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

Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata
e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos

Michele Georges Issa

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo

2015

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

Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata
e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos

Michele Georges Issa

Versão Original

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

São Paulo
2015

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

I86d	<p>Issa, Michele Georges</p> <p>Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos / Michele Georges Issa. -- São Paulo, 2015. 140p.</p> <p>Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia. Orientador: Ferraz, Humberto Gomes</p> <p>1. Tecnologia farmacêutica I. T. II. Ferraz, Humberto Gomes, orientador.</p> <p>615.4 CDD</p>
------	---

Michele Georges Issa

Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata
e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Epígrafe

“Uma criança, um professor, um livro e uma caneta podem mudar o mundo.”

Malala Yousafzai

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, simplesmente por tudo...

Era um estágio que começou há doze anos, que agora se torna um dos passos mais importantes da minha vida... Muito obrigada!

À Dra. Sheng Qi, por ter me recebido de braços abertos na Universidade de East Anglia e pela grande oportunidade de aprendizado.

Ao Sr. Mark Bentley, que foi fundamental para a minha realização do estágio no exterior.

À minha família que sempre me apoiou, mesmo nos momentos em que precisei me ausentar em função das minhas escolhas.

À Profa. Dra. Letícia Norma Carpentieri Rodrigues pelo auxílio no início deste trabalho e pela confiança em mim sempre depositada.

À Profa. Nádia Araci Bou Chacra, pela disponibilidade de seus equipamentos.

Aos meus colegas do DEINFAR, pela troca de experiências, pelas oportunidades de aprendizado em vários momentos, e pela inestimável ajuda na conclusão desse trabalho.

Aos meus amigos, agradeço pelo apoio, mas peço desculpas pelas minhas várias ausências.

Ao secretário David Olimpio de Lima Filho, pelo auxílio de sempre.

Às empresas Basf S. A., Medley Indústria Farmacêutica e Libbs Farmacêutica Ltda, pelas matérias gentilmente cedidas.

Ao Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos e à CAPES que foram fundamentais para a realização deste sonho.

RESUMO

ISSA, M.G. **Desenvolvimento de sistemas multiparticulados de liberação imediata e modificada para associação de fármacos anti-hipertensivos.** 2015. 140p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Os sistemas multiparticulados são aqueles nos quais a dose do fármaco está dividida em pequenas unidades funcionais, tendo assim, uma série de vantagens sobre os sistemas monolíticos convencionais. Este trabalho teve por objetivo desenvolver formulações multiparticuladas de uso oral para fármacos anti-hipertensivos que serão utilizados na composição de associações. O material está dividido em seis capítulos, sendo inicialmente apresentada uma revisão da literatura a respeito da caracterização física destas pequenas unidades. Ensaio como análise granulométrica, morfologia, densidade, porosidade, avaliação de resistência mecânica e desintegração são os mais empregados para esta finalidade, possibilitando ao formulador conhecer os fatores de maior impacto relacionados às matérias primas e ao processo de fabricação no comportamento das formulações produzidas. Os demais capítulos seguem com o desenvolvimento dos sistemas multiparticulados, que foram embasados em diferentes delineamentos experimentais, seja pela utilização de planejamento fatorial fracionado ou projeto de mistura. Para o metoprolol, fármaco de alta solubilidade, foram produzidas formulações de liberação controlada, sendo a estratégia dividida em três etapas: (I) Produção de minicomprimidos revestidos, nos quais foram avaliadas diferentes combinações do polímero modulador de liberação; (II) otimização do perfil de liberação do fármaco, com avaliação de misturas das formulações produzidas na primeira etapa; (III) Processo de extrusão a quente, no qual diferentes proporções de fármaco e polímero hidrofóbico foram avaliadas. Para os fármacos hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila, ambos de baixa solubilidade, a estratégia adotada foi a incorporação de uma dispersão dos fármacos e agentes solubilizantes em grânulos inertes obtidos por extrusão/revestimento. Adicionalmente, também foram produzidas formulações por extrusão a quente de diferentes proporções destes fármacos em polímero hidrofílico. De acordo com os resultados obtidos, foi possível obter formulações de minicomprimidos e grânulos com perfil de dissolução satisfatório, semelhantes aos apresentados pelos medicamentos adotados como referência. Em relação à extrusão a quente foi possível avaliar a influência do processo e polímeros empregados no perfil de dissolução dos grânulos produzidos.

Palavras-chave: Succinato de metoprolol. Hidroclorotiazida. Olmesartana medoxomila. Multiparticulados. Extrusão a quente.

ABSTRACT

ISSA, M.G. **Development of immediate and modified release multiparticulate systems for antihypertensive drugs association.** 2015. 140p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

Multiparticulate systems are dosage forms in which dose is divided into small functional units presenting some advantages over monolithic conventional systems. The objective of this work was developing multiparticulate formulations for oral use containing antihypertensive drugs to be used in association. The thesis is divided into six issues, been first presented a literature review about physical characterization of multiparticulate systems. Granulometric analysis, morphology, density, porosity, mechanical strength and disintegration are the most used physical characterization tests, enabling formulator knowing the major impact factors related to raw materials and manufacturing process in the performance of the produced formulations. The other issues present the development of the multiparticulate systems based on different statistical experimental design, as fractional factorial design or mixture project. For metoprolol, a highly soluble drug, controlled release formulations were obtained, and the strategy was divided into three steps: (I) coated minitables production, where different combinations of the controlled release polymer were analyzed; (II) drug release profile optimization, evaluating formulations mixtures produced in the first step; (III) hot melt extrusion process, where different drug: hydrophobic polymer ratios were evaluated. For hydrochlorothiazide and olmesartan medoxomil, both low soluble drugs, the strategy was incorporating a dispersion containing the drugs and solubilizing agents in inert granules obtained by extrusion/coating processes. Additionally, formulations containing different ratios of these drugs and hydrophilic polymers were produced by hot melt extrusion. According to the results, it was possible to obtain minitables and granules with good dissolution profile, similar to the reference products. Regarding to hot melt extrusion, it was possible to evaluate the influence of process and polymers used in the dissolution profile of the produced granules.

Keywords: Metoprolol succinate. Hydrochlorothiazide. Olmesartan medoxomil. Multiparticulate. Hot melt extrusion.

SUMÁRIO

Capítulo 1: Caracterização física de sistemas multiparticulados.....	12
RESUMO	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 FORMAS FARMACÊUTICAS MULTIPARTICULADAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	16
3 ENSAIOS PARA CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE SISTEMAS MULTIPARTICULADOS	19
3.1 Distribuição granulométrica	20
3.2 Morfologia	22
3.3 Área superficial específica	27
3.4 Densidade e comportamento de fluxo	28
3.5 Porosidade	32
3.6 Resistência mecânica	35
3.7 Desintegração	38
4 CONCLUSÃO	39
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
 Capítulo 2: Obtenção e caracterização de minicomprimidos de liberação controlada de succinato de metoprolol.....	52
RESUMO	53
1 INTRODUÇÃO	54
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	56
2.1 Material	56
2.1.1 Fármaco	56
2.1.2 Excipientes.....	56
2.1.3 Reagentes.....	56
2.2 Métodos	56
2.2.1 Produção dos minicomprimidos	56
2.2.2 Caracterização dos minicomprimidos	57
2.2.2.1 Peso médio	57
2.2.2.2 Dureza	57
2.2.2.3 Friabilidade.....	58

2.2.2.4 Teor	58
2.2.2.5. Perfil de dissolução dos minicomprimidos	59
2.2.3 Revestimento dos minicomprimidos	59
2.2.4. Perfil de dissolução dos minicomprimidos revestidos	61
2.2.4.1 Quantificação do fármaco dissolvido	61
2.2.5 Análise do delineamento experimental	62
2.2.6 Otimização das formulações	62
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	62
4 CONCLUSÃO	78
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

Capítulo 3: Utilização de misturas de minicomprimidos na otimização do perfil de dissolução de succinato de metoprolol de liberação controlada . 81

RESUMO	82
1 INTRODUÇÃO	83
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	84
2.1 Material	84
2.1.1 Amostras	84
2.1.2 Reagentes.....	84
2.2 Métodos	84
2.2.1 Misturas de minicomprimidos	84
2.2.2 Simulação dos perfis de dissolução das misturas de minicomprimidos	85
2.2.3 Otimização do perfil de dissolução do succinato de metoprolol.....	86
2.2.3.1 Perfil de dissolução da FO e do medicamento referência.....	86
2.2.3.2 Quantificação do fármaco dissolvido	86
2.2.4 Comparação entre os perfis de dissolução da FO e Selopress Zok®.....	87
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	88
4 CONCLUSÃO	94
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

Capítulo 4: Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila produzidos por extrusão/revestimento

RESUMO	97
--------------	----

1 INTRODUÇÃO	98
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	99
2.1 Material	99
2.1.1 Fármacos e medicamentos referência	99
2.1.2 Excipientes.....	100
2.1.3 Reagentes.....	100
2.2 Métodos	100
2.2.1 Produção e caracterização dos grânulos inertes	100
2.2.1.1 Densidade verdadeira	101
2.2.1.2 Área superficial específica.....	102
2.2.1.3 Distribuição granulométrica	102
2.2.1.4 Friabilidade.....	102
2.2.2 Seleção dos agentes solubilizantes.....	103
2.2.3 Incorporação dos fármacos nos grânulos inertes	103
2.2.3.1 Teor	105
2.2.4 Avaliação do perfil de dissolução	106
2.2.4.1 Grânulos	106
2.2.4.2 Cápsulas	107
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	107
4 CONCLUSÃO	115
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115

Capítulo 5: Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de succinato de metoprolol produzidos pelo processo de extrusão a quente

.....	118
RESUMO	119
1 INTRODUÇÃO	120
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	120
2.1 Material	121
2.2 Métodos	121
2.2.1 Preparo dos extrusados	121
2.2.1.1 Delineamento experimental (DOE).....	122
2.2.2 Caracterização dos extrusados	122
2.2.2.1 Calorimetria exploratória diferencial	122

2.2.2.2 Microscopia óptica.....	123
2.2.2.3 Teor	123
2.2.2.4 Dissolução	124
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	124
4 CONCLUSÃO	128
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128

Capítulo 6: Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila produzidos pelo processo de extrusão a quente

RESUMO	131
1 INTRODUÇÃO	132
2 MATERIAL E MÉTODOS.....	133
2.1 Material	133
2.2 Métodos	133
2.2.1 Preparo dos extrusados	133
2.2.1.1 Delineamento experimental.....	133
2.2.1.2 Coextrusão.....	134
2.2.2 Caracterização dos extrusados	134
2.2.2.1 Microscopia óptica.....	134
2.2.2.2 Teor	135
2.2.2.3 Dissolução	135
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	136
4 CONCLUSÃO	139
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	139

Capítulo 1

Caracterização física de sistemas multiparticulados

RESUMO

A busca por novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação diferenciados para fármacos já utilizados na terapêutica mostra-se como uma tendência mundial, servindo como uma oportunidade de ampliação de portfólio para a indústria farmacêutica. Dentro deste contexto, os sistemas multiparticulados, como *pellets*, grânulos e minicomprimidos se apresentam como uma alternativa bastante atraente, dada a gama de possibilidades que proporcionam. Entre as técnicas empregadas na sua produção, destacam-se os processos de extrusão-esferonização para a fabricação de *pellets*, a granulação via úmida e a extrusão a quente na obtenção de grânulos e a compressão direta para minicomprimidos. Embora bastante versáteis, dependendo da tecnologia escolhida, inúmeras são as variáveis de processo e formulação que podem impactar nas etapas seguintes de fabricação, assim como no produto final. Logo, a caracterização destas pequenas unidades é de fundamental importância para a manutenção da homogeneidade do lote e desempenho adequado do medicamento. Análises como a distribuição granulométrica, morfologia, densidade, porosidade, resistência e desintegração são exemplos de ensaios empregados nesta caracterização. O objetivo deste trabalho é fazer uma abordagem sobre os ensaios mais empregados na avaliação física dos sistemas multiparticulados.

1 INTRODUÇÃO

Uma boa ideia só pode ser considerada inovação se revertida à sociedade, seja pela divulgação do conhecimento gerado ou na oferta de produtos e serviços diferenciados que possuam um valor agregado (ARAÚJO et al., 2010; JOHNSTONE; PAIRAUDEAU; PETTERSSON, 2011). Na área farmacêutica, isto pode ser exemplificado quando uma tecnologia é transformada em benefício direto ao paciente, como na introdução de novos arsenais terapêuticos que proporcionam alternativas aos tratamentos convencionais (JOHNSTONE; PAIRAUDEAU; PETTERSSON, 2011).

Entretanto, embora o lançamento de novas entidades químicas no mercado seja um processo lento e demasiadamente oneroso, atualmente, a reformulação de fármacos já consagrados e consequentemente com efeitos bastante conhecidos tem se mostrado uma opção atraente para a indústria farmacêutica (ISSA et al., 2012a; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

A incorporação de fármacos em novas formas farmacêuticas e sistemas diferenciados de liberação têm proporcionado melhorias no desempenho de medicamentos, resolução de problemas como baixa absorção e falta de adesão ao tratamento, assim como, oportunidades de negócios dentro de portfólios que podem ser ampliados (KULKARNI et al., 2010; SANDNER; ZIEGELBAUER, 2008).

Sistemas de liberação controlada, liberação colônica, pulsátil, de desintegração oral e gastrorretentiva são exemplos de alternativas que vem sendo bastante exploradas. Dentre as formas farmacêuticas, as chamadas multiparticuladas, ganham destaque pela infinidade de opções que possibilitam, uma vez que, além dos sistemas mencionados anteriormente, também podem ser utilizados na produção de medicamentos de liberação imediata e sistemas gastrorresistentes (CRAM; BARTLETT; HEIMLICH, 2013; DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; GREB, 2010; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Os multiparticulados, cujos tamanhos variam de 0,05 mm a 5 mm, se apresentam principalmente, sob o formato de *pellets*, grânulos ou minicomprimidos que podem ser veiculados em cápsulas ou comprimidos (DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; GREB, 2010; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Nestas formas farmacêuticas, a dose do fármaco é dividida em pequenas subunidades, que, quando administradas espalham-se pelo trato gastrointestinal. Com isso, inúmeras são as vantagens apresentadas em relação aos sistemas monolíticos, dentre as quais podem ser citadas, menor irritação da mucosa, reduzida variabilidade na absorção e, no caso de formulações de liberação controlada, um menor risco de dose *dumping* (CRAM; BARTLETT; HEIMLICH, 2013; DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; SANTOS et al., 2004).

Adicionalmente, como vantagens tecnológicas, podem ser mencionadas a obtenção de diferentes dosagens utilizando a mesma formulação e a possibilidade de veiculação de fármacos incompatíveis em um único medicamento (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ZERBINI; FERRAZ, 2011). Dado o diminuto tamanho, a flexibilização de doses e a possibilidade de obtenção de sistemas de desintegração oral, o seu emprego tem se mostrado interessante em formulações destinadas a pacientes pediátricos e idosos (CRAM; BARTLETT; HEIMLICH, 2013; DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; GRYCZE et al., 2011; STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011).

De acordo com o tipo de sistema, diferentes tecnologias podem ser utilizadas na produção de multiparticulados (ZERBINI, FERRAZ, 2011). No caso dos *pellets*, os processos de extrusão-esferonização (ABDALLA; MÄDER, 2007; KULKARNI et al., 2010; BERINGHS et al., 2012) e revestimento de núcleo inerte (ABDALLA; MÄDER, 2007; KULKARNI et al., 2010) são os mais empregados. Para obtenção de grânulos, destacam-se a granulação via úmida (CAI, et al., 2013) e os processos de granulação e extrusão a quente (CROWLEY et al., 2007; GRYCZKE et al., 2011; MAŠIĆ et al., 2012). No caso dos minicomprimidos, utilizam-se os métodos de granulação citados e a compressão direta, sendo o processo realizado em máquina convencional equipada com punções múltiplos (LOPES et al., 2006; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Dependendo da tecnologia escolhida, diversas são as variáveis envolvidas (formulação/ equipamentos/ processo) e que podem influenciar nas características físicas e físico-químicas dos multiparticulados. Tais propriedades podem ter impacto nos processos de revestimento, enchimento dos invólucros de gelatina ou na compressão, assim como no comportamento do produto final (GÓMEZ-CARRACEDO et al., 2009; MANGWANDI et al., 2012; PUND et al., 2010; SANTOS et al., 2002; SONAGLIO et al., 2012).

Dessa forma, a caracterização destes sistemas é de fundamental importância para que se possa compreender os mecanismos que governam a liberação do fármaco para posterior absorção, além de aspectos relacionados com a produção. É válido lembrar que a introdução de novas formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos exige a concepção de ensaios específicos e que possam trazer informações valiosas para o conhecimento das formulações produzidas.

O objetivo do presente capítulo é fazer uma abordagem sobre os ensaios mais empregados na caracterização física de sistemas multiparticulados.

2 FORMAS FARMACÊUTICAS MULTIPARTICULADAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Os variados processos de obtenção de multiparticulados proporcionam sistemas diferenciados de liberação e, conseqüentemente, uma vasta gama de aplicações. Entre estas, é importante ressaltar a viabilidade na associação de fármacos (PATEL; DHAKE, 2011).

Considerando-se os *pellets*, grânulos e minicomprimidos, seguem alguns exemplos de aplicações mencionadas na literatura:

Pellets

- ✓ Obtenção de sistemas de liberação imediata, com enfoque no mascaramento do sabor do fármaco (HAMEDELNIEL; BAJDIK; PINTYE-HÓDI, 2010; ISSA et al., 2012b; PATEL; PATEL; PATEL, 2010);
- ✓ Liberação controlada (ABBASPOUR; SADEGHI; GAREKANI, 2008; BIALLECK; REIN, 2011; CANTOR; HOAG; AUGSBURGER, 2009a; CANTOR; HOAG; AUGSBURGER, 2009b; FRANC et al., 2015; GHANAM; KLEINEBUDDE, 2011; GHOSH; CHAKRABORTY, 2013; HAN et al., 2013; HUNGÖTER et al., 2011; HUNG et al., 2015; PEZZINI; FERRAZ, 2007; RÍOS; GHALY, 2015; ROBLEGG et al., 2011; SZKUTNIK-FIEDLER et al., 2014; WANG et al., 2015; XU; LIEW; HENG, 2015; YOU et al., 2014);
- ✓ Melhoria na dissolução de fármacos de baixa solubilidade (ABDALLA; MÄDER, 2007; CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013; IBRAHIM;

- EL-BADRY, 2014; ABDALLA; KLEIN; MÄDER, 2008; LU et al., 2009; PATEL et al., 2015);
- ✓ Sistemas gastrorretentivos/ flutuantes (AMRUTKAR; CHAUDHARI; PATIL, 2012; LI et al., 2014; PAGARIYA; PATIL, 2013; QI et al., 2014; ZHANG; et al., 2012);
 - ✓ Liberação entérica/ gastrorresistente (ANDREO-FILHO et al., 2009; GHANAM; KLEINEBUDDE, 2011; PUND et al., 2010);
 - ✓ Melhoria de estabilidade de extrato vegetal ou substância ativa (ARAÚJO-JÚNIOR et al., 2013; BERINGHS et al., 2012; BURKE et al., 2013);
 - ✓ Combinação de diferentes sistemas de liberação (BIALLECK; REIN, 2011; LIU et al., 2013);
 - ✓ Veiculação de grande quantidade de fármaco/ *high drug loading* (DI PRETORO et al., 2010; PUND et al., 2010);
 - ✓ Liberação colônica (DI PRETORO et al., 2010; FERRARI et al., 2013; OMWANCHA et al., 2013; RABIŠKOVÁ et al., 2012);
 - ✓ Formulação bioadesiva para aplicação vaginal (HIORTH et al., 2013).

Grânulos

- ✓ Liberação controlada (ALMEIDA et al., 2011; GRASSI et al., 2003; PHAECHAMUD; THONGPIN; CHONCHEEWA, 2012; SHARMA; AMIN, 2013; TRAN et al., 2011; VERHOEVEN; VERVAET; REMON, 2006);
- ✓ Sistemas gastrorretentivos/ flutuantes (MALODE; PARADKAR; DEVARAJAN, 2015);
- ✓ Veiculação de grande quantidade de fármaco/ *high drug loading* em sistema de liberação imediata (CAI et al., 2013);
- ✓ Combinação de diferentes sistemas de liberação (DIERICKX et al., 2012; DIERICKX; REMON; VERVAET, 2013);
- ✓ Obtenção de sistemas de liberação imediata, com enfoque no mascaramento do sabor do fármaco (GRYCZKE et al., 2011; ISSA et al., 2012b);
- ✓ Melhoria na dissolução de fármacos de baixa solubilidade (DENG et al., 2012; KALIDOVA; FISCHBACH; KLEINEBUDDE, 2012);
- ✓ Liberação entérica/ gastrorresistente (DEL GAUDIO, et al., 2015);

- ✓ Sistema bioadesivo/ aumento do tempo de residência gástrica (PÁL et al., 2013);

Minicomprimidos

- ✓ Comprimidos de desintegração oral/ rápida dissolução (STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011);
- ✓ Liberação controlada (ALEKSOVSKI, et al., 2015; LOPES et al., 2006; TOMUTA; LEUCUTA, 2007);
- ✓ Combinação de diferentes sistemas de liberação (SOUZA; GOEBEL; ANDREAZZA, 2013);
- ✓ Liberação colônica (VEMULA, 2015);
- ✓ Bioadesivos oculares (BOZDAG et al., 2010; WEYENBERG et al., 2003; WEYENBERG et al., 2006);
- ✓ Sistemas gastrorretentivos/ flutuantes (GOOLE et al., 2008; HAUPTSTEIN et al., 2013; KATAKAM et al., 2014);
- ✓ Obtenção de sistemas de liberação imediata, com enfoque no mascaramento do sabor (ECKERT; PEIN; BREITKREUTZ, 2014);

Entre as tecnologias empregadas na obtenção destes sistemas de liberação (Figura 1) verifica-se que no caso dos *pellets*, a extrusão seguida de esferonização é a mais explorada. Para os grânulos, o processo de extrusão a quente é o mais recentemente estudado, enquanto que para a produção de minicomprimidos, a compressão direta mostra-se como uma opção bastante utilizada.

Figura 1 - Tecnologias empregadas na produção de *pellets*, grânulos e minicomprimidos. As informações utilizadas para a construção destes gráficos foram baseadas em 65 artigos relacionados ao tópico sistemas multiparticulados que foram publicados no período de 2003 a 2015 e pesquisados nas bases de dados ScienceDirect e SciFinder

Embora os multiparticulados abram espaço para uma série de oportunidades, a sua manufatura pode envolver um número considerável de operações unitárias e variáveis. Além disso, são processos que demandam maior custo, dada a necessidade de tecnologia avançada, como por exemplo, a obtenção de *pellets*, que exige equipamentos como extrusores, esferronizadores e leito fluidizado, assim como, no caso da extrusão a quente, que necessita extrusores de rosca sem fim ou co-extrusores (DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; DIERICKX et al., 2012; PATEL; DHAKE, 2011; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Por outro lado, ao avaliar as possibilidades fornecidas com estes sistemas, como no lançamento de produtos diferenciados e a aceitação por parte dos pacientes, a tendência é que as formulações multiparticuladas ganhem espaço no mercado nos próximos anos (GREB, 2010).

3 ENSAIOS PARA CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

O objetivo de um sistema constituído por formas multiparticuladas é que suas pequenas unidades funcionais possam liberar o fármaco de modo

reprodutivo. Assim, a homogeneidade das características físicas como tamanho de partícula, morfologia, área superficial, porosidade e densidade, entre outras, é fundamental para que o medicamento apresente o desempenho esperado (KULKARNI et al.; 2010; MEHTA, 1989).

Além do efeito da liberação, tais propriedades também podem ter influência em algumas etapas durante o processamento, como revestimento, compressão e encapsulamento (ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007; SANTOS et al., 2002; SOUSA et al., 2002a).

Dessa forma, juntamente com os ensaios para avaliação do fármaco, uma adequada caracterização física destas pequenas unidades deve ser realizada na etapa de desenvolvimento do produto, de modo que algumas propriedades também sejam consideradas nos testes de controle em processo (MEHTA, 1989). O conhecimento gerado e o acompanhamento durante a produção contribuem para a reprodutibilidade e rendimento do lote, culminando assim, em economia de recursos.

Os *pellets* e os grânulos convencionais são sistemas estudados há mais tempo, enquanto que os minicomprimidos, granulação e extrusão a quente são relativamente novos. Alguns ensaios de caracterização são consensuais a todas as formas, outros são peculiares ao processo e/ou ao sistema de liberação.

Neste tópico são apresentados os ensaios mais comuns para a caracterização física de multiparticulados.

3.1 Distribuição granulométrica

O peneiramento é o método mais empregado na determinação granulométrica de materiais particulados. Vários agitadores de peneiras são disponibilizados no mercado, podendo o movimento ser induzido de modo mecânico, eletromagnético, por corrente de ar ou pulsos de ultrassom, em diferentes orientações. O conjunto das malhas utilizadas, a quantidade de material, o equipamento, a intensidade e duração da agitação, são variáveis que devem ser consideradas neste tipo de ensaio (EUROPEAN PHARMACOPUEIA, 2008; MEHTA, 1989; UNITED STATES PHARMACOPUEIA, 2015; WAN, 1994).

A massa utilizada, assim como as peneiras e o tempo de agitação são os parâmetros mais comumente citados na literatura. Em alguns casos, os dados

relativos à intensidade, como a frequência e a amplitude, também são mencionados (Tabela 1). Entretanto, as condições de ensaio devem ser selecionadas em função da configuração do equipamento e do material que será submetido à análise. As Farmacopeias Americana (2015) e Europeia (2008), sugerem a determinação do *endpoint*, ponto onde não há mais variação de massa considerável entre as peneiras, para a finalização do teste.

Tabela 1 - Exemplos de descrição dos parâmetros empregados na distribuição granulométrica de multiparticulados

Sistema multiparticulado	Condições de ensaio	Referência
grânulos	Difratômetro de raios laser, módulo de via úmida, etanol como agente dispersante, 10 a 12% de obscuração e princípio de Franhoufer.	AURIEMMA et al., 2013; DEL GAUDIO et al., 2015
grânulos	Agitador de peneiras eletromagnético, 5 min de agitação e amplitude 6,0 mm.	CAI et al., 2013
grânulos	Agitador de peneiras eletromagnético, 700 g de material, 12 min de agitação, amplitude 0,7 mm e intervalo de 8 s.	RAHMANIAN; NAJI; GHADIRI, 2011
grânulos (HME)	Difratômetro de raios laser, módulo de via seca e princípio de Franhoufer.	YEUNG; REIN, 2015
<i>pellets</i>	Peneirador sônico, 5 min de agitação, amplitude de 6 e pulso de 5.	CANTOR; HOAG; AUGSBURGER, 2009a
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras eletromagnético, 2 min de agitação, 50 Hz de frequência, amplitude 2,0 mm.	FERRARI et al., 2013
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras mecânico e 5 min de agitação.	HECKÖTTER et al., 2011
<i>pellets</i>	Difratômetro de raios laser, método de via seca e 300 mg de material	IBRAHIM; EL-BADRY, 2014
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras eletromagnético, 2 min de agitação, amplitude 1,0 mm e intervalo de 10 s.	ISSA et al., 2012b
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras mecânico, 25 g de material e 15 min de agitação.	KEEN et al., 2015

<i>pellets</i>	Difratômetro de raios laser, módulo de via seca, 4 a 7% de obscuração e tempo de medida de 60s.	LIN et al., 2011
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras eletromagnético, 30 g de material e 5 min de agitação.	OMWANCHA et al., 2013
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras eletromagnético, 5 min de agitação, 50 Hz de frequência, amplitude 1,0 mm.	PUND et al., 2010
<i>pellets</i>	Agitador de peneiras eletromagnético, 50 g de material, 10 min de agitação e amplitude 1,00 mm.	XU; LIEW; HENG, 2015

* *Extrusão a quente*

Embora seja um método bastante informativo e acessível, a complementação com outros ensaios como microscopia (óptica e eletrônica), pode auxiliar na interpretação de resultados duvidosos, uma vez que o peneiramento é incapaz de detectar variação no formato das partículas (MEHTA, 1989).

Além destas técnicas, a análise de tamanho de partícula em equipamento de difração de raios laser, também é citada na literatura para a determinação mais precisa do diâmetro médio de *pellets* (BIALLECK; REIN, 2011; PUND et al., 2010) e grânulos (CAI et al., 2013; TISSEN et al., 2011).

3.2 Morfologia

A quantidade, o tipo de fármaco e as condições de processamento, assim como, os excipientes utilizados na formulação, são fatores que contribuem para a definição da morfologia dos materiais multiparticulados. O formato das unidades veiculadas pode influenciar de modo significativo as propriedades físicas e químicas da forma farmacêutica (ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007; CROWLEY et al., 2007; GÓMEZ-CARRACEDO et al., 2009).

A distribuição granulométrica baseada no peneiramento em combinação com a análise microscópica foram as técnicas inicialmente utilizadas para a avaliação morfológica. Atualmente, as análises são baseadas em parâmetros geométricos calculados a partir das imagens derivadas da microscopia óptica

(ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007; MEHTA, 1989), dentre os quais destacam-se os diâmetros de Feret, a circularidade e a razão de aspecto (Figura 2). Entretanto, o resultado é extremamente dependente do programa de análise de imagem utilizado, dado que um mesmo parâmetro, pode ser calculado por métodos variados, gerando resultados bem distintos, dificultando assim, a comparação de dados obtidos por diferentes laboratórios (ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007).

Figura 2 – Parâmetros geométricos calculados na análise de imagens de formas multiparticuladas. As equações aqui representadas são as mais comumente empregadas - A = área e P = Perímetro (ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007)

Fonte: Próprio Autor

Outra questão, relaciona-se com a falta de padronização da terminologia empregada, sendo em alguns casos atribuídas diferentes denominações para o mesmo parâmetro, como por exemplo, no caso da circularidade que também pode ser encontrada como fator de forma, índice de esfericidade e fator de superfície, entre outros (ALMEIDA-PRIETO; BLANCO-MÉNDEZ; OTERO-ESPINAR, 2007; MEHTA, 1989).

A Tabela 2 apresenta alguns exemplos da literatura em relação aos parâmetros de forma calculados para sistemas multiparticulados.

Tabela 2 - Parâmetros de forma calculados conforme análise de imagem de microscopia de sistemas multiparticulados

Sistema multiparticulado	Parâmetros calculados / unidades avaliadas/ programa de análise de imagem	Referência
grânulos	Esfericidade/ ImageJ	AURIEMMA et al., 2013
grânulos	Esfericidade e rugosidade / 200/ Image J	DEL GAUDIO et al., 2015
grânulos (MG)*	Diâmetro de Feret, razão de aspecto, circularidade e projeção de esfericidade/ AnalySIS®	MAŠIĆ et al., 2012
<i>pellets</i>	Circularidade e razão de raio / 50/ Image-Pro® Plus 4.5.0.29	CESPI et al., 2007
<i>pellets</i>	Aspecto, diâmetro médio, diâmetro de Feret e esfericidade/ Image-Pro® Plus 4.5.0.29	ANDRÉO-FILHO et al., 2009
<i>pellets</i>	Circularidade e razão de aspecto/ ImageJ	CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013
<i>pellets</i>	Esfericidade e razão de aspecto/ Leco IA	FRANC et al., 2015
<i>pellets</i>	Aspecto e circularidade/ Motic Images Advanced 3.2	FERRARI et al., 2013
<i>pellets</i>	Diâmetro de Feret, diâmetro médio equivalente, razão de aspecto e circularidade / 500/ Leica QWin	GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDDE, 2010
<i>pellets</i>	Razão de aspecto / 200/ Leica Quantimet 500	HAMEDELNIEL; BAJDIK; PINTYE-HÓDI, 2010
<i>pellets</i>	Diâmetro de Feret e razão de aspecto/ Leica QWin	HIORTH et al., 2013
<i>pellets</i>	Diâmetro médio, aspecto e esfericidade/ Image-Pro® Plus 4.5.0.29	ISSA et al., 2012b
<i>pellets</i>	Diâmetro de Feret, razão de aspecto e esfericidade / 300/ AnalySIS®	MEHTA et al., 2012
<i>pellets</i>	Diâmetro de Feret, razão de aspecto e esfericidade/ Windox 5.0	OMWANCHA et al., 2013

<i>pellets</i>	Razão de aspecto, fator de forma e diâmetro de Feret/ 100/ Sonata Seescan	PODCZECK; NEWTON, 2014
<i>pellets</i>	Esfericidade / 200/ Leco IA	RABIŠKOVÁ et al., 2012
<i>pellets</i>	Diâmetro de Feret, razão de aspecto e esfericidade/ Seescan Solitaire 512	SANTOS et al., 2005
<i>pellets</i>	Esfericidade / 50/ Size Meter®	SONAGLIO et al., 2012
<i>pellets</i>	Esfericidade / 40/ Seescan Solitaire 512	SOUSA et al., 2002a
<i>minicomprimidos</i>	Diâmetro de Feret/ ~300/ Leica QWin Lite v. 3.2	CZAJKOWSKA; SZNITOWSKA; KLEINEBUDDE, 2015

* *Granulação a quente*

De um modo geral, além da microscopia óptica, a microscopia eletrônica de varredura (MEV) também é realizada, sendo as imagens da primeira, utilizadas para o cálculo dos parâmetros de forma, enquanto que, a segunda é mais empregada para a visualização da superfície externa e interna das partículas. A determinação do tamanho de *pellets* e grânulos também pode ser obtida, entretanto, é uma tarefa um tanto trabalhosa, dada a necessidade da avaliação individual de várias partículas para a extrapolação da distribuição granulométrica em torno do lote, mas por outro lado, é possível avaliar a presença de aglomerados não detectados na análise por peneiramento (MEHTA, 1989).

Para as análises de MEV, as amostras devem ser preparadas de modo a facilitar a captação de sinais e construção da imagem. Dessa forma, são colocadas sob um suporte de alumínio contendo uma fita de carbono e para aumentar a condutividade do material é feita a deposição de uma fina camada de íons metálicos como ouro, ouro-paládio ou platina em atmosfera inerte de argônio. A deposição de carbono também pode ser utilizada. A voltagem de aceleração, ângulo de inclinação e distância de trabalho são exemplos de parâmetros que devem ser ajustados na realização deste tipo de ensaio (MEHTA, 1989). Na Tabela 3 seguem algumas descrições encontradas na literatura para a condução destas análises.

Tabela 3 - Exemplos de descrição dos parâmetros empregados na MEV

Sistema multiparticulado	Preparo da amostra / Condições de ensaio	Referência
<i>grânulos</i>	Deposição de íons ouro (espessura de recobrimento de 200 – 400 Å)/ Voltagem de aceleração de 20 keV	AURIEMMA et al., 2013
<i>grânulos</i>	Deposição de íons ouro (espessura de recobrimento de 200 – 400 Å)/ Voltagem de aceleração de 20 keV	DEL GAUDIO et al., 2015
<i>grânulos (HME)*</i>	Deposição de íons platina / Aumentos de 60x e 70x.	DIERICKX et al., 2012
<i>grânulos (HME)*</i>	Deposição de carbono / Voltagem de aceleração de 1-2 kV, distância de trabalho de 3 e 5 mm a temperatura ambiente e aumentos de 500x e 5000x.	DONG et al., 2008
<i>grânulos</i>	Deposição de íons ouro-paládio/ Voltagem de aceleração de 10 kV.	GRASSI et al., 2003
<i>grânulos (HME)*</i>	Deposição de íons cromo sob vácuo/ Voltagem de aceleração de 5 kV.	JEDINGER et al., 2015
<i>grânulos (HME)*</i>	Deposição de carbono / Voltagem de aceleração de 1 kV e aumentos de 150x a 2000x.	MAŠIĆ et al., 2012
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro-paládio em atmosfera inerte de argônio / Voltagem de aceleração de 20 kV e aumentos de 45x a 65x.	AMRUTKAR; CHAUDARI; PATIL, 2012
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro/ Voltagem de aceleração de 10 kV e aumentos de 60x e 300x.	BERINGHS et al., 2012
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro (espessura de recobrimento de 10 nm)/ Voltagem de aceleração de 15 kV e aumentos de 50x a 750x.	BURKE et al., 2013
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro (tempo de recobrimento – 2 min)/ Voltagem de aceleração de 3 kV e aumentos de 100x e 200x.	CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro sob vácuo/ Voltagem de aceleração de 10 kV.	LU et al., 2009

<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro sob vácuo (espessura de recobrimento de 6 nm)/ Voltagem de aceleração de 1,5 kV e distância de trabalho de 10 mm e aumentos de 500x a 2500x.	MARCOVIĆ et al., 2014
<i>pellets</i>	Deposição de carbono / Voltagem de aceleração de 10 kV e distância de trabalho de 7,5 e 7,8 mm a temperatura ambiente, diâmetro do feixe de 3 e aumentos de 1000x e 5000x.	OMWANCHA et al., 2013
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro-paládio sob vácuo/ Voltagem de aceleração de 10 kV e aumento de 60x.	PUND et al., 2010
<i>pellets</i>	Deposição de íons ouro sob vácuo/ Voltagem de aceleração de 20 kV.	SABIN et al., 2011

* Extrusão a quente

3.3 Área superficial específica

O tamanho de partícula, forma, porosidade e rugosidade de materiais particulados são fatores influenciados pelas condições empregadas na etapa de produção do núcleo (*pellets*, grânulos e minicomprimidos) e conforme a sua variação, podem resultar em diferentes áreas superficiais (MEHTA, 1989; LOWELL et al., 2004). Uma elevada área superficial, em geral, requer quantidades adicionais de revestimento, além de estabelecer um contato maior da forma farmacêutica com os fluídos gastrintestinais, favorecendo assim, o processo de dissolução (LEHMANN, 1994; MEHTA, 1989).

Dentre as técnicas disponíveis para a sua determinação, a adsorção de gás é bastante empregada, sendo a metodologia de análise de superfície e porosidade de materiais sólidos, pela equação de BET, a abordagem comumente utilizada (LOWELL et al., 2004).

Uma vez que este cálculo leva em consideração o volume de gás adsorvido na amostra, diferentes materiais podem ser utilizados como adsorvatos, entre eles, o nitrogênio é o mais comum devido as propriedades de sua molécula, que possibilitam a sua interação com a superfície de muitos materiais, além de estar facilmente disponível no estado líquido (LOWELL et al., 2004). Em relação aos parâmetros empregados nesta técnica, são frequentemente mencionados, além do gás, o tempo de preparo da amostra, que corresponde à remoção de ar da

superfície do material, sob vácuo e temperatura adequados, o congelamento e o número de pontos coletados (*multipoint* ou *single point*) para obtenção das isotermas de adsorção de dessorção (Tabela 4).

Tabela 4 - Exemplos de descrição dos parâmetros empregados na análise de área superficial específica

Sistema multiparticulado	Condições de ensaio/ Equação	Referência
grânulos	Desgaseificação das amostras por 72 h sob temperatura ambiente e vácuo de 50 mTorr. Adsorvato nitrogênio / <i>multipoint</i> BET.	CHEVALIER et al., 2010
grânulos (HME)*	Adsorvato criptônio e nitrogênio / <i>multipoint</i> BET.	DONG et al., 2008
grânulos (MG)**	Porosímetro de mercúrio – 0,75 g de amostra e desgaseificação prévia de 30 min / Rootare-Prenzlow.	GRASSI et al., 2003
<i>pellets</i> (HME)*	Desgaseificação das amostras por 24 h e congelamento com nitrogênio líquido por 20 min. Adsorvato nitrogênio / <i>multipoint</i> BET.	BIALLECK; REIN, 2011
<i>pellets</i>	Desgaseificação das amostras por 24 h sob vácuo. Adsorvato nitrogênio – pressão de 0,05 a 0,30 psi / <i>multipoint</i> BET e <i>single point</i> BET.	SANTOS et al., 2004
<i>pellets</i>	Desgaseificação das amostras sob vácuo e congelamento em nitrogênio líquido. Adsorvato nitrogênio ou criptônio – pressão de 0,05 e 0,2 psi/ BET.	SCHRANK et al., 2015
<i>pellets</i>	Desgaseificação das amostras sob vácuo e congelamento com nitrogênio líquido. Adsorvato criptônio ou nitrogênio / <i>multipoint</i> BET e <i>single point</i> BET.	SOUSA et al., 2002b

* Extrusão a quente; ** Granulação a quente

3.4 Densidade e comportamento de fluxo

O conhecimento da densidade de um lote de multiparticulados é de grande importância nas etapas finais de seu processamento, como por exemplo na mistura de diferentes formulações de *pellets* ou grânulos, na etapa de

revestimento em leito fluidizado, no enchimento de cápsulas ou na fabricação de comprimidos (MEHTA, 1989; SANTOS et al., 2006).

Embora o cálculo da densidade seja bastante simples, obtido pela razão entre a massa do material pelo volume que ele ocupa, existem várias abordagens em relação a este parâmetro (Tabela 5), e todas elas trazem diferentes informações que podem ser utilizadas em alguma etapa da fabricação ou até mesmo no entendimento do perfil de liberação da formulação (HE, 2009; SANTOS et al., 2006).

Tabela 5 – Tipos de densidades utilizadas na avaliação de sistemas multiparticulados (LOWELL et al., 2004; SANTOS et al., 2006)

Densidade	Definição	Método de determinação
verdadeira	Volume do material excluindo os poros (internos/ externos) e o espaço entre as partículas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Picnometria de He ✓ Porosimetria de Hg ✓ Deslocamento de fluido
aparente / efetiva	Volume do material excluindo apenas os poros externos e o espaço entre as partículas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Porosimetria de Hg ✓ Deslocamento de fluido
bruta (<i>bulk</i>)	Volume do material adicionado dos poros (internos/ externos) e espaços entre as partículas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Proveta ✓ Volúmetro de Scott
compactada	Volume do material excluindo os espaços entre as partículas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Voluminômetro - equipamento de densidade compactada

A densidade verdadeira é uma característica do material, derivada de seu processo de fabricação e relacionada ao tamanho de partícula. Neste caso, o volume adotado para o cálculo, leva em consideração apenas o material sólido, descontando-se o volume ocupado pelos poros, internos ou externos e os espaços entre as partículas (HE, 2009; LOWELL et al., 2004; SANTOS et al., 2006).

A picnometria de hélio é o método mais indicado para a sua determinação, dado o tamanho reduzido da molécula desse gás, que possui maior facilidade para penetração em poros muito pequenos. Se a porosidade da forma multiparticulada

for muito baixa, ou possuir, poros que podem ser preenchidos pelo mercúrio ou um outro líquido, no qual o material não se desintegre, a porosimetria de mercúrio ou o método de deslocamento de líquido também podem ser utilizados (LOWELL et al., 2004).

No caso da densidade aparente, que em alguns casos, também é chamada de efetiva, o volume considerado é o do material sólido adicionado do volume ocupado pelos poros internos, que ficam inacessíveis. Na grande maioria dos casos, a porosimetria de mercúrio é o método de escolha para a sua determinação (LOWELL et al., 2004). Com os dados de densidade verdadeira e de densidade aparente, é possível calcular a porcentagem de porosimetria da forma multiparticulada (GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDDE, 2010; SANTOS et al., 2005), como será discutido adiante.

As densidades bruta e compactada fornecem informações do espaço ocupado pela formulação e podem ser utilizadas, por exemplo, para definição de tamanhos de lote, e equipamentos utilizados na produção e seleção do tamanho da cápsula. Além disso, podem indicar o fluxo do material quando calculados o índice de compressibilidade e a razão de Hausner (HE, 2009; MEHTA, 1989; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015).

Conforme mostrado na Tabela 6, a densidade é uma propriedade estudada com frequência em sistemas multiparticulados.

Tabela 6 – Densidades avaliadas em sistemas multiparticulados

Sistema multiparticulado	Propriedades avaliadas	Referência
grânulos	Fluxo	CAI et al., 2013
grânulos	Densidades bruta, compactada e verdadeira	CHEVALIER et al., 2010
grânulos (HME)*	Densidade verdadeira	DONG et al., 2008; YEUNG; REIN, 2015
grânulos	Densidades bruta e compactada e razão de Hausner	ECKERT; PEIN; BREITKREUTZ, 2014
grânulos (HME)*	Densidades bruta e compactada e índice de compressibilidade	GRYCZE et al., 2011

grânulos	Densidades bruta e compactada, índice de compressibilidade e ângulo de repouso	ROOHULA AH et al., 2014
grânulos	Densidades bruta e compactada	ISSA et al., 2012a
grânulos	Densidades bruta e compactada, índice de compressibilidade, razão de Hausner, ângulo de repouso e velocidade de escoamento	LAMOLHA; SERRA, 2007
grânulos (MG)**	Densidades bruta e compactada e índice de compressibilidade	MAŠIĆ et al., 2012
grânulos (MG)**	Densidades bruta e compactada, ângulo de repouso e índice de compressibilidade	TRAN et al., 2011
<i>pellets</i>	Densidades bruta e compactada, ângulo de repouso e razão de Hausner	AMRUTKAR; CHAUDARI; PATIL, 2012
<i>pellets</i>	Densidades bruta e compactada, razão de Hausner e índice de compressibilidade	BERINGHS et al., 2012
<i>pellets</i>	Densidades bruta e compactada, ângulo de repouso, razão de Hausner e índice de compressibilidade	CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013; FRANC et al., 2015; PAGARIYA; PATIL, 2013
<i>pellets</i>	Densidades bruta e aparente	COSTA; PAIS; SOUSA, 2004
<i>pellets</i>	Densidades bruta, compactada e aparente	GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDDE, 2010
<i>pellets</i>	Densidade verdadeira	GRASSI et al., 2003; HIORTH et al., 2013; ISSA et al., 2012b
<i>pellets</i>	Densidades bruta e compactada e índice de compressibilidade e ângulo de repouso	PENG et al., 2015
<i>pellets</i>	Densidades bruta, compactada e verdadeira, índice de compressibilidade, ângulo de repouso e razão de Hausner	RABIŠKOVÁ et al., 2012

<i>pellets</i>	Densidades verdadeira e efetiva	SANTOS et al., 2005
<i>pellets</i>	Densidades bruta e compactada	SONAGLIO et al., 2012
minicomprimidos	Densidade verdadeira	LOPES et al., 2006

* *Extrusão a quente* ** *Granulação a quente*

Ângulo de repouso e velocidade de fluxo também são bastante empregados para a avaliação da reologia das formulações multiparticuladas. Diversos métodos estão disponíveis, embora na maior parte dos casos, são determinados conforme a descrição da Farmacopeia Americana, pela utilização de um funil no qual o material passa e forma um cone, através do qual o ângulo de inclinação é calculado (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015).

Por outro lado, o fluxo de um material é dependente de uma série de fatores, como por exemplo da umidade e do grau de consolidação das partículas, podendo o resultado ser variável de acordo com as condições empregadas para análise. Dessa forma, diferentes equipamentos têm surgido para a determinação do fluxo, com resultados mais precisos, que se baseiam no emprego de forças de cisalhamento em função da quantidade de amostra e tempo de aplicação, assim como das interações entre as partículas do material e da célula utilizada para análise (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

3.5 Porosidade

A porosidade é uma propriedade que se relaciona com a liberação do fármaco da forma farmacêutica, influenciando diretamente nas etapas de desintegração e dissolução. É decorrente das condições de processamento e formulação, principalmente no caso dos *pellets* e grânulos devido ao volume de líquido utilizado na malaxagem e a sua remoção na etapa de secagem (FARBER; TARDOS; MICHAELS, 2003; MEHTA, 1989; PUND et al., 2010).

O tamanho e a distribuição dos poros podem facilitar a penetração dos fluídos gastrintestinais nos sistemas multiparticulados, entretanto, não são os únicos parâmetros. Outra questão importante que se relaciona com a superfície destas unidades é a composição da formulação que pode afetar a sua molhabilidade (RIIPPI et al., 1998). Além disso, a presença de poros na superfície

dos núcleos pode impactar na qualidade do revestimento e, consequentemente, causar uma variação no desempenho do medicamento (MEHTA, 1989; SANTOS et al., 2006).

A porosimetria por intrusão de mercúrio, a determinação da densidade por picnometria de hélio ou por deposição de material sólido, a adsorção de gás, a microscopia eletrônica de varredura e a tomografia computadorizada de raios X (TCRX) são as técnicas mencionadas na literatura (Tabela 7) para a determinação da porosidade de sistemas multiparticulados. Dentre elas, as mais utilizadas são a porosimetria de mercúrio e a picnometria de hélio, sendo a primeira, capaz de fornecer resultados como o tamanho dos poros e o respectivo volume de distribuição e ambas, a porcentagem de porosidade do material, como mostrado por exemplo pela utilização das densidades na Equação 3 (GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDDE, 2010; MEHTA et al., 2012; SANTOS et al., 2005).

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_h} \quad (3)$$

ε = porosidade

ρ_a = densidade efetiva / aparente

ρ_h = densidade verdadeira

Tabela 7 - Exemplos de métodos utilizados na determinação de porosidade de sistemas multiparticulados

Sistema multiparticulado	Método/ Parâmetros calculados	Referência
grânulos (HME)*	Tomografia de raios X/ Porosidade e diâmetro equivalente de poro.	ALMEIDA et al., 2011
grânulos	Analizador de densidade por recobrimento/ porosidade.	ANSARI; STEPANEK, 2008
grânulos	Porosímetro de Hg / porosidade.	CHEVALIER et al., 2010
grânulos	Porosímetro de Hg e analisador de densidade por recobrimento/ porosidade.	RAHMANIAN et al., 2009
grânulos (HME)*	Picnômetro de He/ porosidade.	VERHOEVEN; VERVAET; REMON, 2006
pellets (HME)*	Picnômetro de He e Porosímetro de Hg/ densidade relativa.	BIALLECK; REIN, 2011

<i>pellets</i>	Picnômetro de He / porosidade.	CESPI et al., 2007; PUND et al., 2010; RABIŠKOVÁ et al., 2012; SANTOS et al., 2002
<i>pellets</i>	Picnômetro de He e Porosímetro de Hg/ Porosidade e raio médio de poro.	GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDE, 2010
<i>pellets</i>	Porosímetro de Hg/ volume de distribuição de poro, diâmetro médio de poro e porosidade.	NORDSTRÖM et al., 2013
<i>pellets</i>	Método do deslocamento de fluído/ Porosidade	PATEL et al., 2015
<i>pellets</i>	Picnômetro de He e Porosímetro de Hg/ porosidade.	SANTOS et al., 2004
<i>pellets</i>	Picnômetro de He e Porosímetro de Hg/ porosidade, volume total de poro, área total de poro e diâmetro médio de poro.	SANTOS et al., 2005
<i>pellets</i>	Porosímetro de Hg / diâmetro médio de poro.	SONAGLIO et al., 2012
minicomprimidos	Picnômetro de He/ porosidade.	WEYENBERG et al., 2003

* *Extrusão a quente*

Uma vez que a porosimetria é dependente da pressão aplicada e do ângulo de contato do mercúrio com a superfície da amostra, há uma limitação para a avaliação de materiais que possuem poros com tamanho bastante reduzido (abaixo de 1,5 nm), nestes casos, a técnica de adsorção de nitrogênio pela utilização da equação de BET pode fornecer melhores resultados (LOWELL et al., 2004; SANTOS et al., 2006).

A MEV e a TCRX aparecem como opções para a visualização da distribuição dos poros nos multiparticulados, sendo a primeira de finalidade apenas qualitativa e a última, também utilizada na quantificação do tamanho do poro e porosidade (FARBER; TARDOS; MICHAELS, 2003; MEHTA, 1989).

3.6 Resistência mecânica

As diferentes operações unitárias às quais as formas multiparticuladas são submetidas demandam uma certa resistência mecânica destas pequenas unidades, principalmente, quando etapas como revestimento em leito fluidizado e compressão estão envolvidas. A veiculação dos multiparticulados em comprimidos, tem sido adotada como uma estratégia para reduzir os gastos de produção, entretanto, é importante que as propriedades de liberação do fármaco sejam mantidas após a compactação, como por exemplo, a integridade do filme de revestimento (CESPI et al., 2007; SANTOS et al., 2004; SANTOS et al., 2006).

Como pode ser observado na Tabela 8, a resistência mecânica é constantemente avaliada em formas multiparticuladas. No caso dos minicomprimidos, são mais comuns os testes já utilizados em comprimidos, como a dureza e a friabilidade (LOPES et al., 2006; TOMUTA, LEUCUTA, 2007; WEYENBERG et al., 2006). Em relação aos grânulos e pellets, determinações como tensão de fratura (Equação 4) e módulo de elasticidade (Young), que se relaciona com a rigidez do material e força de fratura (dureza), são as mais frequentemente obtidas, na maior parte dos casos, em equipamento de teste universal, no qual o material é exposto a uma determinada carga em função do tempo e um gráfico de deformação é construído (SANTOS et al., 2006; ŠIBANC et al., 2013; YEUNG, REIN, 2015).

$$\delta = \frac{0,4 F}{\pi r^2} \quad (4)$$

δ = tensão de fratura (resistência à fratura)

F = intensidade da força requerida para quebra

r2 = raio da partícula obtido diâmetro de Feret

Tabela 8 – Propriedades de resistência avaliadas em sistemas multiparticulados

Sistema multiparticulado	Parâmetros calculados	Referência
grânulos	fração de fratura	CAI et al., 2013
grânulos	dureza	CHEVALIER et al., 2010

grânulos (HME)*	resistência à fratura	YEUNG; REIN, 2015
<i>pellets</i>	limite elástico e módulo de elasticidade	ABBASPOUR; SADEGHI; GAREKANI, 2008
<i>pellets</i>	resistência à fratura	BIALLECK; REIN, 2011; PODCZECK; NEWTON, 2014; SANTOS et al., 2005
<i>pellets</i>	dureza, resistência à fratura e módulo de relaxamento	CESPI et al., 2007
<i>pellets</i>	Dureza	COSTA; PAIS; SOUSA, 2004; GHANAM; HASSAN; KLEINEBUDDE, 2010; HAMEDELNIEL; BAJDIK; PINTYE-HÓDI, 2010; PUND et al., 2010; RABIŠKOVÁ et al., 2012; RAHMANIAM; NAJI; GHADIRI, 2011
<i>pellets</i>	resistência à fratura e módulo de elasticidade	ŠIBANC et al., 2013
minicomprimidos	Dureza	ALEKSOVSKI et al., 2015; LOPES et al., 2006; STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011; TOMUTA, LEUCUTA, 2007; WEYENBERG et al., 2006
minicomprimidos	resistência à fratura	TISSSEN et al., 2011

* Extrusão a quente

Para a friabilidade diferentes adaptações são realizadas (Tabela 9), geralmente com a utilização de esferas de vidro ou aço, de modo a aumentar a

abrasão do material e melhorar a sensibilidade do método (CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013; ISSA et al., 2012; SANTOS et al, 2006). Na grande maioria dos casos, o friabilômetro é o equipamento utilizado, sendo algumas vezes substituído por um outro sistema de agitação (CHEVALIER et al., 2010; STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011), ou, como realizado por Li e colaboradores (2014), submetendo o material a condições drásticas no equipamento que será utilizado para revestimento.

Tabela 9 - Condições empregadas para a determinação da friabilidade de sistemas multiparticulados

Sistema multiparticulado	Condições empregadas	Referência
grânulos	10 g de material em um recipiente de vidro que foi submetido - 240 oscilações por minuto - 4 min	CHEVALIER et al., 2010
grânulos	10 g de material, 200 esferas de 4 mm – 25 rpm – 10 min	MEHTA et al., 2012
<i>pellets</i>	10 g de material - 10 esferas de 5 mm - 25 rpm – 10 min	ADBDALLA; MÄDER, 2007
<i>pellets</i>	10 g de material – 200 rpm	AMRUTKAR; CHAUDARI; PATIL, 2012
<i>pellets</i>	6 g de material – 25 esferas de 2 mm – 25 rpm – 4 min	CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013
<i>pellets</i>	10 g de material – 200 esferas de 4,3 mm – 25 rpm – 4 min	ISSA et al., 2012b
<i>pellets</i>	5 g de material – pressão de atomização 0,2 bar – fluxo de ar de 45 Hz – 20 min	LI et al., 2014
<i>pellets</i>	6 g de material, 25 esferas de 2 mm, 100 rpm	PUND et al., 2010
minicomprimidos	1 g de material em um recipiente de vidro – 25 rpm – 4 min	ECKERT; PEIN; BREITKREUTZ, 2014
minicomprimidos	1 g de material – 20 esferas de 5 mm – 25 rpm – 4 min	GABER; NAFEE; ABDALLAH, 2015
minicomprimidos	10 g de material – 100 rpm	KATAKAM et al., 2014
minicomprimidos	20 unidades – 25 rpm – 4 min	LOPES et al., 2006

minicomprimidos	1 g de material em um recipiente de vidro que foi submetido a agitação em shaker e 200 vibrações por minuto durante 1 h	STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011
minicomprimidos	10 unidades, 100 esferas de 4 mm – 25 rpm – 10 min	WEYENBERG et al., 2006

O resultado é obtido pela porcentagem de massa de material que é perdida, quando este é exposto à abrasão, sendo necessária a utilização de uma peneira para separar a fração que será submetida à pesagem do pó que é formado durante o ensaio. O trabalho de ISSA e colaboradores (2012b), apresenta uma alternativa, no qual a perda de massa é avaliada pela comparação entre as quantidades retidas nas peneiras, quando a distribuição granulométrica é realizada antes e após o ensaio.

3.7 Desintegração

Dada a tendência da veiculação dos sistemas multiparticulados na forma de comprimidos, como por exemplo, no caso dos MUPS (*multiple unit pellet system*), a desintegração deve ocorrer rapidamente, de modo que cada unidade possa atuar de forma independente. Dessa maneira, esta etapa do processo de liberação passa a ser uma característica bastante interessante e pode auxiliar a seleção dos excipientes que serão utilizados na formulação, assim como as condições empregadas na compressão (ABBASPOUR; SADEGNI; GAREKANI, 2008; GHANAM; KLEINEBUDDE, 2011; MEHTA et al., 2012).

Quando na forma de comprimidos, o ensaio é o convencional, pela avaliação de seis unidades utilizando o aparato descrito nas Farmacopeias (ABBASPOUR; SADEGHI; GAREKANI, 2008; CHOPRA; VENKATESAN; BETAGERI, 2013; MEHTA et al., 2012). Entretanto, também são descritos na literatura, testes com as pequenas unidades e, para isso, algumas adaptações podem ser realizadas, seja pela utilização de malhas mais estreitas para garantir que o material fique sob agitação e/ou um porta amostra de tamanho reduzido (ABDALLA; MÄDER, 2007; GHANAM; KLEINEBUDDE, 2011), assim como outros dispositivos, como o equipamento de frascos rotativos utilizado por Ghosh e Chakraborty (2013).

4 CONCLUSÃO

O fato de veicularem a dose do medicamento em pequenas unidades funcionais, faz dos sistemas multiparticulados uma opção bastante interessante para o desenvolvimento de novas formulações. Por outro lado, dado o tamanho reduzido destas unidades, ensaios de caracterização física tornam-se fundamentais para entender as variáveis de processo, e auxiliar o formulador na seleção de excipientes e parâmetros utilizados nas diversas operações unitárias envolvidas na sua produção. Os ensaios já são bastante conhecidos, entretanto, como são formas relativamente novas, comparando-se com os comprimidos tradicionais, algumas adaptações são necessárias para melhorar a sensibilidade das técnicas utilizadas. Uma adequada caracterização física é feita pela combinação de diferentes ensaios e, dentre eles os mais empregados são a distribuição granulométrica pela técnica de peneiramento, a morfologia, pela determinação de parâmetros de forma com base em imagens derivadas da microscopia, análise de área superficial pela técnica de adsorção gasosa, densidade e porosidade, pela combinação das técnicas de picnometria e porosimetria, resistência mecânica, principalmente pela obtenção da tensão de ruptura, dureza e friabilidade, além da desintegração.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASPOUR, M. R.; SADEGHI, F.; GAREKANI, H. A. Design and study of ibuprofen disintegrating sustained-release tablets comprising coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 747-759, 2008.

ABDALLA, A.; MÄDER, K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, p. 220-226, 2007.

ABDALLA, A.; KLEIN, S.; MÄDER, K. A new self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for poorly soluble drugs: characterization, dissolution, *in vitro* digestion and incorporation into solid pellets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, p. 457-464, 2008.

ALEKSOVSKI, A.; LUSTRIK, M.; SIBANC, R.; DREU, R. Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.75, p.114-122, 2015.

ALMEIDA, A.; POSSEMIERS, S.; BOONE, M. N.; DE BEER, T.; QUINTEN, T.; VAN HOOREBEKE, L.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, p. 297-305, 2011.

ALMEIDA-PRIETO, S.; BLANCO-MÉNDEZ, J.; OTERO-ESPINAR. Microscopic image analysis techniques for the morphological characterization of pharmaceutical particles: Influence of the software, and the factor algorithms used in the shape factor estimation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67; p. 766-776, 2007.

AMIDON, G. E.; SECREAST, P. J.; MUDIE, D. Particle, powder and compact characterization In: YIHONG Q.; CHEN Y.; ZHANG. G. Z. Z.; LIU L.; PORTER, W. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**, 1 ed., Burlington: Elsevier, 2009, cap. 8, p. 163-186.

AMRUTKAR, P. P.; CHAUDHARI, P. D.; PATIL, S. B. Design and in vitro evaluation of multiparticulate floating drug delivery system of zolpidem tartarate. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 89, p. 182-187, 2012.

ANDREO-FILHO, N.; PESSOLE, L.; ISSA, M. G.; VILLELA, C.; FERRAZ, H. G. Gastro-resistant pellets of didanosine obtained by extrusion and spheronization: assessing the production process. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 1, p. 32-40, 2009.

ANSARI, M. A.; STEPANEK, F. The effect of granule microstructure on dissolution rate. **Powder Technology**, v. 181, p. 104-114, 2008.

ARAÚJO, E. F.; BARBOSA, C. M.; QUEIROGA, E. S.; ALVES, S. S. Propriedade intelectual: proteção e gestão estratégica do conhecimento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 1-10, 2010.

ARAÚJO-JUNIOR, C.A.; COSTA, F.S.O.; TAVEIRA, S.F.; MARRETO, R.N.; VALADARES, M.C.; LIMA, E.M. Preparation of pellets containing Pothomorphe umbellata extracts by extrusion-spheronization: improvement of 4-nerolidylcatechol photostability. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23(1), p. 169-174, 2013.

AURIEMMA, G.; MENCHERINI, T.; RUSSO, P.; STIGLIANI, M.; AQUINO, R.P.; DEL GAUDIO, P. Prilling for the development of multi-particulate colon drug delivery systems: Pectin vs. pectin-alginate beads. **Carbohydrate Polymers**, v.92, p. 367-373, 2013.

BERINGHS, A. O.; SOUZA, F. M.; CAMPOS, A. M.; FERRAZ, H. G.; SONAGLIO, D. Technological development of extract pellets by extrusion-spheronization. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 160-168, 2012.

BIALLECK, S.; REIN, H. Preparation of starch-based pellets by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, p. 440-448, 2011.

BOZDAG, S.; WEYENBERG, W.; ADRIAENS, E.; DHONDT, M. M. M.; VERGOTE, V.; VERVAET, C.; DE PRIJCK, K.; NELIS, H. J.; DE SPIEGELEER, B.; LUDWIG, A.; REMON, J. P. In vitro evaluation of gentamicin- and vancomycin-containing minitables as a replacement for fortified eye drops. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 11, p. 1259-1270, 2010.

BURKE, M.D.; HE, X.; COOK, C.; PETROV, G.A.; LONG, S.; COFFIN, M.D. Stability Enhancement of Drug Layered Pellets in a Fixed Dose Combination Tablet. **AAPS PharmSciTech**, v.14, n. 1, p. 312-320, 2013.

CAI, L.; FARBER, L.; ZHANG, D.; LI, F.; FARABAUGH, J. A new methodology for high drug loading wet granulation formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, p. 790-800, 2013.

CANTOR, S.L.; HOAG, S.W.; AUGSBURGER, L.L. Formulation and characterization of a compacted multiparticulate system for modified release of water-soluble drugs – Part I acetaminophen. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35 (3), p. 337-351, 2009a.

CANTOR, S.L.; HOAG, S.W.; AUGSBURGER, L.L. Formulation and characterization of a compacted multiparticulate system for modified release of water-soluble drugs – Part II theophylline and cimetidine. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35 (5), p. 568-582, 2009b.

CESPI, M.; BONACUCINA, G.; MISICI-FALZI, M.; GOLZI, R.; BOLTRI, L.; PALMIERI, G. F. Stress relaxation test for the characterization of the viscosity of pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.67, p. 476-484, 2007.

CHEVALIER, E.; VIANA, M.; CAZALBOU, S.; MAKEIN, L.; DUBOIS, J.; CHULIA, D. Ibuprofen-loaded calcium phosphate granules: Combination of innovative characterization methods to relate mechanical strength to drug location. **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 266-274, 2010.

CHOPRA, S.; VENKATESAN, N.; BETAGERI, G.V. Formulation of lipid bearing pellets as a delivery system for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 446, p. 136-144, 2013.

COSTA, F.O.; PAIS, A.A.C.C.; SOUSA, J.J.S. Analysis of formulation effects in the dissolution of ibuprofen pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, p. 9-19, 2004.

CRAM, A.; BARTLETT, J. A.; HEIMLICH, J. Oral multiparticulate as a flexible solid dosage form approach for paediatric use. **The Journal for Asia's Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industry**, p. 1-14, June, 2013.

CROWLEY, M.M.; ZHANG, F.; REPKA, M.A.; THUMMA, S.; UPADHYE, S.B.; BATTU, S.K.; MCGINITY, J.W.; MARTIN, C. Pharmaceutical applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, p. 909-926, 2007.

CZAJKOWSKA, M.; SZNITOWSKA, M.; KLEINEBUDDE, P. Determination of coating thickness of minitables and pellets by dynamic image analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, p. 347-353, 2015.

DEL GAUDIO, P.; DE CICCIO, F.; SANSONE, F.; AQUINO, R.P.; ADAMI, R.; RICCI, M.; GIOVAGNOLI, S. Alginate beads as a carrier for omeprazole/SBA-15 inclusion compound: A step towards the development of personalized paediatric dosage forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 133, p. 464-472, 2015.

DENG, W.; MAJUMDAR, S.; SINGH, A.; SHAH, S.; MOHAMMED, N.N.; JO, S.; PINTO, E.; TEWARI, D.; DURIG, T.; REPKA, M.A. Stabilization of fenofibrate in low molecular weight hydroxypropylcellulose matrices produced by hot-melt extrusion. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39 (2), p. 290-298, 2012.

DEY, N. S.; MAJUMDAR, S.; RAO, M. E. B.; Multiparticulate drug delivery systems for controlled release. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 3., p. 1067-1075, 2008.

DIERICKX, L.; SAERENS, L.; ALMEIDA, A.; DE BEER, T.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-matrices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 683-689, 2012.

DIERICKX, L.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Co-extrusion as manufacturing technique for multilayer mini-matrices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, In press – Available on line: 22 Feb. 2013.

DI PRETORO, G.; ZEMA, L.; GAZZANIGA, A.; ROUGH, S. L.; WILSON, D. I. Extrusion-spheronisation of highly loaded 5-ASA multiparticulate dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 402, p. 153-164, 2010.

DONG, Z.; CHATTERJI, A.; SANDHU, H.; CHOI, D. S.; CHOKSHI, H.; SHAH, N. Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 355, p. 141-149, 2008.

ECKERT, C.; PEIN, M.; BREITKREUTZ, J. Lean production of taste improved lipidic sodium benzoate formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, p. 455-461, 2014.

EUROPEAN Pharmacopeia 6. Ed. Strasbourg: Council of Europe, 2008. p. 325-331.

FARBER L.; TARDOS, G.; MICHAELS, J. N. Use of X-ray tomography to study the porosity and morphology of granules. **Powder Technology**, v. 132, p. 57-63, 2003.

FERRARI, P. C.; SOUZA, F. M.; GIORGETTI, L.; OLIVEIRA, G. F.; FERRAZ, H. G.; CHAUD, M. V.; EVANGELISTA, R. C. Development and *in vitro* evaluation of coated pellets containing chitosan to potential colonic drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 91, p. 244-252, 2013.

FRANC, A.; MUSELÍK, J.; SABADKOVÁ, D.; NEUMANN, D. Preparation of pellets with controlled release of glucose as prevention of hypoglycaemia in paediatric patients. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, p. 72-80, 2015.

GABER, D.M.; NAFEE, N.; ABDALLAH, O.Y. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 488, p. 86-94, 2015.

GHANAM, D.; HASSAN, I.; KLEINEBUDDE, P. Compression behavior of k-carrageenan pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 390, p. 117-127, 2010.

GHANAM, D.; KLEINEBUDDE, P. Suitability of k-carrageenan pellets for the formulation of multiparticulate tablets with modified release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 409, p. 9-18, 2011.

GHOSH, A.; CHAKRABORTY, P. Formulation and mathematical optimization of controlled release calcium alginate micro pellets of frusemide. **BioMed Research International**, p. 1-14, 2013.

GÓMEZ-CARRACEDO, A.; ALVAREZ-LORENZO, C.; COCA, R.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; CONCHEIRO, A.; GÓMEZ-AMOZA, J. L. Fractal analysis of SEM images and mercury intrusion porosimetry data for the microstructural characterization of microcrystalline cellulose-based pellets. **Acta Materialia**, v. 57, p. 295-303, 2009.

GOOLE, J.; DELEUZE, Ph.; VANDERBIST, F.; AMIGHI, K. New levodopa sustained release floating minitables coated with insoluble acrylic polymer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 310-318, 2008.

GRASSI, M.; VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; FRANCESCHINIS, E.; PERISSUTTI, B.; FILIPOVIC-GRIC, J. Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/ stearic acid sustained release delivery system. **Journal of Controlled Release**, v. 88, p. 381-391, 2003.

GREB, E. The hour of the particle. **Pharmaceutical Technology**, p. 38-42, July, 2010.

GRYCZE, A.; SCHMINKE, S.; MANIRUZZAMAN, M.; BECK, J.; DOURAMIS, D. Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing

ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 86, p. 275-284, 2011.

HAMEDELNIEL, E. I.; BAJDIK, J.; PINTYE-HÓDI, K. Optimization of preparation of matrix pellets containing ethylcellulose. **Chemical Engineering and Processing**, v. 49, p. 120-124, 2010.

HAN, X.; WANG, L.; SUN, Y.; LIU, X.; LIU, W.; DU, Y.; LI, L.; SUN, J. Preparation and evaluation of sustained-release diltiazem hydrochloride pellets. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, p. 244-251, 2013.

HAUPTSTEIN, S.; MÜLLER, C.; DÜNNHAUPT, S.; LAFFLEUR, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Preactivated thiomers: Evaluation of gastroretentive minitables. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 456, p. 473-479, 2013.

HE, X. Integration of physical, chemical, mechanical and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development In: YIHONG Q.; CHEN Y.; ZHANG. G. Z. Z.; LIU L.; PORTER, W. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice**, 1 ed., Burlington: Elsevier, 2009, cap. 18, p. 409-441.

HECKÖTTER, U.M.; LARSSON, A.; SRIAMORNSAK, P.; KUMPUGDEE-VOLLRATH, M. Effect of annealing time and addition of lactose on release of a model substance from Eudragit® RS coated pellets produced by a fluidized bed coater. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 89, n. 6, p. 697–705, 2011.

HIORTH, M.; LIERENG, L.; REINERTSEN, R.; THO, I. Formulation of bioadhesive hexylaminolevulinate pellets intended for photodynamic therapy in the treatment of cervical cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 44, p. 544-554, 2013.

HUNG, S.-F.; HSIEH, C.-M.; CHEN, Y.-C.; LIN, C.-M.; HO, H.-O.; SHEU, M.-T. Formulation and process optimization of multiparticulate pulsatile system delivered by osmotic pressure-activated rupturable membrane. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 480, n. 1-2, p. 15–26, 2015.

IBRAHIM, M.A.; EL-BADRY, M. Formulation of immediate release pellets containing famotidine solid dispersions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 2, p. 149–156, 2014.

ISSA, M. G.; PESSOLE, L.; OLIVEIRA, G. G. G.; FERRAZ, H. G. Revestimento de paracetamol para compressão direta em equipamento de leito fluidizado utilizando-se Kollicoat SR 30D® e Kollicoat Protect®. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 225-231, 2012a.

ISSA, M. G.; PESSOLE, L.; TAKAHASHI, A. I.; ANDREO-FILHO, N.; FERRAZ, H. G. Physicochemical and dissolution profile characterization of pellets containing different binders obtained by the extrusion-spheronization process. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, 2012b.

JEDINGER, N.; SCHRANK, S.; MOHR, S.; FEICHTINGER, A.; KHINAST, J.; ROBLEGG, E. Alcohol dose dumping: The influence of ethanol on hot-melt extruded pellets comprising solid lipids. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 92, p. 83–95, 2015.

JOHNSTONE, C.; PAIRAUDEAU, G.; PETTERSSON, J. A. Creativity, innovation and lean sigma: a controversial combination? **Drug Discovery Today**, v. 16, n. 1/2, p.50-57, 2011.

KALIDOVA, A.; FISCHBACH, M.; KLEINEBUDDE, P. Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of fenofibrate using hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 429, p. 58-68, 2012.

KATAKAM, V.K.; REDDY, S.; PANAKANTI, P.K.; YAMSANI, M.R. Design and evaluation of a novel gas formation-based multiple-unit gastro-retentive floating drug delivery system for quetiapine fumarate. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 4, p. 489–496, 2014.

KEEN, J.M.; FOLEY, C.J.; HUGHEY, J.R.; BENNETT, R.C.; JANNIN, V.; ROSIAUX, Y.; MARCHAUD, D.; MCGINITY, J.W. Continuous twin screw melt granulation of glyceryl behenate: Development of controlled release tramadol hydrochloride tablets for improved safety. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 487, n. 1-2, p. 72–80, 2015.

KULKARNI, P. A.; KULKARNI, A. D.; GANDHI, J. A.; SHIROLKAR, S. V.; KASTURE, P. V. Pelletization techniques as a pharmaceutical tool in the multiparticulate drug delivery system: a review. **International Journal of Drug Formulation & Research**, v. 1, n.1, p. 89-118, 2010.

LAMOLHA, M.A.; SERRA, C.H.R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 3, p. 435–446, 2007.

LEHMANN, K. Coating of multiparticulates using polymeric solutions – formulation and process considerations. In: GHEBRE-SELASSIE. **Multiparticulate Oral Drug Delivery**, 1994. p. 51-78.

LI, Z.; XU, H.; LI, S.; LI, Q.; ZHANG, W.; YE, T.; YANG, X.; PAN, W. A novel gastro-floating multiparticulate system for dipyridamole (DIP) based on a porous and low-density matrix core: In vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, n. 1-2, p. 540–548, 2014.

LIN, X.; CHYI, C.W.; RUAN, K.F.; FENG, Y.; HENG, P.W.S. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co-processing micronized lactose with polymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n. 2, p. 406–415, 2011.

LIU, Q.; GONG, Y.; SHI, Y.; JIANG, L.; ZHENG, C.; GE, L.; LIU, J.; ZHU, J. A novel multi-unit tablet for treating circadian rhythm diseases. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, n. 2, p. 861–869, 2013.

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

LOWELL, S.; SHIELDS, J. E.; THOMAS, M. A.; THOMMES, M. **Characterization of Porous Solids and Powders: Surface area, pore size and density**. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 2004. 347p. (Particle Technology Series).

LU, Y.; ZHANG, X.; LAI, J.; YIN, Z.; WU, W. Physical characterization of meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complex pellets prepared by a fluid-bed coating method. **Particuology**, v.7, p. 1-8, 2009.

MALODE, V.N.; PARADKAR, A.; DEVARAJAN, P.V. Controlled release floating multiparticulates of metoprolol succinate by hot melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1-2, p. 345–351, 2015.

MANGWANDI, C.; ADAMS, M. J.; HOUNSLOW, M. J.; SALMAN, A. D. An investigation of the influence of process and formulation variables on mechanical properties of high shear granules using design of experiments. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 427, p. 328-336, 2012.

MARKOVIĆ, S.; POLJANEC, K.; KERČ, J.; HORVAT, M. In-line NIR monitoring of key characteristics of enteric coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 3, p. 847–855, 2014.

MAŠIĆ, I.; ILIĆ, I.; DREU, R.; IBRIĆ, S.; PAROJČIĆ, J.; ĐURIĆ, Z. An investigation into the effects of formulation variables and process parameters on characteristics of granules obtained by *in situ* fluidized hot melt granulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, p. 202-212, 2012.

MEHTA, A. M. Formulation and characterization of pellets. In: GHEBRE-SELASSIE. **Pharmaceutical Pelletization Technology**, 1989. p. 241-265.

MEHTA, S.; DE BEER, T.; REMON, J. P.; VERVAET, C. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, p. 310-317, 2012.

NORDSTRÖM, J.; PERSSON, A.-S.; LAZOROVA, L.; FRENNING, G.; ALDERBORN, G. The degree of compression of spherical granular solids controls the evolution of microstructure and bond probability during compaction. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 442, n. 1-2, p. 3–12, 2013.

OMWANCHA, W.; MALLIPEDDI, R.; VALLE, B. L.; NEAU, S. H. Chitosan as a pore former in coated beads for colon specific drug delivery of 5-ASA. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, p. 343-351, 2013.

PAGARIYA, T. P.; PATIL, S. B. Development and optimization of multiparticulate drug delivery system of alfuzosin hydrochloride. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 171-177, 2013.

PÁL, S.; NAGY, S.; BOZÓ, T.; KOCSIS, B.; DÉVAY, A. Technological and biopharmaceutical optimization of nystatin release from a multiparticulate based bioadhesive drug delivery system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 2, p. 258-264, 2013.

PATEL, H.P.; PATEL, J.K.; PATEL, R.R. Formulation development & optimization of multiple unit particles system (MUPS) containing ramipril and hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 1, p. 448-456, 2010.

PATEL, P. B.; DHAKE, A. S. Multiparticulate approach: an emerging trend in colon specific drug delivery for chronotherapy. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 5, p. 59-63, 2011.

PATEL, H.; PATEL, H.; GOHEL, M.; TIWARI, S. Dissolution rate improvement of telmisartan through modified MCC pellets using 3^2 full factorial design. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2015.

PENG, T.; ZHU, C.; HUANG, Y.; QUAN, G.; HUANG, L.; WU, L.; PAN, X.; LI, G.; WU, C. Improvement of the stability of doxycycline hydrochloride pellet-containing tablets through a novel granulation technique and proper excipients. **Powder Technology**, v. 270, p. 221–229, 2015.

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.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n.4, p. 491-502, 2007.

PHAECHAMUD, T.; THONGPIN, C.; CHONCHEEWA, C. Shellac Wax-Lutrol F127 as matrix base for hot melt extrusion. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 687-694, 2012.

PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Influence of the standing time of the extrudate and speed of rotation of the spheroniser plate on the properties of pellets produced by extrusion and spheronization. **Advanced Powder Technology**, v. 25, n. 2, p. 659–665, 2014.

PUND, S.; JOSHI, A.; VASU, K.; NIVSARKAR, M.; SHISHOO, C. Multivariate optimization of formulation and process variables influencing physico-mechanical characteristics of site-specific release isoniazid pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 388, p. 64-72, 2010.

QI, X.; JIANG, Y.; ZHANG, H.; WU, Z. Tablets compressed with gastric floating pellets coated with acrylic resin for gastro retention and sustained release of famotidine: in-vitro and in-vivo study. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, p. 493–500, 2014.

RABIŠKOVÁ, M.; BAUTZOVÁ, T.; GAJDZIOK, J.; DVOŘÁČKOVÁ, K.; LAMPRECHT, A.; PELLEQUER, Y.; SPILKOVÁ, J. Coated chitosan pellets containing rutin intended for the treatment of inflammatory bowel disease: *In vitro* characteristics and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 422, p. 151-159, 2012.

RAHMANIAN, N.; GHADIRI, M.; JIA, X.; STEPANEK, F. Characterisation of granule structure and strength made in a high shear granulator. **Powder Technology**, v. 192, p. 184-194, 2009.

RAHMANIAN, N.; NAJI, A.; GHADIRI, M. Effects of process parameters on granules properties produced in a high shear granulator. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 89, p. 512-518, 2011.

RIIPPI, M.; YLIRUUSI, J.; NISKANEN, T.; KIESVAARA, J. Dependence between dissolution rate and porosity of compressed erythromycin acistrate tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p. 169-175, 1998.

RÍOS, Z.A.; GHALY, E.S. The effect of formulation excipients and thermal treatment on the release properties of lisinopril spheres and tablets. **BioMed Research International**, p. 1-5, 2015.

ROBLEGG, E.; JÄGER, E.; HODZIC, A.; KOSCHER, G.; MOHR, S.; ZIMMER, A.; KHINAST, J. Development of sustained-release lipophilic calcium stearate pellets via hot melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, p. 635-645, 2011.

ROOHULLAH; IQBAL, Z.; ZADA, A.; NASIR, F.; AKHLAQ, M.; SADOZAI, S.K.; KHAN, A.; SADOZAI, M.K. Preparation and in vitro evaluation of sustained release phenytoin sodium capsules prepared by co-evaporation method using different polymers. **World Applied Sciences Journal**, v. 32, n. 10, p. 2063–2069, 2014.

SABIN, G.; BREITKREITZ, M. C.; SOUZA, A. M.; FONSECA, P.; CALEFE, L.; MOFFA, M.; POPPI, R. Analysis of pharmaceutical pellets: An approach using near-infrared chemical imaging. **Analytica Chimica Acta**, v. 706, p. 113-119, 2011.

SANDNER, P.; ZIEGELBAUER. Product-related research: how research can contribute to successful life-cycle management. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 9/10, p. 457-465, 2008.

SANTOS, H.; VEIGA, F.; PINA, M.; PODCZECK, F.; SOUSA, J. Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronization: influence of

formulation variables. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 246, p. 153-169, 2002.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T.; SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 4, p. 455-470, 2004.

SANTOS, H.; VEIGA, F.; PINA, M. E.; SOUSA, J. J. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 295, p. 15-27, 2005.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; DE PINA, E. M. S. T.; SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características físicas de pellets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, p. 309-318, 2006.

SCHRANK, S.; KANN, B.; SAURUGGER, E.; HAINSCHITZ, M.; WINDBERGS, M.; GLASSER, B.J.; KHINAST, J.; ROBLEGG, E. The effect of the drying temperature on the properties of wet-extruded calcium stearate pellets: pellet microstructure, drug distribution, solid state and drug dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 779–787, 2015.

SHARMA, V.J.; AMIN, P.D. Development of extended release matrices of rifampicin using hot melt extrusion technique. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 10, p. 30–38, 2013.

ŠIBANC, R.; KITAK, T.; GOVEDARICA, B.; SRCIC, S.; DREU, R. Physical properties of pharmaceutical pellets. **Chemical Engineering Science**, v. 86, p. 50–60, 2013.

SONAGLIO, D.; BERINGHS, A. D.; PORFÍRIO, A.; BATAILLE, B. On the factors influencing the extrusion strain, particle size and dissolution behavior of multiparticulate systems obtained by extrusion/spheronization. **Powder Technology**, v. 230, p. 54-62, 2012.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 232, p. 91-106, 2002a.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A.; MOURA, M. J.; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 233, p. 111-122, 2002b.

SOUZA, D.F.; GOEBEL, K.; ANDREAZZA, I.F. Development of enteric coated sustained release minitables containing mesalamine. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 3, p. 529–536, 2013.

STOLTENBERG, I.; BREITKREUTZ, J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, p. 462-469, 2011.

SZKUTNIK-FIEDLER, D.; BALCERKIEWICZ, M.; SAWICKI, W.; GRABOWSKI, T.; GRZESKOWIAK, E.; MAZGALSKI, J.; URJASZ, H. In vitro - in vivo evaluation of a new oral dosage form of tramadol hydrochloride--controlled-release capsules filled with coated pellets. **Acta Poloniae pharmaceutica – Drug Research**, v. 71, n. 3, p. 469–475, 2014.

TISSSEN, C.; WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDE, P. Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, p. 164-170, 2011.

TOMUTA, I.; LEUCUTA, S. E. The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolong release coated minitabets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, p. 1070-1077, 2007.

TRAN, H. T. T.; PARK, J. B.; HONG, K.; CHOI, H.; HAN, H.; LEE, J.; OH, K. T.; LEE, B. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, p. 83-88, 2011.

UNITED States Pharmacopeia. 38. Ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2015.

VEMULA, S.K. Formulation and pharmacokinetics of colon-specific double-compression coated mini-tablets: Chronopharmaceutical delivery of ketorolac tromethamine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1-2, p. 35–41, 2015.

VERHOEVEN, E.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, p. 320-330, 2006.

XU, M.; LIEW, C.V.; HENG, P.W.S. Evaluation of the coat quality of sustained release pellets by individual pellet dissolution methodology. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 1, p. 318–327, 2015.

WAN, L. S. C. Manufacture of core pellets by balling. In: GHEBRE-SELASSIE. **Multiparticulate Oral Drug Delivery**, 1994. p. 1-15.

WANG, J.; SUN, Y.; LI, B.; FAN, R.; LI, B.; YIN, T.; RONG, L.; SUN, J. Preparation and evaluation of tamsulosin hydrochloride sustained-release pellets modified by two-layered membrane techniques. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 31–39, 2015.

WEYENBERG, W.; VERMEIRE, A.; REMOM, J. P.; LUDWIG, A. Characterization and *in vivo* evaluation of ocular bioadhesive minitablets compressed at different forces. **Journal of Controlled Release**, v. 89, p. 329-340, 2003.

WEYENBERG, W.; BOZDAG, S.; FOREMAN, P.; REMON, J. P.; LUDWIG, A. Characterization and *in vivo* evaluation of ocular minitablets prepared with different bioadhesive Carbopol-starch components. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, p. 202-209, 2006.

YEUNG, C.-W.; REIN, H. Hot-melt extrusion of sugar-starch-pellets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 493, n. 1-2, p. 390–403, 2015.

YOU, C.; LIANG, X.; SUN, J.; SUN, L.; WANG, Y.; FAN, T.; ZHENG, Y. Blends of hydrophobic and swelling agents in the swelling layer in the preparation of delayed-release pellets of a hydrophilic drug with low MW: Physicochemical characterizations and in-vivo evaluations. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 4, p. 199–207, 2014.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.

ZHANG, C.; XU, M.; TAO, X.; TANG, J.; LIU, Z.; ZHANG, Y.; LIN, X.; HE, H.; TANG, X. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, p. 141-150, 2012.

Capítulo 2

Obtenção e caracterização de minicomprimidos de liberação controlada de succinato de metoprolol

RESUMO

O objetivo do trabalho desenvolvido neste capítulo foi produzir minicomprimidos de liberação controlada de succinato de metoprolol (SCM) com perfil de dissolução semelhante ao do medicamento referência (Selopress Zok®). Inicialmente foram obtidas três formulações, uma de liberação imediata e duas de liberação controlada, utilizando os polímeros Kollidon® SR e Methocel® K100M para a formação das matrizes. Em todos os casos, a compressão direta foi o método empregado na obtenção dos núcleos, sendo estes caracterizados mediante análises de peso médio, dureza, friabilidade, densidade verdadeira, teor e dissolução. Dada a dificuldade do controle da liberação do fármaco, procedeu-se ao revestimento das formulações produzidas, conforme um delineamento experimental do tipo fatorial fracionado (3^{3-1}), que foi utilizado na identificação dos fatores com importância significativa na dissolução. Os resultados obtidos indicaram a viabilidade da produção dos minicomprimidos de SCM pelo método da compressão direta e que os polímeros Kollidon® SR e Methocel® K100M foram incapazes de controlar a liberação do fármaco sendo necessário, o revestimento destas formulações. De acordo com a análise realizada, verificou-se que a composição ideal do filme de revestimento se dá pela combinação entre os polímeros Kollicoat® SR 30D e do Kollicoat® IR, com ganho de peso de 10% e 3% de formador de poro. Embora, a liberação da formulação obtida tenha sido mais baixa nas primeiras quatro horas de ensaio, o perfil de dissolução mostrou-se semelhante ao medicamento referência.

1 INTRODUÇÃO

Dada a possibilidade de extensão de patentes de produtos, o desenvolvimento de formulações de liberação controlada tem se mostrado como uma alternativa interessante para a indústria de medicamentos (GREB, 2010). Para os pacientes, o prolongamento da ação do fármaco resulta na diminuição do número de doses administradas e contribui para o sucesso do tratamento (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Dentro deste cenário, pelas vantagens que apresentam, os sistemas multiparticulados vêm ganhando um espaço anteriormente dominado pelos sistemas monolíticos (DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008). Sob a forma de *pellets*, grânulos ou minicomprimidos, a dose do fármaco é distribuída em unidades de tamanho reduzido que podem ser veiculadas em uma cápsula de gelatina dura ou compor um comprimido quando adicionadas a excipientes e submetidas à compressão (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

As estratégias utilizadas para o controle da liberação do fármaco nos sistemas multiparticulados são semelhantes às aquelas empregadas para as formas farmacêuticas monolíticas, como a formação de matriz (uso de polímeros) e sistema reservatório por meio da aplicação de revestimento (GREB, 2010; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Dentre as formas multiparticuladas, os minicomprimidos fornecem vantagens atrativas, uma vez que podem ser produzidos sem o emprego de solventes e originam unidades de superfície lisa, formato regular e dotadas de resistência mecânica, características que são importantes para a etapa de revestimento (LOPES; LOBO; COSTA, 2006; LOPES et al., 2006; MOHAMED et al., 2015; TISSEN et al., 2011).

Outro fator que contribui para a sua utilização é a possibilidade da incorporação de grande quantidade de fármaco entre as suas unidades (*high drug load*). Além disso, alguns trabalhos relatam que a considerável diminuição no tamanho dos punções pode facilitar a compressão direta de fármacos (TISSEN et al., 2011; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

Muitos autores sugerem a utilização de minicomprimidos em medicamentos destinados a crianças e idosos. Pela flexibilidade da dose proveniente de uma mesma formulação, tamanho reduzido e o fato de estarem na forma sólida, são

cl clinicamente e economicamente mais viáveis quando comparados às formas líquidas, que são mais suscetíveis a problemas de estabilidade e quebra dos frascos durante o transporte (ALEKSOVSKI et al., 2015; GREB, 2010; MULENGA et al., 2010; STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011).

Estudos têm demonstrado a boa aceitação dos minicomprimidos por crianças na faixa etária de 2 a 6 anos, entretanto, embora o processo de produção de minicomprimidos represente menor custo para a indústria farmacêutica, ainda existem barreiras que devem ser vencidas, como o desenvolvimento de dispensadores que proporcionem o doseamento exato e de fácil utilização pelos cuidadores (STOLTENBERG; BREITKREUTZ, 2011; WENING; BREITKREUTZ, 2011).

O succinato de metoprolol (Figura 1) é um fármaco de alta solubilidade em água e de alta permeabilidade, pertencente à classe I do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (PAPADOPOULOU et al., 2008; YU et al., 2004).

Figura 1. Estrutura química do succinato de metoprolol

Considerado um betabloqueador cardiosseletivo do receptor adrenérgico beta 1, é um fármaco altamente absorvido ao longo do trato gastrointestinal, mas que sofre intenso metabolismo de primeira passagem, sendo necessária a administração de várias doses ao longo do dia, sendo, dessa forma, justificável a existência de formulações de liberação controlada (KLEIN; DRESSMAN, 2006; SANDBERG et al., 1988; TOMUTA; LEUCUTA, 2007).

Além disso, a utilização de formulações de succinato de metoprolol de liberação controlada para o tratamento da hipertensão em pacientes na faixa de 6 a 16 anos tem mostrado resultados satisfatórios (BATISKY et al., 2007).

Nesse sentido, foram produzidos minicomprimidos de liberação controlada de succinato de metoprolol de forma a se obter um perfil de dissolução semelhante ao do medicamento referência (Selopress Zok®).

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

2.1.1 Fármaco

Succinato de metoprolol (SCM), gentilmente fornecido pela Libbs Farmacêutica Ltda.

2.1.2 Excipientes

Os materiais utilizados nas formulações dos minicomprimidos foram: celulose microcristalina Microcel[®] MC-102 (Blanver, Cotia, Brasil); dióxido de silício coloidal (Henrifarma, São Paulo, Brasil); dióxido de titânio (Henrifarma, São Paulo, Brasil); estearato de magnésio (Mallinckrodt[®], Phillipsburg, Estados Unidos); hipromelose (HPMC) Methocel[®] K100M (Colorcon, Cotia, Brasil); Kollicoat[®] IR Brilliant Blue (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); Kollicoat[®] IR White II (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); Kollidon[®] SR (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); Kollicoat[®] SR 30D (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); talco farmacêutico (Indukern do Brasil Química Ltda., Osasco, Brasil).

2.1.3 Reagentes

Para o preparo do meio de dissolução, foram utilizados os reagentes de grau analítico fosfato de potássio monobásico e hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, Brasil). Fosfato de potássio monobásico, ácido ortofosfórico e acetonitrila, grau HPLC (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) foram empregados no preparo da fase móvel.

2.2 Métodos

2.2.1 Produção dos minicomprimidos

Para obtenção dos minicomprimidos de SCM foi empregado o processo de compressão direta em máquina de comprimir excêntrica Fabbe (Fabbe-Primar,

São Paulo, Brasil) utilizando-se punção múltiplo de 3,0 mm, sendo produzidas três formulações que são apresentadas na Tabela 1.

Os componentes foram pesados em balança de precisão Shimadzu® BL3200H (Shimadzu® Corporation, Kyoto, Japão). Todos os pós, com exceção do estearato de magnésio, foram tamisados em malha 1,18 mm (Bronzinox, São Paulo, Brasil), transferidos para um saco de polietileno e misturados por dez minutos. Finalizada esta etapa, o estearato de magnésio foi tamisado em malha 0,42 mm (Bronzinox, São Paulo, Brasil) e adicionado aos demais componentes para mistura final por dois minutos, sendo o material posteriormente transferido para a máquina de comprimir.

Tabela 1 - Composição dos minicomprimidos de SCM

Componentes	F1	F2	F3
SCM	40%	40%	40%
Celulose microcristalina 102	58%	18%	18%
Kollidon® SR	**	40%	**
Methocel® K100M	**	**	40%
Dióxido de silício coloidal	1%	1%	1%
Estearato de magnésio	1%	1%	1%

2.2.2 Caracterização dos minicomprimidos

2.2.2.1 Peso médio

Para a determinação do peso médio foram utilizadas vinte unidades de cada formulação de SCM, sendo cada uma delas pesada individualmente em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu® Corporation, Kyoto, Japão).

2.2.2.2 Dureza

A dureza dos minicomprimidos foi avaliada em equipamento Logan® HDT-300 Hardness Tester (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos), empregando-se dez unidades de cada formulação.

2.2.2.3 Friabilidade

Para a análise de friabilidade dos minicomprimidos foi utilizado procedimento semelhante ao padronizado por Issa e colaboradores (2012), adaptado para minicomprimidos: cerca de cinco gramas de minicomprimidos, foram pesados em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) e transferidos para o friabilômetro Logan® FAB-2 (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos) juntamente com 100 esferas de vidro de 4,3 mm de diâmetro. O tempo de ensaio foi o suficiente para 200 rotações, sendo que após este período, os minicomprimidos foram recolhidos e submetidos a nova pesagem para a determinação da massa após a abrasão. A porcentagem de friabilidade foi calculada utilizando-se a Equação 1:

$$Friabilidade = \frac{(Mf - Mi)}{Mi} \times 100 \quad (1)$$

Mf = massa após a abrasão

Mi = massa antes da abrasão

2.2.2.4. Densidade verdadeira

A densidade verdadeira foi obtida em picnômetro de gás Hélio Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome Corporation, Boyton Beach, Estados Unidos), onde cerca de 4,0 gramas de cada amostra foram submetidas a cinco medições de volume e densidade, determinando-se ao final um valor médio para cada material.

2.2.2.4 Teor

Para a determinação do teor de SCM, cerca de 120 mg de minicomprimidos foram triturados em gral de porcelana, sendo deste pó, pesados 100 mg em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão). O material pesado foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL contendo aproximadamente 60 mL de tampão fosfato pH 6,8, que foi deixado por 30 minutos em banho ultrassônico Unique Cleaner USC2800A (Unique Group, Indaiatuba, Brasil). Após este tempo, o volume do balão foi completado procedendo-se com a homogeneização, seguida de filtração de seu conteúdo em membrana de

celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,2 μm . A solução resultante foi lida em espectrofotômetro Beckman Coulter – DU 640 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, Estados Unidos), utilizando-se cubeta de quartzo de 0,5 cm de caminho óptico no comprimento de onda de 272 nm, conforme varredura prévia. O procedimento foi realizado em triplicata para cada formulação, sendo utilizada para os cálculos uma curva analítica construída nas mesmas condições.

2.2.2.5 Perfil de dissolução dos minicomprimidos

Os ensaios foram conduzidos em aparato 2 (pá), da Farmacopeia Americana a 50 rpm em equipamento 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos) fazendo-se o uso de 500 mL de tampão fosfato pH 6,8 a 37°C como meio de dissolução (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2011). Alíquotas de 5 mL foram coletadas por amostrador automático VK 8000 – Dissolution Sampling Station (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos) nos tempos de 0,5, 1, 2, 3 e 4 h e filtradas em membrana de polietileno sinterizado de tamanho de poro de 45 μm (Quality Lab Accessories L.L.C., Bridgewater, Estados Unidos). Para a formulação de liberação imediata (F1), foram empregadas as mesmas condições, com exceção da amostragem que foi efetuada até 60 min.

Para a realização dos testes, 16 minicomprimidos (equivalente a 95 mg do fármaco) foram inseridos em cápsula nº 1, que foram colocadas em *sinkers* (âncoras). Além das formulações produzidas, avaliou-se também o perfil de dissolução do medicamento referência SeloZok® (comprimido contendo *pellets* de succinato de metoprolol 95 mg – AstraZeneca). A quantificação das amostras foi realizada por espectrofotometria UV nas mesmas condições descritas em 2.2.2.5 e todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.2.3 Revestimento dos minicomprimidos

Os minicomprimidos foram revestidos em equipamento de leite fluidizado Mycrolab Hüttlin (Hüttlin GmbH, Steinen, Alemanha). Para a seleção do melhor núcleo, assim como a composição do filme de revestimento, foi realizado um

planejamento fatorial fracionado do tipo 3^{3-1} , sendo empregadas as variáveis tipo de matriz (formulação), porcentagem de polímero modulador de liberação (Kollicoat® SR 30D) e porcentagem de polímero formador de poro (Kollicoat® IR) no filme de revestimento com os seus respectivos níveis (Tabela 2), sendo a matriz de ensaios apresentada na Tabela 3.

Tabela 2 - Variáveis empregadas no planejamento experimental fatorial fracionado (3^{3-1}) e os diferentes níveis estudados. A porcentagem de Kollicoat® SR 30D está relacionada com o ganho de peso do núcleo, no caso do Kollicoat® IR, a porcentagem está em função da quantidade utilizada na formulação de revestimento

Fatores	Níveis		
	(-1)	(0)	(1)
Formulação	F2	F1	F3
Kollicoat® SR 30D (%)	5	7,5	10
Kollicoat® IR (formador de poro)	0	4	8

Tabela 3 - Matriz de ensaios para o revestimento dos minicomprimidos – Planejamento realizado no Programa Statistica, versão 11, 2012 (Stat Soft Inc., Tulsa, EUA)

Ensaio	Formulação	Kollicoat SR 30D (%)	Kollicoat IR (%)
E1	F2	5	0
E2	F2	7,5	8
E3	F2	10	4
E4	F1	5	8
E5	F1	7,5	4
E6	F1	10	0
E7	F3	5	4
E8	F3	7,5	0
E9	F3	10	8

Em todos os ensaios foram utilizados 50 gramas de minicomprimidos. Os parâmetros empregados no processo de revestimento são descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros utilizados no revestimento dos minicomprimidos de succinato de metoprolol

Parâmetro	Pré-aquecimento	Aplicação	Secagem
Temperatura do ar de entrada (°C)	50	50 a 70	50
Temperatura do produto (°C)	42 a 45	42 a 55	40 a 45
Fluxo de ar (m ³ h ⁻¹)	10	10 a 18	10 a 12
Tempo (min)	15	-	15
Abertura da pistola (mm)	-	0,8	-
Velocidade da bomba (rpm)	-	3 a 4	-

Pressão de atomização (bar)	-	0,1 a 0,5	-
Pressão do microclima (bar)	-	0,05 a 0,1	-

2.2.4 Perfil de dissolução dos minicomprimidos revestidos

Os ensaios de dissolução dos minicomprimidos revestidos foram conduzidos conforme uma adaptação do método sugerido pelo FDA (2013) para a associação succinato de metoprolol/ hidroclorotiazida.

Foram utilizados 900 mL de tampão fosfato de potássio pH 6,8, como meio de dissolução, agitação de 100 rpm, pá + sinker, sendo a amostragem realizada nos seguintes tempos: 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 h. O equipamento utilizado, assim como os filtros foram os mesmos descritos no item 2.2.2.6., e a quantificação da porcentagem de fármaco dissolvido realizada por cromatografia líquida, como descrito no próximo item.

Considerando que a finalidade da produção destes minicomprimidos é para a composição de associações, o medicamento referência adotado nesta etapa foi o Selopress Zok® (succinato de metoprolol 95 mg/ hidroclorotiazida 12,5 mg - AstraZeneca).

2.2.4.1 Quantificação do fármaco dissolvido

As análises foram conduzidas em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência HITACHI ELITE LaChrome L-2000 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão); bomba HITACHI ELITE LaChrome L-2130 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão), detector HITACHI ELITE LaChrome Diode array L-2455 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão) e programa EZChrom Elite para processamento dos dados.

Como fase estacionária foi utilizada coluna LiChroCart C₁₈ (250 mm x 4,6 mm x 5 µm – Merck KGaA, Darmstad, Alemanha) e fase móvel constituída de (80% de tampão fosfato 0,05M pH 3,0 e 20% de acetonitrila) com fluxo de 1,2 mL/min. O volume de injeção foi de 20 µL e a detecção realizada em 222 nm na temperatura de 25 °C (KANNAN et al., 2012). Para a inserção das amostras nos vials, foi utilizado filtro de seringa de membrana de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,45 µm, descartando-se previamente 2 mL das respectivas soluções para a saturação

da membrana. Como padrão de quantificação foi construída uma curva analítica do fármaco nas mesmas condições empregadas para as amostras.

2.2.5 Análise do delineamento experimental

Para avaliar quais fatores impactam na liberação do succinato de metoprolol a partir dos minicomprimidos produzidos, a análise estatística do delineamento foi realizada no programa Statistica 11.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Estados Unidos). Como variáveis dependentes foram consideradas: as porcentagens dissolvidas nos tempos 1 h ($Q\%_{01h}$), 4 h ($Q\%_{04h}$), 8 h ($Q\%_{08h}$) e 20h ($Q\%_{20h}$), além da eficiência de dissolução (ED) e o tempo médio de dissolução (TMD). Estes dois últimos foram calculados utilizando o suplemento do Excel - DDSolver (ZHANG et al., 2010).

2.2.6 Otimização das formulações

De acordo com a análise do delineamento experimental, mais três formulações revestidas foram produzidas e comparadas ao medicamento referência. Além das porcentagens dissolvidas, foram calculados a ED e o TMD, sendo adicionalmente obtido o fator de semelhança (f_2) entre o medicamento referência e a formulação que apresentou comportamento mais promissor. Estes três últimos parâmetros foram calculados utilizando o suplemento do Excel - DDSolver (ZHANG et al., 2010).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O método da compressão direta mostrou-se viável para a produção da formulação de liberação imediata (F1), assim como, das matrizes de liberação controlada (F2 e F3). Ainda, a concentração de 40% do fármaco foi bastante útil para a redução do número de unidades necessárias para a composição da dose em cada forma farmacêutica.

A variação apresentada para o peso médio dos minicomprimidos (Tabela 5) foi adequada, obtendo-se desvio padrão relativo (DPR) de 3,6%, 4,3% e 4,7% para F1, F2 e F3, respectivamente. Segundo Lopes e colaboradores (2006), um

DPR menor que 5% em formulações de minicomprimidos, pode ser um indicativo da homogeneidade de peso dos lotes produzidos (LOPES; LOBO; COSTA, 2006).

No caso da densidade verdadeira, nota-se que o resultado apresentado pela formulação que contém maior quantidade de celulose microcristalina (58%) foi superior em relação às demais, nas quais grande parte deste componente foi substituído pelos polímeros Kollidon® SR e Methocel® K100M. Considerando que essa propriedade é determinada pelo volume do sólido, excluindo-se o volume ocupado pelos poros internos e espaços entre as unidades, verifica-se que neste caso, como o processo utilizado foi a compressão direta, o resultado pode estar relacionado à densidade de cada um dos materiais que fazem parte da formulação (LOWELL et al., 2004). Tomando-se como exemplo as densidades verdadeiras da celulose microcristalina ($1,512 - 1,668 \text{ g cm}^{-3}$) e do HPMC ($1,326 \text{ g cm}^{-3}$), é possível observar que há diferença na densidade destes excipientes (ROWE; SHESKEY; OWEN, 2006) e que a diferença observada pode estar relacionada à quantidade de celulose microcristalina presente na formulação F1.

Para materiais que apresentam comportamento visco elástico como a celulose microcristalina e polímeros, especialmente a hipromelose, a velocidade de compressão reflete na dureza dos comprimidos. De acordo com o grau de viscosidade do polímero, o tempo para a deformação plástica deve ser maior, de modo a preencher os espaços vazios e formar ligações mais fortes, resultando em maior rigidez do núcleo (NOKHODCHI et al., 1996). Para as formulações obtidas, F2 apresentou o maior valor de dureza, que pode estar relacionada ao menor grau de viscosidade do Kolidon® SR quando comparado com o Methocel® K100M (BÜHLER, 2008; ROWE; SHESKEY; OWEN, 2006). Resultado semelhante foi obtido por Lopes e colaboradores (2006) na produção de minicomprimidos matriciais de ibuprofeno em que o aumento da dureza foi acompanhado pela diminuição do grau de viscosidade do HPMC.

Por outro lado, uma maior dureza não originou menor friabilidade, entretanto, os resultados obtidos para as três formulações foram satisfatórios, abaixo de 1% (LOPES; LOBO; COSTA, 2006). Em relação ao teor, a quantidade de fármaco presente nos minicomprimidos foi próxima ao valor teórico (40%).

Tabela 5 - Resultados da caracterização dos minicomprimidos de SCM. Os valores de peso médio, densidade verdadeira, dureza e teor são apresentados pela média e desvio padrão de acordo com o número de determinações: vinte, cinco, dez e três respectivamente

Formulação	Peso médio (mg) $\pm$ DP	Densidade verdadeira (g cm ⁻³) $\pm$ DP	Dureza (N) $\pm$ DP	Friabilidade (%)	Teor $\pm$ DP (*)
F1	16,7 $\pm$ 0,6	1,43 $\pm$ 0,00	26,7 $\pm$ 4,4	0,2	40,2 $\pm$ 0,4
F2	16,4 $\pm$ 0,7	1,34 $\pm$ 0,01	36,4 $\pm$ 4,0	0,5	39,0 $\pm$ 0,3
F3	15,0 $\pm$ 0,7	1,37 $\pm$ 0,01	24,4 $\pm$ 4,3	0,2	40,3 $\pm$ 0,2

(*) Resultados de teor expressos em gramas de fármaco por 100 gramas de minicomprimidos

O perfil de dissolução das formulações F1, F2 e F3 foi avaliado de modo a verificar a capacidade de modulação da liberação do fármaco pelos polímeros empregados. Para fins de comparação, o medicamento referência (Selozok[®]) também foi testado. A liberação do SCM a partir da formulação F1 (liberação imediata) mostrou-se conforme o esperado, ocorrendo total dissolução do fármaco em tempo inferior a 60 min (Figura 2).

No caso das formulações F2 e F3, os perfis obtidos foram diferentes, encontrando-se nas primeiras horas de ensaio, menor porcentagem dissolvida para a formulação F3 (HPMC). Entretanto, os resultados ficaram muito distantes daqueles apresentados pelo medicamento referência, uma vez que em quatro horas de ensaio mais 90% de fármaco já havia sido liberado destas formulações (Figura 2 e Tabela 6) mostrando assim, a dificuldade de se controlar a liberação do SCM, que possui elevada solubilidade, utilizando apenas o sistema matricial.

Na monografia descrita na Farmacopeia Americana (2011) para comprimidos de liberação controlada de SCM, as porcentagens dissolvidas em quatro tempos de coleta são especificadas (Tabela 6). Comparando-se os dados das formulações F2 e F3, verifica-se que os minicomprimidos matriciais não foram capazes de modular a liberação do fármaco considerando a especificação para comprimidos da Farmacopeia Americana (2011).

Figura 2 - Perfis de dissolução das formulações de minicomprimidos de SCM (F1, F2 e F3) e do medicamento referência Selozok[®] (Ref), avaliados em 500 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando-se pá + *sinker*, na velocidade de 50 rpm e tempo de ensaio de 1 h (F1) e 4 h (F2, F3 e Referência)

Tabela 6 - Resultados de porcentagem dissolvida (Q%) e eficiência de dissolução (ED) das formulações de liberação modificada, F2, F3 e referência, nos tempos especificados na monografia do produto descrita na USP (2011). Os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Parâmetros	F2	F3	Referência	Especificação USP
Q% _{1h}	81,6 ± 0,3	46,5 ± 0,3	11,2 ± 0,6	Não mais que 25 %
Q% _{4h}	97,5 ± 0,5	92,1 ± 2,1	27,7 ± 0,3	Entre 20 % e 40 %

A partir destes resultados, optou-se por testar a liberação do fármaco em sistema reservatório, pela aplicação de revestimento nas matrizes produzidas. Foi realizado um planejamento fatorial fracionado do tipo 3^{3-1} de modo a avaliar o melhor núcleo (F1, F2 ou F3), assim como a composição mais adequada do filme de revestimento (quantidades de Kollicoat[®] SR 30D e Kollicoat[®] IR). Nesta etapa, o medicamento referência utilizado foi o Selopress Zok[®], que, apresenta a mesma formulação que o Selozok[®], mas além do SCM, contém o fármaco hidroclorotiazida.

Ao utilizar um delineamento fracionado foi possível diminuir o número de experimentos, estimando-se a influência das variáveis testadas na liberação do SCM pela realização de nove ensaios (E1 a E9). Os perfis de dissolução obtidos para essas formulações (Figura 3) ficaram divididos em dois grupos, o primeiro,

apresentando liberação do fármaco superior ao medicamento referência (E2, E3, E4, E5, E7 e E9) e o segundo, com resultados inferiores (E1, E6 e E8). Estes dados indicam que a ausência do polímero formador de poro (Kollicoat[®] IR) na composição do filme de revestimento (Tabela 7) compromete a liberação do SCM. Além disso, o tipo de matriz parece não influenciar nos resultados que mostram ser decorrentes apenas da combinação entre os polímeros Kollicoat[®] SR 30D e Kollicoat[®] IR.

Figura 3 - Perfis de dissolução das formulações de minicomprimidos revestidos e do medicamento referência (Selopress Zok[®]), avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 100 rpm e tempo de ensaio de 24 h

Entretanto, para sustentar estas hipóteses, a avaliação estatística dos resultados foi efetuada utilizando como variáveis dependentes as porcentagens dissolvidas especificadas pela Farmacopeia Americana (2011), a ED e o TMD. Uma vez que cada resposta é analisada individualmente, estes dois últimos parâmetros são muito úteis para a comparação entre formulações, pois diferentemente dos demais, refletem a dissolução como um todo e não de apenas um único ponto (PITA; PRATES; FERRAZ, 2004; PODCZECK, 1993).

A Tabela 7 traz os resultados dos nove ensaios realizados, bem como os níveis respectivamente empregados para as três variáveis testadas.

Nas Tabelas 8 a 13 são apresentados os resultados da análise de variância (ANOVA) em função dos parâmetros adotados como resposta. A significância dos efeitos é representada pela soma quadrática dos termos lineares (L) e quadráticos

(Q), sendo este resultado, uma abordagem total da influência dos fatores estudados sobre as respostas. A separação destes termos pode ser observada mais adiante nos gráficos de Pareto (Figura 4).

Uma consequência do fracionamento do planejamento é a diminuição do número de graus de liberdade disponíveis para a estimar as interações de ordens superiores, sendo observado assim, no máximo, a interação linear entre os efeitos Formulação e Kollicoat® SR 30D. A presença ou ausência desta interação nas tabelas está relacionada com a escolha do modelo utilizado para o cálculo da ANOVA, que foi selecionado conforme os melhores resultados obtidos para o coeficiente de determinação ajustado (R^2_{ajustado}).

A influência de cada fator é atestada pelo cálculo do valor de p, que, adotando-se um intervalo de confiança de 95%, deve ser inferior a 0,05 para ser considerado significativo (CALADO; MONTGOMERY, 2003). A presença do formador de poro Kollicoat® IR mostrou ter impacto em todas as respostas avaliadas, além disso, pela observação dos valores de F, verifica-se que a importância desse componente é bastante superior em relação aos outros fatores.

Tabela 7 - Resultados de porcentagem dissolvida (Q%), eficiência de dissolução (ED) e tempo médio de dissolução (TMD) obtidos para os minicomprimidos revestidos e medicamento referência Selopress Zok®. Os valores de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos são expressos pela média de três determinações e os do medicamento referência pela média de 12 unidades

Ensaio	Núcleo	SR 30D*	IR**	Q% _{01h}	Q% _{04h}	Q% _{08h}	Q% _{020h}	ED (%)	TMD (h)
E1	F2	5	0	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,3 ± 0,0	17,4 ± 4,7	6,7	18,9
E2	F2	7,5	8	40,1 ± 1,2	88,8 ± 3,8	98,7 ± 1,4	100,0 ± 0,0	91,7	2,0
E3	F2	10	4	6,0 ± 0,2	39,0 ± 1,2	76,6 ± 2,0	99,1 ± 0,7	75,9	5,8
E4	F1	5	8	75,2 ± 1,4	99,3 ± 0,7	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	96,4	0,8
E5	F1	7,5	4	15,9 ± 1,7	66,7 ± 7,2	86,7 ± 7,2	94,2 ± 8,0	80,4	4,7
E6	F1	10	0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,1	0,1	21,0
E7	F3	5	4	33,2 ± 2,2	96,3 ± 1,1	99,9 ± 0,2	100,0 ± 0,0	92,8	1,7
E8	F3	7,5	0	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,0	1,1 ± 0,8	4,6 ± 1,8	2,2	16,3
E9	F3	10	8	41,5 ± 0,8	96,3 ± 0,3	100,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0	93,7	1,5
Referência	-	-	-	9,4 ± 1,5	26,9 ± 1,4	51,6 ± 1,9	96,4 ± 3,5	64,8	8,4
Especificação USP	-	-	-	Não mais que 25%	Entre 20% e 40%	Entre 40% e 60%	Não menos que 80%	-	-

* Kollicoat® SR 30D; ** Kollicoat® IR

Tabela 8 - Análise de variância (ANOVA) para os dados de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos revestidos em 1 h de ensaio ($Q\%_{1h}$). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
1. Formulação	345,769	2	172,884	16,6208	0,170892
2. Kollicoat® SR 30D	725,202	2	362,601	34,8599	0,118913
(3) Kollicoat® IR	4304,587	2	2152,293	206,9181	0,049098
1*2	87,561	1	87,561	8,4179	0,211303
Erro	10,402	1	10,402		

Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 98,46

Tabela 9 - Análise de variância (ANOVA) para os dados de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos revestidos em 4 h de ensaio ($Q\%_{4h}$). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) Formulação	711,14	2	355,568	1,97142	0,336539
(2) Kollicoat® SR 30D	628,94	2	314,468	1,74355	0,364492
(3) Kollicoat® IR	14232,04	2	7116,018	39,45428	0,024719
Erro	360,72	2	180,361		

Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 90,94

Tabela 10 - Análise de variância (ANOVA) para os dados de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos revestidos em 8 h de ensaio ($Q\%_{8h}$). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) Formulação	104,60	2	52,301	1,3797	0,420222
(2) Kollicoat® SR 30D	94,00	2	47,001	1,2399	0,446452
(3) Kollicoat® IR	17626,04	2	8813,021	232,4858	0,004283
Erro	75,82	2	37,908		

Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 98,30

Tabela 11 - Análise de variância (ANOVA) para os dados de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos revestidos em 20 h de ensaio ($Q\%_{20h}$). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) Formulação	81,56	2	40,78	19,974	0,156271
(2) Kollicoat® SR 30D	74,87	2	37,43	18,335	0,162929
(3) Kollicoat® IR	15097,85	2	7548,93	3697,434	0,011628
1*2	20,69	1	20,69	10,136	0,193751
Erro	2,04	1	2,04		

Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 99,90

Tabela 12 - Análise de variância (ANOVA) para o parâmetro eficiência de dissolução (ED). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) Formulação	39,26	2	19,631	2,2631	0,306457
(2) Kollicoat® SR 30D	130,46	2	65,231	7,5199	0,117372
(3) Kollicoat® IR	14793,02	2	7396,508	852,6780	0,001171
Erro	17,35	2	8,674		
Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 99,54					

Tabela 13 - Análise de variância (ANOVA) para tempo médio de dissolução (TMD). Os resultados com valor de $p < 0,05$ são considerados significativos

Efeito	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
(1) Formulação	11,2089	2	5,6044	12,2427	0,075513
(2) Kollicoat® SR 30D	8,6956	2	4,3478	9,4976	0,095260
(3) Kollicoat® IR	521,3356	2	260,6678	569,4199	0,001753
Erro	0,9156	2	0,4578		
Porcentagem de variação explicada ($R^2_{ajustado}$) = 99,33					

O gráfico de Pareto (Figura 4) possibilita a rápida visualização das variáveis que influenciam significativamente as respostas avaliadas (CALADO; MONTGOMERY, 2003). De modo diferente das tabelas de ANOVA acima apresentadas, a significância dos efeitos lineares e quadráticos está separada. Pela visualização das barras, observa-se que a diferença de importância entre o Kollicoat® IR e os demais parâmetros é proeminente.

Além dos valores de R^2 ajustado, que indicam a variabilidade explicada pelos modelos escolhidos, os gráficos de probabilidade normal (Figura 5) e os gráficos de valores previstos *versus* os valores obtidos (Figura 6) permitem respectivamente, verificar a normalidade dos resíduos e a adequação dos modelos propostos. Assim, dada a proximidade dos pontos em relação às retas, pode-se confirmar que os resíduos apresentam uma distribuição normal e que os modelos utilizados na ANOVA, descrevem bem o resultado observado (CALADO; MONTGOMERY, 2003).

Figura 4 - Gráficos de Pareto para os efeitos das variáveis formulação, Kollicoat® SR 30D e Kollicoat® IR sobre as respostas avaliadas: (a) Q%_{1h}; (b) Q%_{4h}; (c) Q%_{8h}; (d) Q%_{20h}; (e) ED; (f) TMD. As barras à direita da linha vermelha representam os efeitos significativos

Figura 5 - Gráficos de probabilidade normal dos resíduos para os efeitos das variáveis formulação, Kollicoat® SR 30D e Kollicoat® IR sobre as respostas avaliadas: (a) Q%_{1h}; (b) Q%_{4h}; (c) Q%_{8h}; (d) Q%_{20h}; (e) ED; (f) TMD

Figura 6 - Gráficos de valores esperados *versus* valores obtidos para os efeitos das variáveis formulação, Kollicoat® SR 30D e Kollicoat® IR sobre as respostas avaliadas: (a) Q%_{1h}; (b) Q%_{4h}; (c) Q%_{8h}; (d) Q%_{20h}; (e) ED; (f) TMD

Considerando que a quantidade de Kollicoat® IR é o único fator que influencia de modo significativo todas as respostas avaliadas, selecionou-se uma delas, no caso a ED, que expressa a dissolução em um único valor, para a construção dos gráficos de superfícies de resposta (Figura 7).

Com os gráficos de superfície de resposta é possível observar a variável dependente (ED) frente a dois fatores avaliados, e mesmo de modo não significativo,

observar alguma interação entre eles. Em relação aos gráficos a e b (Figura 7) fica evidente que a ED pode ser modulada pela quantidade de Kollicoat® IR utilizada, independentemente da concentração de Kollicoat® SR 30D na composição do revestimento e do tipo de núcleo empregado, fato indicado pelo paralelismo das cores, que se alteram conforme a variação do nível do formador de poro.

Figura 7 – Gráficos de superfície de resposta para a variável dependente ED. Em (a) - Kollicoat® IR *versus* Formulação; em (b) Kollicoat® IR *versus* Kollicoat® SR 30D; em (c) Kollicoat® SR 30D *versus* Formulação

Quando comparadas as variáveis Kollicoat® SR 30D e Formulação (gráfico c da Figura 7), observa-se que as linhas coloridas apresentam curvatura, o que indica a interação destes parâmetros, gerando assim, dificuldade na interpretação dos resultados (CALADO; MONTGOMERY, 2003). Entretanto, nota-se que para níveis mais baixos de Kollicoat® SR 30D, assim como para formulações de nível mais alto, no caso a F3, cuja matriz é de HPMC K100M, valores mais elevados de ED podem ser obtidos, indicando, uma possível relação entre estes fatores e a liberação de SCM.

Para avaliar a hipótese da influência do tipo de núcleo dos minicomprimidos nos perfis de dissolução, foi feita a comparação dos resultados obtidos com as formulações iniciais (F1, F2 e F3) antes e após os revestimentos (Figura 8), considerando os tempos Q_{01h} e Q_{04h} .

De modo a comparar os resultados, as formulações E1, E6 e E8, não foram consideradas, uma vez que a ausência do formador de poro, faz com que o controle da liberação seja efetuado apenas pelo Kollicoat® SR30D. Em trabalho semelhante, realizado por Mohamed e colaboradores (2015), foi observada a ausência de liberação de teofilina a partir de matrizes de minicomprimidos, quando o formador de poro não foi adicionado ao filme de revestimento, sendo este resultado atribuído à baixa permeabilidade do polímero modulador da liberação.

Na Figura 8, é possível verificar que no caso dos núcleos constituídos pelas formulações F1 (liberação imediata) e F2 (Kollidon® SR), a modulação da liberação é decorrente da combinação entre a espessura da camada de revestimento (ganho de peso Kollicoat® SR 30D) e quantidade de formador de poro (Kollicoat® IR), como geralmente ocorre em sistemas de reservatório (MOHAMED et al, 2015).

Coincidentemente, da formulação E4 para E5, assim como, da E2 para E3, há aumento da porcentagem do polímero modulador de liberação e diminuição do formador de poro, estes fatores levam a uma diminuição da porcentagem dissolvida, como observado pela redução dos valores de Q_{01h} e Q_{04h} . Além disso, a quantidade de 10% de ganho de peso utilizada na formulação E3, foi mais efetiva no controle da liberação.

Para as formulações derivadas do núcleo F3, que contém HPMC K100M, verifica-se que não foi possível, modular a dissolução do SCM. Tal fato pode ser explicado, pela combinação do polímero formador de poro no filme de revestimento e a característica hidrofílica do HPMC. Assim que o Kollicoat® IR, começa a se dissolver, canais se abrem no filme de revestimento, e conforme o meio de dissolução penetra no minicomprimido, o HPMC começa a gelificar, causando uma pressão interna que rompe o sistema reservatório (MOHAMED et al., 2015; VUEBA et al., 2013). A partir deste momento, as formulações passam a se comportar como a F3, havendo elevada liberação do SCM nas primeiras horas de ensaio.

Figura 8 – Comparação dos valores $Q\%_{1h}$ e $Q\%_{4h}$ das formulações F1, F2 e F3 antes e após os revestimentos, SR e IR representam respectivamente Kollicoat® SR 30D e Kollicoat® IR

Dessa maneira, a formulação escolhida para a etapa de otimização foi a F1, sendo o filme de revestimento composto pelo Kollicoat® SR 30D em seu maior nível (10%) e quantidades Kollicoat® IR abaixo de 4%. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 9 e Tabela 14.

Figura 9 - Perfis de dissolução das formulações de minicomprimidos revestidos obtidos na etapa de otimização e medicamento referência (Selopress Zok®), avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 100 rpm e tempo de ensaio de 24 h

Tabela 14 - Resultados de porcentagem dissolvida (Q), eficiência de dissolução (ED) e tempo médio de dissolução (TMD) obtidos para os minicomprimidos revestidos na etapa de otimização e medicamento referência Selopress Zok®. Os valores de porcentagem dissolvida dos minicomprimidos são expressos pela média de três determinações e os do medicamento referência pela média de 12 unidades

Ensaio	IR*	Q% _{01h}	Q% _{04h}	Q% _{08h}	Q% _{020h}	ED (%)	TMD (h)
E10	1%	0,8 ± 0,0	2,0 ± 1,5	4,6 ± 2,7	22,3 ± 3,8	11,0	16,1
E11	2%	0,9 ± 1,0	7,5 ± 2,3	28,9 ± 1,4	79,9 ± 4,8	47,3	11,2
E12	3%	0,5 ± 0,3	18,9 ± 1,3	56,3 ± 2,9	94,2 ± 2,7	63,3	7,9
Referência	-	9,4 ± 1,5	26,9 ± 1,4	51,6 ± 1,9	96,4 ± 3,5	64,8	8,4
Especificação USP	-	Não mais que 25%	Entre 20% e 40%	Entre 40% e 60%	Não menos que 80%	-	-

* Kollicoat® IR

De acordo com os resultados, a formulação E12, que contém 3% de polímero formador de poro (Kollicoat® IR) e 10% de Kollicoat® SR 30D na composição do revestimento foi aquela que apresentou o perfil de dissolução mais próximo ao medicamento referência Selopress Zok® (Figura 9). Embora os resultados dos valores de Q%_{01h}, Q%_{08h}, Q%_{020h}, atendam a especificação da USP (2011) e a ED e o TMD, estejam próximos ao medicamento referência (Tabela 14), a liberação do SCM, mostrou-se muito baixa nas quatro primeiras horas de ensaio. Para efeito de comparação, obteve-se o valor de *f*₂ (58,4), que indicou semelhança entre E12 e o medicamento referência (COSTA; LOBO, 2001).

4 CONCLUSÃO

Apesar da dificuldade de se obter uma formulação com perfil de liberação satisfatório nas primeiras horas de ensaio, o trabalho executado mostrou a viabilidade na produção de minicomprimidos de succinato de metoprolol pelo processo da compressão direta e que, dada a elevada solubilidade do fármaco, o controle da liberação é feito apenas pelo filme de revestimento, não havendo influência dos excipientes utilizados para a composição dos núcleos. Embora a análise estatística tenha considerado somente a significância do efeito do Kollicoat® IR nas respostas avaliadas, uma análise mais detalhada indicou que o ganho de peso também pode contribuir para a obtenção de um perfil de dissolução mais próximo ao do medicamento referência.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEKSOVSKI, A.; LUSTRIK, M.; SIBANC, R.; DREU, R. Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.75, p.114-122, 2015.

BATISKY, D. L.; SOROF, J. M.; SUGG, J.; LLEWELLYN, M.; KLIBANER, M.; HAINER, J. W.; PORTMAN, R. J.; FALKNER, B. Efficacy and Safety of Extended Release Metoprolol Succinate in Hypertensive Children 6 to 16 Years of Age: A Clinical Trial Experience. **The Journal of Pediatrics**, v. 150, p. 134-139, 2007.

BÜHLER, V. **Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry**. Ludwigshafen: Basf SE, 9 ed., 2008. 326p.

CALADO, V.; MONTGOMERY, D. C. **Planejamento de Experimentos usando o Statistica**. Rio de Janeiro: E-Papers Serviços Editoriais, 2003, 260p.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, p.123-133, 2001.

DEY; N. S.; MAJUMDAR, S.; RAO, M. E. B.; Multiparticulate drug delivery systems for controlled release. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 3., p. 1067-1075, 2008.

GREB, E. The hour of the particle. **Pharmaceutical Technology**, p. 38-42, July 2010.

ISSA, M. G.; PESSOLE, L.; TAKAHASHI, A. I.; ANDRÉO FILHO, N.; FERRAZ, H. G. Physicochemical and dissolution profile characterization of pellets containing different binders obtained by the extrusion-spheronization process. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 379-388, 2012.

KANNAN, K.; MANIKANDAN, M.; PERIYASAMY, G.; MANAVALAN, R. Design, development and evaluation of metoprolol succinate and hydrochlorothiazide bilayer tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 1827-1835, 2012.

KLEIN, S.; DRESSMAN, J. B. Comparison of drug release from metoprolol modified release dosage forms in single buffer versus a pH-gradient dissolution test. **Dissolution Technologies**, v.13, n.1, p. 6-12, 2006.

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

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; PINTO, J. F.; COSTA, P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 323, p. 93-100, 2006.

LOWELL, S.; SHIELDS, J. E.; THOMAS, M. A.; THOMMES, M. **Characterization of Porous Solids and Powders: Surface area, pore size and density**. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 2004. 347p. (Particle Technology Series).

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 Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 4, p. 623-630, 2015.

MULENGA, V.; COOK, A.; WALKER, A. S.; KABAMBA, D.; CHIJOKA, C.; FERRIER, A.; KALENGO, C.; KITYO, C.; KANKASA, C.; BURGER, D.; THOMASON, M.; CHINTU, C.; GIBB, D. M. Strategies for nevirapine initiation in HIV-infected children taking pediatric fixed-dose combination "baby pills" in Zambia: A randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 9, p. 1081-1089, 2010.

NOKHODCHI, A.; FORD, J. L.; ROWE, P. H.; RUBISTEIN, M. H. The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, p. 21-31, 1996.

PAPADOPOULOU, V.; VALSAMI, G.; DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 361, p. 70-77, 2008.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n.4, p. 491-502, 2007.

PITA, N. O. G.; PRATES, E. C.; FERRAZ, H. G. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 3, p. 309-315, 2004.

PODCZECK, F. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by calculating mean dissolution time (MDT) or mean residence time (MRT). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 97, p. 93-100, 1993.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. London: Pharmaceutical Press; Philadelphia: American Pharmacist Association, 5 ed., 2006, 918p.

SANDBERG, A.; BLOMQVIST, I.; JONSSON, U. E.; LUNDBORG, P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new-controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional tablets. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.33, suppl. S9-S14, 1988.

STOLTENBERG, I.; BREITKREUTZ, J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, p. 462-469, 2011.

TISSSEN, C.; WOERTZ, K.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDE, P. Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, p. 164-170, 2011.

TOMUTA, I.; LEUCUTA, S. E. The influence of formulation factors on the kinetic release of metoprolol tartrate from prolong release coated minitabets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, p. 1070-1077, 2007.

UNITED States Pharmacopeia. 34. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2011.

VUEBA, M.L.; CARVALHO, L.A.E.B.; SOUSA, F.V.J.J.; PINA, M.E. In vitro release of ketoprofen from hydrophilic matrix tablets containing cellulose polymer mixtures. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. 11, p. 1651-1662, 2013.

WENING, K.; BREITKREUTZ, J. Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v.404, p. 1-9, 2011.

YU, L. X., CARLIN, A. S., AMIDON, G. L., HUSSAIN A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, p. 221-227, 2004.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.

ZHANG, Y.; HUO M.; ZHOU, J.; ZOU A.; LI, W.; YAO, C.; XIE, S. DDSolver: An Add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010.

Capítulo 3

Utilização de misturas de minicomprimidos na otimização do perfil de dissolução de succinato de metoprolol de liberação controlada

RESUMO

O objetivo do presente capítulo foi otimizar o perfil de dissolução de minicomprimidos de liberação controlada de succinato de metoprolol (SCM) a partir de misturas de diferentes formulações produzidas no capítulo dois. De modo a reduzir o número de experimentos, foi utilizado delineamento experimental de projeto de mistura e simulação dos perfis de dissolução em planilha construída no Microsoft Excel. Com os dados provenientes da simulação, foi possível selecionar a composição mais adequada, que teve o seu perfil de dissolução obtido nas mesmas condições do medicamento referência Selopress Zok[®], sendo ambos comparados, não só pelas porcentagens dissolvidas, mas também em relação à cinética de dissolução e ao fator de semelhança (f_2). Os resultados indicaram que a mistura sugerida na etapa de otimização do delineamento experimental apresenta perfil de dissolução semelhante ao medicamento referência, sendo o modelo de Korsmeyer-Peppas, aquele que melhor explica a sua cinética de dissolução. O mecanismo de liberação resultante foi uma combinação do sistema reservatório (unidades revestidas) e da liberação imediata de uma das formulações.

1 INTRODUÇÃO

O desafio atual da indústria farmacêutica é produzir medicamentos diferenciados, que, além da qualidade indiscutível, sejam desenvolvidos em um curto período de tempo e com custos reduzidos. Dentro deste cenário, a reformulação de produtos já existentes no mercado, tem se mostrado uma alternativa interessante, respondendo por grande parte dos recentes lançamentos (SANDNER; ZIEGELBAUER, 2008; HWANG; NOACK, 2011).

Entretanto, além de estratégias de formulação, como por exemplo na obtenção de variados mecanismos de liberação, com o advento dos sistemas multiparticulados, o emprego de ferramentas estatísticas, assim como de métodos *in silico*, têm ajudado formuladores a desenvolver medicamentos de uma forma mais rápida e efetiva (ALMUKAINZI et al., 2015; GREB, 2010; HWANG; NOACK, 2011).

A utilização de delineamentos experimentais (DOEs) proporciona a redução do número de testes de modo racional, auxiliando no entendimento das variáveis de formulação e processo que impactam na qualidade do produto, direcionando assim, a seleção das condições mais adequadas para a sua produção (DUQUE et al, 2013; FAROOQ et al., 2015; ISSA et al., 2013).

Do mesmo modo, as metodologias *in silico* contribuem para a redução do número de ensaios, uma vez que, grande parte destes podem ser realizados em programas computacionais, corroborando com a tomada de decisões e economia de recursos, além de evitar a realização de ensaios desnecessários (EKINS; MESTRES; TESTA, 2007).

Dentre os sistemas multiparticulados, os minicomprimidos, que podem ser obtidos por processos bastante simples e com reduzida variabilidade, representam uma opção vantajosa para o desenvolvimento de formulações com diferentes cinéticas de dissolução, trazendo assim, oportunidades para o fabricante e benefícios aos pacientes (GABER; NAFEE; ABDALLAH, 2015; VEMULA, 2015).

Com base nestas informações, o objetivo do presente capítulo foi por meio de um delineamento experimental, produzir misturas de minicomprimidos e utilizar uma planilha de simulação do perfil de dissolução na otimização da liberação controlada de succinato de metoprolol.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

2.1.1 Amostras

Minicomprimidos de succinato de metoprolol, formulações F1, E11 e E12 (Tabela 1), decorrentes do trabalho apresentado no capítulo dois, succinato de metoprolol (SCM), gentilmente fornecido pela Libbs Farmacêutica Ltda e medicamento referência Selopress Zok® (95 mg de succinato de metoprol e 12,5 mg de hidroclorotiazida).

Tabela 1 - Composição dos minicomprimidos de succinato de metoprolol

Componentes	F1	E11	E12
metoprolol	40%	40%	40%
celulose microcristalina	58%	58%	58%
dióxido de silício coloidal	1%	1%	1%
estearato de magnésio	1%	1%	1%
Filme de revestimento	-	10% Kollicoat® SR 30D / 2% Kollicoat® IR	10% Kollicoat® SR 30D / 3% Kollicoat® IR

2.1.2 Reagentes

Fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, Brasil) e ácido ortofosfórico 85% (Labsynth, Diadema, Brasil) de grau analítico e acetonitrila, grau HPLC (Merck KGaA, Darmstad, Alemanha).

2.2 Métodos

2.2.1 Misturas de minicomprimidos

Para otimizar o perfil de dissolução do succinato de metoprolol, foram preparadas misturas ternárias dos minicomprimidos listados na Tabela 1, conforme

um delineamento experimental de Projeto de Mistura (Tabela 2), realizado em programa Design Expert, versão 9, 2014 (Stat-Ease, Inc. Minneapolis, Estados Unidos). O primeiro componente da mistura (F1) foi mantido fixo, sendo realizadas combinações para um total de 16 minicomprimidos (equivalente a 95 mg de succinato de metoprolol) de acordo com as restrições impostas para as demais formulações: E11 (1 a 5 minicomprimidos), E12 (10 a 15 comprimidos).

Tabela 2 - Matriz de ensaios para as misturas de minicomprimidos, a formulação F1, foi mantida constante, sendo o DOE realizado entre os componentes E11 e E12, em programa Design Expert, versão 9 (2015). Os níveis são apresentados em função do número de minicomprimidos utilizados nas misturas

Ensaio	E11	E12	F1
M1	5	10	1
M2	1	14	1
M3	3	12	1
M4	4	11	1
M5	2	13	1

2.2.2 Simulação dos perfis de dissolução das misturas de minicomprimidos

Para simular os perfis de dissolução das misturas planejadas (Tabela 2), foi construída uma planilha no Microsoft Excel (versão 2013) a partir dos perfis de dissolução das formulações F1, E11 e E12, obtidos no trabalho descrito no capítulo dois. Para o cálculo das porcentagens dissolvidas, nos diferentes tempos (total de 24h), foi utilizada a seguinte equação (1):

$$Q\%Mtc = \left(\left(\frac{Q\%F1tc}{n} \right) \times nF1 \right) + \left(\left(\frac{Q\%E11tc}{n} \right) \times nE11 \right) + \left(\left(\frac{Q\%E12tc}{n} \right) \times nE12 \right) \quad (1)$$

onde,

Q%Mtc: porcentagem dissolvida da mistura no referido tempo de coleta (tc);

Q%F1tc: porcentagem dissolvida da formulação F1 no tempo tc;

Q%E11tc: porcentagem dissolvida da formulação E11 no tempo tc;

$Q\%E12tc$: porcentagem dissolvida da formulação E12 no tempo t_c ;

n : número total de minicomprimidos;

$nF1$: número de minicomprimidos da formulação F1;

$nE11$: número de minicomprimidos da formulação E11;

$NE12$: número de minicomprimidos da formulação E12.

2.2.3 Otimização do perfil de dissolução do succinato de metoprolol

Para esta etapa, inicialmente foi realizada a análise estatística dos resultados obtidos no item 2.2.2, sendo consideradas como respostas, as porcentagens dissolvidas nos seguintes tempos: 2 h ($Q\%_{2h}$); 4 h ($Q\%_{4h}$); 10 h ($Q\%_{10h}$) e 20 h ($Q\%_{20h}$). De acordo com os resultados, foi sugerida uma mistura otimizada (FO), que teve o seu perfil de dissolução obtido e comparado com o medicamento referência.

2.2.3.1 Perfil de dissolução da FO e do medicamento referência

Os ensaios foram realizados em aparato 2 (pá), com utilização de sinkers (para as cápsulas da FO), de acordo com uma adaptação do método sugerido pelo FDA (2013) para a associação succinato de metoprolol/ hidroclorotiazida. Sendo utilizados 900 mL tampão fosfato de potássio pH 6,8, agitação de 100 rpm, e amostragem realizada nos seguintes tempos: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 h. Foram avaliadas doze unidades de cada formulação em equipamento 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos), acoplado ao amostrador automático VK 8000 – Dissolution Sampling Station (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos).

2.2.3.2 Quantificação do fármaco dissolvido

A quantificação do SCM foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência em equipamento HITACHI ELITE LaChrome L-2000 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão), dotado de bomba HITACHI ELITE LaChrome L-2130 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão), detector HITACHI ELITE LaChrome Diode array L-2455 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão) e programa EZChrom Elite para processamento dos dados. Como fase estacionária foi utilizada coluna LiChroCart C₁₈ (250 mm x 4,6 mm x 5 µm – Merck KGaA,

Darmstad, Alemanha) e fase móvel constituída por (80% de tampão fosfato 0,05M pH 3,0 e 20% de acetonitrila) com fluxo de 1,2 mL/min. O volume de injeção foi de 20 µL e a detecção realizada em 222 nm na temperatura de 25 °C (KANNAN et al., 2012). Para a inserção das amostras nos vials, foi utilizado filtro de seringa de membrana de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,45 µm, descartando-se previamente 2 mL das respectivas soluções para a saturação das membranas. Uma curva analítica do fármaco obtida nas mesmas condições de análise foi utilizada como padrão.

2.2.4 Comparação entre os perfis de dissolução da FO e Selopress Zok®

De modo a comparar os mecanismos de liberação do fármaco a partir da FO e do medicamento referência (Selopress Zok®), a cinética de dissolução foi avaliada em relação a diferentes modelos pelo emprego das equações descritas na Tabela 3, no suplemento do Microsoft Excel- DDSolver (ZHANG et al., 2010).

Tabela 3 - Equações utilizadas para o cálculo da cinética de dissolução

Modelo	Equação	
Ordem-zero	$F = k_0 \cdot t$	(2)
Higuchi	$F = k_H \cdot t^{0,5}$	(3)
Korsmeyer-Peppas	$F = k_{KP} \cdot t^n$	(4)

F = quantidade dissolvida no tempo t; k = constante de liberação (k_0 : ordem-zero; k_H : Higuchi; k_{KP} : Korsmeyer-Peppas); n = coeficiente de liberação

Adicionalmente, o fator de semelhança (f_2) foi calculado pelo emprego da Equação 5 (ZHANG et al., 2010):

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

Onde,

R_t = Porcentagem dissolvida do medicamento referência no tempo t

T_t = Porcentagem dissolvida do medicamento teste no tempo t

n = número de pontos de coleta

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fato da dose do medicamento estar dividida em pequenas unidades, traz aos sistemas multiparticulados a grande vantagem da combinação de diferentes mecanismos de liberação em uma única forma farmacêutica, com isso, é possível modular o perfil de dissolução de um fármaco de modo a alcançar melhores resultados terapêuticos (ALEKSOVSKI et al., 2015; GREB, 2010; ZERBINI; FERRAZ, 2011).

A partir deste conceito, teve-se a ideia de melhorar o perfil de dissolução de minicomprimidos de SCM da formulação E12, obtida no capítulo dois, pela combinação das formulações que já haviam sido produzidas, pela realização de diferentes misturas. Na Figura 1 são apresentados os perfis de dissolução das formulações utilizadas nas misturas, assim como do medicamento referência (Selopress Zok®).

Figura 1 - Perfis de dissolução das formulações de minicomprimidos revestidos E12 e E11, F1 de liberação imediata e medicamento referência (Selopress Zok®) obtidos no capítulo dois (900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 100 rpm e tempo de ensaio de 24 h para E12, E11 e referência; 500 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 50 rpm e tempo de ensaio de 1h para F1)

As combinações foram obtidas conforme o planejamento de mistura apresentado no item 2.2.1, sendo a quantidade da formulação F1 (liberação imediata), mantida constante em apenas uma unidade, uma vez que qualquer aumento da quantidade dissolvida de SCM logo no início do ensaio, ocasiona aumento em todo restante do perfil de dissolução. Por outro lado, dada a necessidade de se aumentar a liberação nas primeiras horas de ensaio, a utilização desta formulação mostrou-se necessária.

Os perfis de dissolução foram simulados no computador, como descrito no item 2.2.2 e os resultados são apresentados na Figura 2. Como pode ser observado, os perfis obtidos mostraram-se muito próximos, e como destacado no gráfico, a otimização deveria ser baseada entre os pontos de 2 a 4 h e acima de 20 h. Para isso, as porcentagens dissolvidas nestes pontos, assim como de um tempo intermediário, no caso o de 10 h, foram adotadas como respostas na avaliação estatística do planejamento (Tabela 4).

Figura 2 – Simulação dos perfis de dissolução das misturas dos minicomprimidos de F1, E11 e E12, conforme o emprego da Equação 1.

Tabela 4 – Respostas utilizadas na otimização do perfil de dissolução do succinato de metoprolol. Os valores são expressos pela média de três determinações e os níveis de F1, E11 e E12, representam o número de minicomprimidos utilizados

Ensaio	F1	E11	E12	Q% _{2h}	Q% _{4h}	Q% _{10h}	Q% _{20h}
M1	1	5	10	9,5 ± 0,2	20,1 ± 1,2	63,4 ± 1,7	71,8 ± 1,6
M2	1	1	14	9,8 ± 0,2	22,8 ± 1,3	70,5 ± 2,2	77,9 ± 2,0
M3	1	3	12	9,6 ± 0,4	21,5 ± 1,2	67,0 ± 2,0	74,8 ± 1,8
M4	1	4	11	9,6 ± 0,6	20,8 ± 1,2	65,2 ± 1,8	73,3 ± 1,7
M5	1	2	13	9,7 ± 0,3	22,1 ± 1,2	68,8 ± 2,1	76,4 ± 1,9

Cada resposta foi analisada pelo modelo matemático mais adequado, mediante os resultados de regressão múltipla e ANOVA. Na Tabela 5 seguem os modelos utilizados, assim como os respectivos valores de p, R² e R²_{ajustado}. Resultados de p

inferiores a 0,05 e coeficientes de determinação elevados, indicam a viabilidade dos modelos na interpretação dos dados obtidos (DUQUE et al., 2013).

Tabela 5 - Modelos empregados na análise dos resultados das porcentagens dissolvidas (Q%) nos tempos adotados como respostas (2, 4, 10 e 12h) e respectivos parâmetros derivados das análises de variância e regressão multipla para verificação de adequação ao modelo. Valores de $p < 0,05$ indicam a significância do modelo

Parâmetro	modelo	p	R ²	R ² _{ajustado}
Q% _{2h}	linear	0,0060	0,9423	0,9231
Q% _{4h}	linear	<0,0001	0,9993	0,9991
Q% _{10h}	linear	<0,0001	0,9999	0,9998
Q% _{20h}	linear	<0,0001	0,9997	0,9997

As equações dos modelos de regressão são listadas na Tabela 6, sendo todos os coeficientes apresentados, considerados significativos dentro de um intervalo de confiança de 95%.

Tabela 6 - Equações dos modelos de regressão utilizadas para a otimização do perfil de dissolução do SCM a partir das misturas de minicomprimidos

Resposta	Coeficientes das equações
Q% _{2h}	0,58667 * E11 + 0,65667 * E12
Q% _{4h}	0,89467 * E11 + 1,56467 * E12
Q% _{10h}	3,04133 * E11 + 4,82133 * E12
Q% _{20h}	5,23467 * E11 + 6,30467 * E12

Com base nestes dados foi possível proceder com a otimização das misturas pelo emprego da função desejabilidade no programa Design Expert, versão 9, 2014 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, Estados Unidos). Por meio de equações, esta é uma ferramenta que permite a combinação de todas as respostas em uma única medida, facilitando assim, a predição de valores adequados para as variáveis independentes de acordo com a finalidade pretendida (PATERAKIS et al., 2002).

Os resultados obtidos na dissolução do medicamento referência, assim como a Figura 2 foram utilizados para selecionar os critérios desta etapa (Tabela 7).

Tabela 7 - Conjuntos de respostas pretendidas na etapa de otimização com base nos resultados do medicamento referência

Parâmetro	Referência	Otimização
Q% _{2h}	14,8 ± 0,8	máxima
Q% _{4h}	51,6 ± 1,9	máxima
Q% _{10h}	63,5 ± 2,2	dentro do intervalo
Q% _{20h}	96,4 ± 3,5	máxima

A Figura 3 ilustra a aplicação da função desejabilidade para o conjunto de respostas selecionadas, como o valor obtido para este parâmetro foi de 0,972, muito próximo a 1, significa que a mistura sugerida (formulação otimizada – FO) é capaz de atender à solicitação feita na otimização (PATERAKIS et al., 2002). A mistura sugerida é composta da seguinte combinação: 1 F1 + 1 E11 + 14 E12, ao comparar com as misturas simuladas, verificou-se que se tratava da mesma composição da M2.

Figura 3 - Otimização da mistura de minicomprimidos pela aplicação da função desejabilidade em programa Design Expert versão 9 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, USA)

Apesar do perfil da M2 ter apresentado diferenças em relação ao do medicamento referência, optou-se por seguir com esta sugestão, dado que os perfis de dissolução das formulações originais nas quais a simulação foi baseada, foram obtidos pela média de apenas três determinações. Para testar esta combinação, doze cápsulas foram produzidas e a dissolução realizada, sendo o perfil obtido comparado ao medicamento referência (Figura 4a).

Para avaliar a qualidade da simulação, os resultados de M2 e FO foram plotados (Figura 4b), indicando a viabilidade da estratégia adotada.

Figura 4 - Perfis de dissolução da FO e Selopress Zok® (a) e (b) comparação entre o perfil simulado (M2) e o real (FO). Para FO e medicamento referência, os ensaios foram conduzidos em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 100 rpm e tempo de ensaio de 24 h

Além da comparação dos perfis, a cinética de dissolução foi avaliada com base em três modelos dependentes (Ordem-zero, Higuchi e Korsmeyer-Peppas) e pelo cálculo do fator de semelhança f_2 . Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Para entender qual o modelo explica melhor a cinética de dissolução do fármaco, geralmente são utilizados, o coeficiente de determinação ajustado ($R^2_{adj.}$) e os critérios de avaliação Akaike (AIC) e de seleção do modelo (MSC). De acordo com os dados da Tabela 8, verifica-se que tanto para o Selopress Zok®, quanto para FO, o modelo que melhor se ajusta aos perfis de dissolução obtidos, é o de Korsmeyer-Peppas, uma vez que, este apresentou maior $R^2_{adj.}$, menor AIC e maior MSC (ZHANG et al., 2010; ZUO et al., 2014).

Tabela 8 - Resultados da cinética de dissolução para o medicamento referência e FO. São apresentadas as constantes de liberação (k_0 , k_H , k_{KP}), coeficiente de liberação (n), coeficientes de determinação ajustados (R^2_{adj}), critério Akaike (AIC) e critério de modelo de seleção (MSC) obtidos para cada modelo

Ordem zero	Referência	FO
k_0	0,08	0,08
R^2_{adj}	0,9186	0,8861
AIC	86,93	91,16
MSC	2,34	2,00
Higuchi	Referência	FO
k_H	2,56	2,57
R^2_{adj}	0,9415	0,9223
AIC	82,96	86,48
MSC	2,67	2,40
Korsmeyer-Peppas	Referência	FO
k_{KP}	0,35	0,54
n	0,80	0,73
R^2_{adj}	0,9600	0,9787
AIC	79,25	82,30
MSC	2,98	2,74

Considerando que o medicamento referência é constituído por um sistema multiparticulado formado por pequenos *pellets* e que as formulações otimizadas estão sob a formato de minicomprimidos, os coeficientes de liberação (n) da equação de Korsmeyer-Peppas foram calculados e utilizados na interpretação dos dados.

Para valores de n compreendidos entre 0,43 e 0,85 o mecanismo de liberação do fármaco é considerado transporte anômalo, não decorrente apenas da difusão como em um sistema de reservatório, indicando assim, que o filme de revestimento pode não ser o único componente responsável pela modulação da dissolução do SCM no medicamento referência. No caso da FO, o resultado confirma a composição da mistura de minicomprimidos, uma vez que entre eles, há um comprimido sem revestimento, que é responsável pela liberação do SCM, na primeira hora de ensaio (LOPES; LOBO; COSTA, 2006; DUQUE et al., 2013).

Em relação ao f_2 , o valor obtido foi de 73,6, que por estar dentro do intervalo de 50 a 100 (COSTA; LOBO, 2001), corrobora com os resultados da cinética, mostrando a semelhança entre os perfis do Selopress Zok® e a formulação otimizada FO.

4 CONCLUSÃO

A estratégia da utilização do projeto de mistura aliado à simulação dos perfis de dissolução a partir das formulações originais de minicomprimidos mostrou-se bastante promissora para otimizar o perfil de dissolução do SCM e aproximá-lo ao medicamento referência Selopress Zok®. Com um número reduzido de ensaios foi possível ajustar a dissolução do fármaco nos tempos iniciais e finais de ensaio, tendo a composição (1 F1 + 1 E11 + 14 E12), alcançado a cinética de dissolução pretendida.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEKSOVSKI, A.; LUSTRIK, M.; SIBANC, R.; DREU, R. Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.75, p.114-122, 2015.

ALMUKAINZI, M.; OKUMU, A.; WEI, H.; LOBENBERG, R. Simulation of in vitro dissolution behavior using DDDPlus™. **AAPS PharmSciTech**, v. 16, n.1, p. 217-221, 2015.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, p.123-133, 2001.

DUQUE, M.D.; KREIDEL, R.N.; TAQUEDA, M.E.S.; BABY, A.R.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R.; CONSIGLIERI, V.O. Optimization of primaquine diphosphate tablet formulation for controlled drug release using the mixture experimental design. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.18, n.5, p. 1247-1254, 2013.

EKINS, S.; MESTRES, J.; TESTA, B. In silico pharmacology for drug Discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. **British Journal of Pharmacology**, v. 152, p. 9-20, 2007.

FAROOQ, M.A.; NÓVOA, H.; ARAÚJO, A.; TAVARES, S.M.O. An innovative approach for planning and execution of pre-experimental runs for **Design of Experiments**. **Investigaciones Europeas de Dirección y Economía de la Empresa**, p. 1-7, 2015.

GABER, D.M.; NAFEE, N.; ABDALLAH, O.Y. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 488, p. 86-94, 2015.

GREB, E. The hour of the particle. **Pharmaceutical Technology**, p. 38-42, July 2010.

HWANG, R.; NOACK, R.M. Application of design of experiments to pharmaceutical formulation development. **International Journal of Experimental Design and Process Optimisation**, v. 2, n.1, p. 58-65, 2011.

ISSA, M.G.; DUQUE, M.D.; QUEIROS, A.R.; FRANÇOSO, J.B.; FERRAZ, H.G.; RODRIGUES, L.N.C. Development of a dissolution test method for enrofloxacin tablets using factorial design. **International Journal of Experimental Design and Process Optimisation**, v. 13, n. 4, p. 435-446, 2013.

KANNAN, K.; MANIKANDAN, M.; PERIYASAMY, G.; MANAVALAN, R. Design, development and evaluation of metoprolol succinate and hydrochlorothiazide bilayer tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 1827-1835, 2012.

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

PATERAKIS, P. G.; KORAKIANITI, E. S.; DALLAS, P. P.; REKKAS, D. M. Evaluation and simultaneous optimization of some pellets characteristics using a 3³ factorial design and a desirability function. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 248, p. 51-60, 2002.

SANDNER, P.; ZIEGELBAUER. Product-related research: how research can contribute to successful life-cycle management. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 9/10, p. 457-465, 2008.

VEMULA, S.K. Formulation and pharmacokinetics of colon-specific double-compression coated mini-tablets: Chronopharmaceutical delivery of ketorolac tromethamine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 491, n. 1-2, p. 35-41, 2015.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.

ZHANG, Y.; HUO M.; ZHOU, J.; ZOU A.; LI, W.; YAO, C.; XIE, S. DDSolver: An Add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010.

ZUO, J.; GAO, Y.; BOU-CHACRA, N.; LOBENBERG, R. Evaluation of the DDSolver software applications. **BioMed Research International**, p. 1-9, 2014.

Capítulo 4

**Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de
hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila produzidos por
extrusão/revestimento**

RESUMO

Este capítulo teve como objetivo obter e caracterizar grânulos inertes para a veiculação dos fármacos hidroclorotiazida (HCT) e olmesartana medoxomila (OLM) em associações. Inicialmente, de modo a obter grânulos uniformes e de resistência adequada para a etapa de revestimento, diferentes agentes aglutinantes foram testados: polietilenoglicol (PEG) 6000, goma arábica e polivinilpirrolidona (PVP) em duas viscosidades, K30 e K90. Após a produção, os grânulos foram caracterizados mediante avaliação da densidade verdadeira, área superficial específica, distribuição granulométrica e friabilidade. Para a incorporação dos fármacos, dispersões destes em solução de misturas de agentes solubilizantes foram testadas. Para HCT, foram produzidas sete formulações (GH1 a GH7), utilizando os agentes PVP e Soluplus® e para a OLM, cinco combinações (GO1 a GO5) entre PVP e lauril sulfato de sódio (LSS). A dissolução dos grânulos foi avaliada comparando-se os resultados com o perfil de dissolução de dois medicamentos referência, Selopress Zok® e Benicar HCT®. Os grânulos produzidos com a goma arábica, apresentaram boa uniformidade e resistência, sendo utilizados para a incorporação dos fármacos. Entre as formulações produzidas a GH4, com 100% de PVP foi aquela que apresentou melhor perfil de dissolução da HCT e a GO4, contendo uma mistura de 75% de LSS e 25% de PVP para a OLM. Entretanto, neste último caso, estudos adicionais devem ser realizados para o estabelecimento de condições mais adequadas para o ensaio de dissolução.

1 INTRODUÇÃO

Grande parte dos tratamentos empregados no combate da hipertensão arterial sistêmica requer o uso de associações, entre estas, a combinação de anti-hipertensivos com diuréticos é bastante comum, sendo utilizados diferentes fármacos em múltiplas dosagens (DANIELE, 2015).

Dentre os agentes anti-hipertensivos, aqueles que atuam como bloqueadores do sistema renina-angiotensina (BSRAs), como a olmesartana medoxomila (OLM), representam uma das terapias mais significativas. Entre os diuréticos, a hidroclorotiazida (HCT) é bastante utilizada, promovendo uma ação sinérgica quando associada aos BSRAs (CHRY SANT et al., 2004; STUMPE, 2004). Nas Figuras 1 e 2, são apresentadas as estruturas químicas da OLM e da HCT.

Figura 1 - Estrutura química da olmesartana medoxomila

Fonte: Próprio autor.

Figura 2 - Estrutura química da hidroclorotiazida

Fonte: Próprio autor.

Por outro lado, ambos os fármacos são considerados de baixa solubilidade, tornando essencial o desenvolvimento de formas farmacêuticas que apresentem uma biodisponibilidade adequada (PAPADOPOULOU et al., 2008; TURNER et al., 2006).

A escolha da formulação é uma etapa de extrema importância para o desempenho do medicamento e diversas estratégias podem ser utilizadas para melhorar a dissolução dos fármacos, como por exemplo, pelo emprego de promotores de solubilização (KOLTZENBURG, S.; POUTON, 2006).

Nesse sentido, os sistemas multiparticulados apresentam-se como uma opção interessante, uma vez que podem ser obtidos por diferentes processos, nos quais os agentes solubilizantes podem ser incorporados diretamente no núcleo ou no recobrimento deste. Além disso, a veiculação dos fármacos em unidades de tamanho reduzido, favorece a composição de associações, permitindo a utilização da mesma formulação para a obtenção de diferentes dosagens do medicamento (PEZZINI, SILVA; FERRAZ, 2007; ZERBINI, FERRAZ, 2011).

Dentre os multiparticulados, os grânulos já são bastante utilizados na produção de medicamentos, podendo ser facilmente obtidos e veiculados em cápsulas de gelatina dura, comprimidos ou minicomprimidos (CHAN et al., 2013; PEZZINI, SILVA; FERRAZ, 2007; ZERBINI, FERRAZ, 2011).

Dessa maneira, este capítulo teve por objetivo obter grânulos de liberação imediata de HCT e OLM utilizando os processos de extrusão/revestimento para a composição de associações.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

2.1.1 Fármacos e medicamentos referência

Os fármacos utilizados nesse capítulo foram olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, cedidos gentilmente pela empresa Medley Indústria Farmacêutica Ltda. Os medicamentos adotados como referência neste capítulo foram Selopress Zok® (95 mg de succinato de metoprol e 12,5 mg de hidroclorotiazida) e Benicar HCT®

(40 mg de olmesartana medoxomila e 25 mg de hidroclorotiazida), adquiridos em farmácia.

2.1.2 Excipientes

No preparo e revestimento dos grânulos foram utilizados: celulose microcristalina Microcel[®] MC-101 (Blanver, Cotia, SP, Brasil); lactose monoidratada (Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda., São Paulo, Brasil), polivinilpirrolidona (PVPK30) Kollidon[®] 30 (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); polivinilpirrolidona (PVP K90) Kollidon[®] 90F (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); polietilenoglicol (PEG) 6000 (Labsynth[®], Diadema, SP, Brasil); goma arábica (Labsynth[®], Diadema, Brasil); Soluplus[®] (BASF, Ludwigshafen, Alemanha) e lauril sulfato de sódio (Casa Americana, São Paulo, SP, Brasil).

2.1.3 Reagentes

Os reagentes utilizados para a composição dos meios de solubilidade foram: ácido clorídrico (Labsynth Produtos para Laboratório, Diadema, São Paulo, Brasil); Cremophor[®] EL (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); Soluplus[®] (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); Lutrol[®] F68 (BASF, Ludwigshafen, Alemanha); lauril sulfato de sódio (Casa Americana, São Paulo, SP, Brasil), polissorbato 80 (Mapric, São Paulo, Brasil). Para a composição dos meios de dissolução e fase móvel foram empregados: fosfato de potássio monobásico e hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, Brasil) e acetonitrila grau HPLC LiChrosolv[®] (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha).

2.2 Métodos

2.2.1 Produção e caracterização dos grânulos inertes

Os grânulos foram produzidos pelo método de granulação úmida, sendo que, após a pesagem, os materiais foram misturados e umedecidos em bate-deira planetária. Ao atingir o ponto de granulação, determinou-se a umidade do material em analisador de umidade por infravermelho IV 2000 (Gehaka, São Paulo, Brasil), sendo então, a massa obtida, extrusada utilizando-se o extrusor de rolos Caleva modelo 20

(Caleva Process Solutions, Dorset, Inglaterra) e seca em leito fluidizado Mycrolab Hüttlin (Hüttlin GmbH, Steinen, Alemanha). Os parâmetros empregados nas diferentes etapas da granulação são descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Parâmetros utilizados na produção dos grânulos inertes

Parâmetro	Mistura/ umedecimento	Extrusão	Secagem
Abertura da malha (mm)	1,0	1,0	-
Tempo de mistura (min)	5	-	-
Tempo de granulação (min)	20 a 35	-	-
Umidade (%)	28 a 37	-	4 a 5
Velocidade do equipamento (rpm)	-	19	-
Temperatura do ar de entrada (°C)	-	-	40 a 55
Temperatura do produto (°C)	-	-	28 a 40
Fluxo de ar (m ³ h ⁻¹)	-	-	5,0 a 8,5

De modo a obter grânulos resistentes e de tamanho desejável, diferentes agentes aglutinantes foram testados, sendo produzidas cinco formulações (G1, G2, G3, G4 e G5) conforme as composições apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição dos grânulos inertes

Componentes	G1	G2	G3	G4	G5
celulose microcristalina 101	120 g	120 g	120 g	120 g	120 g
lactose monoidratada	30 g	30 g	30 g	30 g	30 g
PVP K30	7,5 g	-	-	-	-
PVP K90	-	1,9 g	-	-	-
PEG 6000	-	-	11,3 g	-	18,2 g
goma arábica	-	-	-	4,0 g	-

2.2.1.1 Densidade verdadeira

As análises foram conduzidas em equipamento Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome Instruments®, Boynton Beach, Estados Unidos) utilizando-se porta amostra com volume nominal de 10,8 cm³. Para a realização dos experimentos foram utilizados cerca de 4,0 g de material, previamente pesados em balança analítica

Sartorius BL210S (Sartorius AG, Gottingen, DE). Após a purga do gás He e equilíbrio da pressão interna, cinco medições de volume foram obtidas, determinando-se ao final o valor médio de densidade.

2.2.1.2 Área superficial específica

A área superficial das amostras foi obtida em analisador de adsorção gasosa NOVA 2200e (Quantachrome Instruments®, Boynton Beach, Estados Unidos), tendo N₂ ultrapuro como adsorbato e método multiponto BET para construção das isotermas de sorção e dessorção.

2.2.1.3 Distribuição granulométrica

A distribuição granulométrica dos grânulos foi realizada em agitador de peneiras Haver & Bocker – modelo EML 200 Digital Plus (Haver & Bocker, Westfalen, Alemanha). As análises foram conduzidas em amplitude 1 mm durante 2 minutos, com intervalo de 10 segundos entre as agitações, sendo utilizados tamises com as seguintes aberturas: 1,00 mm; 0,90 mm; 0,80 mm; 0,71 mm e fundo.

2.2.1.4 Friabilidade

De modo a avaliar a resistência dos granulados, o ensaio de friabilidade foi realizado conforme adaptação do método descrito por Issa e colaboradores (2012). Assim, 10 gramas de cada formulação foram submetidas à distribuição granulométrica nas mesmas condições descritas no item 2.2.1.3, sendo ao final do ensaio as amostras recolhidas e transferidas para o friabilômetro Logan[®] FAB-2 (Logan Instruments Corp., Somerset, Estados Unidos) juntamente com 200 esferas de vidro (diâmetro de 4,3 mm). O equipamento foi ajustado para 25 rpm, tendo o teste duração de 16 minutos, de modo a perfazer 400 rotações. Na sequência, o material foi recolhido e submetido novamente à distribuição granulométrica, sendo a friabilidade avaliada pela comparação dos resultados antes e após a abrasão.

2.2.2 Seleção dos agentes solubilizantes

A solubilidade dos fármacos olmesartana e hidroclorotiazida foi avaliada em diferentes concentrações de agentes solubilizantes (soluções aquosas a 0,5%, 1% e 2%). Para a realização dos ensaios, utilizou-se o método do equilíbrio, onde um excesso de fármaco foi adicionado em 10 mL de cada solução. As amostras foram preparadas em triplicata, utilizando-se frascos de vidro com tampa rosqueada para acondicionamento, que foram submetidos a agitação de 150 rpm em incubadora orbital TE - 420 (Tecnal, Piracicaba, SP, Brasil) durante 72 horas em temperatura constante a 25°C.

Após este período, as amostras foram filtradas utilizando filtros de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Germany) de porosidade 0,2 µm e procedendo-se a leitura das absorbâncias em espectrofotômetro Beckman Coulter DU-640 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA), sendo construídas curvas analíticas para o cálculo das concentrações.

Para a OLM as leituras foram realizadas utilizando-se cubeta de quartzo de 1,0 cm no comprimento de onda de 257 nm, enquanto que no caso da HCT, cubeta de 0,2 cm e 270 nm. Esses comprimentos foram selecionados conforme os picos máximos de absorbância obtidos pela realização de varreduras das soluções dos fármacos em cada meio estudado.

2.2.3 Incorporação dos fármacos nos grânulos inertes

A HCT e a OLM foram incorporadas mediante o revestimento dos grânulos inertes por dispersões do fármaco em soluções de agentes solubilizantes. Com base nos ensaios de solubilidade realizados em etapa anterior, dois componentes foram selecionados e envolvidos em um delineamento experimental do tipo Projeto de Mistura, realizado no programa Design Expert 8.0 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, Estados Unidos). Dessa forma, os ensaios de seguiram conforme as matrizes de ensaios apresentadas nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 - Matriz de ensaios envolvendo a combinação de agentes solubilizantes para o preparo das dispersões de HCT– Delineamento realizado no Programa Design Expert, versão 8 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, Estados Unidos)

Ensaio	Soluplus® (%)	PVP K30 (%)
GH1	100	0
GH2	25	75
GH3	50	50
GH4	0	100
GH5	75	25
GH6	75	25
GH7	50	50

Tabela 4 – Matriz de ensaios envolvendo a combinação de agentes solubilizantes para o preparo das dispersões de OLM– Delineamento realizado no Programa Design Expert, versão 8 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, Estados Unidos). LSS: lauril sulfato de sódio

Ensaio	LSS (%)	PVP K30
GO1	50	50
GO2	25	75
GO3	38	62
GO4	75	25
GO5	75	25

Para o preparo das dispersões 15 g dos fármacos foram adicionados a 250 mL da solução de agentes solubilizantes (concentração a 2%) e misturados por dois minutos, com auxílio de homogeneizador de alta performance Ultra Turrax (IKA® Works, Inc., Wilmington, USA).

As dispersões resultantes foram mantidas sob agitação em equipamento Ika® Lab Disk (IKA® Works, Inc., Wilmington, USA) durante todo o processo de aplicação, sendo realizado em leito fluidizado Mycrolab Hüttlin (Hüttlin GmbH, Steinen, Alemanha). Os parâmetros empregados nesta etapa seguem listados na Tabela 5.

Tabela 5 - Parâmetros empregados no revestimento dos grânulos inertes

Parâmetro	Pré-aquecimento	Aplicação	Secagem
Temperatura do ar de entrada (°C)	50	50 a 70	60
Temperatura do produto (°C)	40 a 45	35 a 55	50 a 55
Fluxo do ar (m ³ .h ⁻¹)	2,5 a 5	6 a 18	12 a 18
Tempo (min)	15	-	15
Abertura da pistola (mm)	-	0,8	-
Velocidade da bomba (rpm)	-	10 a 35	-
Pressão de atomização (bar)	-	0,1 a 0,15	-
Pressão do microclima (bar)	-	0,1 a 0,05	-

2.2.3.1 Teor

As quantidades de OLM e HCT incorporadas nos grânulos foram determinadas da mesma maneira, em triplicata, pela pesagem de aproximadamente 120 mg de grânulos, que foram triturados em gral de porcelana, sendo em seguida pesados em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) 100 mg do pó. Este material foi transferido para um balão volumétrico de 100 mL, no qual foram adicionados 50 mL de acetronitrila (ACN), e deixado por uma hora em banho ultrassônico Unique Cleaner USC2800A (Unique Group, Indaiatuba, Brasil).

Posteriormente, o volume do balão foi completado com tampão fosfato pH 4,5 e homogeneizado procedendo com a filtração de seu conteúdo em membrana de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,45 µm descartando previamente 10 mL das respectivas soluções para saturação da membrana.

A solução foi quantificada em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência HITACHI ELITE LaChrome L-2000 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão) com sistema de detecção de arranjo de diodos (DAD) e programa EZChrom Elite para processamento dos dados. Na fase estacionária foi utilizada coluna LiChroCart C₁₈ (250 mm x 4,6 mm x 5 µm – Merck KGaA, Darmstad, Alemanha) e como fase móvel foi utilizada uma mistura de 50% de acetoneitrila e 50% de tampão fosfato 0,05M pH 4,5, com fluxo de 0,8 mL min⁻¹.

A detecção foi realizada em 275 nm, com volume de injeção de 20 µL na temperatura de 25 °C. Como padrão de quantificação, curvas analíticas dos fármacos foram preparadas nestas mesmas condições.

2.2.4 Avaliação do perfil de dissolução

2.2.4.1 Grânulos

Nesta etapa a dissolução dos grânulos foi avaliada individualmente para cada formulação, sendo utilizadas quantidades equivalentes a 25 mg de HCT e 40 mg de OLM, que foram inseridos em cestos (aparato 1 – Farmacopeia Americana). Os ensaios foram conduzidos em equipamento 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, Estados Unidos) fazendo-se o uso de 900 mL de tampão fosfato pH 6.8 a 37 °C e agitação de 100 rpm. Alíquotas de 10 mL foram coletadas nos tempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min e filtradas em membrana de polietileno sinterizado de porosidade 45 µm (Quality Lab Accessories L.L.C., Bridgewater, NJ, Estados Unidos).

A quantificação da porcentagem dissolvida de HCT e OLM a partir dos grânulos foi realizada por método espectrofotométrico em equipamento Beckman Coulter – DU 640 (Beckman Coulter Inc., Fullerton, Estados Unidos), utilizando cubeta de quartzo de 0,5 cm de caminho óptico no comprimento de onda de 272 nm, conforme varredura prévia. O procedimento foi realizado em triplicata, sendo utilizada para os cálculos uma curva analítica construída nas mesmas condições. Para a quantificação da OLM, foi efetuado o mesmo procedimento, utilizando-se Tampão Fosfato pH 6,8 no lugar do HCl 0,1M, comprimento de onda de 257 nm e cubeta de 1,0 cm.

Para comparação, os perfis de dissolução dos medicamentos referência também foram determinados, entretanto, a quantificação foi realizada por cromatografia líquida, sendo empregadas as mesmas condições descritas no item 2.2.3.1, com exceção da fase móvel (composição e fluxo) e do comprimento de onda empregados na quantificação da HCT do Selopress Zok®. Neste caso foram utilizados respectivamente, mistura de 80% de tampão fosfato 0,05M pH 3,0 e 20% de acetonitrila, com fluxo de 1,2 mL min⁻¹ e detecção em comprimento de onda de 222 nm.

2.2.4.2 Cápsulas

Após a avaliação dos resultados de dissolução dos grânulos, as formulações com perfil de dissolução mais adequado, foram utilizadas para a composição das associações. Doze cápsulas (tamanho 0) de cada, a primeira constituída dos grânulos de HCT e de minicomprimidos de succinato de metoprolol (obtidos no capítulo 3) e a segunda, dos grânulos de HCT e OLM foram preparadas e submetidas aos ensaios de dissolução das associações.

As condições utilizadas são uma adaptação das sugestões do FDA (2013 e 2015) para a avaliação destes medicamentos: 900 mL de tampão fosfato de potássio 0,05 M pH 6,8, a 37°C, sinker e pá com agitação de 100 rpm (HCT / metoprolol) ou 50 rpm (HCT / OLM). Assim como no item 2.2.4.1, a dissolução do Selopress Zok[®] e do Benicar[®] HCT também foi avaliada, sendo a quantificação de todas as formulações realizada tal qual mencionado nesse tópico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obter grânulos que sejam resistentes às etapas subsequentes de sua produção, é uma condição importante para garantir a qualidade e o desempenho destes sistemas multiparticulados. Além disso, o conhecimento da influência de variáveis de formulação e processo em algumas propriedades físicas, como por exemplo a densidade verdadeira, área superficial específica e distribuição granulométrica, entre outras, podem auxiliar na produção de lotes homogêneos (KULKARNI et al., 2010; LOWELL et al., 2004; MANGWANDI et al., 2012).

De modo a obter a composição mais adequada, com grânulos resistentes e de tamanho desejável, diferentes agentes aglutinantes foram testados e os grânulos obtidos, caracterizados.

Na avaliação da área superficial específica dos grânulos (Tabela 6), observa-se que as formulações G3 e G5 apresentaram maiores valores em relação às outras, sendo 3,69 m² g⁻¹ e 3,42 m² g⁻¹, respectivamente.

Esta diferença pode estar relacionada ao agente aglutinante empregado, uma vez que as formulações nas quais o PEG 6000 foi utilizado, o tamanho dos grânulos obtidos é inferior em relação às demais, como pode ser observado na Figura 3. Em

relação à densidade verdadeira, as formulações mostraram-se semelhantes, com exceção da G4, que apresentou discreto aumento neste parâmetro.

Tabela 6 - Valores de densidade (g mL^{-1}) e área superficial (AS) específica ($\text{m}^2 \text{g}^{-1}$) dos grânulos produzidos. Os valores de densidade são expressos pela média e desvio padrão de cinco determinações

	G1	G2	G3	G4	G5
Densidade	$1,58 \pm 0,01$	$1,55 \pm 0,01$	$1,56 \pm 0,01$	$1,63 \pm 0,01$	$1,55 \pm 0,01$
AS	1,66	1,54	3,69	1,50	3,42

Figura 3 – Distribuição granulométrica das formulações G1, G2, G3, G4 e G5

Para avaliar a resistência mecânica dos grânulos, o teste de friabilidade foi realizado, sendo os resultados apresentados na Figura 4.

De todas as formulações, a G4, que possui goma arábica como agente aglutinante, mostrou-se mais resistente. Isto corrobora com a densidade mais elevada para esta formulação, uma vez que a viscosidade da goma, pode ter causado a formação de ligações mais fortes entre as partículas primárias do pó, reduzindo espaços internos e aumentando a resistência destes grânulos (RAHMANIAN et al., 2011).

Figura 4 – Análise granulométrica das formulações G1, G2, G3, G4 e G5 para avaliação da friabilidade dos grânulos. As barras em azul representam os dados antes do ensaio e em vermelho e após o teste de friabilidade

Assim, a formulação G4, foi selecionada para a incorporação dos fármacos.

De modo a melhorar a dissolução da HCT e da OLM, além do PVP K30, optou-se por utilizar um componente solubilizante na dispersão a ser aplicada nos grânulos, para isso, a capacidade de diferentes substâncias (tensoativos e copolímero) foi avaliada.

Conforme os dados apresentados na Tabela 7 é possível observar que o aumento da concentração do agente na solução provoca maior solubilização da HCT, independentemente do material utilizado. Porém, sem dúvida, o efeito mais pronunciado é dado pela utilização do Soluplus®, principalmente na concentração de 2 %, sendo capaz de aumentar a solubilidade da HCT em até cinco vezes em relação aos resultados obtidos com o Lutrol® e LSS nas concentrações de 0,5 %.

Tabela 7 - Solubilidade (mg mL^{-1}) da HCT em diferentes concentrações de agentes solubilizantes. Os ensaios foram conduzidos sob temperatura de 25 °C, sendo os resultados expressos pelos valores médios e desvio padrão de três determinações

Solubilizante	0,5%	1,0%	2,0%
Lutrol F68®	0,56 ± 0.01	0,63 ± 0.01	0,79 ± 0.02
LSS	0,55 ± 0.04	0,74 ± 0.01	0,83 ± 0.01
Cremophor®	0,67 ± 0.02	0,87 ± 0.03	1,18 ± 0.01
Polissorbato 80	0,75 ± 0.02	0,93 ± 0.02	1,31 ± 0.01
Soluplus®	1,22 ± 0.01	1,95 ± 0.01	3,22 ± 0.00

A elevada solubilidade da HCT no Soluplus® pode ser explicada por suas características físico-químicas. Em trabalho semelhante, realizado por Kadam e colaboradores (2011), ao avaliar outro copolímero com diferentes pesos moleculares, maior poder solubilizante para HCT foi obtido em pH ácido, em torno de 3,7. Tal achado pode ser explicado pela capacidade da HCT apresentar-se na forma não-dissociada neste pH, facilitando a solubilização do fármaco no interior hidrofóbico das micelas formadas pelo copolímero.

Como as soluções de agentes solubilizantes foram preparadas em água sem a utilização de tampão, houve variação no pH dos meios testados, sendo a maior diferença, observada para os meios contendo Soluplus®, no qual o pH estava em torno de 4,7, enquanto que nas demais soluções, os pHs mantiveram-se em torno de 6,7 a 7,0. Dessa forma, nas soluções desse agente, o fármaco encontrava-se na forma não-dissociada, facilitando a sua incorporação no interior das micelas e favorecendo a solubilidade do fármaco.

No caso da OLM, o melhor resultado foi obtido com o LSS (Tabela 8), sendo observados maiores valores de solubilidade para as concentrações mais elevadas deste agente.

Neste caso, a explicação também pode estar relacionada com o pH da solução, pois a OLM é uma base fraca, com pka de 4,3 e pode ter se dissociado na solução de LSS, que é um tensoativo aniônico (BAJERSKI et al., 2010; ROWE; SHESKEY; OWEN, 2006).

Tabela 8 - Solubilidade (mg mL^{-1}) da OLM em diferentes concentrações de agentes solubilizantes. Os ensaios foram conduzidos sob temperatura de 25 °C, sendo os resultados expressos pelos valores médios e desvio padrão de três determinações

Solubilizante	0.5%	1.0%	2.0%
Lutrol F68®	0,017 $\pm$ 0,001	0,017 $\pm$ 0,001	0,024 $\pm$ 0,001
LSS	0,186 $\pm$ 0,001	0,325 $\pm$ 0,004	0,596 $\pm$ 0,001
Cremophor®	0,019 $\pm$ 0,001	0,032 $\pm$ 0,001	0,035 $\pm$ 0,001
Polisorbate 80	0,003 $\pm$ 0,001	0,003 $\pm$ 0,001	0,003 $\pm$ 0,001
Soluplus®	0,017 $\pm$ 0,001	0,017 $\pm$ 0,002	0,037 $\pm$ 0,001

Na Tabela 9 são apresentados os teores de HCT e OLM, nos grânulos revestidos. Com estes resultados, a propriedade adesiva do PVP mostra-se bem evidente, principalmente para a HCT, sendo a formulação GH4 (100% de PVP), aquela que apresentou maior teor. Por outro lado, a GH1, em que só o Soluplus® foi usado, teve a menor incorporação. Para a OLM, os resultados foram mais homogêneos, embora as formulações com menor quantidade de PVP, a GO4 e a GO5 (75% LSS e 25% de PVP) também resultaram em valores médios mais baixos de teor.

Tabela 9 – Teor de HCT e OLM nos grânulos revestidos, os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Formulação	Teor HCT (%)	Formulação	Teor OLM (%)
GH1	8,2 $\pm$ 0,4	GO1	10,6 $\pm$ 0,2
GH2	16,5 $\pm$ 0,2	GO2	9,3 $\pm$ 1,7
GH3	12,5 $\pm$ 4,2	GO3	9,3 $\pm$ 0,5
GH4	18,4 $\pm$ 0,9	GO4	8,9 $\pm$ 1,4
GH5	10,8 $\pm$ 1,7	GO5	8,0 $\pm$ 1,0
GH6	11,7 $\pm$ 2,5	-	-
GH7	15,7 $\pm$ 1,0	-	-

Considerando que a finalidade deste trabalho é a produção de grânulos para a composição de associações, dois medicamentos foram adotados como referência para comparação, o Selopress Zok® - 95 mg de succinato de metoprolol e 12,5 mg de hidroclorotiazida (RSZ) e o Benicar HCT® - 40 mg de OLM e 25 mg de HCT (RBE). A Figura 5 mostra os perfis de dissolução resultantes para as formulações GH e GO,

sendo a liberação do HCT avaliada em comparação com os dois medicamentos e a OLM apenas com RBE.

De acordo com os resultados, verificou-se que algumas formulações obtiveram perfil de dissolução semelhante aos medicamentos referência. Para a HCT do RSZ (Figura 5a), os grânulos com mistura de 50% de Soluplus® e 50% de PVP K30, foram os mais próximos, enquanto que, para o RBE, a composição mais indicada seria das formulações em que maior quantidade de PVP K30 foi empregada, a GH2 (25% de Soluplus®/ 75% PVP K30) e GH4 (100% PVP K30).

Figura 5 - Perfis de dissolução dos grânulos de HCT e OLM e medicamentos referência RSZ e RBE, avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando cesto, na velocidade de 100 rpm. Em (a) e (b) HCT; em (c) OLM. Os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Em relação a OLM, a formulação GO4, com 75% de LSS, foi a mais promissora, tendo comportamento idêntico ao RBE. Entretanto, na formulação GO5, que é um ponto de repetição do delineamento, a mesma composição foi utilizada, e apresentou dissolução muito baixa a partir de 10 min de ensaio.

Ao fazer uma comparação de todos os resultados, observa-se que nenhum dos perfis atinge 80% e que há uma estagnação da dissolução, isto poderia ser um indicativo que a condição de não saturação do meio não foi respeitada. No estudo realizado por Bajerski e colaboradores (2010), resultados semelhantes foram obtidos e, após a realização de testes com diferentes soluções, os autores sugeriram a inclusão de 0,5% de LSS no meio de dissolução tampão fosfato pH 6,8 0,05 M, que é o meio indicado pelo FDA e utilizado por Sargili e colaboradores (2007) na avaliação de comprimidos de Benicar HCT® (20 mg de OLM / 12,5 mg de HCT).

Em trabalho paralelo no laboratório, em que a solubilidade da OLM havia sido determinada em pH 6,8 a 37 °C utilizando o método do equilíbrio, resultado de 0,896 mg mL⁻¹ foi obtido. Se este valor for considerado a dose de 40 mg pode ser solubilizada com facilidade pelo volume de meio de dissolução. Desta forma, a utilização do tampão sem tensoativo foi mantida e mais estudos serão realizados em um novo trabalho, de modo a elucidar o comportamento de dissolução da OLM.

A partir destes resultados, as formulações RSZ e RBE foram testadas nas condições utilizadas para essas associações e com base nestes resultados, as formulações GH4 (100% Kollidon® 30) e GO4 (75% LSS / 25% Kollidon® 30) foram utilizados para comparação. Na Figura 6, é possível observar que a dissolução da HCT no medicamento referência, quando submetida à agitação em pá, apresentou uma liberação muito rápida, com mais de 85% de fármaco dissolvido, que foi acompanhada pela GH4.

Figura 6 - Perfis de dissolução dos grânulos GH4 e RSZ, avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá e sinker (no caso das cápsulas), na velocidade de 100 rpm. Os resultados são expressos pela média e desvio padrão de doze determinações

Por outro lado, quando esta foi submetida às condições do ensaio de dissolução do RBE, sob agitação de 50 rpm (Figura 7a), a dissolução foi mais baixa nos primeiros minutos de ensaio, mas tal fato relaciona-se ao atraso na abertura da cápsula na qual os grânulos foram acondicionados.

Para a GO4, nestas mesmas condições (Figura 7b), a dissolução continuou baixa, havendo uma alta variabilidade, tanto desta formulação, quanto do RBE que pode estar relacionada às condições do método de dissolução utilizado.

Figura 7 - Perfis de dissolução dos grânulos GH4 (a), GO4 (b) e RBE, avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá e sinker (no caso das cápsulas), na velocidade de 50 rpm. Os resultados são expressos pela média e desvio padrão de doze determinações

De acordo com os resultados, verificou-se o potencial das formulações produzidas, e que no caso da HCT, a utilização do PVP é fundamental para a liberação rápida do ativo. Para a OLM, um estudo mais aprofundado das condições de dissolução poderá indicar se há diferenças entre a GH4 e RBE. (25% Soluplus® e 75% Kollidon® 30) e GH4 (100% Kollidon® 30).

4 CONCLUSÃO

A estratégia de incorporação dos fármacos HCT e OLM em grânulos inertes produzidos pelo processo de extrusão, contendo goma arábica como agente aglutinante, mostrou-se bastante viável na produção de formulações multiparticuladas. Para a HCT, a utilização do PVP K30, foi fundamental para a incorporação do fármaco nos grânulos, assim como na obtenção de um perfil de dissolução satisfatório. No caso da OLM, a quantidade de LSS parece influenciar os resultados de dissolução, entretanto, estudos adicionais devem ser realizados de modo a permitir a avaliação adequada tanto das formulações produzidas, quanto do medicamento referência.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAJERSKI, L.; ROSSI, R. C.; DIAS, C. L.; BERGOLD, A. M.; FRÖEHLICH, P.E. Development and validation of a discriminating in vitro dissolution method for a poorly soluble drug, olmesartan medoxomil: Comparison between commercial tablets. **AAPS PharmSciTech**, 2010. DOI:10.1208/s12249-010-9421-0.

CHAN, E.L.; REYNOLDS, G.K.; GURURAJAN, B.; HOUNSLOW, M.J.; SALMAN, A.D. Blade-granule bed stress in a cylindrical high shear granulator: I-Online measurement and characterization. **Chemical Engineering Science**, v. 86, p. 38-49, 2013

CHRY SANT, S. G.; WEBER, M. A.; WANG, A. C.; HINMAN, D. J. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and dydrochlorothiazide. **American Journal of Hipertension**, v.17, p. 252-259, 2004.

DI DANIELE, N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, p. 1-7, 2015.

FDA – U.S. Food and Drug Administration. Dissolution methods database disclaimer, 2013. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/disclaimer.cfm>

FDA – U.S. Food and Drug Administration. Dissolution methods database disclaimer, 2015. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/disclaimer.cfm>

ISSA, M. G.; PESSOLE, L.; TAKAHASHI, A. I.; ANDRÉO FILHO, N.; FERRAZ, H. G. Physicochemical and dissolution profile characterization of pellets containing different binders obtained by the extrusion-spheronization process. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 379-388, 2012.

KADAM, Y.; YERRAMILI, U.; BAHADUR, A.; BAHADUR, B. Micelles from PEO-PPO-PEO block copolymers as nanocontainers for solubilization of a poorly water soluble drug hydrochlorothiazide. **Colloids and Surfaces**, v. 83, p. 49-57, 2011.

KOLTZENBURG, S. Formulation of problem drugs – and they are all problem drugs In: REINTJES, T. **Solubility enhancement with BASF Pharma Polymers. Solubilizer compendium**, Lampertheim, Germany, 2011, cap. 1, p. 9-26.

KULKARNI, P. A.; KULKARNI, A. D.; GANDHI, J. A.; SHIROLKAR, S. V.; KASTURE, P. V. Pelletization techniques as a pharmaceutical tool in the multiparticulate drug delivery system: a review. **International Journal of Drug Formulation & Research**, v. 1, n.1, p. 89-118, 2010.

LOWELL, S.; SHIELDS, J. E.; THOMAS, M. A.; THOMMES, M. **Characterization of Porous Solids and Powders: Surface area, pore size and density**. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 2004. 347p. (Particle Technology Series).

MANGWANDI, C.; ADAMS, M. J.; HOUNSLOW, M. J.; SALMAN, A. D. An investigation of the influence of process and formulation variables on mechanical properties of high shear granules using design of experiments. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 427, p. 328-336, 2012.

PAPADOPOULOU, V.; VALSAMI, G.; DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 361, p. 70-77, 2008.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n.4, p. 491-502, 2007.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water soluble drugs for oral administration. Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, p. 278-287, 2006.

RAHMANIAN, N.; NAJI, A.; GHADIRI, M. Effects of process parameters on granules properties produced in a high shear granulator. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 89, p. 512-518, 2011.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. London: Pharmaceutical Press; Philadelphia: American Pharmacist Association, 5 ed., 2006, 918p.

SARGILI, O.; ÖNAL, A.; TOKER, S. E.; SENSOY, D. Simultaneous HPLC analysis of olmesartan and hydrochlorothiazide in combined tablets and in vitro dissolution studies. **Chromatographia**, v. 66, p. 213-218, 2007.

STUMPE, K. O. Olmesartan compared with other angiotensin II receptor antagonists: head-to-head trials. **Clinical Therapeutics**, v. 26, suppl. A, 2004.

TRIOLA, M. F. Introdução à estatística. Rio de Janeiro: LTC, 2004. cap.10, p. 410-467.

TURNER, S.; RAVISHANKAR, J.; FASSIHI, R. Method for improving the bioavailability of orally delivered therapeutics. US20060068010A1, 30 mar 2006.

ZERBINI, A. P. N. A.; FERRAZ, H. G. Sistemas multiparticulados: minicomprimidos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 149-158, 2011.

Capítulo 5

Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de succinato de metoprolol produzidos pelo processo de extrusão a quente

RESUMO

O objetivo deste capítulo foi produzir e caracterizar a dissolução de grânulos de succinato de metoprolol (SCM) e Kollidon SR[®] obtidos pelo processo de extrusão a quente (*Hot melt extrusion* – HME). Para a realização dos experimentos, inicialmente foram feitos testes de extrusão para determinação das temperaturas de trabalho e concentração dos fármacos nas formulações. A temperatura de trabalho definida foi de 100 °C a 130 °C e a quantidade de fármaco de 10% a 30%. Foram obtidas condições de processo que permitiram o controle da liberação do SCM, a partir de grânulos preparados por HME, utilizando o Kollidon SR[®] como polímero carreador. Dentre as variáveis estudadas, principalmente o tamanho do grânulo, foi fundamental na modulação da liberação do fármaco.

1 INTRODUÇÃO

Tendo origem na indústria de plásticos, o processo de extrusão a quente, do inglês *Hot Melt Extrusion* (HME) consiste na passagem de uma mistura de pós contendo um ou mais fármacos e um carreador, por um extrusor dotado de um ou dois parafusos sem fim num cilindro aquecido. Dessa forma, o material é fundido e homogeneizado dentro do equipamento, resultando em um produto uniforme (ALMEIDA et al., 2012; KOLTER et al., 2010; VERVAET et al., 2008).

É uma técnica vantajosa para as indústrias farmacêuticas, uma vez que evita o uso de solventes e o processo ocorre de maneira rápida, com um número limitado de etapas, pois diferentes operações como, mistura, fusão e homogeneização do material são realizadas num mesmo equipamento, gerando assim, a oportunidade de automação do processo (ALMEIDA et al., 2012; KOLTER et al., 2010; VERVAET et al., 2008).

Além disso, diversos tipos de liberação e formas multiparticuladas podem ser obtidos, de acordo com a natureza dos polímeros empregados e etapa de pós-extrusão, respectivamente. No caso de liberação modificada, vários materiais podem ser utilizados, como etilcelulose, acetato de polivinila, metacrilatos, hidroxipropilmetilcelulose, óleos e ceras (ALMEIDA et al., 2012; VERVAET et al., 2008).

A HME tem sido uma técnica bastante estudada na formulação de fármacos de alta solubilidade e os estudos mostram que polímeros hidrofóbicos, que geralmente são utilizados como sistemas matriciais, tem maior potencial para o controle da liberação quando empregados nesse processo (ALMEIDA et al., 2012; ÖZGÜNEY; SHUWISITKUL; BODMEIER, 2009; QUINTEN et al., 2009).

O Kollidon SR® (BASF, Ludwigshafen, RP, Alemanha) é um polímero insolúvel em água, que consiste na mistura de acetato de polivinila e polivinilpirrolidona na proporção 8:2. Embora o seu uso mais comum seja para obtenção de sistemas matriciais por compressão direta, tem boas propriedades de extrusão, e o seu potencial no controle da liberação de fármacos como teofilina e ibuprofeno, quando submetidos a extrusão a quente já foi demonstrado (KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012; ÖZGÜNEY; SHUWISITKUL; BODMEIER, 2009).

Entre os fármacos utilizados na terapêutica da hipertensão arterial, o succinato de metoprolol (SCM) possui elevada solubilidade, sendo muito comum o seu emprego na forma de liberação controlada, dado o intenso metabolismo de primeira passagem ao qual é susceptível (KLEIN; DRESSMAN, 2006; PADOPOULOU et al., 2008; YU et al., 2004).

Nesse sentido, o objetivo deste capítulo foi produzir e caracterizar a dissolução de grânulos de SCM e Kollidon SR® obtidos pelo processo de extrusão a quente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

Succinato de metoprolol, gentilmente fornecido pela Libbs Farmacêutica Ltda. e Kollidon® SR (BASF, Ludwigshafen, RP, Alemanha). Fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, Brasil) e ácido ortofosfórico 85% (Labsynth, Diadema, Brasil) de grau analítico e acetonitrila, grau HPLC (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha).

2.2 Métodos

2.2.1 Preparo dos extrusados

Inicialmente foram testadas diferentes porcentagens de fármaco na composição da formulação (10% e 30%) e duas temperaturas de processo (100 °C e 130 °C). Após a pesagem do material (SCM + Kollidon® SR / total de 5g), foi realizada a mistura por dois minutos em gral de vidro, sendo na sequência inserido no compartimento de alimentação do sistema de extrusão HaaKe Minilab Rheomex CTW5 (Thermo Scientific Inc., Waltham, MA, EUA). Durante o processo, o material foi mantido sob circulação por cinco minutos, para homogeneização da mistura fármaco e polímero, sendo o extrusado recolhido ao final.

2.2.1.1 Delineamento experimental (DOE)

Pela utilização de um delineamento fatorial completo de três fatores em dois níveis com duas repetições no ponto central ($2^3 + 2$), foram considerados como fatores, a temperatura do processo, porcentagem de fármaco na formulação e tamanho do grânulo, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Matriz de ensaios para a produção dos extrusados de SCM – Planejamento realizado no Programa Statistica, versão 11, 2012 (Stat Soft Inc., Tulsa, Estados Unidos)

Ensaio	Porcentagem de fármaco	Temperatura do processo (°C)	Tamanho do grânulo (mm)
E1	10	100	< 2
E2	30	100	< 2
E3	10	130	< 2
E4	30	130	< 2
E5	10	100	5 a 7
E6	30	100	5 a 7
E7	10	130	5 a 7
E8	30	130	5 a 7
E9	20	115	2 a 4
E10	20	115	2 a 4

2.2.2 Caracterização dos extrusados

2.2.2.1 Calorimetria exploratória diferencial

Foram obtidas curvas de DSC para os materiais isolados, misturas físicas e extrusados. Para a execução das análises, massas em torno de dois miligramas foram acondicionadas em cadinhos de alumínio de fechamento não-hermético e submetidas ao aquecimento de 0 °C a 160 °C, na razão de 10 °C min⁻¹ em equipamento de DSC Q-2000 MDSC (TA Instruments, Newcastle, Estados Unidos) sob atmosfera inerte de nitrogênio com vazão de 50 mL min⁻¹. O equipamento foi previamente calibrado com padrões de índio, octadecano e estanho.

2.2.2.2 Microscopia óptica

Para a microscopia óptica dos extrusados, foi utilizado estereomicroscópio Motic SMZ-168® (Motic, Xiamen, China) e as imagens obtidas por meio de câmera digital Moticam10, CMOS (Motic, Xiamen, China), com aumento de 15 vezes, utilizando o software Motic Images Plus 2.0 (MIP-2.0).

2.2.2.3 Teor

Para a determinação do teor de SCM, cerca de 35 mg de extrusados foram triturados em moinho analítico (A11 BASIC - fabricante IKA), sendo deste pó, pesados 25 mg em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão), que foram transferidos para um balão volumétrico de 25 mL, ao qual foi adicionado 12,5 mL de acetonitrila (ACN) e deixado por 1 hora em banho ultrassônico Unique Cleaner USC2800A (Unique Group, Indaiatuba, Brasil).

Após este tempo, o volume do balão foi completado com tampão fosfato pH 4,5 e deixado por 15 horas em repouso, procedendo-se com a homogeneização seguida de filtração de seu conteúdo em membrana de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,45 µm descartando previamente 10 mL das respectivas soluções para saturação da membrana.

A solução foi quantificada em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência HITACHI ELITE LaChrome Diode array L-2455 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão), com detector de arranjo de diodos e programa EZChrom Elite para processamento dos dados. Como fase estacionária foi utilizada coluna LiChroCart C₁₈ (250 mm x 4,6 mm x 5 µm – Merck KGaA, Darmstad, Alemanha) e fase móvel constituída de (20% de acetonitrila e 80% de tampão fosfato 0,05M pH 3,0) com fluxo da fase móvel de 1,2 mL/min (KANNAN et al., 2012). O volume de injeção foi de 20 µL e a detecção realizada em 222 nm na temperatura de 25 °C. Como padrão de quantificação foi construída uma curva analítica do fármaco nas mesmas condições empregadas para as amostras.

2.2.2.4 Dissolução

Quantidades equivalentes a 25 mg de SCM, foram acondicionadas em cápsulas de gelatina dura incolor (tamanho nº 0) e inseridas em *sinkers*, sendo os ensaios realizados em aparato 2 (pá). Como meio de dissolução foram utilizados 500 mL tampão fosfato de potássio 0,05M pH 6,8, a 37 °C, agitação de 50 rpm (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015), sendo a amostragem realizada nos seguintes tempos: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 h. Foram avaliadas três unidades de cada formulação em equipamento 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos), acoplado ao amostrador automático VK 8000 – Dissolution Sampling Station (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos). Para a quantificação de SCM dissolvido, as amostras foram filtradas, sendo utilizado o método cromatográfico descrito no item 2.2.2.3.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estabilidade do fármaco, assim como da dispersão molecular, são dois parâmetros considerados críticos no processo de HME. O primeiro está relacionado à temperatura do processo, que deve ser monitorado para que não ocorra a degradação do fármaco, enquanto que o outro, relaciona-se com quantidade de ativo carregada pelo polímero, que se for muito elevada pode comprometer a estabilidade da formulação, mais precisamente, a sua dissolução (ALMEIDA et al, 2012; KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012; YANG et al., 2015).

Inicialmente foram realizados testes para a definição da temperatura de trabalho (100 °C e 130 °C) e da quantidade de fármaco a ser veiculada (10% e 30%). A utilização destas temperaturas foi baseada na transição vítrea (tg) do polímero (152°C), na fusão do fármaco (135,2 °C), assim como nas temperaturas de degradação dos dois materiais. Conforme a curva do DSC (Figura 1), verifica-se que até 175 °C o SCM se mantém estável e, de acordo com a literatura, a degradação do Kollidon SR® acontece em 210 °C (ALMEIDA et al., 2012).

Embora a tg do Kollidon SR®, seja elevada em comparação com as temperaturas utilizadas, foi possível extrusar as misturas sem problemas. Em trabalho realizado por Özgünei; Shuwisitkul e Bodmeier (2009), na extrusão do Kollidon SR® com ibuprofeno, efeito plastificante do fármaco foi observado, possibilitando a redução da temperatura

de trabalho. Assim, o SCM pode ter diminuído a T_g do polímero, facilitando a sua extrusão.

Figura 1 – Curvas de DSC do Kollidon SR®, SCM (MET), misturas físicas e extrusados, obtidas na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$ sob atmosfera de N_2 e acondicionamento em cadinho de alumínio não hermético

As curvas de DSC do SCM, suas misturas físicas e extrusados mostram que nos testes onde foi utilizada a carga de 10%, houve a supressão do evento endotérmico de fusão do fármaco, indicando que o mesmo pode apresentar-se solubilizado no polímero ou no estado amorfo. No caso das formulações com 30% de carga, o pico do SCM se manteve, porém, de modo menos pronunciado, levando à suposição de que parte do material, ainda no estado cristalino se encontra disperso no polímero (ALMEIDA et al, 2012; KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012; YANG et al., 2015).

A aparência do extrusado pode variar conforme o polímero utilizado (KOLTER; KARL; GRZYCE, 2012) no caso do Kollidon® SR, o material resultante fica opaco, dificultando a visualização de possíveis cristais do fármaco dispersos na matriz polimérica (Figura 2).

Figura 2 - Imagens de MO dos extrusados de metoprolol, Fig. (2a) SCM 10% e temperatura de 130 °C, Fig. (2b) SCM 30% e temperatura de 130 °C, Fig. (2c), SCM 10% e temperatura 100 °C, Fig. (2d) SCM 30% e temperatura 100 °C

De acordo com estes resultados, optou-se por utilizar as mesmas condições no DOE, de modo a avaliar a influência da carga de fármaco, temperatura e tamanho do grânulo na dissolução do SCM.

Na Tabela 2 são apresentados os resultados do teor das formulações produzidas a partir do DOE, em todos os casos a quantidade de SCM, na formulação do extrusado, foi muito próxima ao teórico, indicando assim, que não houve degradação ao longo do processo.

Tabela 2 – Teor dos extrusados de metoprolol, os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Formulação MET	Teor MET (%)	Formulação MET	Teor MET (%)
E1	10,1 ± 0,0	E6	29,5 ± 0,3
E2	29,6 ± 0,7	E7	10,3 ± 0,1
E3	9,9 ± 0,1	E8	29,2 ± 0,5
E4	29,3 ± 0,2	E9	19,6 ± 0,3
E5	9,9 ± 0,1	E10	20,4 ± 0,2

Na Figura 3 são apresentados os perfis de dissolução dos extrusados produzidos, sendo possível observar a influência das três variáveis na liberação do SCM.

Figura 3 - Perfis de dissolução dos extrusados de SCM e Kollidon SR®, utilizando pá + *sinker*, na velocidade de 50 rpm, tempo de ensaio de 20 h em tampão fosfato pH 6,8 a 37 °C

De acordo com os perfis de E1, E2, E3 e E4, o menor tamanho de grânulo (< 2 mm) acarreta em liberação mais rápida do SCM, principalmente nos casos em que a carga de fármaco utilizada é de 30%, corroborando com os resultados das análises iniciais de DSC, mostrando a presença de fármaco cristalino no extrusado.

E9 e E10, são os pontos centrais, com tamanho intermediário (2 a 4 mm), também liberaram o fármaco de modo rápido, entretanto, mais lento que as formulações E1 a E4, além disso, os perfis entre elas foram muito parecidos, mostrando a reprodutibilidade do processo.

No caso dos extrusados E5 a E8, o maior tamanho do grânulo (5 a 7 mm) demonstrou potencial no controle da liberação do SCM, entretanto, neste caso, a temperatura do processo, apresentou influência considerável, uma vez que os grânulos obtidos a 130 °C (E7 e E8), não liberaram o fármaco. Neste caso, é possível que o SCM esteja disperso molecularmente no polímero hidrofóbico e, o maior

tamanho do grânulo impeça a sua molhabilidade (ALMEIDA et al, 2012; KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012).

As formulações E5 e E6 produzidas a 100 °C, foram aquelas que apresentaram melhor potencial no controle da liberação do fármaco, sendo nestes casos, a diferença, representada pela carga de SCM veiculado.

Pelo DSC das amostras iniciais com 10% de SCM a 100 °C, não se observa o pico do fármaco, um indicativo de que este esteja molecularmente disperso, ou amorfo. Como a liberação superior em comparação com as formulações E7 e E8, é possível que o fármaco esteja disperso na matriz, mas não como uma solução sólida (ALMEIDA et al., 2012).

4 CONCLUSÃO

Com os testes realizados foi possível obter as condições de processo que permitam o controle da liberação do SCM, a partir de grânulos preparados por HME, utilizando o Kollidon SR® como polímero carreador. Embora mais estudos sejam necessários para caracterizar as formulações produzidas, verificou-se que as variáveis estudadas, principalmente, o tamanho do grânulo, são fundamentais na modulação da liberação do fármaco.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.; CLAEYS, B.; REMON, J.P.; VERVAET, C. Hot-melt-extrusion developments in the pharmaceutical industry In: **Hot-melt Extrusion – Pharmaceutical Applications**, 2012, cap. 3, p. 43-64.

KANNAN, K.; MANIKANDAN, M.; PERIYASAMY, G.; MANAVALAN, R. Design, development and evaluation of metoprolol succinate and hydrochlorothiazide bilayer tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 3, p. 1827-1835, 2012.

KLEIN, S.; DRESSMAN, J. B. Comparison of drug release from metoprolol modified release dosage forms in single buffer versus a pH-gradient dissolution test. **Dissolution Technologies**, v.13, n.1, p. 6-12, 2006.

KOLTER, K.; KARL, M.; GRYCZE, A. **Hot-melt extrusion with BASF pharma polymers**. Extrusion compendium 2nd revised and enlarged edition, 2012, 200p.

KOLTER, K.; KARL M.; NALAWADE, N.; ROTTMAN, N. Hot-melt extrusion with BASF Pharma polymers, 1 ed. Ludwigshafen: BASF SE, 2010, 112p.

ÖZGÜNEY, I.; SHUWISITKUL, D.; BODMEIER, R. Development and characterization of extended release Kollidon® SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, p. 140-145, 2009.

PAPADOPOULOU, V.; VALSAMI, G.; DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 361, p. 70-77, 2008.

QUINTEN, T.; DE BEER, T.; VERVAET, C.; REMON, J.P. Evaluation of injection moulding as a pharmaceutical technology to produce matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 145-154, 2009.

UNITED States Pharmacopeia. 38. ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2015.

VERVAET, C.; VERHOEVEN, E.; QUINTEN, T.; REMON, J. P. Hot-melt extrusion and injection moulding as manufacturing tools for controlled release formulations. *Dosis*, v. 24, p. 119-123, 2008. Disponível em: http://www.pssrc.org/uploads/media/DOSIS_2_08_Vervet.pdf. Acesso em 15/05/2011.

YANG, Z.; NOLLENBERGER, K.; ALBERS, J.; CRAIG, D.; QI, S. Molecular indicators of surface and bulk instability of hot melt extruded amorphous solid dispersions. **Pharmaceutical Research**, v. 32, p. 1210-1228, 2015.

YU, L. X., CARLIN, A. S., AMIDON, G. L., HUSSAIN A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 270, p. 221-227, 2004.

Capítulo 6

**Obtenção e caracterização do perfil de dissolução de grânulos de
hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila produzidos pelo
processo de extrusão a quente**

RESUMO

Entre as tecnologias utilizadas para a melhoria da dissolução de fármacos, destaca-se a extrusão a quente – *Hot melt extrusion* (HME), no qual a partir da formação de uma solução sólida é possível obter formulações adequadas para fármacos de baixa solubilidade. O objetivo desse capítulo foi obter e caracterizar o perfil de dissolução de grânulos de liberação imediata de hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila, obtidos pelo processo de extrusão a quente utilizando o polímero Soluplus®. Testes iniciais de extrusão foram realizados, indicando a viabilidade do processo na obtenção destas formulações, entretanto, os resultados de dissolução não foram satisfatórios, havendo a necessidade da realização de testes adicionais para a elucidação da interação entre estes fármacos e o polímero.

1 INTRODUÇÃO

Obter uma formulação com biodisponibilidade adequada é princípio básico para o desenvolvimento de um medicamento, entretanto, quando se trata de um fármaco pertencente às classes II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) ou IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), essa tarefa pode se tornar um grande desafio (POUTON, 2006; SHARMA et al., 2009).

Entre as tecnologias utilizadas para a melhoria da dissolução de fármacos, destaca-se a extrusão a quente – *Hot melt extrusion* (HME), que possibilita a obtenção de uma solução sólida do fármaco em um polímero hidrossolúvel melhorando assim, a sua solubilidade (ANDREWS et al., 2009; BREITENBACH, 2002; QI et al., 2013; SAERENS et al., 2011).

Entretanto, formulações deste tipo requerem uma escolha criteriosa do carreador utilizado e da quantidade de fármaco veiculada, pois na solução sólida, o fármaco se encontra no estado amorfo e disperso molecularmente no polímero, sendo muito importante que, durante o processo de extrusão, as ligações formadas sejam suficientemente fortes para impedir que fármaco volte ao estado termodinamicamente mais estável e recristalize (ALMEIDA et al., 2012; KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012).

O Soluplus[®] é um copolímero de polivinilcaprolactama, acetato de polivinila e polietilenoglicol, que atua como um promotor de solubilidade, sendo desenvolvido especialmente para a produção de formulações de extrusão a quente (KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012).

Por outro lado, a hidroclorotiazida (HCT) e a olmesartana medoxomila (OLM) são fármacos de baixa solubilidade que podem ser administrados de modo isolado ou em associação para o tratamento da hipertensão arterial (CHRY SANT et al., 2004; GAO et al., 2010; PAPADOPOULOU et al., 2008; TURNER et al., 2006).

O objetivo do trabalho apresentado neste capítulo foi produzir e caracterizar a dissolução de grânulos de HCT e OLM com Soluplus[®] obtidos pelo processo de extrusão a quente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

Hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila, doados pela empresa Medley Indústria Farmacêutica Ltda. e Soluplus® (BASF, Ludwigshafen, RP, Germany). Fosfato de potássio monobásico, hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, Brasil) de grau analítico e acetonitrila, grau HPLC (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha).

2.2 Métodos

2.2.1 Preparo dos extrusados

Diferentes porcentagens de fármaco na composição da formulação foram testadas inicialmente, sendo empregadas respectivamente, 10%, 15% e 30% para a HCT e 10%, 30% e 50% para OLM. Após a pesagem do material (HCT ou OLM + Soluplus® / total de 5g), foi realizada a mistura por dois minutos em gral de vidro, sendo na sequência inserido no compartimento de alimentação do sistema de extrusão HaaKe Minilab Rheomex CTW5 (Thermo Scientific Inc., Waltham, MA, United States). Durante o processo, que ocorreu a 160 °C para a HCT e 150 °C para a OLM, o material foi mantido sob circulação durante cinco minutos, para a homogeneização da mistura fármaco e polímero, passado este período, o extrusado foi recolhido.

2.2.1.1 Delineamento experimental (DOE)

Para ambos os fármacos, foi utilizado um planejamento experimental do tipo fatorial completo, com dois fatores em dois níveis, sendo adicionadas duas repetições no ponto central ($2^2 + 1$). Foram considerados como fatores, a porcentagem de fármaco na formulação e tamanho do grânulo, conforme apresentado na Tabela 1.

Tanto para a HCT quanto para a OLM, foi utilizado um planejamento fatorial completo. No caso da HCT (Tabela 1), foram adotadas apenas as variáveis porcentagem de fármaco na formulação (10%, 12,5% e 15%) e tamanho do extrusado (pó, grânulos e extrusado). O procedimento adotado para a OLM (Tabela 5) foi o

mesmo, havendo apenas diferença nas porcentagens de fármaco avaliadas (10%, 20% e 30%).

Tabela 1 - Matriz de ensaios para a produção dos extrusados de HCT e OLM – Planejamento realizado no Programa Statistica, versão 11, 2012 (Stat Soft Inc., Tulsa, Estados Unidos)

Ensaio HCT	% de fármaco	Tamanho do extrusado (mm)	Ensaio OLM	% de fármaco	Tamanho do extrusado (mm)
1	10	< 2	1	10	< 2
2	15	< 2	2	30	< 2
3	10	5 a 7	3	10	5 a 7
4	15	5 a 7	4	30	5 a 7
5	12,5	2 a 4	5	20	2 a 4

2.2.1.2 Coextrusão

Uma mistura dos dois fármacos (0,375 g de HCT e 1,2 g de OLM) foi adicionada a 3,425 g de Soluplus[®], sendo preparados como no item 2.2.1, na temperatura de 160 °C.

2.2.2 Caracterização dos extrusados

2.2.2.1 Microscopia óptica (MO)

Câmera digital Moticam 10 (Motic, Xiamen, China) acoplada a estereomicroscópio Motic SMZ-168 (Motic, Xiamen, China) foi utilizada para captura das imagens. A ampliação empregada foi de 15 vezes, com auxílio do software Motic Images Plus 2.0 (MIP-2.0).

2.2.2.2 Teor

Quantidades de 25 mg de extrusados triturados foram pesadas em balança analítica Shimadzu® AUW 220D (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) e transferidas para um balão volumétrico de 25 mL, no qual foram adicionados acetronitrila (50% do volume do balão), sendo deixado por uma hora em banho ultrassônico Unique Cleaner USC2800A (Unique Group, Indaiatuba, Brasil).

Posteriormente, o volume do balão foi completado com tampão fosfato pH 4,5 e homogeneizado procedendo com a filtração de seu conteúdo em membrana de celulose regenerada Sartorius Minisart RC 25 (Sartorius AG, Goettingen, Alemanha) de tamanho de poro de 0,45 µm descartando previamente 10 mL das respectivas soluções para saturação da membrana.

A solução foi quantificada em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência HITACHI ELITE LaChrome L-2000 (VWR Hitachi, Tokyo, Japão) com sistema de detecção de arranjo de diodos (DAD) e programa EZChrom Elite para processamento dos dados. Na fase estacionária foi utilizada coluna LiChroCart C₁₈ (250 mm x 4,6 mm x 5 µm – Merck KGaA, Darmstad, Alemanha) e como fase móvel foi utilizada uma mistura de 50% de acetoneitrila e 50% de tampão fosfato 0,05M pH 4,5, com fluxo de 0,8 mL/min⁻¹. A detecção foi realizada em 275 nm, com volume de injeção de 20 µL na temperatura de 25 °C e como padrão de quantificação, curvas analíticas dos fármacos foram preparadas nestas mesmas condições.

Para os coextrusados, o mesmo procedimento foi utilizado, com exceção da quantidade, sendo, neste caso, pesados 60 mg do material que foram colocados em um balão de 50 mL.

2.2.2.3 Dissolução

Quantidades equivalentes a 12,5 mg de HCT e 20 mg de OLM foram acondicionadas em cápsulas de gelatina dura incolor (tamanho 0) e inseridas em *sinkers* para a realização dos ensaios em aparato 2 (pá).

As condições utilizadas na dissolução são uma adaptação do método sugerido pelo FDA (2013) para a associação hidroclorotiazida e olmesartana medoxomila. Sendo utilizados 900 mL tampão fosfato de potássio pH 6,8, agitação de 50 rpm, e amostragem realizada nos seguintes tempos: 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 minutos.

Foram avaliadas três unidades de cada formulação em equipamento 708-DS Dissolution Apparatus (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos), acoplado ao amostrador automático 8000 – Dissolution Sampling Station (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, Estados Unidos). O método para quantificação foi o mesmo descrito no item 2.2.2.2.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De modo a selecionar a melhor concentração de fármacos a ser utilizada nos ensaios de extrusão da HCT e da OLM, diferentes testes foram realizados, mantendo-se as temperaturas de processo constantes em 160 °C para HCT e 150 °C para OLM. Pelas imagens derivadas da microscopia óptica (Figura 1), grande parte dos extrusados obtidos ficou transparente, com exceção dos testes em que foram utilizados 30% de HCT (Figura 1c) e 50% de OLM (Figura 1f). Nestes casos, a opacidade formada está relacionada com a supersaturação destes fármacos no Soluplus® (ALMEIDA et al., 2012; KOLTER; KARL; GRYCZE, 2012). Uma vez que a finalidade destas formulações é melhorar o perfil de dissolução da HCT e da OLM que são de baixa solubilidade, tais formulações não foram utilizadas no DOE. Por outro lado, o teste de coextrusão mostrou-se viável, sendo avaliada a sua dissolução.

Figura 2 - Imagens de MO dos extrusados de HCT/ Soluplus® : (a) 10% de HCT, (b) 15% de HCT, (c) 30% de HCT; OLM/ Soluplus®: (d) 10% de OLM, (e) 30% de OLM, (f) 50% de OLM; (g) coextrusado (7,5% de HCT e 24% de OLM)

Na Tabela 2, são apresentados os resultados de teor para as formulações derivadas do DOE, sendo estes resultados utilizados para a produção das cápsulas nos ensaios de dissolução. Para os co-extrusados, o valor teórico foi considerado.

Tabela 2 – Teor dos extrusados de hidroclorotiazida e olmesartana, os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Formulação HCT	Teor HCT (%)	Formulação OLM	Teor OLM (%)
E 1	8,3 ± 0,0	E 1	10,0 ± 0,4
E 2	11,9 ± 0,9	E 2	27,9 ± 0,7
E 3	8,4 ± 0,2	E 3	9,6 ± 0,5
E 4	12,1 ± 0,0	E 4	27,5 ± 0,2
E 5	10,4 ± 0,3	E 5	18,9 ± 0,1

De acordo com os ensaios de dissolução apresentados na Figura 5, os resultados não foram satisfatórios, mostrando que o Soluplus não foi capaz de melhorar a dissolução da HCT e da OLM.

Figura 5 - Perfis de dissolução dos grânulos de (a) HCT; (b) OLM e (c) coextrusados, avaliados em 900 mL de tampão fosfato pH 6,8, utilizando pá + sinker, na velocidade de 50 rpm. Os resultados são expressos pela média e desvio padrão de três determinações

Entretanto tais resultados deverão ser comparados com ensaios de caracterização que serão realizados adicionalmente para tentar explicar a interação do Soluplus® com estes fármacos.

4. CONCLUSÃO

A partir dos testes realizados neste capítulo foi possível obter diferentes formulações de grânulos utilizando o polímero Soluplus®. Entretanto, as propriedades de solubilização deste copolímero, não foram demonstradas na melhoria da dissolução da HCT e da OLM, quando produzidas por HME.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.; CLAEYS, B.; REMON, J.P.; VERVAET, C. Hot-melt-extrusion developments in the pharmaceutical industry In: **Hot-melt Extrusion – Pharmaceutical Applications**, 2012, cap. 3, p. 43-64.

ANDREWS, G. P.; JONES, D. S.; DIAK, O. A.; MARGETSON, D. N.; MCALLISTER, M. S. Hot-melt extrusion: an emerging drug delivery technology. **Pharmaceutical Technology Europe**, v. 21, issue 1, 2009. Disponível em: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Manufacturing+%26+Processing/Hot-melt-extrusion-an-emerging-drug-delivery-techn/ArticleStandard/Article/detail/574856>. Acesso em 15/05/2011.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, p. 107-117, 2002.

CHRY SANT, S. G.; WEBER, M. A.; WANG, A. C.; HINMAN, D. J. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. **American Journal of Hipertension**, v.17, p. 252-259, 2004.

GAO, F.; ZHANG, M.; CUI, X.; WANG, Z.; SUN, Y.; GU, J. Simultaneous quantitation of hydrochlorothiazide and metoprolol in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 52, p. 149-154, 2010.

KOLTER, K.; KARL, M.; GRYCZE, A. **Hot-melt extrusion with BASF pharma polymers**. Extrusion compendium 2nd revised and enlarged edition, 2012, 200p.

PAPADOPOULOU, V.; VALSAMI, G.; DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 361, p. 70-77, 2008.

POUTON, C. W. Formulation of poorly water soluble drugs for oral administration. Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, p. 278-287, 2006.

QI, S.; ROSER, S.; EDLER, K.J.; PIGLIACELLI, C.; ROGERSON, M.; WEUTS, I.; DYCKE, F.V.; STOKBROEKX, S. Insights into the role of polymer-surfactant complexes in drug solubilisation/stabilisation during drug release from solid dispersions. **Pharmaceutical Research**, v. 30, p. 290-302, 2013.

SAERENS, L.; DIERICKX, L.; LENAIN, B.; VERVAET, C.; REMON, J. P.; DE BEER, T. Raman spectroscopy for the in-line polymer-drug quantification and solid state characterization during a pharmaceutical hot-melt extrusion process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, p. 158-163, 2011.

SHARMA, D.; SONI, M.; KUMAK, S.; GUPTA, G.D. Solubility enhancement – eminent role in poorly soluble drugs. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 2, n. 2, 2009.

TURNER, S.; RAVISHANKAR, J.; FASSIHI, R. Method for improving the bioavailability of orally delivered therapeutics. US20060068010A1, 30 mar 2006.