UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida
de liberação prolongada

Ana Lucia Nobusa

Dissertação para obtenção do grau de
Mestre

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2010

Ana Lucia Nobusa

Desenvolvimento e avaliação de minicomprimidos de indapamida
de liberação prolongada

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de 2010.

Dedico este trabalho aos meus pais Ioshinori e Luiza,
por toda atenção, apoio e incentivo à minha educação.

Obrigada por tudo!

Você será tão grande quanto a sua principal aspiração ...

Se você acalentar um sonho, um ideal elevado
em seu coração, você vai realizá-lo.

James Allen

AGRADECIMENTOS

Ao Profº. Dr. Humberto Gomes Ferraz por ter me aceitado como sua orientanda de mestrado, pelo aprendizado e pela dedicação.

Às professoras Dra. Cristina Helena dos Reis Serra, Dra. Vladi O. Consiglieri e Dra. Elizabeth Igne Ferreira pelo carinho e incentivo em muitos momentos.

As amigas do grupo Andrea Takahashi, Patrícia Rivas, Roxana Flores, Michele Issa e Kátia Ito, pela oportunidade de compartilhar conhecimento e pela amizade.

Aos amigos da Medley e também do grupo Ana Paula Zerbini, Arthur Lopes Jr. e Helder de Oliveira pela troca de conhecimento, auxílio nos momentos difíceis e pela amizade.

Aos amigos estagiários Fagner Magalhães, Leandro Giorgetti, Patrícia Bosomba e Silmara Macena pelo interesse, auxílio e incentivo na realização deste trabalho.

Aos amigos do laboratório Marcelo Duque, André Dezzani, Marize Aparecida Gouveia e Claudinéia Pinto pela ajuda, incentivo e convivência.

Ao funcionários da faculdade Jorge Lima, Elaine Ychico e Elizabeth Paiva pela compreensão e dedicação.

À bibliotecária Leila Bonadio pela revisão da referências bibliográficas.

À Fábio Ikuno e o estagiário Fábio Ito da empresa BASF, pela doação de matérias-primas e pelo auxílio técnico.

À Amália Arasawa Burlim da empresa Colorcon do Brasil, pela doação de matérias primas e pela amizade.

À Carolina Sommer e Dr. Jorge Coelho da empresa Medley Farmacêutica, pela oportunidade e apoio na realização deste projeto.

À Patricia Steinmetz e Dra. Rosa Maria Scavarelli da empresa Theraskin Farmacêutica, por terem me apoiado a continuar este trabalho.

Em especial aos meus irmãos, Augusto e Ana Cristina, pelo estímulo e paciência.

Enfim, à todos àqueles que me acompanharam, compreenderam e ajudaram em muitos momentos durante este período, contribuindo direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, por mais esta oportunidade.

RESUMO

A hipertensão arterial é a principal causa da incidência de doenças cardiovasculares no mundo. Os diuréticos anti-hipertensivos como a indapamida são muito utilizados para o tratamento da hipertensão arterial, sendo a formulação de liberação prolongada muito eficaz e bem tolerada para o uso em pacientes idosos. Sistemas multiparticulados de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada apresentam uma série de vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas em relação aos sistemas monolíticos. Assim, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver formas farmacêuticas sólidas multiparticuladas de indapamida com controle de liberação através de sistema de revestimento utilizando polivinilacetato e sistema matricial de hipromelose. Para avaliação das diferentes formulações de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada, foram empregados os aparatos 1 (cesta) e 3 (Bio-Dis) para, deste modo, identificar aquelas cuja liberação do fármaco estivesse mais próxima do produto referência (Natrilix SR[®] 1,5mg). Ao final, foi realizada uma busca de patentes relacionadas ao sistema multiparticulado de liberação prolongada de indapamida, para avaliar a possibilidade de uma patente para a formulação proposta.

Palavras chave: Indapamida, formas farmacêuticas multiparticuladas, minicomprimidos, dissolução, liberação prolongada.

ABSTRACT

Hypertension is the main cause of cardiovascular disease around the world. Diuretic antihypertensives, such as indapamide, are widely used for treating hypertension, and, with regards to elderly patients, its extended release formulation is the most effective and well tolerated. Multiparticulate systems of solid oral dosage forms for extended release present a series of technological and biopharmaceutical benefits, when compared to monolithic systems. Thus, the purpose of this study was to develop a multiparticulate solid form of indapamide with controlled release by using a polyvinyl acetate coating system and a hypromellose matrix. For an evaluation of different formulations of indapamide extended release mini-tablets, a 1 (basket) and 3 (Bio-Dis) apparatus was used to identify those with a drug release rate closest to the reference product, Natrilix[®] SR 1.5mg. Finally, multiparticulate indapamide extended release patents were researched, in order to evaluate the possibility of obtaining a patent for the proposed formulation.

Keywords: Indapamide, multiparticulate dosage forms, mini-tablets, dissolution, extended release.

SUMÁRIO

Capítulo 1 – Sistemas de revestimento para produção de formas farmacêuticas multiparticuladas de liberação prolongada	11
Resumo	12
1. Introdução	13
2. Mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas multiparticulados revestidos	14
3. Tipos de polímeros para revestimento	17
3.1. Etilcelulose	20
3.2. Polimetacrilatos	21
3.3. Polivinilacetato	22
4. Aditivos para revestimento	23
4.1. Plastificantes	24
4.2. Agentes anti-aderentes e deslizantes	25
4.3. Corantes e opacificantes	25
5. Equipamento de revestimento	26
5.1. Sistema Wurster	27
5.2. Sistema de aplicação <i>bottom spray</i>	28
5.3. Sistema de aplicação tangencial	28
6. Considerações finais	28
7. Referências Bibliográficas	29
 Capítulo 2 – Desenvolvimento e avaliação do perfil de dissolução de minicomprimidos de indapamida	 33
Resumo	34
1. Introdução	35
2. Materiais e Métodos	37
2.1. Materiais	37
2.2. Métodos	37
2.2.1. Solubilidade	37
2.2.2. Preparo das formulações	38
2.2.3. Caracterização física dos minicomprimidos	39
2.2.4. Perfil de dissolução	39

3. Resultados e Discussão	39
4. Conclusão	44
5. Referências Bibliográficas	44

Capítulo 3 – Avaliação do perfil de dissolução de minicomprimidos de liberação prolongada de indapamida pelos métodos da cesta e

Bio-Dis	46
Resumo	47
1. Introdução	48
2. Materiais e Métodos	50
2.1. Materiais	50
2.2. Métodos	50
2.2.1. Preparação dos minicomprimidos revestidos de indapamida	50
2.2.2. Revestimento dos minicomprimidos	51
2.2.3. Preparação dos minicomprimidos de indapamida com matriz de Methocel® (hipromelose)	52
2.2.4. Caracterização física dos minicomprimidos	52
2.2.5. Perfil de dissolução	53
2.2.5.1. Em aparato 1 (cesta)	53
2.2.5.2. Em aparato 3 (Bio-Dis)	53
2.2.6. Cinética de dissolução	54
3. Resultado e Discussão	54
4. Conclusão	62
5. Referências Bibliográficas	63

Capítulo 4 – Avaliação de patenteabilidade de uma formulação de minicomprimidos de liberação prolongada de indapamida

1. Introdução	67
2. Indapamida	67
3. Minicomprimidos	69
4. Patentes relacionadas	71
5. Considerações Finais	73
6. Referências Bibliográficas	74

CAPÍTULO 1

SISTEMAS DE REVESTIMENTO PARA PRODUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS MULTIPARTICULADAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

RESUMO

O uso de sistemas para revestimento pode ser uma alternativa interessante no delineamento de formulações com controle de liberação do fármaco, em especial para as formas farmacêuticas multiparticuladas, que apresentam uma série de vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas em relação aos sistemas monolíticos. Os polímeros para revestimento disponíveis comercialmente, bem como as diversas possibilidades de formulação, permitem modular o perfil de liberação do fármaco de modo relativamente fácil e eficiente. Assim, este trabalho apresenta os principais mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas multiparticulados revestidos, bem como os polímeros para revestimento existentes e, por fim, as tecnologias em leito fluidizado que permitem obter este tipo de formulação.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o desenvolvimento de formulações farmacêuticas tem como foco principal alcançar melhores resultados terapêuticos, bem como diminuir efeitos adversos de determinados fármacos já consagrados na prática clínica. Sendo assim, as formas farmacêuticas de liberação prolongada são uma alternativa interessante para o delineamento destas formulações (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

O termo liberação prolongada é utilizado para indicar que o fármaco é disponibilizado para absorção por um período de tempo mais dilatado do que aquele obtido a partir de uma forma farmacêutica convencional. O início da ação é, em geral, modificado pela diminuição da velocidade de liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica (COLLET & MORETON, 2005).

O interesse no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos com o objetivo de produzir formulações de liberação prolongada surge, sobretudo, diante de limitações de natureza farmacocinética. Alguns exemplos, são a impossibilidade da manutenção da concentração terapêutica, variações das concentrações plasmáticas para fármacos de meia-vida biológica curta e sobremedicação ou submedicação de doses que podem ocorrer quando, por exemplo, o paciente, esquece de administrar a dose (COLLET & MORETON, 2005).

Para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação prolongada, os chamados sistemas multiparticulados são uma alternativa interessante, pois permitem o revestimento com polímeros para modular a liberação fármaco. Tais sistemas, consistem em formas farmacêuticas sólidas onde o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais, que podem ser grânulos, pellets ou minicomprimidos. Após a operação de revestimento, em geral, são incluídos em cápsulas de gelatina ou, ainda, submetidos à compressão, dando origem à forma farmacêutica definitiva. (LENARTZ & MIELCK, 1998; HOGAN, 2005; PEZZINI *et al.*, 2008).

Para modular a liberação dos fármacos em sistemas multiparticulados existe uma variedade de polímeros disponíveis comercialmente, que são divididos em três grandes grupos: os derivados celulósicos, os acrílicos e os polivinílicos (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

Então, o objetivo desta revisão é apresentar os principais mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas multiparticulados revestidos, bem como os tipos de polímeros e aditivos utilizados, assim como o emprego do equipamento de leito fluidizado para o revestimento destes sistemas.

2. MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE SISTEMAS MULTIPARTICULADOS REVESTIDOS

Dentre as tecnologias utilizadas para prolongar a liberação de fármacos são citados os sistemas reservatórios, onde um núcleo contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica. Diante de uma série de motivos que existem para se revestir, a possibilidade de controlar a liberação de fármacos é aplicável também para sistemas multiparticulados, sendo atualmente a técnica de revestimento polimérico, a mais importante e mais utilizada (HOGAN, 2005; PEZZINI *et al.*, 2008).

A Figura 1 ilustra os tipos de sistemas multiparticulados revestidos, onde uma solução ou dispersão polimérica é aplicada ao pellet ou minicomprimido (núcleo), formando uma película que modulará a liberação do fármaco (sistema reservatório). Pode ser também, um núcleo inerte, onde o fármaco contendo excipientes adequados é aplicado na forma de camada, sendo então revestido com o filme polimérico para o controle de liberação (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

Figura 1 - Sistemas multiparticulados revestidos: pellets, minicomprimidos e núcleo inerte.

Os mecanismos através dos quais ocorre a liberação do fármaco nos sistemas multiparticulados revestidos são apresentado na Tabela 1. Em contato com os fluidos presentes no trato gastrointestinal, o fármaco passa a ser liberado conforme ilustrado na Figura 2 (HOOGAN, 2005).

Tabela 1 - Mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas multiparticulados revestidos.

Difusão	Erosão	Osmose
<p>A forma farmacêutica multiparticulada entra em contato com os fluidos do trato gastrointestinal permitindo que a água penetre no seu interior, ocasionando então a dissolução do fármaco que, em seguida, se difunde pelo revestimento para o exterior da película.</p>	<p>Erosão gradual da película de revestimento em função do tempo, liberando o fármaco contido no interior da forma farmacêutica.</p>	<p>O revestimento apresenta fissuras e descontinuidades microscópicas e o fármaco será forçado para fora da forma farmacêutica induzido por pressão osmótica. Para tanto, é necessário que a película permita a entrada de água.</p>

Figura 2 – Mecanismos de liberação a partir de sistema multiparticulado revestido. A. Forma farmacêutica multiparticulada. B. Contato com os fluidos gastrointestinais. C. Liberação do fármaco. 1. Camada de revestimento e 2. Núcleo contendo o fármaco.

3. TIPOS DE POLÍMEROS PARA REVESTIMENTO

Os polímeros para revestimento mais utilizados no controle da liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas são os derivados celulósicos, acrílicos e polivinílicos e os principais produtos disponíveis comercialmente encontram-se descritos na Tabela 2. Estes polímeros são capazes de modular a velocidade de liberação do fármaco através das propriedades de permeabilidade e espessura da membrana de revestimento (PEZZINI & FERRAZ, 2007; TORRADO, 2008; MILLER *et al.*, 2008).

É importante lembrar que a maioria dos polímeros para revestimento atualmente comercializados são insolúveis em água e apresentam-se na forma de dispersões aquosas, o que traz benefícios ambientais, pois reduz a emissão de vapores orgânicos e de resíduos de solventes, além de diminuir os custos de construção e manutenção de área anti-explosiva, de armazenamento e de aquisição destes solventes (HOGAN, 2005; MILLER & MCGINITY, 2008).

Tabela 2 - Denominações comerciais dos principais polímeros de revestimento para controle de liberação.

Polímero	Nomes comerciais	Apresentação	Fabricante
Etilcelulose	Surelease [®]	Dispersão aquosa de etilcelulose	Colorcon
	Aquacoat [®] ECD	Dispersão aquosa de etilcelulose a 30%	FMC Corporation
Polimetacrilato	Eudragit [®] NE 30D	Dispersão aquosa a 30% (com 1,5% nonoxinol)	Evonik Degussa Corporation
		Pó fino	
	Eudragit [®] RL 100	Grânulos	
		Solução orgânica a 12,5%	
		Dispersão aquosa a 30%	
	Eudragit [®] RS 100	Pó fino	
		Grânulos	
		Solução orgânica a 12,5%	
		Dispersão aquosa a 30%	
Polivinilacetato	Kollicoat [®] SR 30D	Dispersão aquosa a 30% (27% PVAc, 2,7% povidona e 0,3% LSS)	BASF S.A.

3.1. Etilcelulose

A etilcelulose, um éter etílico de celulose, cuja estrutura química é apresentada na Figura 3, é um polímero de cadeia longa onde unidades de β -anidroglicose são juntadas por ligações acetal. Pode ser utilizado como agente de revestimento para formas farmacêuticas sólidas, com a finalidade de modificar a liberação do fármaco, mascarar o sabor desagradável ou aumentar a estabilidade da formulação (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2009).

Figura 3 – Estrutura química da etilcelulose.

É um polímero insolúvel mas permeável em água na faixa do pH fisiológico, o que permite que se obtenha uma membrana semipermeável capaz de controlar a liberação do fármaco. Aquacoat ECD[®] (FMC Corporation) e Surelease[®] (Colorcon), apresentados na Tabela 2, são duas dispersões comerciais à base de etilcelulose, que não contém plastificantes e que, portanto, devem ser adicionados durante a preparação das suspensões de revestimento (MILLER & MCGINITY, 2008).

Uma estratégia interessante para modificar a liberação do fármaco em sistemas revestidos com etilcelulose é a adição de hipromelose à dispersão aquosa, uma vez que, dada a sua solubilidade, esta atua como agente formador de poros no filme, promovendo, assim, um aumento da permeabilidade do fármaco através da camada de revestimento (FROHOFF-HÜLSMANN *et al*, 1998, SADEGHI *et al*, 2001, MILLER & MCGINITY, 2008).

3.2. Polimetacrilatos

Os polimetacrilatos são descritos como copolímeros totalmente polimerizados do ácido metacrílico com um éster acrílico ou metacrílico, também conhecidos como copolímeros do ácido metacrílico. A Figura 4 ilustra a estrutura química do polimetacrilato, que é encontrado comercialmente em diferentes graus, como polímero para revestimento, com a marca Eudragit® (Evonid Degussa Corporation), sendo Eudragit RL, RS e NE 30D utilizados para formar filme de revestimento para produtos de liberação prolongada (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2009).

Figura 4 – Estrutura química do polimetacrilato. Para Eudragit NE 30D: R¹ e R³ = H, CH₃/ R² e R⁴ = CH₃, C₂H₅. Para Eudragit RL e RS: R¹ = H, CH₃/ R² = CH₃, C₂H₅/ R³ = CH₃

Estes sistemas são compostos de polímeros insolúveis em água que entumescem na faixa de pH fisiológico. Polimetacrilatos são sensíveis a variações de pH e presença de eletrólitos e incompatíveis com corantes solúveis em água que contém grupos de ácido sulfônico (FELTON & MCGINITY, 2002; MILLER & MCGINITY, 2008).

Eudragit® NE 30D é o mais recomendado para revestimento de formas farmacêuticas sólidas com controle de liberação do fármaco, apresentando-se como uma dispersão aquosa de copolímero neutro de acrilato de etila e metacrilato de metila, sendo um líquido leitoso-branco de baixa viscosidade, miscível em água com um ligeiro odor característico, mantendo a aparência leitosa em qualquer proporção (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2009).

Os vários tipos de Eudragit podem ser utilizados sozinhos ou misturados a outros, trazendo algumas vantagens. O Eudragit® NE30D, incorporado a outros polímeros acrílicos, melhora a formação do filme durante o processo de revestimento. Outro exemplo é a mistura de Eudragit® NE 30D com Eudragit® L 30D-55 que mostrou ser eficaz para controle de liberação em multiparticulados e na prevenção da aglomeração durante a operação de revestimento e no armazenamento (ZHENG & MCGINITY, 2003).

Eudragit RL e RS são copolímeros de metacrilato de amônio e diferem na quantidade de grupos funcionais de quartenário de amônio (10% e 5%, respectivamente), sendo estes grupos responsáveis pela permeabilidade dos polímeros. Portanto, filmes de revestimento utilizando o Eudragit RL são mais permeáveis do que os que utilizam Eudragit RS e a mistura dos dois se torna interessante para obtenção de filmes com características peculiares de liberação do fármaco (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2009).

3.3. Polivinilacetato

O polivinilacetato (PVAc) é um polímero de estrutura química apresentada na Figura 5, comercialmente designado Kollicoat® SR 30D (BASF S.A.), que cumpre as exigências da monografia para o Poli (Acetato de Vinila) dispersão à 30% da Farmacopeia Europeia e a sua principal utilização é na obtenção de formulações de liberação prolongada pH-independente. Em combinação com agentes formadores de poros, a dispersão também pode ser usado para fins de mascaramento de sabor (BASF, 2006).

Figura 5 – Estrutura química do polivinilacetato

A dispersão a 30% (w/w) é composta por PVAc (27%) estabilizado em água por intermédio da povidona (2,7%) e lauril sulfato de sódio (0,3%), como apresentado na Tabela 2. É um polímero insolúvel em meio aquoso e portanto, a liberação do fármaco através do revestimento ocorre pelo controle da difusão por entre o filme. É necessário adicionar plastificantes (propilenoglicol ou trietilacetato) na proporção de 0 – 10% em relação ao peso do PVAc para melhorar a formação e flexibilidade do filme e agentes anti-aderentes como o talco para evitar aglomeração das partículas (MILLER & MCGINITY, 2008).

A dispersão aquosa de polivinilacetato atua juntamente com pré-mistura de plastificante (propilenoglicol, trietilcitrate ou dibutilsebacato), talco e pigmentos, sendo um sistema eficiente no controle de liberação em sistemas multiparticulados contendo fármacos altamente solúveis em água (SHAO *et al.*, 2002).

A dispersão de Kollicoat® SR 30D (dispersão aquosa de polivinilacetato) pode ser utilizada juntamente com Kollicoat® MAE 30 DP (dispersão aquosa de copolímero de ácido metacrílico e etilacrilato, copolímero tipo C de ácido metacrílico) para obter perfil de liberação pH independente em sistemas multiparticulados contendo fármaco de solubilidade pH dependentes (DASHEVSKY *et al.*, 2004).

4. ADITIVOS PARA REVESTIMENTO

As formulações de dispersões ou soluções de revestimento apresentam em sua composição, além do polímero, outros componentes que são adicionados para facilitar o processo de atomização, melhorar o resultado final do produto após o processo de revestimento e/ou modificar as características de liberação dos fármacos. Na Tabela 3 encontram-se os principais aditivos utilizados em revestimento de formas farmacêuticas sólidas (MILLER & MCGINITY, 2008).

Tabela 3 - Principais aditivos utilizados em sistemas de revestimento de formas farmacêuticas sólidas.

Aditivo	Função	Exemplos
Plastificantes	Aumentar a elasticidade do polímero, auxiliando na formação do filme	Trietilcitrato, triacetina, polietilenoglicol de baixo peso molecular, propilenoglicol, glicerol, dibutilftalato, acetiltributylcitrato, dibutilsebacato
Agentes anti-aderentes/ deslizantes	Diminuir a adesão e aglomeração do material revestido	Talco, dióxido de silício coloidal e monoestearato de glicerila
Corantes e opacificantes	Melhorar o aspecto do filme de revestimento	Corantes lacas de alumínio, óxidos de ferro e dióxido de titânio

4.1. Plastificantes

Os plastificantes são adicionados com a finalidade específica de aumentar a elasticidade e a resistência do polímero, auxiliando na formação de um filme contínuo e uniforme durante o processo de revestimento. A escolha do plastificante deverá considerar a solubilidade do material em água, pois esta característica aumenta ou diminui a permeabilidade através do filme de revestimento, propriedade importante que influenciará no controle de liberação do fármaco além de, obviamente, serem compatíveis com o tipo de polímero utilizado (DASHEVSKY *et al.*, 2005, MILLER & MCGINITY, 2008).

4.2. Agentes anti-aderentes e deslizantes

Os agentes anti-aderentes ou deslizantes são utilizados durante o processo de revestimento para impedir a aglomeração do material, pois diminuem a adesão das partículas do material de revestimento. O talco, que é hidrofóbico e insolúvel em água, é o mais comumente empregado com este propósito, embora seja necessário utilizá-lo em concentrações relativamente altas. O dióxido de silício pode ser utilizado em concentrações menores, mas poderá alterar características de liberação do fármaco devido à sua higroscopicidade, o que interfere na permeabilidade do filme (MILLER & MCGINITY, 2008).

Quanto utilizado em altas concentrações, o talco pode sedimentar na suspensão de revestimento e causar, durante o processo, o entupimento do bico pulverizador da pistola do equipamento. Para que isso não ocorra, pode-se aumentar a quantidade de solvente na formulação do revestimento, porém isso aumentará o tempo de processo. É possível, ainda, utilizar o monoestearato de glicerila como alternativa à adição do talco, que pode ser empregado em quantidades bem menores para reduzir a aderência de filmes poliméricos acrílicos (FELTON & MCGINITY, 2002).

4.3. Corantes e opacificantes

Os corantes e opacificantes normalmente são empregados para melhorar o aspecto final do revestimento, sendo os mais utilizados aqueles insolúveis em água, como os corantes do tipo laca de alumínio e os pigmentos inorgânicos (dióxido de titânio e óxidos de ferro). Dentre algumas outras vantagens destes aditivos, são citados a diminuição da permeabilidade do filme de revestimento e o aumento da estabilidade da cor (MILLER & MCGINITY, 2008).

O dióxido de titânio tem sido incorporado como aditivo em formulações de revestimento como um agente opacificante para, além de melhorar a estética do produto final, proporcionar o aumento da estabilidade no caso de fármacos sensíveis à luz. Já os corantes ou pigmentos são adicionados às dispersões ou soluções de revestimento para facilitar a identificação de produtos e também melhorar a estética da forma farmacêutica (FELTON & MCGINITY, 2002).

5. EQUIPAMENTO DE REVESTIMENTO

Um equipamento para revestimento deve atender a alguns requisitos básicos como: atomizar o líquido com a solução de revestimento, misturar adequadamente os núcleos a serem revestidos, fornecer o calor suficiente para evaporação do solvente e permitir boa exaustão durante o processo. O limitante para escolher um ou outro equipamento serão as diferenças estruturais, funcionais e operacionais de cada um deles (HOGAN, 2005; ANDREO FILHO *et al.*, 2007).

Assim, o processo de revestimento de formas farmacêuticas sólidas pode ser obtido utilizando diferentes tipos de equipamentos, como drageadeira perfurada, semi perfurada e leito fluidizado, que atendem às exigências básicas para o processo de revestimento. Porém, para os sistemas multiparticulados, o leito fluidizado é bastante aplicado, pois o tamanho reduzido das partículas é um fator limitante para a utilização de outros equipamentos específicos para revestimento (FERRAZ, 2007; DIXIT & PUTHLI, 2009).

Basicamente, existem três fases presentes em um leito fluidizado durante o processo de revestimento: sólido (material a ser revestido), líquido (contendo material de revestimento) e gás (ar fluidizante). Assim, o processo consiste em atomizar, através de uma pistola, a solução ou suspensão de revestimento sobre o material em movimento, inicialmente introduzindo-o dentro da câmara do equipamento e fluidizando-o pela corrente de ar quente. A

qualidade e o tipo de ar são muito importantes, pois a umidade do ar poderá determinar a eficiência da operação e sua temperatura influenciará no tempo de secagem (DIXIT & PUTHLI, 2009).

Os sistemas de leito fluidizado utilizados para revestimento de multiparticulados, são apresentados em 3 configurações diferentes: sistema Wurster, sistema de aplicação *botton spray* e sistema de aplicação tangencial.

Nestes sistemas existe um aumento da colisão entre as partículas do material e as gotículas da solução ou suspensão de revestimento, o que resulta em uma maior eficiência no processo e redução no tempo de secagem. Embora, sejam os sistemas mais adequados para o revestimento de multiparticulados, cuidados durante o processo não devem ser dispensados, pois à presença de alta concentração de umidade, juntamente com o tamanho reduzido das partículas, pode favorecer a aglomeração das mesmas (FERRAZ, 2007; JONES, 2008; DIXIT & PUTHLI, 2009).

5.1. Sistema Wurster

Este sistema, que leva nome de seu inventor, está baseado na aplicação do material de revestimento por intermédio de uma pistola posicionada na base do equipamento onde existe, também, um cilindro logo acima da pistola, que direciona os multiparticulados para o spray formado. A tela deste tipo de equipamento possui uma perfuração diferente logo abaixo do cilindro, de modo que as partículas são para ele direcionadas onde receberão, então o spray do material de revestimento. Num equipamento assim configurado, o movimento das partículas no interior do leito é muito mais organizado e permite uma aplicação muito uniforme do material de revestimento (FERRAZ, 2007).

5.2. Sistema de aplicação *bottom spray*

Neste sistema, a operação de revestimento é realizada com a pistola posicionada na base do equipamento, mas não há a necessidade de alteração de sua configuração, instalando o cilindro para direcionamento do movimento das partículas no interior do leito. Portanto, este equipamento, possibilita, com a mesma configuração, granular, secar e revestir. Para tanto, a tela por onde o ar aquecido deverá passar, é substituído por uma placa perfurada que força o ar a exercer um movimento tipo “ciclone” arrastando e direcionando as partículas de modo adequado até a pistola de aplicação (FERRAZ, 2007).

5.3. Sistema de aplicação tangencial

O sistema de leito fluidizado com aplicação tangencial, que é um dos mais recentes, possibilita aplicar o material de revestimento através de uma pistola posicionada tangencialmente ao fluxo do ar no interior do leito. Este sistema possui, ainda, na sua base, um disco giratório que, pela força centrífuga, faz com que o produto movimente-se no sentido radial pelas paredes do equipamento (FERRAZ, 2007; DIXIT & PUTHLI, 2009).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de sistemas de revestimento para produção de formas farmacêuticas multiparticuladas de liberação prolongada é uma alternativa interessante e viável, pois existem comercialmente vários polímeros de revestimento que podem ser empregados para esta função, bem como várias possibilidades de formulações empregando-se aditivos adequados.

O emprego de equipamento de leito fluidizado para a operação de revestimento destas formas farmacêuticas é, também, um aspecto muito importante, uma vez que esta tecnologia é bastante adequada para aplicação de polímeros em partículas de diâmetro reduzido.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRÉO FILHO, N.; PESSOLE, L.; YANG, M.; ISSA, M.; FERRAZ, H.G. Aplicación de recubrimiento gastro-resistente en núcleos comprimidos conteniendo didanosina utilizando diferentes equipos: bombo grageador convencional, tambor perforado y lecho fluido. **Latin American Journal of Pharmacy**, 26, n.5, p.669–676, 2007.

BASF. **Kollicoat SR 30 D**. Technical Information, 2006. Disponível em: <http://www.pharma-solutions.basf.com>. Acesso em: 28 jun. 2010.

COLLET, J.; MORETON, C. Forma farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.20, p.298-313.

DASHEVSKY, A.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, p.45-49, 2004.

DASHEVSKY, A.; WAGNER, K.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat SR 30D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. **International Journal of Pharmaceutics**, v.290, p.15-23, 2005.

DIXIT, R.; PUTHLI, S. Fluidization technologies: aerodynamic principles and process engineering. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.98, n.11, p.3933-3958, 2009.

FELTON, L.A.; MCGINITY, J.A. Influence of insoluble excipients on film coating systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.28, p.225-243, 2002.

FERRAZ, H.G. **Obtenção e caracterização de sistemas multiparticulados utilizando tecnologia de leito fluidizado para secagem e revestimento.** São Paulo, 2007. 106p. Tese de Livre Docência – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

FROHOFF-HÜLSMANN, M.A.; SCHMITZ, A.; BERNHARD, C.L. Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxipropilmetilcelulose as coating material for diffusion pellets I. Drug release rates from coated pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v.177, p.69-82, 1999.

HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients. 6.ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. Pag. 262-167, 525-533.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.28, p.444-452.

JONES, D.M. Coating process and equipment. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets.** 3.ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008. v.1, cap.11, p.373-397.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

MILLER, D.A.; MCGINITY, J.W. Aqueous polymeric film coating. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets.** 3.ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008. v.1, cap.12, p.399-437.

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

OBARA, S.; MCGINITY, J.W. Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by spray technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v.126, p.1-10, 1995.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.491–502, 2007.

PEZZINI, B.R.; FERRAZ, H.G. Perfis de dissolução em Bio-Dis de péletes de cetoprofeno obtidos por extrusão-esferonização e revestimento em leito fluidizado. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.4, p.490–498, 2007.

RAVISHANKAR, H.; PATIL, P.; SAMEL, H.; PETEREIT, U.; LIZIO, R. Controlled release by permeability alteration of cationic ammonio methacrylate copolymers using ionic interactions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.32, p.709-718, 2006.

SADEGHI, F.; FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. Study of drug release from pellets coated with Surelease containing hydroxipropylmethylcellulose. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.27, p.419-430, 2001.

SHAO, Z.J.; MORALES, L.; DIAZ, S.; MUHAMMADI, N.A. Drug release from Kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition. **AAPS PharmSciTech**, v.3, n.2, p.E15, 2002.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MAC RAE, R.; BODMEIER, R. Polymer blends for controlled release coatings (Review). **Journal of Controlled Release**, v.125, p.1-15, 2008.

TORRADO, J.T.; AUGSBURGER, L.L. Tableting of multiparticulate modified release systems. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 3.ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008. v.3, p.509-533.

ZHENG, W.; MCGINITY, J.W. Influence of Eudragit NE 30 D Blended with Eudragit L 30 D-55 on the release of Phenylpropanolamine Hydrochloride from Coated Pellets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.29, p.357-366, 2003.

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MINICOMPRESSOS DE INDAPAMIDA

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi desenvolver minicomprimidos de indapamida de 1,5 mg e para tanto, foram elaboradas formulações com diferentes diluentes como celulose microcristalina, lactose e co-processado de celulose com manitol, sendo também utilizados diferentes tamanhos de punções (5,5; 4,0 e 3,0mm). A avaliação das formulações foi realizada por intermédio de caracterização física e perfis de dissolução pelos métodos da cesta e pá. Ao final, foi possível verificar diferenças mais significativas na dissolução do fármaco quando utilizados diluentes diferentes sendo possível determinar uma formulação de minicomprimidos com 3,0mm de diâmetro, composta por indapamida, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, crospovidona e estearato de magnésio, para posterior revestimento e obtenção de uma forma farmacêutica de liberação prolongada.

1. INTRODUÇÃO

A indapamida é um anti-hipertensivo diurético similar aos tiazídicos, administrada por via oral, sendo rápida e completamente absorvida no trato gastrointestinal. A formulação de liberação prolongada na concentração de 1,5 mg atinge o efeito anti-hipertensivo máximo com dose única em aproximadamente 24 horas (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2007). Indapamida é um ácido fraco com pKa de 8,3 e sua estrutura química é apresentada na Figura 1 (RUTSAERT & FERNANDES, 1983).

Figura 1: Estrutura química da indapamida.

O fármaco atua sobre o túbulo contorcido distal do néfron, exercendo um efeito vascular direto intenso e a sua eficácia anti-hipertensiva reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a microalbuminúria em hipertensos diabéticos. Na forma farmacêutica de liberação prolongada se mostrou eficaz na redução da pressão arterial de pacientes idosos, com excelente perfil de segurança (SIERRA & PAYERAS, 2007).

Estudos sobre fármacos anti-hipertensivos demonstraram que a indapamida de liberação prolongada, e bem tolerada na dose de 1,5 mg/dia, foi o medicamento de maior eficácia na redução da pressão arterial sistólica. Foi constatado que esta é extremamente eficaz quando comparado ao tratamento com uma dose padrão de um diurético tiazídico verdadeiro (hidroclorotiazida), um bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina) e um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (enalapril), o que é essencial

para a redução de risco cardiovascular entre pacientes hipertensos (LONDON, 2004; BAGUET *et al.*, 2007).

No Brasil, o fármaco é apresentado comercialmente na forma de comprimidos de 2,5mg de liberação imediata e 1,5mg de liberação prolongada, conhecidos como NATRILIX® 2,5mg e NATRILIX® SR 1,5 mg (Laboratórios Servier do Brasil).

Por outro lado, os sistemas multiparticulados de liberação prolongada apresentam uma série de vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas em relação aos sistemas monolíticos, podendo ser apresentados na forma de grânulos, pellets ou minicomprimidos (PEZZINI *et al.*, 2008). Estes sistemas apresentam alto grau de dispersão ao longo do trato gastrointestinal com pouca variabilidade de absorção e redução do chamado efeito “dose dumping” (EFENTAKIS *et al.*, 2000).

Quanto às vantagens tecnológicas, pode-se dizer que os minicomprimidos são produzidos com facilidade e a variabilidade de tamanho dentro de um lote é menor em relação aos pellets e grânulos (LENARTZ & MIELCK, 1998; FLEMMING & MIELCK, 1995).

É importante destacar, ainda, que, quando precisam ser revestidos, os minicomprimidos, apresentam uma melhor uniformidade do filme de revestimento, por conta do tamanho uniforme, superfície lisa, baixa porosidade e possibilidade de atingir alta resistência. Pellets e grânulos, devido à irregularidade no formato, podem não apresentar um controle de liberação tão uniforme do fármaco (LENARTZ & MIELCK, 1998; MUNDAY & FASSIHI, 1989).

Assim, considerando que não existem formulações de indapamida na forma multiparticulada, pode ser interessante o desenvolvimento de uma formulação de indapamida de 1,5mg sob a forma de minicomprimidos e este é, exatamente, o escopo deste trabalho.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 MATERIAIS

Indapamida (Edmond Pharma, Itália); dióxido de silício coloidal (Evonik Degussa GmbH, Alemanha); estearato de magnésio vegetal (Mallinckrodt Chemical, EUA), celulose microcristalina tipo PH 102 (FMC Biopolymer, EUA); lactose tipo Supertab (DMV Fonterra, Nova Zelândia); co-processado de celulose microcristalina com manitol - Avicel[®] HFE (FMC Biopolymer, EUA).

Solução suco gástrico pH 1,2; solução HCl 0,01N, solução tampão citrato pH 3,0; solução tampão acetato pH 4,5 e soluções tampão fosfato pH 5,8 e 6,8; preparados de acordo com a Farmacopéia Americana (USP 31, 2008).

2.2. MÉTODOS

2.2.1. Solubilidade

A solubilidade do fármaco foi determinada pelo método do equilíbrio, onde um excesso de fármaco é colocado em um solvente e agitado em temperatura constante por período prolongado, até que se atinja o equilíbrio (ALLEN JR *et al.*, 2007).

Foram pesados 100 mg do ativo e transferidos para um frasco plástico com tampa. Em cada frasco foram adicionados 20 mL das seguintes soluções: suco gástrico pH 1,2; tampão citrato pH 3,0; tampão acetato pH 4,5; água deionizada; tampão fosfato pH 5,8; tampão fosfato pH 6,8 e HCl 0,01N. As amostras foram preparadas em triplicata.

Os frascos ficaram sob agitação em incubadora à 150 RPM (TECNAL, Piracicaba, Brasil) por 72 horas, ao abrigo da luz e a temperatura controlada (37°C). Depois de finalizado o tempo, as amostras foram filtradas em filtro tipo Millex[®] (HV Hydrophilic PVDF 0,45 µm) e diluídas adequadamente.

Para quantificação do fármaco foi utilizada espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 242 nm em espectrofotômetro UV VANKEL (modelo Cary 50 UV-VIS, NC, EUA).

2.2.2. Preparo das formulações

As formulações de indapamida , apresentadas na Tabela 1, foram preparadas utilizando misturador bicônico, sendo produzidas quantidades de 200,0 g em cada teste.

Tabela 1 – Composição das formulações 1, 2, 3, 4 e 5 do granulado de indapamida (quantidades em gramas).

Componente	1	2	3	4	5
Indapamida	1,50	1,50	1,50	1,42	1,42
Dióxido de silício coloidal	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Crospovidona	-	-	-	10,00	10,00
Estearato de magnésio vegetal	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Celulose microcristalina tipo PH 102	196,50	-	-	186,58	186,58
Lactose tipo supertab	-	196,50	-	-	-
Co-processado de celulose microcristalina com manitol	-	-	196,50	-	-

As formulações 1, 2 e 3 foram comprimidas em punções de tamanho 5,5 mm de diâmetro em máquina compressora rotativa de 8 punções (Riva, Buenos Aires, Argentina) e as formulações 4 e 5, foram comprimidas em punções múltiplas de tamanho 3,0 mm e 4,0 mm, respectivamente, em máquina de compressão excêntrica (Fabbe-Primar, São Paulo, Brasil).

2.2.3. Caracterização física dos minicomprimidos

A variação de peso foi verificada em balança analítica (modelo BL 210S, Sartorius, Goettingen, Alemanha). Para avaliação de dureza e da espessura dos minicomprimidos foi empregado durômetro automático Logan, modelo HDR-300 (Logan Instruments, Somerser, NJ, EUA).

2.2.4. Perfil de dissolução

Para determinação do perfil de dissolução foi utilizado equipamento VANKEL (modelo VK 7010, NC, EUA), configurado para operar com cestas (aparato 1) ou pás (aparato 2). Foram realizados ensaios utilizando 4, 7 e 14 minicomprimidos com diâmetro de 5,5; 3,0 e 4,0 mm, respectivamente (quantidades correspondentes a dose 1,5 mg de indapamida), preparados em triplicata.

Os seguintes parâmetros foram utilizados: meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8 (900 mL) à temperatura de 37°C e com velocidade de agitação de 100 RPM para cesto e 75 RPM para pá. As amostras foram coletadas durante o ensaio em intervalos de 5 minutos até os 60 minutos. O percentual de fármaco dissolvido foi determinado por espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 242 nm em espectrofotômetro UV VANKEL (modelo Cary 50 UV-VIS, NC, EUA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados do ensaio de solubilidade da indapamida (Figura 2 e Tabela 2) é possível verificar que, independentemente do pH, este fármaco mostrou-se solúvel, não apresentando grandes diferenças na quantidade solubilizada em diferentes meios.

Figura 2 – Solubilidade da indapamida em diferentes meios.

Tabela 2 – Resultados do ensaio de solubilidade.

Meios	Solubilidade (mg/mL) $\pm$ DP	Solubilidade (mg/250 mL)
HCl 0,1N	0,1080 $\pm$ 0,0010	27,00
Suco gástrico pH 1,2	0,1050 $\pm$ 0,0006	26,25
Tampão citrato pH 3,0	0,1030 $\pm$ 0,0025	25,75
Tampão acetato pH 4,5	0,1050 $\pm$ 0,0006	26,25
Água	0,1110 $\pm$ 0,0006	27,75
Tampão fosfato pH 5,8	0,0980 $\pm$ 0,0006	24,50
Tampão fosfato pH 6,8	0,0950 $\pm$ 0,0006	23,75

DP=Desvio padrão

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB), um fármaco é considerado solúvel quando a sua dose mais alta é solubilizada em um volume igual ou menor que 250mL de meio aquoso no intervalo de pH estabelecido dentro da faixa fisiológica de pH, entre 1,0 à 6,8 (OLIVEIRA & MANZO, 2009).

Sendo a maior dose da formulação de indapamida de 2,5 mg, este fármaco pode ser considerada solúvel pelo SCB, pois esta quantidade será solúvel em volume menor que 250 mL, independentemente do pH do meio.

Então, considerando-se os resultados de solubilidade obtidos, o meio tampão pH 6,8 parece ser o mais indicado para avaliação do perfil de dissolução dos minicomprimidos de indapamida, uma vez que não há interferência do pH na solubilidade do fármaco e, por outro lado, considerando o pKa da indapamida (8,3) é importante considerar um meio de pH mais elevado. Ademais, deve-se destacar que a intenção é que tais minicomprimidos sejam utilizados para liberação prolongada, em etapas posteriores.

A compressão direta é o método mais apropriado para a obtenção de minicomprimidos, quando uma formulação com propriedades adequadas de fluxo pode ser obtida (LENARTZ & MIELCK, 1998) e os resultados da caracterização física das formulações após a compressão (Tabela 3), confirmaram a boa compressibilidade das mesmas pois, pelos resultados de peso médio e dureza obtidos, observa-se que houve pouca variação.

Tabela 3 - Caracterização física das formulações 1, 2, 3, 4 e 5.

Formulação	1	2	3	4	5
Espessura (mm)	2,69 ($\pm$ 0,011)	2,604 ($\pm$ 0,011)	2,549 ($\pm$ 0,007)	2,94 ($\pm$ 0,006)	1,78 ($\pm$ 0,007)
Peso médio (mg)	51,43 ($\pm$ 0,53)	49,95 ($\pm$ 0,47)	51,13 ($\pm$ 0,51)	15,12 ($\pm$ 0,27)	28,93 ($\pm$ 0,26)
Dureza (kp)	6,7 ($\pm$ 0,26)	3,51 ($\pm$ 0,32)	5,25 ($\pm$ 0,37)	3,0 ($\pm$ 0,25)	5,6 ($\pm$ 0,19)

Na Figura 2 encontram-se os perfis de dissolução das formulações 1, 2, 3, 4 e 5 em cesta (aparato 1), observando que 1, 2 e 3 apresentaram perfis distintos, o que pode ter ocorrido pela diferença de diluentes que foram utilizados nestas formulações, sendo a formulação 1, que utilizou a celulose microcristalina tipo PH102 apresentou uma liberação do fármaco inicial mais adequada que as que utilizaram lactose (2) ou o co-processado de celulose com manitol (3). Já as formulações 4 e 5 que tinham a mesma composição mas foram comprimidas em tamanhos diferentes, 3,0 e 4,0mm respectivamente, apresentaram perfis de dissolução semelhantes.

Figura 2 – Perfis de dissolução das formulações 1, 2, 3, 4 e 5 empregando-se o método de cesta (aparato 1).

Pela Figura 3, que mostra os perfis de dissolução das formulações 1, 2, 3, 4 e 5 obtidos em pás (aparato 2), observa-se que as formulações 1, 2 e 3 também apresentam perfis de dissolução diferentes e as formulações 4 e 5 foram mais semelhantes entre si.

Figura 3 – Perfis de dissolução das formulações 1, 2, 3, 4 e 5 empregando-se o método de pá (aparato 2).

Em relação às formulações 2 e 3, é interessante observar que ambas apresentaram certa resistência para o início da liberação do fármaco quando empregado o método da cesta. Tais formulações empregaram, respectivamente, como diluentes, a lactose e o co-processado de celulose com manitol, ao contrário das demais, onde foi utilizada a celulose microcristalina. Assim, é possível afirmar que a celulose microcristalina exerce certo efeito desintegrante nestas formulações.

Nas formulações de tamanho menor (3,0 mm e 4,0 mm), optou-se por adicionar o desintegrante crospovidona com o intuito de melhorar a desintegração. O fato das formulações 4 e 5 terem apresentado maior velocidade de dissolução em relação as de tamanho maior (5,5 mm), pode ter ocorrido, por apresentarem uma maior área superficial, portanto maior contato com o meio, facilitando a dissolução.

Então, o que se verifica é que a liberação da indapamida de uma forma farmacêutica sólida pode sofrer a influência dos componentes da formulação e também do tamanho dos punções, havendo um indicativo de que tamanhos menores podem favorecer a liberação deste fármaco.

4. CONCLUSÃO

Dada a solubilidade do fármaco, os perfis de dissolução das formulações foram determinados em meio tampão pH 6,8 nos métodos da cesta e pá. Nestas condições verifica-se que as diferenças mais significativas na dissolução do fármaco ocorrem quando são utilizados diluentes diferentes. Por outro lado, quando o tamanho do minicomprimido é alterado, os perfis correspondentes não sofrem variações consideráveis.

Assim, foi possível determinar uma formulação constituída por: indapamida, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, crospovidona e estearato de magnésio, para posterior revestimento e obtenção de uma forma farmacêutica de liberação prolongada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN Jr., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. p.568.

BAGUET, J.P.; LEGALLICIER, B.; AUQUIER, P.; ROBITAIL, S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. **Clinical Drug Investigation**, v.27, p.735–753, 2007.

EFENTAKIS, M.; KOUTILIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. **AAPS PharmaSciTech**, v.1, n.4, p.E34, 2000.

FLEMMING, J.; MIELCK, J.B. Requirements for the production of micro tablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, p.2239-2251, 1995.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 14.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p.8.35, 14.5, 14.6.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

LONDON, G.M. Efficacy of indapamide 1,5mg, sustained release, in lowering of systolic blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v.18, p.S9–S14, 2004.

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

OLIVEIRA, M.E.; MANZO, R.H. O sistema de classificação biofarmacêutica e as bioisenções. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N., org. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. cap.18, p.189–203.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.491–502, 2007.

RUTSAERT, R.; FERNANDES, M. Indapamide. **New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs**, v.1, n.1, p.49-67, 1983.

SIERRA, B.C.; PAYERAS, A.C. Utilidad de indapamida retard em el tratamiento de la hipertensión arterial em población anciana de riesgo. Estudio RETARD. **Revista Clínica Española**, v.205, n.10, p.478–483, 2005.

UNITED States Pharmacopeia: USP 31; The National Formulary: NF 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DE MINICOMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE INDAPAMIDA PELOS MÉTODOS DA CESTA E BIO-DIS

RESUMO

Neste capítulo, o objetivo foi avaliar os perfis de dissolução de diferentes formulações de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada, empregando-se os aparatos 1 (cesta) e 3 (Bio-Dis) para identificar formulações onde a liberação do fármaco estivesse mais próxima daquela registrada para o produto referência (Natrilix[®] SR). Então, foram formulados minicomprimidos de indapamida com matriz de hipromelose e minicomprimidos de indapamida revestidos com polivinilacetato. Ao final, foi possível determinar que uma das formulações que utilizou hipromelose apresentou perfil mais próximo ao produto Natrilix[®] SR e que o aparato 3 parece ser o mais adequado para avaliar estas formulações de liberação prolongada, apresentando vantagens em relação ao aparato 1.

1. INTRODUÇÃO

Os fármacos sólidos, quando administrados por via oral, precisam ser dissolvidos para que possam ser absorvidos e a velocidade e extensão com as quais estes são absorvidos a partir do trato gastrointestinal podem ser afetadas por fatores fisiológicos e pelas propriedades físico-químicas do fármaco, sendo também os fatores relacionados às formas farmacêuticas influenciadores na biodisponibilidade (ASHFORD, 2005).

Formas farmacêuticas orais de liberação modificada foram criadas para atender às limitações de alguns fármacos onde, por exemplo, não é possível manter uma concentração plasmática constante no local de ação ou para fármacos de meia-vida biológica curta, onde doses frequentes são necessárias para manutenção dos níveis plasmáticos no estado estacionário e dentro da faixa terapêutica (COLLET & MORETON, 2005).

Por outro lado, para um melhor dimensionamento destes sistemas é importante dispor de um ensaio de dissolução *in vitro* adequado, que seja capaz de indicar o nível de liberação do fármaco proporcionado pela(s) formulação(ões) proposta(s) (GRAY, 2008).

Assim, a utilização do método de dissolução empregando os aparato 1 (cesta) ou 2 (pá) para sistemas multiparticulados de liberação prolongada apresenta algumas desvantagens como a necessidade de deaeração do meio; alterações da malha, no caso do cesto, ocasionadas pelo tempo de uso e a interferência de partículas da forma farmacêutica que podem obstruir a malha do cesto e no caso da pá, os multiparticulados podem ficar flutuando no meio de dissolução (BORST *et al*, 1997; JORGENSEN & BHAGWAT, 1998; GRAY, 2008).

Entretanto o aparato 3 (Bio-Dis) dispensa a deaeração do meio de dissolução uma vez que foi demonstrado que os resultados não são influenciados pela presença de bolhas de ar, dada a hidrodinâmica do sistema. Embora cuidados precisem ser tomados, como a escolha da abertura da malha, para permitir a livre passagem do meio de dissolução e o produto não deve ficar aderido (GRAY, 2008).

Deve-se considerar também, que as formulações de liberação modificada, são mais susceptíveis às condições de pH, força iônica, viscosidade, composição e motilidade do trato gastrointestinal, devido a sua permanência por mais tempo no lúmen. Sendo assim, a utilização do aparato 3 (Bio-Dis) oferece vantagens, pois pode simular melhor estas condições em relação ao aparato 1 (PEZZINI *et al.*, 2008, JANTRATID *et al.*, 2009).

O aparato 3 (Bio-Dis) é composto por um conjunto de cubas, de formato cilíndrico e fundo chato dispostas em fileiras, com capacidade de 300mL e são chamadas de cilindros externos. A amostra a ser avaliada é colocada dentro de um cilindro de vidro (cilindro interno), que contém uma malha de abertura definida em cada uma das extremidades, sendo estes cilindros internos montados em hastes que fazem movimentos de imersão e emersão dentro das cubas (movimento recíproco), durante o ensaio. Cada fileira horizontal de cubas é preenchida com um meio de dissolução distinto, considerando-se os valores de pH fisiológico (BORST *et al.*, 1997, JORGENSEN & BHAGWAT, 1998, PEZZINI *et al.*, 2008).

É interessante observar que não existem relatos na literatura da avaliação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada por Bio-Dis. Este fármaco é administrado, com vantagens, sob a forma de comprimido de liberação prolongada.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os perfis de dissolução de diferentes formulações de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada, empregando-se os aparatos 1 (cesta) e 3 (Bio-Dis) e, deste modo, identificar aquelas cuja liberação do fármaco seja mais próxima daquela registrada para o produto referência (NatriliX SR® 1,5mg).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. MATERIAIS

Indapamida (Edmond Pharma, Itália); dióxido de silício coloidal (Evonik Degussa GmbH, Alemanha); celulose microcristalina tipo PH 102 (FMC Biopolymer, EUA); crospovidona (BASF, Alemanha), estearato de magnésio (Mallinckrodt Chemical, EUA), Kollicoat® SR 30 D (BASF, Alemanha), propilenoglicol (BASF, Alemanha), dióxido de titânio (Kronos Titan GmbH, Alemanha), talco (Magnesita Refratários, Brasil), Methocel® K15M (Colorcon, EUA), Methocel® K100M, NatriliX® 1,5 mg SR (Servier, França).

Foram empregadas, também as seguintes soluções, preparadas de acordo com a Farmacopéia Americana USP 31 (2008): suco gástrico pH 1,2; tampão acetato 4,5 e tampão fosfato pH 5,8 e 6,8.

2.2. MÉTODOS

2.2.1. Preparação dos minicomprimidos revestidos de indapamida

Foi preparada uma formulação de minicomprimidos com a seguinte constituição: indapamida (0,71%), celulose microcristalina PH 102 (93,29%), dióxido de silício coloidal (0,5%), crospovidona (5,0%) e estearato de magnésio (0,5%). Os componentes do núcleo, foram adicionados a um misturador biconico e submetidos à mistura. Primeiramente a indapamida, juntamente com o dióxido de silício foram misturados por 5 minutos. Depois foi acrescentado 1/3 da celulose microcristalina e misturado por mais 5 minutos, sendo este processo repetido mais duas vezes até adição total da celulose microcristalina e finalizando com a adição do estearato de magnésio, que foi misturado por 1 minuto.

A formulação foi submetida a compressão em punções múltiplos de tamanho 3,0 mm, em máquina de compressão excêntrica (Fabbe-Primar, São Paulo, Brasil), para obtenção de minicomprimidos de peso médio igual a 15 mg, o que corresponde a 0,1072 mg de indapamida por minicomprimido.

2.2.2. Revestimento dos minicomprimidos

Os minicomprimidos foram divididos em 4 porções iguais e revestidos com 4 níveis diferentes de Kollicoat® SR 30D (Tabela 1) em leito fluidizado (Hüttlin, Mycrolab, Steinen, Alemanha), configurado para operar no modo *bottom spray*.

Foram revestidos 100,0 g de minicomprimidos das formulações R1, R2 , R3 e R4, utilizando os seguintes parâmetros: fluxo de ar de 15m³/ h, temperatura do ar de entrada de 60°C, pressão do microclima de 0,4 bar, pressão do spray de 0,5 bar e velocidade da bomba peristáltica de 4 RPM.

Tabela 1 – Composição das formulações R1, R2, R3 e R4 dos minicomprimidos de indapamida revestidos. Quantidades em gramas.

Composição do revestimento	R1	R2	R3	R4
Kollicoat SR 30D	10,0	12,0	15,0	20,0
Propilenoglicol	1,0	1,2	1,5	2,0
Dióxido de titânio	0,1	0,12	0,15	0,2
Talco	0,7	0,84	1,05	1,4
Água	40,2	47,6	60,3	80,4

2.2.3. Preparação dos minicomprimidos de indapamida com matriz de Methocel® (hipromelose)

Estes minicomprimidos foram preparados pelo mesmo processo descrito em 2.2.1, exceto pela adição do Methocel® (hipromelose), que foi misturado no momento da adição de mais 1/3 da celulose microcristalina.

Tabela 2 – Formulações M1, M2, M3 e M4 dos minicomprimidos de indapamida com matriz de Methocel® (hipromelose). Quantidades em gramas.

Composição	M1	M2	M3	M4
Indapamida	0,71	0,71	0,71	0,71
Celulose microcristalina PH 102	87,86	77,90	87,86	77,90
Dióxido de silício coloidal	0,48	0,48	0,48	0,48
Methocel® K15M	10,0	20,0	-	-
Methocel® K100M	-	-	10,0	20,0
Estearato de magnésio vegetal	0,95	0,95	0,95	0,95

A compressão foi realizada utilizando punções múltiplas de tamanho 3,0 mm, em máquina de compressão excêntrica (Fabbe-Primar, São Paulo, Brasil). Durante a compressão foi aplicada a mesma força de compactação para todas as formulações.

2.2.4. Caracterização física dos minicomprimidos

A variação de peso foi verificada em balança analítica (modelo BL 210S, Sartorius, Goettingen, Alemanha). Para avaliação de dureza e da espessura dos minicomprimidos foi empregado durômetro Logan, modelo HDR-300 (Logan Instruments, Somerser, NJ, EUA).

Todas as formulações foram avaliados pelos métodos descritos na Farmacopéia Brasileira 4ed (1988).

2.2.5. Perfil de dissolução

2.2.5.1. Em aparato 1 (cesta)

Para determinação do perfil de dissolução foi utilizado equipamento VANKEL (VANKEL, modelo VK 7010, NC, EUA), configurado para operar com cestos (aparato 1).

Para avaliação dos minicomprimidos foram utilizados 14 unidades de 3,0 mm em cada cesta (para quantidade da dose de 1,5 mg de indapamida) e para o produto referência (Natrili[®] SR 1,5 mg), foi utilizado apenas 1 comprimido em cada cesta (peso de 200,0 mg $\pm$ 10 mg), preparados em triplicata. Os seguintes parâmetros foram utilizados: meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8 (900 mL), velocidade de agitação de 100 RPM e temperatura de 37°C. As amostras foram coletadas durante o ensaio em intervalos de 30 minutos até atingir 360 minutos. O percentual de fármaco dissolvido foi determinado por espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 242 nm em espectrofotômetro UV (VANKEL, Cary 50 UV-VIS, NC, EUA).

2.2.5.2. Em aparato 3 (Bio-Dis)

Para determinação da dissolução em aparato 3 foi utilizado o “Bio-Dis 3 extended release tester” (Vankel, Cary, NC, EUA), empregando-se os seguintes meios de dissolução: pH 1,2; 4,5; 5,8 e 6,8 (volume de 250 mL para cada), à temperatura de 37°C, com 8 oscilações por minuto e tempo de 8 horas.

Os valores de pH e tempos de residência da forma farmacêutica em cada meio de dissolução foram selecionados para simular os pHs do trato gastrointestinal. Em intervalos pré-definidos de tempo (1h em pH 1,2; 1h em pH 4,5; 2hs em pH 5,8 e 4hs em pH 6,8), as amostras de 5 ml foram coletadas e filtradas. As absorbâncias foram determinadas por espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 242 nm em espectrofotômetro UV (VANKEL, Cary 50 UV-VIS, NC, EUA) para posteriormente calcular o percentual de fármaco dissolvido.

Para avaliar os minicomprimidos, foram utilizados 14 unidades de 3,0mm em cada cilindro (quantidade para a dose de 1,5 mg de indapamida) e para o produto referência (Natrili[®] SR 1,5 mg), foi utilizado apenas 1 comprimido em cada cilindro (peso de 200,0 mg $\pm$ 10 mg), preparados em triplicata.

2.2.6. Cinética de dissolução

Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução das formulações avaliadas, visando a determinação da ordem de processo (FERRAZ *et al*, 1998):

Cinética de zero ordem: foram traçados para cada formulação, gráficos de tempo *versus* quantidade total menos quantidade dissolvida do fármaco (Q): $(t \times Q^\infty - Q)$;

Cinética de primeira ordem: foram traçados, para cada formulação, gráficos de tempo *versus* log neperiano da porcentagem de fármaco não dissolvida $(t \times \ln \%ND)$;

Modelo de Higuchi: foram traçados, para cada formulação, gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* porcentagem dissolvida $(\sqrt{t} \times \%D)$.

O modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução para cada formulação, foi selecionado após a construção das curvas de perfil de dissolução (porcentagem de fármaco *versus* tempo) e análise de regressão linear.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compressão direta é o método mais apropriado para a obtenção de minicomprimidos, quando uma formulação com propriedades de adequadas fluxo pode ser obtida (LENARTZ & MIELCK, 1998). Para a compressão de minicomprimidos, o tamanho reduzido da matriz requer um excelente fluxo dos pós, bem como um tamanho adequado de partícula, para evitar o bloqueio da abertura da matriz por partículas grandes (FLEMMING & MIELCK, 1995, RIIS *et al.*, 2007).

Pela caracterização física dos minicomprimidos revestidos de indapamida (Tabela 3), pode-se observar que o peso médio aumentou conforme o aumento da quantidade de revestimento aplicado, mas os ganhos de peso médio para os minicomprimidos revestidos, que foram de 3,5% (R1), 4,0% (R2), 5,0% (R4) e 5,6% (R5), não representam um aumento proporcional ao nível de polímero aplicado, indicando que ocorreu perda de suspensão de revestimento durante o processo.

Tabela 3 – Valores de peso médio, espessura e dureza obtidos a partir da caracterização física do núcleo dos minicomprimidos de indapamida e dos minicomprimidos revestidos, para as formulações R1, R2, R3 e R4. Os valores de desvio padrão estão entre parênteses.

	Núcleo	R1	R2	R3	R4
Peso médio (mg)	15,12 ($\pm$ 0,27)	15,51 ($\pm$ 0,38)	15,62 ($\pm$ 0,27)	15,75 ($\pm$ 0,27)	15,86 ($\pm$ 0,38)
Espessura (mm)	2,94 ($\pm$ 0,006)	2,95 ($\pm$ 0,012)	2,98 ($\pm$ 0,010)	3,01 ($\pm$ 0,007)	3,02 ($\pm$ 0,011)
Dureza (kp)	3,0 ($\pm$ 0,25)	-	-	-	-

Para os minicomprimidos de indapamida com matriz de hipromelose (Tabela 4), observa-se que a dureza obtida para a formulação M1 foi a maior e para a M4 foi menor, lembrando que para todas as formulações foi aplicada a mesma força de compactação durante a compressão, o que pode ser influenciado pelas diferenças de quantidades e tipos de hipromelose utilizados.

Tabela 4 - Valores de peso médio, espessura e dureza obtidos a partir da caracterização física dos minicomprimidos de indapamida com matriz de hipromelose, para as formulações M1, M2, M3 e M4. Os valores de desvio padrão estão entre parênteses.

	M1	M2	M3	M4
Peso médio (mg)	15,02 ($\pm$ 0,21)	15,29 ($\pm$ 0,24)	15,32 ($\pm$ 0,18)	15,23 ($\pm$ 0,31)
Espessura (mm)	1,56 ($\pm$ 0,03)	1,60 ($\pm$ 0,03)	1,58 ($\pm$ 0,05)	1,85 ($\pm$ 0,05)
Dureza (kp)	3,42 ($\pm$ 0,25)	2,83 ($\pm$ 0,28)	2,88 ($\pm$ 0,24)	1,90 ($\pm$ 0,08)

A obtenção dos perfis de dissolução do fármaco a partir de sua forma farmacêutica possibilita calcular parâmetros relativos a cinética do processo, o que é muito importante, pois auxilia na identificação de formulações que apresentem risco potencial em relação à biodisponibilidade do fármaco, além de ser útil no desenvolvimento de formulações, permitindo selecionar aquelas de melhor desempenho, no que diz respeito a liberação do fármaco (FERRAZ *et al*, 1998).

Foram traçados os perfis de dissolução para os minicomprimidos revestidos de indapamida e para o produto referência Natrilix® 1,5 SR, utilizando o aparato 1 (Figura 1). As formulações R1, R2 e R3 apresentaram porcentagens de fármaco dissolvido acima do produto referência e na formulação R4 não houve liberação do fármaco e, ao final do ensaio, foi possível observar que os minicomprimidos se apresentavam totalmente íntegros.

Figura 1 - Perfis de dissolução dos minicomprimidos revestidos e do produto Natrilix® SR empregando o aparato 1 (cesta), com diferentes níveis de revestimento. As barras indicam os respectivos valores de desvio padrão.

A ausência de liberação da indapamida na formulação R4 parece indicar que o nível de revestimento aplicado (que corresponde a um ganho de peso de 5,6%) foi excessivo, promovendo uma completa impermeabilização dos minicomprimidos. De fato, o que se observou ao final do ensaio de dissolução foi que os minicomprimidos permaneceram íntegros e aderidos ao fundo da cesta.

Quando os minicomprimidos de indapamida revestidos foram submetidos ao ensaio de dissolução em aparato 3, os perfis de dissolução (Figura 2) demonstraram que as formulações R1, R2 e R3 também apresentaram porcentagens de fármaco dissolvidos acima do produto Natrilix® SR. Já neste aparato, a formulação R4 apresentou cerca de 20% do fármaco dissolvido. Essa divergência em relação ao resultado obtido no aparato 1, pode ter ocorrido devido as diferenças de mecanismos de funcionamento, desenho e hidrodinâmica dos equipamentos.

Figura 2 - Perfis de dissolução dos minicomprimidos revestidos empregando o aparato 3 (Bio-Dis), com diferentes níveis de revestimento (Formulações R1, R2, R3 e R4) e Natrilix® SR. As barras indicam os respectivos valores de desvio padrão.

Para os minicomprimidos de indapamida com matriz de hipromelose, nos perfis de dissolução obtidos utilizando o método do aparato 1 (cesto) observa-se que as formulações M1, M2 e M3 apresentaram valores de porcentagens de fármaco dissolvido superiores àquelas registradas para o produto referência e a formulação M4 foi a que mais se aproximou do perfil de dissolução do Natrilix® SR (Figura 3).

Figura 3 - Perfis de dissolução dos minicomprimidos de matriz de HPMC empregando o aparato 1 (cesta), formulações M1, M2, M3 e M4 e do Natrilix® SR. As barras indicam os respectivos valores de desvio padrão.

O estudo da cinética do processo de dissolução, através da linearização das curvas de dissolução demonstrou que, pelo método da cesta, o modelo mais adequado foi o de Higuchi para a maioria das formulações avaliadas, inclusive para o Natrilix® SR (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores de coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados na linearização da curva de dissolução obtida pelo método da cesta.

FORMULAÇÃO	ZERO ORDEM	1ª ORDEM	HIGUCHI
Natrilix® SR	0,4851	0,5817	0,7473
R1	0,5187	0,7418	0,7788
R2	0,5941	0,7963	0,8395
R3	0,5830	0,7415	0,8321
R4	N/A	N/A	N/A
M1	0,8003	0,9394	0,9383
M2	0,7779	0,9370	0,9353
M3	0,7926	0,9316	0,9332
M4	0,6938	0,8308	0,8708

N/A=Não aplicável

Portanto, além da formulação M4 apresentar perfil de dissolução mais próximo ao produto de referência, obteve a mesma cinética de dissolução, sendo que o modelo de Higuchi é adequado a perfis de dissolução de produtos de liberação lenta.

Utilizando-se o aparato 3, para avaliação dos minicomprimidos de indapamida com matriz de hipromelose, os resultados obtidos também demonstraram que a formulação M4 apresentou perfil de dissolução semelhante ao Natrilix® SR e as formulações M1, M2 e M3 tiveram porcentagens de fármaco dissolvido acima do produto de referência, como observado na Figura 4.

Figura 4 - Perfis de dissolução das minicomprimidos de matriz de HPMC empregando o aparato 3 (Bio-Dis), formulações M1, M2, M3, M4 e do Natrilix® SR. As barras indicam os respectivos valores de desvio padrão.

O estudo da cinética do processo de dissolução, para os perfis de dissolução obtidos no aparato 3, demonstrou que o modelo cinético mais adequado para todas as formulações avaliadas foi o de Higuchi (Tabela 6).

Tabela 6 - Valores de coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados na linearização da curva de dissolução obtida pelo método do Bio-Dis.

FORMULAÇÃO	ZERO ORDEM	1ª ORDEM	HIGUCHI
Natrilix® SR	0,9890	0,9072	0,9937
R1	0,5092	0,5554	0,7808
R2	0,5379	0,6379	0,7985
R3	0,5408	0,6477	0,8077
R4	0,7705	0,8024	0,9390
M1	0,4601	0,7026	0,7401
M2	0,5329	0,7865	0,8004
M3	0,8799	0,9764	0,9922
M4	0,9746	0,9839	0,9957

Assim sendo, pelo método do Bio-dis, o perfil de dissolução da formulação M4 ficou muito próximo ao do Natrilix[®] SR, e o estudo da cinética do processo também demonstrou que ambas apresentaram o modelo cinético de Higuchi.

Em relação a todas as formulações testadas, a formulação M4 que utiliza maior concentração de hipromelose de maior peso molecular e maior viscosidade obteve perfil de dissolução semelhante ao produto referência Natrilix[®] 1,5 mg SR e isso pode ser observado para ambos os aparatos.

Os dois métodos de dissolução utilizados permitiram avaliar as formulações dos minicomprimidos de indapamida, mas observando-se os perfis de dissolução obtidos mais detalhadamente, verifica-se que o aparato 3 (Bio-Dis), parece ser mais adequado para avaliação de formulações de liberação prolongada do fármaco, uma vez que parece existir mais dificuldade para o fármaco ser liberado da forma farmacêutica no aparato 1, pois os minicomprimidos tendem a aglomerar no fundo da cesta. No Bio-Dis, o movimento dos cilindros permite que os minicomprimidos fiquem soltos e não haja aglomeração, o que representa, sem dúvida, uma grande vantagem.

4. CONCLUSÃO

Os perfis de dissolução dos minicomprimidos revestidos de liberação prolongada, mostraram-se diferentes quando comparados ao perfil de dissolução do produto de referência. Para os minicomprimidos de matriz de hipromelose, a formulação composta por uma maior quantidade de hipromelose de peso molecular mais elevado, apresentou perfil de dissolução próximo do Natrilix[®] SR. Quanto ao uso do método da cesta e Bio-Dis, utilizados para avaliar estas formulações, o aparato 3 parece ser o mais adequado, apresentando vantagens em relação ao aparato 1.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.17, p.245-263.

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

COLLET, J.; MORETON, C. Forma farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.20, p.298-313.

CHEVALIER, E.; VIANNA, M.; ARTRAND, A.; CHOMOTTE, L.; HADDOUCHI, S.; DEVIDTS, G.; CHULIA, D. Comparison os three dissolution apparatuses for testing calcium phosphate pellets used ibuprofen delivery systems. **AAPS PharmSciTech**, v.10, p.597-604, 2009.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v.34, n.2, p.93–99, 1998.

FLEMMING, J.; MIELCK, J.B. Requirements for the production of micro tablets: suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, p.2239-2251, 1995.

GRAY, V.A. Dissolution and drug release testing. In: AUGSBURGER, L.L.; HOAG, S.W., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. 3.ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008. v.3, p.153-189.

JANTRATID, E.; DE MAIO, V.; RONDA, E.; MATAVELLI, V.; VERTZONI, M.; DRESSMAN, J.B. Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.37, p.434-441, 2009.

JORGENSEN, E.D.; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.3, p.128-135, 1998.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.491–502, 2007.

UNITED States Pharmacopeia: USP 31; The National Formulary: NF 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DE PATENTEABILIDADE DE UMA FORMULAÇÃO DE MINICOMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE INDAPAMIDA

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, os produtos farmacêuticos estavam excluídos de proteção patentária até a aprovação do novo código de patentes - Lei 9279/96, que se estendeu também a patentes de produtos e processos farmacêuticos.

Para que um produto farmacêutico possa ser patenteável será necessário atender a 3 requisitos: apresentar atividade inventiva, ser uma novidade e ter aplicação industrial (LEI 9279, 1996).

Portanto, a avaliação da patenteabilidade de uma formulação de minicomprimidos de indapamida de liberação prolongada, tal qual elaborado no presente trabalho, é bastante pertinente e poderá servir de base para um futuro depósito de patente relacionado ao tema.

2. INDAPAMIDA

A relação entre o aumento da pressão arterial e a incidência de doenças cardiovasculares é bem reconhecida atualmente. Estudos mostraram que é importante se preocupar mais com a pressão arterial sistólica em relação ao risco cardiovascular e que as intervenções terapêuticas devem focar-se, preferencialmente, na sua redução (ROBINSON & WELLINGTON, 2006).

A formulação de indapamida de liberação prolongada, na dose de 1,5 mg/dia, é um medicamento muito eficiente na redução da pressão arterial sistólica, demonstrando ser extremamente eficaz em comparação com o tratamento de uma dose padrão de um diurético tiazídico verdadeiro (hidroclorotiazida), um bloqueador dos canais de cálcio (amlodipina) e um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (enalapril), o que é essencial para a redução de risco cardiovascular entre pacientes hipertensos (LONDON, 2004; BAGUET *et al.*, 2007).

A indapamida é um fármaco diurético do tipo tiazídico derivado da clorosulfonamida, cuja estrutura química é apresentada na Figura 1.

Figura 1: Estrutura química da Indapamida

A indapamida atua sobre o túbulo contorcido distal do néfron, exercendo um efeito vascular direto e intenso, a sua eficácia anti-hipertensiva reduz a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a microalbuminúria em hipertensos diabéticos. Na forma farmacêutica de liberação prolongada se mostrou eficaz na redução da pressão arterial de pacientes idosos, com excelente perfil de segurança (SIERRA & PAYERAS, 2007).

A associação de diuréticos tiazícos e receptor antagonista β -adrenérgico tem sido utilizada para o tratamento da hipertensão leve. Diante disto, a indapamida é uma alternativa interessante, pela ausência de efeitos colaterais metabólicos, principalmente a alcalose hipocâlemica e a hiperucemia, que são comuns com o uso de diuréticos do tipo tiazídicos, o que tem contribuído para sua aceitação no tratamento a longo prazo da hipertensão arterial (RUTSAERT & FERNANDES, 1983).

O principal benefício de uma preparação de indapamida liberação prolongada é o fato de ser necessária uma dosagem mais baixa para manter uma concentração plasmática constante e, conseqüentemente, um efeito clínico uniforme, além de ser segura e bem tolerada aos pacientes (ROBINSON & WELLINGTON, 2006).

No Brasil, este produto é encontrado na forma de comprimidos de liberação prolongada, com o nome de NATRILIX[®] SR 1,5 mg, do laboratório Servier do Brasil.

3. MINICOMPRIMIDOS

As formas farmacêuticas multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, pellets (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos (PEZZINI *et al.*, 2008). Estes últimos, consistem de pequenos comprimidos que podem ser preparados de modo a apresentarem diferentes características de liberação (ALLEN JR *et al.*, 2007).

Minicomprimidos possuem um diâmetro igual ou menor que 2 - 3mm. São comprimidos em máquinas compressoras rotativas convencionais utilizando um ferramental múltiplo, aplicando também métodos comuns para o controle em processo de comprimidos. Constituem uma alternativa aos pellets produzidos por métodos convencionais (extrusão/esferonização). Devido ao processo de fabricação, definidos tamanhos e resistência, podem ser facilmente produzidos e a variabilidade dentro de um lote é pequena (LENARTZ & MIELCK, 1998; FLEMMING & MIELCK, 1995).

Por causa do tamanho uniforme, superfície lisa, baixa porosidade e possibilidade de atingir alta resistência, os minicomprimidos quando precisam ser revestidos são mais reproduzíveis que os usuais pellets ou grânulos. Eles são mais robustos e precisam de menos quantidade de material de revestimento em relação aos grânulos e pellets (LENARTZ & MIELCK, 1998). Com diâmetro diminuído, eles se aproximam ao formato de esferas. Além dos problemas no revestimento, os problemas na embalagem também devem ser reduzidos (FLEMMING & MIELCK, 1998).

Minicomprimidos são em geral usados para produção de sistemas multiparticulados que possibilitam veicular substâncias incompatíveis e permitem obter diferentes dosagemns para o mesmo produto (PEZZINI *et al.*,

2008). Como os pellets, os minicomprimidos podem ser colocados dentro de cápsulas ou comprimidos dentro de comprimidos grandes e então liberados intactos no trato gastrointestinal (LENARTZ & MIELCK, 1998; LOPES *et al.*, 2006).

Em adição, formas de dosagem contendo minicomprimidos podem ser menores que aqueles que contém grânulos ou pellets. Portanto, o desenvolvimento de minicomprimidos para controlar liberação do fármaco é um foco importante de pesquisa para obter o controle de liberação nas formas farmacêuticas sólidas (MAKOTO *et al.*, 2008).

No que diz respeito a liberação do fármaco, os minicomprimidos podem constituir sistemas matriciais (compressão de uma formulação contendo o fármaco e o polímero capaz de modular a sua liberação) ou reservatório (aplicação de um revestimento funcional sobre os minicomprimidos (PEZZINI *et al.*, 2008).

Portanto, os minicomprimidos constituem , um sistema multiparticulado bastante interessante para veiculação de fármacos, apresentando assim, algumas vantagens:

Vantagens biofarmacotécnicas:

- alto grau de dispersão ao longo do trato gastrointestinal;
- pouca variabilidade de absorção;
- redução dos efeitos de “dose dumping” (EFENTAKIS *et al.*, 2000).

Vantagens tecnológicas:

- características favoráveis ao processo de revestimento;
 - possibilidade de veicular substâncias incompatíveis;
 - facilidade na obtenção de dosagemns diferentes para o mesmo produto
- (PEZZINI *et al.*, 2007).

Diante destas vantagens, este sistema se torna interessante para a veiculação de fármacos anti-hipertensivos.

4. PATENTES RELACIONADAS

A molécula da indapamida é livre para exploração, pois sua patente já encontra-se expirada, porém existem patentes sobre composições farmacêuticas contendo este fármaco, a seguir, seguem os resumos e comentários sobre algumas patentes relacionadas.

US5334392: *Matrix tablet permitting the sustained release of indapamide after oral administration.* A invenção relata a formulação de comprimido de indapamida com matriz de liberação sustentada que assegura uma contínua e uniforme liberação do princípio ativo após administração oral. Esta composição apresenta de 1 - 2,5 mg de indapamida, 2 – 10 % de polividona com peso molecular entre 10,000 à 700,000, açúcar e sílica coloidal, que submetidos a granulação com solução hidroalcolica, e após a secagem é adicionada metilhidroxietilcelulose de viscosidade de 1,00 à 20,000 cps, sendo ao final incluído o lubrificante e submetido a compressão (CUINE *et al.*, 1994).

US6319520: *Solid thermoformable controlled release pharmaceutical composition* . Reivindica uma forma de liberação controlada para vários ativos, entre eles a indapamida. Trata-se de uma composição farmacêutica sólida de liberação controlada, onde a composição é constituída por uma mistura termoformável de pelo menos um ingrediente ativo e de pelo menos um ou mais polímeros pH independentes do grupo constituído por polimetacrilatos, sendo a liberação do ingrediente ativo a ser controlado apenas pela natureza do polimetacrilato, empregando-se a técnica de injeção, coinjeção, extrusão e coextrusão para fabricação desta composição. De acordo com a reivindicação, uma composição farmacêutica sólida de liberação controlada onde o ingrediente ativo é a indapamida (WUTHRICH *et al.*, 2001).

WO2004002475: Sustained release tablet containing indapamide. De acordo com a invenção reivindica comprimido de liberação sustentada contendo indapamida de 1,5-2,5%, lactose na quantidade de 30-80%, copovidona na quantidade de 2-10%, hipromelose no valor de 20-65% e lubrificantes no valor de 0,1-5%, todos os valores de porcentagem em relação a peso total do comprimido. Sendo o processo para obtenção de comprimido de indapamida de liberação lenta, consiste na mistura da indapamida com lactose e copovidona. Em seguida, esta mistura é submetida a granulação com água, sendo o granulado obtido submetido a secagem, refrigeração e depois misturado com hipromelose e lubrificantes e compactado em máquina compressora (JURECZEK, 2004).

WO2006061502: Tablets for the sustained release of indapamide and preparation method thereof. A invenção é relatada para o comprimido de liberação sustentada de indapamida, que pode ser usado no tratamento da hipertensão arterial. Nesta invenção o comprimido não contém polividona, mas no lugar disso uma mistura de pelo menos dois polímeros hidrofílicos derivados de celulose com diferentes viscosidades, como hidroxipropilmetilceluloses, que pode ser utilizado para obter o controle de liberação sustentada, sendo o comprimido opcionalmente revestido (DEBAUGE, 2006).

US 2006/0182803: Oral sustained-release pharmaceutical composition of indapamide, production and use thereof. Também reivindica composição farmacêutica composta por indapamida de 0,2 – 4%, polímero hidrofílico de 10 – 30%, agente aglutinante de 2 – 20% e um agente modificador de erosão de 40 – 80%, porcentagens em relação a composição do comprimido. Emprega o processo de fabricação por mistura simples dos componentes e compressão direta. Apresenta composições de indapamida de liberação lenta para uso em pacientes que necessitam de uma quantidade de fármaco que seja terapeuticamente eficaz (YEH *et al.*, 2006).

US 2009/0264495: Oral sustained-release pharmaceutical composition of indapamide, production and use thereof. Invenção que reivindica composição farmacêutica composta por indapamida de 0,2 – 4%, polímero hidrofílico de 10 – 30%, agente aglutinante de 2 – 20% e um agente modificador de erosão de 40 – 80%, porcentagens em relação a composição do comprimido. A formulação foi preparada por mistura a seco e comprimida e compactado em máquina compressora. A patente propõe a obtenção de uma composição de baixo custo que pode ser produzida de maneira segura e econômica (YEH *et al.*, 2009).

É uma continuação da patente anterior, onde alguns itens da reivindicação foram canceladas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem vantagens no emprego da indapamida no tratamento da hipertensão arterial, principalmente quanto ao uso da formulação farmacêutica de liberação controlada. A terapêutica com este fármaco, também contempla, a associação com anti-hipertensivos do tipo da classe dos receptores antagonistas β -adrenérgicos. Os minicomprimidos são uma alternativa interessante como sistemas multiparticulados e permitem a associação de fármacos em uma mesma unidade farmacêutica. As patentes relacionadas as composições de indapamida com controle de liberação reivindicam a forma farmacêutica de comprimido monolítico. Portanto, existe atividade inventiva, novidade e aplicação industrial na proposta de uma formulação de indapamida 1,5mg de liberação prolongada na forma de minicomprimidos, objetivando o depósito de uma patente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN Jr., L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 775p.

BAGUET, J.P.; LEGALLICIER, B.; AUQUIER, P.; ROBITAIL, S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. **Clinical Drug Investigation**, v.27, p.735–753, 2007.

CUINE, A.; BAROCHEZ, B.H.; GUEZ, D. **Matrix tablet permitting the sustained release of indapamide after oral administration**. US Pat. 5,334,392, 2 ago. 1994. 10p.

DEBAUGE, M. **Tablets for the sustained release of indapamide and preparation method thereof**. WO Pat. 0.061.502, 15 jun. 2006.

EFENTAKIS, M.; KOUTILIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. **AAPS PharmaSciTech**, v.1, n.4, p.E34, 2000.

LEI nº 9279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 15 mai. 1996.

LONDON, G.M. Efficacy of indapamide 1,5mg, sustained release, in lowering of systolic blood pressure. **Journal of Human Hypertension**, v.18, p.S9–S14, 2004.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S.; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p.491–502, 2007.

FLEMMING, J.; MIELCK, J.B. Requirements for the production of micro tablets: Suitability of direct-compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, p.2239-2251, 1995.

JURECZEK, K. **Sustained release tablet containing indapamide**. WO Pat. 0.002.475, 8 jan. 2004. 4p.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P.; PINTO, J.F. Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.32, p.95-106, 2006.

MAKOTO, I.; ABE, K.; HASHIZUME, M.; KAWAMURA, M. A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v.359, p.46-52, 2008.

ROBINSON, D.M.; WELLINGTON, K. Indapamide sustained release. A review of its use in the treatment of hypertension. **Drugs**, v.66, n.2, p.257-271, 2006.

RUTSAERT, R.; FERNANDES, M. Indapamide. **New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs**, v.1, n.1, p.49-67, 1983.

SIERRA, B.C.; PAYERAS, A.C. Utilidad de indapamida retard em el tratamiento de La hipertensión arterial em población anciana de riesgo. Estudio RETARD. **Revista Clínica Española**, v.205, n.10, p.478-483, 2005.

WUTHRICH, P.; ROLLAND, H.; BRIAULT, G.; PICHON, G.; THARRAULT, F. **Solid thermoformable controlled-release pharmaceutical composition**. US Pat. 6,319,520, 20 nov. 2001.

YEH, C.; WANG, Y.-L.; YANG, Y.-S.; CHANG CHIEN, Y.C. **Oral sustained-release pharmaceutical composition of indapamide, production and use thereof.** US Pat. 0,182,803, 17 ago. 2006. 9p.

YEH, C.; WANG, Y.-L.; YANG, Y.-S.; CHANG CHIEN, Y.C. **Oral sustained-release pharmaceutical composition of indapamide, production and use thereof.** US Pat. 0,264,495, 22 out. 2009. 10p.