

Viviane Nart

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS
MULTIPARTICULADOS NA FORMA DE MINI
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA VISANDO A
ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA DOS FÁRMACOS
CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de em Mestre em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Hellen Karine Stulzer.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Bianca Ramos Pezzini.

Florianópolis
2015

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Nart, Viviane
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS
MULTIPARTICULADOS NA FORMA DE MINI COMPRIMIDOS DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA VISANDO A ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA
DOS FÁRMACOS CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA /
Viviane Nart ; orientadora, Hellen Karine Stulzer ;
coorientadora, Bianca Ramos Pezzini. - Florianópolis, SC,
2015.
127 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Farmácia.

Inclui referências

1. Farmácia. 2. liberação prolongada . 3.
mínicomprimidos. 4. fármacos solúveis. 5. dose fixa
combinada. I. Stulzer, Hellen Karine . II. Ramos Pezzini,
Bianca . III. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmácia. IV. Título.

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS
MULTIPARTICULADOS NA FORMA DE MINI
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA VISANDO A
ADMINISTRAÇÃO SIMULTÂNEA DOS FÁRMACOS
CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Farmácia”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Farmácia.

Local, Florianópolis, 20 de março de 2015.

Prof.^a Tânia Beatriz Creczynski Pasa, Dr.^a
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Hellen Karine Stulzer, Dr.^a
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Bianca Ramos Pezzini, Dr.^a
Coorientadora
Universidade da Região de Joinville

Prof. Humberto Gomes Ferraz, Dr.
Universidade de São Paulo

Prof.^a Diva Sonaglio, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Gecioni Loch Neckel , Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedicado esse trabalho aos meus pais
e a todos que buscam crescimento
pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meu pais, Celeste e Neoci, que não hesitaram em proporcionar meios para meu desenvolvimento pessoal e profissional. E ao meu irmão Anderson que sempre tem um conselho objetivo. Agradeço ao meu amigo e companheiro de todas as horas, Thiago Borim que sempre está comigo, me apoiando.

Agradeço à professora Hellen Stulzer pela oportunidade de realizar o mestrado e à professora Bianca Pezzini por aceitar participar desse trabalho. Agradeço imensamente a vocês por todo o ensinamento, dedicação, profissionalismo, confiança, apoio, incentivo e paciência demonstrado em todas as fases que levaram a concretização desse trabalho. Aos Professores Marcos Segatto e Simone Cardoso que estavam sempre presentes nos auxiliando nas dúvidas e colaborando na compra de materiais para o laboratório e para o projeto.

À empresa Colorcon® e aos seus colaboradores Edgar, Francisco e Flavia que foram essenciais para que este projeto fosse realizado e todos que contribuíram e me receberam muito bem na empresa. Ao programa de Pós Graduação em Farmácia (PGFAR), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Universidade Regional de Joinville (Univille) e à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pela estrutura e suporte financeiro os quais viabilizaram a realização deste trabalho.

Aos alunos voluntários, Brenda, Bruno, Thais, Marihá, Matheus, Hionara, Juliana e Eduardo que me ajudaram nos momentos mais trabalhosos. À Maria, Daiane, Manoela, Jadel e Prof. Carlos pela parceria do artigo e aprendizado nas discussões dos resultados. Aos meus colegas e amigos do Laboratório de Controle de Qualidade: Alanny, Aline, Amarilis, Ana Carolina, Andrea Granada, Andrea Araya, Andrea Koroish, Camila, Cassiana, Cinira, Daiane, Fabiana, Gabriela, Gislaine, Jéssica, Juliana, Karolyne, Larissa, Manoela, Maria, Paola, Paulo, Rafael, Sana, Tatiane e Thiago que sempre estavam dispostos a ensinar e ajudar, proporcionando conhecimento científico e popular, sempre com uma dose de risada. À Mariana e ao André, por ensinar a usar os equipamentos, e pelos momentos de risadas.

Aos companheiros da JCI Florianópolis pelas experiências vividas. As amigas Mercia, Carol, Gabi e AnaCarol pela amizade e pelos momentos filosóficos. E um agradecimento à Karol, amiga desde a graduação, que mostra que as verdadeiras amizades duram para sempre, não importa quanto tempo deixamos de conversar ou manter contato.

Nós somos aquilo que fazemos repetidamente.
Excelência, então, não é um modo de agir,
mas um hábito.
(Aristóteles)

Chegar e ver a paisagem exuberante faz esquecer
ou tornar mais leve, os percalços da subida.
(Viviane Nart)

RESUMO

A alta solubilidade dos fármacos aliada a alta dosagem desses na formulação, bem como propriedades insuficientes de fluxo e compactação, podem representar aspectos desafiadores no desenvolvimento de minicomprimidos de liberação prolongada. O captopril é um fármaco anti-hipertensivo, inibidor da enzima conversora de angiotensina, solúvel em água, enquanto que o cloridrato de metformina é um fármaco antidiabético, derivado das biguanidinas, e facilmente solúvel em água. Neste trabalho, diferentes processos de granulação, por via úmida clássica e fusão, foram testados para a melhoria das características físicas dos fármacos, empregando polivinilpirrolidona K30, Methocel® E5, Ethocel™ 20P ou cera de carnaúba como aglutinantes. O sistema de matriz foi utilizado para prolongar a liberação do captopril, inicialmente, produziu-se 8 formulações de comprimidos com os polímeros Ethocel™ 45P e Methocel® K15M. Em seguida, levando-se em conta os dados obtidos, foram produzidas 6 formulações de minicomprimidos, variando o peso molecular (45P ou 100P) e o tamanho de partículas (100P ou 100FP) do Ethocel™. O sistema de reservatório foi utilizado para prolongar a liberação do cloridrato de metformina, sendo inicialmente produzidas 2 formulações de minicomprimidos (núcleos), e a partir do núcleo selecionado, 4 formulações de revestimento foram testadas, variando-se as concentrações de Kollidon® SR 30D na dispersão de revestimento e o ganho de peso utilizado. Os fármacos e os excipientes apresentaram compatibilidade, dados obtidos através da técnica de calorimetria exploratória diferencial. Os estudos prévios de índice de compressibilidade, razão de Hausner e tabletabilidade indicaram as formulações com melhores propriedades de fluxo e compactação. Para avaliar os perfis de dissolução dos minicomprimidos, foi empregado o aparato 3, que permitiu otimizar e selecionar as formulações. Dessa forma, obteve-se 3 formulações de comprimidos e 3 de minicomprimidos de liberação prolongada de captopril e 2 formulações de minicomprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina. Os estudos realizados demonstraram que é possível prolongar a liberação do captopril e do cloridrato de metformina em minicomprimidos utilizando o sistema matricial e de reservatório, respectivamente. Também foi possível produzir uma formulação de dose fixa combinada de captopril e cloridrato de metformina, na forma de minicomprimidos encapsulados, que pode ser vantajosa para o tratamento e prevenção da nefropatia diabética.

Palavras-chave: liberação prolongada; minicomprimidos; fármacos solúveis; dose fixa combinada

ABSTRACT

Development and evaluation of multiparticulate systems such prolonged release mini-tablets aiming the simultaneous administration of the drugs, captopril and metformin hydrochloride

The high solubility of drug, associated with its high dosage in formulations, inappropriate flow and compression properties, might represent a challenging in the development of prolonged release mini tablets. Captopril, a water-soluble antihypertensive drug, is an angiotensin-converting enzyme, drug whereas metformin hydrochloride is an antidiabetic drug derivative of biguanides and freely soluble in water. In this study, different processes were used: wet and melt granulation, both were applied to improve the drugs physical characteristics polyvinylpyrrolidone K30, Methocel® E5, Ethocel™ 20P or carnauba wax were used as a binders. The matrix system was selected as system to prolonged the captopril release. Initially 8 tablets were prepared with Ethocel 45P™ and Methocel K15M polymers, then in accordance with the previous data, were prepared 6 mini tablets formulations varying the molecular weight (viscosity) of Ethocel™ (45P and 100P) and particle size (100P and 100FP). On the other hand, the reservoir system was applied to prolong the metformin hydrochloride release. Firstly, mini tablets (core) were produced, where 1 core was selected to be coated with 4 formulations varying concentrations of Kollidon® SR 30D in the coating dispersion and weight gain used. The differential scanning calorimetry technique, applied to verify the compatibility among drug and excipients, showed that all of them were compatible. Previous studies of angle of repose, compressibility index, Hausner ratio and tabletability indicated the optimal formulations regarding flow and compaction properties. To evaluate the release profile of MC was used the apparatus 3, technique which allowed to optimize the formulations based on these properties. Thus, three tablets and three mini tablets of captopril prolonged release and two prolonged release formulations of metformin hydrochloride were obtained. The obtained data indicated that is possible to prolong the release of captopril and metformin hydrochloride into a mini tablets formulations using matrix and reservoir systems, respectively. In addition, a fixed-dose formulation containing captopril and metformin hydrochloride into an encapsulated mini-tablet system was developed which could have advantageous for preventing and treating diabetic nephropathy.

Keywords: prolonged release; mini tablets; soluble drugs; fixed dose combination

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Demonstração do perfil de dissolução de formulações de liberação convencional e prolongada	31
Figura 2. Diferentes associações de MC em cápsulas gelatinosas duras	35
Figura 3. Eventos envolvidos na dissolução e absorção de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida.	37
Figura 4. Foto ilustrativa do aparato 3 de dissolução (USP) (Erweka, RRT10)	38
Figura 5. Estrutura molecular do captopril	42
Figura 6. Estrutura molecular da metformina base	44
Figura 7. Curvas de CED do captopril e das misturas físicas 1:1 de captopril com os excipientes EC 20P (E20P), EC 45P (E45P), HPMC K15M (HPMC) e cera de carnaúba (Cera)	59
Figura 8. Espectros da região do infravermelho do captopril (CAP) e das misturas físicas 1:1 de captopril com EC 20P (E20P), com EC 45P (E45P) e com HPMC K15M (HPMC)	61
Figura 9. Espectro de IV do captopril (CAP), da cera de carnaúba (Cera) e da mistura física 1:1 (Cap+cera).....	62
Figura 10. Fluxograma do desenvolvimento das formulações de comprimidos de liberação prolongada de captopril	66
Tabela 6. Resultados da caracterização física e química dos comprimidos.	68
Figura 11. Perfil de dissolução (média \pm DP) das formulações de captopril. ...	70
Figura 12. Resultado da eficiência de dissolução das formulações, F6, F7 e F8.	71
Tabela 7. Coeficientes de correlação (r) obtidos para os modelos cinéticos aplicados aos perfis de dissolução das formulações desenvolvidas.	72
Tabela 8. Formulações dos granulados de cloridrato de metformina e métodos de obtenção.	77
Tabela 9. Composição das formulações de MC matriciais de captopril.	78
Tabela 10. Composição das formulações dos núcleos de MC de cloridrato de metformina.....	79
Figura 13. Curvas de CED do cloridrato de metformina (Metf), e das misturas físicas 1:1 de cloridrato de metformina com Ethocel 20P (Metf:Et 20P), cera de carnaúba (Metf:Cera), Aerosil® (Metf:Aero), com Methocel E5 (Metf:HPMC E5), com Opadry II (Metf:Opa II) e com Kollidon SR 30D (Metf:KolSR).....	83
Figura 14. Curva de tabletabilidade do captopril (Cap) e do granulado de captopril (GC3).....	88
Figura 15. Curva de tabletabilidade das formulações de MC de captopril.....	89
Figura 16. Curva de tabletabilidade dos excipientes da celulose microcristalina PH101 (cel 101), EC, tipos: 45 P, 100 P e 100 FP.	90
Figura 17. Curva de tabletabilidade do cloridrato de metformina (met), e dos granulados de cloridrato de metformina (GM1 e GM2).	91
Figura 18. Curva de tabletabilidade das formulações de MC de cloridrato de metformina (F15 e F16).....	92

Figura 19. Perfil de dissolução (média \pm DP) das formulações de MC de captopril.....	94
Figura 20. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC de cloridrato de metformina.	96
Figura 21. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC revestidos de cloridrato de metformina.	97
Figura 22. Representação esquemática do processo de produção dos MC encapsulados.....	104
Figura 23. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC encapsulados contendo captopril (Cap) e cloridrato de metformina (Metf).	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Formulações dos granulados de captopril e métodos de obtenção. ...	53
Tabela 2. Composição das formulações de comprimidos de liberação prolongada de captopril.	55
Tabela 3. Equações dos modelos matemáticos aplicados para caracterizar os perfis de dissolução das formulações.	58
Tabela 4. Tabela dos valores de referência do ângulo de repouso, IC e RH.	63
Tabela 11. Composição da dispersão empregada para revestir os MC de cloridrato de metformina (F16) e ganhos de peso em revestimento obtidos para cada formulação.	79
Tabela 12. Ângulos de repouso, IC e RH das formulações de MC matriciais de captopril.	85
Tabela 13. Ângulos de repouso, IC e RH do cloridrato de metformina, dos granulados e das formulações de MC correspondentes.	86
Tabela 14. Resultados de caracterização física e química dos MC.	93
Tabela 15. Valores de f2 e de ED obtidos para as formulações de MC de captopril.	95
Tabela 16. Valores de f2 e de ED das formulações dos MC revestidos de cloridrato de metformina.	97
Tabela 17. Coeficiente de correlação (r) obtido a partir dos cálculos cinéticos das formulações de captopril.	98
Tabela 18. Coeficiente de correlação (r) obtido a partir dos cálculos cinéticos das formulações de MC revestidos de cloridrato de metformina.	99
Tabela 19. Composição da formulação de MC de captopril e cloridrato de metformina.	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CED- Calorimetria Exploratória Diferencial
CLAE- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
 D_0 - Densidade Aparente
 D_f - Densidade compactada
DM - Diabetes Mellitus
DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
DP - Desvio Padrão
DPR - Desvio Padrão Relativo
EC - Etilcelulose
ED - Eficiência de Dissolução
 f_2 - Fator de Semelhança
FFSO - Formas Farmacêuticas Sólidas Orais
HAS - Hipertensão arterial sistêmica
HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose
IC- Índice de compressibilidade
IV- Infravermelho por Transformada de Fourier
MC - Minicomprimido
PVP- Polivinilpirrolidona
RH - Razão de Hausner
SCB - Sistema de Classificação Biofarmacêutica
TGI - Trato Gastrointestinal
UFSC- Universidade Federal de Santa Catarina
Univille- Universidade da Região de Joinville

SUMÁRIO	
1 INTRODUÇÃO.....	25
1.1 OBJETIVOS.....	27
1.1.1 Objetivo Geral.....	27
1.1.2 Objetivos Específicos.....	27
2 CAPÍTULO I - REVISÃO DA LITERATURA.....	30
2.1 FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS ORAIS.....	30
2.1.1 FFSO de liberação convencional.....	31
2.1.2 FFSO de liberação prolongada.....	32
2.1.3 Sistemas multiparticulados	32
2.2 MINICOMPRIADOS	33
2.3 DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.....	35
2.3.1 Cilindros recíprocos.....	37
2.4 DOENÇAS CRÔNICAS	39
2.4.1 Hipertensão.....	39
2.4.2 Diabetes.....	40
2.5 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS.....	41
2.5.1 Captopril.....	41
2.5.2 Metformina.....	43
2.6 ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS.....	45
2.6.1 Associação do captopril e do cloridrato de metformina.....	46
3 CAPÍTULO II - DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FFSO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO O FÁRMACO BCS III, CAPTOPRIL.....	49
3.1 INTRODUÇÃO.....	49
3.2 METODOLOGIA.....	51
3.2.1 Materiais.....	51
3.2.2 Métodos.....	52
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58
3.3.1 Análise de compatibilidade.....	58
3.3.2 Granulação do captopril.....	62
3.3.3 Desenvolvimento de comprimidos.....	65
3.4 CONCLUSÕES.....	73
4 CAPÍTULO III - DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE MINICOMPRIADOS PARA FÁRMACOS SOLÚVEIS: CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA.....	75
4.1 INTRODUÇÃO.....	75
4.2 METODOLOGIA.....	76

4.2.1 Materiais.....	76
4.2.2 Métodos.....	77
4.3.4 Desenvolvimento das formulações.....	92
4.3.5 Caracterização dos MC.....	93
4.3.5.1 Modelos matemáticos de liberação do fármaco.....	98
4.4 CONCLUSÕES.....	99
5 CAPÍTULO IV - CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA ASSOCIADOS EM UMA FORMA FARMACÊUTICA VISANDO O TRATAMENTO SIMULTÂNEO DE DIABETES E HIPERTENSÃO.....	101
5.1 INTRODUÇÃO.....	101
5.2 METODOLOGIA.....	103
5.2.1 Materiais.....	103
5.2.2 Métodos.....	103
5.3 RESULTADOS.....	105
5.3.1 Desenvolvimento dos MC encapsulados.....	105
5.3.2 Perfil de dissolução.....	105
5.4 CONCLUSÃO.....	106
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	107
REFERÊNCIAS.....	109

1 INTRODUÇÃO

A aplicação de tecnologias envolvendo a liberação prolongada no desenvolvimento de produtos farmacêuticos tem sido de grande interesse, tanto na formulação de medicamentos contendo novos fármacos, quanto no desenvolvimento de produtos cujas moléculas já possuem um papel relevante e bem estabelecido na terapêutica (BASSYOUNI *et al.*, 2013; QIU *et al.*, 2009).

Os sistemas de liberação prolongada são utilizados para estender a duração do efeito de fármacos, e apresentam vantagens no que se refere à segurança terapêutica e conveniência, uma vez que diminuem tanto o risco de efeitos adversos, como o número de doses diárias, em relação às formas farmacêuticas de liberação imediata (PANI; NATH, 2014; VARMA *et al.*, 2004). Podem ser obtidos na forma monolítica, como os comprimidos, ou na forma multiparticulada, como os grânulos, *pellets* ou minicomprimidos (MC) (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Os MC são definidos como pequenos comprimidos, de 1,5 a 4 mm de diâmetro, apresentam forma e tamanho definidos e podem ser desenvolvidos para liberação imediata ou modificada. Esses sistemas apresentam vantagens em relação a outras formas farmacêuticas multiparticuladas (grânulos e *pellets*) como a facilidade de produção utilizando máquinas de comprimir e a baixa variabilidade entre os lotes devido ao tamanho e força de compressão definidos (ZERBINI; FERRAZ, 2011; ISHIDA *et al.*, 2008; LINGAM *et al.*, 2008).

Ao longo deste trabalho foram desenvolvidas formulações de liberação prolongada, na forma de MC, empregando os fármacos solúveis captopril e cloridrato de metformina. Esses apresentam dosagens terapêuticas bem distintas e no intuito de se ajustarem às diferentes necessidades quanto à incorporação do ativo, foram selecionadas duas tecnologias distintas para promover a liberação prolongada a partir dos MC. O sistema de matricial foi empregado para os sistemas contendo captopril, uma vez que este possui uma menor dosagem e o sistema de reservatório para o cloridrato de metformina cuja dosagem é mais elevada.

O sistema de matriz é comumente utilizado para produzir formas farmacêuticas de liberação prolongada devido a vantagens como a viabilidade econômica, a facilidade de produção e a simplicidade de transposição para a escala industrial (MEHTA *et al.*, 2012, WILSON; CROWLEY, 2011). Por outro lado, o sistema de reservatório embora requeira um maior número de etapas de produção, aumentando o custo,

possui como vantagem a possibilidade de incorporação de maior quantidades de ativo no núcleo (TURTON, 2008; MUELLER; KLEINEBUDDE, 2007).

A diversidade de excipientes disponíveis para o uso em sistemas de liberação prolongada é bastante elevado, a ausência de uma teoria única que seja capaz de prever o comportamento final da formulação faz com que a realização de testes preliminares seja uma etapa fundamental. Portando, inicialmente os fármacos foram avaliados quanto a compatibilidade com os excipientes, posteriormente foram estimadas as propriedades de fluxo e compactação dos granulados e das formulações e por fim realizou-se a produção dos comprimidos e MC.

Os comprimidos de liberação prolongada de captopril foram produzidos empregando diferentes processos e materiais, sendo as mesmas caracterizadas em relação às propriedades físico-química e perfil de dissolução. Os dados obtidos nesse sistema serviram de suporte para o desenvolvimento dos MC de captopril.

O desenvolvimento dos MC de cloridrato de metformina foram realizados em duas etapas, primeiro desenvolveu-se o núcleo e em seguida o sistema de revestimento. Por fim, foi selecionada uma formulação de MC de liberação prolongada de captopril e uma de cloridrato de metformina visando uma formulação de dose fixa combinada.

A associação de fármacos em uma mesma forma farmacêutica, aliada à liberação prolongada é vantajosa, pois diminui a quantidade de medicamentos que precisam ser tomados diariamente, possibilitando maior comodidade e adesão ao tratamento. Em se tratando da combinação entre captopril e cloridrato de metformina, ressalta-se o fato dessa associação ser benéfica no tratamento da nefropatia diabética, uma manifestação renal que exige além dos cuidados com o diabetes um controle rígido da pressão arterial. Considerando o exposto, os estudos realizados foram organizados da seguinte forma: no capítulo I é apresentada uma revisão de literatura sobre as formas farmacêuticas sólidas, a dissolução, o captopril e o cloridrato de metformina e as doenças para as quais são indicados; no capítulo II é descrita a obtenção de comprimidos matriciais de liberação prolongada de captopril, que serviram como base para o desenvolvimento dos MC contendo o fármaco; o capítulo III relata o desenvolvimento de formulações de MC de liberação prolongada para os dois fármacos em estudo; por fim, no capítulo IV, foi proposta uma formulação de liberação prolongada de captopril e de cloridrato de metformina em dose fixa combinada, na forma de MC encapsulados.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver sistemas multiparticulados na forma de MC, visando a liberação prolongada e simultânea dos fármacos solúveis em água, captopril e cloridrato de metformina.

1.1.2 Objetivos Específicos

Avaliar a compatibilidade do captopril e do cloridrato de metformina com excipientes farmacêuticos, através da técnica de calorimetria exploratória diferencial (CED) e complementarmente, por meio da técnica de espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (IV) para o captopril;

Avaliar as propriedades de fluxo e compactação dos fármacos e formulações propostas, utilizando as técnicas de ângulo de repouso, índice de compressibilidade (IC), razão de Hausner (RH) e tabletabilidade (*tabletability*);

Obter comprimidos matriciais de liberação prolongada de captopril, testando diferentes métodos de produção e excipientes com características distintas como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose (EC) e cera de carnaúba, com finalidade de selecionar os materiais e o processo de obtenção para o desenvolvimento de MC matriciais contendo o fármaco;

Desenvolver MC matriciais de captopril, a partir dos excipientes e dos processo pré selecionados;

Desenvolver MC de cloridrato de metformina (núcleos) testando diferentes excipientes e processos para a granulação prévia;

Desenvolver MC revestidos de cloridrato de metformina, a partir do núcleo pré selecionado, empregando Kollidon® SR30D associado ao Opadry II como materiais de revestimentos;

Caracterizar os comprimidos e MC quanto aos parâmetros de dureza, friabilidade, determinação de peso e doseamento;

Avaliar os perfis de dissolução *in vitro* das formulações utilizando o aparato 3, investigar os parâmetros de formulação interferentes e os mecanismos de liberação envolvidos;

Desenvolver um sistema de dose fixa combinada, associando MC de liberação prolongada de captopril e de cloridrato de metformina para a administração simultânea dos fármacos e avaliar o perfil de liberação dos MC encapsulados.

CAPÍTULO I
REVISÃO DA LITERATURA

2 CAPÍTULO I - REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FORMAS FARMACEUTICAS SÓLIDAS ORAIS

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são formulações sólidas, administradas por via oral, normalmente planejadas para promover a liberação e dissolução do fármaco nos fluidos gastrintestinais, para que esse seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada. Cada FFSO é composta de diferentes excipientes e componentes terapeuticamente ativos, uma vez que os fármacos raramente são administrados como substâncias puras. Dessa forma, os excipientes que compõe a formulação conferem características físicas específicas ao produto. Comercialmente estão disponíveis uma serie de excipientes com diferentes finalidades, tais como: diluentes, espessantes, solventes, agentes suspensores, materiais de revestimento, desintegrantes, promotores de permeação, agentes estabilizantes, flavorizantes, corantes e edulcorantes (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; AULTON, 2005).

O uso adequado desses excipientes é responsável por assegurar estabilidade ao fármaco na formulação e manter a eficácia terapêutica do medicamento durante todo o prazo de validade. Para isso, é importante que todos os componentes da formulação sejam compatíveis, incluindo fármacos, adjuvantes e materiais de embalagem (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009).

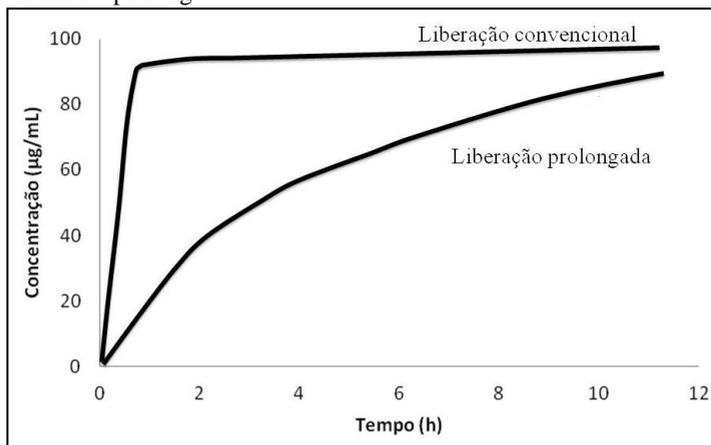
A administração por via oral das formulações, historicamente, se tornou preferencial devido à facilidade de adesão do paciente ao tratamento, por isso é frequentemente utilizada. Essa via apresenta vantagens como facilidade de administração, maior segurança, comodidade e economia (WEN; PARK, 2010; WANG; SIAHAAN; SOLTERO, 2005; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; AULTON, 2005). Entretanto possui algumas limitações, como a variabilidade do tempo de passagem pelo trato gastrointestinal (TGI), o efeito de primeira passagem no fígado, a absorção limitada na porção inferior do TGI, dentre outras (WISE, 2000).

Do ponto de vista farmacêutico, as FFSO são eficientemente produzidas, oferecem maior flexibilidade em relação à forma farmacêutica e ao desenho da formulação (MADERUELO *et al.*, 2011; WEN; PARK, 2010). As FFSO apresentam vantagens tecnológicas em relação à precisão na dosagem, facilidade de produção e maior estabilidade em relação às soluções (PRISTA *et al.*, 2003). Ainda, podem

ser acondicionadas e transportadas a um menor custo e com uma menor perda (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009).

As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, podendo ser de liberação convencional ou modificada. As formulações de liberação convencional são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração sendo empregados excipientes que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco (Figura 1). Em contrapartida, as FFSO de liberação modificada são concebidas para modular a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução, no caso de liberação prolongada os excipientes são destinados especificamente a modular a liberação do princípio ativo nos fluidos digestivos (NOKHODCHI *et al.*, 2012; F. BRAS, 2010; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007).

Figura 1. Demonstração do perfil de dissolução de formulações de liberação convencional e prolongada



Fonte: Adaptado VEIGA, 1988.

2.1.1 FFSO de liberação convencional

As FFSO de liberação convencional ou imediata destinam-se a liberar o fármaco rapidamente no organismo, caracterizado pela formação de um pico plasmático, fazendo com que ele seja rapidamente absorvido, sem o controle da velocidade de dissolução (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009). Dessa forma o sistema é desenvolvido para favorecer a liberação.

As formas farmacêuticas convencionais apresentam limitações, como a impossibilidade de manter constante a concentração do fármaco nos locais de ação, ocorrendo flutuações inevitáveis das concentrações do fármaco no plasma e, para fármacos com tempo de meia-vida biológica curta há necessidade de doses frequentes para manter as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio e dentro da faixa terapêutica (AULTON, 2005). Devido a essas limitações, surgiu a necessidade do desenvolvimento de preparações de liberação modificada.

2.1.2 FFSO de liberação prolongada

A liberação prolongada é um tipo de liberação modificada a qual possibilita pelo menos uma redução na frequência da dose de administração, quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. Essas, são desenvolvidos para modelar a absorção ou alterar o local de liberação (F. BRAS., 2010; QUI *et al.*, 2009).

O desenvolvimento de produtos farmacêuticos de liberação prolongada tem sido de grande interesse, tanto para formulações de novos fármacos como para o desenvolvimento de produtos contendo fármacos já utilizados na terapêutica (NATARAJAN *et al.*, 2014; LYONS *et al.*, 2007). Os benefícios dos efeitos terapêuticos de uma FFSO de liberação prolongada planejada corretamente são: melhora da eficácia, redução dos efeitos adversos, melhor desempenho, maior comodidade e aumento da adesão do paciente ao tratamento (QUI *et al.*, 2009).

A liberação do fármaco a partir de uma forma farmacêutica de liberação modificada é controlada por vários mecanismos como a difusão, erosão ou pressão osmótica, sendo dependente do sistema utilizado na formulação e dos polímeros selecionados para o seu desenvolvimento. A seleção do método mais adequado depende de fatores como: custo, perfil de liberação desejado e propriedades do fármaco (GRUND *et al.*, 2014; WILSON; CROWLEY, 2011).

O perfil de liberação prolongada pode ser obtido em formulações monolíticas ou multiparticuladas.

2.1.3 Sistemas multiparticulados

As formas farmacêuticas multiparticuladas contém o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, *pellets* ou MC. Essas subunidades, por sua vez, podem ser

veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão). Nos sistemas multiparticulados, a possibilidade de haver falha no sistema proposto é muito baixa, uma vez que a dose se encontra dividida em muitas subunidades e é bastante improvável que o defeito ocorra em todas as unidades (ROY, SHAHIWALA, 2009; PEZZINI, SILVA, FERRAZ 2007).

A biodisponibilidade de fármacos a partir de FFSO de liberação modificada é influenciado pelo tempo de trânsito da forma farmacêutica no TGI, que pode sofrer modificações de acordo com o tempo de esvaziamento gástrico. O trânsito de FFSO multiparticuladas do estômago para o intestino delgado, é mais previsível e menos dependente do tempo de esvaziamento gástrico, que varia em função da presença de alimentos no TGI. Isso ocorre uma vez que as subunidades possuem tamanho reduzido e assim conseguem passar pelo piloro, sem retenção no estômago, o que não acontece com as formas farmacêuticas monolíticas. Como consequência, há uma menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco (CHANDRIKAPURE *et al.*, 2011; SCHILLING; SHAH, 2010; RAHMAN *et al.*, 2009; AULTON, 2005; KRÄMER; BLUME, 1994). Adicionalmente, oferecem melhor flexibilidade para alcançar o perfil de liberação e os riscos de dose *dumping* significativamente diminuem, portanto aumentam a segurança e a eficácia terapêutica do fármaco (HU *et al.*, 2006; UHRICH *et al.*, 1999).

2.2 MINICOMPRIMIDOS

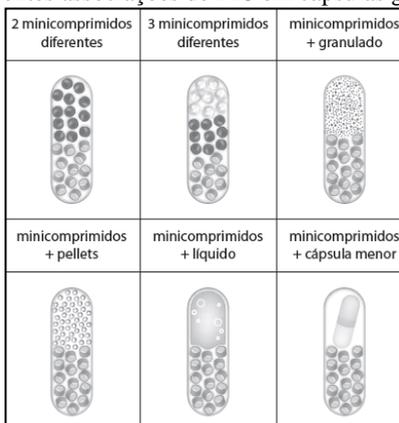
Os MC foram designados por volta de 1990, sendo considerados como sistema multiparticulado combinando as vantagens fisiológicas e econômicas nas formas farmacêuticas de unidade múltipla ou unidade simples (GABER; NAFEE; ABDALLAH, 2015; SUJJA-AREEVATH *et al.*, 1996).

Os MC são formas farmacêuticas de unidade múltipla e apresentam diâmetros, definidos inicialmente como, iguais ou menores que 2 a 3 mm (LENNARTZ, MIELCK, 1998; FOLLONIER, 1992; MUNDAY; FASSIHI, 1989; BECHGAARD; NIELSEN, 1978). Passando a ser aceitos diâmetros de 1 mm (TISSEN *et al.*, 2011) a 4 mm (ROBERTS *et al.*, 2012). Esses sistemas são considerados bons substitutos para grânulos e *pellets* porque podem ser fabricados de maneira relativamente fácil, promovendo a liberação modificada do fármaco. Ainda, salienta-se o número reduzido de etapas para sua produção, possibilidade de compressão direta, subunidades com elevada

homogeneidade de tamanho, superfície lisa, propriedades mecânicas robustas e baixa porosidade. Nesse sentido, a variabilidade entre um lote e outro é pequena (MUNDAY; FASSIHI, 1989) e esses sistemas podem ser reproduzidos requerendo menos material de revestimento comparado com os grânulos (TISSEN, 2011; STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011; PEZZINI, SILVA, FERRAZ 2007).

O desenvolvimento de MC é um foco importante para pesquisa de liberação modificada de FFSO, sendo capaz de manter uma concentração efetiva no plasma (ISHIDA et al, 2008). Cabe mencionar que esses sistemas podem ser aplicáveis para formas farmacêuticas pediátricas (STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011).

Também podem ser colocados dentro de cápsulas, diretamente ou juntamente com outros sistemas, como está apresentado na Figura 2. Dentro da cápsula é possível colocar MC com tipos de liberação ou fármacos diferentes, também é possível colocar os MC com outras formas farmacêuticas, como *pellets*, grânulos, líquido ou mini cápsulas (SATTEONE *et al.*, 1990, 1995). O sistema de MC em cápsulas pode ter liberação convencional, prolongada, retardada ou pulsátil, contendo dois ou mais fármacos na formulação. Além disso, pode haver MC com liberação imediata para promover um rápido início de resposta terapêutica, junto com outros MC de liberação modificada, geralmente por meio de um revestimento ou um excipiente específico, para proporcionar períodos de ação terapêutica prolongada (AULTON, 2005; CHEN, 2005; MORETON, 2002). Além da possibilidade de serem encapsulados estes também podem ser comprimidos ou administrados com um dispensador individual de dose, sendo o maior benefício oferecido na individualização de doses, requerida muitas vezes em patologias como Parkinson e hipotireoidismo (ZERBINI; FERRAZ, 2011; BREDEBERG *et al.*, 2003).

Figura 2. Diferentes associações de MC em cápsulas gelatinosas duras

Fonte: ZERBINI; FERRAZ, 2011.

Formulações de MC de liberação prolongada estão descritos na literatura como um sistema de liberação bifásico desenvolvido com ibuprofeno, avaliou-se a influência dos polímeros de EC e HPMC no perfil de dissolução (LOPES, 2006). MC de liberação sustentada contendo o mesmo fármaco foram desenvolvidos utilizando amido e seus derivados (BRABANDER *et al.*, 2000). Em 2008, Ishida desenvolveu um sistema de liberação imediata e sustentada a base de HPMC contendo pseudoefedrina. Já em 2011, Tissen desenvolveu MC de 1 a 2 mm de diâmetro avaliando três modelos de compressão. No mesmo ano, Stoltenberg reportou a obtenção de MC direcionados para uso pediátrico obtidos com manitol. Também foi investigado MC de liberação sustentada com diferentes derivados de celulose (SUNIL *et al.*, 2011). Mais recentemente, MC com liberação de 12 h para pregabalina foram obtidos com HPMC (TEHSEEN, 2013). Mohamed e colaboradores, 2014 desenvolveram MC de liberação prolongada para um fármaco solúvel, teofilina, utilizando matriz de HPMC e revestimento com EC e Opadry® II.

2.3 DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

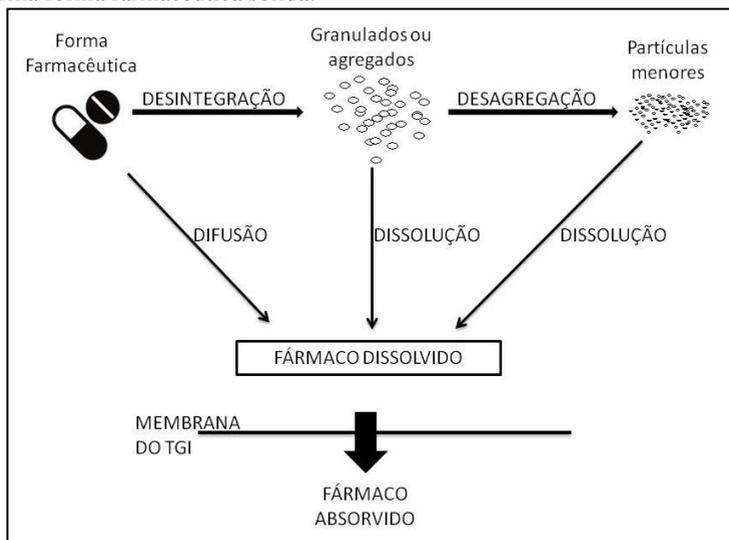
A liberação do fármaco de uma forma farmacêutica sólida pode envolver três etapas fundamentais: desintegração, desagregação e finalmente a dissolução (Figura 3). Essas etapas podem ocorrer em sequencia ou simultaneamente onde, os comprimidos irão desintegrar

em granulados ou agregados e posteriormente desagregar em partículas menores. A desintegração é o processo que ocorre a quebra e distribuição do fármaco. A dissolução é o processo pelo qual uma substância sólida entra em contato com o solvente para se tornar uma solução (DRESSMAN; KRAMER, 2009; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009). As etapas acima mencionadas juntamente com a permeabilidade do fármaco através das membranas do TGI são fundamentais para absorção. A utilização dos ensaios de dissolução *in vitro* para estabelecer a bioequivalência de fármacos, vem sendo estudada a muito tempo (MARQUES; LOEBENBERG; ALMUKAINZI, 2011).

O teste de dissolução é uma parte crítica da caracterização do produto desenvolvido, pois envolve o desenvolvimento do método para que o fármaco se dissolva sob condições controladas simulando as condições do TGI (AUGSBURGER; HOAG, 2008).

No caso de produtos de liberação convencional ou imediata as propriedades de dissolução são principalmente influenciadas pela desintegração das formas farmacêuticas sólidas, o sistema farmacêutico serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação (DRESSMAN; KRAMER, 2009). Já no caso dos produtos de liberação modificada, as formas farmacêuticas devem permanecer integras durante o tempo de dissolução (WILSON; CROWLEY, 2011).

Figura 3. Eventos envolvidos na dissolução e absorção de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida.



Fonte: WANG; SIAHAAN; SOLTERO, 2005

2.3.1 Cilindros recíprocos

Os cilindros recíprocos, aparato tipo 3 (USP) muitas vezes referido como o "Bio-Dis", foi desenvolvido por uma equipe de cientistas que trabalhavam sob a direção de Beckett, no Reino Unido, é considerado o primeiro aparato desenvolvido para formas farmacêuticas de liberação prolongada, devido a sua utilidade e conveniência em expor os produtos à ação mecânica, bem como uma variedade de condições físico-químicas que podem influenciar a liberação do produto no TGI. O desenvolvimento do aparato tipo 3 foi baseado na necessidade de estabelecer uma correlação *in vivo-in vitro* e o seu desenho foi baseado no teste de desintegração (DRESSMAN; KRAMER, 2009).

Foi introduzido na farmacopeia em 1990, posterior aos aparatos de cesta e pá, o uso do aparato 3 como ferramenta de controle de qualidade ainda é limitado, tendo em vista o número reduzido de monografias recomendando o seu uso. Entretanto, na literatura encontra-se artigos que utilizaram para avaliação no desenvolvimento de formas farmacêuticas como por exemplos: Franek e colaboradores (2014), Kostewicz e colaboradores (2014), Klancar e colaboradores (2013),

Asare-addo e colaboradores (2011), Pezzini e Ferraz (2009), Klein (2009), Klein e colaboradores (2008), Khamanga e Walker (2006) e Klein e Dressman (2006) que evidenciam o uso do aparato 3 para avaliação de formas farmacêuticas de liberação modificada simulação o TGI.

O equipamento é basicamente composto de: uma série de cubas de dissolução de vidro de fundo plano; uma série de cilindros recíprocos; conexões desenhadas de modo a se adaptarem às extremidades superior e inferior dos cilindros recíprocos; um motor que permita aos cilindros oscilarem verticalmente dentro dos copos de dissolução e os transfiram horizontalmente de uma série de copos para outra série (KOSTEWICZ *et al.*, 2014).

O funcionamento do equipamento ocorre de forma que, cada unidade de dosagem é colocada em um recipiente/cilindro separado, permitindo que a liberação seja estudada individualmente. Durante o ensaio as cubas se movem para cima e para baixo, sendo possível alterar a velocidade do movimento em cada meio. Assim, este aparato oferece a possibilidade de caracterizar o perfil de liberação completo em apenas um experimento (Figura 4) (KOSTEWICZ *et al.*, 2014).

Figura 4. Foto ilustrativa do aparato 3 de dissolução (USP) (Erweka, RRT10)



Fonte: site do fabricante, ERWEKA.

O aparato 3 oferece uma variedade de opções que podem ser programáveis como: tempo, velocidade de agitação e alterações do meio. Uma vez que essas características são extremamente importantes durante a avaliação de sistemas de liberação modificada, esse instrumento fornece a possibilidade de prever o comportamento *in vivo* dos medicamentos avaliados, fato que vem sendo demonstrado em vários estudos de correlações *in vitro-in vivo* (MAIO; CARRIER, 2011; SUNESEN *et al.*, 2005; DRESSMAN; REPPAS, 2000).

2.4 DOENÇAS CRÔNICAS

2.4.1 Hipertensão

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como qualquer elevação da pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima de 140/90 mmHg. Esta patologia afeta aproximadamente 1 bilhão de pessoas no mundo, constituindo a doença cardiovascular mais comum (SUSALIT *et al.*, 2011; GILMAN *et al.*, 2006). A HAS é uma condição geralmente assintomática, mas que produz alterações estruturais progressivas em órgãos vitais, sobretudo no coração, cérebro e rins. Essas alterações predispõem o paciente a complicações clínicas, destacando-se a relação linear entre os níveis de pressão sanguínea e o risco de doenças cardiovasculares (LEWINGTON *et al.*, 2002).

Por decorrência do comprometimento cardíaco, a HAS também se associa à insuficiência cardíaca, sendo um fator de risco para déficit de memória, Alzheimer e doença senil. A doença se caracteriza como uma das maiores causas de redução em expectativa e qualidade de vida dos indivíduos (SBC, 2010; FUCHS; WANNMACHER, 2010). Os gastos com o tratamento dessa patologia além de afetar o sistema público de saúde tem grande impacto sobre o orçamento familiar, demonstrando a importância da prevenção primária a fim de minimizar a ocorrência da HAS e suas consequências (KEARNEY *et al.*, 2005; MOREIRA *et al.*, 2008).

A elevação da pressão arterial é habitualmente causada por uma combinação de várias anormalidades, de modo que somente entre 10 a 15% dos casos, se é possível estabelecer uma causa específica. As evidências epidemiológicas indicam que a herança genética e o estresse psicológico, bem como fatores ambientais e dietéticos (consumo aumentado de sal e ingestão diminuída de potássio ou cálcio), podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão (KATZUNG, 2010).

Dessa maneira, a primeira escolha de tratamento deve ser não medicamentosa, como tratar a obesidade, reduzir a ingestão de sal, limitar a ingestão de bebidas alcoólicas e manter atividade física, pelo fato de que a adoção de um estilo de vida saudável é fundamental no tratamento dos hipertensos (FUCHS; WANNMACHER, 2010).

O tratamento medicamentoso associado ao não medicamentoso da HAS promove a redução da morbidade e da mortalidade em pacientes que apresentam elevado risco de doença cardiovascular. Pacientes com diabetes também apresentam alto risco de doença cardiovascular, especialmente aqueles com microalbuminúria, pacientes com insuficiência cardíaca, nefropatia ou com vasculopatias periféricas. Nesses casos, reduções da pressão arterial para níveis inferiores como 130/80 mmHg podem ser necessários. Para tal redução, faz-se o uso de tratamentos com diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e com bloqueadores dos canais de cálcio, embora a maioria dos estudos relatam a associação de anti-hipertensivos (SBC, 2010; HIGGINS; WILLIAMS, 2007).

A HAS é uma doença incurável porém controlável com tratamento não medicamentoso e medicamentoso, nos estabelecimentos de saúde estão disponíveis mais de duas dezenas de medicamentos para tratamento da hipertensão, cada qual com características particulares (HIGGINS; WILLIAMS, 2007).

2.4.2 Diabetes

A diabete mellitus tipo 2 (DM2) é uma enfermidade com impacto social e sanitário que vem se tornando um problema de saúde pública. A ocorrência da DM2 é resultado da interação genética e envolvimento de fatores de risco que são determinantes da doença como: maior taxa de urbanização, aumento da expectativa de vida, industrialização, dietas hipercalóricas, inatividade física e obesidade. A sua prevalência induz a complicações crônicas e alta mortalidade (TORO, 2008; GRILLO; GORINI, 2007).

A diabete mellitus (DM) pertence a um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante dos defeitos da ação e secreção da insulina, ou ambos. A principal complicação das doenças metabólicas é a nefropatia diabética. As desordens em nefropatias são manifestadas principalmente por microalbuminúria, hiperfiltração renal, e aumento da permeabilidade de macromoléculas e proteinúria (ALDHAIDER *et al.*, 2011; ADA, 2012).

Devido ao não controle da DM2 verificou-se que os diabéticos têm maior predisposição para desenvolver enfermidades cardiovasculares. Os principais fatores de risco são: HAS, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo e sobrepeso ou obesidade encontrados tão frequentemente nos pacientes diabéticos. Todos os pacientes necessitam de acompanhamento médico e a maioria necessita de medicação para prevenir as complicações (TORO, 2008).

2.5 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS

2.5.1 Captopril

O captopril foi o primeiro fármaco desenvolvido como agente anti-hipertensivo, indicado para tratar pacientes com HAS, insuficiência cardíaca, pós-infarto do miocárdio, pacientes com alto risco de cardiopatia isquêmica, nefropatia diabética e insuficiência renal progressiva (MANDAL *et al.*, 2011; HO *et al.*, 1997; RANG *et al.*, 2004; VALVO *et al.*, 1988; GILMAN *et al.*, 2006). Pertence à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, cujo efeito essencial é inibir a conversão da angiotensina I relativamente inativa para angiotensina II ativa. Sob este aspecto, os inibidores da enzima conversora de angiotensina são fármacos altamente seletivos. Há registros que não interagem diretamente com outros componentes do sistema renina-angiotensina, e os principais efeitos farmacológicos e clínicos derivam da supressão da síntese da angiotensina II (MANGONI, 2006).

A angiotensina II é um importante regulador da função cardiovascular e possui uma variedade de efeitos que contribuem para a elevação da pressão sanguínea. Este composto bioativo também provoca a contração das arteríolas e estimula a liberação de aldosterona pelo córtex adrenal, a qual estimula a reabsorção de sódio nos rins. Como resultado da redução da síntese da angiotensina II, o captopril apresenta dois mecanismos importantes de ação: vasodilatação e redução da retenção de sódio (CURTIS; PUGSLEY, 2004; GILMAN *et al.*, 2006). Além disso, quando administrado por um longo período, retarda o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética ou com complicações de outras etiologias (SBC, 2010; GILMAN *et al.*, 2006).

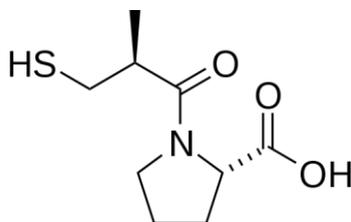
Formulações de liberação prolongada de captopril vêm sendo investigadas desde 1987. Até o momento algumas patentes foram depositadas e um medicamento é produzido e comercializado no Japão,

Captopril-R™ (DaiichiSankyo). Atualmente, não existem formas farmacêuticas de liberação prolongada de captopril sendo comercializadas no Brasil.

2.5.1.1 Características físico-químicas

O captopril (Figura 5), conhecido quimicamente como d-3-mercapto-propanol-1-prolina, é considerado um fármaco de primeira geração. A respeito da relação estrutura/atividade, a presença do grupo tiol é responsável em parte pela maior incidência de tosse em relação aos seus análogos de segunda geração (KOROLKOVAS, 2006).

Figura 5. Estrutura molecular do captopril



Apresenta-se como pó cristalino branco ou quase branco sendo solúvel em água, metanol e diclorometano e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Apresenta massa molar de 217,29 g/mol e valores de pKa de 3,7 e 9,8 (THE MERCK, 2001; F. BRAS., 2010).

O captopril apresenta elevada susceptibilidade à degradação oxidativa, à temperatura e à umidade elevada, as quais promovem a sua degradação com formação principal do dissulfeto de captopril, através de um complexo mecanismo envolvendo a função tiol. Entretanto, veiculado em uma FFSO, o captopril apresenta estabilidade considerável. Por isso, as medidas preventivas da degradação do fármaco compreendem principalmente a utilização de barreiras efetivas contra oxigênio e umidade, na embalagem primária. Esses procedimentos permitem um prazo de validade adequado em condições ambientais de elevado calor e umidade (MARCATTO et al, 2006).

2.5.1.2 Aspectos farmacocinéticos

Quando administrado por via oral, o captopril é absorvido rapidamente no TGI e tem biodisponibilidade de 70 a 75%. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em 1 hora e o fármaco é depurado de forma eficaz. As doses de captopril aplicadas na clínica médica variam de 6,25 – 150 mg, em 2 a 3 vezes ao dia. Doses diárias superiores a 150 mg não são recomendadas. O alimento diminui a biodisponibilidade oral do captopril em 25-30%, assim, o fármaco deve ser administrado uma hora antes das refeições (MANGONI, 2006; MANDAL *et al.*, 2011; HO *et al.*, 1997; RANG *et al.*, 2004; VALVO *et al.*, 1988; GILMAN *et al.*, 2006; KOROLKOVAS, 2006).

No período de 24 horas após administração, mais de 95% da dose absorvida é eliminada pela urina, 40 a 50% na forma de captopril e o restante como dímeros de dissulfeto de captopril-cisteína, que sofrem biotransformação hepática reduzida na insuficiência hepática, com meia-vida de menos de 3 horas, e aumentada na insuficiência renal (3,5 a 32 h), a meia-vida de eliminação é de 1,7 h a 2,2 h, sendo removível por diálise (KATZUNG, 2010), é excretado no leite materno e se liga fracamente (25% a 30%) às proteínas plasmáticas (KOROLKOVAS, 2006; KATZUNG, 2010).

2.5.2 Metformina

O cloridrato de metformina é um antidiabético oral que pertence à classe das biguanidinas, fármacos derivados das guanidinas. É a primeira escolha como fármaco antidiabético para tratamento de DM2 quando a mesma não é controlada por dieta adequada (BOUCHOUCHA, 2011; BAROT *et al.*, 2001; RIMAWI, 2009; BASAK *et al.*, 2008).

As biguanidinas são indicadas, principalmente, para o tratamento dos diabéticos obesos, sendo que essas não estimulam o aumento da síntese de insulina nem o de ácidos graxos, ao contrário das sulfoniluréias. O efeito do cloridrato de metformina é reduzir os valores de glicose, complementado por efeitos potencialmente benéficos nos perfis lipídicos e em vários parâmetros micro e macrovasculares. Tende a reduzir o hiperinsulinismo, o que serve para contrastar a resistência à insulina e suas sequelas clínicas, além de reduzir a hiperglicemia basal e diminuir a hemoglobina glicosilada. Também apresenta como vantagens a melhora no perfil lipídico, o aumento da fibrinólise e a melhora na função endotelial (SOTO, 2008).

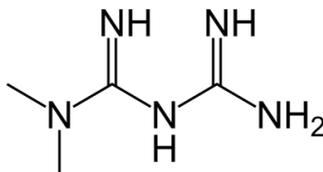
O fármaco é administrado por via oral, na forma de comprimidos. Existem formas de liberação imediata (mais comuns) e prolongada, nas dosagens de 500, 850 e 1000 mg. A dose máxima recomendada é de 2500 mg, podendo aumentar paulatinamente até o máximo de 3 g (KOROLKOVAS, 2006). As formas de liberação prolongada comercializadas no Brasil são: Glifage XR (Merck, Rio de Janeiro), Formet XR (Aspen pharma, São Paulo) e Metta SR (Torrent, Barueri).

Alguns estudos de medicamentos de liberação prolongada para esse fármaco são encontrados na literatura. Em 2006, Hu e colaboradores produziram *pellets* de liberação prolongada por granulação centrífuga e revestimento com HPMC e Eudragit. Sistemas matriciais de liberação sustentada em combinação com triacetil- β -ciclodextrina disperso em material polimérico de Eudragit e quitosana foi desenvolvido por Corti e colaboradores (2008). Ainda, a literatura relata comprimidos de liberação prolongada utilizando matriz hidrofóbica de cera de abelha e álcool cetílico (BASAK; KUMAR; RAMALINGAM, 2008); e sistemas matriciais, utilizando HPMC como polímero, promovendo a liberação por até 12h (SATYANARAYANA *et al.*, 2012).

1.5.2.1 Características físico-químicas

A metformina (Figura 6) é quimicamente denominada de *N,N*-dimetilbiguanida e em geral, é encontrada na forma de cloridrato, raramente como metformina base (KOROLKOVAS, 2006).

Figura 6. Estrutura molecular da metformina base



Apresenta-se na forma de pó cristalino, branco ou quase branco, sendo classificado como facilmente solúvel em água, pouco solúvel em etanol, praticamente insolúvel em acetona, cloreto de metileno, éter etílico e clorofórmio. Possui peso molecular de 165,62 g/mol, faixa de fusão de 222 °C a 226 °C e valor de pKa de 12,4 (F. BRAS.,2010; THE MERCK, 2001).

2.5.2.2 Aspectos farmacocinéticos

O cloridrato de metformina apresenta biodisponibilidade relativamente baixa 50-60% com tempo de meia vida biológico de 0,9 h a 2,6 h, requerendo administrações repetidas de altas doses para manter o efeito de concentrações plasmáticas (CORTI, 2008; BAROT *et al.*, 2001; BASAK *et al.*, 2008).

O mecanismo de ação do cloridrato de metformina tem sido, durante muitos anos, controverso. Foram propostos diferentes mecanismos de ação, incluindo a diminuição da síntese hepática de glicose, o aumento do depósito de glicose, a melhora na secreção da insulina e a diminuição de absorção intestinal de glicose. Entretanto, o mecanismo molecular do cloridrato de metformina não tem sido claramente identificado. Estudos *in vitro* e *in vivo* tem demonstrado que o lugar de ação desse fármaco parece ser o próprio receptor insulínico que regula o processo de sinalização pós receptor da insulina (KOROLKOVAS, 2006).

2.6 ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A associação de fármacos refere-se à forma farmacêutica que inclui dois ou mais fármacos em uma unidade de administração (FORMIGUIERI, 2008). O desenvolvimento e comercialização de medicamentos em associação estão se tornando cada vez mais populares na clínica, devido às condições das doenças crônicas e principalmente pelas recomendações baseadas em evidências, que exigem múltiplos medicamentos simultaneamente, gerando regimes complexos (PAN; CHERNEW; FENDRICK, 2008). A associação também é um grande alvo para medicamentos inovadores.

Essas associações apresentam vantagens, como por exemplo, melhorar a adesão do paciente ao reduzir o número de doses necessárias, reduzindo assim a complexidade do esquema de medicação (PAN; CHERNEW; FENDRICK, 2008). Combinações de dose fixa oferecem benefícios para uma grande quantidade de fármacos devido a natureza do aditivo e do efeito terapêutico e nível reduzido de efeitos colaterais associados com o uso de fármacos complementares (HIREMATH *et al.*, 2011). Alguns medicamentos apresentam maior eficácia quando administrados isoladamente, enquanto outros proporcionam melhor resposta terapêutica quando utilizados em associação (seja pela condição patológica do paciente, seja pela necessidade de complementação de ação ou efeito) (FORMIGUIERI, 2008).

Nesse cenário, o desenvolvimento de um sistema que possa liberar mais de um fármaco a uma taxa de liberação prolongada é muito importante para o tratamento de várias doenças crônicas como DM, doenças do coração, asma, câncer, entre outras. Na literatura é possível encontrar alguns estudos de formas farmacêuticas que possuem dois ou mais fármacos como, por exemplo, metformina e glipizida (DEFANG *et al.*, 2005), tramadol e acetaminofeno (YI *et al.*, 2011), zidovudina e lamivudina (GANGREIRO *et al.*, 2014), e no mercado, já está sendo comercializado o Coxcip 4 (comprimido de dose fixa combinada contendo rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) para o tratamento de tuberculose.

2.6.1 Associação do captopril e do cloridrato de metformina

A prevalência da HAS em pacientes que tem DM2 é três vezes maior que em pacientes que não a possuem (KHAN *et al.*, 2006). Esses pacientes normalmente necessitam de um tratamento combinado com dois ou mais fármacos para alcançar as metas de tratamento, especialmente no tocante à pressão arterial. Entretanto, não há um consenso de um fármaco de eleição para os hipertensos com DM2. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina demonstraram proteção cardiovascular e metabólica. Toro (2008) relata que o tratamento mediante o bloqueio do sistema renina-angiotensina é a opção mais apropriada, para pacientes com HAS e DM.

Os agentes anti-hipertensivos podem ser utilizados em pacientes diabéticos, sendo que na maioria das vezes, dois ou três deles precisam ser associados para que se atinjam os objetivos terapêuticos. O uso de associações de medicamentos já no início do tratamento pode ser útil para reduzir de forma mais eficiente os níveis de pressão arterial em menor período de tempo (SBC, 2010).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina promovem melhorias na sensibilidade da insulina e no controle de glicose de pacientes diabéticos e diversos estudos relatam a redução da incidência de novos casos de DM nos pacientes hipertensos tratados. O mecanismo a partir dos quais os inibidores da enzima conversora de angiotensina melhoram a sensibilidade da insulina se deve à maior atividade dos transportadores celulares de glicose, que induzem um efeito de glicose nos músculos esqueléticos, e também a ativação da hexocinase, uma das principais enzimas da via metabólica da glicose. Outros possíveis mecanismos são melhora do fluxo sanguíneo para o tecido muscular esquelético e adiposo, mediante a ativação dos receptores da

bradicinina, e a redução da hipopotassemia, um efeito direto da insulina nos valores de potássio, preservando assim a resposta secretora de células beta à glicose, que é pressionado durante a hipocalêmia (TORO, 2008).

Pacientes com DM2 são frequentemente tratados com uma combinação de agentes antidiabéticos, utilizando fármacos com mecanismos de ações diferentes e complementares. Essa associação deve-se a algumas razões, especialmente pelo fato de a doença ser progressiva, com falha no controle glicêmico ao longo do tempo (SHARMAB; SRINIVASAN, 2009). Assim, avanços na terapêutica podem melhorar a adesão ao tratamento, bem como redução dos efeitos adversos, diminuindo os gastos com saúde pública e propiciando melhor qualidade de vida aos pacientes (MESSERLI *et al.*, 2007).

O aumento da adiposidade corporal como um fator associado à prevalência de HAS indica que indivíduos com sobrepeso e obesidade estão mais propensos às complicações cardiovasculares. Um estudo que avaliou a população do oeste de Santa Catarina, envolvendo 955 voluntários demonstra a associação dessas doenças, fornecendo parâmetros que sustentam a necessidade de planejamento de estratégias de prevenção e tratamento dessas patologias (SÁ *et al.*, 2014).

Dessa forma, observa-se que a associação dos fármacos é um tema relevante para pesquisa, uma vez que o captopril é indicado para a nefropatia diabética, uma complicação do paciente diabético, além de tratar a hipertensão que acomete três vezes mais os pacientes portadores de diabetes em relação aos não diabéticos. O desenvolvimento de formulações de liberação prolongada também é de grande interesse para a indústria farmacêutica devido ao valor agregado ao produto, assim como para a melhora da adesão do paciente ao tratamento devido a diminuição de doses diárias, entre outras vantagens, já mencionadas anteriormente.

CAPÍTULO II

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO O FÁRMACO SCB III, CAPTOPRIL

3 CAPÍTULO II - DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FFSO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO O FÁRMACO BCS III, CAPTOPRIL

3.1 INTRODUÇÃO

As FFSO de liberação prolongada são aplicadas para manter constante a concentração sanguínea de um determinado fármaco, dentro da faixa terapêutica, por um período prolongado. Esses sistemas de liberação, oriundos dos constantes avanços tecnológicos da indústria farmacêutica, oferecem vantagens em comparação com as formas de dosagem convencionais, incluindo aumento da eficiência, redução da toxicidade, diminuição dos efeitos colaterais e aumento da adesão do paciente ao tratamento (BASSYOUNI *et al.*, 2013; CHANDRIKAPURE; WADHER; UMEKAR, 2011; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; QIU; ZHANG, 2000).

Dentre as tecnologias utilizadas no desenvolvimento de FFSO de liberação prolongada estão os sistemas matriciais, os sistemas osmóticos e os de reservatório, que promovem a liberação do fármaco por mecanismos que podem envolver a sua difusão, o intumescimento de polímeros presentes na formulação, a erosão da forma farmacêutica, e o aumento da pressão osmótica do sistema, associados ou não. Os polímeros, com características químicas e físico-químicas distintas e variadas, são os excipientes mais utilizados para modular esse tipo de liberação, mas outros materiais, como ceras insolúveis, podem ser também empregados (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; SHEN; JASTI; LI, 2003). Os comprimidos são o tipo de forma farmacêutica mais usado em sistemas de liberação prolongada, sendo normalmente fabricados por processos convencionais envolvendo etapas como granulação, compressão e revestimento (QIU; ZHANG, 2000).

Na produção das formulações pelo sistema de matriz, elevadas concentrações de polímeros garantem a lenta liberação do fármaco (JAIN *et al.*, 2014). Nesse sistema, polímeros hidrofílicos ou insolúveis (hidrofóbicos ou inertes) são largamente utilizados para promover a liberação prolongada do fármaco, devido à versatilidade, efetividade e baixo custo (VIRIDÉNA; WITTGREN; LARSSONA, 2009; QIU; ZHANG, 2000).

Dentre os materiais utilizados em formulações de liberação prolongada, a EC é um polímero derivado de celulose, insolúvel em água, parcialmente etoxilado, que tem sido amplamente empregado na produção de diferentes FFSO (CIFUENTES *et al.*, 2013; KATIKANENI *et*

al, 1995). Já a HPMC é um polímero hidrofílico, derivado de celulose, não iônico, que possui capacidade de intumescer após contato com os meios aquosos, resultando no relaxamento da cadeia polimérica com expansão do volume (intumescimento) e difusão do fármaco incorporado em direção ao meio que contém o sistema (JAIN *et al.*, 2014; QIU; ZHANG, 2000). A cera de carnaúba é um excipiente lipídico, insolúvel em água, derivado de ésteres de ácido graxo de cadeia longa, apresenta baixo ponto de fusão e versatilidade de uso, podendo ser processada a frio ou a quente (ROSIAUX *et al.*, 2014).

Os sistemas matriciais podem ser aplicados para prolongar a liberação de fármacos com diversas solubilidades (VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010). No entanto, o uso de polímeros hidrofílicos em uma formulação, com o intuito de prolongar a liberação de fármacos altamente hidrossolúveis pode ser limitado, devido à rápida difusão do fármaco através da rede de gel hidrofílico formada. Nesses casos, pode se tornar necessária a incorporação de materiais alternativos ao sistema (JAIN *et al.*, 2014; BAVISKAR; SHARMA, 2013).

A solubilidade do fármaco afeta o mecanismo e a taxa de dissolução de modo que, em geral, fármacos solúveis são liberados por processos de difusão. Já os fármacos pouco solúveis tendem a ter uma taxa de liberação mais lenta e predominantemente controlada pela erosão da matriz (JAIN *et al.*, 2014; MADERUELO; ZARZUELO; LANAO, 2011).

O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), proposto por Amidon *et al.*, (1995), classifica os fármacos em quatro classes com base na solubilidade aquosa e na permeabilidade intestinal. O captopril pertence à classe III, ou seja, possui alta solubilidade e baixa permeabilidade (TSRL, 2014).

O captopril é amplamente usado como fármaco de primeira escolha para o tratamento de hipertensão. Entretanto, a posologia convencional requer uma dose 37-75 mg, podendo ser dividido em 3 vezes ao dia, o que aponta para a necessidade de desenvolvimento de uma formulação de liberação prolongada capaz de manter os níveis sanguíneos relativamente constantes durante um período de tempo maior (MANDAL *et al.*, 2011, DUCHIN *et al.*, 1988).

O desenvolvimento de uma formulação de liberação prolongada de captopril tem sido um desafio há muito tempo. Nur e Zhang em 2000 apresentaram uma revisão dos diversos estudos realizados desde 1987, englobando diferentes tecnologias (comprimidos revestidos; sistemas de liberação flutuantes, bioadesivos e pulsáteis; *pellets*; microcápsulas; matrizes semi-sólidas e hidrofóbicas). Em 2010, outra revisão foi

publicada, por Shanthi e colaboradores, englobando, além dos sistemas já mencionados, estudos sobre microcápsulas mucoadesivas, micropartículas, grânulos, matrizes oleosas e sistemas osmóticos. Nesses estudos, diversos materiais foram empregados como agentes moduladores da liberação do fármaco, tais como HPMC, EC, carbopol, quitosana, óleo de soja e monoestearato de glicerila.

Mais recentemente, as abordagens testadas para prolongar a liberação do captopril foram: comprimidos mucoadesivos com HPMC K4M e K15M (DALVADI; PATEL; RAJPUT, 2011), comprimidos com HPMC K4M e EC (PINANK; VANDANA; PRAJESH, 2012), comprimidos flutuantes utilizando HPMC K15M e Carbopol 934P (GAIKWAD; YADAV; JADHAV, 2013), comprimidos com EC N100 e HPMC K15M (SAURÍ *et al.*, 2014) e comprimidos em forma de anel com HPMC E5, E50 e E15 (BHOWMIK; KOUTSU, 2014; MANDAL *et al.*, 2011).

Apesar do grande número de trabalhos publicados e da existência de algumas patentes (ZHANG, 2011; SHAOYONG; QITAL, 2004; WOO-HYUN *et al.*, 1996), o mercado farmacêutico mundial possui apenas uma formulação de liberação prolongada de captopril, na forma de cápsulas gelatinosas contendo uma matriz semi-sólida, com dosagem de 18,75 mg, produzida e comercializada no Japão (Captoril-R™, Daiichi Sankyo).

Neste sentido, o objetivo do presente capítulo foi desenvolver comprimidos de liberação prolongada de captopril, utilizando o sistema de matrizes e excipientes de natureza hidrofílica (HPMC K15M) e insolúvel (EC 45 P e cera de carnaúba).

Para a obtenção dos comprimidos matriciais, previamente à compressão, foram testadas duas técnicas de granulação, via úmida e fusão. A partir do material granulado, foram produzidas 8 formulações de comprimidos de captopril, sendo essas formulações foram avaliadas quanto à compatibilidade entre o fármaco e os excipientes, às características de fluxo dos granulados, à resistência mecânica dos comprimidos, aos perfis e mecanismos envolvidos na liberação do fármaco.

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Materiais

O captopril foi adquirido da empresa Pharma Nostra (São Paulo, Brasil), a celulose microcristalina pH 101 (Henrifarma, São Paulo, Brasil) e a cera de carnaúba (Pharmaspecial, São Paulo, Brasil)

foram doadas pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade da Região de Joinville (Univille), a EC (Ethocel Std. Premiun 20P e 45P) e a HPMC (Methocel™ K15M) foram doadas pela Colorcon® (Cotia, Brasil). Os demais excipientes, ácido esteárico, dióxido de silício coloidal (Aerosil®), polivinilpirrolidona (PVP) K30 e os reagentes (ácidos, bases, solventes e sais) de grau analítico ou grau cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram disponibilizados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

3.2.2 Métodos

3.2.2.1 Análise de compatibilidade

A avaliação da compatibilidade do fármaco com os excipientes foi realizada a partir de misturas físicas na proporção de 1:1 (p/p), empregando CED e espectroscopia IVTF.

As análises de CED foram realizadas em célula Shimadzu DSC-50, utilizando cadinhos de alumínio hermeticamente fechados. As amostras foram cuidadosamente pesadas, de 2 a 3 mg, e transferidas para cadinhos de alumínio. As determinações foram realizadas utilizando a faixa de temperatura de 30 a 200 °C, a uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹ e sob atmosfera dinâmica de N₂ de 100 mL min⁻¹.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em equipamento PerkinElmer FT-IR/NIR (FrontierSpectrometer), as amostras foram colocadas sobre o suporte, em torno de 3 a 5 mg, e as análises foram realizadas em uma faixa espectral de 4000 a 600 cm⁻¹, com a resolução de 4 cm⁻¹.

3.2.2.2 Granulação do captopril

Foram preparadas 3 formulações de granulados de captopril, designadas GC1, GC2 e GC3, empregando-se diferentes excipientes e técnicas de granulação, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Formulações dos granulados de captopril e métodos de obtenção.

Matéria-prima	Granulados (%)		
	GC1	GC2	GC3
captopril	99,00	99,50	55,56
PVP K30	1,00	--	--
EC 20P	--	0,50	--
cera de carnaúba	--	--	44,44
Método de granulação	via úmida		fusão

As formulações GC1 e GC2 foram obtidas por granulação via úmida clássica. O fármaco (100 g) foi previamente tamisado em tamis com abertura de malha de 710 μm , e as soluções aglutinantes foram adicionadas, 25 mL da solução aquosa a 4% (p/v) de PVP K30 e 12,5 mL da solução etanólica a 4% (p/v) de EC 20P, para preparar GC1 e GC2, respectivamente. A mistura formada apresentou-se demasiadamente úmida com maior resistência à passagem da massa pelo tamis (malha 1000 μm), sendo assim os granulados foram posteriormente secos em estufa com circulação de ar (Lawes, Brasil), a 50°C por 1 h. Os granulados secos foram calibrados em tamis de 710 μm .

A formulação GC3 foi obtida pelo método de fusão. Para tal, aqueceu-se a cera de carnaúba utilizando uma chapa de aquecimento a aproximadamente 60°C, até completa fusão, e após adicionou-se o fármaco sob agitação constante com auxílio de um bastão até completa homogeneização. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente até solidificação e granulada em um granulador oscilante (Lawes, Brasil) com a malha de 1000 μm .

3.2.2.2.1 Determinação de umidade

Os teores de umidade dos granulados de captopril foram determinados por método volumétrico, utilizando o equipamento de Karl-Fischer (METTLER TOLEDO V20 e V30). Para a realização das análises, utilizou-se em torno de 100 mg de amostra, em triplicata.

3.2.2.2.2 Propriedades de fluxo

A capacidade de fluxo do captopril e dos granulados foi avaliada por meio dos métodos de ângulo de repouso, IC e RH.

Para a determinação do ângulo de repouso estático, as amostras foram colocadas em um funil de aço inoxidável até completo

preenchimento, correspondendo a um volume total de 8,5 mL. Após preenchimento, foi permitido o escoamento do material sobre uma superfície. O aparato para análise consiste de uma base de altura variável onde o funil foi fixado com as medidas: diâmetro superior: 3,4 cm; diâmetro inferior: 0,7 cm e altura: 2,3 cm. A porção inferior do funil foi posicionada a uma altura de 4 cm da base. O cone resultante foi fotografado por uma câmera digital fixada paralelamente à base. As medidas de altura e diâmetro foram obtidas com o auxílio do programa Size Meter 1.1. O ângulo de repouso foi calculado conforme a Equação 1:

$$\tan(\alpha) = \frac{\textit{altura}}{0,5 \cdot \textit{diâmetro}} \quad \text{Equação 1}$$

A densidade aparente (D_0) foi determinada pela razão entre a massa e o volume. A amostra foi colocada em proveta de 100 mL e a massa correspondente pesada em balança semi-analítica (AS 200, Ohaus Corporation). Para a determinação da densidade compactada (D_f), foi calculada a razão entre a massa e o volume de compactação, obtido em um volúmetro (JV 1000, Coplay) após 1250 batidas.

A RH foi determinada através da razão entre as D_f e D_0 , de acordo com a Equação 2.

$$RH = \frac{D_f}{D_0} \quad \text{Equação 2}$$

O IC foi calculado a partir dos valores individuais de D_0 e D_f , conforme a Equação 3 (USP, 2007).

$$IC = 100 \times \left(\frac{D_f - D_0}{D_f} \right) \quad \text{Equação 3}$$

Todas as medidas de fluxo de pó foram realizadas em triplicata.

3.2.2.3 Produção dos comprimidos

Foram produzidas 8 formulações de comprimidos matriciais de liberação prolongada de captopril, cujas composições são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Composição das formulações de comprimidos de liberação prolongada de captopril.

Matéria-prima	Composição (%)							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Captopril	25	--	--	--	--	--	--	--
GC1	--	25,63	25,63	25,63	--	--	--	--
GC2	--	--	--	--	25,13	25,13	--	--
GC3	--	--	--	--	--	--	45	45
EC 45P	70	70	50	40	50	--	50	30
HPMC K15M	--	--	--	--	--	50	--	--
Cera carnaúba	--	--	--	10	--	--	--	--
Celulose 101	--	--	20	20	20	20	--	20
Ác. esteárico	4	3,37	3,37	3,37	3,87	3,87	4	4
Aerosil®	1	1	1	1	1	1	1	1

A F1 foi produzida por compressão direta, enquanto que as demais foram obtidas por granulação seguida de compressão. Os componentes de cada formulação foram pesados individualmente, misturados por agitação em recipiente fechado, durante 5 min (exceto o ácido esteárico), procedendo-se, em seguida, à adição do lubrificante e a homogeneização por 3 min adicionais. Então, as misturas foram submetidas à compressão em uma máquina de comprimir rotativa (Lawes 2000/14 PSC), com matrizes e punções de faces redondas e convexas de 7 mm de diâmetro. O peso e a dureza dos comprimidos foram manualmente ajustados no equipamento e monitorados durante o processo de obtenção.

3.2.2.4 Caracterização dos comprimidos

3.2.2.4.1 Determinação de peso

A determinação do peso médio dos comprimidos foi realizada conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, 2010. Pesou-se, individualmente, 20 comprimidos em balança analítica (RADWAG, AS/60/220/C/2) e determinou-se o peso médio.

3.2.2.4.2 Teste de dureza

Para determinação da dureza, utilizou-se um durômetro (Nova Ética, 298-AT). Esta análise foi realizada em 10 comprimidos, selecionados individualmente, ao acaso, e dispostos sempre na mesma

posição no equipamento, para a determinação do valor médio (F. BRAS., 2010).

3.2.2.4.3 Teste de friabilidade

Foram avaliados 10 comprimidos aleatoriamente selecionados, pesados em balança analítica (RADWAG, AS/60/220/C/2), inseridos no friabilômetro (Nova Ética, 300) e submetidos a 25 rpm, durante 4 min. Em seguida, retiraram-se os resíduos, com auxílio de pinça e pincel, os comprimidos foram novamente pesados e determinou-se a perda percentual de massa (F. BRAS., 2010).

3.2.2.4.4 Doseamento

O teor do fármaco nos comprimidos foi determinado por CLAE, empregando um sistema Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japão), com coluna Phenomenex Luna C18 (250 × 4.6 mm, 5 μm), fase móvel isocrática de metanol e água acidificada com ácido fosfórico pH 2,5 (60:40 v/v), fluxo de 1,0 mL min.⁻¹, temperatura de 40°C, volume de injeção de 20 μL e comprimento de onda de 212 nm. Posteriormente ao desenvolvimento do método, esse foi validado de acordo com as normas nacionais e internacionais recomendadas (ICH, 2005; BRASIL, 2003).

Para avaliar o teor, 10 comprimidos foram triturados em gral com auxílio de pistilo e a partir do pó obtido, uma massa correspondente ao peso de um comprimido, foi dissolvida e diluída em balão volumétrico até obtenção de uma solução a 125 μg mL⁻¹. Para o preparo da solução padrão, foram dissolvidos 12,5 mg de captopril e diluído para obter-se uma solução com concentração final de 125 μg mL⁻¹. As soluções preparadas foram injetadas no cromatógrafo, nas condições descritas acima, os cromatogramas foram registrados e obtiveram-se as áreas dos picos. O teor em % de captopril encontrado nos comprimidos foi calculado através da Equação 4:

$$\text{Teor}_{\text{MP}} = \frac{A_{\text{MP}} \times \text{Teor}_{\text{P}}}{A_{\text{P}}} \quad \text{Equação 4}$$

Onde Teor_P é o teor do padrão (100%), A_P é a área do padrão e A_{MP} é a área da matéria-prima analisada.

3.2.2.4.6 Perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução dos comprimidos foram realizados empregando-se o aparato 3 USP (Erweka, RRT10), as condições do ensaio foram realizadas conforme descrito por Klein *et al.*, 2008. Dessa forma, os parâmetros da dissolução foram: abertura da malha de 420 *mesh*, agitação de 10 oscilações min.^{-1} , temperatura de 37°C e 250 mL de meio de dissolução. Os valores de pH e tempos de residência em cada meio de dissolução foram: pH 1,8 - 30 min.; pH 6,5 - 45 min.; pH 6,8 - 45 min.; pH 7,2 - 45 min.; pH 7,5 - 45 min.; pH 5,8 - 240 min. Em intervalos predefinidos de tempo, amostras de 5 mL foram manualmente coletadas, filtradas em papel de filtro quantitativo faixa preta 28 mm e analisadas por CLAE conforme metodologia descrita no item 3.2.2.4.4. Os testes foram realizados em triplicata.

3.2.2.4.7 Modelos matemáticos de descrição da liberação

O fator de semelhança (f_2) e a eficiência de dissolução (ED) foram empregados para comparar os perfis de dissolução das formulações.

O f_2 , proposto por Moore e Flanner em 1996, é uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de dois perfis de liberação, correspondentes a um produto de referência e um teste, e é representado pela equação 5 (COSTA; LOBO, 2001).

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad \text{Equação 5}$$

Onde R_t e T_t são as porcentagens dissolvidas acumuladas em cada tempo, correspondentes ao produto de referência e ao teste, respectivamente, e n é o número de tempos de coleta.

A ED, sugerida por Khan e Rhodes (1975) é definida como a área sob a curva de dissolução em certo período de tempo, t , expressa como uma porcentagem da área do retângulo descrito por 100% de dissolução no mesmo tempo e y é a porcentagem do fármaco dissolvido no tempo t (COSTA; LOBO, 2001), conforme apresentado na Equação 6. As áreas sob a curva foram determinadas com o auxílio do *software GraphPad Prism* versão 5.0.

$$ED = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100\% \quad \text{Equação 6}$$

A fim de investigar os mecanismos envolvidos na liberação do fármaco a partir dos comprimidos, foram aplicadas as equações descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Equações dos modelos matemáticos aplicados para caracterizar os perfis de dissolução das formulações.

Modelo	Equação	Referência
Ordem zero	$Q_t = Q_0 - K_0 t$	(VARELAS; DIXON; STEINER <i>et al.</i> , 1995)
Primeira ordem	$h Q_t = h Q_0 + K_1 t$	(GIBALDI; FELDMAN, 1967)
Higuchi	$Q_t = K_H \sqrt{t}$	(HIGUCHI, 1961, 1963; HIGUCHI; DAYAL; PITMANN <i>et al.</i> , 1972)
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$	(HIXSON; CROWELL, 1931)
Korsmeyer-Peppas	$\frac{Mt}{M_\infty} = kt^n$	(RITGER; PEPPAS, 1987; KORSMEYER <i>et al.</i> , 1983)

3.2.2.5 Análise estatística

Os resultados obtidos foram comparados estatisticamente empregando-se análise de variância (ANOVA), seguida de teste Tukey, sendo considerados significativos quando a probabilidade for inferior a 5% ($p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%).

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

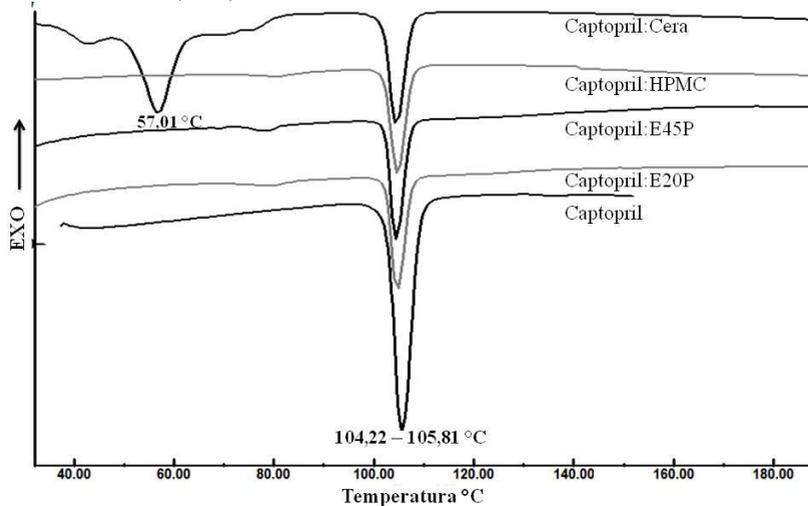
3.3.1 Análise de compatibilidade

A interação do fármaco com os excipientes pode levar a mudanças nas propriedades químicas, físicas e terapêuticas. O estudo de compatibilidade é realizado a fim de antever possíveis interações. (CHADHA; BHANDARI, 2014).

A técnica de CED avalia as propriedades térmicas da amostra e pode ser usada para verificar a ocorrência de interações entre os componentes de uma mistura, pela visualização de possíveis alterações no ponto de fusão, forma e área dos picos característicos, aparecimento ou desaparecimento de picos, em relação às substâncias isoladas (CHADHA; BHANDARI, 2014). Pequenas alterações na temperatura de transição, na forma e na área dos picos podem ocorrer devido à presença dos excipientes, entretanto, sem a ocorrência de interações que caracterizariam uma incompatibilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A Figura 7 apresenta as curvas de CED do captopril e das misturas físicas. O captopril exibiu um evento endotérmico entre 97,80 e 113,0 °C, com temperatura de fusão de 105,81 °C, estando de acordo com o descrito na farmacopeia brasileira. As misturas físicas do fármaco com os excipientes mantiveram a mesma faixa de fusão correspondente ao captopril, com pontos de fusão de 104,91 °C, 104,43 °C, 104,52 °C e 104,22 °C para as amostras contendo EC 20P, EC 45P, HPMC K15M e cera de carnaúba, respectivamente. As pequenas diferenças apresentadas no ponto de fusão em relação ao fármaco puro são mudanças esperadas devido a possíveis diferenças na geometria da mistura (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Figura 7. Curvas de CED do captopril e das misturas físicas 1:1 de captopril com os excipientes EC 20P (E20P), EC 45P (E45P), HPMC K15M (HPMC) e cera de carnaúba (Cera).



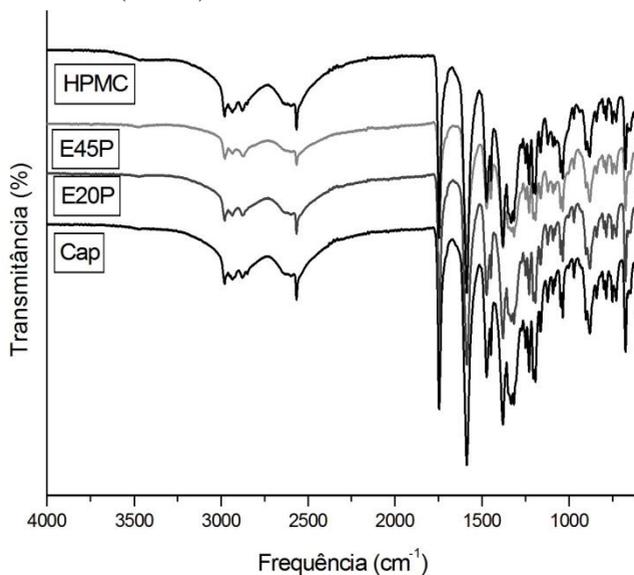
Os excipientes EC 20P, EC 45P e HPMC K15M são pós amorfos e não apresentam ponto de fusão (dados não apresentados). A cera de carnaúba apresentou um evento de fusão entre 35,62 a 82,25 °C com ponto de fusão em 57,01 °C, podendo ser observado na mistura física da cera com o fármaco (CHIUMARELLI; HUBINBER, 2014). Uma vez que as curvas de CED das misturas binárias podem ser consideradas sobreposições das curvas correspondentes de CED do fármaco associado aos excipientes observa-se que não há interação entre o captopril e os excipientes avaliados.

Para a avaliação de compatibilidade também foi utilizada a técnica de FT-IR, considerada uma técnica simples e útil na detecção de alterações em misturas fármaco-excipientes. O desaparecimento de um pico de absorção ou a redução da intensidade do pico combinada com o aparecimento de novos picos pode ser uma clara evidência da presença de interações (CHADHA; BHANDARI, 2014; LILTORP *et al.*, 2011).

De acordo com Stulzer *et al.*,(2008), Jankovics *et al.*,(2003) e Huang *et al.*,(2001) e conforme observado na Figura 8, o espectro obtido por FT-IR do captopril apresenta duas bandas na região de 2980 e 2878 cm^{-1} que correspondem aos grupos de $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$. A banda em 2566 cm^{-1} indica a presença do grupo de $-\text{SH}$. A banda de vibração da carbonila $-\text{COOH}$ e a banda da amida estão demonstradas na região de 1744 e 1584 cm^{-1} , respectivamente.

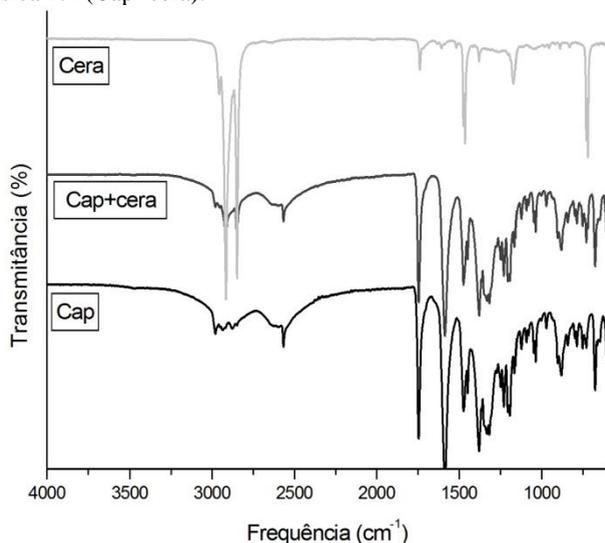
De acordo com a Figura 8, nota-se que não houve interação entre o fármaco e os excipientes HPMC e EC, pois o espectro do captopril não revela alterações nas posições e nas intensidades das bandas, mesmo na presença dos excipientes.

Figura 8. Espectros da região do infravermelho do captopril (CAP) e das misturas físicas 1:1 de captopril com EC 20P (E20P), com EC 45P (E45P) e com HPMC (HPMC).



Os espectros IV referentes a cera de carnaúba, do captopril e da mistura física estão representados na Figura 9. A cera de carnaúba apresenta bandas na região de 2913 e 2849 cm⁻¹ correspondentes aos grupamentos C-H e em 1735 e 1170 cm⁻¹ referente aos estiramento de C-O (ATHUKORALA; MAZZA; 2010). Através da figura é possível constatar que houve sobreposição das bandas referentes ao fármaco e a cera indicando ausência de interação entre os mesmos.

Figura 9. Espectro de IV do captopril (CAP), da cera de carnaúba (Cera) e da mistura física 1:1 (Cap+cera).



A compatibilidade entre o captopril e os excipientes celulose microcristalina PH 101, ácido esteárico, Aerosil® e PVP K30 foram avaliados por Stulzer e colaboradores (2008), que demonstraram a ausência de interações entre o fármaco e os excipientes.

3.3.2 Granulação do captopril

A granulação tem por objetivo principal a melhoria das propriedades de fluxo e das características de compressibilidade de uma mistura de pós, assim como a prevenção da segregação dos constituintes, manejo da densidade e da distribuição granulométrica, podendo ser realizada através de diferentes processos (HANSULD; BRIENS, 2014).

Os processos de granulação podem ser classificados quanto ao agente de formação de grânulos, seja pela presença de um líquido (quente ou frio) ou pelo exercício de pressão no qual ocorre a compactação, sendo denominadas granulação por via úmida clássica, por fusão ou a seco. Na granulação via úmida clássica, os pós são transformados em agregados sólidos pela adição de uma solução aglutinante (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009; LISTER, 2003). Já o método de fusão envolve o aquecimento de componentes da formulação

sem a utilização de solventes orgânicos, e apresenta vantagens para as formulações de liberação prolongada contendo fármacos de elevada solubilidade aquosa, uma vez que o excipiente lipídico possui baixa solubilidade, dessa forma contribuindo para a redução da taxa de liberação (ROSIAUX *et al.*, 2014).

Na Tabela 4, está apresentado os valores de ângulo de repouso, IC e RH, do captopril e dos granulados GC1, GC2 e GC3, parâmetros que refletem as propriedades de fluxo do pó. O fluxo é considerado um fator crítico para a produção de comprimidos por que materiais com fluxo ruim podem causar variações na alimentação da matriz e, assim, variação de peso dos comprimidos (QIU *et al.*, 2009).

Quando um pó flui existem forças que induzem o fluxo, como a força da gravidade e forças opostas ao fluxo, como as forças de coesão e o travamento mecânico entre as partículas. As forças de coesão são forças intermoleculares que fazem as partículas de um pó aderirem entre si como por exemplo, interações de Van der Waals, tensão superficial e forças eletrostáticas, já o travamento mecânico pode ser resultado de partículas de formato irregular (CROWDER; HICKEY, 2000).

O IC e o RH são parâmetros que avaliam a propensão do pó a consolidar, e são medidas da importância relativa das interações interparticulares. Quando as forças de atração entre as partículas são fortes, os pós apresentam fluxo ruim, entretanto, quando essas forças são fracas, os pós apresentam fluxo satisfatório e regular (QIU *et al.*, 2009). Os resultados de IC e RH, avaliados com base nos valores de referência apresentados Tabela 4, indicam fluxo bom para o captopril, excelente para GC1 e GC3 e favorável para GC2 (Tabela 5). Esses dados demonstraram a ausência de forças interparticulares fortes que poderiam prejudicar o fluxo do fármaco e dos granulados.

Tabela 4. Tabela dos valores de referência do ângulo de repouso, IC e RH.

Ângulo de repouso	Índice de compressibilidade	Razão de Hausner	Tipo de Fluxo
25-30	≤ 10	1,00-1,11	Excelente
31-35	11-15	1,12-1,18	Bom
36-40	16-20	1,19-1,25	Favorável
41-45	21-25	1,26-1,34	Aceitável
46-55	26-31	1,35-1,45	Ruim
56-65	32-37	1,46-1,59	Muito ruim
>66	>38	>1,60	Muito, muito ruim

Fonte: USP 30, 2007

O ângulo de repouso avalia a resistência ao movimento entre partículas, relacionada à fricção interparticular (QIU *et al.*, 2009; USP, 2007). Os resultados de ângulo de repouso foram inferiores para os granulados em relação ao captopril ($p > 0,05$), indicaram fluxo baixo para o fármaco puro, excelente para GC1, favorável para GC2 e bom para GC3 (Tabela 4 e 5). Os resultados de IC e RH avaliam indiretamente as propriedades de fluxo, o que explica a diferença entre os resultados de ângulo de repouso, IC e RH. Dessa forma, observa-se que os processos de granulação empregados (via úmida e fusão) melhoraram as características de fluxo do fármaco. A avaliação do ângulo de repouso indica que ocorreu um aumento na granulometria do material e, conseqüentemente, à maior influência da força gravitacional. Quando avaliado por IC e RH, observa-se que a granulação com PVP K30 (GC1) e cera de carnaúba (GC3) melhoraram as características de fluxo do fármaco, diferente de quando utilizado Ethocel® 20P (GC2), nesse caso, nota-se que as forças interparticulares influenciam mais que a força gravitacional.

Tabela 5. Resultados do ângulo de repouso, índice de compressibilidade e razão de Hausner do captopril e dos granulados GC1, GC2 e GC3.

	Ângulo de repouso (°)	Índice de compressibilidade (%)	Razão de Hausner
Captopril	48,42 ± 1,90	12,3 ± 1,23	1,14 ± 0,02
GC1	20,58 ± 0,47	10,27 ± 0,66	1,11 ± 0,01
GC2	40,71 ± 1,06	15,99 ± 0,67	1,19 ± 0,01
GC3	35,73 ± 0,09	6,81 ± 3,27	1,07 ± 0,04

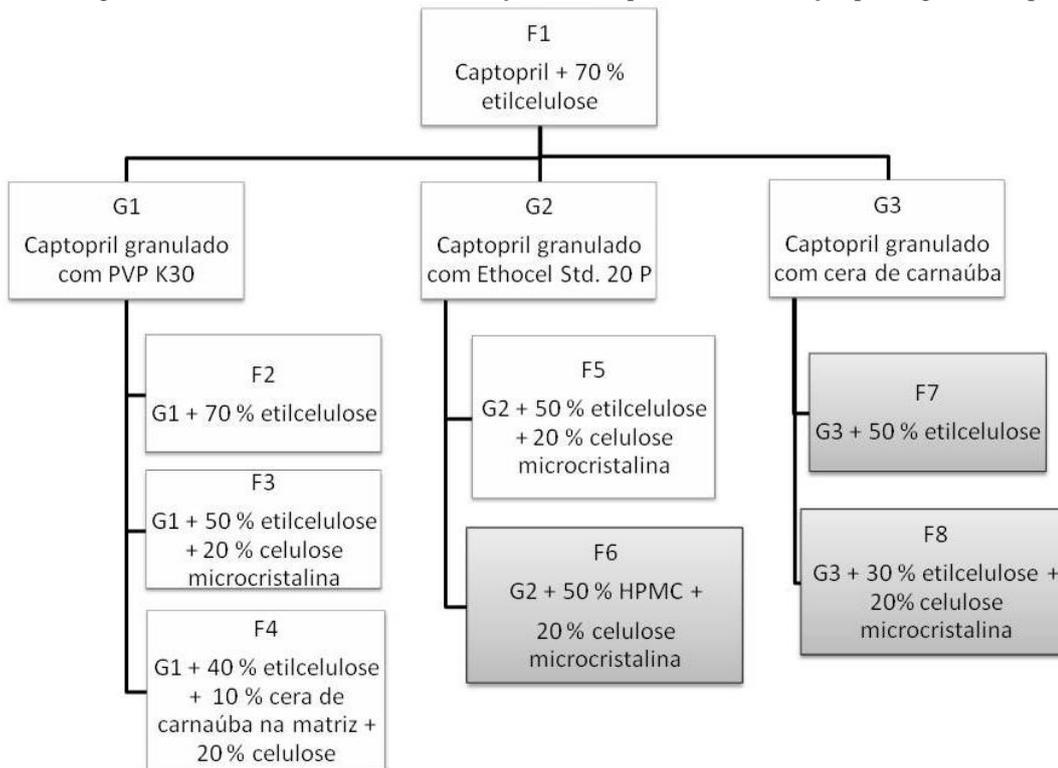
A umidade excessiva encontrada em formulações pode alterar a estabilidade do fármaco, influenciar a resistência mecânica do material diminuindo a dureza dos comprimidos e reduzir o escoamento dos pós, por alterar a natureza das forças atrativas entre as partículas (HANSULD; BRIENS, 2014; PRISTA, *et al.*, 2003). Enquanto que baixa umidade pode influenciar as propriedades de fluxo pelas forças eletrostáticas (SANDLER *et al.*, 2010). Na análise do teor de umidade, os valores encontrados foram, captopril $3,84 \pm 0,05\%$, granulados produzidos por via úmida, GC1 e GC2, apresentaram $3,96 \pm 0,07\%$ e $3,85 \pm 0,01\%$, respectivamente, mantendo a umidade apresentada pelo captopril, considerando-se adequado. Já, o granulado produzido por fusão, GC3, apresentou $2,02 \pm 0,09\%$, encontrando-se abaixo do esperado entretanto teores de até $0,5\%$ (PRISTA, *et al.*, 2003) são aceitos para a produção de comprimidos.

3.3.3 Desenvolvimento dos comprimidos

Neste estudo, o desenvolvimento das formulações procedeu conforme apresentado no fluxograma da Figura 10. Inicialmente, foi proposta a F1, por compressão direta, empregando-se elevada concentração de EC, que foi selecionada por ser um polímero hidrofóbico, em contraste à elevada solubilidade aquosa do fármaco. No entanto, esta formulação apresentou baixa dureza, elevada friabilidade e completa dissolução do fármaco em menos de 30 min (perfil não apresentado), sendo observada a rápida desintegração dos comprimidos durante o teste. Assim optou-se por granular o fármaco com PVP K30 (GC1), por via úmida, antes da compressão, mantendo-se a mesma concentração de EC em relação à F1, dando origem a F2. Houve aumento na dureza, porém ainda insuficiente, e manutenção das características de rápida desintegração e dissolução (resultados não apresentados).

A partir dos resultados obtidos para F2, optou-se por substituir 20% da quantidade de EC por celulose microcristalina, originando a F3. A adição do diluente melhorou as características de compactação, elevando a dureza (Tabela 6), entretanto, mantiveram-se as características de desintegração e dissolução observadas para F2 (resultados não apresentados). Então, 10% da quantidade de EC foram substituídos por cera de carnaúba, um excipiente lipídico, visando diminuir a hidrofilia da formulação, resultando na F4. Como resultado, ainda houve completa dissolução em menos de 30 min, porém observou-se que os comprimidos levaram maior tempo (em torno de 15 min) para se desintegrarem durante o ensaio de dissolução (resultados não apresentados).

Figura 10. Fluxograma do desenvolvimento das formulações de comprimidos de liberação prolongada de captopril.



Concluiu-se que a granulação com PVP foi eficaz na melhoria das características de compactação e resistência mecânica, em relação à formulação obtida por compressão direta, contudo a característica hidrofílica do aglutinante, associada à elevada solubilidade do fármaco, promoveu a rápida desintegração dos comprimidos, apesar da presença da EC. Na intenção de reduzir a natureza hidrofílica do granulado, substituiu-se o agente aglutinante PVP por EC, dando origem ao GC2, a partir do qual foram produzidas duas formulações de comprimidos, F5 e F6, pela adição de 20% de celulose microcristalina e 50% de EC ou HPMC, respectivamente. Durante o ensaio de dissolução, foi possível observar que a F5 desintegrou em aproximadamente 30 min, liberando completamente o fármaco (perfil não apresentado), enquanto a F6 apresentou menos de 80% de liberação durante as 7,5 h do teste, conforme está apresentado adiante na Figura 11.

Quando comparadas as formulações F3 e F5, a única diferença na composição é o tipo de agente aglutinante, porém, durante o teste de dissolução observou-se que a substituição de PVP por EC elevou o tempo de desintegração de F5 em relação a F3, comprovando a diminuição na natureza hidrofílica do granulado, conforme esperado. No entanto, ao comparar-se F5 e F6, ficou demonstrado que a HPMC, embora de natureza hidrofílica, foi capaz de prolongar a liberação do fármaco, ao modo que a EC, de natureza hidrofóbica, não apresentou este efeito, possivelmente pela falta de coesão entre as partículas. O mecanismo de atuação da HPMC, em matrizes de liberação prolongada, dá-se pela formação de uma camada de gel de elevada viscosidade na superfície do sistema, por hidratação do polímero, que modula a liberação por limitar a penetração da água no sistema e a difusão do fármaco para o meio (VIRIDÉN; WITGREN; LARSSON, 2011).

Por fim, um segundo método de granulação, por fusão, relatado na literatura como próprio para fármacos de elevada solubilidade contidos em formulações de liberação prolongada (ROSIAUX *et al.*, 2014), foi testado utilizando cera de carnaúba como aglutinante, originando GC3. A partir deste granulado foram obtidas duas formulações de comprimidos, F7 e F8, contendo 50% de EC ou 30% de EC mais 20% de celulose microcristalina, respectivamente. Esses sistemas prolongaram a liberação do captopril, com menos de 80% e menos de 60% de liberação em 7,5 h, respectivamente (Figura 11), influenciados pela presença da cera de carnaúba, que dificultou a entrada da água na matriz.

3.3.3.1 Caracterização dos comprimidos

A caracterização dos comprimidos é necessária para avaliar se os mesmos apresentam resistência mecânica adequada, assim como dosagem dentro do esperado, posterior ao desenvolvimento será realizado o controle de qualidade, que visa avaliar as características do produto, comparando com padrões ou referências preestabelecidas, de modo a garantir a menor variação entre os lotes (F. BRAS., 2010; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009). Todos os comprimidos produzidos apresentaram-se em bom estado, de cor homogênea e sem imperfeições. Os resultados relativos às propriedades físicas de peso médio, dureza e friabilidade e propriedade química de teor dos comprimidos estão descritos na Tabela 6.

Tabela 11. Resultados da caracterização física e química dos comprimidos.

Formulações	Peso médio (mg) ^a	Dureza (Kgf) ^b	Friabilidade (%)	Teor (%) ^b
F1	104,51 ± 2,39	1,20 ± 0,28	2,08	102,98 ± 2,35
F2	105,24 ± 1,04	2,07 ± 0,17	0,28	94,03 ± 0,46
F3	105,22 ± 1,33	3,56 ± 0,41	0,04	98,09 ± 2,47
F4	105,26 ± 2,60	3,96 ± 0,35	0,16	99,30 ± 3,37
F5	109,10 ± 2,96	3,04 ± 0,35	0,06	98,03 ± 1,05
F6	95,17 ± 1,75	5,27 ± 0,65	0,14	107,18 ± 1,23
F7	113,66 ± 2,00	3,57 ± 0,28	0,20	109,29 ± 0,56
F8	116,45 ± 2,02	4,10 ± 0,58	0,13	105,31 ± 0,34

^an=20; ^bn=10; resultados expressos como média ± desvio padrão (DP)

A análise de peso médio avalia a variação dentro de um mesmo lote, a variação aceitável, segundo a Farmacopeia Brasileira, para comprimidos entre 80 e 250 mg é de 7,5%. Dessa forma, os comprimidos, com peso teórico de 100 mg, podem variar de 92,5 a 107,5 mg, assim, as formulações F1, F2, F3, F4 e F6 apresentaram pesos médios dentro do especificado e desvios padrões relativos (DPR) abaixo de 3%, confirmando a uniformidade de peso. Entretanto, as formulações F5, F7 e F8 apresentam pesos médios um pouco acima do desejado. Considerando que esta é uma etapa de desenvolvimento das formulações, aceitou-se a utilização das amostras para a realização dos ensaios posteriores.

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial (F. BRAS., 2010). As formulações F3 a F8 apresentaram dureza na faixa de 3,04 e 5,27, superior a 3,0 Kgf, que é o valor mínimo considerado aceitável

para comprimidos com peso médio em torno de 100 mg (PRISTA, *et al.*, 2003). Entretanto, as formulações F1, obtida sem granulação prévia, e F2, preparada a partir de GC1, tiveram dureza inferior a 3 Kgf, demonstrando resistência mecânica insuficiente.

O teste de friabilidade dos comprimidos permite avaliar o grau de resistência à abrasão (F. BRAS., 2010) quando o produto é submetido ao choque, fricção, rolamento e agitação. Conforme observado na Tabela 5, quando os valores de friabilidades estão abaixo de 1% para F2 a F8, conforme preconizado pela Farmacopeia Brasileira (2010). A F1, obtida por compressão direta, apresentou valor de friabilidade acima do aceitável, portanto é considerada friável, o que confirmou a necessidade de granulação do fármaco previamente à compressão.

O método de quantificação do captopril foi validado de acordo com normas nacionais e internacionais aceitas (ICH, 2005). Dessa forma, foi considerado específico frente aos meios de dissolução, excipientes e dissulfeto de captopril, principal produto de degradação do fármaco. Apresentou linearidade na faixa de 0,1 a 20 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ($r = 0,9997$), sensibilidade (limite de quantificação e detecção de 0,05 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 0,02 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente), precisão intra e inter dia inferiores a 2,0% e exatidão (recuperação de $101,45 \pm 4,00$, $101,76 \pm 1,83$ e $102,53 \pm 0,28\%$ para as concentrações baixa, média e alta, respectivamente). Os resultados de teor do fármaco nos comprimidos (F1 a F8), descritos na Tabela 5, estão de acordo com os limites farmacopeicos de 90,0% a 110,0% (F. BRAS., 2010).

3.3.3.2 Perfil de dissolução

A determinação do perfil de dissolução é um método simples e econômico, como um indicativo da biodisponibilidade, utilizado no desenvolvimento e no controle de qualidade de medicamentos. A avaliação do perfil de dissolução permite visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo e, desta forma, é a mais conclusiva em relação a dissolução de um único ponto. Esse tipo de ensaio tem sido empregado como ferramenta no desenvolvimento de formulações, uma vez que evidencia diferenças na dissolução causadas por fatores ligados ao fármaco, aos excipientes e à técnica de fabricação empregada (DRESSMAN; KRAMER, 2009; STORPIRTIS *et al.*, 1998).

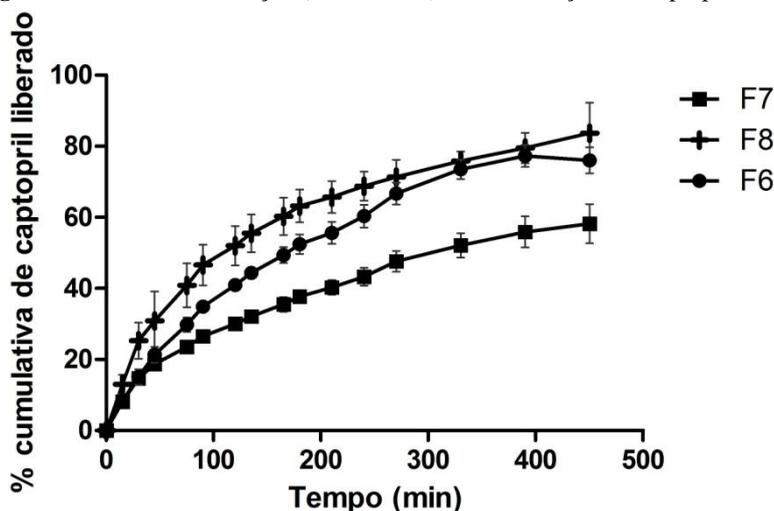
O processo de dissolução está relacionado à afinidade do fármaco pelo meio e sua avaliação é relevante, pois, a absorção e a biodisponibilidade dependem de o fármaco estar dissolvido. Quando o fármaco é submetido à dissolução, as moléculas localizadas na

superfície da partícula são as primeiras a se dissolverem, criando uma camada de difusão, a partir da qual as moléculas passam para o meio. Nesse estágio, durante o teste de dissolução, as moléculas dissolvidas são quantificadas, enquanto *in vivo* entram em contato com as membranas biológicas e a absorção prossegue (QIU *et al.*, 2009; DRESSMAN; KRAMER, 2009; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2009).

As formulações de liberação prolongada são inevitavelmente afetadas por fatores fisiológicos do TGI, como o volume, composição, pH, viscosidade, tensão superficial e motilidade, que variam muito dependendo da porção onde o produto se encontra. O uso do aparato 3 de dissolução facilita a simulação do TGI, pois permite a utilização de meios de dissolução com diferentes composições e valores de pH e, até mesmo, intensidades de agitação distintas (RIBEIRO; FERREIRA; VEIGA, 2005).

Conforme apresentado anteriormente 3 formulações prolongaram a liberação do captopril (Figura 11), uma contendo o fármaco granulado com EC (F6) e as demais o fármaco foi granulado com cera de carnaúba (F7 e F8).

Figura 12. Perfil de dissolução (média \pm DP) das formulações de captopril.

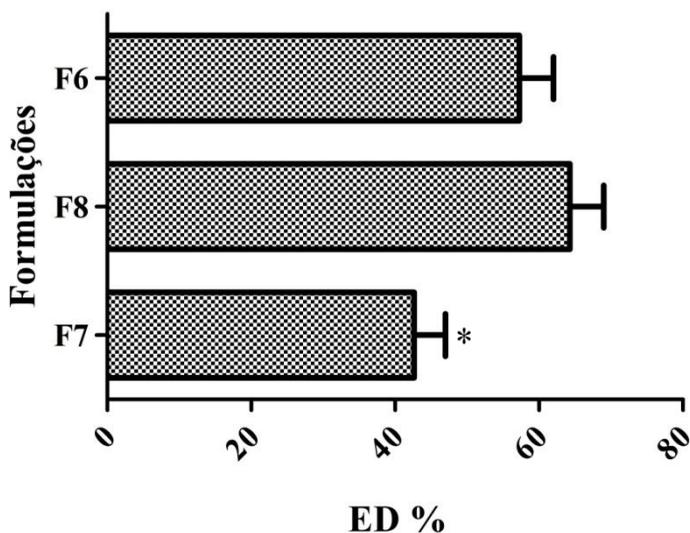


A EC, nas formulações F7 e F8, influenciou consideravelmente a dissolução do fármaco, pelo fato que a cera de carnaúba promoveu adesão das partículas de EC, promovendo a integridade da matriz

durante a dissolução. Os perfis de liberação de F7 e F8 foram diferentes, com valor de f_2 de 33,40. Quando comparadas as ED, pode-se observar uma liberação bastante inferior para F7 ($p > 0,05$), que continha maior quantidade de EC, em relação à F8 (Figura 12). A EC é um polímero formador de matriz inerte, ou seja, que não sofre intumescimento, cuja liberação do fármaco é modulada pela difusão através dos poros presentes na matriz (SAURÍ *et al.*, 2014).

As formulações F6 e F8 apresentaram perfis de dissolução semelhantes com valor de f_2 de 52,20 e sem diferença estatisticamente relevante entre os valores de ED ($p < 0,05$).

Figura 13. Resultado da eficiência de dissolução das formulações, F6, F7 e F8.



3.3.3.2 Aplicação de modelos matemáticos

Aos perfis de dissolução das formulações F6, F7 e F8, foram aplicados modelos matemáticos para a caracterização da cinética de liberação. A definição do modelo que melhor descreveu a curva de dissolução foi baseada no melhor ajuste a partir do coeficiente de correlação (r). Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 7, onde os valores de r em negrito indicam o modelo selecionado para cada formulação.

Tabela 14. Coeficientes de correlação (r) obtidos para os modelos cinéticos aplicados aos perfis de dissolução das formulações desenvolvidas.

Formulações	Ordem zero	Primeira Ordem	Higuchi	Hixon-Crowel	Korsmeyer-Peppas
F6	0,9503	0,9874	0,9930	0,9798	0,9945
F7	0,9581	0,9920	0,9985	0,9788	0,9920
F8	0,9088	0,9884	0,9869	0,9649	0,9757

Inicialmente, as formulações foram avaliadas empregando-se os modelos de ordem zero e primeira ordem, e de acordo com os valores obtidos para os coeficientes de correlação as formulações, F6, F7 e F8, seguiram o modelo cinético de primeira ordem. Esse resultado sugere que as formas farmacêuticas contendo fármacos hidrossolúveis, liberam o fármaco de forma proporcional à quantidade renascente no seu interior (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008; MANADAS, PINA, VEIGA, 2002).

Posteriormente foi avaliado os demais modelos, sendo que o modelo de Korsmeyer-Peppas é utilizado para analisar a liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando o processo possa envolver mais de um tipo de mecanismo. Dependendo do valor de expoente de difusão (n) obtido, é possível estabelecer o mecanismo pelo qual ocorre a liberação, entre difusão fickiana (transporte caso I, com valor de $n = 0,45$, controlado por difusão) e liberação não fickiana (transporte anômalo, onde $0,45 < n < 0,89$), incluindo a cinética de primeira ordem, em que a liberação do fármaco depende simultaneamente de mecanismos de intumescimento e difusão. Um valor de n igual a 0,89 indica transporte caso II (cinética de liberação de ordem zero) e $n > 0,89$ indica transporte super caso II, que envolve a erosão da matriz. Os valores de n aqui apresentados se aplicam aos comprimidos (formas farmacêuticas cilíndricas) e são diferentes quando sistemas com outros formatos são analisados (COSTA; LOBO, 2001; RITGER; PEPPAS, 1987).

O perfil de dissolução da F6 apresentou o valor de n igual a 0,720 indicando que a liberação ocorreu pelo transporte anômalo, que combina a difusão do fármaco e o intumescimento do sistema, o que é compatível com uma formulação contendo HPMC (SIEPMANN; PEPPAS, 2012).

Conforme esperado, os perfis de dissolução de F7 e F8, contendo EC e cera de carnaúba, demonstraram ser controlados por processos de difusão do fármaco. Seguindo o modelo proposto por Higuchi, que descreve o mecanismo de liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick, dependente da raiz quadrada

do tempo. O mecanismo de difusão fickiana indica que a água penetra na matriz, dissolve o fármaco e cria canais, preenchidos com água que aumentam a porosidade da matriz e a mobilidade do fármaco, permitindo a difusão para o meio (PETROPOULOS; KYRIAKI; PAPADOKOSTAKI, 2012; PAUL, 2011).

3.4 CONCLUSÕES

Nos estudos de CED e FT-IR, o captopril não apresentou interação química com o EC 20P®, EC 45P®, HPMC K15M™ e cera de carnaúba, o que demonstrou a compatibilidade entre o fármaco e tais excipientes.

Os processos de granulação por via úmida e fusão deram origem a granulados com melhor comportamento de fluxo em relação ao captopril.

Dentre as 8 formulações estudadas, três (F6, F7 e F8) promoveram a liberação prolongada do captopril, atingindo o objetivo deste capítulo e superando a limitação imposta pela elevada solubilidade do fármaco, que dificulta o prolongamento da dissolução. Todas as três formulações apresentaram resistência mecânica adequada, com dureza dentro do mínimo aceitável e baixa friabilidade.

Foi possível concluir que a liberação do captopril pode ser prolongada, a partir de comprimidos matriciais, tanto pelo emprego de um polímero hidrofílico, como já relatado na literatura, mas também pela utilização de uma cera lipofílica associada a um polímero insolúvel. O uso de excipientes com características físico-químicas distintas influenciou os mecanismos de liberação do fármaco, de modo que o processo ocorreu por difusão associada ao intumescimento para a F6, com HPMC, enquanto que para F7 e F8, contendo cera de carnaúba e EC, o mecanismo governante foi a difusão.

CAPÍTULO III

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE MINICOMPRIMIDOS PARA FÁRMACOS SOLÚVEIS: CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA

4 CAPÍTULO III - DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE MINICOMPRI-MIDOS PARA FÁRMACOS SOLÚVEIS: CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA

4.1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de MC é uma área de pesquisa muito promissora para a indústria farmacêutica, devido a esses sistemas possibilitarem um elevado controle da taxa de liberação do fármaco, combinado a uma grande flexibilidade no ajuste da dose (LINGAM *et al.*, 2008; GANDHI; KAUL; PANCHAGNULA, 1999). Ainda, os MC apresentam outras vantagens, tais como um menor risco de irritação da mucosa do TGI, uma menor variabilidade na absorção do fármaco e a redução do efeito de *dose dumping*. Quando esses sistemas são comparados aos grânulos e *pellets*, outras formas farmacêuticas multiparticuladas, possuem vantagens tamanho e superfície mais uniformes, baixa porosidade e elevada força mecânica (ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Os MC são fabricados com facilidade e podem constituir sistemas matriciais ou reservatórios, a fim de sustentar a liberação do fármaco (ISHIDA *et al.*, 2008; BRABANDER *et al.*, 2000). No sistema de matriz, o fármaco fica disperso ou dissolvido em um suporte resistente à desintegração, ou seja, um polímero ou outro material que, ao entrar em contato com o meio de dissolução, mantém a sua estrutura relativamente constante ao longo de todo o processo de dissolução. No sistema de reservatório, os núcleos contendo o fármaco são revestidos por um filme polimérico, que pode ser microporoso ou não, e atua como uma barreira que modula a liberação (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

O prolongamento da dissolução de fármacos a partir de MC representa um maior desafio quando aplicado a fármacos solúveis, devido à grande área de superfície dessas formas farmacêuticas multiparticuladas, que favorece o processo de liberação (MOHAMED *et al.*, 2014).

A solubilidade de substâncias pode ser definida como a quantidade dissolvida no solvente, quando atingido o equilíbrio entre a porção solubilizada e um excesso de substância (não dissolvida) presente no meio, a uma dada temperatura e pressão (SHOGHI *et al.*, 2013). Os fármacos captopril e cloridrato de metformina são substâncias solúveis em água, pertencentes à classe biofarmacêutica III com alta solubilidade e baixa permeabilidade (TSRL, 2014). Entretanto, possuem

graus diferentes de solubilidade, sendo o captopril classificado como solúvel, de acordo com critérios farmacopeicos, enquanto o cloridrato de metformina é considerado facilmente solúvel (F. BRAS., 2010; JP, 2006).

Ainda são relativamente poucos os trabalhos que relatam a aplicação de MC para prolongar a liberação de fármacos solúveis, alguns exemplos são: uma mini matriz inerte formada por Compritol® 888 ATO, usando teofilina como fármaco modelo (ROBERTS *et al.*, 2012), uma mini matriz contendo HPMC, utilizada para prolongar a liberação da pregabalina, (TEHSEEN; RAO; HADI, 2013), um MC revestido com EC e HPMC para controlar a liberação do hidrobrometo de galantamina (KHATAVKAR *et al.*, 2012). E uma mini matriz de HPMC revestida com EC para prolongar a liberação da teofilina (MOHAMED *et al.*, 2014).

Considerando o contexto apresentado, o objetivo deste capítulo foi prolongar a liberação dos fármacos solúveis em água captopril e cloridrato de metformina, a partir de MC, utilizando os sistemas de matriz e de reservatório. Para o sistema de matriz utilizou-se EC com diferentes graus de viscosidade (45P e 100P) e tamanhos de partículas (100P e 100FP) e para o sistema de reservatório foram utilizados o Kollidon® SR30D, associado ao Opadry® II, como agentes moduladores da liberação. As formulações produzidas foram avaliadas quanto às propriedades de fluxo e compactação, perfis de dissolução e mecanismos envolvidos na liberação do fármaco.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1 Materiais

O captopril foi adquirido da empresa Pharma Nostra (São Paulo, Brasil) e o cloridrato de metformina foi doado pela APSEN Farmacêutica (São Paulo, Brasil). Os excipientes EC (Ethocel™ Std. Premiun 20P, 45P, 100P e 100FP), HPMC (Methocel™ E5LV), base de acetato de polivinila (Opadry® II), celulose microcristalina PH 101, ácido esteárico, estearato de magnésio e Aerosil® foram doados pela Colorcon® (Cotia, Brasil). A cera de carnaúba (Pharmaspecial, São Paulo, Brasil) foi doada pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Univille e a polivinilacetato/ polivinilpirrolidona (Kollidon® SR30D) foi doado pela BASF (Guaratinguetá, Brasil).

Os demais reagentes (ácidos, bases, solventes e sais) de grau analítico PA ou grau CLAE foram disponibilizados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da UFSC.

4.2.2 Métodos

4.2.2.1 Análise de compatibilidade

A avaliação da compatibilidade do captopril foi realizada conforme o capítulo II, no item 3.2.2.1 e no caso do cloridrato de metformina foi realizado utilizando faixa de temperatura de 30 a 260 °C, os demais parâmetros utilizados estão descritos no item 3.2.2.1.

4.2.2.2 Granulação dos fármacos

O granulado de captopril (GC3) foi produzido conforme apresentado no capítulo II, item 3.2.2.2. Para o desenvolvimento dos granulados de cloridrato de metformina, foram preparadas duas formulações (GM1 e GM2) variando-se os excipientes e as técnicas de granulação, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 15. Formulações dos granulados de cloridrato de metformina e métodos de obtenção.

Matéria prima	Granulados (%)	
	GM1	GM2
Metformina, cloridrato	99,48	75
HPMC E5 LV	0,52	--
Cera de carnaúba	--	25
Método de granulação	via úmida	fusão

A formulação GM1 foi obtida pelo método de granulação por via úmida clássica. O fármaco (100 g) foi previamente tamisado em tamis com abertura de malha de 1000 µm, e as soluções aglutinantes foram adicionadas 7,5 mL de solução aquosa a 7% (p/v) de HMPC E5 LV. A mistura formada foi tamisada em tamis malha 1000 µm, que foram secos em estufa por 60 min à 38 °C. Os grânulos secos foram calibrados em tamis de 850 µm.

O granulado GM2 foi obtido pelo método de fusão conforme descrito no item 3.2.2.2 do capítulo II, sendo ao final granulado em um granulador oscilante (Lawes, Brasil) com a malha de 2000 µm.

4.2.2.2.1 Determinação de umidade

O teor de umidade dos granulados de cloridrato de metformina foi determinado por analisador de umidade (balança de infravermelho)

(Ohaus Corporation, MB45). As análises foram realizadas em triplicata utilizando 500 mg de amostra.

4.2.2.3 MC de captopril

Seis formulações de MC matriciais de captopril, F9 a F14, apresentadas na Tabela 9, foram produzidas a partir da formulação F7 previamente desenvolvida no capítulo II. As diferenças entre F9 a F14 são, quantidades de EC (30 ou 50 %) e os tipos de EC (45P, 100P e 100 FP), além da presença ou ausência de celulose microcristalina.

O granulado (GC3) foi misturado com os excipientes, previamente tamisados (850 µm), por agitação em recipiente fechado, durante 5 min (exceto o ácido esteárico), procedendo em seguida à adição do ácido esteárico e homogeneização adicional de 3 min. As formulações foram submetidas à compressão em máquina de comprimir rotativa de faces redondas e biconvexas (Talleres Sanchez, Argentina) com punção de 3 mm de diâmetro.

Tabela 16. Composição das formulações de MC matriciais de captopril.

Excipientes	Formulações (%)					
	F9	F10	F11	F12	F13	F14
Captopril (GC3)	45	45	45	45	45	45
EC 45P	50	--	--	30	--	--
EC 100P	--	50	--	--	30	--
EC 100FP	--	--	50	--	--	30
Celulose PH 101	--	--	--	20	20	20
Ácido esteárico	4	4	4	4	4	4
Aerosil®	1	1	1	1	1	1

4.2.2.4 MC de cloridrato de metformina

Duas formulações de MC de cloridrato de metformina, F15 e F16 (Tabela 10), foram produzidas pela mistura do granulado (GM1 ou GM2) aos excipientes previamente tamisados (850 µm), exceto o estearato de magnésio, procedendo-se em seguida, à adição do lubrificante e homogeneização por 3 min adicionais. As formulações foram comprimidas em máquina rotativa (Talleres Sanchez, Argentina), com matrizes e punções de faces redondas e biconvexas de 3 mm de diâmetro.

Tabela 17. Composição das formulações dos núcleos de MC de cloridrato de metformina.

Excipientes	Formulações (%)	
	F15	F16
GM1	60,32	--
GM2	--	80,0
Celulose PH101	38,68	19,0
Estearato de magnésio	0,5	0,5
Aerosil®	0,5	0,5

4.2.2.5 Revestimento do MC de cloridrato de metformina

A formulação F16, de MC, foi selecionada para o processo de revestimento, empregando dispersões poliméricas e ganhos de pesos diferentes, originando 4 formulações de MC revestidos de cloridrato de metformina, F16-R1 a F16-R4 (Tabela 11). Os polímeros foram previamente dispersos em água e o processo de revestimento foi realizado em sistema de leito fluidizado *top spray* (Caleva, Mini coater). Os seguintes parâmetros foram empregados: temperatura 60 °C, pressão do atomizador de 1,5 bar, agitação de 13,7 Hz, volume de ar de 14,5 m sec⁻¹ e vazão da bomba peristáltica de 1,9 rpm. Os ganhos de peso foram controlados durante o processo utilizando-se balança analítica (AS 200, Ohaus Corporation).

Tabela 5. Composição da dispersão empregada para revestir os MC de cloridrato de metformina (F16) e ganhos de peso em revestimento obtidos para cada formulação.

	F16-R1	F16-R2	F16-R3	F16-R4
Kollidon® SR30D	80	80	70	70
Opadry® II	20	20	30	30
Ganho de peso (%)	20	10	20	10

4.2.2.6 Caracterização das propriedades de fluxo e compactação

As propriedades de fluxo do captopril e do granulado de captopril (GC3) foram determinadas no capítulo II. Neste capítulo, foram determinadas as propriedades de fluxo do cloridrato de metformina, dos granulados de cloridrato de metformina (GM1 e GM2), das formulações de MC de cloridrato de metformina (F15 e F16) e de captopril (F9 a F14), além das propriedades de compactação dos dois fármacos, dos granulados e das formulações de MC correspondentes.

As propriedades de fluxo foram estudadas a partir da determinação do ângulo de repouso estático, do IC e da RH, empregando as metodologias descritas no capítulo II, item 3.2.2.2.2.

As características de compactação foram estudadas por meio da determinação da tabletabilidade, plotando-se à pressão de compactação versus a força tênsil dos comprimidos obtidos. Para tanto, foi empregada uma prensa hidráulica (Protécni, Araraquara) com punção de face plana, redonda e 10 mm de diâmetro, sob forças de compressão de 3, 5, 10, 15 e 25 kN. As pressões de compactação foram calculadas a partir da área da face do punção e da força de compressão empregada.

A força tênsil (σ) foi calculada de acordo com a Equação 7 proposta por Fell e Newton, 1970:

$$\sigma = 2F/\pi dt \quad \text{Equação 7}$$

onde F é a força necessária para a fratura do comprimido (dureza), d é o diâmetro e t é a espessura do comprimido. Para determinar F, utilizou-se um durômetro (Ethictecnology, 298DGP) e para determinar o diâmetro e a espessura, um paquímetro digital utilizado (Mítutoyo, 500-144B). Os testes foram realizados em triplicata.

4.2.2.7 Caracterização dos MC

4.2.2.7.1 Determinação de peso

A determinação do peso médio dos MC foi realizada conforme metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira, 2010. Pesou-se, individualmente, 20 unidades em balança analítica (RADWAG, AS/60/220/C/2) e determinou-se o peso médio.

4.2.2.7.2 Teste de dureza

Esta análise realizada utilizando um durômetro (Nova Ética, 298-AT), onde 10 MC selecionados individualmente, ao acaso, foram dispostos sempre na mesma posição no equipamento. Os resultados estão expressos pelo valor médio (F. BRAS., 2010).

4.2.2.7.3 Teste de friabilidade

Foram avaliados 10 MC aleatoriamente selecionados, pesados em balança analítica (RADWAG, AS/60/220/C/2), inseridos no friabilômetro (Nova Ética, 300), e submetidos a 25 rpm, durante 4 min. Em seguida, retiraram-se os resíduos, com auxílio de pinça e pincel, os MC foram novamente pesados e determinou-se a perda percentual de massa (F. BRAS., 2010).

4.2.2.7.4 Doseamento

O método empregado para a determinação do teor e para etapa de quantificação do teste de dissolução dos MC de captopril está descrito no capítulo II (item 3.2.2.4.4). Para o cloridrato de metformina foi utilizado um sistema Shimadzu LC-10A (Kyoto, Japão), com coluna ciano Waters (250 × 4.6 mm i.d., 10 µm), fase móvel isocrática preparada com acetonitrila e tampão acetato de amônio 10 mM acidificada com ácido acético pH 3,5 (40:60 v/v), fluxo de 1,0 mL min⁻¹, temperatura de 25° C, volume de injeção de 20 µL e comprimento de onda de 232 nm.

Para o preparo da amostra, 10 MC foram triturados em gral com auxílio de pistilo. A partir do pó obtido, o peso correspondente a um MC de 25 mg (equivalente a 15 mg de cloridrato de metformina) foi dissolvido e diluído em balão volumétrico até obtenção de uma solução a 10 µg mL⁻¹. Para o preparo da solução padrão foi dissolvida 10 mg de cloridrato de metformina e diluídos para obter-se uma solução com concentração final de 10 µg mL⁻¹. As soluções preparadas foram injetadas em triplicata no cromatógrafo, os cromatogramas foram registrados e obtiveram-se as áreas dos picos. A quantidade, em %, de cloridrato de metformina encontrada nos MC foi calculada conforme a equação 4 descrita no capítulo II, item 3.2.2.4.4.

4.2.2.7.5 Perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução dos MC foram realizados conforme o método utilizado no capítulo II, item 3.2.2.4.6, alterando o volume do meio para 200 mL.

4.2.2.7.6 Modelos matemáticos de liberação do fármaco

Para análise dos perfis de dissolução, foram calculados o f_2 e a ED, conforme descritos no capítulo II, item 3.2.2.4.7.

Os modelos cinéticos de liberação de fármacos avaliados foram: ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell e Korsmeyer-Peppas. As equações correspondentes a cada modelo estão descritas no capítulo II, Tabela 3.

4.2.2.8 Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente empregando-se análise de variância (ANOVA), entre os resultados, sendo considerado significativo quando a probabilidade for inferior a 5% ($p < 0,05$ intervalo de confiança de 95%). E para comparação das médias foi utilizado o teste de Tukey, quando necessário.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

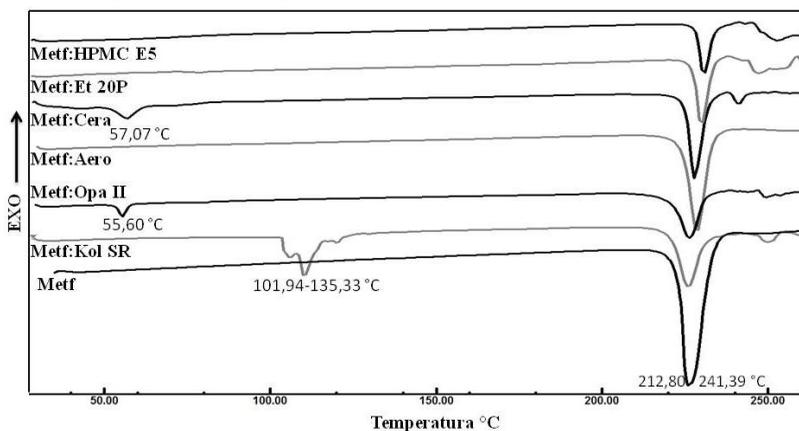
4.3.1 Análise de compatibilidade

A avaliação de compatibilidade representa uma importante fase no estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de medicamentos. As interações físico-químicas entre o fármaco e os excipientes podem afetar a natureza química, a estabilidade e a biodisponibilidade do fármaco e conseqüentemente sua eficácia terapêutica (TITA *et al.*, 2011; BYRN, PFEIFFE, STOWELL, 1999).

Os resultados de compatibilidade referentes ao captopril estão apresentados no capítulo II, item 3.3.1. A Figura 13 apresenta os resultados da análise de compatibilidade do cloridrato de metformina com os excipientes. O cloridrato de metformina apresenta o pico de fusão em 225,77 °C, com $T_{inicial}$ e T_{final} , em 212,59 e 241,39 °C, respectivamente. Valores esses que estão de acordo com a Farmacopeia Brasileira que estabelece que a fusão deve ocorrer entre 222 a 226 °C. Quando analisados os excipientes, o Kollidon® SR 30D apresenta uma faixa de fusão de 101,94 a 135,33 °C com pontos de fusão em 106,36, 109,90 e 119,74 °C. O Opadry® II apresenta um evento de fusão em 55,60 °C, correspondendo ao polietilenglicol, que compõe o produto junto com o álcool polivinílico (KOO *et al.*, 2011). Já a cera de carnaúba, mostra um evento de fusão entre 35,62 a 82,25 °C com ponto de fusão em 57,01 °C (CHIUMARELLI; HUBINBER, 2014). Os eventos descritos

para Kollidon® SR 30D, Opadry® II e a cera de carnaúba podem ser observados na misturas físicas binárias de cada componente com o fármaco (Figura 12). O Aerosil® apresenta temperatura de fusão em 1600 °C, a EC e o HPMC não apresentam ponto de fusão, e sim apresentam temperatura de transição vítrea em 129-133 °C e 170-180 °C, respectivamente (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009) (dados não mostrados).

Figura 18. Curvas de CED do cloridrato de metformina (Metf), e das misturas físicas 1:1 de cloridrato de metformina com Ethocel 20P (Metf:Et 20P), cera de carnaúba (Metf:Cera), Aerosil® (Metf:Aero), com Methocel E5 (Metf:HPMC E5), com Opadry II (Metf:Opa II) e com Kollidon SR 30D (Metf:KolSR).



Na análise da mistura binária 1:1 fármaco:excipiente (Figura 12), pode ser observado que os adjuvantes promovem uma pequena alteração da temperatura de fusão do cloridrato de metformina, sendo que os pontos de fusão foram de: 225,66 °C (Kollicoat® SR 30D), 226,33 °C (Opadry® II), 228,99 °C (aerosil®), 227,74 °C (cera de carnaúba), 230,33 °C (EC 20P) e 231,02 °C (HPMC E5), todos na mesma faixa do fármaco, entre 212,80 °C a 241,39 °C. As variações encontradas no ponto de fusão, nesses casos, são aceitas e configuram compatibilidade entre o fármaco e os excipientes. Esse tipo de alteração ocorre por que quando há o contato entre os dois pós, a concentração do fármaco pode ser afetada pelo tamanho e formas das partículas e pela geometria da mistura, levando a pequenas variações na resposta, sem necessariamente haver incompatibilidade (CRAIG, READING, 2007).

A compatibilidade entre o cloridrato de metformina e os excipientes celulose microcristalina PH 101 e estearato de magnésio

foram avaliados por Santos e colaboradores (2008), que demonstraram a ausência de interações entre o fármaco e os excipientes.

4.3.2 Determinação da umidade

A umidade de pós e granulados farmacêuticos, assim como o tamanho, densidade, forma e carga eletrostática das partículas, quase sempre afeta significativamente a capacidade de escoamento do material (EMERY *et al.*, 2009; AULTON *et al.*, 2005).

Os resultados referentes a umidade dos grânulos de captopril estão apresentados no capítulo II, item 3.3.3.2. Os grânulos de cloridrato de metformina apresentaram teores de umidade de $0,35 \pm 0,07$ e $0,54 \pm 0,04$ %, para GM1 e GM2, respectivamente, considerados baixos, uma vez que valores acima de 0,5% são tidos como adequados (PRISTA *et al.*, 2003). Enquanto valores de umidade elevada diminuem o escoamento dos pós, por alterar a natureza das forças atrativas entre as partículas (SANDLER *et al.*, 2010), a baixa umidade, observada para GM1 e GM2, pode prejudicar o fluxo dos granulados e pode fazer com que a forma farmacêutica apresente-se lascada ou esfoliada após a compressão (PRISTA *et al.*, 2003).

4.3.3 Caracterização das propriedades de fluxo e compactação

A fluidez das partículas é essencial para assegurar o sucesso da produção dos comprimidos. O fluxo dos pós é influenciado por muitos fatores, como tamanho, forma e distribuição do tamanho de partículas, textura e energia da superfície, composição química, conteúdo de umidade e outros (USP, 2007; ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2009). A avaliação do fluxo de fármacos, excipientes e formulações é rotineiramente utilizada no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, empregando métodos como IC, RH e ângulo de repouso (LUMAY *et al.*, 2012; QIU, ZHANG, 2000). O IC e a RH fornecem um resultado indireto da facilidade do pó em escoar, em função da ocorrência de interações interparticulares, a partir da determinação das densidades aparente e da compactação, que terão valores próximos para pós de fluxo livre. O ângulo de repouso é uma característica de resistência ao movimento entre as partículas, as formulações que apresentam valores próximos a 30° fluem livremente (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2009; QIU, ZHANG, 2000).

Na Tabela 12 estão os resultados referentes aos ângulos de repouso, IC e RH das formulações do captopril.

Tabela 6. Ângulos de repouso, IC e RH das formulações de MC matriciais de captopril.

	Ângulo de repouso (°)	Índice de compressibilidade (%)	Razão de Hausner
F9	33,43 ± 0,28	12,39 ± 0,85	1,14± 0,01
F10	34,43 ± 0,97	14,51 ± 1,26	1,17± 0,02
F11	22,35 ± 0,72	20,74 ± 0,14	1,26 ± 0,00
F12	35,71 ± 0,31	17,39 ± 0,18	1,20± 0,01
F13	19,20 ± 0,58	20,26 ± 0,09	1,25 ± 0,00
F14	21,52 ± 0,81	22,79 ± 0,52	1,30 ± 0,01

F9, F10 e F11 contém 50% de EC 45P, 100P e 100FP correspondente

F12, F13 e F14 contém 30% de EC 45P, 100P e 100FP correspondente

Todas as formulações de MC de liberação prolongada de captopril apresentaram propriedades de fluxo satisfatórias, entre aceitável e excelente, segundo os critérios da USP (2007). No que se refere à tendência do pó a consolidar em função de interações entre as partículas, os valores de IC e RH das formulações F9 e F10 sugeriram bom fluxo, o que foi confirmado pelo resultado de ângulo de repouso. Já para F12, os IC e RH indicaram fluxo favorável, também confirmado pelo ângulo de repouso.

Para F13, F11 e F14, de acordo com o IC e o RH, os fluxos esperados foram: favorável (F13) e aceitável (F11 e F14), porém os valores de ângulo de repouso demonstraram o fluxo excelente dessas formulações. Isso indica que o efeito da força gravitacional sobre o escoamento do pó, em função da densidade e do tamanho das partículas, foi maior que as forças de interação interparticulares.

A Tabela 13 apresenta os resultados do cloridrato de metformina (matéria-prima), dos granulados e das formulações de MC correspondentes.

Tabela 7. Ângulos de repouso, IC e RH do cloridrato de metformina, dos granulados e das formulações de MC correspondentes.

	Ângulo de repouso (°)	Índice de compressibilidade (%)	Razão de Hausner
Metformina	51,79 ± 1,95	16,88 ± 3,20	1,20 ± 0,05
GM1	44,32 ± 0,95	16,74 ± 0,78	1,20 ± 0,01
GM2	40,61 ± 1,16	12,55 ± 0,37	1,14 ± 0,00
F15	43,70 ± 2,01	23,32 ± 0,61	1,30 ± 0,01
F16	36,59 ± 1,17	14,01 ± 0,89	1,16 ± 0,01

A RH e o IC do cloridrato de metformina sugeriram fluxo do pó favorável, porém o ângulo de repouso demonstrou um fluxo ruim, segundo os critérios da USP (2007), excedendo o valor de 50°, o que raramente é aceitável para a produção de formulações sólidas (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2009), indicando a necessidade de granulação do fármaco. Os resultados de RH e IC dos granulados resultantes, GM1 e GM2, foram sugestivos de fluxo favorável e bom, respectivamente, porém isso não foi confirmado pelos ângulos de repouso correspondentes, que revelaram fluxo aceitável e favorável. No entanto, independente da propriedade de fluxo avaliada, os processos de granulação, por via úmida e fusão, melhoraram a reologia do fármaco, resultando em escoamento satisfatório.

Em relação às formulações de MC de cloridrato de metformina, a F15 manteve o fluxo aceitável observado para o granulado empregado na sua composição (GM1), conforme indicado pelos valores de RH, IC e ângulo de repouso (Tabela 13). A formulação F16 apresentou melhores resultados de fluxo em comparação a F15, com IC e RH indicativos de bom fluxo e ângulo de repouso compatível com fluxo favorável.

O estudo das propriedades de compactação de matérias-primas e formulações farmacêuticas é importante para assegurar a produção de comprimidos de elevada qualidade, com propriedades mecânicas adequadas. Comprimidos de dureza excessivamente elevada podem aumentar o tempo de desintegração e prejudicar a liberação do fármaco, enquanto que comprimidos de baixa resistência mecânica não suportam o estresse gerado nos processos de fabricação e distribuição. Geralmente comprimidos com força tênsil superior a 1 MPa, idealmente entre 1,7-2,0 MPa, são satisfatoriamente robustos (SUN, 2011; PITT *et al.*, 2015; QIU *et al.*, 2009).

Um parâmetro que indica o comportamento de materiais durante a compactação é a tabletabilidade, definida como a capacidade de um pó de ser transformado em um comprimido com resistência

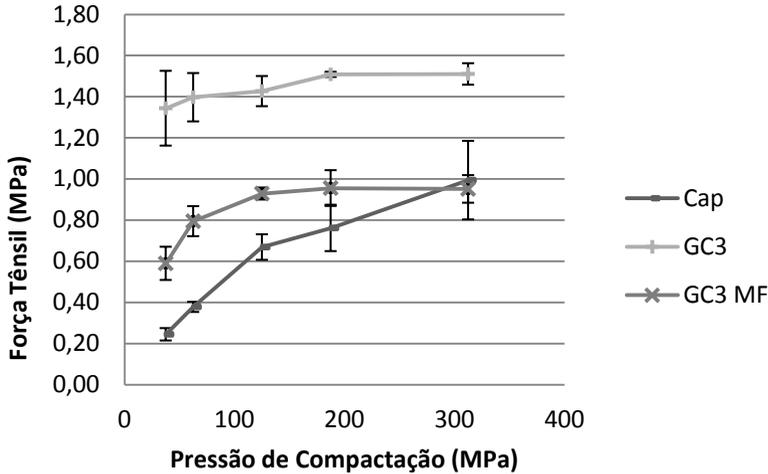
mecânica apropriada sob o efeito da pressão de compactação (SUN, 2011). A curva de tabletabilidade estabelece a relação entre a pressão de compactação e a força tênsil do comprimido, de forma que normalmente a elevação da pressão de compactação resulta em comprimidos mais resistentes (QIU, ZHANG, 2000).

As pressões de compactação relevantes na área farmacêutica são tipicamente inferiores a 400 MPa, e valores menores que 50 MPa são considerados baixos, enquanto que valores superiores a 300 MPa são tidos como pressões de compactação elevadas (SUN, 2011).

Os pós farmacêuticos podem apresentar diferentes comportamento de tabletabilidade, de forma que alguns materiais nunca formarão comprimidos com resistência mecânica suficiente, independentemente da pressão aplicada, e outros são capazes de formar comprimidos resistentes sob baixa pressão de compactação. Muitos fármacos exibem deficiências na tabletabilidade e requerem a utilização de estratégias farmacotécnicas para contornar o problema (SUN, 2011).

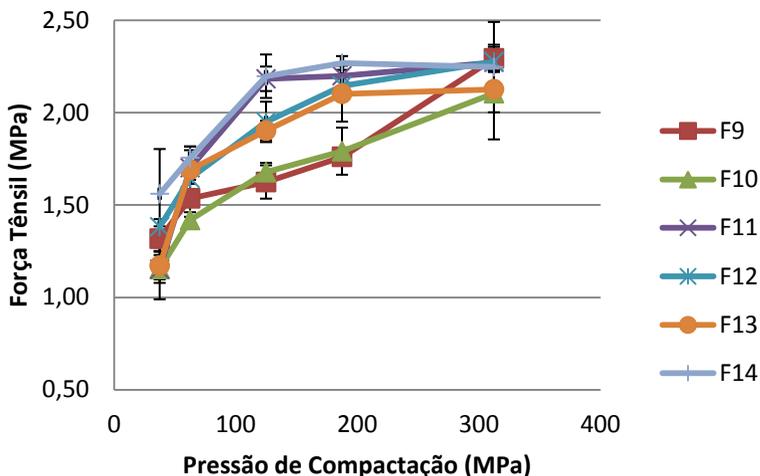
No estudo de tabletabilidade deste trabalho, os comprimidos foram obtidos na faixa de 38-312 MPa. O captopril apresentou aumento da força tênsil com o aumento da pressão de compactação, porém uma pressão elevada, superior a 300 MPa, foi necessária para atingir força tênsil de 1 MPa (Figura 14). Já o granulado de captopril com cera de carnaúba (GC3) produziu comprimidos com força tênsil superior a 1 MPa sob pressão de compactação de apenas 30 MPa. Assim, observa-se que a granulação reforçou a agregação entre as partículas, aumentando a tabletabilidade, embora um aumento na pressão de compactação a partir de 30 MPa não tenha resultado em aumento considerável de força tênsil. Nota-se que o processo de granulação foi necessário uma vez que a mistura física (GC3 MF) promoveu um aumento inferior da tabletabilidade em relação ao GC3.

Figura 19. Curva de tabletabilidade do captopril (Cap) e do granulado de captopril (GC3).



Na Figura 15 são apresentadas as curvas de tabletabilidade para as formulações de MC de captopril. É possível observar que todas as formulações apresentaram perfis superiores ao do granulado presente em suas composições (GC3), mostrado na Figura 14. Todas as formulações de MC apresentaram força têsnil acima de 1,70 MPa quando produzidas com pressão de compactação de 187 a 312 MPa.

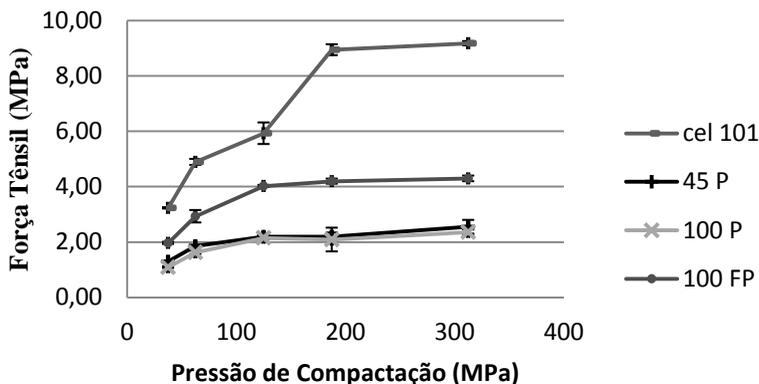
Figura 20. Curva de tabletabilidade das formulações de MC de captopril.



Quando são comparadas as formulações F9 (50% EC 45P) e F12 (30% EC 45P + 20% celulose microcristalina) ou F10 (50% EC 100P) e F13 (30% EC 100P + 20% celulose microcristalina), pode-se concluir que a adição de celulose microcristalina melhorou as características de tabletabilidade. Esse resultado é explicado devido ao perfil de tabletabilidade da celulose microcristalina em relação a todos os tipos de EC estudados, como mostra a Figura 16. Inclusive, a excelente tabletabilidade da celulose microcristalina PH 101 justifica a sua difundida aplicação na obtenção de comprimidos, como agente aglutinante à seco e auxiliador de compactação (DOELKER *et al.*, 1987).

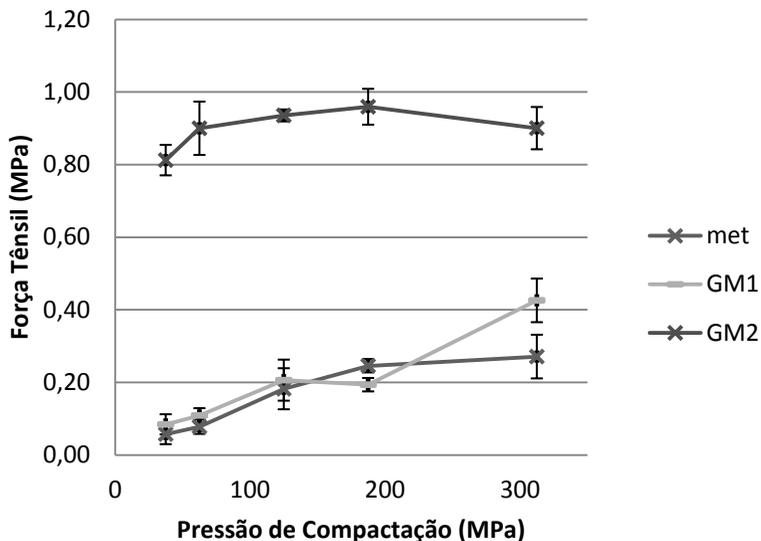
Por outro lado, as curvas de tabletabilidade de F11 (50% EC 100FP) e F14 (30% EC 100FP + 20% celulose microcristalina), na faixa de pressão de compactação de 62 a 312 MPa, são praticamente sobreponíveis, indicando que, neste caso, a adição de celulose microcristalina não elevou a tabletabilidade, embora as formulações F11 e F14 contivessem o EC 100FP, excipiente que possui menor tamanho de partícula e melhores características de compactação quando comparado às EC dos tipos 45P e 100P, contidas nas formulações F9, F10, F12 e F13 (Figura 15).

Figura 21. Curva de tabletabilidade dos excipientes da celulose microcristalina PH101 (cel 101), EC, tipos: 45 P, 100 P e 100 FP.



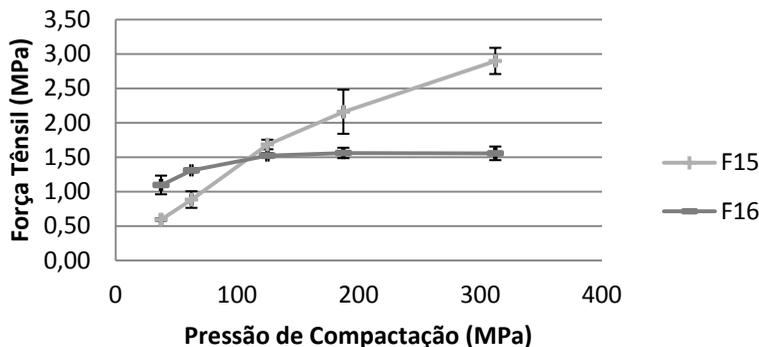
A Figura 17 apresenta os perfis de tabletabilidade do cloridrato de metformina e dos granulados GM1 e GM2 correspondentes. Como se pode observar, a tabletabilidade do fármaco é extremamente desfavorável, o que é intensificado pela sua elevada dosagem terapêutica, impedindo a correção das características de compactação pela simples associação de excipientes para compressão direta. Assim, ficou evidente a necessidade de granulação prévia do fármaco, porém a granulação via úmida com HPMC E5 não corrigiu o problema. A granulação por fusão empregando cera de carnaúba, por sua vez, aumentou consideravelmente a tabletabilidade do fármaco, embora um aumento na pressão de compactação acima de 30 MPa não tenha resultado em aumento considerável de força tênsil, mesmo comportamento que o observado para o granulado de captopril com cera de carnaúba.

Figura 22. Curva de tabletabilidade do cloridrato de metformina (met), e dos granulados de cloridrato de metformina (GM1 e GM2).



As curvas de tabletabilidade das formulações de MC de cloridrato de metformina estão apresentadas na Figura 18. As F15 e F16 apresentaram aumento da tabletabilidade, em relação aos granulados correspondentes, devido à adição de celulose microcristalina. Embora o granulado com HPMC E5 (GM1) tenha apresentado tabletabilidade inferior ao granulado com cera de carnaúba (GM2), a formulação F15, contendo GM1, apresentou um perfil de tabletabilidade bastante superior à F16, contendo GM2. Isso se deu pela quantidade de celulose microcristalina de F15, correspondente a praticamente o dobro em relação à F16, mais uma vez confirmando o poder desse excipiente de incrementar as características de compactação, como observado para algumas formulações contendo captopril.

Figura 23. Curva de tabletabilidade das formulações de MC de cloridrato de metformina (F15 e F16).



4.3.4 Desenvolvimento das formulações

O desenvolvimento das formulações de MC de captopril foi baseado na avaliação prévia de diferentes processos e materiais para obtenção de matrizes de liberação prolongada, descrita no capítulo II. Considerando que o captopril é solúvel em água ($0,033$ a $0,1 \text{ mg mL}^{-1}$, segundo a F. BRAS., 2010), optou-se pelas formulações F7 e F8, contendo excipientes insolúveis (cera de carnaúba e EC) e produzidas por granulação por fusão, como bases ao desenvolvimento dos MC. Outro aspecto que influenciou nessa escolha foi a inovação em relação aos trabalhos já publicados sobre liberação prolongada de captopril, que em sua maioria empregam HPMC nas formulações.

A partir das formulações selecionadas, foram produzidas 6 formulações de MC de captopril, de forma que F9, F10 e F11 possuem mesma composição que F7, e F12, F13 e F14, correspondem à F8, no entanto, variando-se o tipo de EC, quanto ao peso molecular (viscosidade) - EC 45 P ou 100 P, e ao tamanho de partículas - 100 P e 100 FP (que corresponde a partículas finas).

Para a formulação de MC de liberação prolongada de cloridrato de metformina, considerando a elevada dosagem terapêutica do fármaco e sua hidrossolubilidade ($0,1$ a 1 mg mL^{-1} , F. BRAS., 2010), ainda maior que a do captopril, optou-se pelo sistema de reservatório, que permitiu incorporar no núcleo uma alta carga de fármaco (60%). Para a produção do núcleo foi necessária a granulação prévia do fármaco, devido ao baixo fluxo, conforme discutido no item 4.3.3. Dessa forma, duas formulações de grânulos foram obtidas pelas técnicas de via úmida e fusão, empregando HPMC E5 e cera de carnaúba, respectivamente, e

originaram duas formulações de MC (núcleos), para posterior revestimento.

4.3.5 Caracterização dos MC

Os resultados da caracterização do MC de captopril e cloridrato de metformina estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 8. Resultados de caracterização física e química dos MC.

Formulações	Peso médio (mg) ^a	Dureza (Kgf) ^b	Friabilidade (%) ^b	Doseamento (%) ^b
F9	24,96 ± 1,29	2,78 ± 0,71	0,04	91,90 ± 2,51
F10	25,15 ± 0,78	3,78 ± 0,52	0,09	89,11 ± 0,33
F11	25,15 ± 0,56	1,74 ± 0,35	0,01	102,92 ± 0,69
F12	24,79 ± 0,90	3,93 ± 1,07	0,09	95,54 ± 1,25
F13	25,06 ± 0,54	3,61 ± 0,99	0,02	95,08 ± 1,10
F14	25,35 ± 0,53	2,18 ± 0,35	0,01	103,46 ± 0,22
F15	25,38 ± 0,43	2,63 ± 0,39	0,18	102,59 ± 1,11
F16	25,13 ± 0,66	1,16 ± 0,38	0,04	107,85 ± 2,33

^an=20; ^bn=10; valores médios representados ± DP

A determinação e o ajuste do peso de MC são procedimentos importantes, uma vez que o peso da forma farmacêutica influencia a dosagem que será administrada (KEVIN *et al.*, 2015; BLANCO; CUEVA-MESTANZA; PEGUERO, 2010). O peso individual dos MC produzidos era inferior a 80 mg, portanto a variação permitida é de ± 10% (F. BRAS., 2010). Todos os MC analisados ficaram dentro dos limites especificados (Tabela 17), e apresentaram DPR de 5,15% e 4,89% para captopril e cloridrato de metformina, respectivamente. Sendo assim, todas as formulações de captopril e de cloridrato de metformina apresentaram resultados satisfatórios em relação à variação de peso dos MC.

Todas as formulações de MC de captopril e de cloridrato de metformina apresentaram resistência mecânica adequadas (dureza superior a 7 N, ou 0,7 Kgf e friabilidade inferior a 1,0%, segundo STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011), permitindo o manuseio das mesmas nas próximas etapas de produção.

Os teores de captopril e de cloridrato de metformina nos MC foram quantificados empregando métodos previamente validados (ICH, 2005). Os resultados da validação do método de quantificação de captopril estão apresentados no capítulo II, item 3.3.3.3. Os dados de validação indicam que o método desenvolvido para cloridrato de

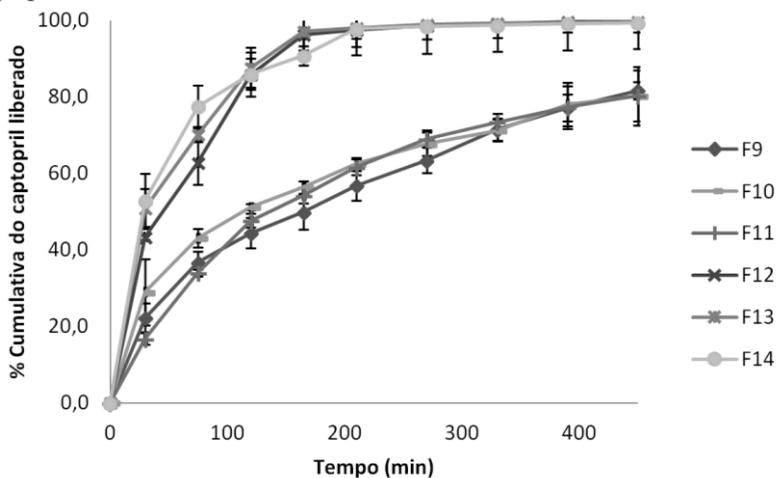
metformina é específico, linear nas concentrações de 0,1 a 20 $\mu\text{g min}^{-1}$ ($r > 0,999$), sensível (limite de quantificação e detecção de 0,09 $\mu\text{g min}^{-1}$ e 0,08 $\mu\text{g min}^{-1}$, respectivamente), preciso (precisão intra e inter dia inferiores a 5,0%) e exato (recuperação de $94,45 \pm 0,14$, $95,32 \pm 1,03$ e $96,63 \pm 1,56\%$, para as concentrações baixa, média e alta, respectivamente), permitindo a sua aplicação neste trabalho.

A Farmacopeia Brasileira (2010) estabelece como especificação que o teor dos fármacos nas formas farmacêuticas esteja entre 90% e 110% da quantidade declarada. Os MC referentes a todas as formulações de captopril e de cloridrato de metformina apresentaram-se dentro das especificações, com exceção de F10 que teve teor de 89,11%. Porém, como se trata de uma formulação experimental, a F10 foi mantida para os testes subsequentes.

4.3.5.1 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução das formulações de MC de captopril estão apresentados na Figura 19, e os de MC de cloridrato de metformina nas Figuras 20 e 21.

Figura 24. Perfil de dissolução (média \pm DP) das formulações de MC de captopril.



As formulações F9, F10 e F11 foram capazes de prolongar a dissolução do captopril durante todo o período do teste (em torno de

80% de liberação em 7,5 h), enquanto as formulações F12, F13 e F14 liberaram a totalidade do fármaco em 3,5 h.

A análise dos perfis de dissolução, na Figura 19, permitiu constatar que o peso molecular (45P ou 100P) e o tamanho de partículas (100P ou 100FP) da EC não influenciaram no processo de liberação do captopril a partir dos MC. Tal afirmação é confirmada pelas comparações estabelecidas, na Tabela 15, entre os valores de f_2 (> 50), demonstrando a semelhança entre os perfis de dissolução das formulações com mesma concentração de EC, porém pesos moleculares e tamanhos de partículas diferentes. Ou seja, $F_9 = F_{10} = F_{11}$ e $F_{12} = F_{13} = F_{14}$.

Por outro lado, diferenças nos perfis de dissolução ocorreram quando houve alteração na quantidade de EC (50 ou 30%) e a adição de celulose microcristalina entre as formulações contendo o mesmo tipo do polímero (45P, 100P ou 100 FP). A celulose possui propriedade de diluente entretanto também possui propriedades desintegrantes, possivelmente esta propriedade auxiliou no processo de liberação do fármaco. Isso pode ser constatado pelos valores de ED na Tabela 15: $F_9 < F_{12}$, $F_{10} < F_{13}$ e $F_{11} < F_{14}$ ($p > 0,05$), confirmando que a quantidade do polímero influenciou o perfil de liberação do fármaco a mesma conclusão pode ser atingida quando se avalia os valores de f_2 (< 50).

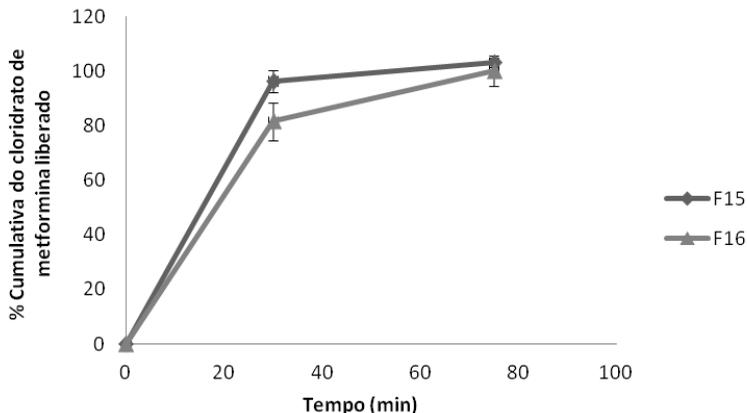
Tabela 9. Valores de f_2 e de ED obtidos para as formulações de MC de captopril.

Comparação entre as formulações	f_2	Formulações	ED (%)
F9 e F10	69,7	F9	55,29 ± 1,57
F9 e F11	70,3	F10	59,06 ± 1,53
F10 e F11	62,5	F11	52,97 ± 0,59
F12 e F13	76,8	F12	88,72 ± 6,53
F12 e F14	65,6	F13	90,51 ± 3,22
F13 e F14	77,4	F14	90,38 ± 2,21
F9 e F12	30,0	-	-
F10 e F13	31,7	-	-
F11 e F14	27,7	-	-

Os perfis de dissolução dos MC de cloridrato de metformina (núcleos), F15 e F16, estão apresentados na Figura 20, e mostram a liberação completa do fármaco em 75 min. Entretanto, observou-se que a F15 desintegrou em torno de 5 min após o início do teste, diferente da formulação F16 que se manteve íntegra durante aproximadamente 30 min. Isso se deveu à menor afinidade da formulação F16 pela água, que

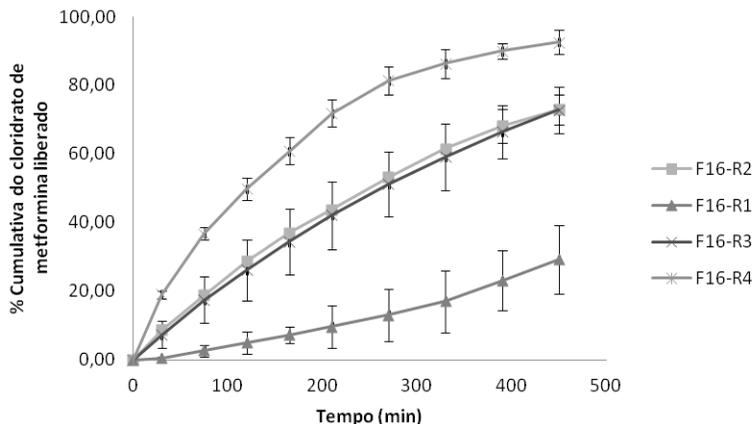
continha cera de carnaúba, o que é vantajoso quando se pensa em prolongar a liberação de um fármaco de elevada solubilidade. Por consequência, a F16 foi selecionada para o processo de revestimento.

Figura 25. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC de cloridrato de metformina.



Os perfis de dissolução dos MC revestidos de cloridrato de metformina estão apresentados na Figura 21, que mostra que todas as formulações prolongaram a liberação do fármaco, sendo a dissolução de F16-R1 demasiadamente baixa. Quando analisadas as formulações com mesmo ganho de peso em revestimento (F16-R1 e F16-R3 ou F16-R2 e F16-R4), observa-se que os MC revestidos com uma dispersão contendo maior quantidade de Kollidon® SR30D, excipiente utilizado para prolongar a liberação do fármaco (DASHEVSKYA *et al.*, 2005), apresentam menor perfil de dissolução, ou seja $F16-R1 < F16-R3$ e $F16-R2 < F16-R4$. Da mesma forma, quando analisados os perfis de dissolução das formulações revestidas com dispersões de mesma concentração polimérica, aquelas com maior ganho de peso em revestimento tiveram menor liberação ($F16-R1 < F16-R2$ e $F16-R3 < F16-R4$).

Figura 26. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC revestidos de cloridrato de metformina.



Se comparadas, na Figura 21, as formulações F16-R2 (maior concentração polimérica na dispersão de revestimento e menor ganho de peso) e F16-R3 (menor concentração polimérica na dispersão de revestimento e maior ganho de peso) é possível notar a semelhança dos perfis de liberação, o que é confirmado pelo valor de f_2 (87,4), Tabela 16, e pela comparação dos resultados de ED ($p < 0,05$). Os valores de f_2 e ED ($p > 0,05$) demonstram a diferença entre os demais perfis de dissolução.

Tabela 10. Valores de f_2 e de ED das formulações dos MC revestidos de cloridrato de metformina.

Comparação das formulações	f_2	Formulações	ED (%)
F16-R1 e F16-R2	28,9	F16-R1	14,04 \pm 2,71
F16-R2 e F16-R3	87,4	F16-R2	42,88 \pm 1,21
F16-R3 e F16-R4	36,4	F16-R3	41,50 \pm 1,69
-	-	F16-R4	63,86 \pm 3,57

É importante destacar que, como mostra a Figura 21, as formulações F16-R2 e F16-R4, produzidas com menor quantidade de revestimento sobre a superfície do núcleo (10%), produziram perfis de dissolução mais robustos (DP inferior), em relação àquelas com maior ganho de peso em revestimento (20%).

4.3.5.1 Aplicação de modelos matemáticos

As formulações de MC de captopril F9, F10 e F11 (Tabela 17) e as formulações de MC de cloridrato de metformina F16-R2 e F16-R4 (Tabela 18) foram selecionadas para a aplicação dos modelos matemáticos que caracterizam os mecanismos envolvidos na liberação do fármaco. Após avaliação dos modelos de ordem zero e primeira ordem, observa-se que todas as formulações indicaram cinética de primeira ordem, indicando que a difusão do fármaco ocorre em uma taxa proporcional à quantidade de fármaco remanescente no interior do sistema (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008; MULYE; TURCO, 1995).

Seguido a primeira análise, aplicou-se os modelos de Higuchi, Hixon-Crowel e Korsmeyer-Peppas e observou-se que as formulações F9, F10 e F11 seguiram a cinética proposta por Higuchi (Tabela 17). O modelo de Higuchi (1961, 1963) descreve a dissolução de fármacos a partir de sistemas matriciais, em que a fração liberada é proporcional à raiz quadrada do tempo, o que indica que a liberação ocorre por difusão fickiana (SIEPMANN; PEPPAS, 2012). O mecanismo de difusão fickiano indica que a água penetra na matriz, dissolve o fármaco, preenche os poros gerados pela difusão das partículas e, assim, aumenta a porosidade da matriz e a mobilidade do fármaco para o meio (PETROPOULOS; KYRIAKI; PAPADOKOSTAKI, 2012; PAUL, 2011).

Tabela 11. Coeficiente de correlação (r) obtido a partir dos cálculos cinéticos das formulações de captopril.

Formulações	Ordem zero	Primeira Ordem	Higuchi	Hixon-Crowel	Korsmeyer-Peppas
F9	0,9513	0,9945	0,999	0,9879	0,9859
F10	0,9061	0,9808	0,9884	0,9628	0,9726
F11	0,9336	0,9894	0,9926	0,9756	0,9921

Na Tabela 18 nota-se que a formulação F16-R2 ajustou-se ao modelo de Hixon-Crowel, que se aplica a formas farmacêuticas para as quais o perfil de liberação é limitado pela taxa de dissolução das partículas do fármaco (HIXSON; CROWELL, 1931). Isso pode ser explicado pela presença de um maior conteúdo de Kollidon® SR 30D, um material insolúvel, na camada de revestimento de F16-R2, em relação a F16-R4, que parece ter interferido no processo de dissolução do fármaco no interior do sistema.

Já, a formulação F16-R4 demonstrou seguir o modelo proposto por Higuchi, indicando que o processo de liberação do fármaco é controlado por difusão (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

Tabela 128. Coeficiente de correlação (r) obtido a partir dos cálculos cinéticos das formulações de MC revestidos de cloridrato de metformina

Formulações	Ordem zero	Primeira Ordem	Higuchi	Hixon-Crowel	Korsmeyer-Peppas
F16-R2	0,9889	0,9990	0,9854	0,9990	0,9970
F16-R4	0,9648	0,9990	0,9966	0,9946	0,9956

4.4 CONCLUSÕES

Os estudos preliminares de compatibilidade indicaram que os excipientes selecionados para o desenvolvimento das formulações são compatíveis com os fármacos captopril e cloridrato de metformina.

Os processos de granulação por fusão com cera de carnaúba melhoraram as características de fluxo e tabletabilidade do captopril e do cloridrato de metformina, favorecendo o processo de compressão.

Três formulações de MC matriciais de captopril, formuladas a partir dos granulados contendo cera de carnaúba e com 50% de EC (45P, 100P ou 100FP), foram capazes de prolongar a liberação do fármaco de maneira satisfatória, por meio de processos de difusão.

No caso do cloridrato de metformina, duas formulações de MC, preparadas por granulação por fusão com cera de carnaúba, revestidas com 10% de ganho de peso, a partir de dispersões contendo 70 ou 80% de Kollidon® SR 30D, geraram perfis satisfatórios de liberação prolongada, com cinética de primeira ordem.

Dessa forma, pode-se concluir que os MC matriciais e os MC revestidos são sistemas adequados para promover a liberação prolongada, respectivamente, do captopril e do cloridrato de metformina, fármacos de elevada solubilidade em água.

CAPÍTULO IV

CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA ASSOCIADOS EM UMA FORMA FARMACÊUTICA VISANDO O TRATAMENTO SIMULTÂNEO DE DIABETES E HIPERTENSÃO

5 CAPÍTULO IV - CAPTOPRIL E CLORIDRATO DE METFORMINA ASSOCIADOS EM UMA FORMA FARMACÊUTICA VISANDO O TRATAMENTO SIMULTÂNEO DE DIABETES E HIPERTENSÃO

5.1 INTRODUÇÃO

Um sistema de liberação prolongada envolvendo multi fármacos pode ser extremamente importante no tratamento de doenças crônicas como diabetes, doenças do coração, asma, câncer, entre outras (LI *et al.*, 2005). A complexidade de um regime terapêutico pode ser muitas vezes responsável pela baixa adesão à medicação, dessa forma, a terapia de combinações de doses é uma alternativa para reforçar o cumprimento do tratamento, diminuindo o número de medicamentos necessários (WAN; MA; ZHANG, 2014; PAN; CHERNEW; FRENDRICK, 2008). No entanto, os dados comparativos entre combinação de dose fixa e regime livre de fármacos, é limitado no que tange a melhora da adesão à medicação pelo paciente (MELIKIAN *et al.*, 2002).

Bangalore e colaboradores (2007) concluíram que a combinação de doses fixas diminui o risco de não adesão ao tratamento, e deve ser considerada em pacientes com doenças crônicas, podendo resultar em melhores resultados clínicos. Também pode ser utilizada para a prevenção de doenças cardiovasculares secundárias (SANZ; FUSTER, 2009).

A associação em dose fixa é a combinação de dois ou mais fármacos em uma razão fixa de doses em uma mesma forma farmacêutica (BRASIL, 2010). Para o desenvolvimento dos medicamentos de dose fixa, os fármacos devem agir por mecanismos diferentes e a farmacocinética não deve ser muito diferente, além da administração de ambos ser terapeuticamente relevante (GAUTAM; SAHA, 2008). As vantagens apresentadas por sistemas de dose fixa combinada são maior eficácia dos fármacos associados, sem aumento dos riscos em relação aos monofármacos; mesma eficácia terapêutica com redução dos eventos adversos; e simplificação do regime terapêutico (BRASIL, 2010). Algumas desvantagens podem ser mencionadas como: os fármacos precisam apresentar a mesma farmacocinética e frequência de administração para compor um medicamento de dose fixa (GAUTAM; SAHA, 2008).

A combinação de medicamentos como captopril e cloridrato de metformina pode ser válida no tratamento das doenças para as quais são indicados e suas complicações. Uma das complicações da DM é a

nefropatia diabética, definida como o aparecimento da albuminúria, sendo esse processo frequentemente associado ao aumento da pressão arterial. Dessa forma, para o gerenciamento da doença, o controle glicêmico, da pressão arterial e dos lipídeos séricos podem prevenir a nefropatia diabética (THOMAS; KARALLIEDDE, 2015).

Bjorck e colaboradores (1986) estudaram o efeito da inibição da enzima conversora de angiotensina em pacientes com nefropatia diabética e hipertensão. Os resultados apontaram que em dois anos de tratamento ocorreu a melhora da taxa de filtração glomerular e da pressão arterial. Strippoli e colaboradores (2004) fizeram uma revisão de estudos publicados e afirmaram que o inibidor da enzima conversora de angiotensina previne a progressão da nefropatia diabética em pacientes com DM, hipertensos ou não hipertensos, e evitam casos de morte. O captopril, pertence a classe de fármacos inibidores da enzima conversora de angiotensina, além de ser uma combinação terapeuticamente relevante para pacientes com diabetes.

Nos últimos anos, a combinação de fármacos em sistemas de liberação prolongada tem se tornado cada vez mais popular dentro da indústria farmacêutica. Os medicamentos produzidos atingem o mercado, e as indústrias conseguem gerar receitas consideráveis. Avanços significativos foram alcançados no desenvolvimento e comercialização dos produtos associados (WEN; PARK, 2010).

Os medicamentos associados em dose fixa presentes no mercado são indicados para diversas doenças, como para o tratamento de infecções bacterianas e virais, alergias, Parkinson, diabetes, hipertensão entre outros (ANVISA, 2015). O mercado farmacêutico atual (2012) indica o lançamento de um medicamento de dose tripla combinada (tenofovir, lamivudina e efavirenz) para o tratamento da infecção pelo HIV. No ano de 2014, outro medicamento contendo 4 fármacos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) foi lançado para o tratamento da tuberculose. Ambos foram desenvolvidos como alternativa para se conseguir melhores taxas de adesão do paciente ao tratamento.

Vynckier e colaboradores, em 2014, produziram uma matriz de dose fixa combinada de liberação prolongada pela técnica de co-extrusão por fusão com tartarato de metoprolol e hidrocortizida. No mesmo ano e com os mesmos fármacos Vervaeck e colaboradores desenvolveram capsulas de liberação imediata e prolongada. Dierickx e colaboradores desenvolveram uma solução de co-extrusado como dose fixa combinada de liberação imediata usando fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos como modelo. Wan e colaboradores fizeram uma revisão

dos medicamentos de dose fixa para hipertensão e notaram a importância da combinação do regime terapêutico exercendo melhor eficácia e menos efeitos colaterais.

Desta maneira, o objetivo deste capítulo foi desenvolver e avaliar um sistema de combinação de doses fixas contendo os fármacos captopril e cloridrato de metformina, na forma farmacêutica de MC encapsulados de liberação prolongada.

5.2 METODOLOGIA

5.2.1 Materiais

O captopril foi adquirido da empresa Pharma Nostra (São Paulo, Brasil) e o cloridrato de metformina foi doado pela APSEN Farmacêutica (São Paulo, Brasil). Os excipientes utilizados na formulação: EC (Ethocel™ Std. Premiun 100FP), base de acetato de polivinila (Opadry® II), celulose microcristalina PH 101, ácido esteárico, estearato de magnésio e aerosil® foram doados pela Colorcon® (Cotia, Brasil), a cera de carnaúba (Pharmaspecial, São Paulo, Brasil) foi doada pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Univille e a polivinilpirrolidona (Kollidon® SR30D) foi doada pela BASF (Guaratinguetá, Brasil). Os demais reagentes (ácidos, bases, solventes e sais) de grau analítico PA ou grau CLAE foram disponibilizados pelo Laboratório de Controle de Qualidade da UFSC.

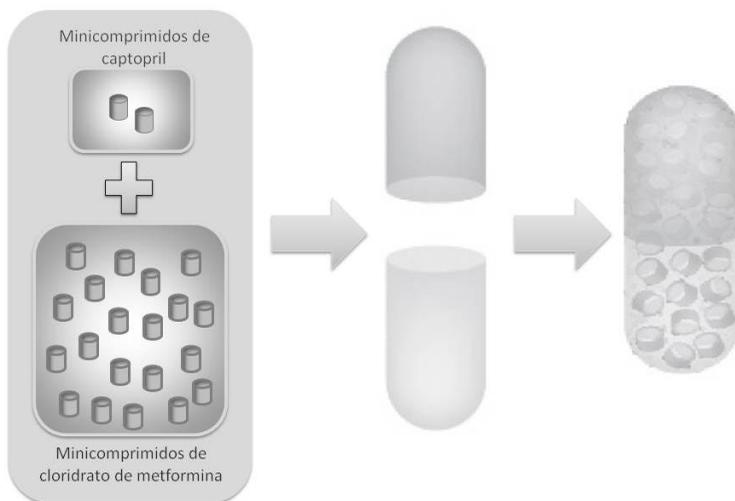
5.2.2 Métodos

5.2.2.1 Desenvolvimento dos MC encapsulados

A partir das formulações de MC de liberação prolongada desenvolvidas no capítulo III, uma formulação de MC de captopril e uma de MC de cloridrato de metformina foram selecionadas (Tabela 19). A dose de captopril e cloridrato de metformina nos MC é de 6,25 mg e 15 mg, respectivamente. Cada cápsula tamanho 00, com volume de 0,95 mL foi preenchida com 2 MC de captopril e 20 MC de cloridrato de metformina, totalizando as doses de 12,5 mg e 300 mg (Figura 22).

Tabela 13. Composição da formulação de MC de captopril e cloridrato de metformina.

Excipientes	Composição (%)	
	F11	F16-R2
Captopril (GC3)	45	--
EC 100FP	50	--
Cloridrato de Metformina (GM2)	--	80,0
Celulose PH101	--	19,0
Estearato de magnésio	--	0,5
Ácido esteárico	4	--
Aerosil®	1	0,5
Kollidon® SR30D 80:20 Opadry® II	--	10

Figura 27. Representação esquemática do processo de produção dos MC encapsulados.

5.2.2.2 Quantificação dos fármacos

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi o método empregado para a quantificação dos fármacos nos estudos de liberação. As metodologias estão descritas no capítulo II (3.2.2.4.4) e no capítulo III (4.2.2.7.4) para o captopril e o cloridrato de metformina, respectivamente.

5.2.2.3 Perfil de dissolução

Os ensaios de dissolução da cápsula contendo os MC foram realizados empregando-se o aparato 3 (USP) dissolutor (Erweka, RRT10) e as condições do ensaio foram realizadas com base no artigo de Garbacz e Klein, 2012. Dessa forma, os parâmetros da dissolução foram: abertura da malha de 420 *mesh*, agitação de 10 oscilações min^{-1} , temperatura de 37°C e 250 mL de meio de dissolução. Os valores de pH e tempos de residência em cada meio de dissolução, estão descritos a seguir: pH 1,8 - 30 min.; pH 6,5 - 45 min.; pH 6,8 - 45 min.; pH 7,2 - 45 min.; pH 7,5 - 45 min.; pH 5,8 - 510 min. Em intervalos pré definidos de tempo, amostras de 5 mL foram manualmente coletadas, filtradas em papel de filtro quantitativo faixa preta 28 mm e analisadas por CLAE conforme metodologia previamente validada para cada fármaco. Os testes foram realizados em triplicata.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Desenvolvimento dos MC encapsulados

O desenvolvimento dos MC selecionados estão descritos no capítulo III. A formulação selecionada de MC de captopril, F11 (matrizes de liberação prolongada), se deu pelo fato de a mesma apresentar boas características físicas (fluxo, tabletabilidade, dureza, friabilidade) além de um perfil prolongado de dissolução, apresentando 72,2% de liberação em 7,5 h. Da mesma forma, foram selecionados os MC de cloridrato de metformina, F16-R2 (MC revestidos de liberação prolongado), por suas propriedades físicas satisfatórias e perfil de liberação adequado, com 72,7% de liberação em 7,5h.

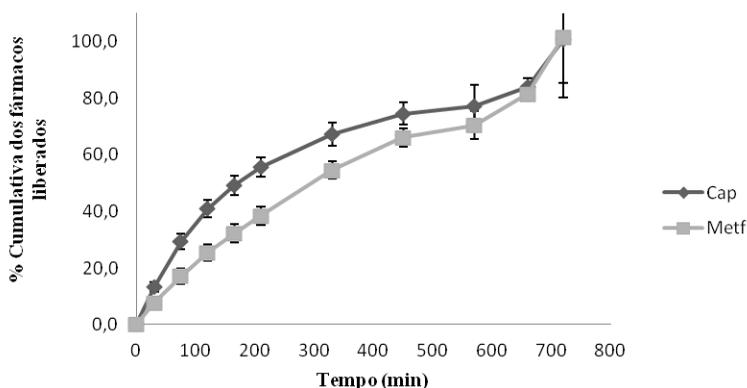
5.3.2 Perfil de dissolução

Na ordem de simular o TGI, a liberação *in vitro* foi realizada no aparato 3, com diferentes meios de dissolução. A Figura 23 mostra os perfis de liberação obtidos para os fármacos.

Quando a cápsula entra em contato com o meio, em poucos minutos, rompe e libera os MC, portanto são esses que promovem a liberação prolongada dos fármacos. A granulação com cera de carnaúba auxiliou na integridade das formulações, durante a dissolução, e os sistemas de matrizes e reservatório, utilizados para o captopril e o cloridrato de metformina, respectivamente, foram capazes de prolongar

a liberação dos fármacos. Avaliando o perfil de dissolução é notável que no sistema de reservatório, o revestimento tem um controle maior da liberação em relação ao sistema de matriz. Em 10h de dissolução houve aproximadamente 85% de liberação do fármaco, atingindo 100% de liberação em 12 h.

Figura 28. Perfil de dissolução (média \pm DP) dos MC encapsulados contendo captopril (Cap) e cloridrato de metformina (Metf).



5.4 CONCLUSÃO

Neste estudo foi realizado, uma combinação de dose fixa, onde MC de liberação prolongada de captopril e de cloridrato de metformina foram colocados em uma cápsula. A cápsula quando entra em contato com o meio de dissolução, libera as subunidades e, essas promovem a liberação prolongada. Os MC de captopril promovem a liberação pelo sistema de matriz hidrofóbica, em que a granulação do captopril com cera de carnaúba auxilia na hidrofobia juntamente com a Ethocel™ 100 FP. Os MC de cloridrato de metformina promovem a liberação pelo sistema de reservatório utilizando o revestimento de Kollidon® SR 30D e Opadry® II, junto com o granulado de cera de carnaúba, que auxilia na integridade do núcleo.

Essa combinação em dose fixa apresenta vantagens como a otimização da adesão ao tratamento, devido a simplificação do tratamento, e a diminuição das complicações renais em pacientes diabéticos. Por fim, pode-se concluir que, além de tratar a hipertensão e diabetes devido aos fármacos utilizados na forma farmacêutica, essa combinação é indicada para o tratamento de nefropatia diabética.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente, as matérias-primas de captopril e de cloridrato de metformina foram avaliadas quanto à compatibilidade em relação aos excipientes utilizados, mostrando-se compatíveis com os respectivos fármacos. Os comprimidos matriciais de captopril desenvolvidos na primeira etapa por compressão direta, apresentam baixo fluxo, o que gerou a necessidade de se inserir uma etapa de granulação no processo. Nesse sentido, três excipientes, PVP K30, EC 20P e cera de carnaúba, foram utilizados para granular o fármaco através de duas técnicas distintas de granulação, via úmida clássica e fusão. Os granulados obtidos foram capazes de melhorar o fluxo do fármaco. A partir dos granulados foram produzidas 7 formulações, dessas apenas três prolongaram a liberação do fármaco, sendo essas compostas com granulados com EC e cera de carnaúba e matriz composta de HPMC e EC. A diferença na composição influenciou o mecanismo de liberação, no qual, a formulação que continha HPMC foi liberada por processo de difusão e erosão, e as formulações com EC foram por mecanismo de difusão. Todas as três apresentaram resistência mecânica adequada, com dureza dentro do mínimo aceitável e baixa friabilidade.

Tendo o conhecimento do comportamento das formulações de comprimidos matriciais de captopril, 6 formulações de MC foram desenvolvidas aplicando EC na matriz variando o peso molecular (viscosidade) e o tamanho da partícula. Após os testes de dissolução notou-se que as formulações que possuíam 50% de EC prolongaram a liberação dos MC de captopril de maneira satisfatória.

Para o desenvolvimento de MC de cloridrato de metformina o sistema de reservatório foi selecionado contendo 60% de fármaco dentro do sistema. Previamente à produção, o cloridrato de metformina foi granulado, devido ao fluxo ruim, com HPMC E5 e cera de carnaúba. Posteriormente, dois núcleos foram desenvolvidos com seus respectivos granulados. Como a F16 contendo cera de carnaúba apresentou menor hidrofília, foi selecionada para aplicação do revestimento. Foram preparadas quatro formulações, a partir de duas soluções de revestimento e com dois ganhos de peso. A F16-R2, com 80:20 Kollidon® SR 30D:Opadry® II e 10% de ganho de peso, apresentou perfil de dissolução prolongado sendo a formulação selecionada.

Entre as formulações de MC de captopril que prolongaram a liberação, a F11 apresentou compactação satisfatória e propriedades de fluxo adequada e a F16-R2, formulação de MC revestido de cloridrato de metformina, apresentou menor variabilidade. Dessa forma, com essas

formulações foram produzidas uma forma farmacêutica de MC encapsulados, sendo essa uma formulação de dose fixa combinada. A combinação em dose fixa, envolvendo o captopril e o cloridrato de metformina apresenta a vantagem de simplificação do tratamento de diabetes e hipertensão e diminuição das complicações renais em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 35, n. 1, 2012.
- ALHAIDER, A. A.; KORASHY, H. M.; SAYED-AHMED M. M.; MOBARK, M.; KFOURY, H.; MANSOUR, M. A. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression. **Chem. Biol. Interact.**, v.192, p. 233–242, 2011.
- ALLEN, L. V. J.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2009.
- AMIDON, G.L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharm. Res.**, v. 12, p. 413–420, 1995.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Distrito Federal, Brasília, Brasil, Jan. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c3627a8046f22d99abe8bb41cdd33a01/Lista+B+15-01-2015.pdf?MOD=AJPERES>>. Acessado em: 02 de fevereiro de 2015.
- ASARE-ADDO, M. L.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.; NOKHODCHI, A. Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose matrix tablets-apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. **Carbohydr. Polym.**, v.86, p. 85-93, 2011.
- ATHUKORALA, Y.; MAZZA, G. Supercritical carbon dioxide and hexane extraction of wax from triticales straw: Content, composition and thermal properties. **Ind. Crop. Prod.**, v. 31 p. 550–556, 2010.
- AUGSBURGER, L. L.; HOAG, S. W. **Pharmaceutical Dosage Forms: TABLETS**. Manufacture and Process Control. 3ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008, v.3.
- AULTON, M. E; ORTEGA, G. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BACHER, C.; OLSEN, P. M.; BERHELSEN, P.; SONNERGAARD, J. M. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. **Int. J. Pharm.**, v. 358, p. 69–74, 2008.

BANGALORE, S.; KAMALAKKANNAN, G.; PARKAR, S.; MESSERLI, F. H. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. **Am. J. Med.**, v. 120, p. 713-719, 2007.

BAROT, B. S.; PAREJIYA, B. P.; PATEL, T. M.; PARIKH, R. K.; GOHEL, M. C.; Compactibility improvement of metformin hydrochloride by crystallization technique. **Adv. Powder Technol.**, 2001.

BASAK, S. C.; KUMAR, S. K.; RAMALINGAM, M. Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 44, n. 3, 2008.

BASSYOUNI, F.; ELHALWANY, N.; REHIM, M. A.; NEYFEH, M. Advances and new technologies applied in controlled drug delivery system. **Res. Chem. Intermed.**, 2013.

BAVISKAR, D.; SHARMA, R.; JAIN, D. Formulation and *in vitro/in vivo* evaluation of sustained. **Trop. J. Pharm. Res.**, v. 12, n. 5, p. 679-684, 2013.

BECHGAARD, H.; NIELSEN, G.H. Controlled-release multiple-units and single-unit doses a literature review. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 4, n. 1, p. 53-67, 1978.

BHOWMIK, P.; KOUTSU, K. Design fabrication and *in vitro* evaluation of novel donut shaped tablet. **Int. J. Cur. Pharm. Rev. Res.**, v. 6, n. 1, p. 617-621, 2014.

BJORCK, S.; NYBERG, G.; MULEC, H.; GRANERUS, G.; HERLITZ, H.; AURELL, M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. **Br. Med. J.**, v. 293, p. 471-474, 1986.

BLANCO, M.; CUEVA-MESTANZA, R.; PEGUERO, A. Controlling individual steps in the production process of paracetamol tablets by use of NIR spectroscopy. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 51, p. 797-804, 2010.

BOUCHOUCHA, A. M.; UZZAN, B. B.; COHENC, R. Metformin and digestive disorders. **Diabetes Metab. Rev.**, v. 37, p. 90-96, 2011.

BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix minitables based on starch/microcrystalline wax mixtures. **Int. J. Pharm.**, v. 199, p. 195-203, 2000.

- BRABANDER, C.; VERVAET, C.; GORTZ, J. P.; REMON, J. P.; BERLO, J. A. Bioavailability of ibuprofen from matrix mini-tablets based on a mixture of starch and microcrystalline wax. **Int. J. Pharm.**, v. 208, p. 81–86, 2000.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa**. 1 ed. Brasília: Anvisa, 2010, 20 p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2003.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1, de 29 de julho de 2005. **Aprova o Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2005.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 31, de 11 de agosto de 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2010.
- BREDENBERG, S.; NYHOLM, D.; AQUILONIUS, S. M.; NYSTRÖM, C. An automatic dose dispenser for microtablets: a new concept for individual dosage of drugs in tablet form. **Int. J. Pharm.**, v. 261 p. 37-46, 2003.
- BYRN, S. R.; PFEIFFE, R. R.; STOWELL, J. G. **Solid-State chemistry of Drugs**. Indiana: SSCI, 1999. 574 p.
- CHADHA, R.; BHANDARI, S. Review Drug –excipient compatibility screening— Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 87, p. 82– 97, 2014.
- CHANDRIKAPURE, P. L.; WADHER, K. J.; UMEKAR, M. J. Hot melt coating technique in sustained release formulation and evaluation of water soluble drug. **Int. J. Pharm. Bio. Sci.**, v. 2, p. 273-282, 2011.
- CHANDRIKAPURE, P.L., WADHER, K.J., UMEKAR, M.J. Hot melt coating techniques in sustained release formulations and evaluation of water soluble Drugs. **Int. J. Pharm. Bio Sci.**, v. 2, p. 273–282, 2011.
- CHEN, W., HAMMAN, J.H.; ENSLIN, G.; Cross-linked chitosan in mini-tablets for controlled drug release. **Tshwane Univer. Technol.**, África do Sul, p. 221, 2005.

CHIUMARELLI, M.; HUBINGER, M. D. Evaluation of edible films and coatings formulated with cassava starch, glycerol, carnauba wax and stearic acid. **Food Hydrocolloid**, v. 38, p. 20-27, 2014.

CHIUMARELLI, M.; HUBINGER, M. D. Evaluation of edible films and coatings formulated with cassava starch, glycerol, carnauba wax and stearic acid. **Food Hydrocolloid**, v. 38, p. 20-27, 2014.

CIFUENTES, C.; LEYVA, A. A.; SIAHBOOMI, R. R. A.; CARABALLO, I. Critical points in ethylcellulose matrices: Influence of the polymer, drug and filler properties. **Acta Pharm.**, v.63, p. 115–129, 2013.

COLOMBO, P.; SONVICO, F.; COLOMBO, G.; BELTINI, R. Novel platforms for oral drug delivery. **Pharm. Res.**, v. 26, n.3, 2009.

CORTI, G.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; MENNINI, N.; MURA, P. Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-b-cyclodextrin. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 68, p. 303–309, 2008.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.13, p. 123-133, 2001.

CROWDER, T. M.; HICKEY, A. J. The physics of powder flow applied to pharmaceutical solids. **Pharm. Technol.**, v. 24, p. 50-58, 2000.

CRAIG, D. Q. M.; READING, M. **Thermal analysis of pharmaceuticals**. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. 416p

CURTIS, M. J.; PUGSLEY, M. K. As drogas e o sistema cardiovascular. In: PAGE, C et. al **Farmacologia integrada**. 2ed. Barueri: Manole, cap. 18, p. 405-406, 2004.

DALVADI, H. P.; PATEL, J. K.; RAJPUT, G. C.; MURUGANANTHAM, V.; JAYAKAR, B. Development and characterization of controlled release mucoadhesive tablets of captopril. **ArsPharm.**, v. 52, n. 2, p. 31-37, 2011.

DASHEVSKAYA, A.; WAGNER, K.; KOLTERB, K.; BODMEIER, R. Physicochemical and release properties of *pellets* coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. **Int. J. Pharm.**, v. 290, p. 15–23, 2005.

DEFANG, O.; SHUFANG, N.; WEI, L.; HONG, G.; HUI, L.; WEISAN, P. In Vitro and In Vivo Evaluation of Two Extended Release Preparations of Combination Metformin and Glipizide. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 31, p. 677–685, 2005

DIERICKX, L.; SNICK, B. V.; MONTEYNE, T.; DE BEER, T. REMON, J. P.; VERVAET, C. Co-extruded solid solutions as immediate release fixed-dose combinations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 88, p. 502–509, 2014.

DOELKER, E.; MORDIER, D.; ITEN, H.; HUMBERT-CROZ, P. comparative tableting properties of sixteen microcrystalline celluloses. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 13, p. 1847-1875, 1987.

DRESSMAN, J. B.; REPPAS, C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 11, p. S73–S80, 2000.

DRESSMAN, J.; KRAMER, J. **Pharmaceutical Dissolution Testing**. New York: Informa Healthcare, 2009

DUCHIN, K. L.; McKINSTRY, D. N.; COHEN, A. I.; MIGDALOF, B. H. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. **Clin. Pharmacokinnet.**, v. 24, p. 241-259, 1988.

EMERY, E.; OLIVER, J.; PUGSLEY, T.; SHARMA, J.; ZHOU, J. Flowability of moist pharmaceutical powders. **Powder Technol.**, v. 189, p. 409–415, 2009.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.1

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5ed. São Paulo: Atheneu, 2010. v.2

FELL, J.T. NEWTOW, J. M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. **J. Pharm. Sci.**, v. 59, p. 688-691, 1970.

FOLLONIER, N. Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and singleunit sustained-release dosage forms. **STP Pharma Sciences**, v. 2, p. 141–158, 1992.

FONTEYNE, M.; CORREIA, A.; PLECKER, S. D.; VERCRUYSSSE, J.; ILL, I.; ZHOU, Q.; VERVAET, C.; REMON, J. P.; ONOFRE, F.; BULONE, V.; BEER, T. D. Impact of microcrystalline cellulose material attributes: A case study on continuous twin screw granulation. **Int. J. Pharm.**, v. 478, p. 705–717, 2015.

FORMIGHIERI, R. V. Interações relatas para medicamentos que compõem a lista da Farmácia Popular do Brasil. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Curso de Farmácia; 2008.

FRANEK F.; HOLM, P.; LARSEN, F.; STEFFANSEN, B. Interaction between fed gastric media (Ensure Plus®) and different hypromellose based caffeine controlled release tablets: Comparison and mechanistic study of caffeine release

in fed and fasted media versus water using the USP dissolution apparatus 3. **Int. J. Pharm.**, v. 461, p. 419-426, 2014.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. Farmacologia Clínica: **Fundamentos da terapêutica racional**. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GABER, D. M.; NAFEE, N.; ABDALLAH, O. Y. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. **Int. J. Pharm.**, 2015.

GAIKWAD, V. D.; YADAV, V. D.; JADHAV, P. D. Formulation and evaluation of bilayer floating matrix tablets for captopril. **Int. J. Cur. Pharm. Rev. Res.**, v. 4, n. 2, p. 27-35, 2013.

GARBACZ, G.; KLEIN, S. Dissolution testing of oral modified-release dosage forms. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 64, p. 944-968, 2012.

GAUTAM, G. S.; SAHA, L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 65, n. 5, p. 795-796, 2008.

GIBALDI, M.; FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations – theoretical considerations and application to non disintegrating dosage forms. **J. Pharm. Sci.**, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill, 2006.

GRANGEIRO, S. J.; FRANÇA, L. M.; PIMENTEL, M. F.; ALBUQUERQUE, M. M.; SANTANA, D. P.; SANTANA, A. K. M.; SOUZA, J. A. L.; SIMÕES, S. S. A process analytical technology approach for the production of fixed-dose combination tablets of zidovudine and lamivudine using near infrared spectroscopy and chemical images. **Microchem. J.**, v. 118, p. 252-258, 2014.

GRILLO, M. F. F.; GORINI, M. I. P. C. Caracterização de pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Ver. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 60, n. 1, p. 49-54, 2007.

GRUND, J.; KOERBER, M.; WALTHER, M. BODMEIER, R. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablet. **Int. J. Pharm.**, v. 469, p. 94-101, 2014.

HANSULD, E. M.; BRIENS, L. A review of monitoring methods for pharmaceutical wet granulation. **Int. J. Pharm.**, v. 472, p. 192-201, 2014.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **J. Pharm. Sci.**, v. 52, p. 1145-1149, 1963.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **J. Pharm. Sci.**, v. 50, p. 874-875, 1961.

HIGUCHI, T., DAYAL, S., PITMAN, I. H. Effects of solute solvent complexation reactions on dissolution kinetics: testing of a model by using a concentration jump technique. **J. Pharm. Sci.**, v. 61, n. 5, p. 695- 700, 1972.

HIREMATH, P. S.; BHONSLE, S. A.; THUMMA, S.; VEMULAPALLI, V. Recent patents on oral combination drug delivery and formulations. **Recent Pat. Drug Deliv. Formul.**, v. 5, p. 52-60, 2011.

HIXSON, A. W., CROWELL, J. H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. **Ing. Eng. Chem.** v. 23, p. 923-931, 1931.

HO, H.; WANG, H. Y.; SHEU, M. T. The evaluation of granulated excipients as matrix material for controlled delivery of captopril. **J. Control. Release**, v. 49, p. 243-251, 1997.

HU, L. D.; LIU, Y.; TANG, X.; ZHANG, Q. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release metformin hydrochloride *pellets*. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 64 p. 185-192, 2006.

HUANG, Y.; CHENG, Y.; ALEXANDER, K.; DOLLIMORE, D. The thermal analysis study of the drug captopril. **Thermochim. Acta**, v. 367, p. 43-58, 2001.

HUYNH-BA, K. **Handbook of stability testing in pharmaceutical development**: regulations, methodologies, and best practices. New York: Springer, 2009.

ICH. INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Validation of analytical procedures: text and methodology (Q2R1)**, Geneva, 2005.

ISHIDA, M.; ABE K.; HASHIZUME M.; KAWAMURA M. A novel approach to sustained pseudoephedrine release: Differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. **Int. J. Pharm.**, Japão, v.359 p.46-52, 2008.

JAIN, A. K.; SÖDERLIND, E.; VIRIDÉN, A.; SCHUG, B.; ABRAHAMSSON, B.; KNOPKE, C.; TAJAROBI, F.; BLUME, H.; ANSCHÜTZ, M.; WELINDER, A.; RICHARDSON, S.; NAGEL, S.; ALAMI,

A. S.; WEITSCHIES, W. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo Erosion behavior of HPMC matrix tablets. **J. Control. Release**, v.187, p.50-58, 2014.

JANKOVICS, H.; PETTINARI, C.; MARCHETTI, F.; KAMU, E.; NAGY, L.; TROYANOV, S.; PELLERITO, L. Characterization of diorganotin(IV) complexes with captopril. The first crystallographically authenticated metal complex of this anti-hypertensive agent. **J. Inorg. Biochem.**, v. 97, p.370–376, 2003.

JAPANESE PHARMACOPOEIA. 15 ed. Tokio: Society of Japanese Pharmacopoeia, 2006.

KATIKANENI, P. R.; UPADRASHTA, S. M.; NEAU, S. H.; MITRA, A. K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. **Int. J. Pharm.**, v. 123, p. 119-125, 1995.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10 ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, v. 365, n. 9455, p. 217-23, 2005.

KEVIN, C.; RING, D.; SHEEHAN, L.; FOULON, A. Probabilistic analysis of weight variability in tablets & capsules arising from the filling of a cavity with powder of a poly-dispersed size. **Powder Technology**, v. 270, p. 287–295, 2015.

KHAMANGA, S. M.; WALKER, R. B. Evaluation of rate of swelling and erosion of verapamil sustained release matrix tablet. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 32, p. 1139-1148, 2006.

KHAN, K. A.; GOVINDARAJAN, G.; CONNELL, A. W.; SOWERS, J. R.; Diabetic hypertension. **Heart Failure Clinics**, v.2, p. 25-36, 2006.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 27, p. 48-49, 1975.

KHATAVKAR, U. N.; SHIMPI, S. L.; KUMAR, K. J.; DEO, K. D. Controlled release reservoir mini tablets approach for controlling the drug release of Galantamine Hydrobromide. **Pharm. Dev. Technol.**, v. 17, n. 4, p. 437-442.

KLANCAR, U.; MARKUN, B.; BAUMGARTNER, S.; LEGEN, I. A novel Beads-based dissolution method for the *In Vitro* evaluation of extended release

HPMC matrix tablet and the correlation with the *In Vivo* data. **A.A.P.S.**, v.15, n.1, 2013.

KLEIN, S. Predicting Food Effects on Drug Release from Extended-release oral dosage forms containing a narrow therapeutic index drug. **Dissolut. Technol.**, 2009.

KLEIN, S.; DRESSMAN, J. Comparison of drug release from metoprolol modified release dosage. **Dissolut. Technol.**, v. 13, p. 6-12, 2006

KLEIN, S.; RUDOLPH, M. W.; SKALSKY, B.; PETEREIT, H. U.; DRESSMAN, J. B.; Use of the BioDis to generate a physiologically relevant IVIVC. **J. Control. Release**, v.130, p.216-219, 2008.

KOO, O. M. K.; FISKE, J. D.; YANG, H.; NIKFAR, F.; THAKUR, A.; SCHEER, B. Investigation into Stability of Poly(Vinyl Alcohol)-Based Opadry® II Films. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 12, n. 2, p. 746–754, 2011.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 13, p. 8.23-8.26, 2006.

KORSMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 15, p. 25-35, 1983.

KOSTEWICZ, E. S; ABRAHAMSSON B.; BREWSTER, M.; BROUWERS, J.; BUTLER, J.; CARLERT, S.; DICKINSON, P. A.; DRESSMAN, J.; HOLM, R.; KLEIN, S.; MANN, J.; MCALLISTER, M.; MINEKUS, M.; MUENSTER, U.; MULLERTZM, A.; VERWEI, M. VERTZONI, M.; WEITSCHIES, W.; AUGUSTIJNS, P. In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 57, p. 342–366, 2014.

KRÄMER, J.; BLUME, H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. ed. **Multiparticle oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994. cap.12, p.332.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **Int. J. Pharm.**, v.173, p.75–85, 1998.

LEWINGTON, S.; CLARK, R.; QIZILBASH, N.; PRETO, R.; COLLINS, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 360, n. 9349, p. 1903-1913, 2002.

- LI, C. L.; MARTINI, L. G.; FORD, J. L.; ROBERTS, M. The use of hypromellose in oral drug delivery. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 57, p. 533–546, 2005.
- LILTORP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 55, p. 424–428, 2011.
- LINGAM, M.; ASHOK, T.; VENKATES WARLU, V.; RAO, Y. M. Design and evaluation of a novel matrix type multiple units as biphasic gastroretentive drug delivery systems. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 9, p. 1253- 1261, 2008.
- LISTER, J. D. Scale up of wet granulation processes: science not art. **Powder Technol.**, v. 130, p. 35-40, 2003.
- LOPES C. M.; LOBOA, J. M. S.; PINTO J. F.; COSTA, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. **Int. J. Pharm.**, Porto, v. 323, p.93–100, 2006.
- LUMAY, G.; BOSCHINI, F.; TRAINA, K.; BONTEMPI, S.; REMY, J. C.; CLOOTS, R.; VANDEWALLE, N. Measuring the flowing properties of powders and grains. **Powder Technol.**, v. 224, p. 19–27, 2012
- LYONS, J. G.; HALLINAN, M.; KENNEDY, J. E.; DEVINE, D. M.; GEEVER, L. M.; BLACKIE, P.; HIGGINBOTHAM, C. L. Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process. **Int. J. Pharm.**, v. 329, p. 62–71, 2007.
- MADERUELO, C.; ZARZUELO, A.; LANAO, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. **J. Control. Release.**, v. 154, p. 2–19, 2011.
- MAIO, S. D.; CARRIER, R. L. Review Gastrointestinal contents in fasted state and post-lipid ingestion: In vivo measurements and in vitro models for studying oral drug delivery. **J. Control. Release**, v. 151, p. 110–122, 2011
- MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Ciên. Farm.**, v. 38, n. 4, 2002.
- MANDAL, A. S.; CHATTERJEE, S.; KUNDU, S.; BISWAS, N.; GUHA, A.; PAUL, S.; KUOTSU, K. In vitro–in vivo correlation and bioavailability studies of captopril from novel controlled release donut shaped tablet. **Int. J. Pharm.**, v. 421, p. 145– 150, 2011.

MANGONI, A. A.; JACKSON, S. H. D. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients Part 2 – ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in heart failure and high cardiovascular risk patients. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 61, n. 5, p. 502–512, mai, 2006.

MARCATTO, A. C. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2006.

MARQUES, M. R. C.; LOEBENBERG, R.; ALMUKAINZI, M. Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. **Dissolut. Technol.**, august, 2011.

MARTÍNEZ, I. J.; BARREDA, T. Q.; ROBLES, L. V.; Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. **Int. J. Pharm.**, v. 362, p. 37–43, 2008.

MEHTA, D. M.; PAREJIYA, P. B.; BAROT, B. S.; SHELAT, P. K. Investigation of the drug release modulating effect of acidifiers in modified release oral formulation of cinnarizine. **Asian J. Pharm. Sci.**, v. 7, p. 193–201, 2012.

MELIKIAN, C.; WHITE, T. J.; VANDERPLAS, A.; DEZII, C. M.; CHANG, E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. **Clin. Ther.**, v. 24, p. 460-467, 2002.

MESSERLI, F. H.; WILLIAN, B.; RITZ, E. Essential hypertension. **Lancet.**, v. 18, n. 370, p. 591-603, 2007.

MOHAMED, F. A. A.; ROBERTS, M.; SETON, L.; FORD, J. L.; LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Film-coated matrix mini-tablets for the extended release of a water-soluble drug. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 24, p. 1-8, 2014.

MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolutin profiles. **Pharm. Tech.**, v. 20, p. 64-74, 1996.

MOREIRA, H. G.; SETTE, J. B. C.; KEIRALLA, L. C. B.; ALVES, S. G.; PIMENTA, E.; SOUSA, M.; CORDEIRO, A.; PASSARELLI, O. J.; BORELLI, F. A. O.; AMODEO, C. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 15, n. 2, p. 111-116, 2008.

MORIN, G.; BRIENS, L. A comparison of granules produced by high-shear and fluidized-bed granulation methods. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 15, n.4, p. 1039-1048, 2014.

MUELLER, R.; KLEINEBUDDE, P. Prediction of tablet velocity in pan coaters for scale-up. **Powder Technol.**, v. 173, p. 51-58, 2007.

MULYE, N. V.; TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dehydrate matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 21, n. 8, p. 943-953, 1995.

MUNDAY, D. L.; FASSIHI, A. R. VI; Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. **Int. J. Pharm.**, v. 52, p. 109-114, 1989.

NARANG, A. S.; DESAI, D.; BADAWY, S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability. *Pharm. Res.*, v. 29, p. 2660–2683, 2012

NATARAJAN, J. V.; NUGRAHA, C.; NG, W. H.; VENKATRAMAN, S. Sustained-release from nanocarriers: a review. **J. Control. Release**, v. 193, p. 122–138, 2014.

NOKHODCHI, A.; RAJA, S.; PATEL, P.; ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. **BioImpacts**, v. 2, n. 4, p. 175-187, 2012.

NUR, A. O.; ZHANG, J. S. Recent progress in sustained: controlled oral delivery of captopril: an overview. **Int. J. Pharm.**, v.194, p. 139–146, 2000.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na Indústria farmacêutica. **Quím. Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, 2011.

PAN, F.; CHERNEW, M. E.; FENDRICK, A. M. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. **J. Gen. Intern. Med.**, v. 23, p. 611–614, 2008

PANI, N. R.; NATH, L. K. Development of controlled release tablet by optimizing HPMC: Consideration of theoretical release and RSM. **Carbohydr. Polym.**, v. 104, p. 238–245, 2014.

PAUL, D. R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 418, n. 1, p. 13-17, 2011

PETROPOULOS, J. H.; KYRIAKI, G.; PAPADOKOSTAKI, M. S. Higuchi's equation and beyond: Overview of the formulation and application of a generalized model of drug release from polymeric matrices. **Int. J. Pharm.**, v. 437, p. 178–191, 2012.

PEZZINI, B. R.; FERRAZ, H. B. Bio-dis and the paddle dissolution apparatus applied to the release characterization of ketoprofen from hypromellose matrices. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v. 10, p. 763-771, 2009.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M., A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.43, n.4, 2007.

PINANK, V. P.; VANDANA, B. P.; PRAJESH, P.; Formulation, evaluation and optimization of sustained release matrix tablets of captopril. **J. Pharm. Bioallied. Sci.**, v. 4, p. 77-78, 2012.

PITT, G. K.; WEBBER, R. J.; HILL, K. A.; DEY, D.; GAMLEN, M. J. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses. **Powder Technol.**, v. 270, p. 490-493, 2015.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia Farmacêutica**. 6 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

QIU, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, G. G. Z.; LIU, L.; PORTER, W. R. **Developing solid oral dosage forms**. 1 ed. Burlington: Academic Press, 2009.

QIU, Y.; ZHANG, G. Research and development aspects of oral controlled-release dosage forms. In: WISE, D. L. (Ed.). **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**, New York: Marcel Dekker, 2000.

RAHMAN, A.; AHUJA, A.; BABOOTA, S.; BALI, V.; SAIGAL, N.; ALI, J. Recent advances in pelletization technique for oral drug delivery. A review. **Curr. Drug Deliv.**, v. 6, p. 122-129, 2009.

RANG, H. P. **Farmacologia**. 5ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 18, p. 339-341.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D. C.; VEIGA, F. J. B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets. **J. Control. Release**, v. 103, p. 325-339, 2005.

RIMAWI, F. A. Development and validation of an analytical method for metformin hydrochloride and its related compound (1-cyanoguanidine) in tablet formulations by HPLC-UV. **Talanta**, v. 79, n. 5, p. 1368-1371, out, 2009.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **J. Control. Release**, v. 5, n.1, p. 37-42, 1987.

- ROBERTS, M.; VELLUCCI, D.; MOSTAFA, S.; MIOLANE, C.; MARCHAUD, D. Developments and evaluation of sustained-release Compritol®888 ATO matrix mini-tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 39, n. 9, p. 1068-1076, 2012.
- ROSIAUX, Y.; JANNIN, V.; HUGHES, S.; MARCHAUD, D. Solid lipid excipients — Matrix agents for sustained drug delivery. **J. Control. Release**, v.188, p. 18-30, 2014.
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J. QUINN, M. E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- ROY, P.; SHAHIWALA, A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives. **J. Control. Release**, v. 134, p. 74–80, 2009.
- SÁ, C. A.; CORRALO, V. S.; FACHINETO, S.; SCHMIDT, C. L.; CEZAR, M. A.; RIBEIRO, C. G. Obesidade, condição socioeconômica e hipertensão arterial no Extremo Oeste de Santa Catarina. **Rev. Salud Pública**, v. 16, n. 2, 2014.
- SANDLER, N.; REICHE, K.; HEINÄMÄKI, J.; YLIRUUSI, J. Effect of Moisture on Powder Flow Properties of Theophylline. **Pharmaceutics**, v. 2, n. 3, p. 275– 290, 2010.
- SANTOS, A. F. O.; BASÍLIO JR, I. D.; SOUZA, F. S.; MEDEIROS, A. F. D.; PINTO, M. F. P.; SANTANA, D. P.; MACÊDO, R. O. Application of thermal analysis of binary mixtures with metformin. **J. Therm. Anal. Calorim.**,v. 93, n. 2, 361–364, 2008.
- SANZ, G.; FUSTER, V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. **Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.**, v.6, n.2, 2009.
- SATTEONE, M. F.; CHETONI, P.; TORRACA, M. T.; GIANNACCINI, B.; NABER, L.; CONTE, U.; SANGALLI, M. E.; GAZZANIGA, A. Application of the compression technique to the manufacture of pilocarpineophthalmic inserts. **Acta Pharmaceutica technology**, v. 36, p. 15–19, 1990.
- SATTEONE, M.F.; CHETONI, P.; MARIOTTI BIANCHI, L.; GIANNACCINI, B.; CONTE, U.; SANGALLI, M.E. Controlled release of timolol maleate from coated ophthalmic minitables prepared by compression. **Int. J. Pharm.**, v. 126, p. 79–82, 1995.

SATYANARAYANA, T.; RAJITHA, V.; KUMAR, S.; RAVINDER, K.; SHAJI, S.; SARANYA, P. Formulation and evaluation of Metformin HCl extended release tablets. **Der Pharm. Sin.**, v. 3, n. 1, p.58-63, 2012

SAURÍ, J.; MILLÁN, D.; SUÑÉ-NEGRE, J. M.; COLOM, H.; TICÓ, J. R.; MIÑARRO, M.; PÉREZ-LOZANO, P.; GARCÍA-MONTOYA, E. Quality by Design approach to understand the physicochemical phenomena involved in controlled release of captopril SR matrix tablets. **Int. J. Pharm.**, v. 477, p. 431–441, 2014.

SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.95, s. 1, p.1-51, 2010.

SCHILLING, S.U., SHAH, N.H. Properties of melt extruded enteric matrix pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 74, p. 352–361, 2010.

SHANTHI, C. N.; GUPTA, R.; MAHATO, A. K.A review on captopril oral sustained/controlled release formulations. **Int. J. Drug Dev. & Res.**, v. 2, n. 2, p. 257-267, 2010.

SHARMAB, A. K.; SRINIVASAN, B. P.; Triple verses glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 38, p.433–444, 2009.

SHAOYONG, L.; QITAI, X. **Slow released table of captopril**. CN 1502333, 09 jun. 2004

SHEN, S. I.; JASTI, B. R.; LI, X. Design of controlled release drug delivery systems. In: KUTZ, M. (Ed.) **Standard Handbook of Biomedical Engineering and Design**, New York: McGRAW-HILL, 2003, cap 22.

SHOGHI, E.; FUGUET, E.; BOSCH, E.; RÀFOLS, C.; Solubility–pH profiles of some acidic, basic and amphoteric drugs. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 48, p. 291–300, 2013.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A.; Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Adv. Drug Deliver. Rev.**, v. 64, p. 163–174, 2012.

SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Review Mathematical modeling of drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v. 364, p. 328–343, 2008

SOTO, A.; IGLESIAS, M. J.; BUÑO, M.; BELLIDO, D. Metformina.

Endocrinología y Nutrición. v.55, p.39-52, 2008.

STOLTENBERG, I.; BREITKREUTZ, J. Orally disintegrating mini-tablets

(ODMTs) – A novel solid oral dosage form for pediatric use. **Eur. J. Pharm.**

Biopharm., v. 78, p. 462–469, 2011

STRIPPOLI, G. F. M.; CRAIG, M.; DEEKS, J. J.; SCHEMA, F. P.; CRAIG, C.

J. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II

receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy:

sustematic review. **Primary care.**, 2004

STULZER, H. K.; RODRIGUES, P. O.; CARDOSO, T. M.; MATOS, J. S. R.;

SILVA, M. A. S. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical

excipients used in tablets formulations. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 91, n. 1,

p. 323–328, 2008.

SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D. L.; COX, P. J.; KHAN, K. A. Release

characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural gum mini-matrix

formulations. **Int. J. Pharm.**, 139, 53–62, 1996.

SUN, C. C. Decoding powder tableability: Roles of Particle Adhesion and

Plasticity. **J. Adhes. Sci. Technol.**, v. 25, p. 483-499, 2011.

SUN, C. C. Mechanism of moisture induced variations in true density and

compaction properties of microcrystalline cellulose. **Int. J. Pharm.**, v. 346, p.

93–101, 2008.

SUNESSEN, V. H.; PEDERSEN, B. L.; KRISTENSEN, H. G.; MULLERTZ, A.

In vivo in vitro correlations for a poorly soluble drug, danazol, using the flow-

through dissolution method with biorelevant dissolution media, **Eur. J. Pharm.**

Sci., v. 24, p. 305–313, 2005.

SUNIL, R.; VINAY, K.; PAVAN, P.; MOHAN, J. S.; MADHUSUDAN, R. Y.

Formulation of eplerenone mini tablets - a novel approach in designing

sustained release matrix tablets. **J. G. P. T.**, v. 3, n. 9, p. 15-21, 2011.

SUSALIT, E.; AGUSB, N; EFFENDIA, I; TJANDRAWINATAC, D. N.;

MOCCEITID, T. P.; VERBRUGGEND, M. Olive (*Olea europaea*) leaf extract

effective in patients with stage-1 hypertension: Comparison with Captopril.

Phytomedicine, v.18, p.251–258, 2011.

TEHSEEN, N.; RAO, V.; HADI, M. A. Design and characterization of twice daily mini-tablets formulation of pregabalin. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.**, v. 5, n. 1, p. 168-175, 2013.

THE MERCK index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13ed. Whitehouse Station: Merck & CO, 2001. p. 297.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 30 ed, Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

THOMAS, S.; KARALLIEDDE, J. Diabetic nephropathy. **Medicine**, v. 43, n. 1, p. 20-25, 2015.

TISSEN, C.; WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDE, P.; Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. **Int. J. Pharm.**, v. 416, p. 164– 170, 2011.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANDUR, G.; MARIANC, E.; TITA, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 56, p. 221–227, 2011.

TORO, X. H. Tratamiento de la hipertensión en los pacientes diabéticos. **Clin. Investig. Arterioscler.**, v. 20, n.6, p.253-6, 2008.

TSRL inc – **Therapeutic systems research laboratories, Biopharmaceutics Classification System (BCS).** Disponível em: <<http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm>> acessado dia 30 de Setembro de 2014.

TURTON, R. Challenges in the modeling and prediction of coating of pharmaceutical dosage forms. **Powder Technol.**, v. 181, p. 186–194, 2008.

UHRICH, K.E., CANNIZZARO, S.M., LANGER, R.S., SHAKESHEFF, K.M. Polymeric systems for controlled drug release. **Chem. Rev.**, v. 99, p. 3181–3198, 1999.

VALVO, E.; BEDOGNA, V.; CASAGRANDE P.; ANTIGA L.; ZAMBONI M.; BOMMARTINI F.; OLDRIZZI L.; RUGIU C.; MASCHIO G. Captopril in patients with type II diabetes and renal insufficiency: Systemic and renal hemodynamical alterations. **The American Journal of Medicine**, v. 85, p. 344-348, set. 1988.

VARELAS, C. G., DIXON, D. G., STEINER, C. A. Zero order release from biphasic polymer hydrogels. **J. Control. Release**, Amsterdam, v. 34, p. 185-192, 1995.

VARMA, M. V. S.; KAUSHAL, A. M.; GARG, A.; GARG, S. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. **Am. J. Drug Del.**, v. 2, n. 1, p. 43–57, 2004.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, v. 12, n. 2, p. 17–87, 1988.

VERVAECK, A.; MONTEYNE, T.; SAERENS, L.; DE BEER, T.; REMON, R.; VERVAET, C. Prilling as manufacturing technique for multiparticulate lipid/PEG fixed-dose combinations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 88, p. 472–482, 2014.

VILLANOVA, J. C. O.; OREFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51–54, 2010.

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 36, p. 297–309, 2009.

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. **Eur. J. Pharm. Bio.**, v. 77, p. 99–110, 2011.

VYNCKIER, A. K.; DIERICKX, L.; SAERENS, J.; VOORSPOELS, Y.; GONNISSEN, T.; DE BEER, C.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Hot -melt co-extrusion for the production of fixed-dose combination products with a controlled release ethylcellulose matrix core. **Int. J. Pharm.**, v. 464, p. 65–74, 2014.

WAN, X.; MA, P.; ZHANG, X. A promising choice in hypertension treatment: Fixed-dose combinations. **A.J.P.S.**, v. 9, p. 1–7, 2014.

WANG, B.; SIAHAAN, T.; SOLTERO, R. **Drug Delivery: Principles and Applications**. Canada: Wiley-Interscience, 2005.

WEN, H.; PARK, K. **Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice**. Nova Jersey: Wiley, 2010. 376p

WENING, K.; BREITKREUTZ, J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. **Int. J. Pharm.**, v. 404, p. 1–9, 2011.

WILSON, C. G.; CROWLEY, P. J. **Controlled Release in Oral Drug Delivery**. New York: Springer, 2011.

WISE, D.L. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology**. Nova York: Marcel Dekker, Inc., v. 435, p. 466-472, 2000.

WOO-HYUN, B.; HYUN-JONG, S.; HEE-SANG, C.; CHOON-SUNG, K. **Captopril sustained release tablet**. KR960008229, 21 jun.1996

YI, S.J.; CHUNG, Y.; KIM, T.; SHIN, H.; YOON, S. H.; CHO, J.; JANG, I.; SHIN, S.; YU, K. Pharmacokinetics of Extended-Release Versus Conventional Tramadol/Acetaminophen Fixed-Dose Combination Tablets: An Open-Label, 2-Treatment, Multiple-Dose, Randomized- Sequence Crossover Study in Healthy Korean Male Volunteers. **Clin. Ther.**, v. 33, n. 6, 2011.

YOSHIOKA, S.; STELLA, V. J. **Stability of drugs and dosage forms**: Klumer Academic Publishers, 2002.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 32, n.2, p.149-158, 2011.

ZHANG, G. **Sustained release tablet containing captopril**. CN 102058551, 18 mai. 2011.