o instante inicial do ensaio até ao fim das 4 horas de estudo, enquanto o sistema cilíndrico não flutuou.

3.2.1.4.5 Estudos Endoscópicos (Flutuação *in vivo*)

Como se pode verificar nas fotografias apresentadas em seguida, o sistema Dome Matrix flutua no suco gástrico. Para além desse facto, verifica-se apresentar um aspecto adesivo, provavelmente devido ao seu conteúdo em HPMC, que pode ser útil para aumentar o seu tempo de retenção gástrica, desta feita por mucoadesividade.

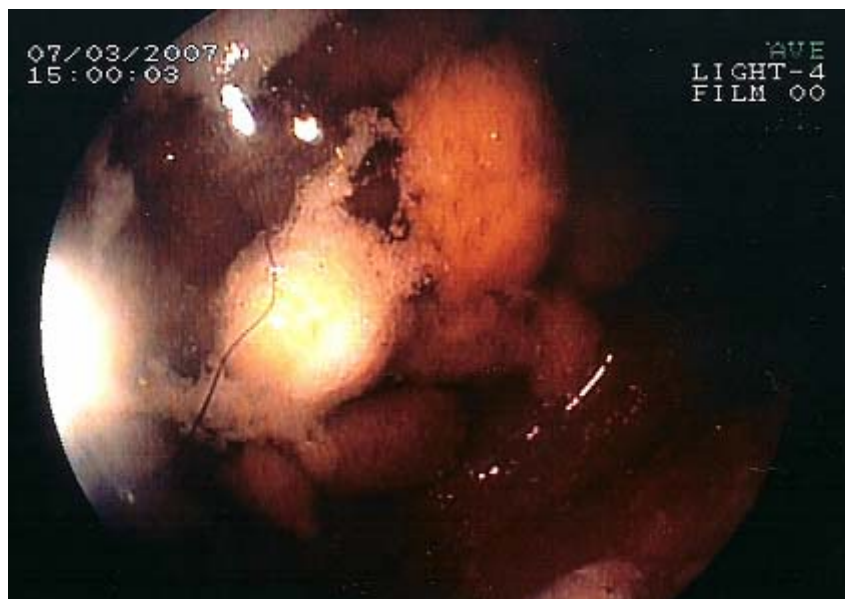


Figura 75 – Sistema Dome Matrix a flutuar no suco gástrico



Figura 76 – Características adesivas do Sistema Dome Matrix

3.2.1.4.6 Estudos Radiográficos

Em seguida apresenta-se uma tabela resumo com os tempos de retenção gástrica dos sistemas estudados, tal como revelados pelos RX.

Animal	Tempo Retenção Dome	Tempo Retenção Cilíndrico
1	3 h	1 h
2	4 h	1 h
3	3 h	1 h
4	4 h	1 h
5	3 h	1 h
6	3 h	1 h

Tabela 65 – Tempo de retenção gástrico dos sistemas estudados

Quando se comparam os tempos de retenção gástrica do sistema Dome Matrix e dos comprimidos cilíndricos, verifica-se claramente as diferenças existentes entre eles. Enquanto todos os comprimidos cilíndricos saíram do estômago após uma hora, os sistemas Dome Matrix fizeram-no em média após $3,33 \pm 0,52$ horas. Esta diferença é estatisticamente significativa ($p < 0,01$) e indica que a configuração “void” é capaz de efectivamente aumentar o tempo de retenção gástrica da formulação.

Nas fotos seguintes apresentam-se imagens da Dome Matrix e do comprimido cilíndrico ao longo de um dos estudos efectuados. Nas imagens da Dome Matrix é visível uma auréola interior que corresponde à câmara de flutuação existente no interior do sistema.

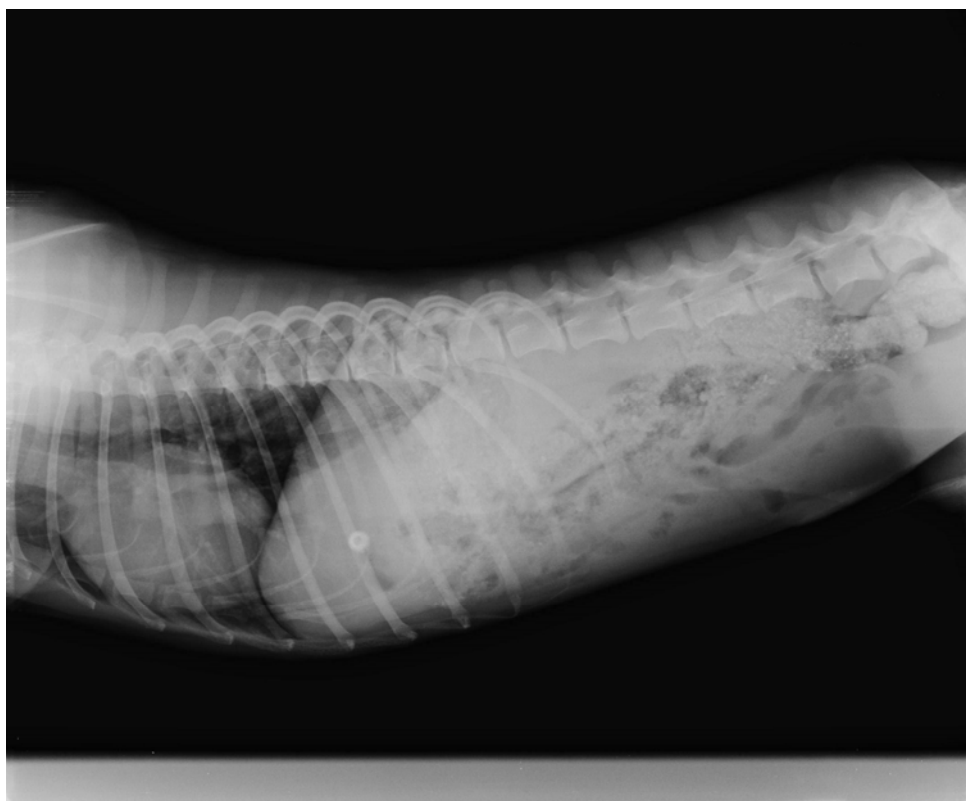


Figura 77 – Dome Matrix 0,5 h



Figura 78 – Dome Matrix 1h



Figura 79 – Dome Matrix 2h

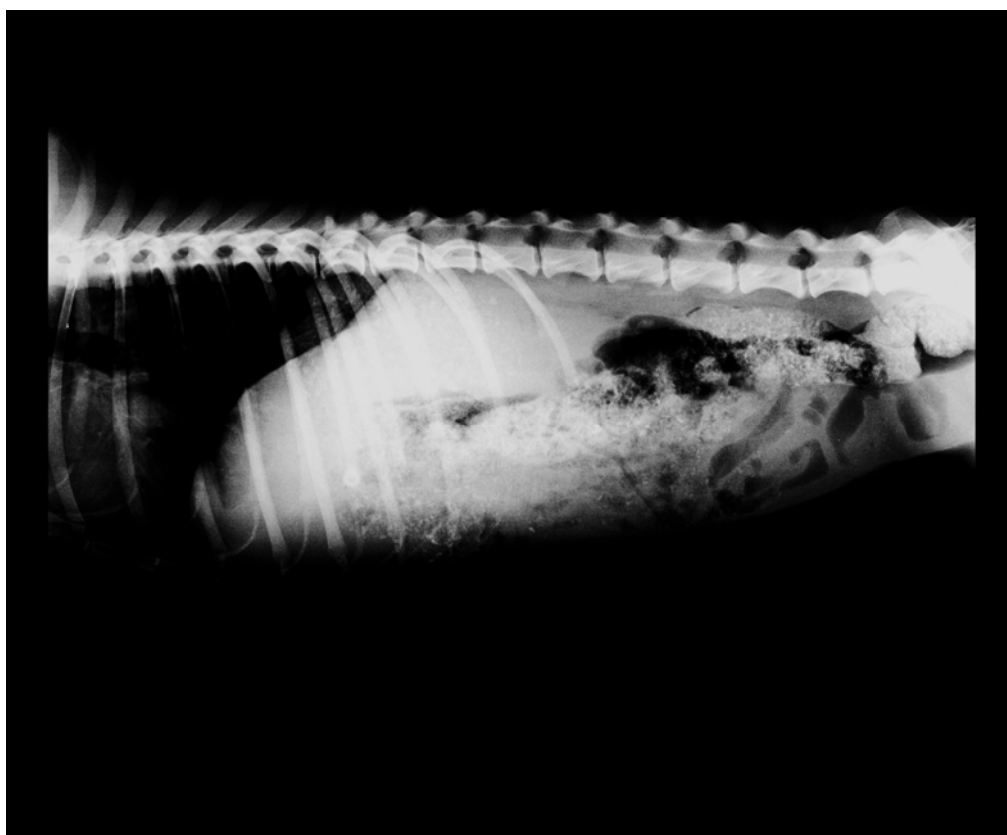


Figura 80 – Dome Matrix 3h

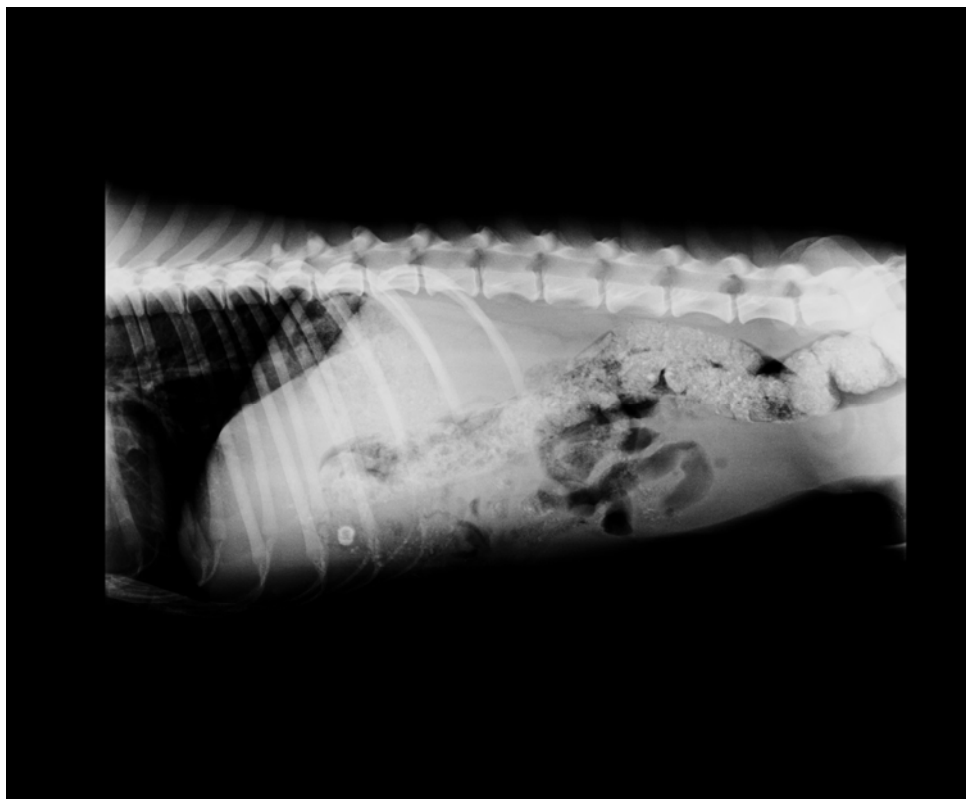


Figura 81 – Dome Matrix 4h

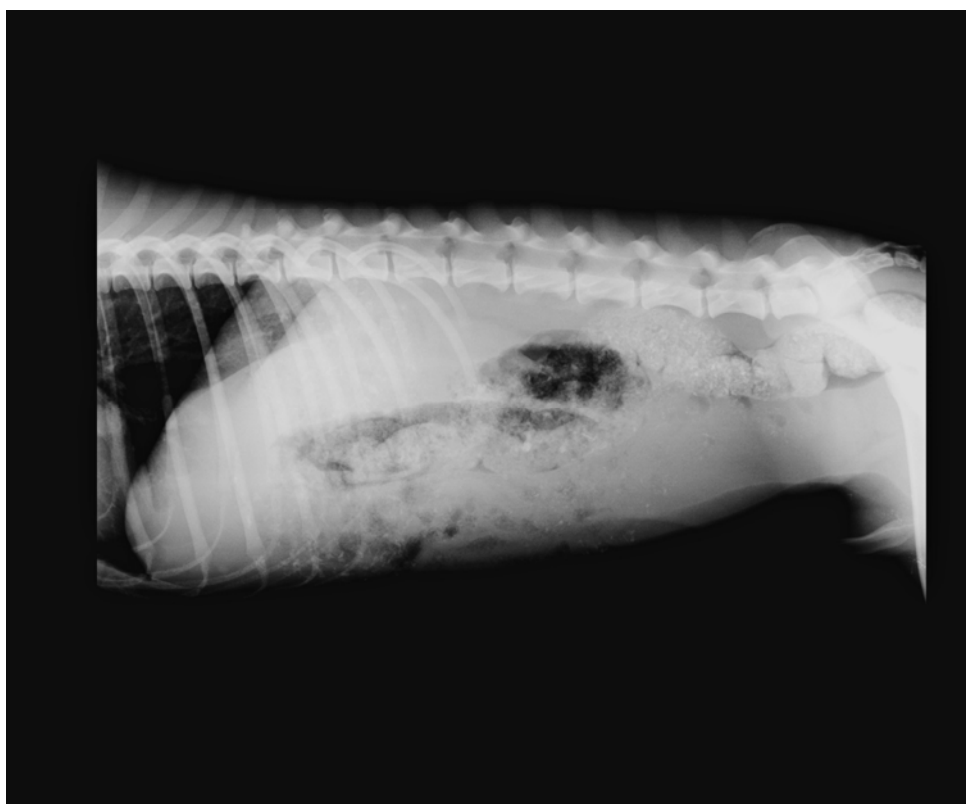


Figura 82 – Dome Matrix 6 h (fora estômago)



Figura 83 – Cilíndrico 0,5 h

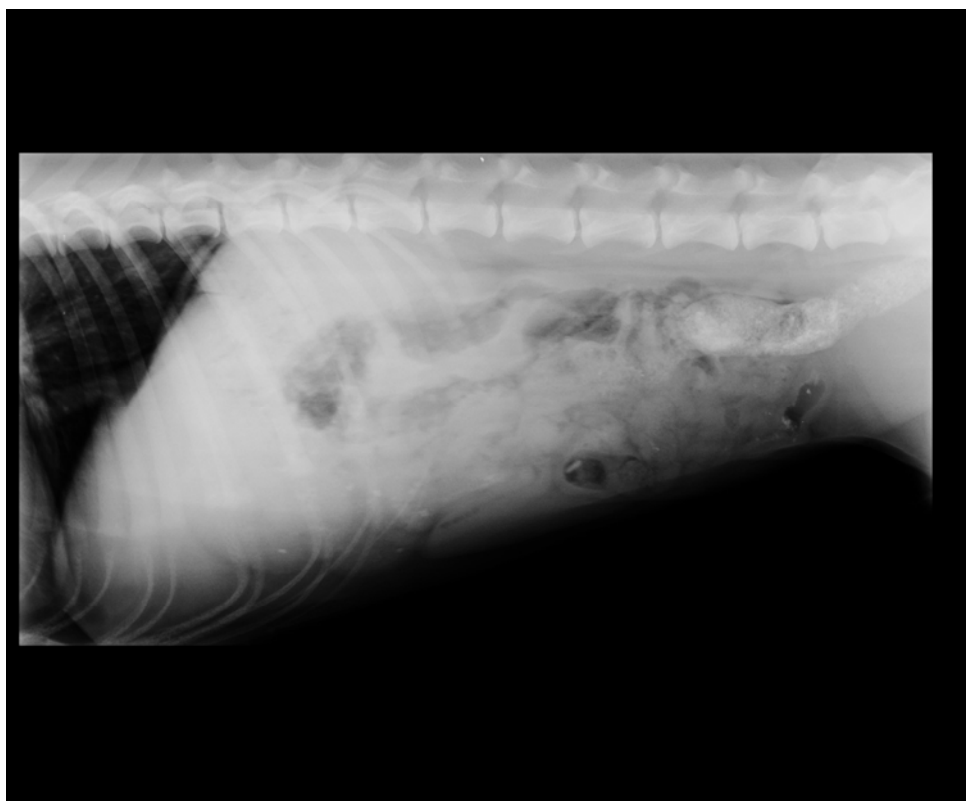


Figura 84 – Cilíndrico 1 h

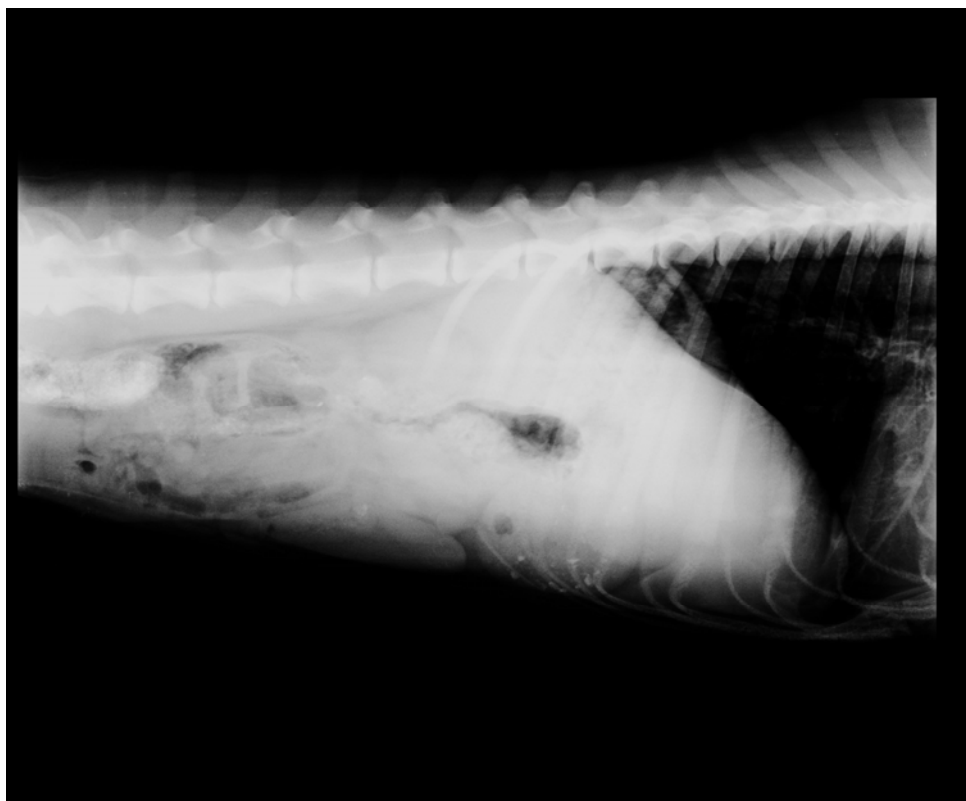


Figura 85 –Cilíndrico 2 h (fora estômago)

3.2.1.4.7 Estudos de Biodisponibilidade Relativa

O gráfico seguinte representa o perfil plasmático combinado dos seis casos estudados para determinar a biodisponibilidade relativa do sistema Dome Matrix quando comparado com um comprimido cilíndrico tradicional de fórmula igual.

Analisando o gráfico verificamos ter duas populações significativamente diferentes ($p < 0,01$) em que os resultados obtidos pelo sistema Dome Matrix são superiores quer no que diz respeito à concentração máxima obtida (C_{max}), quer no que diz respeito à Área sob a Curva (ASC). O tempo em que se atinge a concentração máxima (TC_{max}) é semelhante para as duas populações. Este aumento da biodisponibilidade relativa (ver tabela seguinte) significa que o Sistema Dome Matrix é mais eficaz para veiculação de ranitidina. Podemos postular que assim o é visto comprovadamente permanecer mais tempo no estômago que os comprimidos cilíndricos, e o facto de o estômago ser uma área preferencial para a absorção da ranitidina.

De facto, e para o sistema Dome Matrix, o sistema permanece na área alvo de veiculação durante quase todo o período de libertação de fármaco a partir do sistema farmacêutico, o que tem óbvias vantagens do ponto de vista de aumento da biodisponibilidade do fármaco.

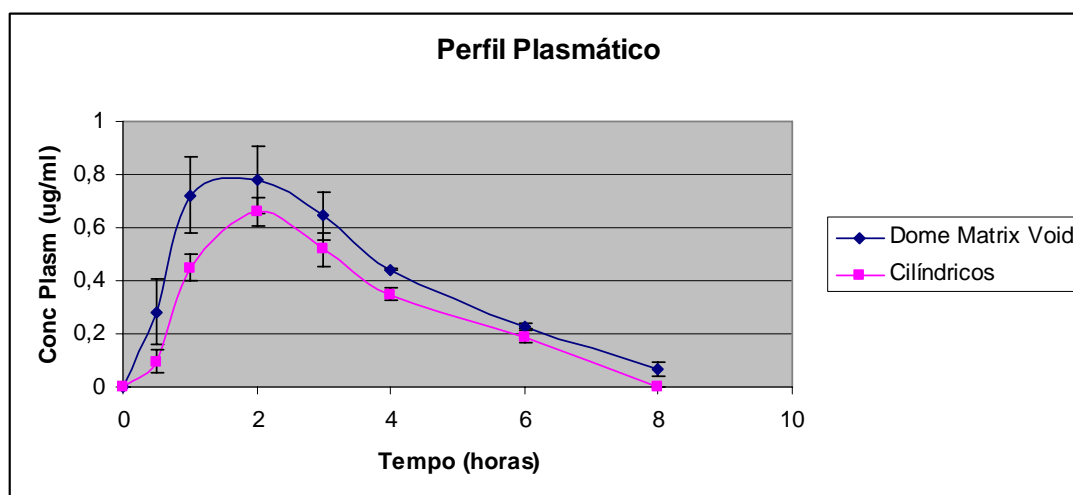


Figura 86 – Perfil plasmático dos sistemas farmacêuticos estudados

Sistemas	TCmax	Cmax	ASC
Dome	2 h	0,7815	4,1435
Cilíndrico	2 h	0,6595	2,7160

Tabela 66 – Parâmetros farmacocinéticos dos sistemas estudados

A biodisponibilidade relativa é calculada dividindo a área sob a curva da formulação estudada (Sistema Dome Matrix) pela área sob a curva da formulação de referência (comprimido cilíndrico) e multiplicando esse valor por 100.

Neste caso a biodisponibilidade relativa será de 152,76% que indica uma veiculação bastante mais eficaz da ranitidina por parte do sistema Dome Matrix

3.2.1.5 Conclusão

Os dados apresentados anteriormente demonstram inequivocamente que o Sistema Dome Matrix permite aumentar o tempo de permanência gástrica de uma formulação oral de liberação modificada na zona alvo – o estômago.

Esse facto faz com que a absorção da ranitidina seja mais extensa quando libertada a partir do Sistema Dome Matrix do que quando libertada por um sistema tradicional, o que leva a um aumento considerável da biodisponibilidade relativa da ranitidina.

Por tudo o afirmado o sistema Dome Matrix é um sistema gastrorretentivo altamente promissor para a veiculação controlada de fármacos bem absorvidos na mucosa gástrica.

3.2.2 Avaliação do comportamento de gastrorretenção do Sistema Dome Matrix em humanos por cintigrafia

A parte clínica deste estudo, que visava estudar o tempo de retenção gástrica do sistema Dome Matrix por comparação com comprimidos cilíndricos de igual composição, foi desenvolvida no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de S.João - Porto, sob a tutela do Dr. Jorge Pereira, médico especialista em Medicina Nuclear e Director do Serviço. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do referido Hospital (anexo III) e seguiu todas as recomendações internacionais para estudos deste tipo.

3.2.2.1 Matérias-Primas

- HPMC K100 M (Colorcon, Reino Unido)
- Fosfato de Cálcio (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- ⁹⁹Tecnécio-HDP (Mallinckrodt, Estados Unidos da América)
- ⁶⁷Gálio (Mallinckrodt, Estados Unidos da América)

3.2.2.2 Aparelhagem

- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Prensa Hidráulica (Mestra, Espanha)
- Máquina de comprimir excêntrica (Korsch, Alemanha).
- Aparelho de tamisação a seco, Retsh AS 200
- Aparelho de dureza ERWEKA TBH 28
- Friabilómetro SOTAX F1
- Misturador Turbula (WAB, Suíça)
- Gama Câmara equipada com colimadores MEGP e LEHR (Millenium GE, EUA)

3.2.2.3. Métodos

3.2.2.3.1 Preparação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2 e no ponto 3.1.

3.2.2.3.2 Verificação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.2.3.3 Uniformidade de massa

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.2.3.4 Resistência à ruptura

De acordo com o descrito no capítulo 2.

3.2.2.3.5 Friabilidade

De acordo com o descrito no capítulo 2. Neste caso avaliou-se também se os módulos empilhados na configuração “void” se abriam ou não.

3.2.2.3.6 Flutuação *in vitro*

De acordo com o descrito no ponto 3.1.

3.2.2.3.7 Marcação dos comprimidos

De acordo com o descrito no Anexo II. No terceiro momento do estudo os comprimidos Dome Matrix foram marcados inserindo 3 gotas de gálio no interior do sistema antes de este ser montado.

3.2.2.3.8 Ensaio Clínico – Estudo de gastrorretenção em humanos

O estudo seguiu todas as recomendações da declaração de Helsínquia e foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de S.João – Porto (anexo III).

Este estudo foi executado em 10 voluntários saudáveis sendo 5 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. A tabela seguinte apresenta os seus dados antropométricos.

Voluntário	Sexo	Idade	Peso (kg)	Altura (m)
1	Feminino	30	53	1,53
2	Feminino	22	65	1,70
3	Feminino	29	64	1,65
4	Feminino	30	66	1,74
5	Feminino	28	58	1,55
6	Masculino	30	105	1,92
7	Masculino	24	64	1,75
8	Masculino	24	66	1,72
9	Masculino	29	88	1,85
10	Masculino	28	90	1,84

Tabela 67– Dados antropométricos dos voluntários do estudo

O estudo foi dividido em duas etapas. Na primeira etapa, subdividida em dois dias, os voluntários num primeiro momento tomaram a Dome Matrix e num segundo momento um comprimido cilíndrico de igual fórmula.

Em ambas as situações os voluntários tinham jejuado durante 12 horas e posteriormente comido uma refeição com aproximadamente 1000 Kcal. No final da refeição os voluntários tomaram por via oral o sistema a estudar juntamente com 200 ml de água. Durante o resto do estudo os voluntários não puderam comer ou beber.

A cada meia hora foi feita uma imagem da zona abdominal de cada voluntário. Durante esse período o voluntário sentava-se em frente ao colimador da câmara e mantinha-se imóvel durante um período de dois minutos. No restante tempo do estudo o voluntário podia mover-se livremente mas nunca se podia deitar.

Quando se verificava que o sistema estava já bastante próximo do piloro o tempo entre a toma de imagens era reduzido para 15 minutos. O estudo era considerado finalizado quando se obtinha uma imagem inequívoca do sistema fora do estômago.

A segunda etapa do estudo apenas diferia da primeira uma vez que nesta parte os voluntários comiam um pequeno biscoito e bebiam 100 ml de água a cada hora do estudo, desde o início até ao final. Esta situação pretendeu mimetizar de forma aproximada o que se passa na realidade.

Num terceiro momento do estudo, e com o objectivo de comparar o comportamento gástrico da Dome Matrix e do comprimido cilíndrico, os dois sistemas foram administrados a um voluntário em simultâneo. As restantes variáveis foram mantidas de acordo com o descrito para a primeira etapa.

3.2.2.4 Resultados e Discussão

3.2.2.4.1 Preparação dos Comprimidos

Os comprimidos foram preparados de acordo com a seguinte fórmula:

HPMC K 100 M	100 mg
Fosfato de Cálcio	18,5 mg
Estearato de Magnésio	1,5 mg

Tabela 68 – Formulação estudada – módulos Dome

Esta formulação foi preparada como módulo macho e fêmea do Sistema Dome Matrix. Em seguida os módulos machos e fêmeas foram montados manualmente na configuração “void”.

Os comprimidos cilíndricos foram preparados com punções de 7,4 mm usando o dobro das quantidades descritas anteriormente.

3.2.2.4.2 Verificação dos comprimidos

Todos os comprimidos produzidos apresentaram-se em bom estado, de cor homogénea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte reúnem-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e friabilidade dos comprimidos preparados.

SISTEMA	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
Cilíndrico	7,41 ± 0,04	3,35 ± 0,02	6,94±0,78	0,22%
Dome Void	7,40 ± 0,02	6,37 ± 0,01	6,45±0,92	0,31%

Tabela 69 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados

SISTEMA	MASSA MÉDIA (G)	DP
Cilíndrico	0,242	0,03
Dome Void	0,241	0,02

Tabela 70 – Uniformidade de massa das formulações desenvolvidas

Nenhuma das formulações ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogéneos e satisfatórios.

Acrescente-se o facto de que nenhum dos sistemas Dome Matrix na configuração “void” se abriu durante o ensaio de friabilidade.

3.2.2.4.3 Flutuação *in vitro*

Verificou-se que o sistema Dome Matrix na sua configuração “Void” flutuou desde o instante inicial do ensaio até ao fim das 4 horas de estudo, enquanto o sistema cilíndrico não flutuou completamente.

3.2.2.4.4 Marcação dos comprimidos

O processo de marcação dos comprimidos, descrito no Anexo II, revelou ser eficaz permitindo identificar e seguir o percurso dos sistemas farmacêuticos radiomarcados no interior do organismo, durante pelo menos cinco horas. Adicionalmente verificou-se que o radionuclídeo que se difunde para o meio a partir da matriz hidrófila é útil para pintar as estruturas anatómicas envolventes facilitando assim a localização anatómica dos sistemas farmacêuticos e evitando administrações adicionais de radionuclídeos.

3.2.2.4.5 Estudo de gastrorretenção em humanos

Durante todos os estudos efectuados foi claramente possível observar o facto que o sistema Dome Matrix flutuava enquanto o comprimido cilíndrico permanecia na parte inferior do estômago. Este facto foi ainda mais evidente quando os dois sistemas foram administrados em simultâneo no terceiro momento do estudo (ver figura seguinte).

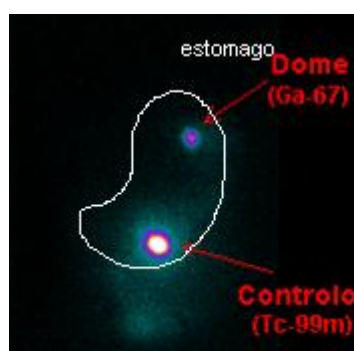


Figura 87 – Imagem de Cintigrafia em que se observa a Dome Matrix a flutuar e o comprimido cilíndrico no fundo do estômago.

Foi também possível observar que à medida que o nível do fluído gástrico descia, o sistema Dome Matrix acompanhava essa descida, tal como seria de prever para um sólido a flutuar num líquido que está a ser retirado de um recipiente.

Para todos os voluntários, o comprimido cilíndrico saiu do estômago antes do Sistema Dome Matrix. A figura seguinte, pertencente ao mesmo estudo da figura anterior é ilustrativa desse facto.

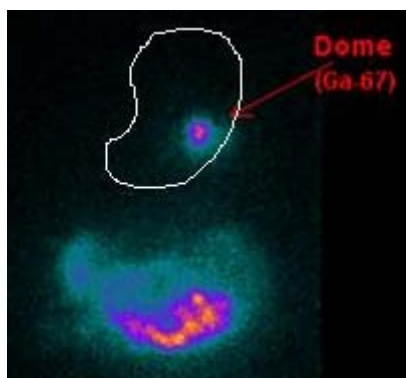


Figura 88 – Dome Matrix é o último sistema a abandonar o estômago

Esse facto pôde também ser comprovado durante toda a primeira etapa do estudo. Nas páginas seguintes apresentam-se tabelas com os tempos de retenção gástrica exibidos pelos dois sistemas nos diferentes voluntários bem como figuras ilustrativas do estudo efectuado.

Voluntário	Sexo	Dome GRT (min)	Cilíndrico GRT (min)
1	F	240	120
2	F	255	150
3	F	255	150
4	F	270	180
5	F	255	120
6	M	120	90
7	M	180	120
8	M	150	60
9	M	150	120
10	M	150	90
Média Feminina		255 ± 10,6	144 ± 25,0
Média Masculino		150 ± 21,2	96 ± 25,1

Tabela 71 - Tempos de esvaziamento gástrico na primeira etapa do estudo

Da análise dos dados apresentados anteriormente verifica-se que o tempo de permanência gástrica do sistema Dome Matrix é superior ($p=0,02$) ao dos comprimidos cilíndricos de igual formulação.

Verifica-se igualmente haver uma diferença significativa no que diz respeito aos tempos de esvaziamento gástrico dos voluntários, homens e mulheres. Este facto, certamente justificado por diferenças fisiológicas bem descritas na literatura, deverá ser tido em consideração para o correcto desenvolvimento de formulações deste tipo.

Na segunda etapa do estudo, em que os voluntários podiam comer e beber em pequenas quantidades de hora a hora, verificou-se que o tempo de permanência gástrica da Dome Matrix aumentou e se harmonizou para os dois sexos ($p=0,123$). Este aumento pode ser justificado pelo facto de, quando se ingere comida, o peristaltismo gástrico voltar a uma fase inicial, adiando o período de contracções violentas do terceiro período, responsáveis pela expulsão gástrica de todos os sólidos indigeridos. Refira-se, no entanto, que o aumento de retenção gástrica nas mulheres foi inferior ao esperado. Os resultados desta fase do estudo são apresentados na tabela seguinte.

Voluntário	Sexo	Dome GRT (min) Sem comida	Dome GRT (min) Com comida
1	F	240	300
2	F	255	270
3	F	255	270
4	F	270	300
5	F	255	240
6	M	120	270
7	M	180	270
8	M	150	240
9	M	150	270
10	M	150	270
Média Feminina		255 ± 10,6	276 ± 25,2
Média Masculino		150 ± 21,2	264 ± 13,4

Tabela 72 - Tempos de esvaziamento gástrico na segunda etapa do estudo

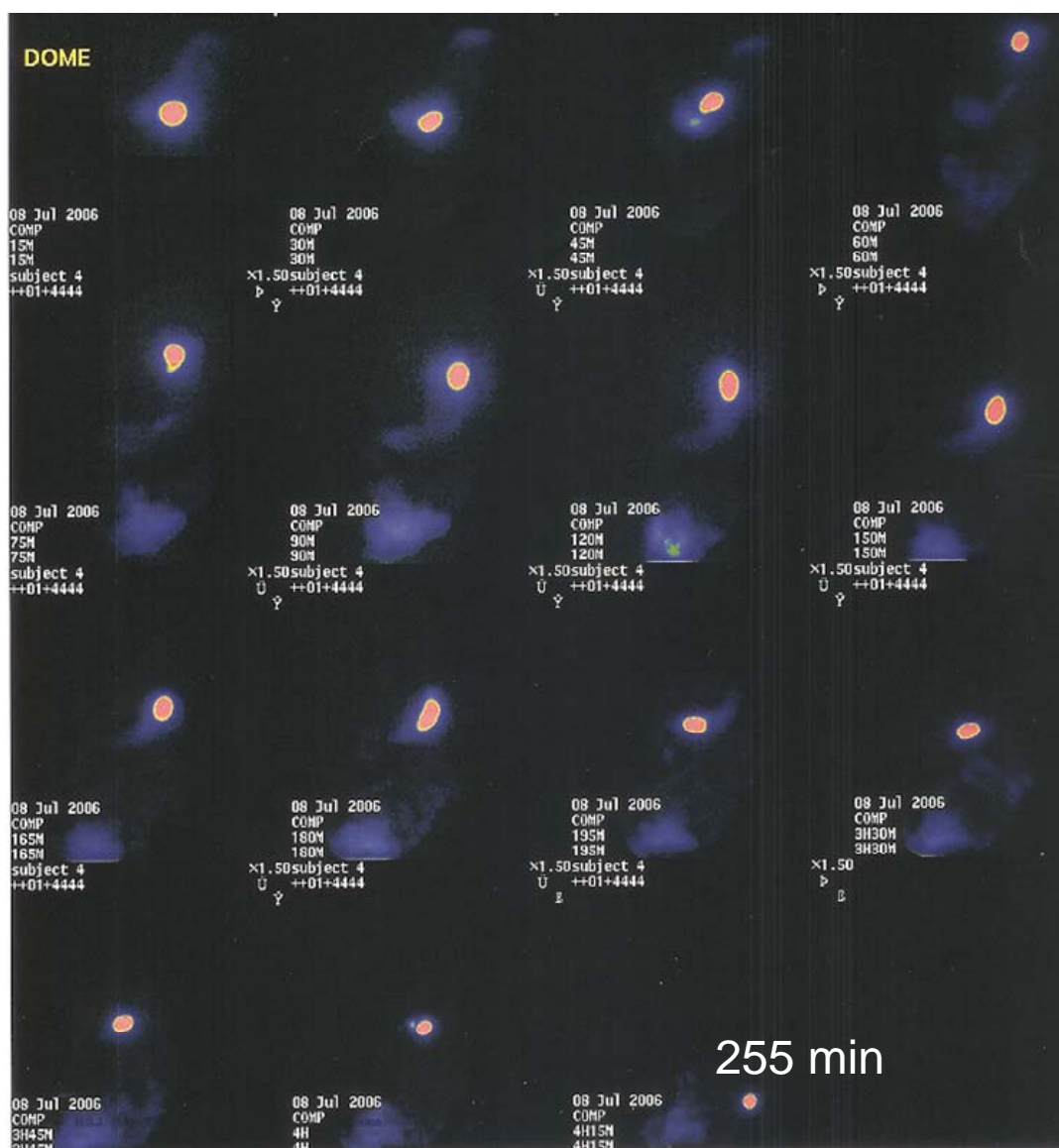


Figura 89 – Perfil farmacocintigráfico Dome (Tempo Permanência Gástrica = 240 min)

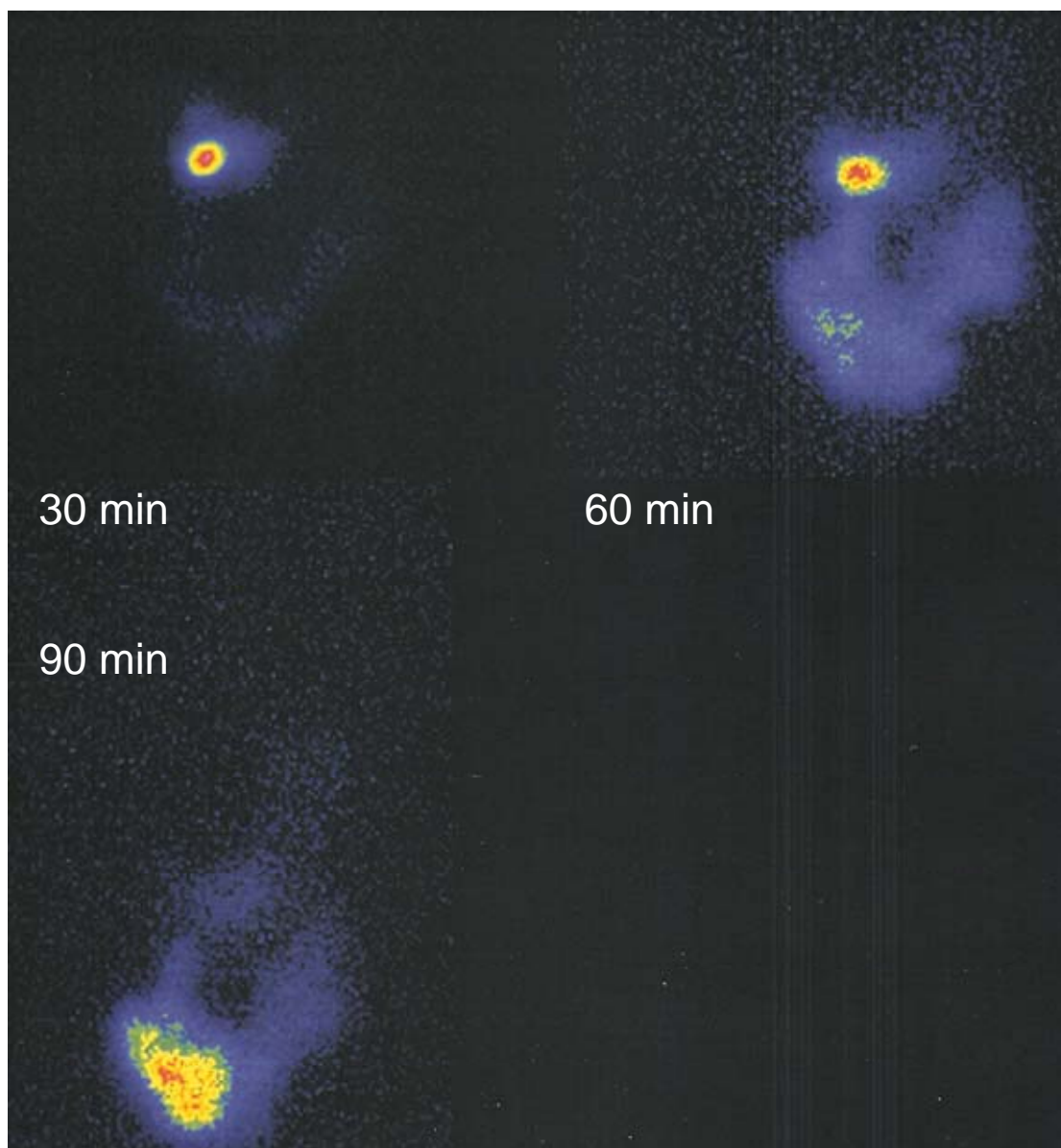


Figura 90 – Perfil farmacocintigráfico Cilíndrico (Tempo Permanência Gástrica = 60 min)

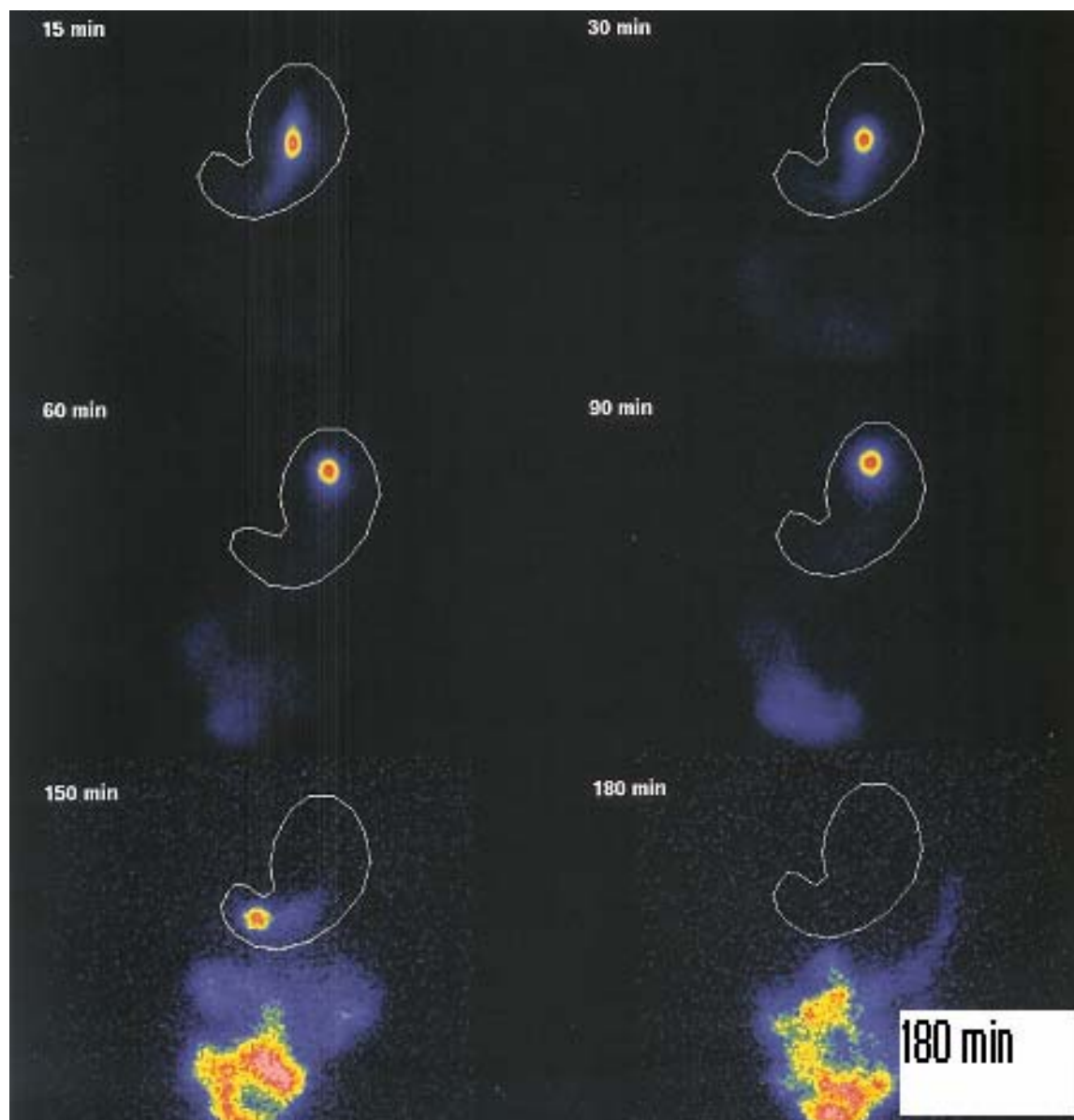


Figura 91 – Perfil farmacocintográfico Dome (Tempo Permanência Gástrica = 180 min)

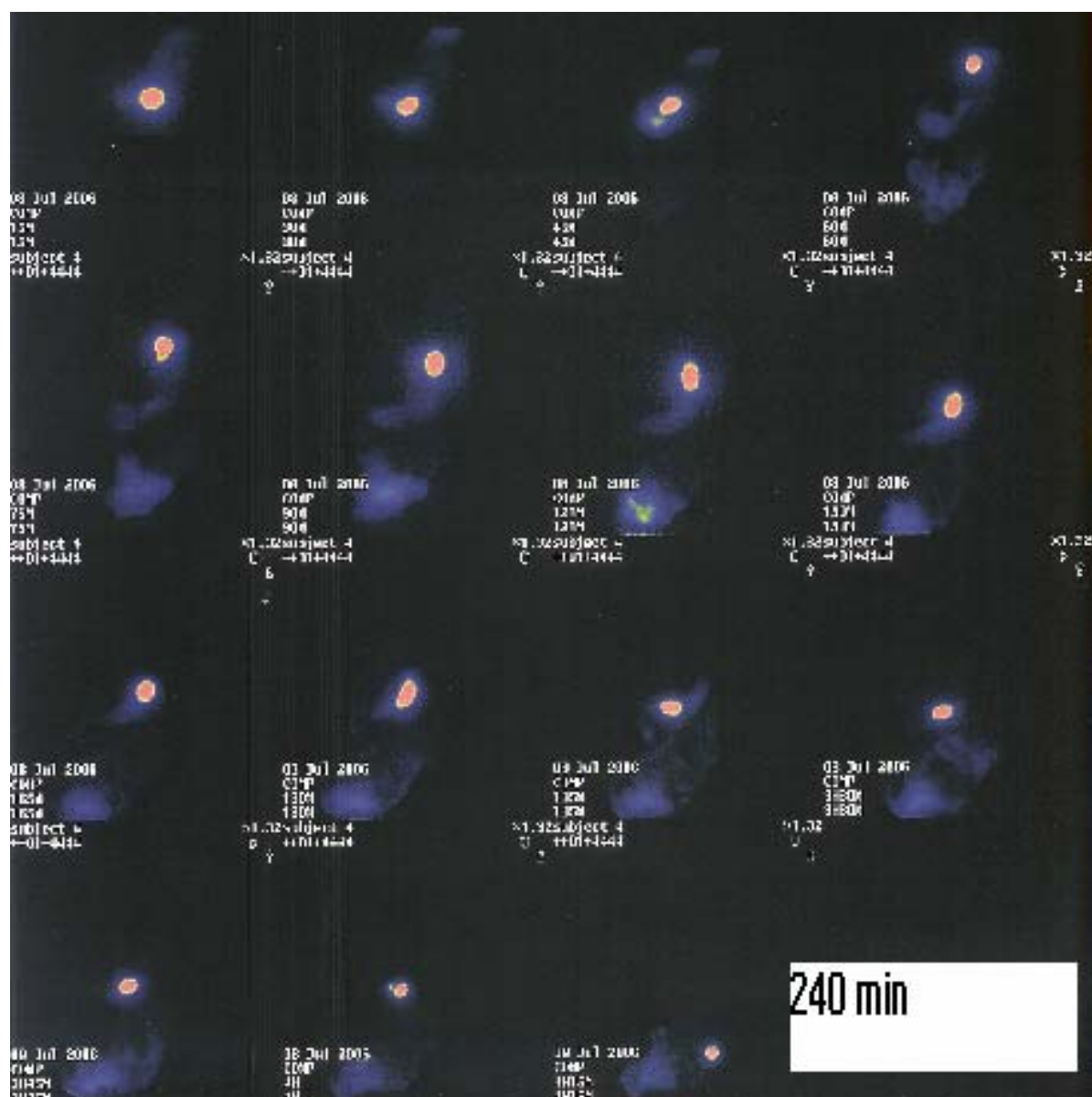


Figura 92 – Perfil farmacocintigráfico Dome (Tempo Permanência Gástrica = 240 min)

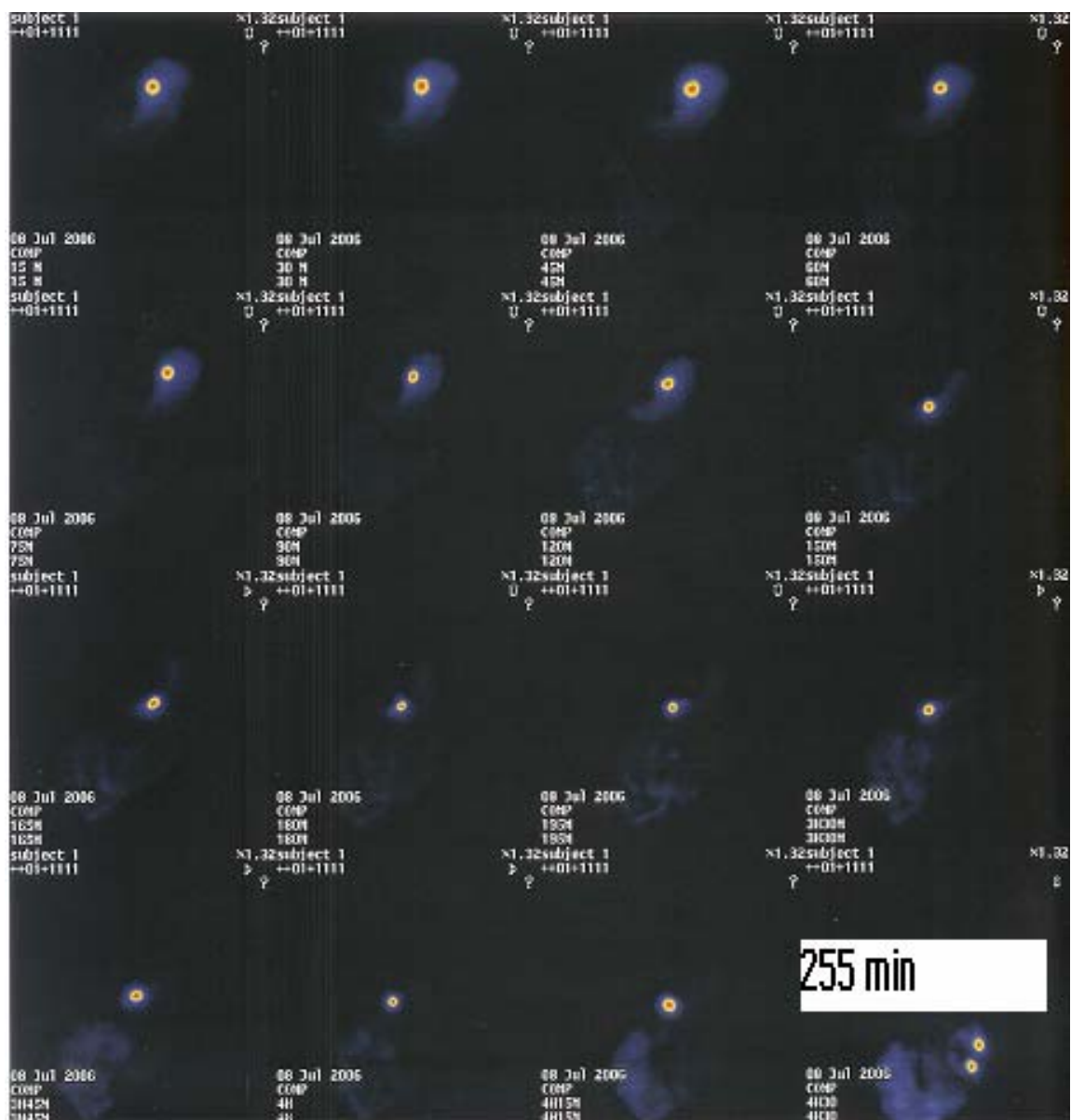


Figura 93 – Perfil farmacocintigráfico Dome (Tempo Permanência Gástrica = 255 min)

Da análise das imagens obtidas assinala-se também o facto de ser possível confirmar que o sistema Dome Matrix na configuração “void” se mantém íntegro durante pelo menos cinco horas, preservando a sua capacidade de flutuar, o que é um bom indicador da resistência mecânica deste sistema, e encará-los como um sistema flutuante simples mas eficaz.

3.3 Conclusões

Uma análise cuidada dos estudos realizados permite concluir que o sistema Dome Matrix realmente flutua *in vivo*, e que o seu tempo de permanência gástrica é superior ao de comprimidos convencionais cilíndricos de igual composição. É também evidente a resistência mecânica do sistema que se mantém íntegro durante não só o ensaio de friabilidade, como durante todo o estudo *in vivo*. Verifica-se também que o sistema Dome Matrix é o último sólido a ser esvaziado do estômago sendo esse esvaziamento dependente do volume de fluido gástrico e do tempo passado desde a última ingestão de alimentos.

O tempo de permanência gástrico é dependente do sexo do paciente, sendo que essa diferença é atenuada quando há ingestão frequente de alimentos. De facto, nessa situação conseguem-se tempos de permanência gástrica entre quatro e seis horas, tempo bastante adequado para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos.

CAPÍTULO IV

4. Sistema de Libertação Imediata e Libertação Controlada

Na formulação de uma forma farmacêutica é necessário ter em conta os objectivos clínicos a atingir. Embora as vantagens de uma formulação que veicule o fármaco de uma forma sustentada ao longo do tempo sejam bem conhecidas não é de desprezar os benefícios de uma libertação imediata do fármaco.

A combinação de uma fracção de libertação imediata com uma de libertação sustentada permite uma optimização do perfil terapêutico (Streubel, 2000) por tornar mais uniforme a distribuição do fármaco na corrente sanguínea e por se obterem níveis terapêuticos semelhantes aos obtidos após a administração de duas doses mais baixas de fármaco durante um longo período de tempo.

O sistema Dome Matrix, pela sua grande flexibilidade, é um sistema candidato a formulações deste tipo.

4.1 Avaliação do comportamento do Sistema Dome Matrix De Libertação Imediata e Libertação Controlada

A parte clínica deste estudo foi executada no Hospital Veterinário do Porto, sob a constante supervisão do Dr. Lénio Ribeiro, Médico Veterinário, tendo sido respeitadas todas as normas em vigor no que respeita ao tratamento dos animais incluídos.

4.1.1 Matérias-Primas

- Ranitidina (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- HPMC K4 M (Colorcon, Reino Unido)
- Avicel pH 102 (FMC Biopolymer, Estados Unidos da América)
- Sulfato de Bário (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Explotab (JRS Pharma, Alemanha)
- Estearato de Magnésio (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Talco (Vaz Pereira, Portugal)

4.1.2 Aparelhagem

- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Espectrofotômetro UV/Vis (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)
- Aparelho dissolução FP 8 com pá agitadora (Sotax AT7, Reino Unido)
- Software UV WinLab ((Perkin Elmer, Estados Unidos da América)
- Prensa Hidráulica (Mestra, Espanha)
- Máquina de comprimir excêntrica (Korsch, Alemanha).
- Aparelho de tamisação a seco, Retsh AS 200
- Aparelho de dureza ERWEKA TBH 28
- Friabilômetro SOTAX F1
- Misturador Turbula (WAB, Suíça)
- Aparelho de RX (Fuji, Japão)
- Calorímetro diferencial DSC-50 (Shimadzu, Japão)

4.1.3. Métodos

4.1.3.1 Avaliação da compatibilidade dos excipientes

A compatibilidade entre os excipientes utilizados na produção deste sistema foi efectuada por análise de calorimetria de varrimento diferencial (DSC). Os pós foram pesados rigorosamente para cápsulas de alumínio que foram fechadas previamente à análise. Para termo de comparação, usou-se uma cápsula de alumínio fechada. O comportamento térmico das amostras foi avaliado por aquecimento entre 30 e 200°C, com velocidade de varrimento de 10°C/min, sob corrente de azoto de fluxo de 20 cm³/min.

4.1.3.2 Preparação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2 e no ponto 3.1.

4.1.3.3 Verificação dos comprimidos

De acordo com o descrito no capítulo 2.

4.1.3.4 Uniformidade de massa

De acordo com o descrito no capítulo 2.

4.1.3.5 Resistência à ruptura

De acordo com o descrito no capítulo 2.

4.1.3.6 Friabilidade

De acordo com o descrito no capítulo 2. Neste caso avaliou-se também se os módulos empilhados na configuração “void” se abriam ou não.

4.1.3.7 Ensaio de dissolução/libertação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

4.1.3.8 Modelos matemáticos de liberação

De acordo com o descrito no capítulo 2.

4.1.3.9 Flutuação *in vitro*

De acordo com o descrito no ponto 3.1.

4.1.3.10 Avaliação da Biodisponibilidade Relativa

Cinco cães de raça mista foram incluídos neste estudo. Todos os cães se encontravam em boas condições de saúde e foram previamente avaliados por um Médico Veterinário que supervisionou todo o estudo.

Os cães foram submetidos a um jejum durante a noite e os sistemas foram-lhes administrados oralmente após a refeição matinal juntamente com 50 ml de água. Durante todo o estudo os animais tiveram acesso *ad libitum* a água. A tempos pré-determinados (0,5 , 1, 2,3,4,6,8 e 12 h) uma amostra sanguínea de 2 ml foi retirada da veia jugular dos animais. O sangue foi então centrifugado e o plasma retirado congelado a -30°C. A análise do título plasmático de ranitidina foi realizada de acordo com o descrito no Anexo I. A Área sob a Curva (ASC) das formulações estudadas foi calculada usando a regra dos trapézios, enquanto a concentração máxima (C_{max}) e o tempo de concentração máxima (T_{Cmax}) foram determinados por interpolação gráfica.

4.1.3.11 Estudos Radiográficos

As radiografias foram tiradas em dois ângulos: dorsoventral e lateral em tempos pré-determinados (0,5 , 1, 2,3,4,6,8 e 12 h) até que o sistema fosse claramente identificado como estando fora do estômago.

4.2. Resultados e Discussão

4.2.1 Estudo de compatibilidade de excipientes

Da análise dos termogramas apresentados (ver figuras seguintes) verifica-se o não aparecimento de picos endotérmicos novos que poderiam ser atribuídos a incompatibilidades dos componentes das misturas.

Os resultados confirmam a compatibilidade dos excipientes escolhidos com a ranitidina.

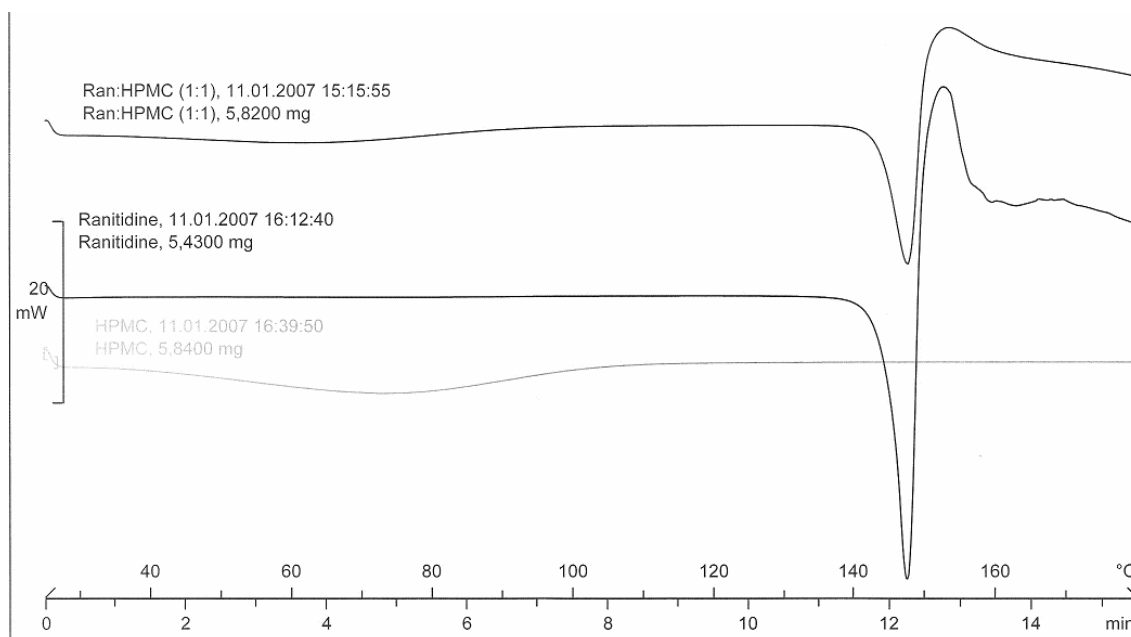


Figura 94 – Termograma Ranitidina e HPMC

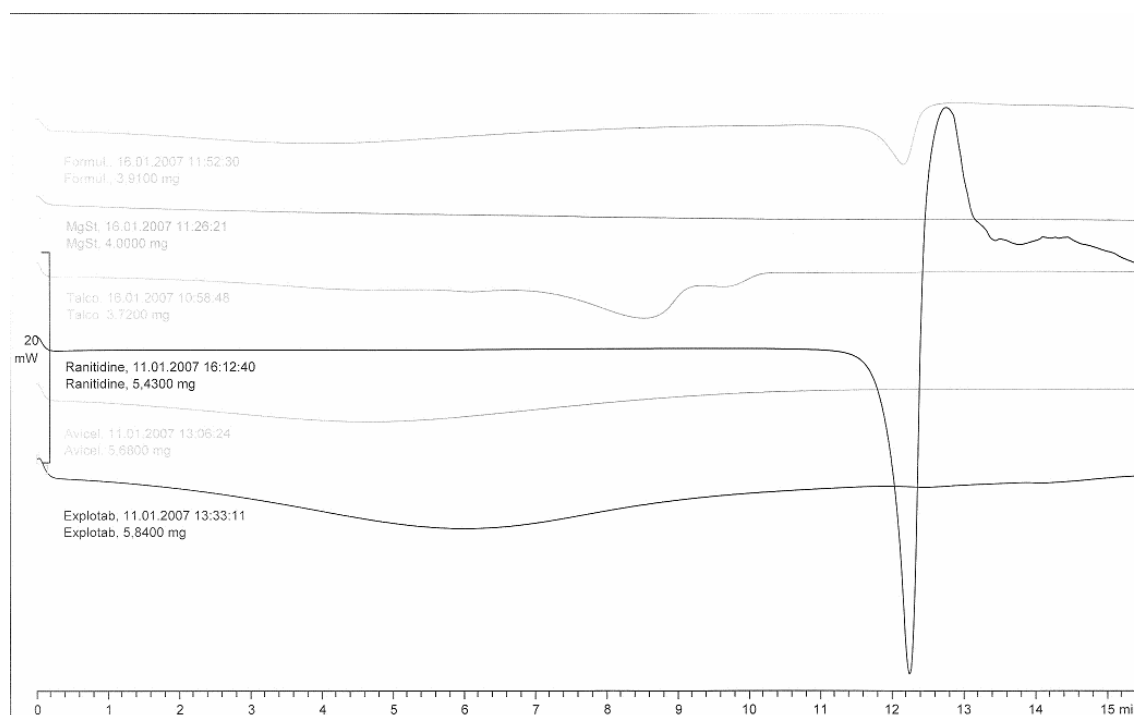


Figura 95 – Termograma ranitidina e restantes excipientes

4.2.2 Preparação dos Comprimidos

Para determinar a dose de liberação imediata e a dose de manutenção de ranitidina utilizou-se a equação de Nelson (Nelson, 1957).

$$D_m = k_e \times b \times h \quad \text{(Equação 14)}$$

Em que D_m corresponde à dose de manutenção, k_e é a velocidade específica de eliminação, b é a dose terapêutica convencional e h o número de horas durante as quais se pretende manter a ação terapêutica.

Considerando a dose terapêutica de 45 mg, a velocidade específica de eliminação de $0,407 \text{ h}^{-1}$ e o período de manutenção de 6 horas, obtém-se uma dose de manutenção de 110 mg. Com base nesses números preparou-se uma formulação contendo uma dose de liberação imediata de 45 mg e uma dose de manutenção de 110 mg.

O sistema final foi composto por três módulos montados de acordo com o esquema seguinte:

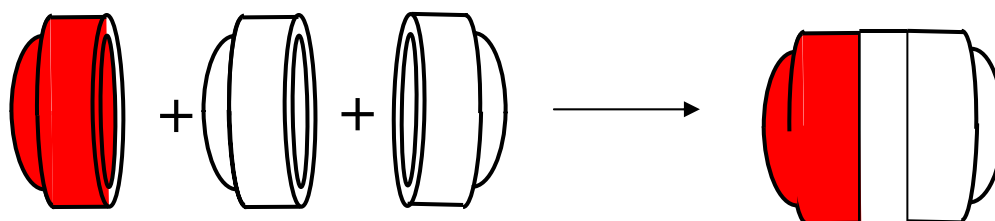


Figura 96 – Sistema combinado de liberação imediata e liberação modificada

O módulo de liberação imediata (a vermelho) apresenta a seguinte fórmula:

Ranitidina	45 mg
Avicel pH 102	50 mg
Explotab	20 mg
Talco	4 mg
Estearato de Magnésio	1 mg

Tabela 73 – Composição do módulo de liberação imediata

Os módulos de liberação modificada (a branco) montados na configuração “void” apresentam a seguinte fórmula:

Ranitidina	55 mg
HPMC K4M	45 mg
Avicel pH 102	15 mg
Sulfato de Bário	15 mg

Tabela 74 – Composição dos módulos de liberação modificada

4.2.3 Verificação dos comprimidos

Todos os comprimidos produzidos apresentaram-se em bom estado, de cor homogénea e sem imperfeições.

Na tabela seguinte apresentam-se as dimensões dos comprimidos preparados, bem como os resultados do ensaio de resistência à ruptura e friabilidade dos comprimidos preparados. Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogéneos e satisfatórios. Acresce o facto que nenhum dos sistemas Dome Matrix se abriu durante o ensaio de friabilidade.

SISTEMA	DIÂMETRO (mm)	ESPESSURA (mm)	DUREZA (kP)	FRIABILIDADE (%)
Dome IR+CR	7,40 ± 0,05	9,39 ± 0,03	4,25±0,62	0,42%
Dome IR	7,40 ± 0,03	3,10 ± 0,04	5,61±0,32	0,67%
Dome CR	7,40 ± 0,04	6,36 ± 0,02	4,81±0,22	0,34%

Tabela 75 – Parâmetros de verificação dos comprimidos estudados

SISTEMA	MASSA MÉDIA	DP
Dome IR+CR	380 mg	0,05
Dome IR	120 mg	0,02
Dome CR	260 mg	0,03

Tabela 76 – Uniformidade de massa dos sistemas desenvolvidos

Nenhum dos sistemas ultrapassou os limites impostos pela Farmacopeia Portuguesa 8, apresentando valores de massa bastante homogêneos e satisfatórios.

4.2.4. Ensaios de Liberação/Dissolução da Ranitidina

Nos gráficos seguintes apresenta-se o perfil de liberação das formulações estudadas durante 8 horas. Nas tabelas que acompanham os respectivos gráficos indicam-se os parâmetro de dissolução determinados bem como o ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas o valor do índice n do mesmo modelo.

Da análise do gráfico verifica-se que os sistemas desenvolvidos apresentam boas características para modular a liberação da ranitidina durante o período de seis horas. A formulação de liberação imediata liberta toda a ranitidina para o meio num período inferior a uma hora, enquanto a liberação controlada se faz ao longo de seis horas. O módulo combinado de liberação imediata e controlada apresenta um perfil de liberação em tudo semelhante ao somatório do perfil imediato e do perfil sustentado, com uma subida rápida originada pelo módulo de liberação imediata e depois uma liberação sustentada de ranitidina ao longo de um período de seis horas.

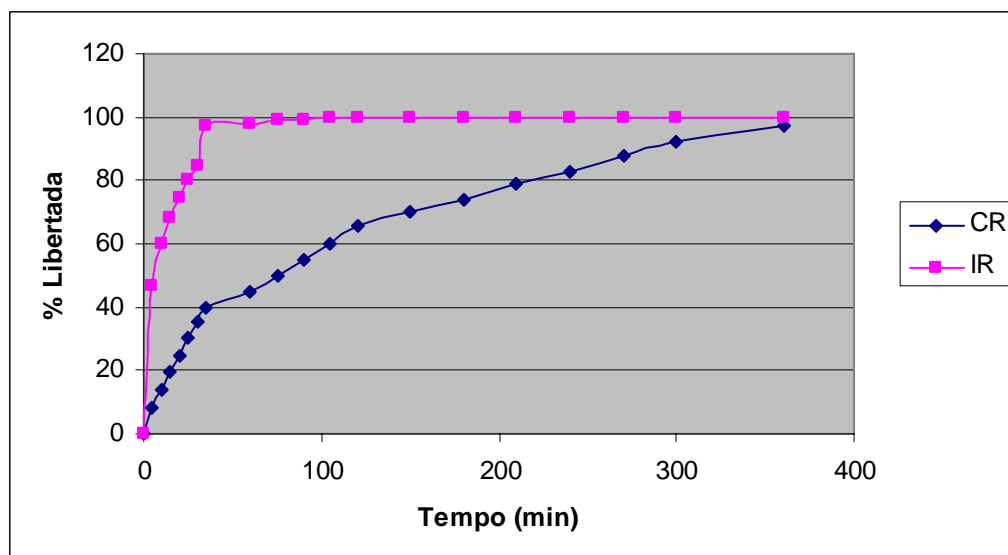


Figura 97 – Perfil de liberação dos módulos de liberação imediata e de liberação sustentada

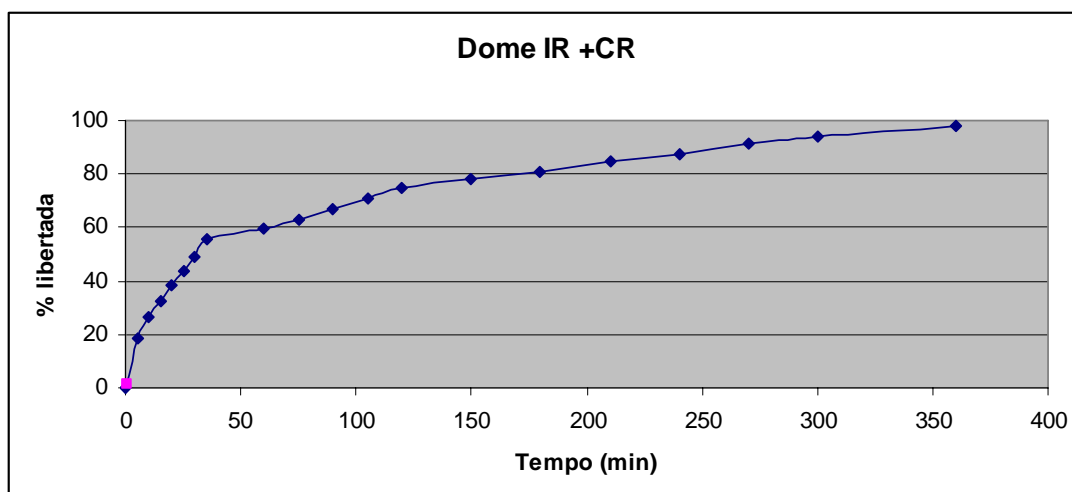


Figura 98 – Perfil de liberação dos módulos combinados de liberação imediata e sustentada

SISTEMA	T ₅₀	ED ₃₆₀	QT ₃₆₀	R	N
Dome CR	82 min	74%	100%	0,998	0,65
Dome IR	6 min	93%	97%	-	-
Dome IR+ CR	39 min	85%	98%	0,999	0,63

Tabela 77 – Parâmetros de dissolução dos módulos preparados

4.2.5 Flutuação *in vitro*

O módulo de liberação imediata desagregou-se num período inferior a 5 minutos. Por sua vez desde o início que o sistema Dome Matrix foi capaz de flutuar.

4.2.6 Estudos Radiográficos

A tabela seguinte apresenta um resumo com os tempos de retenção gástrica dos sistemas estudados, tal como revelados pelos RX.

Animal	Tempo Retenção Dome
1	3 h
2	3 h
3	3 h
4	3 h
5	4 h

Tabela 78 – Tempo de retenção gástrico dos sistemas estudados

Verifica-se que é possível visualizar o sistema no interior do organismo e que o tempo de retenção gástrica do sistema no estômago do cão é de 3,2 horas.

Quando se compara esta população com a estudada no capítulo anterior, verifica-se não haver diferenças significativas entre elas pelo que se pode afirmar que os dois sistemas apresentam um comportamento de permanência gástrica semelhante.

O sistema combinado de liberação imediata e sustentada também tem propriedades gastrorretentivas, o que era previsível dada a rápida desagregação do módulo de liberação imediata e o comportamento de flutuação *in vitro* do sistema.



Figura 99 – Sistema no estômago do cão (3 horas)

4.2.7 Estudos de Biodisponibilidade Relativa

O gráfico seguinte representa o perfil plasmático combinado dos cinco casos estudados para determinar a biodisponibilidade relativa deste sistema Dome Matrix.

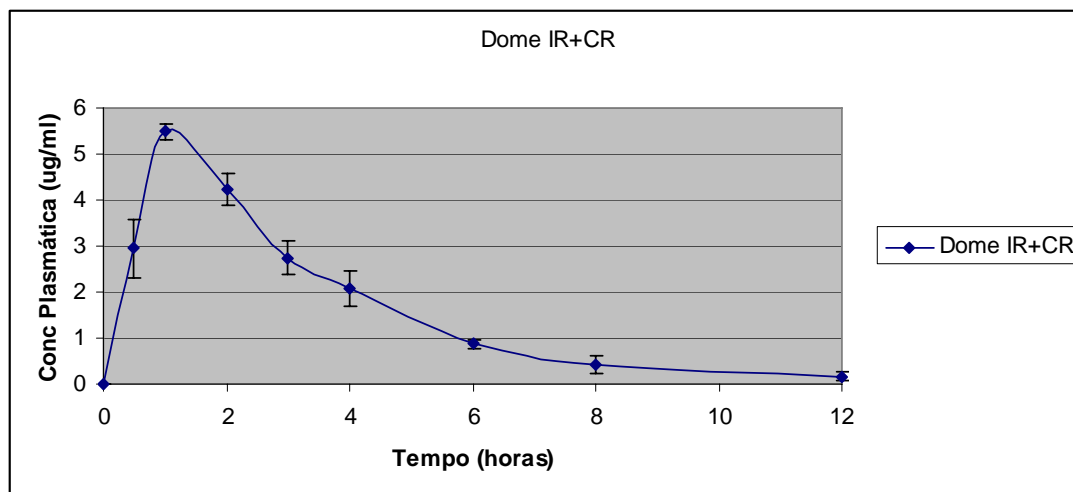


Figura 100 – Perfil plasmático do sistema farmacêutico estudado

	TCmax	Cmax	ASC
Dome	1 h	5,491	18,5334

Tabela 79 – Parâmetros farmacocinéticos do sistema estudado

Verifica-se que a curva, quando comparada com a apresentada no capítulo anterior, se distingue pelo pico de absorção ser atingido uma hora mais cedo, sem dúvida devido ao efeito do módulo de liberação imediata e ao facto de a curva se prolongar mais tempo.

Com vista a comparar as biodisponibilidades relativas dos sistemas estudados neste capítulo (Dome IR + CR) e no capítulo anterior (Dome CR), as respectivas ASC foram primeiro normalizadas dividindo-as pelas respectivas doses veiculadas.

SISTEMA	ASC	Dose Veiculada (mg)	ASC/Dose
Dome IR + CR	18,5334	155	0,119
Dome CR	4,1435	45	0,092

Tabelas 80 – ASC normalizadas dos sistemas estudados

Verifica-se então um incremento de 23% da biodisponibilidade quando se utiliza o sistema combinado de liberação imediata e sustentada. O aumento da biodisponibilidade relativa em relação ao sistema estudado no capítulo anterior era

previsível por uma maior quantidade de fármaco (libertada pelo módulo de liberação imediata) ser libertado para o meio na zona alvo de absorção, o estômago.

4.3 Conclusão

O sistema apresenta boas características gastrorretentivas, podendo ser considerado um sistema flutuante eficaz.

O módulo de liberação imediata desagrega-se rapidamente libertando a ranitidina para o meio, sendo esta rapidamente absorvida. Os módulos de liberação modificada libertam de forma sustentada a ranitidina durante 6 horas. O perfil plasmático originado pelo sistema combinado é satisfatório e cumpre os requisitos terapêuticos. Tal como já foi referido, esse aumento deve-se ao efeito da liberação imediata na zona alvo de absorção da ranitidina que condiciona um aumento generalizado da extensão da absorção do fármaco.

CAPÍTULO V

5. Conclusão Geral

1 - A produção de comprimidos matriciais a partir de polímeros hidrófilos é uma das técnicas mais utilizadas para modular e sustentar a liberação de fármacos.

2 - A simplicidade da sua produção, que apenas exige maquinaria convencional. Aliada à sua grande versatilidade fazem destes sistemas primeira escolha aquando da formulação de formas farmacêuticas de liberação modificada.

3 - O perfil de liberação de um fármaco a partir de sistemas deste tipo é dependente de vários factores que podem e devem ser modulados em conjunto para obter os resultados desejados.

4 - O tipo de polímero ou a mistura de polímeros a utilizar terá papel fundamental no comportamento do sistema farmacêutico. Poder-se-á optar por sistemas sensíveis a variações de pH, como os sistemas carboméricos, ou por polímeros insensíveis ao pH, como as matrizes celulósicas e de óxidos de polietileno.

5 - Também a concentração de polímero utilizada desempenha um papel primordial, sabendo-se que aumentando a concentração de polímero se reduz a quantidade de fármaco por unidade de tempo.

6 - Outros factores, como o tamanho de partícula do polímero e do fármaco, a força de compressão utilizada, a área de superfície de liberação do sistema bem como o efeito de outros excipientes presentes na formulação, deverão ser adequadamente balanceados e combinados por forma a que se obtenha o perfil de liberação pretendido.

7 - O sistema Dome Matrix é um sistema inovador, baseado nos princípios da liberação de fármacos a partir de matrizes hidrófilas e que de igual forma também pode ser produzido recorrendo apenas a maquinaria convencional.

8 - A elevada versatilidade deste sistema constituído por módulos permite flexibilidade de dosagem e administração concomitante de diferentes substâncias

activas, bem como obtenção de perfis de liberação independentes para cada módulo que quando combinados resultam num perfil farmacoterapêutico ideal.

9 - A configuração “void”, pelas suas capacidades de flutuação, pode ser utilizada como sistema gastrorretentivo flutuante, ideal para veiculação de fármacos que beneficiem de um maior período de residência gástrica. Adicionalmente este sistema apresenta a vantagem de não apresentar nenhum tempo de latência de flutuabilidade.

10 - Os estudos realizados *in vivo* demonstraram que o sistema Dome Matrix é o último sólido a ser esvaziado do estômago e que a sua forma inovadora permite aumentar o seu tempo de residência gástrica face a comprimidos convencionais de igual composição. Verificou-se também que estes sistemas se mantêm íntegros ao longo de períodos superiores a quatro horas o que evidencia a sua resistência mecânica.

Estudos realizados em cães permitiram também comprovar o aumento do tempo de retenção gástrica originado pelo sistema Dome Matrix, bem como um aumento de biodisponibilidade relativa da ranitidina veiculada pelo sistema Dome.

11 - A combinação de um módulo de liberação imediata ao sistema “void” estudado anteriormente não comprometeu a flutuabilidade nem o aumento do tempo de retenção gástrica do sistema e permitiu ainda aumentar a biodisponibilidade relativa da ranitidina veiculada deste modo.

12 - O sistema Dome Matrix é um sistema extremamente interessante, com elevadas possibilidades de industrialização e que pela flexibilidade exibida apresentar inúmeras vantagens do ponto de vista terapêutico e farmacoeconómico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alderman D.A. - A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.* 5, 1-9, 1984
- Baneja K, Rao R, *Int J Pharm*, 31, 169-179, 1986
- Bardonnet P.L., Faivre V., Pugh W.J., Piffaretti J.C., Falson F. - *Journal of Controlled Release*, Volume 111, Issues 1-2, 10, 1-18, 2006
- Basit A., Lacey L. - *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 227, 1-2, 157-165, 2001
- Begg J. - *Abdominal X-Rays Made Easy*, Churchill Livingstone, 2006
- Berner B, Dilin S- *Fundamental Concepts in Controlled Release*, Marcel Dekker Ed, 1992
- Bernkop-Schnürch A, Obermair K, Greimel A, Palmberger TF. - *Amino Acids.*; 30(4):417-23, 2006
- Bernkop-Schnürch A, Weithaler A, Albrecht K, Greimel A. - *Int J Pharm.* 6;317(1):76-81, 2006
- Bettini R, Acerbi D, Caponetti G, Musa R, Magi N, Colombo P, Cocconi D, Santi P, Catellani PL, Ventura P. - *Eur J Pharm Biopharm* 53(2):227-232, 2002
- Bettini R, Acerbi D, Caponetti G, Musa R, Magi N, Colombo P, Cocconi D, Santi P, Catellani PL, Ventura P- *Eur J Pharm Biopharm* 53(2):227-232,2002.
- Bettini R, Catellani PL, Santi P, Massimo G, Peppas NA, Colombo P. - *J Control Release* 70(3):383-391, 2001
- Bettini R, Colombo P, Peppas NA - *J Pharm Sci*, 84, 991-997, 1994
- Bettini R, Colombo P, Peppas NA, *Proc Control R Society*, 1994
- BF Goodrich Company - *Bulletin* 17 –1996
- BF Goodrich Company - *Bulletin* 18 –1996
- BF Goodrich Company - *Bulletin* 19 –1999
- BF Goodrich Company - *Bulletin* 20 – 2000
- BF Goodrich Company - *Bulletin* 21 – 2001
- Bonferroni M., Caramella C., Sangalli M., Conte U., Hernandezr., Pedraz J. – *J Controlled Release*, 18, 205-212, 1992
- Brannon Peppas L, NA Peppas, *J Controlled Release*, 8 , 267-274, 1989
- Brunton L (Ed) - *The Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics* – McGrawHill Medical, 2007
- Burrell H – *Solubility Parameters Values Handbook*, John Wiley Ed, 1975

- CAC/RCP 1-1969, Rev. 4– Codex Alimentarius Internacional - 2003
- Caldwell L:J – US patent 4735804, 1988
- Caldwell L:J – US patent 4758436, 1988
- Caramella C, Ferrari M, Colombo P, Boll Chim Farmaceutico, 128, 298-301, 1989
- Carey P.F, Martin L.E. - Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, Vol 225, 1, 161-168, 1981
- Chavanpatil M., Jain P., Chaudhari S., Shear R., Vavia P. - International Journal of Pharmaceutics, Vol 304, 1-2,178-184, 2005
- Chien Y. – Novel Drug Delivery Systems, Marcel Dekker Ed, 2nd Ed – 1997
- Colombo P, Bettini R, Massimo G, Catellani PL, Santi P, Peppas NA. - J Pharm Sci 84(8):991-997, 1995
- Colombo P, Bettini R, Peppas NA, J Controlled Release, 39, 231-237, 1994
- Colombo P, Bettini R, Peppas NA. - J Control Release 61(1-2):83-91, 1999
- Colombo P, Bettini R, Peracchia MT, Santi P. - Eur J Drug Metab Pharmacokinet 21(2):87-91, 1996
- Colombo P, Conte U, Caramella C, Acta Pharm Technol, 33, 15-20, 1987
- Colombo P., Strusi O.L., Colombo G., Sonvico F., Bettini R., Santi P. - PCT/EP 2006/011661
- Crank .J – The Mathematics of Diffusion, 2nd Ed, Oxford University Press, 1975
- Curatolo W.J – US patent 5443843, 1995
- Digenis G., Sandefer E., Page R., Doll W. - Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol 1,3, 100-108
- Dow 2002 - Dow Pharmaceutical Excipients - An Expanding World of Solutions Through Science and Polymer Technology.
- Dow 2002 - Effects of PEO Particle Size Distribution on CR Tablets by Direct Compression Method
- Dow 2002 - Pharmaceutical Excipients from Dow Water Soluble Polymers
- Dow 2002 - POLYOX Water-Soluble Resins NF in Pharmaceutical Applications.
- Dow 2002 - POLYOX Water-Soluble Resins NF Patents Related to Pharmaceutical Applications.
- Dow 2002 - Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems
- Dow Chemicals – HPMC Handbook, 2000

- Dow Chemicals – Using Methocel Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, 2002
- Ell P. - Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd Ed, Churchill Livingstone, 2004
- Ende MTD, NA Peppas, *Reactiv Polym*, 25, 127-137, 1995
- European Pharmacopoeia 5th Edition, Council of Europe, 2004
- Farmacopeia Portuguesa 8, Edição Oficial; Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; Lisboa; 2005
- Faulí i Trillo C. – Tratado de Farmácia Galénica, Farmácia 2000 - 1999
- FDA - Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products, 1997
- Foldager J – US Patent 5068109, 1991
- Freire, A:C, Podczek, F, Sousa, J., Veiga F. - *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, July/Sept. 2006, vol.42, no.3, p.319-335
- Freire, A:C, Podczek, F, Sousa, J., Veiga F. - *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, July/Sept. 2006, vol.42, no.3, p.337-355
- Fujimori J., Machida Y., Sannan T., Nagai T, *STP Pharm Sci.*, 4,425-430, 1994
- Fukuda M., Peppas N.A., McGinity J. - *Journal of Controlled Release*, Vol 115, 2, , 121-129,2006
- Goto T., Norifumi T., Takaaki Y., Shuji S., Ball D., - *Journal of Controlled Release*, Vol 97, 1, 31-42 - 2004
- Gröning R., Cloer C., Georgarakis M, Müller R.S. - *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 30, Issue 1, January 2007, 1-6, 2007
- Gutierrez-Roca J. – *PharmaTech*,152-156, 2003
- Guyton, *Textbook of Medical Physiology*, John Hall, 2006
- Harland R.H, Gazzaniga A, Sangalli M.E, Colombo P, Peppas N.A. - *Pharm Res*,5, 488-494, 1988
- Harland RS, Colombo P, Peppas NA, *Pharm Res*,5 , 488-494, 1988
- Higuchi T, *J Pharm Sci*, 50:847, 1961
- Higuchi T, *J Pharm Sci*, 52: 1145, 1963
- Hunter J., Hirst B., - *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 25, 2-3, 12, 129-157, 1997
- Hwang S.J, Park H – *Crit Eve.Ther.Drug.Carr.Syst*, 15,3,243-284, 1998

- Jacobs IC, Mason NS – Polymer Delivery Systems Concepts, Am.Chemical Society Ed, 1993
- Kedzierewicz F, Thouvenot P, Lemut J, Etienne A, Hoffman M, Maincent P - J Control Release. 29;58(2):195-205, 1999
- Klausner EA, Eyal S, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. - J Control Release. 14;88(1):117-26, 2003
- Klausner EA, Lavy E, Barta M, Cserepes E, Friedman M, Hoffman A. - Pharm Res. 20(9):1466-73, 2003
- Klausner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. - J Control Release.24;90(2):143-62, 2003
- Klausner EA, Lavy E, Stepensky D, Cserepes E, Barta M, Friedman M, Hoffman A. - J Clin Pharmacol. 43(7):711-20,2003
- Korsmeyer RW, Bury P, Peppas NA, Int J Pharm, 15, 25-35, 1983
- Kortejärvi H, Yliperttula M, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Barends DM. - J Pharm Sci.;94,8,1617-25,2005
- Krögel I, Bodmeier R - Int J Pharm.187,2.175-84,1999
- Lachman L.,Lieberman A, Kaning J.– Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica II Vol, Ed.Gulbenkian -2001
- Lachman L.,Lieberman A, Kaning J.– Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica I Vol, Ed.Gulbenkian -2001
- Laine L., Hopkins R., Girardi R- The American Journal of Gastroenterology, Vol 93, 9, 1409-1415, 1998
- Lebert A., Mahon WA., Macleod SM., Fenje P. - Clin Pharmacol Ther.;30,4:545-50, 1981
- Lee PI, Kim C, J Controlled Release, 16, 229-236, 2000
- Li X., Bashakara R. – Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, McGraw-Hill, 2006
- Losi E, Bettini R, Santi P, Sonvico F, Colombo G, Lofthus K, Colombo P, Peppas NA - J Control Release 111(1-2):212-218, 2006
- Mahato I. - Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery, CRC Press, 2007
- Mannion P. - Diagnostic Ultrasound in Small Animal Practice, Blackwell Science, 2006
- Martin L.E., Harris D.M., Brittain R.T. - The Lancet, Vol 318, 8255, 1119, 1981

- Martindale: The Complete Drug Reference, 35th Ed., Pharmaceutical Press, 2006
- Michaels AS – US Patent 3786813, 1974
- Michaels AS – US Patent 3901232, 1975
- Mignon M., Potet F., Pospai D., Cadiot G. - Gastroenterology, Vol 108, 4, Supplement 1, A194, 1995
- Nelson E.,J – Amer Pharm Assoc., 46, 572, 1957
- Nogueira Prista L., Correia Alves A., Morgado R. e Sousa Lobo J. – Tecnologia Farmacêutica I Vol. 6^a Ed, Ed.Gulbenkian, 2003
- Oth M, Franz M, Timmermans J, Möes A. - Pharm Res.;9,3,298-302,1992
- Park K., Robinson J.R – Int J Pharm, 19,2,107-127, 1984
- Peppas N.A., Gurny R. - Pharm Acta Helv , 58, 2-8, 1983
- Peppas NA, Khare AR, Adv Drug Deliv Rev, 11, 1-35, 1995
- Peppas NA, Lusting SR – Solute Diffusion in Hydrophilic Network Structures – Hydrogel in Medicine and Pharmacy, CRC Press, 1986
- Peppas NA, Pharm Acta Helv, 60, 101-111, 1985
- Peppas NA, Pharm Acta Hev, 60, 110-111, 1985
- Peppas NA, Sahlin JJ, Int J Pharm, 57, 169-172, 1989
- Peppas NA, Shalin JJ, Int J Pharm, 57, 169-172, 1989
- Poswner R., Pownser P. - Essential Nuclear Medicine Physics, Blackwell Science, 2006
- Rao BN, Srinivas M, Kumar YS, Rao YM. - Drug Metabol Drug Interact. 22,2-3,175-85, 2007;
- Reinhart CT, Korsmeyer RW, Peppas NA, Int J Pharm Tech, 2:9, 1981
- Rohera B.D., Zahmin A., Drug Dev Ind Pharm, 19:773, 1993
- Saha G., - Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 3rd Ed., Springer Verlag, 1993
- Santus R, Patterson LK, Bazin M - Free Radic Biol Med 19(6):837-842, 1995
- Sato Y, Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H. - Eur J Pharm Biopharm. Mar;57(2):235-43, 2004
- Sato Y, Kawashima Y, Takeuchi H, Yamamoto H. - Eur J Pharm Biopharm. May;55(3):297-304, 2003
- Siepmann J, Peppas NA - Adv Drug Deliv Rev 48(2-3):137-138, 2001
- Siepmann J, Peppas NA - Adv Drug Deliv Rev 48(2-3):139-157, 2001

- Singh B., Kim K.H. - *Journal of Controlled Release*, Vol 63,3,3, 235-259, 2005
- Sousa Lobo J., Costa P. – *Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada – Revista Portuguesa de Farmácia*, Vol XLIX, nº4, Out/Nov/Dez, 1999
- Stevenson C., Wright C. – *Osmotic Implantable Delivery Systems- Handbook of Controlled Release*, Marcel Dekker Ed, 2001
- Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. - *Curr Opin Pharmacol*,6,5,501-8. 2006
- Streubel A, Siepmann J, Peppas NA, Bodmeier R. - *J Control Release*. 3;69(3):455-68, 2000
- Timmermans J, Moës AJ. - *J Pharm Sci*. Aug;82(8):854,1993
- Timmermans J, Moës AJ. - *J Pharm Sci*. Jan;83(1):18-24, 1994
- United States Pharmacopoeia 30, US Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2006.
- Veiga F, Salsa T, Pina M, *Drug Dev Ind Pharm*, 23(9), 929, 1999
- Vila Jato J. (Ed) – *Tecnologia Farmaceutica I Vol*, Ed. Sintesis, 2000
- Vila Jato J. (Ed) – *Tecnologia Farmaceutica II Vol*, Ed. Sintesis, 2000
- Wang B., Siahaan T., Soltero R. - *Drug Delivery: Principles and Applications*, John Wiley, 2006
- Watanabe T. – US Patent 3976764, 1976
- WHO – World Health Organization -
http://www.who.int/druginformation/vol10_1996/DI10_2.pdf, Consultado Online em Novembro de 2007.
- Wise D. (Ed) – *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker Ed – 2000

ANEXO I

VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA

1 - VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE RANITIDINA POR ESPECTROFOTOMETRIA NO UV/VIS

O desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica de libertação modificada implica o estudo, entre outros parâmetros, das características de libertação do fármaco a partir do sistema farmacêutico.

Para tal é imprescindível implementar uma metodologia analítica de doseamento da substância activa capaz de indicar a quantidade de fármaco libertada ao longo do tempo.

Para assegurar a fiabilidade dos resultados analíticos obtidos foi necessário validar o método analítico, o que foi feito de acordo com as exigências da ICH – *International Conference on Harmonisation* (ICH, 3AQ14a, 1995) (Tabela I).

	PROCEDIMENTO ANALÍTICO		
	IDENTIFICAÇÃO	IMPUREZAS	DOSEAMENTO
Características		Quantificação	Limite
Exactidão	-	+	-
Precisão			
Repetibilidade	-	+	-
Precisão Intermédia	-	+	-
Especificidade	+	+	+
Limite detecção	-	-	+
Limite quantificação	-	+	-
Linearidade	-	+	-
Amplitude	-	+	-

Tabela 1 – Requisitos para a validação de métodos analíticos

O método de doseamento adoptado baseou-se na espectrofotometria no ultravioleta em 314 *nm*, valor que se verificou ser um máximo de absorvência da ranitidina.

Uma vez que os ensaios de dissolução foram feitos em dois meios de dissolução diferentes, o método de doseamento foi validado para os dois meios de dissolução, por forma a garantir a fiabilidade dos resultados analíticos obtidos.

Material

Matérias – Primas

- Ranitidina Padrão (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Methocel K100 M (Colorcon, Reino Unido)
- Polyox 301 (Colorcon, Reino Unido)
- Carbopol 71 G (Noveon Inc, Reino Unido)
- Fluido Gástrico Simulado sem enzimas (USP 23) pH 1,2
- Fluido Intestinal Simulado sem enzimas (USP 23) pH 7,5

Aparelhagem

- Potenciómetro (Methrohm 691, Suíça)
- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Espectrofotómetro UV/Vis (Perkin Elmer, Lambda 950, Estados Unidos da América)
- Aparelho dissolução FP 8 com pá agitadora (Sotax AT7, Reino Unido)
- Software UV WinLab ((Perkin Elmer, Estados Unidos da América)

Preparação das soluções

Fluido Gástrico Simulado sem Enzimas

A 500 ml de água destilada FP 8 juntam-se 2 g de Cloreto de Sódio e 7ml de Ácido Clorídrico 0,1 M, completando-se o volume a 1000 ml com água destilada FP VIII. O pH ajusta-se a $1,2 \pm 0,1$ com HCl 0,1 M.

Fluído Intestinal Simulado sem Enzimas

Dissolve-se 6,8 g de fosfato potássico monobásico em 250 ml de água destilada FP 8. Adicionam-se 190 ml de Hidróxido de Sódio 0,2 M e 400 ml de água destilada FP 8. Ajusta-se o pH a $7,5 \pm 0,1$ com a NaOH 0,2 M. Completa-se o volume de 1000 ml com água destilada FP 8.

Estudo da linearidade da resposta do detector

A linearidade é a capacidade que o método analítico tem de proporcionar resultados directamente proporcionais à quantidade de analito, dentro de uma amplitude previamente definida. A linearidade de resposta do detector deve ser verificada usando no mínimo 5 padrões em diferentes concentrações devendo o coeficiente de regressão linear R^2 ser maior ou igual a 0,999 (Hartmann, 1998).

A linearidade de resposta do detector foi verificada preparando soluções de ranitidina no meio de dissolução em diferentes concentrações. As soluções padrão preparadas eram de concentração 25 mg/L, 50 mg/L, 100 mg/L, 150 mg/L, 200 mg/L, 250 mg/L, 300 mg/L e 350 mg/L. Na preparação das soluções padrão pesou-se a ranitidina padrão, colocou-se em balão volumétrico de 100 ml e completou-se o volume com o líquido de dissolução a testar. Cada solução padrão foi feita de um modo independente e analisada em triplicado calculando-se a média das respectivas leituras de absorvância.

Para avaliar a linearidade do método, construiu-se o gráfico resposta em absorvância do detector *vs* concentração do analito e calculou-se o respectivo coeficiente de determinação R^2 , os valores da ordenada na origem e o declive da recta de regressão (ver figuras seguintes).

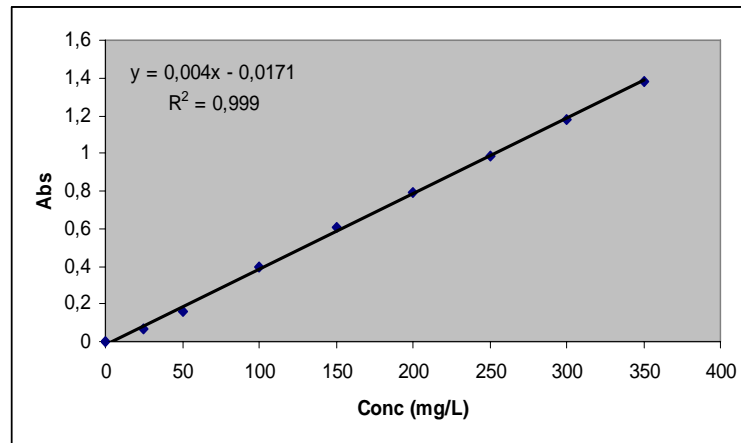


Fig 1 - Linearidade de resposta do detector em água FP 8.

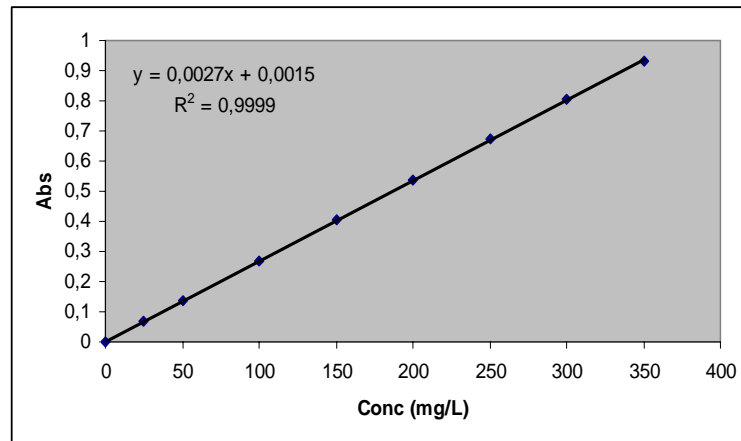


Fig 2 - Linearidade de resposta do detector, meio de dissolução Fluido Gástrico Simulado (pH = 1,2)

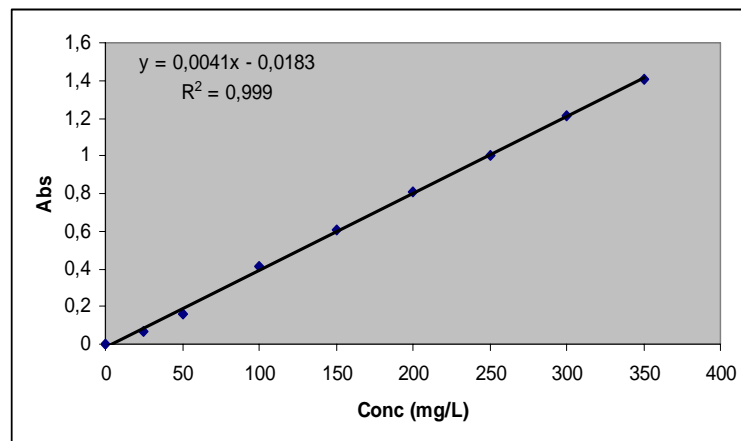


Fig 3 - Linearidade de resposta do detector, meio de dissolução Fluido Intestinal Simulado (pH = 7,5)

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.

A linearização efectuada demonstrou a existência de um bom ajuste entre o modelo teórico e os dados obtidos, reflexo dos valores elevados de R^2 ($\geq 0,999$).

Quantificação da concentração de ranitidina

Para a quantificação da concentração de ranitidina as soluções filtradas foram analisadas no espectrofotómetro em 314 nm. A conversão do valor de absorvência em quantidade de ranitidina dissolvida foi feita através da recta de regressão linear obtida na curva de calibração.

Estudo da exactidão de resposta do detector

A exactidão indica a capacidade que o método analítico possui de proporcionar resultados o mais próximo possível do verdadeiro, ou seja avalia a aproximação do resultado encontrado no decorrer da análise e o valor que se aceita como verdadeiro, por convenção ou por se tratar de um valor de referência.

A exactidão reflecte o erro sistemático.

A exactidão do método (E) foi calculada através da fórmula seguinte :

$$E = [\sum_{i=1}^n [(Li/Ti) \times 100]] / n]$$

Equação 1

onde **Li** e **Ti** são, respectivamente os valores lidos e os valores teóricos obtidos a partir da curva de calibração de cada um dos **n** padrões utilizados.

PADRÃO (mg/L)	VALOR LIDO	VALOR TEÓRICO	EXACTIDÃO
50	0,157	0,160	98,1%
100	0,394	0,391	100,8%
150	0,609	0,608	100,2%
200	0,788	0,792	99,5%
300	1,182	1,175	100,6%

Exactidão Média = 99,8%

Tabela 2 - Exactidão do método analítico em água FP 8.

PADRÃO (mg/l)	VALOR LIDO	VALOR TEÓRICO	EXACTIDÃO
50	0,134	0,130	103,1%
100	0,269	0,275	97,8%
150	0,403	0,407	99,0%
200	0,537	0,530	101,3%
300	0,807	0,802	100,3%

Exactidão Média = 100,4%

Tabela 3 - Exactidão do método analítico em Fluido Gástrico Simulado

PADRÃO (mg/L)	VALOR LIDO	VALOR TEÓRICO	EXACTIDÃO
50	0,159	0,155	102,6%
100	0,411	0,415	99,0%
150	0,610	0,614	99,3%
200	0,812	0,814	99,7%
300	1,211	1,199	101,0%

Exactidão Média = 100,3%

Tabela 4 - Exactidão do método analítico em Fluido Intestinal Simulado

Estudo da precisão de resposta do detector

A precisão de um método é obtida pelo grau de concordância entre os valores de uma série repetida de ensaios analíticos efectuados numa amostra homogénea. A precisão reflecte o erro aleatório e corresponde à avaliação do grau de desvio existente numa série de medições obtidas a partir de diversas amostras colhidas numa amostra homogénea de produto.

A repetibilidade avalia a precisão obtida nas mesmas condições operatórias num curto intervalo de tempo, a precisão intermédia avalia a precisão obtida no mesmo laboratório em diferentes dias, diferentes analistas e diferentes equipamentos, enquanto a reprodutibilidade avalia a precisão calculada em diferentes laboratórios.

A repetibilidade foi verificada analisando dez vezes a mesma solução padrão de ranitidina numa concentração correspondente a 150 mg/L. Na tabela seguinte apresentam-se os resultados correspondentes ao estudo da precisão em termos de repetibilidade.

Leitura	Abs
1	0,608
2	0,606
3	0,607
4	0,609
5	0,608
6	0,612
7	0,610
8	0,611
9	0,609
10	0,610

(Média = 0,6091; Desvio Padrão = 0,001826 ; Coeficiente Variação = 0,30%)

Tabela 5– Avaliação da repetibilidade do método de doseamento espectrofotométrico da ranitidina em água

Leitura	Abs
1	0,402
2	0,399
3	0,402
4	0,403
5	0,402
6	0,406
7	0,405
8	0,406
9	0,403
10	0,405

(Média = 0,4033; Desvio Padrão = 0,0022; Coeficiente Variação = 0,55%)

Tabela 6 – Avaliação da repetibilidade do método de doseamento espectrofotométrico da ranitidina em Fluido Gástrico Simulado

Leitura	Abs
1	0,607
2	0,611
3	0,611
4	0,608
5	0,609
6	0,612
7	0,613
8	0,610
9	0,607
10	0,604

(Média = 0,6101; Desvio Padrão = 0,0027; Coeficiente Variação = 0,45%)

Tabela 7 – Avaliação da repetibilidade do método de doseamento espectrofotométrico da ranitidina em Fluido Intestinal Simulado

A precisão intermédia do método foi avaliada analisando a resposta do detector em dias diferentes, analisando uma solução de 150 mg/L de ranitidina nos meios de dissolução utilizados. Em cada dia ensaiou-se 5 vezes cada solução, sendo os resultados comparados estatisticamente com o objectivo de averiguar a existência de diferenças significativas entre eles.

Verificou-se, utilizando o teste estatístico Anova, que não existiam diferenças significativas entre os dois grupos de resultados, $p = 0,725$ para os valores obtidos em água e $p = 0,745$ para os valores obtidos em Fluido Gástrico Simulado e $p = 0,750$ para os valores obtidos em Fluido Intestinal Simulado.

Estudo da amplitude

A amplitude é o intervalo entre a menor e a maior concentração do analito presente na amostra, para o qual já se demonstrou que o procedimento analítico apresenta um nível adequado de exactidão, precisão e linearidade. Para avaliar este parâmetro, com vista à sua utilização de uma gama de $\pm 20\%$ da concentração esperada, a amplitude a validar foi estudada no intervalo de 0 a 120% da concentração máxima prevista.

Estudo da especificidade

A especificidade pode ser definida como a capacidade de um método avaliar de modo inequívoco, o analito na presença de outras substâncias, nomeadamente excipientes. Para analisar a especificidade do método de doseamento em validação estudou-se, nos diferentes meios de dissolução utilizados, a influência dos excipientes utilizados nas diferentes formulações desenvolvidas tendo-se verificado que nenhum dos excipientes ensaiados interfere na determinação quantitativa da ranitidina.

Conclusão

A espectrofotometria UV/Vis revelou ser um método analítico simples e eficaz para dosear a ranitidina nos diferentes meios de dissolução testados. Os estudos efectuados em 314 *nm* demonstraram existir uma boa exactidão, precisão, linearidade e especificidade na gama de concentrações utilizada.

Por tudo o apresentado anteriormente considera-se que o método estudado pode ser utilizado para dosear a ranitidina no desenvolvimento das formas farmacêuticas planificadas ao longo deste trabalho.

2 - VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO PARA A QUANTIFICAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE RANITIDINA EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS POR HPLC

Em seguida apresenta-se a validação da metodologia analítica para a determinação da concentração plasmática de ranitidina em amostras de sangue venoso de cão.

Material e Aparelhagem

Matérias – Primas

- Ranitidina Padrão (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Nizatidina Padrão (Sigma-Aldrich, Alemanha)
- Acetonitrilo (Merck, Alemanha)
- Trietanolamina (Merck, Alemanha)
- Água destilada para HPLC
- Tampão de acetato de amónio pH 4,5

Aparelhagem

- Cromatógrafo líquido de alta pressão, Hewlett Packard HP 1100
- Detector Ultravioleta Perkin Elmer Lambda 950
- Coluna RP-18 Spherisorb (10 μ m; 25 cm x 4,5 mm) adaptada a uma pré-coluna C18 Altech (30-40 μ m)

Condições Cromatográficas

Eluente: Mistura de Acetonitrilo e Tampão Acetato de Amónio 0,05 M adicionado de 0,1% de trietanolamina (84:16 (v/v))

Fluxo: 0,7 ml/min

Detector UV/Vis: 325 nm

Volume de Injecção: 50 µl

Tratamento da Amostra

Todas as amostras foram tratadas da seguinte forma: A 100 µl de amostra adicionaram-se 400 µl de metanol. A mistura foi agitada e centrifugada a 12500 rpm durante 20 minutos e o sobrenadante separado.

O sangue foi recolhido na veia jugular sendo imediatamente centrifugado durante 15 minutos a 12500 rpm, recolhido o plasma, refrigerado e posteriormente congelado a - 70°C. Para a validação do método analítico foram adicionadas quantidades rigorosamente conhecidas de ranitidina a plasma de cão preparado da forma anteriormente descrito.

A Nizatidina foi utilizada como padrão interno na concentração de 0,10 µg/ml.

Validação do Método

Na tabela seguinte apresentam-se os resultados referentes à exactidão do método para doseamento de ranitidina por HPLC. O Padrão interno foi 0,10 µg/ml de Nizatidina.

Conc Ranitidina + Padrão Interno (µg/ml)	Nº de Ensaios	Conc. Média ± Desvio Padrão (µg/ml)	Recuperação Média ± Desvio Padrão (%)
0,05	5	0,0488 ± 0,0010	97,6 ± 2,1
0,10	5	0,0986 ± 0,0010	98,6 ± 0,7
0,20	5	0,197 ± 0,0010	98,4 ± 0,7
0,50	5	0,498 ± 0,0020	99,6 ± 0,5

Tabela 8 – Estudo da exactidão do método para doseamento de ranitidina por HPLC

Na tabela seguinte apresentam-se outros parâmetros analíticos importantes para a validação do método de doseamento da ranitidina.

PRECISÃO (C.V %)		LINEARIDADE	LIMITE DE TECCÃO	LIMITE QUANTIFICAÇÃO
Procedimento Instrumental Padrão/Amostra	Procedimento Experimental Global (n=20)	µg/ml	µg/ml	µg/ml
2,9/3,0	3,8	0,013-10,0	0,013	0,042

L.D. = 0,013 µg/ml (3δ)

L.Q. = 0,042 µg/ml (10δ)

Tabela 9 – Parâmetros Analíticos da Validação de Metodologia de Doseamento de Ranitidina por HPLC

Conclusão

O método de doseamento desenvolvido revelou ser eficaz e reprodutível no intervalo de valores previsíveis de obter durante o desenvolvimento do restante trabalho experimental. A adição de Nizatidina como padrão interno e a verificação da sua não interferência no doseamento da ranitidina e suas adequadas taxas de recuperação permitem também demonstrar a especificidade do método analítico. Assim considera-se ser este método válido para dosear a ranitidina nas amostras de sangue venoso recolhidas no decorrer deste trabalho.

Referências bibliográficas:

- ICH, 3AQ14a Validation of analytical procedures: definitions and terminology. 119-125.
- Hartmann,C., Smeyers-Verbeke, J., Massart, D.L., McDowall, R.D. (1998) Validation of bioanalytical chromatographic methods. *J.Pharm.Biomed Anal.* **17**, 193-18.

ANEXO II

MARCAÇÃO DOS SISTEMAS FARMACÊUTICOS PARA AVALIAÇÃO POR GAMMA-CINTIGRAFIA

A Cintigrafia é uma das técnicas mais interessantes para seguir o percurso de um sistema farmacêutico dentro do organismo. Para tal, é necessário marcar o sistema farmacêutico com um radionuclídeo, que permitirá a visualização do mesmo.

Várias técnicas podem ser utilizadas para o fazer, sendo que várias exigem aparelhagem elaborada, ou técnicas de produção especial. O radionuclídeo escolhido foi o Tecnécio, quer por razões farmacocinéticas, quer por razões económicas.

Material

Matérias – Primas

- ^{99m}Tecnécio livre (Mallinckrodt, Estados Unidos da América)
- ^{99m}Tecnécio – HDP (Mallinckrodt, Estados Unidos da América)
- ^{99m}Tecnécio –DTPA (Mallinckrodt, Estados Unidos da América)
- Fluído Gástrico Simulado sem enzimas (USP 23) pH 1,2
- Soro Fisiológico (Braun, Alemanha)
- Comprimidos placebo de HPMC K100 M
- Comprimidos placebo HPMC K 100 M e Fosfato de Cálcio (8:2(m/m))

Aparelhagem

- Potenciómetro (Methrohm 691, Suíça)
- Balança de precisão (Mettler Todelo AG 204, Suíça)
- Contador de Poço (PTW Curiementor 3)
- Câmara Gama (GE Millennium MG)

Preparação das soluções

Fluído Gástrico Simulado sem Enzimas

A 500 ml de água destilada FP 8 juntam-se 2 g de Cloreto de Sódio e 7ml de Ácido Clorídrico 0,1 M, completando-se o volume a 1000 ml com água destilada FP 8. O pH ajusta-se para $1,2\pm 0,1$ com HCL 0,1 M.

Método de Marcação

Optou-se por utilizar um método simples que aproveita as características de absorção de soluções aquosas por parte das matrizes de HPMC utilizadas.

Para tal preparam-se soluções de Tecnécio e de Soro fisiológico com contagens de radioactividade entre 400 e 600 milicuries, e uma pequena quantidade foi colocada dentro de um tubo de ensaio onde estava já o sistema a marcar, de modo que todo o sistema estivesse coberto por líquido. O sistema ficava, então, durante 5 minutos em contacto com o fluído de marcação. Nos sistemas Dome Matrix, para além da marcação por imersão, três gotas de fluído de marcação eram colocadas dentro de um dos módulos antes de o sistema ser montado.

Escolha do Radionuclídeo a utilizar

Para avaliar a eficácia do método de marcação escolhido e para definir qual dos três tipos de Tecnécio a utilizar (Tc-livre, Tc-HDP e Tc-DTPA) colocaram-se os sistemas previamente marcados com cada um dos radionuclídeos num copo de vidro com 500 ml de fluído gástrico simulado aquecido a $37\pm 0,5$ °C, agitado magneticamente a baixa velocidade, durante 1 hora. Passado esse tempo, o copo de vidro foi colocado na câmara e foi avaliada a relação entre a actividade da região de interesse (ROI) (correspondente à superfície do comprimido) e uma área igual no outro extremo do copo de vidro. Isto permite verificar se é possível individualizar o sistema farmacêutico e inferir se há uma boa ligação do radionuclídeo ao sistema a estudar. Todos os ensaios foram realizados no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de S. João – Porto.

Os resultados obtidos são apresentados na figura seguinte.



Figura – Razão Comprimido/ Fundo com diferentes radionuclídeos

Verificou-se que o radionuclídeo que gerava uma melhor razão entre a ROI de interesse e a ROI de fundo era o Tecnécio-HDP, embora o Tecnécio livre fosse o que gerava uma imagem com maior intensidade, o que poderia ser benéfico para a visualização do sistema no organismo.

Influência da adição de cálcio ao sistema farmacêutico

Visto que o Tecnécio-HDP é utilizado no estudo de tumores ósseos pela sua afinidade para o cálcio, optou-se por produzir sistemas farmacêuticos contendo 20% de fosfato de cálcio e avaliar o efeito da adição de cálcio na visualização do sistema farmacêutico (ver figura seguinte).

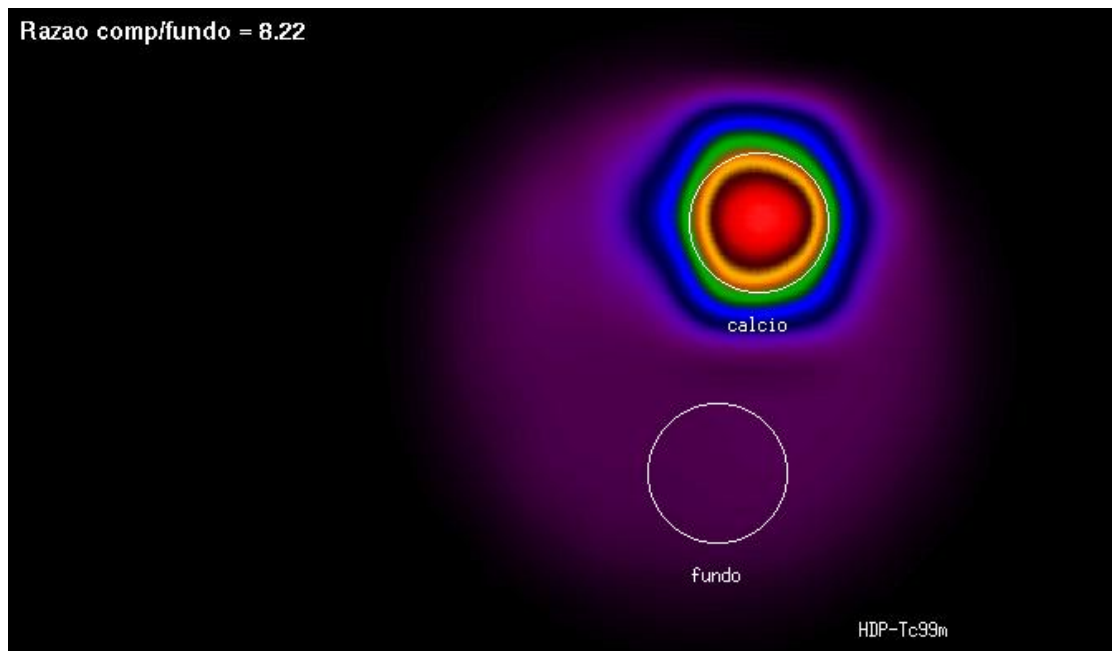


Figura – Efeito da adição de cálcio na visualização do sistema farmacêutico marcado

Os resultados foram bastante encorajadores tendo a razão entre a ROI de interesse e a ROI de fundo aumentado para 8,22.

Estudou-se então o efeito do factor tempo, tendo-se prolongado o estudo por 4 horas e sendo feita uma imagem por hora. Os resultados são apresentados na figura seguinte.

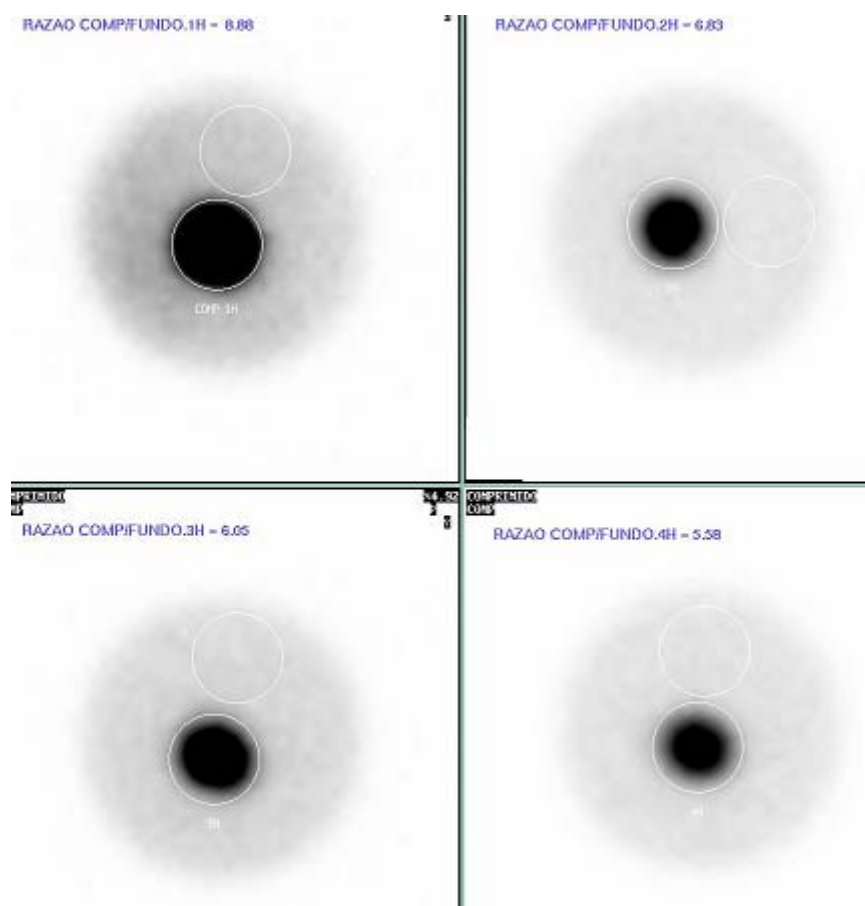


Figura – Efeito do tempo na visualização dos sistemas farmacêuticos marcados

Verificou-se que, embora haja uma diminuição da concentração da actividade na região de interesse por provável difusão do radionuclídeo para o meio, o sistema continuava perfeitamente identificável e com uma concentração de radionuclídeo suficiente para permitir a sua visualização *in vivo*.

Conclusões

Verificou-se que o ⁹⁹tecnécio-HDP mantém uma ligação suficientemente estável com os sistemas farmacêuticos que contêm cálcio, para que possam ser visualizados e estudados *in vivo*.

ANEXO III



Ministério da Saúde



Hospital de S. João, E.P.E.



Exmo. Sr.
Dr. Pedro Miguel Silva Coelho
Rua S. João Bosco, 305 5º A
4100-531 PORTO

Sua referência	Sua comunicação de	Nossa referência	Date	N.º
ASSUNTO Autorização para a realização de Projecto de Investigação				

Projecto de Investigação – “Avaliação do tempo de esvaziamento gástrico de comprimidos do tipo Dome Matrix”

Relator da CES: Prof. Doutor Filipe Almeida

Junto envio em anexo cópia do parecer da Comissão de Ética para a Saúde sobre o referido projecto, bem como cópia da autorização do Conselho de Administração para poder dar início ao mesmo.

Com os melhores cumprimentos.

O Secretário da Comissão de Ética para a Saúde

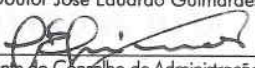
Dr. Paulo Sérgio Monteiro

Na resposta indicar a «Nossa referência». - Em cada officio tratar só de um assunto.

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
REUNIÃO DE 11 DE OUTUBRO DE 2006


Prof. Doutor José Eduardo Guimarães


(Presidente do Conselho de Administração)

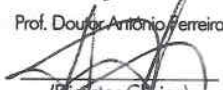
Dr. Pedro de Brito Esteves


(Administrador Executivo)


Dr. Duarte Araújo


(Administrador Executivo)

Prof. Doutor António Ferreira


(Director Clínico)

Enfermeira Eudice Portela


(Enfermeira Directora)

Exmo. Senhor

**Ilmo. Presidente do Conselho de Administração do
Hospital de S. João**

Assunto: Pedido de autorização para realização de projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Pedro Miguel Barata de Silva Coelho

Título do projecto de investigação: Avaliação do tempo de esvaziamento gástrico de comprimidos do tipo Dome Matrix

Pretendendo realizar no Departamento/Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de S. João o projecto de investigação em epígrafe, solicita a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Hospital de S. João respeitante a projectos de investigação, à qual endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 30 de Junho de 2006

O INVESTIGADOR/PROMOTOR



Em caso afirmativo, indique a Entidade que assume a responsabilidade das indemnizações:
(juntar, por favor, cópia autenticada da respectiva apólice)

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo-assinado, Pedro Miguel Barato de Silva Coelho, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos.

Porto, 30 de Junho 2002



O INVESTIGADOR PRINCIPAL

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DO HOSPITAL DE S. JOÃO

emitido na reunião de 29 / Setembro / 2006

Aprovado por unanimidade o parecer do Relator,
pelo que esta Comissão nada tem a opôr à
realização deste projecto de investigação.



Relator

PARECER

TÍTULO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO: Avaliação do tempo de esvaziamento gástrico de comprimidos do tipo Dome Matrix

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr Pedro Miguel Barata de Silva Coelho

SERVIÇO ONDE SERÁ REALIZADO: Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de S. João

Com este projecto de trabalho, o investigador, licenciado em Ciências Farmacêuticas e aluno de doutoramento em Tecnologia Farmacêutica, propõe-se avaliar, por cintigrafia, as diferenças no tempo de esvaziamento gástrico dos comprimidos de tipo Dome Matrix e de comprimidos cilíndricos (normais). A nova forma farmacêutica visa aumentar o tempo de residência gástrica da forma farmacêutica e aumentar, assim, a biodisponibilidade de determinados fármacos.

As formas farmacêuticas serão constituídas por um excipiente frequentemente utilizado na indústria alimentar e marcadas com uma dose residual de tecnésio-99m, muito inferior à utilizada em estudos diagnósticos comuns.

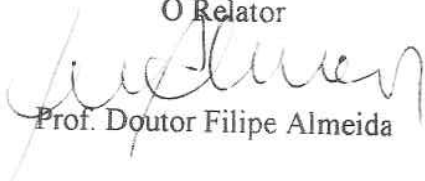
Será dada a adequada informação aos voluntários são participantes e obtido o indispensável consentimento.

Todo o estudo será coordenado por um médico do Serviço de Medicina Nuclear.

Os objectivos definidos, bem como a metodologia preconizada para a sua realização poderão merecer um parecer favorável da CES.

Porto e H.S.João, 2006-09-28

O Relator


Prof. Doutor Filipe Almeida

ANEXO IV

Tempo	HPMC K 100 M							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	10,5	0,4	5,84	0,5	5,08	1,3	3,61	1,3
10	15,79	0,7	10,3	0,4	8,17	1,2	5,93	1,4
15	19,82	0,8	14,22	0,7	10,7	1,6	8,05	1,8
20	23,49	1	17,57	0,8	12,94	1,8	9,79	2,1
25	26,89	0,9	20,57	1,2	15,03	2,1	11,79	1,8
30	30,16	1,1	23,37	1,4	16,99	2,4	14,6	2,1
45	39,43	1,3	31,5	1,5	22,19	3,4	21,23	1,9
60	47,86	1,2	39,96	1,7	26,8	2,7	26,29	2,4
75	55,61	1,4	46,55	1,3	30,94	3,1	30,72	2,1
90	62,64	1,3	52,57	1,8	34,78	2,9	34,69	1,7
105	68,32	1,1	57,8	1,3	38,27	2,1	38,39	2,4
120	73,02	1,7	62,55	1,9	41,56	2,2	41,8	2,1
150	80,41	2,3	71,2	2,1	47,43	2,6	47,84	2,5
180	85,59	1,8	77,61	2,3	52,56	2,5	53,15	1,4
210	89,62	2,5	82,36	2,7	57,13	3	58,01	1,8
240	92,77	1,4	85,74	3,1	61,26	1,9	62,14	2,4
270	94,99	1,7	88,07	2,4	64,92	1,6	64,9	1,7
300	96,78	1,9	89,64	2,7	68,22	2,5	67,37	1,9
330	97,86	2,1	90,75	2,1	71,17	2,7	69,61	1,7
360	98,2	2,3	91,48	1,7	73,79	2,8	71,59	1,9
390	98,43	1,7	92,02	1,5	76,2	2,9	73,4	2,1
420	98,51	2,7	92,32	1,6	78,31	3,1	74,96	1,8
450	98,54	2,1	92,56	1,4	80,18	2,4	76,31	2,1
480	98,65	2,2	92,71	1,7	81,87	2,3	77,5	2,2

Tabela 1 - Perfil de Liberação do HPMC K100 M

Tempo	HPMC K 15 M							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	9,78	0,5	6,13	1,3	6,99	0,5	4,2	1,3
10	15,14	0,4	9,93	1,2	10,68	0,4	6,9	1,2
15	23,71	0,7	12,98	1,6	12,24	0,7	8,67	0,7
20	31,53	1,5	15,19	1,5	14,24	0,6	10,07	1,5
25	35,72	1,7	17,35	1,7	16,1	1,3	11,53	1,7
30	39,52	1,3	19,5	1,3	17,89	1,8	12,93	1,3
45	43,31	1,8	25,35	1,8	19,64	1,3	14,27	1,4
60	54,14	1,3	30,53	1,2	21,29	1,9	15,59	1,7
75	63,32	1,9	35,13	1,6	25,91	1,2	19,23	1,9
90	70,8	2,7	39,28	1,8	30,07	1,6	22,58	2,1
105	76,64	2,1	43,07	1,5	33,87	1,5	25,66	1,8
120	81,43	1,7	46,51	1,7	37,32	1,7	28,51	2,1
150	85,07	1,5	52,63	1,3	40,48	1,3	32,18	1,9
180	90,15	1,5	57,92	1,8	43,44	1,4	33,69	2,4
210	94,02	1,4	62,52	2,1	48,72	1,5	38,29	2,1
240	96,59	1,7	66,52	1,8	53,21	1,7	42,37	1,3
270	97,15	1,7	70,01	2,1	57,26	1,3	46,15	1,9
300	97,22	1,5	73,13	1,9	60,72	1,8	49,5	2,4
330	97,36	1,5	75,89	1,7	63,74	1,7	52,54	2,1
360	97,48	1,2	78,35	1,9	66,68	1,7	55,32	1,1
390	97,56	1,1	80,41	1,7	68,77	1,5	57,83	1,3
420	97,58	1,1	82,18	1,9	70,78	1,5	60,15	1,2
450	97,58	0,8	83,7	1,3	73,7	1,3	63,22	1,3
480	97,58	0,7	84,91	1,8	75,91	1,2	65,78	1,2

Tabela 2 - Perfil de Liberação do HPMC K15 M

Tempo	HPMC K 4 M							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	9,78	1,2	7,59	1,1	7,18	0,8	5,05	0,9
10	15,14	1,3	12,01	1,4	11,06	0,8	9,03	0,8
15	19,64	1,1	16,88	0,8	14,29	0,9	12,27	0,9
20	23,71	1,5	20,11	0,9	17,09	1,3	14,37	1,3
25	27,58	1,4	22,81	1,5	19,6	1,2	16,29	1,2
30	31,17	0,8	25,21	1,2	21,97	1,3	18,04	0,9
45	40,78	0,9	31,44	1,4	28,26	0,8	22,83	1,3
60	48,83	1,3	36,76	1,3	33,77	0,9	26,96	0,8
75	55,91	1,5	41,48	1,2	38,65	1,3	30,71	0,9
90	62,08	1,4	45,8	1,1	43,08	1,7	34,08	1,3
105	67,34	1,7	49,68	1,3	47,15	1,2	37,19	1,5
120	71,93	1,2	53,26	0,8	50,9	1,4	40,01	1,4
150	79,43	1,6	59,56	0,9	57,53	1,3	45,05	0,8
180	84,95	1,4	64,89	1,3	63,25	1,2	49,47	0,9
210	88,88	0,9	69,51	1,2	68,15	0,8	53,38	1,3
240	91,58	1,3	73,39	0,8	72,4	1,2	56,88	2,1
270	93,41	1,2	76,73	1,2	76,09	1,2	60,02	0,9
300	94,56	1,1	79,59	1,6	79,3	1,3	62,84	1,3
330	95,41	1	82,15	1,4	82,2	1,2	65,38	1,2
360	95,55	1,1	84,27	1,4	84,48	1,1	67,67	1,4
390	95,65	0,8	86,13	0,9	86,49	1,3	69,66	1,3
420	95,75	1,1	88,06	1,3	88,17	1,1	71,46	1,2
450	95,83	0,7	90,25	1,3	89,54	0,8	73,06	1,1
480	95,85	1	91,42	1,2	90,63	1,1	74,47	0,8

Tabela 3 - Perfil de Libertação do HPMC K4 M

Tempo	POLYOX N10							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	59,82	2,3	31,41	2,1	11,39	0,9	7,47	1,1
10	90,28	1,8	49,92	1,7	32,1	2,1	16	1
15	95	0,8	65,32	1,9	41,05	1,9	32	1,2
20	95	0,8	83,21	2,3	54	2,1	48	0,9
25	95	0,8	93,21	1,8	64	1,8	55	1,8
30	95	0,8	96	0,9	72	1,8	64	2,1
45	95	0,8	96	0,7	79	1,9	70	2,4
60	95	0,8	96	0,7	85	2,1	76	2,3
75	95	0,8	96	0,7	90	1,4	82	2,1
90	95	0,8	96	0,7	91	1,3	85	1,7
105	95	0,8	96	0,7	95,5	1,2	94	0,9
120	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
150	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
180	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
210	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
240	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
270	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
300	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
330	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
360	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
390	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
420	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
450	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1
480	95	0,8	96	0,7	95,5	0,4	96	1,1

Tabela 4 - Perfil de Liberação do Polyox N10

Tempo	POLYOX N60							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	13,54	1,8	8,31	0,8	4,87	0,8	3,71	0,8
10	21,04	1,9	12,45	1,4	7,1	0,9	5,8	1,3
15	26,26	2,3	15,44	1,7	9,17	1	7,51	1,2
20	32,46	2,5	18,1	1,5	10,78	1,1	9,05	1,4
25	36,69	2,1	20,45	1,7	12,65	1,1	10,47	1,1
30	40,41	2,6	22,72	1,5	14,07	1,2	11,81	0,8
45	49,49	3,1	28,84	1,9	18,19	1,7	15,48	1
60	57,11	2,1	34,21	0,21	21,96	1,4	18,79	1,2
75	63,99	2,1	39,09	1,7	25,42	1,8	21,88	1,1
90	70,19	1,8	43,73	1,5	28,62	1,6	24,76	1,1
105	75,73	2,5	47,92	1,8	31,63	1,8	27,41	1
120	80,19	1,7	52,36	1,9	34,42	1,7	29,94	1,2
150	87,01	1,6	59,99	0,21	39,43	1,5	34,74	1,3
180	87,9	1,5	66,75	1,6	43,9	1,8	39,2	1,3
210	87,88	1,4	72,57	1,8	47,65	1,9	43,35	1,2
240	87,9	1,4	79,61	1,9	50,12	1,6	47,23	1,4
270	87,9	1,4	84,4	2,1	53,39	1,7	50,69	1,1
300	87,9	1,4	86,63	1,7	56,63	1,9	52,96	1,6
330	87,9	1,4	87,79	1,9	59,74	1,8	55,01	1,7
360	87,9	1,4	88,02	2	62,52	2,1	57,98	1,5
390	87,9	1,4	88,04	1,4	65,41	2,1	60,89	1,8
420	87,9	1,4	88,11	1,5	66,53	2	62,78	1,9
450	87,9	1,4	88,11	1,5	68,69	1,9	64,4	2,1
480	87,9	1,4	88,11	1,5	70,87	1,8	66,49	1,8

Tabela 5 - Perfil de Liberação do Polyox N60

Tempo	POLYOX N80							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	14,11	1,8	5,05	0,8	6,64	0,8	3,98	0,8
10	24,22	1,9	9,39	0,9	9,87	1,1	6,12	1
15	32,7	2,4	14,45	0,8	13,06	0,8	7,7	1,2
20	40,48	1,7	19,65	0,9	15,36	0,9	9,08	1,1
25	47,73	1,4	24,89	1	17,37	1	10,24	1,1
30	54,16	1,8	29,95	1	19,13	1,1	11,46	1,8
45	72,11	1,7	44,88	1,2	23,65	1,1	14,73	1,9
60	82,77	1,9	58,17	1,1	27,56	1,2	17,61	1,6
75	85,06	1,8	67,38	1,1	31,07	1,7	20,26	1,8
90	85,06	2,1	72,26	1,8	34,29	1,3	22,74	1,1
105	85,06	2,1	74,23	1,9	37,3	1,2	25,06	1
120	85,06	2,1	74,19	1,6	40	1,4	27,28	1,2
150	85,06	2,1	75	1,8	44,98	1,1	31,29	1,3
180	85,06	2,1	75	1,8	49,3	1,6	34,94	1,3
210	85,06	2,1	75	1,8	53,2	1,7	38,3	2,1
240	85,06	2,1	75	1,8	56,64	1,9	41,39	2,1
270	85,06	2,1	75	1,8	59,67	1,8	44,25	2,2
300	85,06	2,1	75	1,8	62,38	2,1	46,97	2,3
330	85,06	2,1	75	1,8	64,85	1,9	49,45	2,4
360	85,06	2,1	75	1,8	67,15	1,8	51,8	2,2
390	85,06	2,1	75	1,8	69,23	2,1	54,04	2,3
420	85,06	2,1	75	1,8	71,06	2,1	56,11	2,5
450	85,06	2,1	75	1,8	72,75	2	58,12	1,8
480	85,06	2,1	75	1,8	74,3	1,9	59,9	2,1

Tabela 6 - Perfil de Libertação do Polyox N80

Tempo	POLYOX 301							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	59,78	3,1	20,94	2,5	7,3	1,8	5,77	0,9
10	89,35	2,3	37,35	2,3	10,94	1,5	9,73	1,1
15	94,32	2,1	50,38	2,5	13,9	1,6	11,44	1,4
20	95	1,9	62,36	2,1	16,91	1,4	13,59	1,3
25	95	1,4	73,33	1,8	19,55	1,3	15,89	1,7
30	95	1,4	80,72	2,1	22,06	1,7	17,84	1,9
45	95	1,4	91,83	2,2	28,65	1,9	23,11	2,1
60	95	1,4	92,12	1,7	34,76	2,1	27,92	1,5
75	95	1,4	93	1,1	40,09	2,3	32,17	1,6
90	95	1,4	93	0,9	45,11	2,3	36	1,4
105	95	1,4	93	0,9	49,56	2,4	39,53	2,1
120	95	1,4	93	0,9	53,74	2,7	42,91	1,9
150	95	1,4	93	0,9	61,01	2,4	49,04	1,4
180	95	1,4	93	0,9	67,17	2,3	54,38	1,4
210	95	1,4	93	0,9	72,43	2,2	59,08	1,3
240	95	1,4	93	0,9	76,8	2,8	63,23	1,7
270	95	1,4	93	0,9	80,61	2,4	66,92	1,9
300	95	1,4	93	0,9	83,75	2,2	70,23	2,3
330	95	1,4	93	0,9	86,31	2,1	73,21	2,4
360	95	1,4	93	0,9	88,35	1,9	75,89	2,3
390	95	1,4	93	0,9	90,08	1,8	78,29	2,6
420	95	1,4	93	0,9	90,8	1,7	80,42	2,4
450	95	1,4	93	0,9	91,1	1,4	82,32	2,7
480	95	1,4	93	0,9	91,1	1,3	93,95	2,1

Tabela 7 - Perfil de Liberação do Polyox 301

Tempo	CARBOPOL 71							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	23,52	1,3	14,86	1,8	12,19	1,4	9,67	1,1
10	40,12	2,1	23,5	1,5	19,98	1,3	13,63	1,4
15	53,03	1,8	30,36	1,6	24,92	1,7	17,02	1,3
20	66,18	1,7	35,71	1,6	28,54	1,9	19,6	1,7
25	75,39	2,1	39,72	1,4	31,5	1,7	21,91	1,9
30	82,79	1,7	43,63	1,4	34,11	1,9	23,88	2,1
45	90,34	1,4	52,74	1,9	10,38	1,6	28,97	2,2
60	90,86	1,8	59,95	1,7	45,74	1,4	33,02	1,7
75	91,12	1,4	65,96	1,9	50,02	1,4	36,46	1,1
90	92	1,6	70,87	2,1	53,67	1,3	39,43	0,9
105	92	1,6	74,06	1,5	56,78	1,7	41,92	0,9
120	92	1,6	76,01	1,6	59,43	1,3	44,21	1,2
150	92	1,6	78,07	1,4	63,5	1,4	48	1,3
180	92	1,6	79,27	2,1	66,64	1,3	51,31	1,1
210	92	1,6	80,04	1,9	68,99	1,5	54,14	0,9
240	92	1,6	80,7	1,4	70,87	1,2	56,48	1,4
270	92	1,6	81,13	1,3	72,27	1,6	58,55	1,3
300	92	1,6	81,62	1,4	73,43	1,4	60,33	1,4
330	92	1,6	82,16	1,3	74,33	2	61,83	1,3
360	92	1,6	82,68	1,5	75,12	1,9	63,17	1,4
390	92	1,6	83,16	1,2	75,75	1,4	64,31	1,3
420	92	1,6	83,57	1,7	76,25	1,3	65,26	1,5
450	92	1,6	84,03	1,3	76,7	1,3	66,14	1,3
480	92	1,6	84,3	0,8	77,09	1,5	66,82	1,2

Tabela 8 - Perfil de Liberação do Carbopol 71

Tempo	CARBOPOL 971							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	12,83	1,2	8,87	1,1	7,93	0,8	4,58	1,2
10	20,29	1,3	12,56	1,4	12,09	0,8	7,74	1,3
15	25,88	1,1	16,14	0,8	15,46	0,9	10,47	1,1
20	30,57	1,5	19,32	0,9	18,29	1,3	12,77	1,5
25	34,61	1,4	22,51	1,5	20,74	1,2	14,94	1,4
30	38,37	0,8	25,25	1,2	22,91	1,3	16,65	0,8
45	47,77	0,9	33,38	1,4	28,7	0,8	20,86	0,9
60	55,93	1,3	39,04	1,3	33,4	0,9	24,31	1,3
75	66	1,5	44,35	1,2	37,46	1,3	27,38	1,5
90	72,16	1,5	48,98	1,1	41,17	1,7	30,08	1,4
105	76,14	1,4	53,21	1,3	44,55	1,2	32,56	1,7
120	79	0,8	56,67	0,8	47,51	1,4	34,77	1,2
150	82,4	0,9	62,41	0,9	52,7	1,3	38,54	1,6
180	83,86	1,3	66,68	1,3	56,91	1,2	41,99	1,4
210	84,49	1,5	69,84	1,2	60,27	0,8	45,06	0,9
240	84,96	0,9	71,98	0,8	63,01	1,2	47,63	1,3
270	85,31	1,3	73,48	1,2	65,2	1,2	49,88	1,2
300	85,72	1,5	74,51	1,6	66,86	1,3	51,87	1,1
330	88,86	1,4	75,26	1,4	68,08	1,2	53,61	1
360	89,08	0,8	75,81	1,4	69,06	1,1	55,18	1,1
390	89,1	1,1	76,31	0,9	69,78	1,3	56,48	0,8
420	89,1	1,1	76,71	1,3	70,39	1,1	57,62	1,1
450	89,1	1,1	77,12	1,3	70,81	0,8	58,6	0,7
480	89,1	1,1	77,58	1,2	71,28	1,1	59,17	1

Tabela 9 - Perfil de Liberação do Carbopol 971

Tempo	CARBOPOL 974							
	10%		20%		30%		40%	
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	10,89	1,1	10,02	1,3	7,43	1,4	2,97	0,9
10	17,2	1,4	15,76	1,1	11,69	1,3	7,89	0,8
15	22,47	0,8	20,35	1,5	15,04	1,2	10,63	0,9
20	26,67	0,9	24,4	1,4	17,91	0,8	12,84	1,3
25	30,91	1,1	27,74	0,8	20,46	1,2	14,93	1,2
30	34,81	1,5	30,85	0,9	22,9	1,2	16,78	0,9
45	45,95	1,4	37,81	1,3	29,07	1,3	18,79	1,3
60	57,47	0,8	44,67	1,5	34,2	1,2	23,77	0,8
75	76,47	0,9	50,38	1,4	39,11	1,1	28,11	0,9
90	82,12	0,8	56,01	1,7	43,3	1,3	32	1,3
105	87,3	0,9	61,33	1,2	47,22	1,1	35,63	1,5
120	87,9	1,3	65,93	1,1	51,02	0,8	39,13	1,4
150	88	1,5	72,35	1,3	58,03	1,1	42,17	0,8
180	88	1,5	75,67	0,8	63,36	1,4	47,41	0,9
210	88	1,5	77,58	0,9	66,97	1,3	53,01	1,3
240	88	1,5	79,98	1,3	69,58	1,2	57,93	2,1
270	88	1,5	84,52	1,2	71,33	0,8	60	0,9
300	88	1,5	85	1,3	73,43	1,2	63,95	1,3
330	88	1,5	85	1,3	78,33	1,2	66,35	1,2
360	88	1,5	85	1,3	81,7	1,3	68,67	1,4
390	88	1,5	85	1,3	82	1,2	71,42	1,3
420	88	1,5	85	1,3	82	1,2	75,05	1,2
450	88	1,5	85	1,3	82	1,2	78,74	1,1
480	88	1,5	85	1,3	82	1,2	80	0,8

Tabela 10 - Perfil de Liberação do Carbopol 974