UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento, caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada

Miller Nunes de Freitas

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora:
Profa. Dra. Juliana Maldonado Marchetti

São Paulo
2009

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

Freitas, Miller Nunes de
F866d Desenvolvimento, Caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada / Miller Nunes de Freitas. --São Paulo, 2008.
153p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Marchetti, Juliana Maldonado

1. Tecnologia farmacêutica 2. Comprimido: Farmacotécnica I. T. II. Marchetti, Juliana Maldonado, Orientador.

615.4 CDD

Miller Nunes de Freitas

Desenvolvimento, caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Juliana Maldonado Marchetti
Orientador/Presidente

Prof. Dr. Humberto Gomez Ferraz

Profa Dra Cristiane Masetto de Gaitani

Prof. Dr. Luis Alexandre Pedro de Freitas

Profª. . Tit. Silvia Regina Cavani Jorge Santos

São Paulo, 23 de Janeiro de 2009

Janus

Universidade de São Paulo

RELATÓRIO DE DEFESA

Aluno: 9139 - 3147458 - 1 / Página 1 de 1

Relatório de defesa pública de Tese do(a) Senhor(a) Miller Nunes de Freitas no Programa: Fármaco e Medicamentos, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 23 dias do mês de janeiro de 2009, Bloco 13A Anfiteatro Profa. Ma realizou-se a Defesa da Tese do (a) Senhor(a) Miller Nunes de Freitas, apresentada para a obtenção do título de Doutor intitulada:

"Desenvolvimento, caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra ao candidato para exposição e a seguir aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Função	Sigla da Unidade	Resultado
Juliana Maldonado Marchetti	Presidente	FCFRP - USP	APROVADO
Luis Alexandre Pedro de Freitas	Titular	FCFRP - USP	APROVADO
Humberto Gomes Ferraz	Titular	FCF - USP	APROVADO
Cristiane Masetto de Gaitani	Titular	FCFRP - USP	APROVADO
Silvia Regina Cavani Jorge Santos	Suplente	FCF - USP	Aprovado

Resultado Final: APROVADO

Parecer da Comissão Julgadora *

Eu, Kelma Lydis Oliveira Alves Guitman _____, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 23 dias do mês de janeiro de 2009.

Luis Alexandre Pedro de Freitas

Humberto Gomes Ferraz

Cristiane Masetto de Gaitani

Silvia Regina Cavani Jorge Santos

Juliana Maldonado Marchetti
Presidente da comissão julgadora

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

O título foi homologado pela Comissão de Pós-Graduação em 29/01/09 e, portanto, o(a) aluno (a) faz jus ao título de Doutor em Fármaco e Medicamentos obtido no Programa Fármaco e Medicamentos - Área de concentração: Produção e Controle Farmacêuticos.

Presidente da Comissão de Pós-Graduação

Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas ...

Que já têm a forma do nosso corpo ...

E esquecer os nossos caminhos que nos levam sempre aos mesmos lugares ...

É o tempo da travessia ...

E se não ousarmos fazê-la ...

Teremos ficado ...

para sempre ...

À margem de nós mesmos..."

(Fernando Pessoa)

AGRADECIMENTOS

À Deus por minha saúde e pelas oportunidades colocadas em meu caminho

Aos meus pais, Nilson e Rosa Maria pelo carinho, pelo respeito, pelos exemplos de bondade, humildade, honestidade, dedicação e disciplina. Por todos estes anos de esforço, incentivo e empenho para proporcionar-me à continuidade nos estudos até a chegada a este doutorado, meus eternos agradecimentos.

À minha irmã Mayra pela compreensão e amizade dispensada durante todos estes anos.

Às minhas queridas tias Lucia, Dirce, Dica e Marlene pelo carinho, alegria e principalmente por acreditarem na minha capacidade. Aos meus queridos primos e toda minha família.

Ao meu tio Bimbo primeiramente pela influência na escolha do meu time de coração, por nossas longas conversas e troca de experiências e também pela contribuição dada para o meu desenvolvimento.

À minha orientadora e amiga Prof$^{a.}$ Dr$^{a.}$ Juliana Marchetti por sua disponibilidade irrestrita, sua forma exigente, crítica e criativa de argüir as idéias apresentadas, que deram norte a este trabalho, facilitando o alcance de seus objetivos. Por acreditar e apostar na minha capacidade desde minha iniciação científica. A ela meus irrestritos agradecimentos.

À Bárbara por me incentivar sempre e entender o quanto esta formação e experiência acadêmica representam para mim. Por compreender meus muitos momentos de ausência durante os inúmeros finais de semana, férias e feriados em que passei no laboratório e, por ainda sim, fazer parte da minha vida.

À Marina, Gustavo e Carol por me receberem em sua casa e por me sentir como parte da família. Além disso, pela alegria e torcida sincera pelas minhas realizações pessoais e profissionais.

Ao Mario Yano, Elza e toda família Aratani pela amizade e respeito que construímos ao longo destes 8 anos.

Ao Prof Dr. Jivaldo do Rosário Matos por suas aulas inesquecíveis, pela abertura à novas idéias e possibilidades e pelo modo indiscritível que me recebeu em vosso laboratório resultando na publicação de um excelente trabalho.

Ao Dr. Nelson Claro que apesar dos compromissos provenientes da vida corporativa na indústria farmacêutica, sempre esteve disponível para me ouvir, discutir e opinar nos meus projetos profissionais e pessoais. Pela amizade, pela contribuição para o meu desenvolvimento profissional, por acreditar na minha capacidade de conciliar as atividades acadêmicas com as atividades na indústria e por me fazer recordar, mesmo nos momentos de extremo cansaço, da importância de uma formação sólida em pesquisa.

Ao Sr. Alcebíades de Mendonça Athayde, presidente da empresa Libbs Farmacêutica, pelo reconhecimento do meu empenho e do meu trabalho, pela sua disponibilidade para ouvir minhas idéias e opiniões, por acreditar no meu caráter e na minha capacidade e por investir no meu desenvolvimento.

Por fim, a todos os meus amigos Vicente, Luciano, Nelson Freitas, Gabriel, Eduardo, Ricardo, Ana Lúcia, Gislaine, Lélio, Rogério, Tiago Rodrigues, Marcelo Bertalmio, Kadu, Stefano, Rodrigo, Rômulo, Cafu, Mário, Hélio, Olga, Marco Antônio, Milton, Fernando Daniel, Vivian por estarem sempre presentes e disponíveis durante esta longa caminhada.

RESUMO

Freitas, M. N [1]; Marchetti J.M [2].

1. Aluno: Miller Nunes de Freitas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP), Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 580, bloco 13A, Butantã, Cidade Universitária, São Paulo- SP, CEP 05508-900. e-mail: millerfreitas@uol.com.br
2. Orientadora: Juliana Maldonado Marchetti. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café s/n, 14040-903 Ribeirão Preto, SP, Brasil. E-mail: jmarchet@usp.br

Desenvolvimento, caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada. 2008. 128 f. Doctor degree submission. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Os comprimidos osmóticos do tipo bicamada ou "push pull" são sistemas reservatórios constituídos de um núcleo bicamada, circundado por uma membrana semipermeável e com um orifício de liberação perfurado a laser que permitem a liberação do fármaco através da cinética de ordem zero. Este sistema possui a vantagem de apresentar uma liberação controlada e não influenciada pelos fatores fisiológicos do trato gastrointestinal, permitindo aplicações terapêuticas para novos fármacos e inclusive para fármacos já existentes.

O presente projeto contemplou as etapas de desenvolvimento, caracterização e avaliação de um sistema osmótico do tipo bicamada ou "push pull", para veiculação do atenolol, um beta bloquador de grande importância na terapia antihipertensiva.

Após a padronização e validação da metodologia analítica, estudos de compatibilidade entre o fármaco e os excipientes através da análise calorimétrica e espectroscopia no infravermelho (pré-formulação), a produção, a caracterização da membrana de revestimento e, por fim, a avaliação do desempenho dos núcleos osmóticos foram realizados. Assim, três lotes, com 4kg cada, foram produzidos para determinação do peso médio e do ferramental adequados, além da proporção entre os excipientes da formulação. O processo de compressão deu origem aos núcleos osmóticos do tipo bicamada que foram submetidos à avaliação físico-química como determinação do peso médio, da dureza, da friabilidade e da espessura. Além disso, padronizou-se o processo de revestimento dos núcleos com membrana semipermeável e avaliou-se o perfil de captação de água dos núcleos resultantes ("Swelling"). A membrana de revestimento foi submetida à microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise por adsorção de nitrogênio e porosimetria de mercúrio para verificação da distribuição e tamanho médio dos poros. Para a obtenção do orifício de liberação padronizou-se a quantidade de radiação a laser suficiente para perfuração da membrana

semipermeável que envolve os núcleos. Após a perfuração a laser, os núcleos foram submetidos então ao estudo de liberação *in vitro* para avaliação da influência do diâmetro de orifícios, do número de orifícios, da espessura da membrana semipermeável, da hidrodinâmica do meio de dissolução e da influência térmica na velocidade de liberação do fármaco. A cinética do tipo ordem zero e o controle da liberação do fármaco ao longo do tempo foram alcançados com sucesso a partir dos núcleos osmóticos produzidos no lote 03.

Palavras Chave: Atenolol. Sistema osmótico. Push pull. Membrana semipermeável. Liberação controlada.

ABSTRACT

Freitas, M. N [1]; Marchetti J.M [2].

1. Student: Miller Nunes de Freitas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP), Universidade de São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 580, bloco 13A, Butantã, Cidade Universitária, São Paulo- SP, CEP 05508-900. e-mail: millerfreitas@uol.com.br
2. Professor: Juliana Maldonado Marchetti. Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café s/n, 14040-903 Ribeirão Preto, SP, Brazil. E-mail: jmarchet@usp.br

Development, characterization and evaluation of a bilayer osmotic release system

2008. 128 f. Tese de doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

The push pull osmotic release tablets are bilayer core reservoir systems surrounded by semi permeable membrane and with one delivery hole where the drug is released through, following zero order release kinetics. This system has many advantages and two of them are the controlled drug release and independence of physiologically factors allowing many therapeutic applications to new one and known one drugs.

This exclusive work proposed the development, characterization and evaluation of atenolol push pull osmotic system that is very important to antihypertensive treatment.

After analytical standardization and validation activities, the pre-formulation studies using calorimetric and infra red spectroscopy techniques, manufacturing, semi permeable membrane characterization and finally osmotic tablets performance evaluation were performed. Batches about 4 kg each one were manufactured and tablets average weight, by-layer proportionality and suitable punches were chosen. Thus the osmotic tablets obtained by bi-layer press were physical and chemical evaluated (average weight, hardness, friability, and thickness). After that the tablets were submitted to a coating process with semi permeable membrane and the uptake water profile (Swelling) was observed to characterize the membrane permeability. The semi permeable membrane was submitted also to scanning electron microscopy (SEM), nitrogen adsorption and mercury porosimetry techniques in order to characterize the porous average diameter and distribution.

To produce the delivery hole in the drug layer semi permeable membrane the sufficient laser radiation amount was studied and determined. So the perforated osmotic tablets were submitted to in vitro drug release studies to evaluate the influence of hole diameter, hole number,

coating thickness, medium hydrodynamic and temperature stress responsible for drug release modifications.

Finally the controlled delivery and the zero order drug release kinetics were achieved successfully from osmotic tablets developed and produced in the third bath. This third bath was the result of the factors comprehension and the optimization of the early ones.
Keywords: Atenolol. Osmotic system. Push pull. Semipermeable membrane. Controlled release.

SUMÁRIO

1.Introdução..... 1

1.1.Sistemas de liberação de fármacos..... 2

1.2.Sistemas Osmóticos..... 3

1.3.Fármaco Modelo..... 6

1.4.Estratégias e Técnicas consideradas necessárias no processo de desenvolvimento..... 8

1.4.1.Estudos de pré formulação..... 8

1.4.2.Dupla Compressão..... 10

1.4.3.Revestimento..... 11

1.4.4.Padronização e validação da metodologia analítica..... 14

1.5.Técnicas utilizadas na caracterização dos sistemas osmóticos..... 17

1.5.1.Membrana Semipermeável..... 17

1.6.Técnicas utilizadas na avaliação do desempenho dos comprimidos osmóticos..... 22

1.6.1.Estudo e determinação da cinética de dissolução *in vitro*..... 22

2. Objetivo Geral..... 26

2.1.Objetivos específicos..... 27

3.**Material e Métodos**..... 28

3.1.Material..... 29

3.1.1.Matérias primas..... 29

3.1.2.Solventes..... 29

3.1.3.Consumíveis..... 29

3.1.4.Equipamentos..... 29

3.1.5. Métodos..... 32

3.1.5.1.Estudos de compatibilidade utilizando a análise térmica e a espectroscopia no infravermelho (FTIR)..... 32

3.1.5.2 Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente..... 33

3.1.5.3 Produção do núcleo dos sistemas osmóticos por dupla compressão..... 33

3.1.5.4.Avaliação físico química dos sistemas osmóticos..... 36

3.1.5.4.1.Determinação do peso médio..... 36

3.1.5.4.2.Determinação do diâmetro e espessura..... 36

3.1.5.4.3.Determinação da friabilidade..... 37

3.1.5.4.4.Determinação da dureza..... 37

3.1.5.5.Revestimento dos núcleos osmóticos com filme polimérico..... 38

3.1.5.6.Determinação do perfil de captação de água (“swelling”)..... 39

3.1.5.7.Perfuração a laser dos núcleos..... 40

3.1.5.8.Determinação da porosidade e tamanho dos poros da membrana semipermeável..... 40

3.1.5.9.Padronização e validação da metodologia analítica para a quantificação do atenolol por Cromatografia Líquida de fase reversa..... 41

3.1.5.9.1.Linearidade..... 42

3.1.5.9.2.Precisão intracorrida..... 42

3.1.5.9.3.Precisão intercorrida..... 42

3.1.5.9.4.Estabilidade dos padrões..... 43

3.1.5.9.5.Exatidão..... 43

3.1.5.9.6.Seletividade..... 44

3.1.5.9.7.Limites de detecção e quantificação..... 44

3.1.6.Estudo do perfil de dissolução *in vitro*..... 45

3.1.6.1.Avaliação da influência da espessura da membrana semipermeável no perfil de liberação *in vitro*..... 46

3.1.6.2.Avaliação da influência do diâmetro e do número de orifícios no perfil de liberação *in vitro*..... 46

3.1.6.3.Avaliação da influência da velocidade de agitação do meio no perfil de liberação *in vitro*..... 46

3.1.6.4 Avaliação da influência do stress térmico no perfil de liberação *in vitro*..... 47

3.1.6.5.Avaliação da Cinética de liberação..... 47

4.Resultados e Discussão..... 49

4.1.Estudos de compatibilidade utilizando a análise térmica e a espectroscopia no infravermelho (FTIR)..... 50

4.2. Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente..... 65

4.3.Produção do núcleo dos sistemas osmóticos por dupla compressão..... 68

4.4.Avaliação físico química dos sistemas osmóticos..... 69

4.5.Revestimento dos núcleos osmóticos com filme polimérico..... 78

4.6.Determinação do perfil de captação de água ("swelling")..... 80

4.7.Perfuração a laser dos núcleos..... 82

4.8.Determinação da porosidade e tamanho dos poros da membrana semipermeável..... 84

4.9.Padronização e validação da metodologia analítica para a quantificação do atenolol por Cromatografia Líquida de fase reversa..... 89

4.9.1.Linearidade..... 90

4.9.2.Precisão intracorrida e intercorrida..... 91

4.9.3.Estabilidade dos padrões..... 92

4.9.4.Exatidão..... 92

4.9.5.Seletividade..... 93

4.9.6. Limites de Quantificação e Detecção..... 93

4.9.7.Estudo do perfil de dissolução *in vitro*..... 96

4.9.7.1.Avaliação da influência da espessura da membrana semipermeável no perfil de liberação *in vitro*..... 96

4.9.7.2.Avaliação da influência do diâmetro e do número de orifícios no perfil de liberação *in vitro*..... 98

4.9.7.3.Avaliação da influência da velocidade de agitação do meio no perfil de liberação *in vitro*.... 100

4.9.7.4.Avaliação da influência do stress térmico no perfil de liberação *in vitro*..... 101

4.9.7.5.Avaliação da Cinética de liberação..... 102

5.Conclusões..... 111

6.Referências Bibliográficas..... 113

7.Apêndices..... 124

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema que representa a estrutura de um comprimido do tipo bicamada, indicando a posição dos compartimentos antes e depois do intumescimento..... 5

Figura 2. Representação esquemática dos principais componentes de um microscópio eletrônico de varredura..... 18

Figura 3. Representação das isotermas de 1 a 6. O eixo x corresponde às pressões parciais e o eixo y corresponde ao volume de gás adsorvido..... 21

Figura 4. Drageadeira automatizada Hicoater LDCS Vector Corporation..... 31

Figura 5. Compressora Rotativa Lawes..... 31

Figura 6. Sistema de codificação a laser..... 31

Figura 7. Dissolutor Hanson SR8 Plus..... 31

Figura 8 (a-h). Espectros FTIR do atenolol e das misturas binárias armazenadas em condições ambiente e sob influencia da temperatura (30 e 40 ºC) e da umidade (75%)..... 50

Figura 9 (a-h) Curvas DSC (mW/mg x ºC), do atenolol e das misturas binárias (M.F.) com os excipientes que compõem o sistema osmótico..... 54

Figura 10 (a-d) Curvas TG do atenolol e das misturas binárias que apresentaram modificações na análise por DSC..... 58

Figura 11. Curva TG do atenolol e da mistura binária com PEG 3350 que apresentou modificações na análise por DSC..... 60

Figura 12 (a-d). Curva DSC (mW/mg x ºC, aquecimento-resfriamento e novamente aquecimento) das misturas binárias do atenolol com Polyox N10, Polyox N80 e PEG 3350 63

Figura 13. Fotografia da mistura física 1:1 entre o atenolol e o PEG3350, submetida à microscopia de transmissão com estágio a quente, magnitude 100x, nas condições a) 25 ºC; b) 59 ºC; c) 100 ºC; d) 120 ºC; e) 130 ºC; f) 140 ºC; g) 150 °C; 155ºC..... 66

Figura 14. Fotografia dos comprimidos obtidos nos lotes 1, 2 e 3 da esquerda para a direita..... 69

Figura 15. Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 01. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 9,94 mm, 0,015 e 0,15%..... 71

Figura 16. Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 01. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 4,59 Kgf; 0,400 e 8,71%..... 71

Figura 17. Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 01, sem revestimento e revestidas com 8%; 10% e 12% de ganho de massa. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram 4,48 mm, 0,05 e 1,00% para os núcleos sem revestimento; 4,60 mm, 0,05 e 1,01% para os núcleos revestidos com 8%; 4,66 mm, 0,05 e 1,08% para os núcleos revestidos com 10% e 4,71 mm, 0,04 e 0,87% para os núcleos revestidos com 12% de ganho de massa..... 72

Figura 18. Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 02. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 7,91 mm, 0,046 e 0,57%..... 74

Figura 19. Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 02. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 6,83 Kgf; 0,31; 4,57%..... 74

Figura 20. Figura 20: Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 02 sem revestimento. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram respectivamente 3,99 mm, 0,057 e

1,42%..... 75

Figura 21. Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 03. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 9,97 mm, 0,01 e 0,13%..... 76

Figura 22. Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 03. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 7,00 Kgf, 0,69 e 9,89%..... 76

Figura 23. Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 03 sem revestimento. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram respectivamente 5,04 mm, 0,050 e 1,01 %..... 77

Figura 24. Perfil de captação de água para os núcleos do lote 01, revestidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa..... 80

Figura 25 Fotografia da capacidade de intumescimento dos núcleos osmóticos..... 81

Figura 26. Fotografia do comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 50x. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels..... 82

Figura 27. Fotografia do comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 100x. Escala dividida em 0,01mm em um total de 1 mm. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels..... 83

Figura 28. Fotografia do corte longitudinal central produzido no comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 100x. Escala dividida em 0,01mm em um total de 1 mm. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels..... 83

Figura 29. Filme de acetato de celulose submetido à análise para determinação da distribuição da porosidade e tamanho médio dos poros..... 85

Figura 30. Imagens obtidas por MEV da membrana de acetato de celulose. Da esquerda para a direita

as magnitudes foram respectivamente de 8.000 e 15.000 vezes, com EHT de 20.00 KV e 15.00 KV..... 86

Figura 31. Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio em filme de acetato de celulose..... 87

Figura 32 Curvas relacionadas à intrusão de mercúrio nos comprimidos osmóticos revestidos do lote 03 descontados do valor do branco, ou seja, do núcleo do mesmo lote produzido, porém sem revestimento..... 88

Figura 33. Gráfico correspondente à curva de calibração do atenolol..... 90

Figura 34 Cromatograma relacionado ao teste de seletividade obtido por CLAE. Amostras analisadas em cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL..... 93

Figura 35. Gráfico representando a curva analítica 1. Equação da reta y = 28,146x + 3,0459 e r = 0,9998. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de 3 determinações (n=3)..... 95

Figura 36. Gráfico representando a curva analítica 2. Equação da reta y = 29,825x + 1,9957 e r = 0,9986. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de 3 determinações (n=3)..... 95

Figura 37. Gráfico representando a curva analítica 3. Equação da reta y = 27,959x + 2,6563 e r = 0,9998. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de 3 determinações (n=3)..... 96

Figura 38. Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 01. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2..... 97

Figura 39. Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2..... 97

Figura 40. Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa apresentando diferentes diâmetros de orifício. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2..... 98

Figura 41. Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa apresentando números diferentes de orifícios. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2..... 99

Figura 42. Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa submetidos a diferentes velocidades de agitação do meio. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, aparato 2, temperatura de 37°C (±1°C),velocidades de agitação de 25, 50, 75 e 100 rpm..... 100

Figura 43. Perfil de dissolução comparativo entre os comprimidos osmóticos produzidos no lote 03,

revestidos com 8% de ganho de massa submetidos e não submetidos ao stress térmico. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2..... 101

Figura 44. Gráfico da análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de ordem zero..... 102

Figura 45. Gráfico da análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de Higuchi..... 103

Figura 46. Gráfico da análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de primeira ordem..... 103

Figura 47. Fotografia do sistema osmótico produzido no lote 02. Compartimento do fármaco correspondente à camada branca e compartimento propulsor correspondente a camada vermelha..... 105

Figura 48. Fotografias do sistema osmótico produzido no lote 03, após o contato com água. O compartimento do fármaco corresponde à camada branca e o compartimento osmótico ou propulsor corresponde à camada vermelha..... 106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistemas osmóticos disponíveis comercialmente..... 5

Tabela 2. Parâmetros de validação do INMETRO e da ANVISA..... 15

Tabela 3. Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no lote 01..... 34

Tabela 4. Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no lote 02..... 35

Tabela 5. Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no lote 03. Para cada comprimido o compartimento do fármaco foi estabelecido em 230 mg e o compartimento propulsor em 120 mg..... 35

Tabela 6. Formulação de revestimento..... 38

Tabela 7. Parâmetros utilizados no processo de revestimento dos núcleos..... 39

Tabela 8. Equações dos modelos cinéticos empregados na determinação da cinética da dissolução. Q% = porcentagem de fármaco dissolvida; K = constante de velocidade de dissolução; t = tempo; $t^{1/2}$ = raiz quadrada do tempo; Ln%NL = logarítimo neperiano da porcentagem não dissolvida do fármaco..... 48

Tabela 9. Massa em mg determinada após a compressão do lote 01 e após o revestimento dos comprimidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa..... 70

Tabela 10. Massa em mg determinada após a compressão do lote 02 e após o revestimento dos comprimidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa..... 73

Tabela 11. Massa em mg medida após a compressão do lote 03 e após o revestimento com 8, 10 e 12% de ganho de massa..... 75

Tabela 12. Valores de friabilidade (%) para os três lotes de comprimidos sem revestimento..... 77

Tabela 13. Parâmetros utilizados no processo de perfuração a laser..... 82

Tabela 14. Condições cromatográficas..... 89

Tabela 15. Parâmetros utilizados para a elaboração da curva de calibração para o atenolol..... 90

Tabela 16 Dados obtidos no estudo de precisão intracorrida..... 91

Tabela 17 Dados obtidos no estudo de precisão intercorrida..... 91

Tabela 18. Dados obtidos com o estudo de estabilidade das soluções padrão de atenolol..... 92

Tabela 19 Cálculo da exatidão e intervalo de confiança para a metodologia analítica empregada..... 92

Tabela 20. Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 1..... 93

Tabela 21. Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 2..... 94

Tabela 22. Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 3..... 94

Tabela 23. Dados adquiridos à partir da análise dos resultados apresentados pelas curvas analíticas obtidas..... 94

Tabela 24. Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03 revestidos com diferentes ganhos de massa..... 98

Tabela 25. Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e apresentando diferentes diâmetros de orifício de liberação..... 99

Tabela 26. Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e apresentando diferente número de orifícios de liberação..... 100

Tabela 27. Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos

osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e sob a influência de diferentes velocidades de rotação no interior do meio de dissolução..... 101

Tabela 28. Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 8% de ganho de massa submetidos e não submetidos ao stress térmico..... 102

Tabela 29. Coeficientes de determinação relativos (R^2) das retas resultantes da aplicação dos modelos matemáticos de ordem zero, Higuchi e de primeira ordem sobre as curvas de dissolução apresentados na Figura 39..... 103

Tabela 30. Valores relacionados ao tempo necessário para dissolver 50% de atenol a partir dos comprimidos revestidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa..... 104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDS	Base Deactivated Silica
CCDM	Centro de Caracterização de Desenvolvimento de Materiais
CE	Eletroforese Capilar
CG	Cromatografia Gasosa
CV	Coeficiente de variação
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Conc	Concentração
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DP	Desvio padrão
ES	Elétrons Secundários
EHT	Aceleração de voltagem utilizada
FDA	Food and Drug Administration
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	International Electrotechnical Commission
i	Corrente elétrica
Icd	Corrente ajustável
Inmetro	Instituto Nacional de Metrologia
ISO	International Organization for Standardization
JNC	Joint National Committee
kV	Kilovolts
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
LTDA	Limitada
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
M.F.	Mistura Física
Micras	Micrometros
NF	National Formulary
PEG	Polietileoglicol
S/A	Sociedade Anônima

TG	Termogravimentria
Tg	Temperatura de Transição Vítrea
USP	Unitade States Pharmacopeia
UFSCAR	Universidade Federal de São Carlos
Vgn	Ânodo aterrado
WHO	World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Área superficial da membrana semipermeável
λ	Comprimento de onda de absorção
µm	Micrometros
µg	Microgramas
µL	Microlitros
^{o}C	Graus Celsius
CO_2	Dióxido de carbono
C18	Octadecilsilano
cm^{-1}	Comprimento de onda no infravermelho
D	Diâmetro
dM/dt	Velocidade de captação de água
dV/dt	Velocidade de liberação do fármaco
Dyne	Força que acelera a massa de 1 grama a uma razão de 1 centímetro por segundo
β	Beta
$\beta 1$	Receptores beta do tipo 1
cm^2	Centímetros quadrados
$\Delta\pi$	Diferença entre as pressões osmóticas
g	Gramas
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
K	Kelvin
l	Espessura da membrana
Kg	Kilogramas
Kgf	Kilograma força
M	Molaridade
m^3/h	Metros cúbicos por hora
mBar	Millibar
mm	Milímetros
mg	Miligramas
mL	Mililitros

min	Minuto
MPa	Mega Pascal
mW	Millivolt
N	Normalidade
NaCl	Cloreto de sódio
n	Número de mols
N_2	Nitrogênio
nm	Nanômetro
pH	Potencial Hidrogeniônico
Psi	Pound per square inch
P/P0	Relação entre pressão de trabalho e pressão de vapor
%	Por cento
®	Marcar registrada
R^2	Coeficiente de Determinação
rpm	Rotações por minuto
t	Tempo
$T_{50\%}$	Meia vida de liberação
torr	Torricelli
y	Tensão Superficial
θ	Ângulo de contato

1. Introdução e Revisão da literatura

1.1 Sistemas de liberação de fármacos

Novas moléculas terapeuticamente ativas estão sendo freqüentemente desenvolvidas. Embora a atividade farmacológica seja o primeiro requisito para que a molécula seja usada como agente terapêutico, é igualmente importante que ela alcance o seu sítio de ação. Além disso, muitas moléculas, tanto novas quanto já existentes, apresentam limitações com relação à sua farmacocinética, como por exemplo, baixo tempo de meia vida.

Sistemas de liberação para a administração oral, parenteral, transdérmica e outras, podem ser usados para superar estes desafios. Embora o custo destes sistemas ainda seja alto, é substancialmente menor do que aquele necessário para o desenvolvimento de uma nova molécula (ADITYA et al, 2003).

Os sistemas de liberação são desenvolvidos para veiculação de muitos fármacos, que podem ser administrados por diversas vias: oral, parenteral, nasal, bucal, transdermal, retal e outras. Entretanto a via oral constitui a via mais utilizada para a administração de fármacos, devido a vantagens como a facilidade de administração, aceitação pelos pacientes e conveniência.

A administração das formas farmacêuticas de liberação imediata freqüentemente resulta em alterações constantes e imprevisíveis da concentração plasmática, podendo levar a doses sub ou supraterapêuticas (RAJAN et al, 2003). Atualmente um grande número de sistemas está disponível para modular a liberação de fármacos, sendo a maioria destes para a administração oral baseados em sistemas matriciais, reservatórios ou osmóticos.

Dentre as tecnologias que vêm sendo utilizadas para modular a liberação de fármacos, aquelas que utilizam pressão osmótica como uma fonte de energia tem merecido destaque. Muitos pesquisadores têm se dedicado ao estudo destes sistemas, originando diversas patentes. O campo das patentes relacionadas a sistemas osmóticos é de domínio da empresa americana chamada Alza Corporation, que detém 90% das mesmas, além de comercializar muitos produtos baseados na osmose. Dentre estes destaca-se o Alzet, uma mini bomba implantável e o OROS (Oral Osmotic Release System) para a veiculação do salbutamol e da nifedipina (GIANCARLO et al, 1995).

1.2 Sistemas osmóticos

A extensão e a velocidade de absorção de fármacos provenientes das formas farmacêuticas convencionais variam consideravelmente dependendo das propriedades físico-químicas do fármaco, da presença de excipientes e dos fatores fisiológicos como a hidrodinâmica, a presença ou a ausência de alimento e o pH do trato gastrintestinal (PRESCOTT et al, 1989).

Nos sistemas osmóticos, os fármacos podem ser liberados de maneira controlada pelo período desejado sem a influência dos fatores fisiológicos do lúmen e, conhecendo-se as características do fármaco e da forma farmacêutica, as características de liberação podem ser facilmente previstas (THEEUWES et al, 1985).

O primeiro sistema osmótico foi introduzido por um pesquisador chamado Theeuwes (THEEUWES, 1975) e consistia de um núcleo osmótico contendo o fármaco recoberto por uma membrana semipermeável e um orifício para permitir a liberação. O núcleo, devido à diferença no gradiente de pressão osmótica, capta água do meio ao seu redor através da membrana semipermeável, originando internamente uma solução do fármaco que é liberada do sistema através de um orifício. Este sistema osmótico, chamado de sistema elementar, é limitado à veiculação de fármacos hidrosolúveis (EN XIAN, et al, 2003). Comprimidos osmóticos com dois compartimentos ou duas camadas (THEEUWES, 1978), denominados "push-pull" (CORTESE, 1982) e até mesmo com três camadas, (STEPHENS, 1989) vêm sendo desenvolvidos para permitir a liberação de fármacos com diferentes características solubilidade.

O sistema do tipo "push-pull" (figura 1), consiste de um comprimido do tipo bicamada: a primeira contém o fármaco e a segunda funciona como camada propulsora. A camada do fármaco é composta por um diluente e por polímeros de pequena massa molecular e a camada osmótica ou propulsora, é composta por osmopolímeros de alta massa molecular e, eventualmente, por um osmoagente. A diferença entre um osmopolímero e um osmoagente reside no fato de que os osmoagentes são responsáveis somente pelo estabelecimento de um gradiente de pressão osmótica dando origem a uma camada hidroativa. Já os osmopolímeros possuem a habilidade de intumescer em água ou fluidos biológicos retendo uma porção significativa de fluido em sua estrutura. Eles expandem em velocidades bastante elevadas, geralmente exibindo um aumento do seu volume de 2 a 50 vezes. Quando o sistema entra em contato com o meio aquoso, as camadas absorvem água. O compartimento inferior, que não possui um orifício, intumesce e empurra a camada superior que se contrai liberando o fármaco em solução ou suspensão, dependendo de suas características, através do orifício. Este tipo de sistema é capaz de liberar fármacos que

apresentam diferentes solubilidades (ADITYA et al, 2003). O sistema está representado de forma esquemática na figura 1.

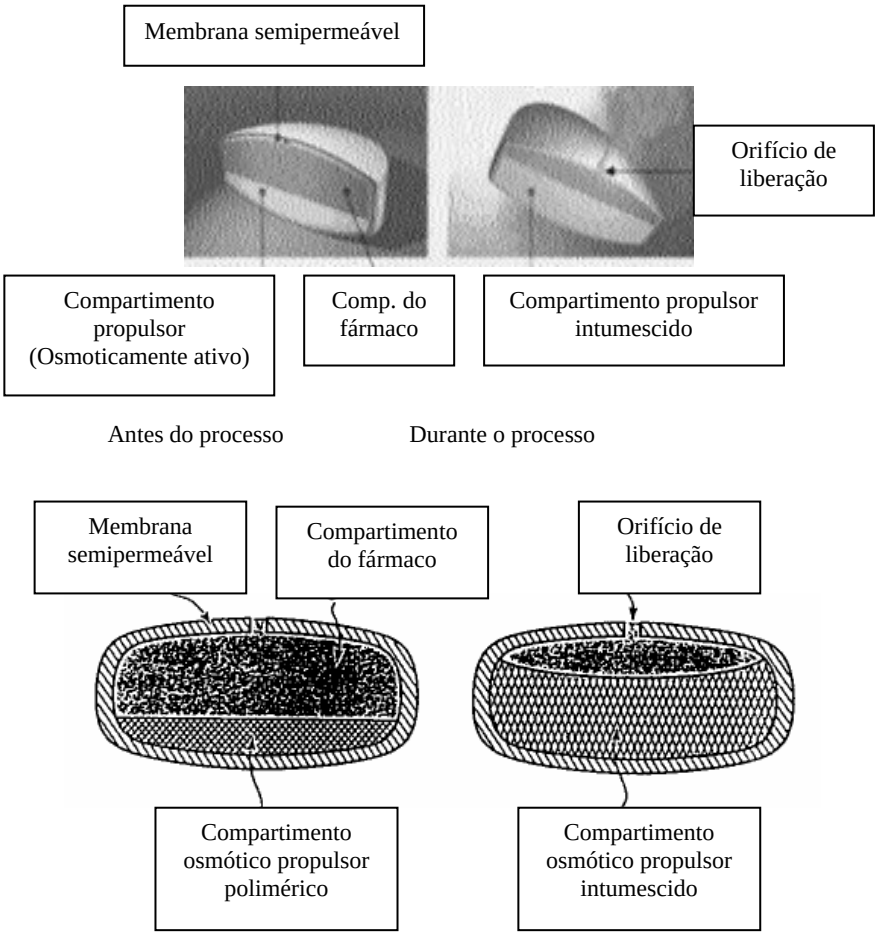


Figura 1: Esquema que representa a estrutura de um comprimido do tipo bicamada, indicando a posição dos compartimentos antes e depois do intumescimento. (fonte: www.expresspharmapulse.com; www.yy2000.com/.../ shuangshixingshengtoubeng.htm).

Muitos sistemas osmóticos estão disponíveis no mercado nacional e internacional e estes estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Sistemas osmóticos disponíveis comercialmente, (PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, *on line,* fevereiro de 2001).

Produto	Fármaco	Desenvolvido/Licenciado	Indicação
Acutrim	Fenilpropanolamina	Alza/Heritage	Supressor de Apetite
Alpress LP	Prazosina	Alza/Pfizer (França)	Hipertensão
Calan SR	Verapamil	Alza/G.D Searle	Hipertensão
Cardura XL	Mesilato de doxazosina	Alza/Pfizer (Alemanha)	Hipertensão
Concerta	Metilfenidato	Alza/G.D Searle	Déficit de Atenção Hiperatividade
Covera HS	Verapamil	Alza/G.D Searle	Hipertensão
Ditropan	Cloridrato de Oxybutina	Alza/UCB Pharma	Anticolinérgico
DynaCirc CR	Isradipina	Alza/Novartis	Hipertensão
Efidac/24	Pseudoefedrina	Alza/Novartis	Descongestionante
Efidac 24 Clorfeniramina	Clorfeniramina	Alza/Novartis	Anti-alérgico
Efidac 24 Pseudoefedrina e Bromofeniramina	Pseudoefedrina e Bromofeniramina	Alza/Novartis	Anti-alérgico e Descongestionante
Glucotrol XL	Glipizida	Alza/Pfizer	Anti-diabético
Minipress XL	Prazosina	Alza/Pfizer	Hipertensão
Procardia XL	Nifedipina	Alza/Pfizer	Hipertensão/Angina
Sudafed 24 hour	Pseudoefedrina	Alza/Warner Lambert	Descongestionante nasal
Teczem	Enalapril e Diltiazem	Merck/Aventis	Hipertensão
Tiamate	Diltiazem	Merck/Aventis	Hipertensão
Volmax	Albuterol	Alza/Muro Pharmaceuticals	Broncoespasmo

Dentre as substâncias utilizadas como osmoagentes podemos citar o sulfato de magnésio, o sulfato de potássio, o manitol, a raffinose, a sucrose, a glucose, o sorbitol e outros. Os osmopolímeros mais conhecidos são a associação de metilcelulose, agar e carboximetilcelulose, de hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódica, os géis de polioxietileno-polioxipropileno, de carboxipolimetileno, os polímeros carboxivinílicos e outros.

A característica responsável pela distinção entre os sistemas de liberação osmóticos e as demais tecnologias utilizadas nos demais sistemas de liberação modificada é a liberação do fármaco a uma velocidade independente do pH e da hidrodinâmica do meio externo. Assim a liberação *in vitro* é comparável à obtida em estudos *in vivo*, proporcionando uma excelente correlação *in vitro-in vivo* (THOMBRE et al, 2004).

Outras vantagens podem ser relacionadas aos sistemas osmóticos como (i) capacidade de promover a liberação do fármaco seguindo o modelo cinético de ordem zero (ii) capacidade para

modular a liberação também de forma sustentada, pulsátil ou retardada quando necessário (iii) promoção de altas taxas de liberação em comparação com as formas farmacêuticas convencionais controladas por difusão, (iv) predição da velocidade de liberação mediante a modulação dos parâmetros de controle da liberação, (v) capacidade para liberar uma combinação de fármacos, (vi) veiculação de fármacos com ampla faixa de solubilidade. Dependendo desta solubilidade, o fármaco é liberado na forma de solução ou suspensão. (ADITYA et al, 2003).

Apesar de todas as vantagens apresentadas, os sistemas osmóticos apresentam dificuldades no processo produtivo, pois os componentes do núcleo apresentam deficiências com relação às propriedades de fluxo e de compressão, além de empregar solventes na etapa de granulação e revestimento. Outro fator que contribui para esta complexidade é o processo de perfuração a laser. Apesar da complexidade, os sistemas de liberação osmóticos têm sido utilizados com sucesso (THOMBRE et al, 2004).

1.3 Fármaco modelo

Fármaco é definido como um agente que se pretende usar no diagnóstico, no tratamento, na cura ou na prevenção de doenças humanas e de animais (ANSEL et al, 2000).

A resposta biológica a um fármaco é resultado de sua interação com os receptores celulares ou sistemas enzimáticos importantes. Em geral para que o fármaco exerça o seu efeito biológico, ele precisa ser transportado pelos líquidos corporais, através das barreiras ou membranas biológicas, fugir à distribuição generalizada para áreas indesejáveis, resistir ao ataque metabólico, penetrar em concentração adequada nos locais de ação e interagir de modo específico, provocando uma alteração da função celular. Na maioria dos casos, o fármaco deve ultrapassar mais de um tipo de membrana antes de atingir o seu local de ação (ANSEL et al, 2000).

A manutenção da concentração terapêutica dos fármacos utilizados para o controle da hipertensão é extremamente útil. O captopril, por exemplo, fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), tem sido o de escolha no tratamento da hipertensão sem causa aparente. Entretanto, após a administração de uma dose deste fármaco pela via oral, sua ação se mantém efetiva por 6 à 8 horas. Assim seu uso clínico requer uma dose diária de 37,5-75 mg, administradas três vezes ao dia. Já o atenolol, um β-bloqueador cardioseletivo, é freqüentemente utilizado isoladamente e/ou em combinação com outros fármacos, para o tratamento da hipertensão essencial. A administração de comprimidos convencionais de atenolol em doses diárias de 100 mg, origina flutuações na concentração plasmática resultando em efeitos colaterais ou em redução na concentração do princípio ativo no sítio receptor (SRIKONDA, 1997). Sua baixa solubilidade em

água, baixa biodisponibilidade e o uso em doenças cardiovasculares, fazem deste fármaco um candidato adequado para se tentar modular sua taxa de liberação, a partir das formas farmacêuticas sólidas (CAPLAR et al, 1983).

A desvantagem principal dos β-bloqueadores em geral, é causar efeitos adversos significativos em pacientes com insuficiência cardíaca, asma e doença vascular periférica. Efeitos típicos mediados pelos receptores β1 incluem bradicardia, insuficiência e hipotensão, assim para os pacientes descritos anteriormente, os β bloqueadores costumam ser evitados. Por outro lado, os portadores de cardiomiopatia são beneficiados com o bloqueio dos receptores β1 (ENGELMEIER et al, 1985). Assim, o desenvolvimento de um sistema de liberação capaz de prover uma taxa de liberação constante visando à manutenção de uma concentração plasmática terapêutica mínima e constante, resultando na redução dos efeitos adversos provenientes dos β bloqueadores mostra-se apropriado.

KAPLAN, 1997 relatou que durante os últimos 10 anos, a escolha dos fármacos utilizados no tratamento da hipertensão mudou significativamente de forma que os diuréticos e os β-bloqueadores adrenérgicos estão sendo utilizados com menor freqüência enquanto o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e os antagonistas do canal de cálcio tiveram o seu uso aumentado. Dentre as razões para estas mudanças, o autor cita a sedução por novos fármacos em substituição aos antigos, a percepção de que estes novos agentes possuem diferentes propriedades e assim proporcionam maiores benefícios do que os antigos e os esforços do marketing para expandir e popularizar os novos fármacos. Apesar destas mudanças na prática da prescrição, a 5ª União do Comitê Nacional (JNC V) expressou a preferência pelos diuréticos e β-bloqueadores como os fármacos de primeira escolha para iniciar a farmacoterapia antihipertensiva (JOINT NATIONAL COMMITTEE, 1993). As razões para esta preferência devem-se ao fato de que os diuréticos e β-bloqueadores constituem a única classe de fármacos que possui ensaios clínicos de longa duração, demonstrando que estes são capazes de reduzir a morbidade e a mortalidade. Além disso, eles são recomendados como agentes de primeira escolha, a menos que sejam contra–indicados ou inaceitáveis ou se houver indicações especiais para outros agentes (JOINT NATIONAL COMMITTEE, 1993). Existem circunstâncias em que a administração de um diurético deve causar mais problemas do que benefícios como no caso do diabetes, gota, dislipidemia e arritmias. Se um diurético for utilizado nestas circunstâncias, as medidas corretivas necessárias para sanar os problemas induzidos devem superar qualquer benefício.

1.4 Estratégias e técnicas consideradas necessárias no processo de desenvolvimento do sistema osmótico de liberação

1.4.1 Estudos de pré-formulação

O primeiro passo no processo de desenvolvimento de formulações são os estudos de pré-formulação. É importante que o formulador disponha inicialmente do perfil físico-químico completo dos princípios ativos e dos excipientes. A reunião destas informações é conhecida como pré-formulação (PECK et al, 1989). Ainda nos estudos de pré-formulação, a compatibilidade dos princípios ativos com os diversos excipientes deve ser determinada bem como a estabilidade química da formulação. A avaliação da toxicidade e dos parâmetros de biodisponibilidade como absorção, distribuição e excreção são estudadas em modelos experimentais com animais (MARINI et al, 2003).

Para se evitar o desperdício de tempo e o gasto com moléculas ou formulações inapropriadas, é importante que os estudos clínicos somente sejam realizados com formulações inteiramente caracterizadas sob o ponto de vista físico-químico (AHLNECK et al, 1985; CROWLEY et al, 2001; AHLNECK et al, 1990; MONKHOUSE 1984; CARSTENSEN 1988). Apesar da maioria dos excipientes não possuir ação farmacológica direta, eles proporcionam características diferenciadas para as formulações e podem acelerar o tempo de degradação do princípio ativo contido e incorporado na mesma. No desenvolvimento de comprimidos estas informações são de grande valia, pois, este tipo de forma compacta proporciona um contato físico muito próximo entre as partículas da mistura de pós originando instabilidade, caso as substâncias possuam potencial reativo.

A verificação de possíveis incompatibilidades entre os fármacos e os diferentes excipientes, além da avaliação da estabilidade térmica constituem parte importante na etapa de pré-formulação visando o desenvolvimento de uma forma farmacêutica sólida (MATOS et al, 2001; MARINI et al, 2003).

Em uma formulação, os excipientes são conhecidos por facilitar a administração e a liberação de um fármaco, bem como, por protegê-lo das ações do meio. Estes são considerados farmaceuticamente inertes, mas, interações químicas e físicas com o fármaco são passíveis de ocorrer (FASSIHI et al, 1987). A análise calorimétrica possui algumas vantagens em relação a outras técnicas também destinadas para a verificação de incompatibilidade entre fármaco-excipiente. Dentre as vantagens podemos citar a pequena quantidade requerida de amostra, a alta sensibilidade, o baixo consumo do tempo e o baixo custo (FASSIHI et al, 1987). A

termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) estão sendo usadas extensivamente para a avaliação das propriedades físicas dos fármacos incluindo a determinação das temperaturas de fusão e de vaporização com suas correspondentes entalpias, a temperatura de transição vítrea, a pressão de vapor, bem como para o estudo da estabilidade térmica e compatibilidade dos componentes de uma forma farmacêutica (BROWN et al, 1999; GIORDANO et al, 1988; PYRAMIDES et al, 1995). Em particular, a DSC permite uma rápida avaliação de possíveis incompatibilidades através da observação de mudanças na aparência, desaparecimento ou deslocamento do ponto de fusão, aparecimento de um evento exotérmico e/ou variações nas correspondentes entalpias de reação observadas nas curvas de aquecimento obtidas (BRUNI et al, 2002; MURA et al, 1995; WESOLOWSKI et al, 1992).

As diferenças nas curvas DSC de misturas binárias comparadas com os componentes individuais não necessariamente representam indícios de incompatibilidade química. Algumas vezes, a presença de uma interação sólido-sólido pode ser vantajosa como no caso da obtenção de um sistema de liberação mais adequado (MONKHOUSE 1984). Os resultados obtidos com os estudos através da técnica de DSC devem ser analisados com precaução e, no caso de mudanças substanciais no perfil calorimétrico de misturas comparadas com substâncias puras, técnicas analíticas complementares como a termogravimetria (TG), a análise espectrométrica no infravermelho (FTIR) e difração de raio X (XRPD) devem ser utilizadas para validar a interpretação dos resultados.

A atividade de pré-formulação se propõe a fornecer a base racional para a etapa seguinte, ou seja, a etapa de formulação, maximizando as chances de sucesso constituindo a base para a otimização da qualidade e do desempenho do produto. No presente estudo, possíveis interações entre o atenolol e os excipientes utilizados na formulação do comprimido osmótico (Polyox Coagulante®, Polyox N10®, Polyox N80®, HPMC 4000, Polietilenoglicol 3350, estearato de magnésio vegetal, acetato de celulose) foram avaliadas. Para este propósito a calorimetria exploratória diferencial, a termogravimetria (TG) e a espectroscopia na região do infravermelho foram realizadas para cada um dos componentes de forma individual e em misturas binárias com o princípio ativo. Ainda, com o objetivo de se verificar a influência da umidade e da temperatura sobre as propriedades das misturas, estas foram submetidas a condições controladas de temperatura e umidade antes da realização dos estudos.

1.4.2 Dupla Compressão

De todas as formas farmacêuticas, os comprimidos são os mais comumente utilizados devido a facilidade de administração e transporte e ao baixo custo relacionado as demais formas farmacêuticas. Os comprimidos podem ser definidos como unidades sólidas produzidas através da compactação da formulação contendo o fármaco e diluentes ou excipientes selecionados para auxiliar no processo e no desempenho do produto (BANDELIN, 1989).

A formulação de formas farmacêuticas orais, em particular os comprimidos, tem passado por rápidas mudanças e por constante desenvolvimento nas últimas décadas com o surgimento da pré-compressão, alimentação induzida da matriz, alta velocidade e ultravelocidade de compressão, controle de peso automático, avaliação de novos materiais para compressão direta e o controle microprocessado da pré-compressão, da compressão e da força de ejeção.

Atualmente novos conceitos e regulamentações federais sobre biodisponibilidade, bioequivalência e validação também estão exercendo impacto na formulação e na fabricação de comprimidos (PECK et al, 1989).

Independente do método de fabricação utilizado, os comprimidos devem respeitar uma série de características físicas e biológicas (BANDELIN, 1989):

- resistência ao impacto e a abrasão, suficientes para suportar a manipulação durante a produção, revestimento, blistagem, transporte e uso. Estas propriedades podem ser medidas através de testes de dureza e friabilidade;
- uniformidade em relação ao peso e ao conteúdo de fármaco;
- biodisponibilidade da quantidade de fármaco contida no comprimido. Esta propriedade pode ser prevista *in vitro* através de testes de desintegração e dissolução, entretanto, a forma mais indicada é o doseamento da concentração plasmática de fármaco;
- boa aparência, tamanho, cores e outras marcas necessárias para identificar o produto. Por fim os comprimidos devem manter todos os atributos funcionais incluindo estabilidade do fármaco e eficácia;

A função de um comprimido também é determinada por seu formato. Comprimidos com múltiplas camadas são produzidos através de múltiplas compressões. Estes comprimidos usualmente consistem de duas ou, algumas vezes, três camadas. Algumas das razões existentes para este formato incluem a separação de constituintes incompatíveis através da formulação de cada um deles em camadas separadas, a produção de uma liberação sustentada ou uma dupla

liberação e ainda, meramente por uma questão de aparência em que as camadas podem ser coloridas (BANDELIN, 1989).

No sistema osmótico, proposto neste trabalho, a razão para que o comprimido seja do tipo bicamada é que a camada inferior, denominada camada osmótica ou propulsora, seja composta por diferentes componentes capazes de intumescer e pressionar a camada superior contendo o fármaco. Desta forma é possível controlar a velocidade de liberação através do orifício de liberação, permitindo que nenhum resíduo permaneça dentro do sistema de liberação.

Uma compressora multicamada é uma compressora modificada com dois funis de alimentação e dois ciclos de compressão para cada revolução da compressora. Em resumo, cada punção realiza duas compressões, uma comprimindo a primeira camada e a outra comprimindo a segunda camada. Compressoras de três camadas são equipadas com três ciclos de compressão.

Para a obtenção de comprimidos multicamadas com boa qualidade, alguns cuidados especiais são necessários: pós muito finos devem ser evitados, porém o tamanho do granulado deve ser menor que 1,2 mm (mesh 16), para obter-se uma alimentação uniforme da matriz; materiais com capacidade para manchar, riscar ou revestir o platô onde estão presentes as matrizes também devem ser evitados para que não ocorra contaminação entre as camadas; valores baixos de umidade são necessários se as substâncias forem incompatíveis; grânulos fracos com facilidade de quebra devem ser evitados assim como o excesso de lubrificante, especialmente estearatos metálicos, para que ocorra uma melhor adesão entre as camadas e por fim, os excipientes devem ser bem selecionados, pois a formulação de comprimidos multicamadas é mais trabalhosa (BANDELIN, 1989).

1.4.3 Revestimento

O processo imediatamente posterior à obtenção do núcleo dos comprimidos osmóticos é o revestimento com membrana semipermeável que possui a função de permitir a entrada da água, através dos poros, além de oferecer resistência mecânica para que o compartimento propulsor consiga impulsionar o compartimento do fármaco contra o orifício de liberação.

O revestimento de comprimidos é um dos processos farmacêuticos mais antigos e ainda existentes com registros. O revestimento com filmes poliméricos surgiu na década de 50, com o desenvolvimento de novas matérias primas. O uso comercial do revestimento com leito de jorro fluidizado iniciou no final da década de 50 com a introdução do processo de suspensão a ar do tipo Wuster e o revestimento polimérico utilizando solvente aquoso surgiu na década de 70 com o desenvolvimento das caçambas rotacionais perfuradas e semiperfuradas. Hoje em dia o

revestimento com filmes poliméricos utilizando solvente aquoso se tornou uma ciência através do desenvolvimento freqüente de polímeros sofisticados e sistemas para revestimento automatizados (SACKETT et al, 1998).

Inúmeros benefícios podem ser obtidos a partir do revestimento dos comprimidos, dentre eles:

- mascaramento do odor e do sabor desagradáveis;
- facilidade na ingestão;
- melhoria da aparência do produto;
- proteção do produto do meio ambiente hostil, por exemplo, umidade, luz e oxigênio;
- controle da velocidade de liberação do fármaco, por exemplo, liberação entérica ou liberação prolongada;
- separação de materiais incompatíveis;
- melhoria da identificação do produto;
- facilidade do manuseio;
- proteção do produto contra contaminantes com poder reativo;
- promoção da liberação imediata do fármaco quando este está presente na solução ou suspensão de revestimento;

O polímero de revestimento é o componente mais crítico da solução de revestimento. Ambos os polímeros, solúveis ou insolúveis em água, são comumente utilizados. Alguns dos atributos chaves que um polímero de revestimento deve possuir são a habilidade na formação de filmes contínuos, a compatibilidade com o material a ser revestido e a viscosidade adequada para que a solução ou suspensão possa ser suficientemente atomizada. Estes polímeros geralmente requerem a adição de um plastificante para que o filme resultante se torne menos quebradiço (SACKETT et al, 1998).

O plastificante reduz a temperatura de transição vítrea (Tg) do polímero de revestimento. Se um excesso de plastificante é adicionado, o filme poderá se tornar mais aderente ocasionando aglomeração do produto durante o período de armazenamento. Os plastificantes mais efetivos geralmente são solúveis nos polímeros nos quais eles irão plastificar (JAMES, 1986). O plastificante deverá ser miscível e interagir com o polímero. Tipicamente, plastificantes solúveis em água são utilizados com polímeros solúveis em água e plastificantes insolúveis em água são utilizados com polímeros igualmente insolúveis. Entretanto, polímeros insolúveis em água podem ser emulsificados para serem utilizados com dispersões acrílicas aquosas (Pharmaceutical Coating

Bulletin). Alguns plastificantes mais comuns são o polietilenoglicol (PEG), o propilenoglicol, o trietilcitrato e a glicerina.

O desafio para um processo de revestimento polimérico é a aplicação uniforme das gotículas atomizadas sobre o produto além da secagem das mesmas com uma taxa evaporativa adequada. Assim as gotículas devem conter uma quantidade apropriada de líquido quando alcançam à superfície do comprimido. Se as gotículas contiverem líquido em excesso, o comprimido molhará exageradamente, por outro lado, se as gotículas estiverem muito secas, elas não irão se espalhar nem coalescer para formar o filme sem rugosidades. Finalmente, embora pareçam razoavelmente simples, as variáveis como a velocidade da caçamba, a taxa de aplicação, a distribuição do tamanho das gotículas, a zona de aplicação e outras, podem trazer dificuldades na obtenção de um revestimento de boa qualidade (SACKETT et al, 1998).

O revestimento deve ser aplicado até que os comprimidos alcancem a massa adequada. Alternativamente, a quantidade de filme deverá ser expressa como a porcentagem de ganho de massa em relação à massa atual do comprimido. Assim, um ganho de massa típico para um revestimento com função estética é de 2 a 3% enquanto que para obter-se um revestimento transparente o ganho de massa é de 0,5 à 1%. Para funções como a de retardar a liberação de fármacos, a qualidade do filme está diretamente relacionada com sua espessura, ou seja, uma espessura de 30 a 50 micrometros (traduzidas como 4 à 6 mg de polímero/cm^2 da superfície do comprimido) é suficiente para promover um revestimento entérico apropriado. É importante observar que comprimidos muito pequenos possuem maior área de superfície e normalmente requerem um maior ganho de massa para se atingir o mesmo objetivo (EUDRAGIT® ENTERIC COATINGS, 1996)

Para os comprimidos osmóticos, o revestimento é feito com filme de acetato de celulose que possui a função de membrana semipermeável, ou seja, a porosidade apresentada permite a passagem da água para o interior do núcleo, porém não permite a passagem do fármaco e dos excipientes para o exterior. Assim, o fármaco somente alcançará o meio exterior através do orifício de liberação (SAMANI, 2000). Acredita-se que a velocidade de intumescimento do compartimento propulsor seja reduzida conforme o aumento de massa obtido pelos núcleos através do revestimento.

1.4.4 Padronização e validação da metodologia analítica

Atualmente, diferentes setores da indústria, da saúde, áreas de meio ambiente, entre outros, utilizam os resultados analíticos gerados em laboratórios químicos em suas tomadas de decisões. Com base nestes resultados, por exemplo, aceitam-se ou rejeitam-se matérias primas, diferencia-se o desempenho de fornecedores e processos produtivos são modificados, ou seja, estes resultados possuem grande impacto sobre a saúde das pessoas e dos animais.

A necessidade de se comprovar à qualidade de medições químicas, através de sua comparabilidade, rastreabilidade e confiabilidade, está sendo cada vez mais reconhecida e exigida. Dados analíticos não confiáveis podem conduzir a decisões imprecisas e a prejuízos financeiros irreparáveis. Para garantir a confiabilidade de uma metodologia analítica, ela deve ser validada. A validação de um método é um processo contínuo que começa no planejamento da estratégia analítica e continua ao longo de todo o seu desenvolvimento e transferência. Para registro de novos produtos, por exemplo, todos os órgãos reguladores do Brasil e de outros países exigem a validação de metodologia analítica e, para isso, a maioria deles tem estabelecido documentos oficiais que constituem diretrizes a serem adotadas no processo de validação (CX/MAS, 1995; ICH, Q2a e Q2b, 1995; ANVISA, 2003; FDA, 1994; FDA, 2000; FDA 2001; EUROPEAN COMISSION, 2000; EURACHEM WORKING GROUP, 1998; THOMPSON et al, 2002; INMETRO, 2003; SHABIR, 2003; ISO/IEC, 1999; US PHARMACOPEIA 24, 1999; WHO TECHNICAL REPORT SERIES, 1992).

Um processo de validação bem definido e documentado oferece às agências reguladoras evidências objetivas de que os métodos e os sistemas são adequados para o uso desejado.

Entre as diferentes técnicas de separação, a cromatografia gasosa (CG), a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a eletroforese capilar (CE) vêm se destacando na química analítica pela capacidade de realização de análises quali e quantitativas em amostras ambientais, farmacêuticas, biológicas e alimentícias. Especificamente, as técnicas cromatográficas e eletroforéticas são alvos primordiais dos procedimentos de validação, pois envolvem monitoramentos que dizem respeito a aspectos como a saúde pública, o monitoramento ambiental, o comércio exterior e o controle de qualidade de produção.

Vários autores definem validação de métodos e pode-se dizer que os conceitos continuam evoluindo e estão constantemente sob avaliação pelas agências reguladoras. Algumas definições podem ser transcritas:

• "A validação deve garantir, através de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados" (ANVISA, 2003).

• "Validação é o processo de definir uma exigência analítica e confirmar que o método sob investigação tem capacidade e desempenho consistente com o que à aplicação requer" (EURACHEM WORKING GROUP, 1998).

• "Confirmação por testes e apresentação de evidências objetivas de que determinados requisitos são preenchidos para um dado uso intencional" (ISO/IEC, 1999).

• "A validação de métodos assegura a credibilidade destes durante o uso rotineiro, sendo algumas vezes mencionado como o processo que fornece uma evidência documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado" (USP, 1999).

• "Avaliação sistemática de um procedimento analítico para demonstrar que está sob as condições nas quais deve ser aplicado" (WHO, 1992).

No Brasil, há duas instituições, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial) que disponibilizam guias para o procedimento de validação de métodos analíticos, respectivamente, a Resolução ANVISA RE 899, de 29/05/2003 e o documento INMETRO DOQ-CGCRE-008, de março/2003. Suas similaridades e diferenças podem ser visualizadas na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros de validação do INMETRO e da ANVISA.

INMETRO	ANVISA
Especificidade/Seletividade	Especificidade/Seletividade
Faixa de trabalho e Faixa linear de trabalho	Intervalos da curva de calibração
Linearidade	
	Linearidade
Limite de Detecção (LD)	Curva de Calibração
Limite de Quantificação (LQ)	Limite de Detecção (LD)
Sensibilidade	Limite de Quantificação (LQ)
Exatidão e tendência (bias)	-
Precisão:	Exatidão
-Repetitividade	Precisão:
-Precisão Intermediária	-Repetibilidade (precisão intra-corrida)
-Reprodutibilidade	-Precisão intermediária (precisão inter-corrida)
Robustez	-Reprodutibilidade (precisão inter-laboratorial)
Incerteza de medição	Robustez
	-

O que se pode observar é que não há um procedimento normalizado que estabeleça como executar a validação de métodos instrumentais de separação. Como estes organismos são responsáveis por acompanhar e credenciar a competência de laboratórios de ensaios é importante ressaltar que as diferentes terminologias e até algumas características de desempenho do método têm, em sua maior parte, o mesmo significado, porém descrito de uma maneira distinta, para aplicações diferentes.

É essencial que os estudos de validação sejam representativos e conduzidos de modo que a variação da faixa de concentração e os tipos de amostras sejam adequados, por exemplo, método desenvolvido para um composto majoritário requer um critério de aceitação e uma abordagem diferente comparado a outro método desenvolvido para análise de traços. Além disso, a freqüência com que o método será utilizado (muitas vezes em um dia, uma vez em um dia para um estudo rápido, uma vez em um mês, etc.) também influencia o tipo de estudo de validação necessário.

Os parâmetros analíticos devem ser baseados na intenção do uso do Método. Assim, se este método será usado para análise qualitativa em nível de traços, não há necessidade de testar e validar a linearidade do método sobre toda a faixa linear dinâmica do equipamento.

O objetivo do método pode incluir também os diferentes tipos de equipamentos e os locais em que o método será utilizado, ou seja, se o método é desenvolvido para ser utilizado em instrumento e laboratório específicos, não há necessidade de usar instrumentos de outras marcas ou incluir outros laboratórios nos experimentos de validação. Desta forma, os experimentos podem ser limitados para o que realmente é necessário.

O método analítico utilizado neste trabalho foi baseado no método contido na Farmacopéia americana USP 24 e sua validação analítica foi baseada na resolução ANVISA RE 899 de 29/05/2003. De acordo com esta resolução os parâmetros analíticos importantes para a realização de ensaios de dissolução (principal ensaio a ser utilizado para a avaliação do desempenho dos núcleos osmóticos) são: seletividade, curva de calibração, linearidade, precisão (repetibilidade) e exatidão. Além destes parâmetros analíticos sugeridos, consideramos importante a realização da precisão intermediária (precisão intercorrida), da estabilidade dos padrões e dos ensaios para a determinação do limite de detecção (LD) e de quantificação (LQ). Desta forma, estes parâmetros também serão apresentados neste trabalho.

As definições e explicações sobre cada parâmetro de validação podem ser encontradas de forma bastante clara na literatura (RIBANI et al, 2004).

1.5 Técnicas utilizadas na caracterização dos sistemas osmóticos

1.5.1 Membrana Semipermeável

No sistema osmótico proposto, duas variáveis foram consideradas importantes e foram selecionadas, portanto, para serem estudadas: a membrana semipermeável e o orifício de liberação.

Desta forma, para analisarmos a capacidade da membrana em permitir a entrada da água presente no meio externo e ainda reter todos os componentes sólidos no interior do sistema, realizamos um estudo descrito por Grizzi, 1995, conhecido como "swelling". Outras técnicas também foram utilizadas na tentativa de se caracterizar a porosidade desta membrana.

A distribuição de tamanhos de poro é um parâmetro muito importante para o estudo da estrutura porosa, já que está intimamente relacionado à área total do sólido. Vários métodos foram desenvolvidos a fim de se determinar a distribuição de poros de acordo com seu tamanho. Dentre eles, citam-se a microscopia eletrônica de varredura, a absorção de raios gama e a picnometria com hélio. Porém, os dois métodos mais utilizados são os que utilizam à adsorção física de gases e a intrusão de mercúrio.

A idéia inicial do microscópio eletrônico foi realizada por Knoll em 1935. Ele conseguiu a focalização do feixe eletrônico sobre a superfície de uma amostra e a gravação da corrente emitida em função da posição. Três anos mais tarde, Ardenne construiu o primeiro microscópio eletrônico por varredura que possuía duas lentes magnéticas que focalizavam o feixe eletrônico. Dois conjuntos de bobinas foram usados para defletir o feixe sobre a amostra. A amostra deveria ter uma espessura fina e a corrente produzida, era usada para obter micrografias.

O filme de gravação era colocado numa base giratória logo abaixo da amostra. 0 movimento de rotação era acoplado ao movimento do feixe. A ampliação do instrumento era dada pelo movimento do filme, dividido pelo movimento do feixe. Estas medidas apresentavam muitos erros, os tempos de medida eram longos e a corrente transmitida era baixa.

O Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) possui três partes principais: uma coluna eletro-óptica que gera e colima o feixe eletrônico. Um sistema de vácuo incluindo a câmara onde fica a amostra, a parte de detecção do sinal e o sistema de geração de imagem (figura 2).

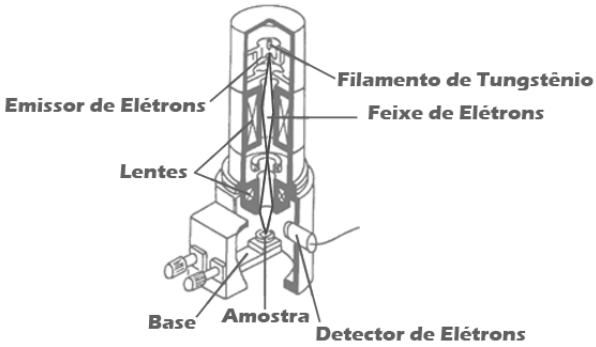


Figura 2: Representação esquemática das principais partes que compõem o microscópio eletrônico de varredura. (www.degeo.ufop.br)

Uma amostra submetida a um feixe de elétrons apresenta diversos tipos de sinais e a cada um deles é propiciado um modo particular de operação.

No caso particular de um MEV, o princípio de operação baseia-se fundamentalmente na quantificação dos elétrons secundários emitidos por uma amostra como resposta a uma excitação eletrônica incidente. Esta medida de elétrons secundários (ES) permite uma definição qualitativa da morfologia e topografia da amostra.

O feixe de elétrons se origina em um cátodo geralmente de tungstênio aquecido por uma corrente elétrica (i). Os elétrons emitidos são acelerados desde o cátodo através de uma grade e um ânodo aterrado (Vgn). Este sistema de eletrodos é chamado de canhão de elétrons. Posteriormente um sistema de lentes reduz o diâmetro do feixe de elétrons a aproximadamente 100 Å. A redução é realizada com duas ou mais lentes magnéticas em série, cada uma capaz de reduzir o diâmetro do feixe de elétrons de um fator de 20 a 100 vezes. Uma corrente ajustável (Icd), é aplicada a uma bobina de deflexão para mover o feixe de elétrons através da amostra. A razão desta corrente com a corrente Id na bobina de deflexão do tubo de raios catódicos, determina a ampliação do microscópio.

Quando os elétrons primários alcançam à amostra, a interação destes com os átomos do material dão origem a elétrons secundários. O número de elétrons secundários emitidos varia de acordo com a geometria e outras propriedades da amostra. Os elétrons secundários são coletados por um detector, produzindo imagem. Os elétrons "backscattered" (retroespalhados) e fótons emitidos pela amostra pela ação do feixe de elétrons podem também ser usados para produzir imagens.

Outras classes de imagens podem ser produzidas por elétrons transmitidos e por correntes induzidas na amostra.

A MEV é uma ferramenta padrão para inspeção e análise em diversas áreas de pesquisa desde a área de materiais até a área biológica. Estes métodos são baseados fundamentalmente na interação da matéria com os elétrons incidentes, e a emissão de ondas ou partículas (fótons, elétrons, íons, átomos, nêutrons, fônons).

Em geral, as análises geradas pelo MEV visam:

-proporcionar uma imagem de alguma posição da amostra com resolução alta, desde dimensões entre 500 nm até dimensões abaixo de 1 nm;

- realizar uma análise elementar da amostra;

-obter uma identificação da natureza dos enlaces dos elementos presentes em uma amostra;

- proporcionar informação sobre a composição/configuração do material como uma função da profundidade imediatamente abaixo da superfície, geralmente algumas micras;

- determinar localizações precisas sobre a amostra com o objetivo de correlacionar medidas analíticas para especificar características do dispositivo;

Em suma, o microscópio eletrônico de varredura (MEV) é um equipamento capaz de produzir imagens de alta ampliação (até 300.000 x) e resolução. As imagens fornecidas possuem um caráter virtual, pois o que é visualizado no monitor do aparelho é a transcodificação da energia emitida pelos elétrons, ao contrário da radiação de luz a qual estamos habitualmente acostumados. O princípio de funcionamento do MEV consiste na emissão de feixes de elétrons por um filamento capilar de tungstênio (eletrodo negativo), mediante a aplicação de uma diferença de potencial que pode variar de 0,5 a 30 KV. Essa variação de voltagem permite a variação da aceleração dos elétrons, e também provoca o aquecimento do filamento. A parte positiva em relação ao filamento do microscópio (eletrodo positivo) atrai fortemente os elétrons gerados, resultando numa aceleração em direção ao eletrodo positivo. A correção do percurso dos feixes é realizada pelas lentes condensadoras que alinham os feixes em direção à abertura da objetiva. A objetiva ajusta o foco dos feixes de elétrons antes dos elétrons atingirem a amostra analisada.

A adsorção gasosa de N_2 a 77 K é rotineiramente usada na catálise heterogênea para caracterizar materiais porosos com diâmetros entre 2-50 nm, classificados como mesoporosos, e com diâmetros inferiores a 2 nm, denominados microporosos (FLORY, 1953). A técnica possibilita a construção de isotermas de adsorção e dessorção gasosa, das quais se extraem informações como a área superficial, volume de poros, morfologia e distribuição do tamanho de poros (GREGG et al 1982).

Quando um sólido finamente dividido é colocado em contato com um gás em um sistema fechado, ocorre a diminuição progressiva da pressão parcial deste gás e um aumento do peso sólido. As moléculas superficiais de um sólido experimentam forças resultantes diferentes de zero, pois estão ligadas numa extremidade às moléculas das camadas mais internas do mesmo e na outra extremidade têm ligações incompletas. Para satisfazer este desequilíbrio de forças moleculares ou atômicas, as moléculas superficiais ligam-se as moléculas gasosas ou líquidas (GREGG et al 1982).

Uma das maneiras mais simples de se determinar a área superficial total de sistemas porosos é através do método de adsorção gasosa e as técnicas de adsorção envolvem a determinação da quantidade de gás necessária para formar uma camada monomolecular na superfície analisada.

Vários modelos são propostos na literatura para descrever os fenômenos de adsorção a fim de se determinar o volume de gás adsorvido em função da pressão relativa. Dentre estes modelos o de maior destaque é o tratamento considerado por Brunauer, Emmet e Teller (B.E.T) para a determinação da área específica de sólidos a partir das isotermas de adsorção (BRUNAUER et al, 1938).

A equação de B.E.T foi desenvolvida com o objetivo de relacionar valores obtidos a partir das isotermas de adsorção com a área específica de um sólido. Todo o tratamento matemático desenvolvido leva em consideração a formação de multicamadas, porém observou-se que a equação não é válida em toda a faixa de valores de pressão. A relação linear só é obedecida para a maioria dos sistemas adsorvente/adsorvato na faixa de valores de pressão relativa entre 0,05 e 0,35 (TEIXEIRA et al, 2001).

A distribuição de tamanho ou de volume em função do diâmetro do poro pode ser calculada a partir da pressão relativa na qual os poros são preenchidos com um líquido proveniente da condensação de um gás. O processo inverso, ou seja, a evaporação do líquido contido no poro também pode ser utilizada.

Quando o estudo do fenômeno de adsorção é feito com o objetivo de se obter informações sobre a área específica e a estrutura porosa de um sólido, a construção de uma isoterma de adsorção é de fundamental importância, pois sua forma revela muitos detalhes sobre as características do material. A isoterma mostra a relação entre a quantidade molar de gás "n" adsorvida ou dessorvida por um sólido, a uma temperatura constante, em função da pressão do gás. Por convenção, costuma-se expressar a quantidade de gás adsorvida pelo seu volume em condição padrão de temperatura e pressão ($0^{o}C$ e 760 torr). A pressão é expressa pela pressão

relativa *P/P0*, ou seja, a relação entre a pressão de trabalho e a pressão de vapor do gás na temperatura utilizada (TEIXEIRA et al, 2001).

O formato da isoterma varia em função do tipo de porosidade do sólido. Várias são as formas de isotermas conhecidas até hoje, porém, todas são variações de seis tipos principais. Os cinco primeiros tipos foram primeiramente sugeridos por BRUNAUER em 1938, sendo o sexto tipo proposto mais tarde segundo TEIXEIRA et al, 2001. Os seis tipos de isoterma podem ser observados na figura 3.

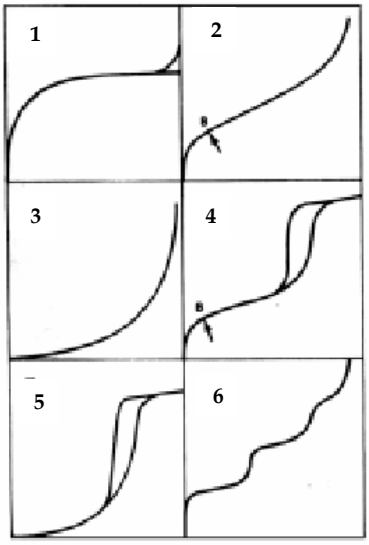


Figura 3. Representação das isotermas de 1 a 6. O eixo "x" (horizontal) corresponde às pressões parciais enquanto o eixo "y" (vertical) corresponde ao volume de gás adsorvido.

Já a técnica de intrusão de mercúrio é realizada em equipamentos denominados porosimetros de alta pressão e vem sendo utilizada desde 1966 para a quantificação da abertura, da distribuição de tamanho, da área total e do volume de poros. A análise da estrutura do poro através da porosimetria de mercúrio é mais rápida que a análise por adsorção gasosa. Esta técnica é aplicável quando o material em questão é rígido o suficiente para resistir a forças de compressão relativamente altas além de não reagir com o mercúrio. Neste tipo de análise se a porosidade do material estiver entre 0,003 μm e 360 μm é possível medir a área e o volume do poro bem como a densidade do material e porcentagem de porosidade presente no material.

A porosimetria de mercúrio é uma técnica frequentemente selecionada para o uso no controle de qualidade, pois todas as informações citadas são produzidas em apenas uma corrida de medição e tipicamente entre 39 e 45 minutos.

A teoria relacionada à porosimetria de mercúrio foi pela primeira vez descrita por WASHBURN, 1921 e a equação básica que descreve o fenômeno leva seu nome. Esta equação é diretamente aplicável ao mercúrio, o único líquido conhecido e adequado para se obter as medidas por este tipo de técnica.

O mercúrio não molha a grande maioria dos materiais e, além disso, não penetra nos poros através da ação da capilaridade. O mercúrio líquido possui alta tensão superficial e, assim, é necessário aplicar uma pressão inversamente proporcional ao tamanho dos poros para forçar sua entrada no interior dos mesmos.

Desta forma nenhum poro é penetrado pelo mercúrio a menos que uma força seja aplicada. A equação de Washburn apresentada a seguir mostra que os poros com diâmetro de aproximadamente 360 μm ou mais serão penetrados pelo mercúrio a uma pressão de 0,0034 MPa (0,5 psi) se a tensão superficial do mercúrio for considerada 485 dyne/cm a 20 ºC com ângulo de contato de 130º. Valores de pressão maiores causam a penetração do mercúrio nos poros menores até aproximadamente 414 MPa (60.000 psi) para os poros com 0,003 μm ou 3 nm.

$$\textbf{1)}\ D = \frac{-4y \cos \theta}{P}$$

Na Equação de Washburn apresentada, D representa o diâmetro do poro, y a tensão superficial, θ o ângulo de contato e P a pressão aplicada. O sinal negativo é explicado devido ao θ ser > 90 ºC.

1.6 Técnicas utilizadas na avaliação do desempenho dos comprimidos osmóticos

1.6.1 Estudo e determinação da cinética de dissolução *in vitro*

O objetivo de se desenvolver sistemas de liberação controlada é liberar o fármaco em quantidade suficiente para se atingir e manter um nível constante de fármaco na corrente sanguínea. Além disso, estas formas farmacêuticas estão sendo especialmente desenvolvidas para liberar o fármaco de maneira lenta e por muitas horas, para proteger o fármaco do baixo pH do estômago e para proteger o estômago de possíveis efeitos irritantes provenientes do fármaco. As principais vantagens do uso deste tipo de tecnologia são: manutenção da ação terapêutica, menor número de doses, menor incidência de efeitos colaterais e redução da toxicidade. O maior objetivo

dos cientistas envolvidos com liberação controlada de fármacos é determinar a melhor velocidade de liberação para se obter o melhor desempenho (OJOE, 2005).

A absorção de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral, depende de sua liberação e de sua dissolução no meio fisiológico além da permeabilidade das membranas biológicas que necessitam transpor (BRASIL, 2003c; UNITED STATES, 1997). Com base nestas considerações, pode-se afirmar que a dissolução *in vitro* é uma etapa relevante para prever o desempenho *in vivo* do medicamento.

Qualquer forma que altere os processos de desagregação e dissolução poderá afetar diretamente a biodisponibilidade, expressa em termos de quantidade de fármaco absorvido e velocidade de processo de absorção (STORPIRTIS et al, 1999).

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e representa uma técnica relativamente rápida e de baixo custo para avaliar formas farmacêuticas sólidas. Esses estudos, servem como um controle qualitativo do sistema de liberação do fármaco e fornecem informações para um posterior estudo "*in vivo*" em animais seguidos pelos estudos clínicos em humanos. Assim, a realização desses estudos é importante porque reduz o número de amostras consideradas adequadas para a realização dos testes "*in vivo*" (SWINTOSKI, 1960; LAZARUS et al, 1961; GORDON et al, 1995).

O sucesso do método do estudo do perfil de liberação do fármaco "*in vitro*" é atingido quando as condições experimentais são adequadas, simulando ao máximo as condições "*in vivo*", ou seja, temperatura próxima da fisiológica, agitação homogênea e meio de dissolução adequado levando-se em consideração o pH e a isotonicidade. A escolha do meio de dissolução deve ser criteriosa para garantir a veracidade dos resultados. A metodologia exige ainda que as condições de "sink" sejam atendidas, ou seja, a concentração do fármaco no meio de dissolução não deve exceder a 10% da sua concentração de saturação (Cammarn, et al, 2000).

A agência americana FDA através do Guia para Indústria "Teste de dissolução da formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata" e a agência brasileira ANVISA, através da resolução RE 310 de 01 de setembro de 2004 "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução" indicam o emprego do método modelo independente (MOORE, 1996) para a comparação entre perfis de dissolução.

De acordo com a RE 310 de 01 de setembro de 2004, a comparação de perfis de dissolução é útil nos casos em que se deseja conhecer o comportamento de dois produtos antes de submetê-los a ensaios de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, para isentar as menores dosagens desses estudos e nos casos de alterações pós-registro. Nesta comparação avalia-se a curva como um

todo. Mesmo sabendo-se que para o emprego de modelos estatísticos é geralmente recomendado grande número de amostras e que neste estudo os ensaios de dissolução foram realizados somente na forma de triplicata, ainda assim, aplicou-se o modelo independente, pois os desvios entre as amostras foram baixos. Replicatas em maiores quantidades inviabilizariam os estudos de dissolução, pois muitas variáveis foram investigadas.

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2). O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$F1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^{n} | R_t - T_t | \right] \Big/ \left[\sum_{t=1}^{n} R_t \right] \right\} \times 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; Rt = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o produto "X" ;Tt = valor de porcentagem dissolvida do produto "Y", no tempo t.

O fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$F2 = 50 \times \log \left\{ \left[+ \left(1/n \right) \sum_{t=1}^{n} (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}$$

O critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes são: F1 = 0 a 15 e f2 = 50 a 100.

Deve-se considerar também:

- o emprego de, no mínimo, cinco pontos de coleta;

- a inclusão de apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;

- o uso de médias exige que os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não sejam superiores a 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%.

- nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f1 e f2 perdem o seu poder discrimitativo e, portanto, não é necessário calculá-los. Nesses casos, deve-se comprovar a rápida dissolução dos produtos e mostrar a forma da curva, realizando coletas em, por exemplo: 5, 10, 15 e 20 ou 30 minutos.

A cinética do processo de dissolução também foi avaliada neste trabalho, através da aplicação de três equações cinéticas aos resultados de dissolução obtidos, sendo estas equações relacionadas à cinética de ordem zero, de primeira ordem e de Higuchi.

Assim, embora a comparação definitiva entre formulações de liberação imediata ou formulações de liberação prolongada, por exemplo, requeira o teste de "bioequivalência" em humanos é prudente realizar uma extensa comparação *in vitro*, incluindo dados de dissolução, para maximizar as chances de sucesso de bioequivalência (MOORE FLANNER, 1996).

2. Objetivo Geral

Face ao exposto, o objetivo da presente pesquisa é o desenvolvimento, a caracterização e a avaliação de um sistema de liberação osmótico do tipo push-pull ou bi-camada para a veiculação do atenolol visando à otimização da terapia antihipertensiva.

2.1 Objetivos específicos

2.1.1 Produzir e caracterizar os sistemas de liberação osmóticos através de estudos físico-químicos.

2.1.2 Avaliar a existência de interações moleculares entre os osmopolímeros empregados na obtenção dos sistemas osmóticos e o fármaco antihipertensivo utilizado.

2.1.3 Padronizar e validar metodologia analítica para o doseamento do ativo por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

2.1.4 Revestir o comprimido com membrana semipermeável composta por filme polimérico.

2.1.5 Avaliar a permeabilidade da membrana através do intumescimento ("swelling") nos sistemas osmóticos.

2.1.6 Determinar a porosidade e tamanho médio dos poros da membrana semipermeável presente no sistema de liberação osmótico.

2.1.7 Padronizar a quantidade de radiação a laser suficiente para perfurar a membrana semipermeável dos comprimidos osmóticos.

2.1.8 Verificar influência da espessura da membrana de revestimento no perfil de liberação *in vitro* do atenolol.

2.1.9 Verificar influência do diâmetro e do número de orifícios no perfil de liberação *in vitro* do atenolol.

2.1.10 Verificar influência da velocidade de agitação do meio no perfil de liberação *in vitro* do atenolol.

2.1.11 Verificar influência do stress térmico no perfil de liberação *in vitro* do atenolol.

3. Material e Métodos

3.1 Material

3.1.1 Matérias primas: Polyox (óxido de polietileno) NF 100, NF 80 e Coagulante fornecidos pela Dow Chemical; PEG 3350 (polietilenoglicol), fornecido pela Clariant Brasil; acetato de celulose 398 N10 fornecido pela Eastman Chemical Company; hidroxipropilmetilcelulose fornecido pela M.P.I. Pharmaceutica GMBH; cloreto de sódio fornecido pela Refinaria Nacional de sal S/A; estearato de magnésio fornecido pela Forlab Chitec S/A Comercio INT e atenolol, lote 4006A2BII, origem indiana, 99,6 % de teor e fornecido pela Galena Química e Farmacêutica LTDA.

3.1.2 Solventes: Todos os solventes possuem grau cromatográfico e foram fornecidos pela J.T. Baker.

3.1.3 Consumíveis

► Colunas cromatográficas: 250 x 4,6mm, BDS Hipersyl C18-Thermo, 5 μm e fase reversa.

►Âncora ou Sinkers

3.1.4 Equipamentos

► Cromatógrafo a líquido, modelo HP série 1100, detector UV–VIS, software Chemstation.

► Dissolutor Hanson modelo SR8 Plus Q-Pak, Hanson Corporation (figura 7).

► Célula DSC-50 Shimadzu e software TA60.

► Balança termoanalítica Shimadzu TGA 50 e software TA60.

► Espectrofotômetro na região do infravermelho FTIR Perkin Elmer modelo Spectrum One e software Assured ID.

► Balança analítica com cinco casas decimais da marca Mettler HS4AR.

► Câmara climática Mecalor com capacidade de 1200 Litros.

► Compressora rotativa para comprimidos Lawes, modelo W 2227, 27 estágios

► Batedeira planetária capacidade 2 litros, marca Arno.

► Durômetro Erweka, modelo D63150.

► Micrômetro Mitutoyo absolute, IDC 1012 CB

► Friabilômetro VANKEL, modelo VK 200.

► Jogo de punções redondos, côncavos e lisos, revestidos com cromo, 8mm e 10mm, da marca Stinfer.

► Drageadeira automatizada com caçamba semi-perfurada, Hicoater LDCS, Vector Corporation, capacidade de 6L (figura 4).

► Smart Laser 130, Markem (figura 6).

► Microscópio eletrônico de varredura, Leica Stereoscan 440.

► Equipamento para análise de área superficial e porosidade utilizando o modelo B.E.T, Micromeritics modelo AZAP-2000.

► Estufa Nova Ètica Modelo 410-D.

► Granulador Quadro Comil.

► Microscópio Óptico de reflexão, Olympus modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony, 5.1 megapixels e lâmina micrométrica Olympus, menor divisão 0,01 mm.

► Microscópio de transmissão Olympus modelo BX50, com câmera acoplada da marca Hitachi Denshi LTDA, modelo KP-MZU; sistema de luz polarizada e software HL-Image.

► Hot Stage marca Metler Toledo modelo FP82HT e controlador marca Metler Toledo modelo FP90.

►Termômetro Infravermelho, marca Sato Keiryoki MEG. CO. LTD, modelo SK-8700, comprimento de onda 650 nm.

► Paquímetro Digital, marca Mitutoyo, modelo 500-144B, exatidão: +/- 0,02mm.

Figura 4: Drageadeira automatizada Hicoater LDCS Vector Corporation.

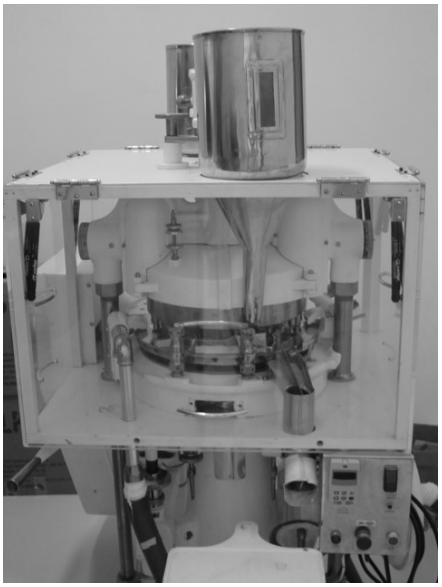


Figura 5: Compressora Rotativa Lawes.

Figura 6: Sistema de codificação a laser

Figura 7: Dissolutor Hanson SR8 Plus.

3.1.5. Métodos

3.1.5.1 Estudos de compatibilidade utilizando a análise térmica e a espectroscopia no infravermelho (FTIR).

Na realização dos estudos de pré-formulação, o atenolol, os excipientes e misturas binárias do fármaco com cada um dos excipientes foram analisados por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG) e Espectroscopia no Infravermelho (FTIR).

As misturas binárias do atenolol com os diferentes excipientes constituintes da formulação foram realizadas em gral de porcelana na proporção de 1:1. Após 2 min de trituração, a mistura foi fracionada e armazenada em recipientes de vidro que foram submetidos às seguintes condições:

- recipiente selado em estufa à temperatura de 30°C;
- recipiente selado em estufa à temperatura de 40°C;
- recipiente aberto em estufa à temperatura de 30°C e 75% de umidade;

Após 15 dias, as amostras foram retiradas e submetidas às análises por DSC, TG e por FTIR.

As análises por FTIR foram realizadas no intervalo de 650 a 4000 cm^{-1}. Antes das leituras das amostras, foi realizada a leitura do branco para eliminar uma possível influência do CO_2 do ambiente. Posteriormente, colocou-se uma pequena quantidade de amostra sobre o porta-amostra do equipamento, e esta foi pressionada pela "probe" suspensa até que o visor indicasse uma medida de força correspondente à 100%. Então, realizou-se a leitura e o tratamento dos dados com o software Assured ID.

Para a obtenção da curva DSC, aproximadamente 2,0 mg de cada amostra foram pesados diretamente na cápsula de alumínio. Após a pesagem, a cápsula foi fechada e as amostras submetidas à análise utilizando uma razão de aquecimento de 5°C/min até 200°C, sob atmosfera de nitrogênio seco com fluxo de 100mL/min.

Para a realização das análises de todas as amostras geradas, foi inicialmente realizado um branco no dia da análise para a correção da linha base. No procedimento utilizado durante a

análise do branco as mesmas condições estabelecidas para a análise das amostras foram mantidas, porém, a cápsula de alumínio em que as substâncias são colocadas, permaneceu vazia.

Para as análises por termogravimetria (TG/DTG) foi empregado um cadinho de platina aberto e aproximadamente 5 mg do fármaco, dos excipientes e das respectivas misturas binárias que apresentaram nas curvas DSC, evidências de possíveis interações. A curva de aquecimento foi obtida com razão de aquecimento de 5°C/min até 500ºC, sob atmosfera inerte de nitrogênio seco com fluxo de 50mL/min.

3.1.5.2 Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente

Uma pequena quantidade das misturas físicas 1:1 entre o princípio ativo atenolol e os polímeros PEG 3350, Polyox N10, N80 e Coagulante, foram colocadas em uma lâmina e posteriormente espalhadas com o auxílio de uma lamínula de vidro. O conjunto foi colocado no interior da unidade de aquecimento FP82HT e submetido ao aquecimento com taxa de 5ºC/min de 25ºC até 160ºC. O modelo FP82HT permite que o aquecimento seja realizado desde a temperatura ambiente até 375ºC com uma precisão de até $\pm$ 0,8ºC.

3.1.5.3 Produção do núcleo dos sistemas osmóticos por dupla compressão

O núcleo do sistema osmótico proposto foi dividido em duas camadas ou compartimentos. O primeiro compartimento, ou compartimento do fármaco continha o fármaco e os demais excipientes. O segundo compartimento ou camada osmótica foi constituído pelo osmopolímero (responsável pela propulsão da camada superior), pelo osmoagente (responsável pela formação do gradiente de pressão osmótica) e demais excipientes descritos nas Tabelas 3, 4 e 5.

Tabela 3: Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no **lote 01.**

Compartimento do fármaco			**Compartimento propulsor**		
Componentes	**Massa (g)**	**%**	**Componentes**	**Massa (g)**	**%**
Polyox N80	505,6	25,3	Polyox Coagulante	1310	65,5
HPMC 4000	66,70	3,3	HPMC 4000	100	5,0
Polyox N10	747,32	37,4	NaCl	580	29,0
Atenolol	663,02	33,2	Estearato de magnésio	10	0,5
Estearato de magnésio	13,34	0,7			
Corante Azul	4	0,2			

Os comprimidos do tipo bi-camada (lote 01) foram produzidos utilizando uma compressora rotativa Lawes, com a velocidade de 9 rpm, punções redondos côncavos e lisos com 10 mm de diâmetro e força de compressão padronizada através do acompanhamento da dureza dos núcleos. As massas para o compartimento do fármaco e para o compartimento propulsor foram padronizadas em 150 e 100 mg respectivamente, totalizando 250 mg para o comprimido, contendo 50 mg de atenolol.

Tabela 4: Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no **lote 02.**

Compartimento do fármaco			**Compartimento propulsor**		
Componentes	**Massa (g)**	**%**	**Componentes**	**Massa (g)**	**%**
Polyox N80	422,4	21,1	Polyox Coagulante	1310	65,4
HPMC 4000	66,6	3,3	HPMC 4000	100	5,0
Polyox N10	665,2	33,2	NaCl	580	28,9
Atenolol	834	41,7	Estearato de magnésio	10	0,5
Estearato de magnésio	13,6	0,7	Óxido de ferro vermelho	4	0,2

Para os comprimidos do tipo bi-camada (lote 02) a mesma compressora rotativa Lawes foi utilizada, com a velocidade de 9 rpm, punções redondos côncavos e lisos com 8 mm de diâmetro e força de compressão padronizada através do acompanhamento da dureza dos núcleos. As massas para o compartimento do fármaco e para o compartimento propulsor foram padronizadas em 120 e 80 mg respectivamente, totalizando 200 mg para o comprimido, contendo 50 mg de atenolol.

Tabela 5: Fórmula relacionada ao núcleo do sistema osmótico produzido no **lote 03.**

Compartimento do fármaco			**Compartimento propulsor**		
Componentes	**Massa (g)**	%	**Excipientes**	**Massa (g)**	%
Polyox N80	620	21,1	Polyox Coagulante	1310	65,4
HPMC 4000	66,70	3,3	HPMC 4000	100	5,0
Polyox N10	862,50	33,2	NaCl	580	28,9
Atenolol	434,8	41,7	Estearato de magnésio	10	0,5
Estearato de magnésio	16	0,7	Óxido de ferro vermelho	4	0,2

Para a produção do lote 03 a compressora rotativa Lawes foi utilizada, com a velocidade de 9 rpm, punções redondos côncavos e lisos com 10 mm de diâmetro e força de compressão padronizada através do acompanhamento da dureza dos núcleos (média de 7 Kgf). As massas para o compartimento do fármaco e para o compartimento propulsor foram padronizadas em 230 e 120 mg respectivamente, totalizando 350 mg para o comprimido, contendo 50 mg de atenolol.

O processo de compressão iniciou-se primeiramente com a camada correspondente ao compartimento do fármaco, utilizando uma baixa força de compressão, suficiente somente para manter o núcleo integro facilitando a aferição da massa. É importante nesta primeira fase, manter a força de compressão baixa para que na segunda fase de compressão seja fornecida força suficiente para que a segunda camada consiga aderir à primeira. Desta forma, é possível atingir a dureza necessária para uma boa friabilidade, além da coesão entre as camadas.

O tipo de granulação utilizada foi a granulação via úmida. Após misturar manualmente os pós em sacos de polietileno, por cerca de 10 minutos, estes foram umidificados separadamente com álcool etílico anidro utilizando uma batedeira planetária. Após obter-se o ponto do granulado

este foi classificado, ainda úmido, em malha 5 mm e seco em estufa à temperatura de 38ºC. Após atingir-se umidade inferior a 2% classificou-se o pó utilizando o granulador Quadro Comil em malha 1 mm. Ao final, adicionou-se o lubrificante estearato de magnésio e misturou-se novamente em saco de polietileno por 5 minutos. A quantidade total de granulado obtido para cada compartimento foi de 2 Kg e os lotes foram estipulados para a obtenção teórica de 4 Kg de núcleos.

Em suma, além do lote 01, outros dois lotes foram produzidos com diferentes massas e com punções de diferentes tamanhos, visando à otimização do formato e funcionamento do sistema inicialmente proposto. Ainda, para distinguir os dois compartimentos e permitir que o orifício de liberação a laser fosse produzido no lado correto em uma das etapas posteriores, adicionou-se corante na camada osmótica. Assim, os núcleos produzidos apresentaram duas cores.

3.1.5.4 Avaliação físico química dos sistemas osmóticos

Uma vez que não existem na literatura monografias para sistemas de liberação osmóticos e por se tratar de uma forma farmacêutica sólida obtida por compressão, utilizaram-se alguns ensaios preconizados para comprimidos.

3.1.5.4.1 Determinação do peso médio

Baseado na FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4ª. edição, 1988, para esta análise foi considerada uma amostragem de 20 núcleos que foram pesados em balança analítica Marte Am 220.

3.1.5.4.2 Determinação do diâmetro e espessura

Embora esta metodologia não se encontre oficializada em nenhuma Farmacopéia, é comum adotá-la na avaliação de comprimidos (FERRAZ, 1997).

O total de 20 amostras foi analisado, utilizando-se um equipamento Durômetro Erweka, modelo D63150. Duas medidas foram consideradas: espessura e diâmetro. Os parâmetros estatísticos calculados foram: a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação.

3.1.5.4.3 Determinação da friabilidade

A friabilidade está relacionada com a resistência à abrasão, oriunda de processos de revestimento, embalagem, transporte ou manuseio.

A determinação da friabilidade será efetuada com base na metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, 4ª. edição (1988).

O ensaio foi executado com os núcleos ainda não revestidos em friabilômetro marca VANKEL. Foram utilizados 20 núcleos e o equipamento programado para realizar 25 rotações por minuto, durante 4 minutos, totalizando 100 revoluções. Para calcular o percentual perdido de pó foi utilizada a equação 1:

$$\textbf{2)}\ \%\ \text{de perda de pó} = \frac{(z - y) \times 100}{z}$$

Onde:

z= a massa dos comprimidos antes do teste

y= a massa dos comprimidos após o teste

3.1.5.4.4 Determinação da dureza

As formas farmacêuticas devem apresentar resistência mecânica adequada, tendo em vista as operações de embalagem, transporte e manuseio. Mede-se pela capacidade de resistência da forma sólida, a ruptura sob pressão radial.

O teste consistiu em submeter o comprimido à ação de um aparelho capaz de quantificar a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo.

Para este ensaio, foram submetidos 20 núcleos e o equipamento utilizado foi um durômetro Erweka, modelo D63150. A média, assim como o desvio-padrão e o coeficiente de variação foram posteriormente calculados.

3.1.5.5. Revestimento dos núcleos osmóticos com filme polimérico

Os comprimidos osmóticos, propostos no presente estudo, foram revestidos utilizando-se uma drageadeira rotacional automatizada piloto, caçamba semi-perfurada e os parâmetros foram estabelecidos para se conseguir obter um processo capaz de produzir núcleos revestidos adequadamente e com qualidade reprodutível.

Os lotes submetidos ao revestimento variaram de um mínimo de 700 g para um máximo de 1 Kg, utilizando uma caçamba com capacidade de 3L e os ganhos de massa foram de 8, 10 e 12%. A formulação de revestimento está descrita na Tabela 6 apresentada.

Tabela 6: Formulação de revestimento.

Componentes	**Massa (g)**	**Porcentagem (%)**
Acetato de Celulose	75,6	3,6
PEG 3350	8,4	0,4
Diclorometano	1814,4	86,4
Metanol	201,6	9,6

Finalmente, os parâmetros de aplicação foram padronizados e definidos, para que todo o processo de revestimento fosse realizado de forma contínua, implicando em baixo tempo e baixo custo de processamento.

Tabela 7: Parâmetros utilizados no processo de revestimento dos núcleos.

Temperatura do ar de saída	33ºC
Temperatura do produto	32ºC
Fluxo de ar	74-76 m^3/h
Velocidade da caçamba	22 rpm
Velocidade da bomba de aplicação	10,4 g/min
Pressão de atomização	1542 mBar

3.1.5.6 Determinação do perfil de captação de água ("swelling")

O "swelling", ou seja, o intumescimento devido à absorção de líquido foi avaliado pelo método do equilíbrio de peso adquirido, similar ao descrito por GRIZZI, 1995. Para esta análise, as amostras do lote 01 revestidas com 8, 10 e 12% de ganho de massa, sem perfuração a laser e em triplicata, foram submetidas às condições semelhantes do teste de liberação in vitro: meio de dissolução composto por tampão acetato de sódio, pH 4,6; volume de 900 mL e temperatura controlada, correspondente a 37°C ± 0,5. A velocidade de agitação utilizada foi de 50 rpm utilizando o aparato USP I por um período de três horas. Este período foi estabelecido após a observação de rompimento da membrana de revestimento na terceira hora do experimento por conseqüência do aumento da pressão interna dos núcleos com o intumescimento. Em intervalos pré-determinados, as amostras foram retiradas do meio de dissolução, o excesso de água na superfície foi suavemente retirado ao se colocar as amostras sob um papel absorvente e finalmente estas foram pesadas. O swelling foi calculado a partir do aumento de peso, conforme a equação abaixo:

3) Absorção de água (%) = $100\ (P^2-P^1)/P^1$

Onde:

- P^1 e P^2 são os pesos das amostras antes e depois da imersão no meio de dissolução, respectivamente, no tempo *t*.

3.1.5.7 Perfuração a laser dos núcleos

O equipamento a laser utilizado encontra-se disponível comercialmente e possui ampla aplicação na área de codificação de embalagens. Trata-se de um equipamento compacto e relativamente leve, além de ser capaz de realizar gravações informativas do tipo número do lote do produto, a data de fabricação, a data de validade e o nome do produto, de uma única vez e de maneira bastante rápida. Desta forma adaptou-se o equipamento para que o orifício de liberação fosse gerado e selecionou-se o caractere ponto final (".") dentre as letras e sinais disponíveis no teclado.

Posteriormente, através de testes realizados diretamente no substrato, ou seja, no comprimido osmótico revestido, os parâmetros adequados para a perfuração foram determinados. Dentre os parâmetros mais importantes para padronização cita-se a intensidade de radiação a laser aplicada, a distância do bocal do laser em relação ao comprimido, pois o diâmetro do orifício varia com esta distância, ou seja, quanto maior a distância do bocal em relação ao produto, maior é o diâmetro do orifício de liberação produzido. Além disso, ajustou-se também a altura e largura do caractere, o tempo de atuação da radiação a laser no produto, o modo de operação do equipamento e a magnitude do caractere.

3.1.5.8 Determinação da porosidade e tamanho dos poros da membrana semipermeável

Para se estudar a porosidade do material utilizando-se as técnicas escolhidas, é necessário observar que dependendo da distribuição desta porosidade e da resistência do material a ser analisado, seria mais indicada à escolha da adsorção gasosa ou da porosimetria de mercúrio. Assim, antes de decidir entre a utilização de uma técnica ou outra, realizou-se a microscopia eletrônica de varredura na tentativa de obter informações sobre o diâmetro médio dos poros predominantes no material.

Desta forma os filmes de acetato de celulose foram produzidos preparando-se a solução de revestimento dos núcleos osmóticos (fórmula descrita na Tabela 6), em um béquer. Após a obtenção da solução, esta foi vertida em um vidro de relógio com quantidade suficiente para cobrir toda a sua superfície. Posteriormente devolveu-se toda a solução para o béquer de preparação e após 15 minutos observou-se a evaporação completa do solvente residual presente no vidro de relógio, resultando na formação do filme facilmente destacável da vidraria. O filme destacado foi

exposto à água corrente para remoção dos componentes hidrossolúveis, promovendo a formação dos poros. A secagem se deu em estufa à vácuo por aproximadamente 90 minutos sob 125-130ºC, para garantir a retirada total da umidade. A espessura dos filmes foi verificada utilizando-se o micrômetro em diferentes pontos.

No estudo utilizando à microscopia eletrônica de varredura (MEV) a amostra recebeu uma cobertura com ouro antes ser levada ao microscópio e toda a análise foi realizada por um técnico especializado sob nosso acompanhamento no Centro de Caracterização e Desenvolvimento de Materiais CCDM (UFSCar-SP).

No estudo por adsorção gasosa de nitrogênio, os filmes obtidos foram recortados, colocados no interior da probe do equipamento e submetidos às rampas de adsorção e dessorção do gás para a obtenção das isotermas.

Por fim, a técnica de intrusão ou porosimetria de mercúrio permitiu que a amostra em seu estado real (comprimido revestido) fosse analisada tal qual. Desta forma, considerando que o núcleo do comprimido sem revestimento também apresenta porosidade e que esta poderia interferir na análise da porosidade da membrana de revestimento, realizou-se também a análise do núcleo não revestido para se obter valores que foram utilizados posteriormente como "branco". Assim, os volumes de intrusão de mercúrio obtidos para os núcleos revestidos com diferentes ganhos de massa, ou seja, 8, 10 e 12% foram descontados dos valores obtidos para o núcleo não revestido consequentemente originando uma curva de distribuição da porosidade relacionada somente à membrana semipermeável.

3.1.5.9 Padronização e validação da metodologia analítica para a quantificação do atenolol por Cromatografia Líquida de fase reversa

A padronização da metodologia analítica para doseamento do Atenolol por cromatografia líquida de fase reversa foi baseada na preconizada pela Farmacopéia Americana (USP N24). As condições cromatográficas utilizadas estão apresentadas em resultados e discussão.

Para a preparação da fase móvel foram pesados exatamente 1,1g de 1-heptanosulfonato de sódio e 0,71 g de fosfato de sódio dibásico anidro que foram dissolvidos em 700 mL de água. Posteriormente 2 mL de dibutilamina foram adicionados e o pH foi ajustado para 3 com solução de ácido fosfórico 0,8 M. Então foram adicionados 300 mL de metanol e procedeu-se a filtração da solução utilizando-se filtro 0,45 um.

3.1.5.9.1 Linearidade

A curva de calibração foi preparada dissolvendo-se o atenolol no meio de dissolução. Exatamente 10 mg de atenolol foram pesados e transferidos para um balão volumétrico com capacidade para 100 mL e o volume completado com meio de dissolução. Posteriormente foram feitas diluições para as concentrações de 10, 20, 40, 50, 60 e 70 ug/ml.

Para a preparação do meio de dissolução, duas soluções foram misturadas. A primeira correspondeu a uma solução de acetato de sódio de concentração 0,1 N e a segunda, uma solução de ácido acético 0,1 N. Assim, misturaram-se 44,9 partes da solução de acetato de sódio 0,1 N com 55,1 partes da solução de ácido acético resultando no meio de dissolução com pH 4,6.

3.1.5.8.2 Precisão intracorrida

A precisão intracorrida foi realizada preparando-se três soluções de atenolol com concentrações correspondentes a 20, 40 e 50 ug/mL, cada uma em triplicata. Após a análise cromatográfica calculou-se o desvio padrão relativo entre as respostas.

3.1.5.9.3 Precisão intercorrida

No teste de precisão intercorrida foram preparadas novamente soluções padrões em três níveis de concentrações como no teste intracorrida. Porém, desta vez a preparação e as injeções foram feitas por um analista diferente em dias diferentes.

Os cálculos foram realizados levando-se em conta os resultados obtidos nos dois dias de análise, ou seja, intra e intercorrida. Considera-se o método preciso quando o desvio padrão relativo entre as respostas apresentar resultado inferior a 5%.

3.1.5.9.4 Estabilidade dos padrões

A estabilidade dos padrões foi verificada analisando-os em diferentes dias e em diferentes condições de armazenamento. Assim os padrões foram analisados no tempo zero, ou seja, após a preparação, após 24 horas sob temperatura de 25ºC, após 7 e 45 dias sob temperatura de 5ºC.

3.1.5.9.5 Exatidão

Para o teste de exatidão foi preparada uma mistura contendo proporcionalmente todos os excipientes que compõem o núcleo osmótico, com exceção do atenolol, resultando em uma mistura placebo. A amostra placebo foi então adicionada na cuba de dissolução.

Enquanto o meio de dissolução contido nas cubas aguardava a estabilização da temperatura (37ºC), três níveis de concentração de solução padrão de atenolol em metanol foram preparados para em seguida serem adicionados às cubas de dissolução, de maneira que as concentrações finais fossem de 20, 40 e 50 ug/mL. Os cálculos consideraram o volume de solução padrão a ser adicionado nas cubas para os diferentes níveis de concentração de modo que este fora fixado em 10 mL. Assim, a concentração final de solvente orgânico na cuba de dissolução se encontrou bastante baixa, ou seja, 1,1 %, considerando-se que o volume total do meio de dissolução utilizado foi 900 mL.

Para a preparação das soluções padrão, 0,500g de atenolol foram pesados em um béquer e diluídos em 50 mL de metanol. Esta solução foi transferida para um balão de 100 mL e o volume fora completado com meio de dissolução resultando em uma solução estoque de atenolol. Por fim, esta solução fora submetida à sonicação por 10 min.

A partir da solução estoque, preparou-se os padrões 4500 ug/mL, 3600 ug/mL e 1800 ug/mL, diluindo-se os mesmos com meio de dissolução. Em seguida, 10 ml de cada solução padrão foram adicionados a 890 mL presentes na cuba de dissolução, resultando nas concentrações teóricas finais de 50 ug/mL, 40 ug/mL e 20 ug/mL, respectivamente. A solução estoque ainda deu origem a 10 mL de padrões 20 ug/mL, 40 ug/mL e 50 ug/mL, que foram analisados no mesmo dia do estudo, para serem utilizados como soluções referência para o teste de exatidão.

Durante a dissolução utilizou-se o aparato 2 da Farmacopéia Americana, a temperatura foi fixada em 37°C $\pm$ 1 e a rotação em 50rpm. Em suma, a mistura placebo foi adicionada em cada cuba anteriormente aos 890 ml de meio de dissolução. Quando a temperatura do meio de

dissolução se mostrou equilibrada em 37ºC adicionou-se, em triplicata, 10 ml dos padrões 4500, 3600 e 1800 ug/ml e iniciou-se o teste.

Depois de 2 horas de teste, alíquotas foram retiradas das cubas, filtradas em filtro 0,45 µm e por fim analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

Após a confirmação da linearidade do método, as recuperações do estudo de exatidão puderam ser calculadas através da seguinte fórmula:

$$\text{Conc. da amostra} = \frac{\text{Conc. padrão x sinal da amostra}}{\text{Conc.teórica da amostra x sinal do padrão}} \text{ x Conc.teórica da amostra}$$

No teste de exatidão é avaliado se a presença dos excipientes na cuba de dissolução somada as condições do teste como a temperatura utilizada e o tempo de dissolução não interferem na recuperação da quantidade de princípio ativo adicionada.

Por fim, o método é considerado exato se as recuperações obtidas bem como a média de todas as mesmas, estiverem dentro do intervalo de confiança determinado entre 95 e 105%.

3.1.5.9.6 Seletividade

A seletividade da metodologia analítica também foi verificada, através da contaminação do meio de dissolução com os excipientes da matriz sem a presença do atenolol.

A observação de nenhum pico cromatográfico no tempo de retenção do atenolol indica que o método pode ser classificado como seletivo.

3.1.5.9.7 Limites de detecção e quantificação

Sabe-se que o limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) são a menor quantidade de analito presente em uma amostra que possa ser detectada, porém não necessariamente quantificada; e ser determinada e a o mesmo tempo apresentar precisão e exatidão aceitáveis, respectivamente, sob as condições experimentais estabelecidas. Assim baseando-se na metodologia descrita na resolução 899 de 29 de maio de 2003 da ANVISA, diluiu-se os padrões com meio de dissolução contendo os excipientes do placebo para se chegar às relações estabelecidas pelo método visual. A partir daí, analisou-se os padrões preparando-se três curvas de calibração em torno da faixa de concentração determinada para os limites, partindo-se

de três soluções estoques produzidas separadamente. As equações de reta originadas pelas curvas de calibração forneceram resultados que foram posteriormente utilizados no cálculo dos limites de quantificação e de detecção através das seguintes equações:

- Determinação do limite de quantificação (LQ)

4) LQ = (DPx10)/IC

Sendo * IC: média do coeficiente de inclinação da curva de calibração *DP o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação.

- Determinação do limite de detecção (LD)

5) LD = (DPx3)/IC

Sendo * IC: média do coeficiente de inclinação da curva de calibração e *DP o desvio padrão do intercepto com o eixo do Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação.

3.1.6 Estudo do perfil de dissolução *in vitro.*

O estudo foi realizado em um aparelho dissolutor e a metodologia foi baseada na Farmacopéia Americana (USP N24). O meio de dissolução foi composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C) e com velocidade de agitação correspondente a 50 rpm utilizando o aparato 2. Amostras com aproximadamente 3 mL foram coletadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos e o volume coletado reposto com meio limpo. A quantidade de fármaco liberada foi determinada utilizando a cromatografia liquida de fase reversa previamente padronizada e validada.

Os resultados obtidos no estudo do perfil de liberação "*in vitro*" foram relacionados em um gráfico de porcentagem de fármaco liberada x tempo, para serem analisados. A influência das variáveis: espessura da membrana semipermeável, diâmetro de orifício, número de orifícios, velocidade de agitação do meio e temperatura de cura da membrana semipermeável, foi avaliada neste tipo de estudo.

As diferenças e semelhanças foram calculadas empregando-se modelo independente e utilizando-se os fatores (f1) e (f2), (ANVISA, 2007).

3.1.6.1 Avaliação da influência da espessura da membrana semipermeável no perfil de liberação *in vitro.*

Os núcleos osmóticos produzidos no lote 03 foram revestidos com ganhos de massa de 8 e 10 e 12% e as espessuras da membrana de revestimento foram determinadas medindo-se 20 núcleos osmóticos antes e depois do revestimento com o auxílio de um paquímetro digital. Após as medidas, os núcleos revestidos foram perfurados a laser utilizando os mesmos parâmetros de perfuração definidos no item 3.5 (0,65 mm de diâmetro). Após a perfuração, os comprimidos foram submetidos, em triplicata, a avaliação do perfil de dissolução *in vitro* segundo o método descrito no item 3.1.5.9.

3.1.6.2 Avaliação da influência do diâmetro e do número de orifícios no perfil de liberação *in vitro.*

No estudo para avaliação da influência do diâmetro foram utilizados os núcleos revestidos com 12% de ganho de massa, com diâmetros de 0,40 mm, 0,65 mm e 1,88 mm no teste de dissolução. Em seguida, para o estudo da influência do número de orifícios comparou-se o perfil de liberação dos núcleos revestidos com 12% de ganho de massa, com 1, 2 e 3 orifícios de 0, 65 mm de diâmetro.

3.1.6.3 Avaliação da influência da velocidade de agitação do meio no perfil de liberação *in vitro.*

Para verificar-se a influência das condições hidrodinâmicas do meio no perfil de dissolução dos núcleos osmóticos, os comprimidos revestidos com 12% de ganho de massa e 0,65 mm de diâmetro de orifício, foram submetidos ao estudo de dissolução, utilizando o aparato 2, porém sob diferentes velocidades de agitação. Assim os comprimidos revestidos e perfurados foram submetidos ao teste de dissolução variando-se as velocidades entre 25, 50, 75 e 100 rpm e comparados entre si. Os ensaios foram realizados em triplicata.

3.1.6.4 Avaliação da influência do stress térmico no perfil de liberação *in vitro.*

De acordo WILLIAN III & LIU, 2000, "beads" revestidos com membrana de acetato de celulose ftalato, submetidos ao stress térmico e umidade apresentaram coalescência e aumento na força mecânica do filme de revestimento, reduzindo consequentemente a taxa de liberação do fármaco a partir destes sistemas. Desta forma a influência do stress térmico sob a membrana de revestimento dos comprimidos osmóticos também foi avaliada para verificar se haveria a necessidade de se padronizar o tempo e a temperatura de secagem dos comprimidos após o processo de revestimento.

Neste estudo os comprimidos revestidos com 8% de ganho de massa, 0,65 mm de diâmetro de orifício e que teoricamente possuem a maior taxa de liberação foram submetidos ao stress térmico de 50ºC e 75% de umidade por 12 horas. Posteriormente uma análise de teor destes comprimidos foi realizada para garantir que o atenolol não tenha sofrido degradação. Em seguida foi realizado o estudo de dissolução dos núcleos e os resultados foram comparados ao perfil de dissolução dos núcleos também revestidos com 8% de ganho de massa, perfurados, mas sem sofrerem o stress térmico (amostra controle).

3.1.6.5 Avaliação da cinética de liberação

Três modelos foram empregados na avaliação da cinética de liberação. Os molelos de ordem zero e de Higuchi que se mostram mais adequados para as formas farmacêuticas de liberação controlada e o modelo de primeira ordem que se mostra mais adequado para as formas farmacêuticas convencionais (HIGUCHI, 1963).

A Tabela 8 resume os modelos cinéticos empregados

Tabela 8: Equações dos modelos cinéticos empregados na determinação da cinética da dissolução. Q% = porcentagem de fármaco dissolvida; K = constante de velocidade de dissolução; t = tempo; $t^{1/2}$ = raiz quadrada do tempo; Ln%NL = logarítimo neperiano da porcentagem não dissolvida do fármaco.

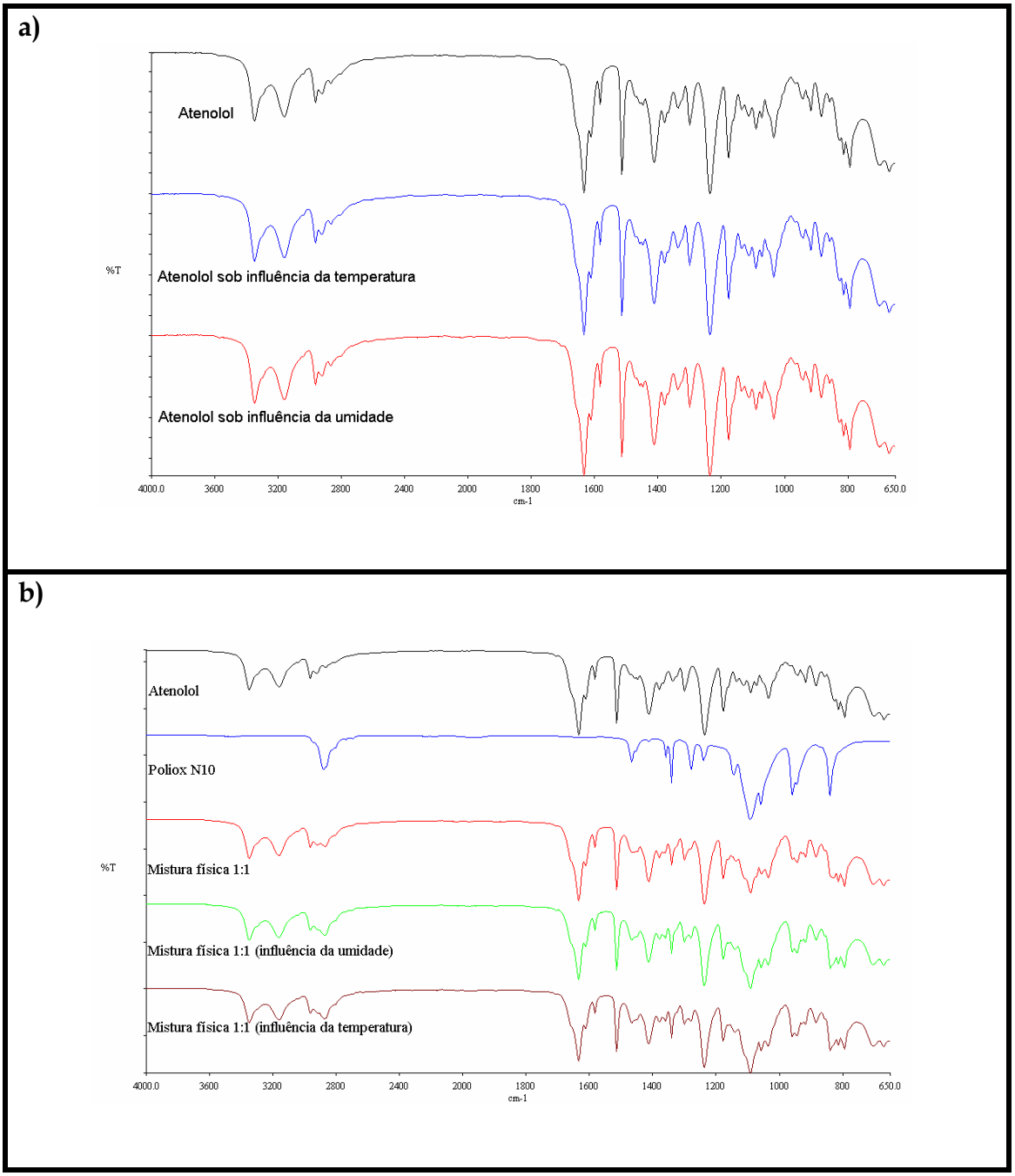
Modelo cinético	**Equações**
Ordem zero	$Q\% = Q_0 + K_0.t$
Primeira ordem	$Ln\%NL = lnQ_o + K_1.t$
Higuchi	$Q\% = K_H .t^{1/2}$

Através da linearização das curvas de dissolução dos comprimidos osmóticos contendo atenolol, produzidos no lote 03 e revestidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa, serão obtidos os coeficientes de determinação (R^2), que serão comparados e o modelo eleito como mais adequado será o que apresentar o maior valor.

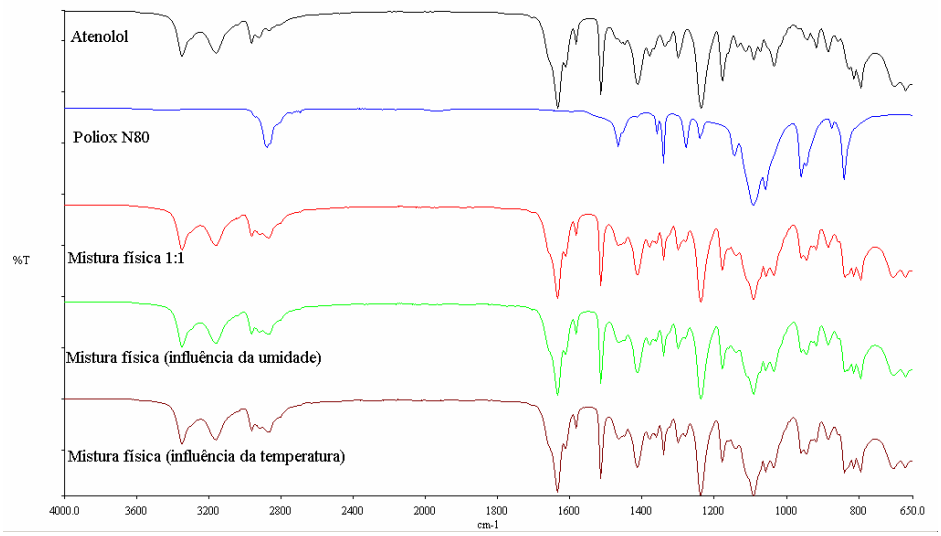
4. Resultados e Discussão

4.1 Estudos de compatibilidade utilizando a análise térmica e a espectroscopia no infravermelho (FTIR).

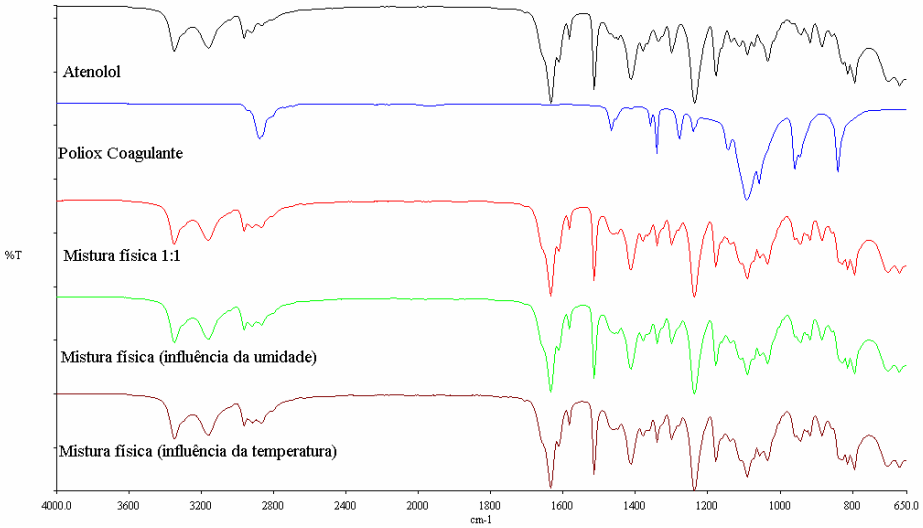
Na figuras 8 estão apresentados os espectros de infravermelho obtidos no intervalo de λ=650 a 4000 cm^{-1}, para todas as substâncias que compõem o sistema osmótico proposto neste trabalho e suas respectivas misturas binárias.



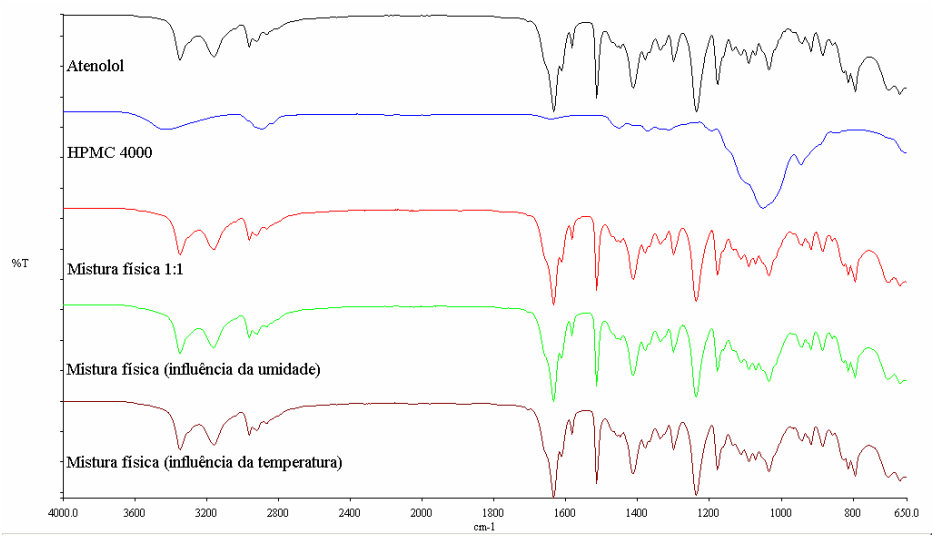
c)


Atenolol
Poliox N80
%T
Mistura física 1:1
Mistura física (influência da umidade)
Mistura física (influência da temperatura)
4000.0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650.0
cm-1

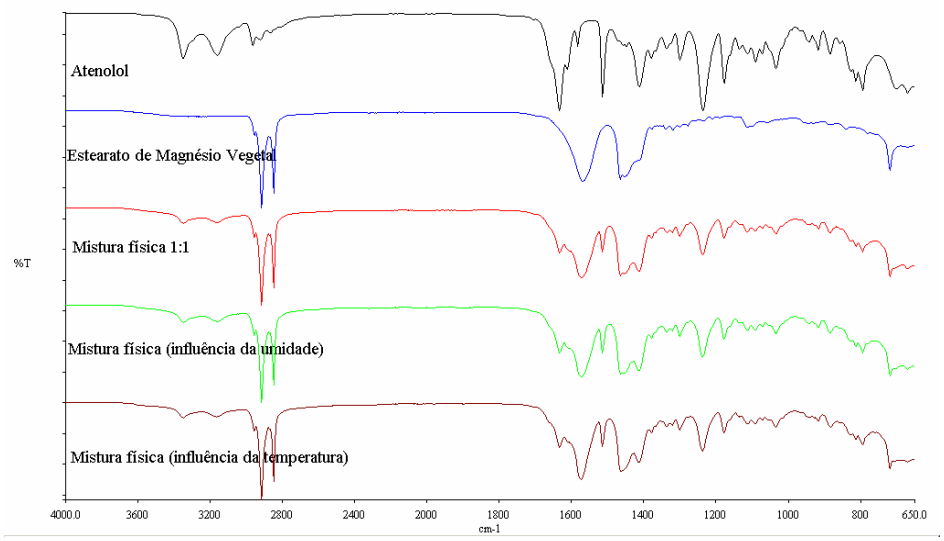
d)


Atenolol
Poliox Coagulante
%T
Mistura física 1:1
Mistura física (influência da umidade)
Mistura física (influência da temperatura)
4000.0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650.0
cm-1

e)


Atenolol
HPMC 4000
%T
Mistura física 1:1
Mistura física (influência da umidade)
Mistura física (influência da temperatura)
4000.0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650.0
cm-1

f)


Atenolol
Estearato de Magnésio Vegetal
%T
Mistura física 1:1
Mistura física (influência da umidade)
Mistura física (influência da temperatura)
4000.0
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
650.0
cm-1

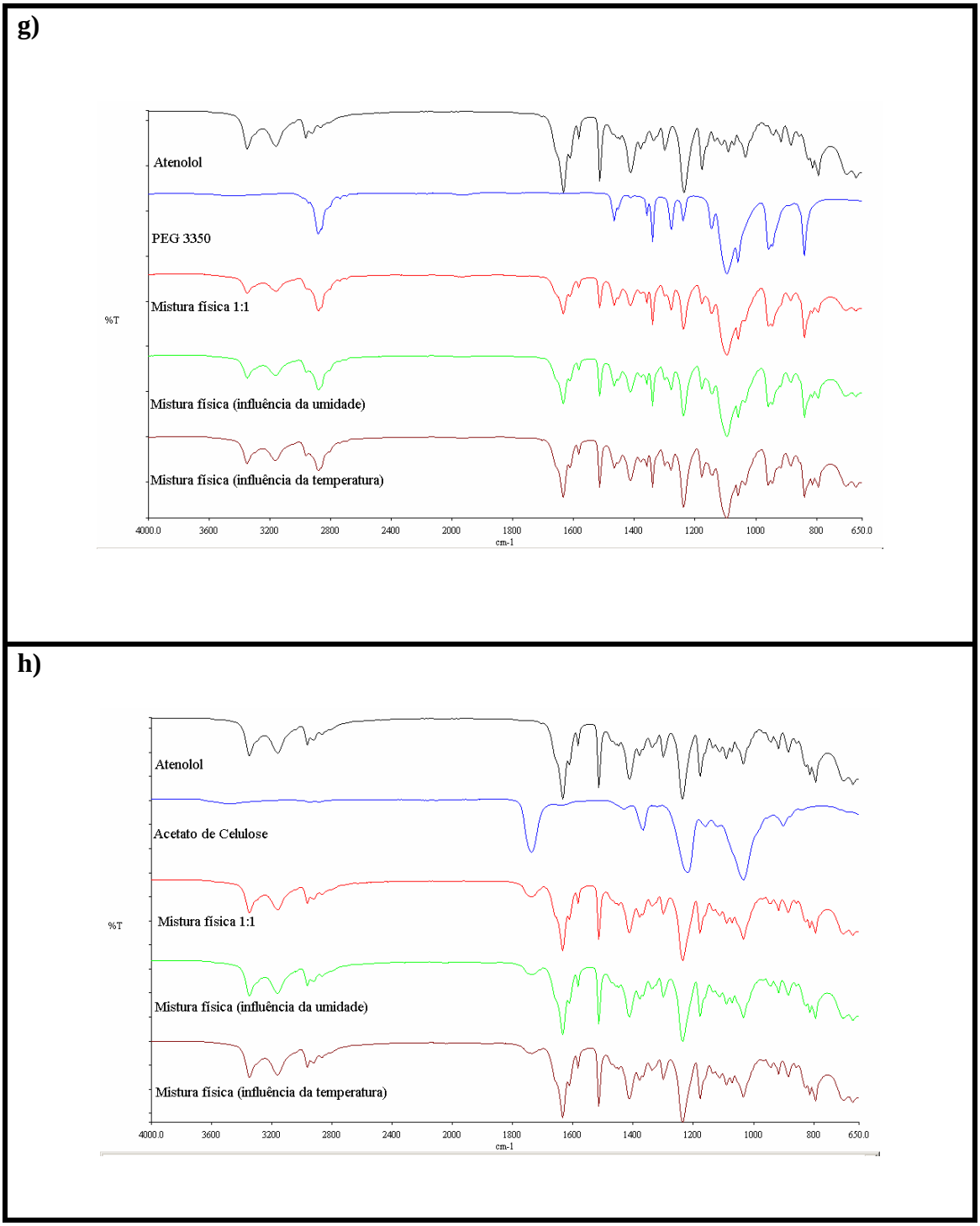
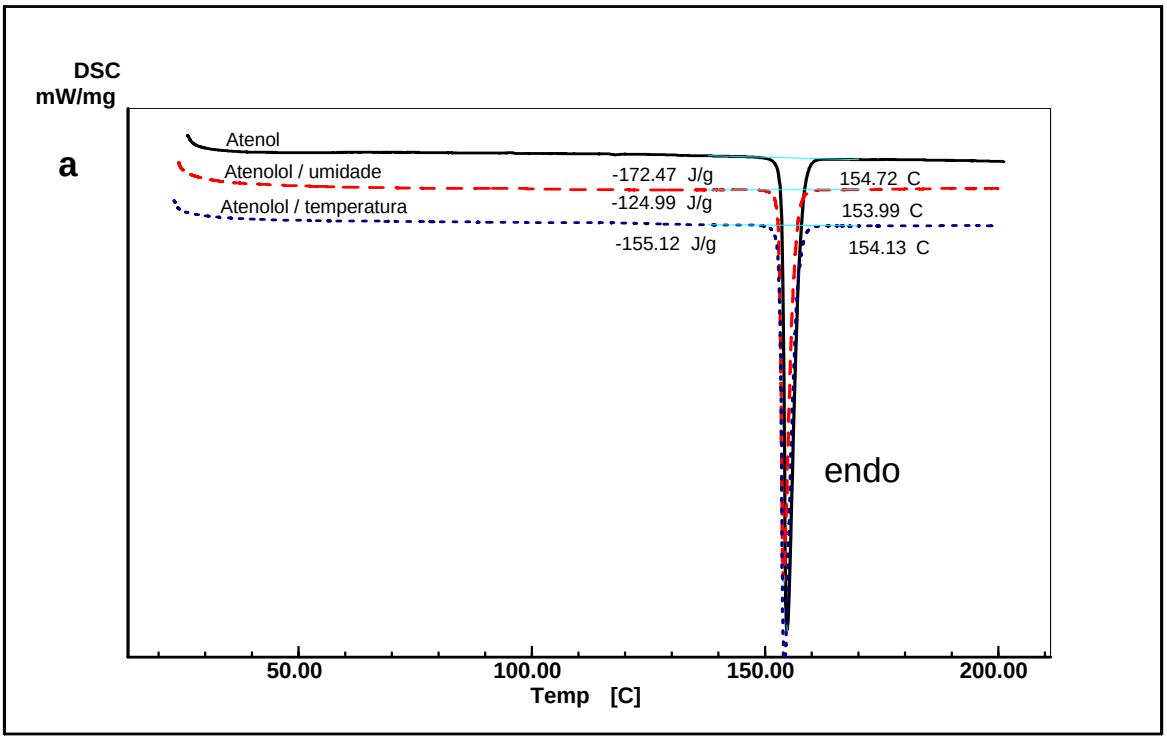


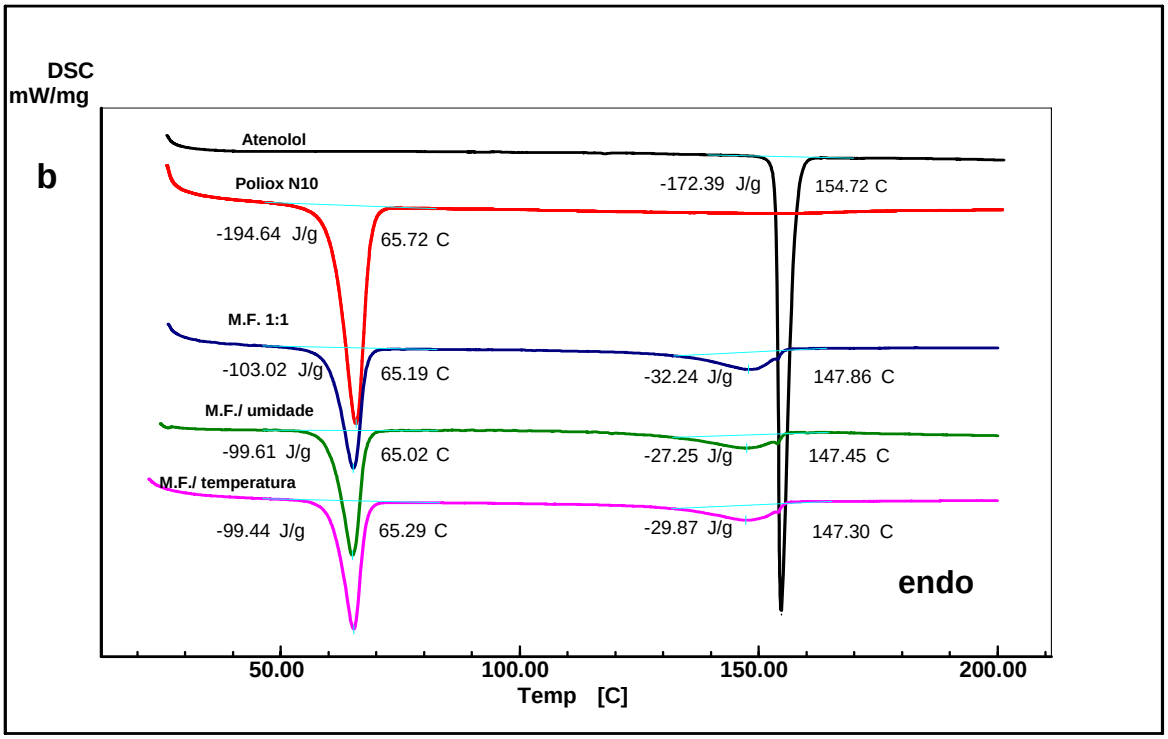
Figura 8 (a, b, c, d, e, f, g, h): Espectros FTIR do atenolol e das misturas binárias armazenadas em condições ambiente e sob influência da temperatura (30 e 40ºC) e da umidade (75%).

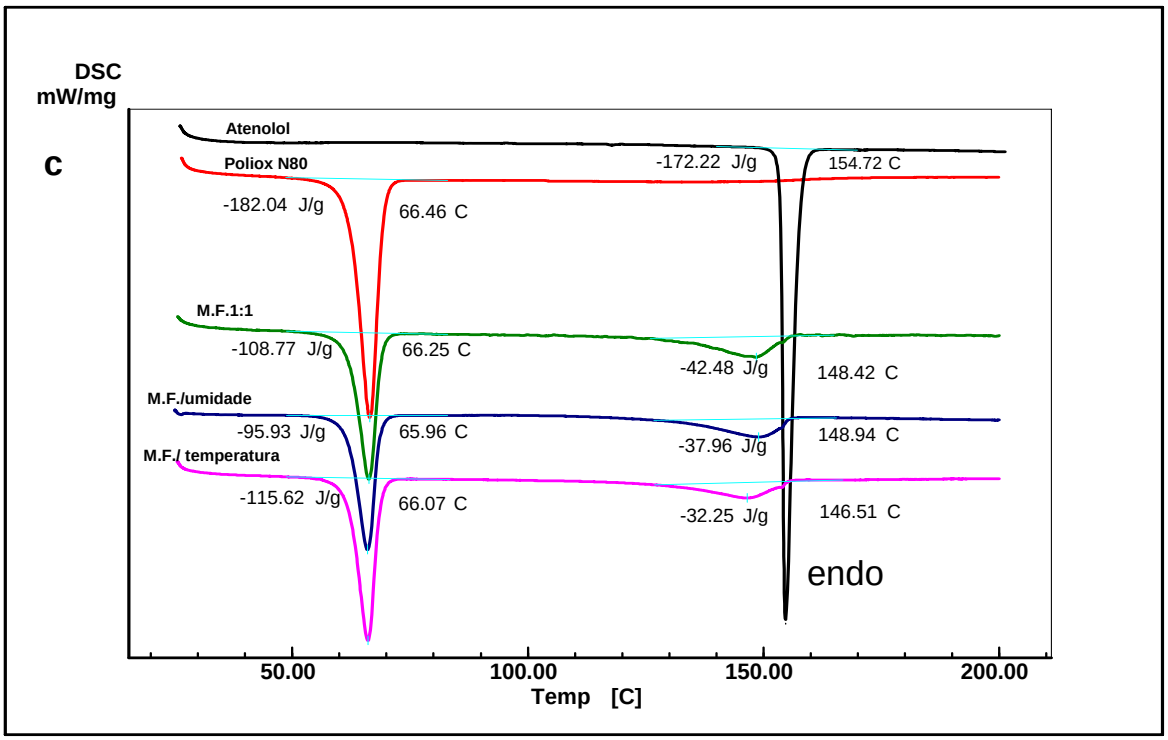
O fármaco estudado, bem como as misturas binárias com cada um dos excipientes propostos no presente estudo, sob condições ambiente e submetidos à influência da temperatura e umidade por 15 dias, foram analisados por FTIR para a verificação da existência de possíveis incompatibilidades. Observou-se que o atenolol possui uma banda característica da carbonila de amida na região de 1725-1685 (FICARRA et al, 2000). Qualquer alteração na banda da carbonila ou até mesmo uma atenuação significativa em sua intensidade, poderia caracterizar a ocorrência de interação química entre o fármaco e o excipiente analisado. Se alguma modificação fosse observada, outras técnicas analíticas como DSC e TG ainda seriam necessárias para a certificação da influência desta interação sobre o fármaco. Assim, se for determinado que a interação química aumenta a velocidade de degradação do atenolol ou até mesmo reduz o Tonset da temperatura de degradação, pode-se afirmar que a interação se caracteriza como uma incompatibilidade.

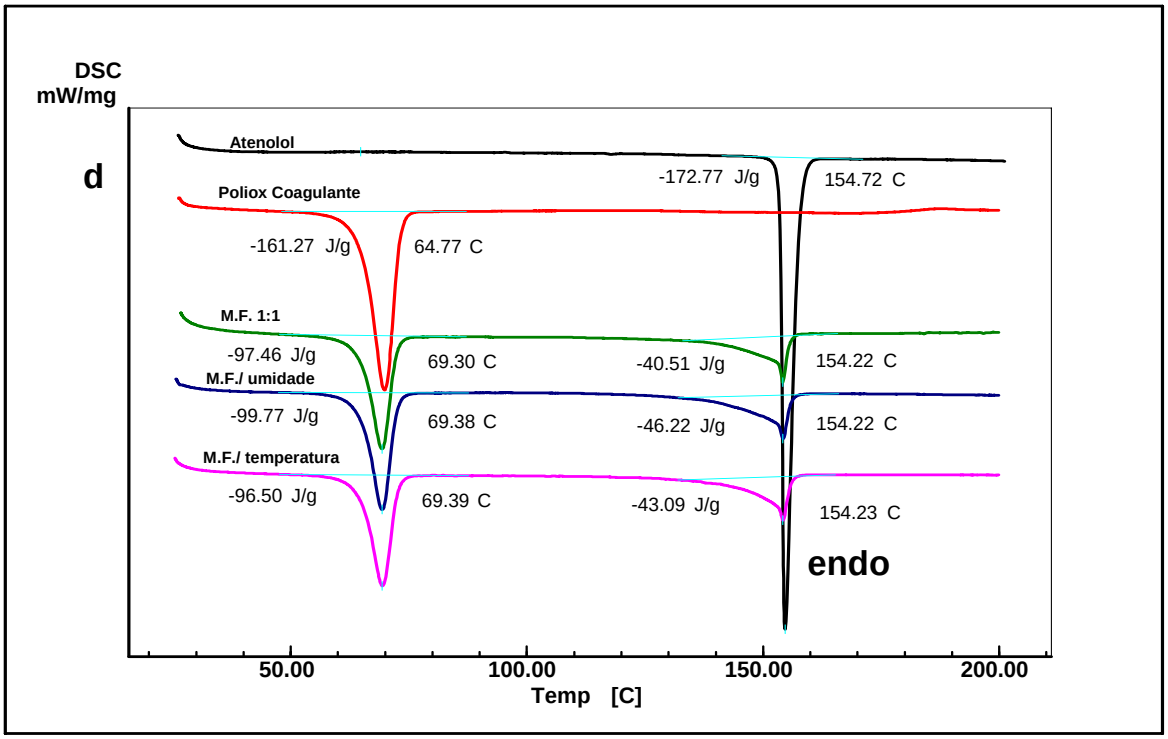
De acordo com os espectros obtidos por FTIR, nenhum tipo de interação foi observado, mesmo quando as amostras foram submetidas à influência da temperatura e da umidade. Ainda, nenhum dado foi encontrado na literatura para as misturas propostas neste trabalho.

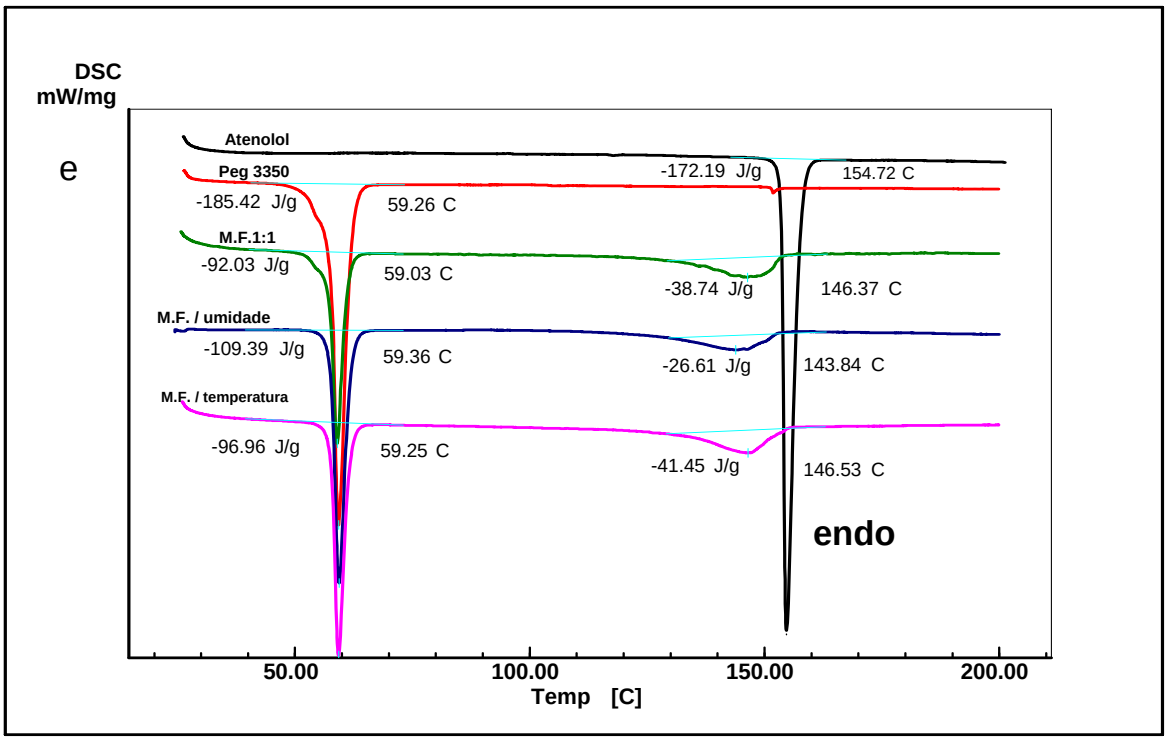
Mesmo com os resultados obtidos através da espectroscopia FTIR evidenciando nenhum tipo de interação entre o fármaco e os excipientes, é necessária a análise através de técnicas complementares como, por exemplo, as técnicas termoanalíticas. Assim pode-se observar nas figuras 9 a 11, as curvas obtidas com a análise por DSC e TGA.

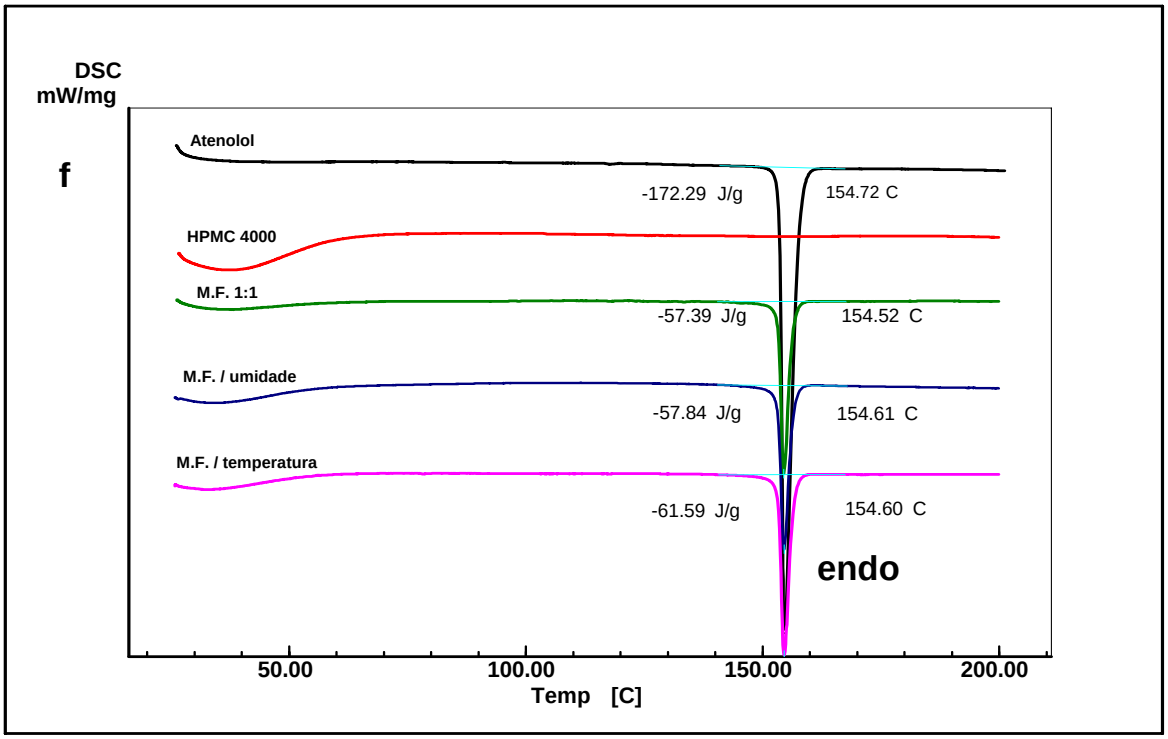


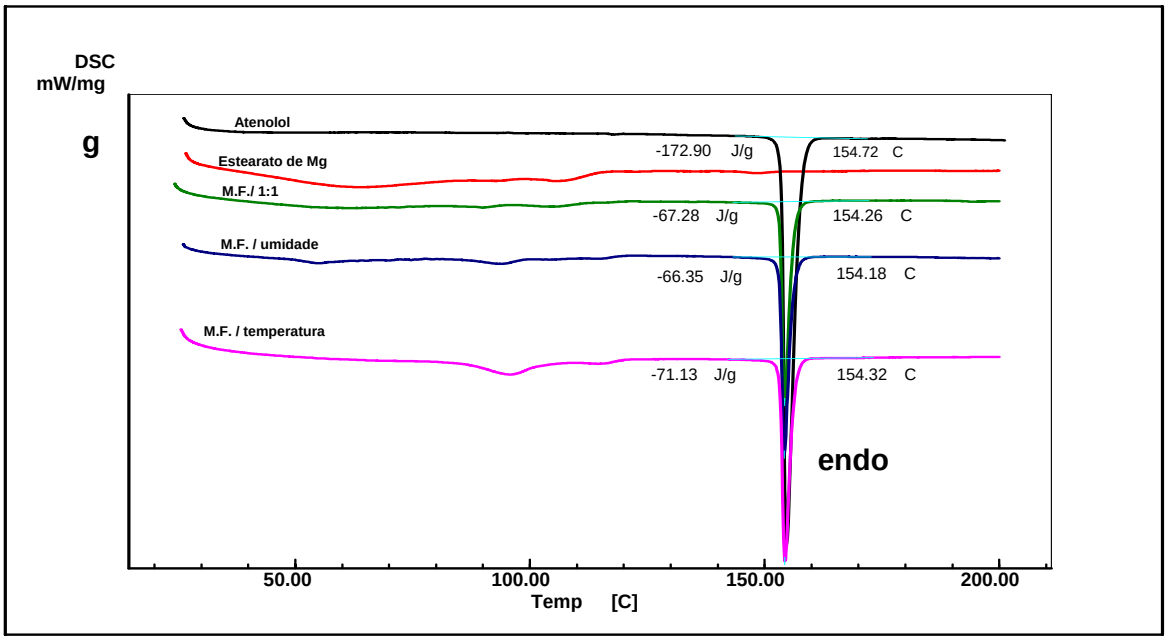

DSC
mW/mg
b
Atenolol
Poliox N10
-172.39 J/g
154.72 C
-194.64 J/g
65.72 C
M.F. 1:1
-103.02 J/g
65.19 C
-32.24 J/g
147.86 C
M.F./ umidade
-99.61 J/g
65.02 C
-27.25 J/g
147.45 C
M.F./ temperatura
-99.44 J/g
65.29 C
-29.87 J/g
147.30 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]


DSC
mW/mg
c
Atenolol
Poliox N80
-172.22 J/g
154.72 C
-182.04 J/g
66.46 C
M.F.1:1
-108.77 J/g
66.25 C
-42.48 J/g
148.42 C
M.F./umidade
-95.93 J/g
65.96 C
-37.96 J/g
148.94 C
M.F./ temperatura
-115.62 J/g
66.07 C
-32.25 J/g
146.51 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]


DSC
mW/mg
d
Atenolol
-172.77 J/g
154.72 C
Poliox Coagulante
-161.27 J/g
64.77 C
M.F. 1:1
-97.46 J/g
69.30 C
-40.51 J/g
154.22 C
M.F./ umidade
-99.77 J/g
69.38 C
-46.22 J/g
154.22 C
M.F./ temperatura
-96.50 J/g
69.39 C
-43.09 J/g
154.23 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]


DSC
mW/mg
e
Atenolol
Peg 3350
-172.19 J/g
154.72 C
-185.42 J/g
59.26 C
M.F.1:1
-92.03 J/g
59.03 C
-38.74 J/g
146.37 C
M.F. / umidade
-109.39 J/g
59.36 C
-26.61 J/g
143.84 C
M.F. / temperatura
-96.96 J/g
59.25 C
-41.45 J/g
146.53 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]


DSC
mW/mg
f
Atenolol
-172.29 J/g
154.72 C
HPMC 4000
M.F. 1:1
-57.39 J/g
154.52 C
M.F. / umidade
-57.84 J/g
154.61 C
M.F. / temperatura
-61.59 J/g
154.60 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]


DSC
mW/mg
g
Atenolol
-172.90 J/g
154.72 C
Estearato de Mg
M.F./ 1:1
-67.28 J/g
154.26 C
M.F. / umidade
-66.35 J/g
154.18 C
M.F. / temperatura
-71.13 J/g
154.32 C
endo
50.00
100.00
150.00
200.00
Temp [C]

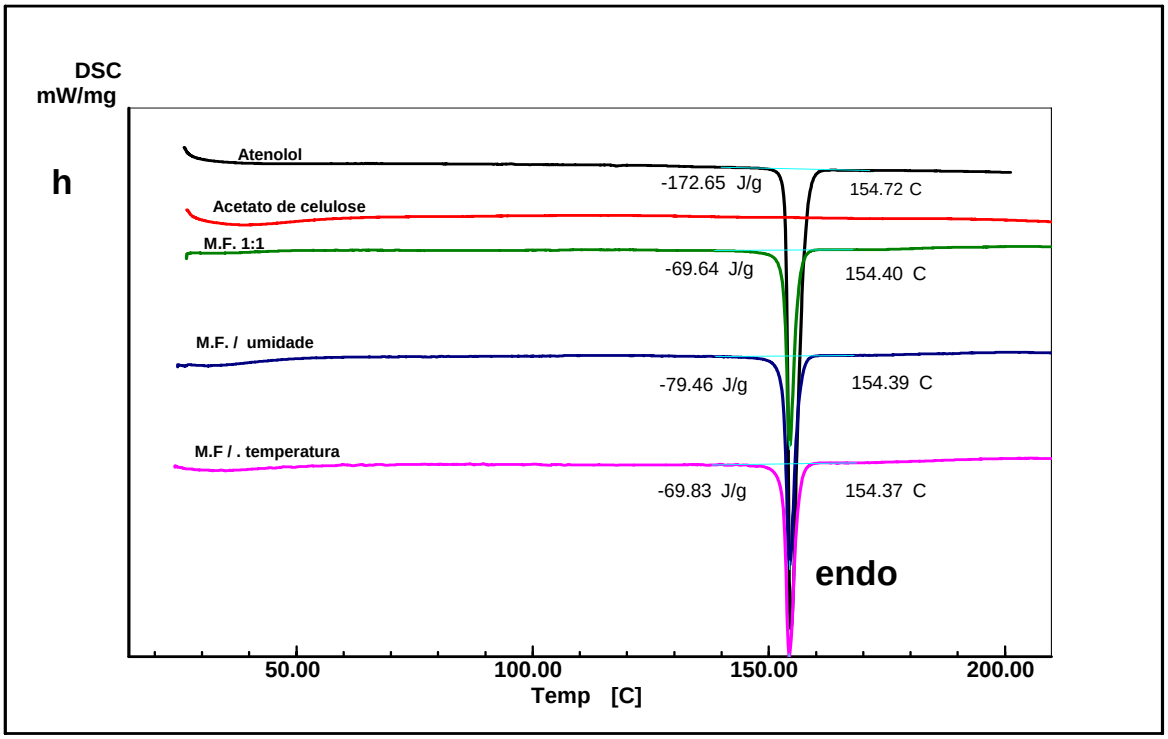
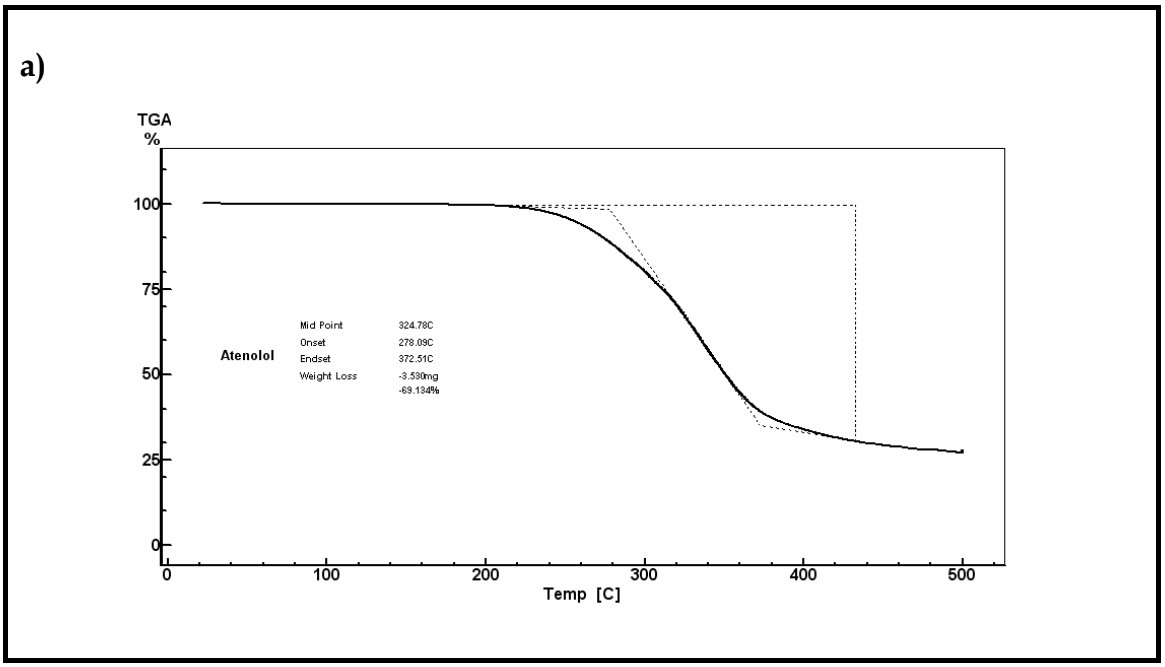
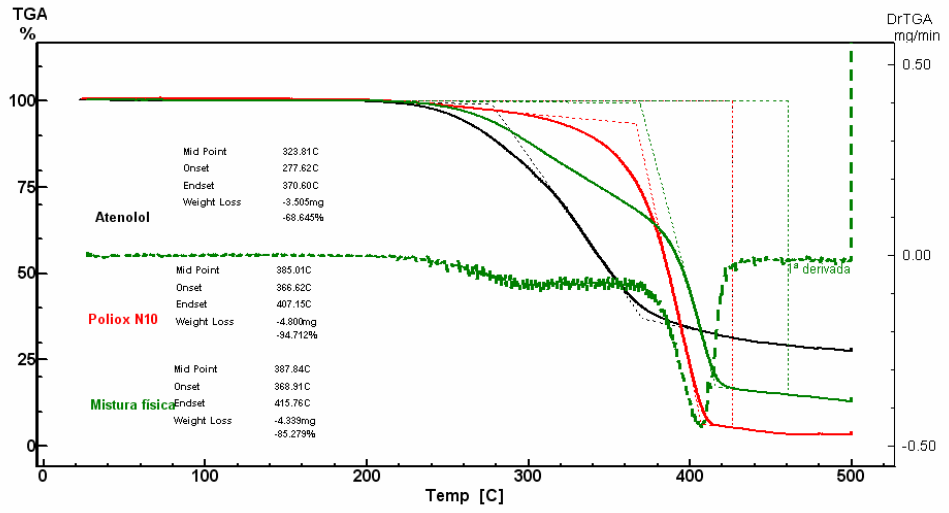


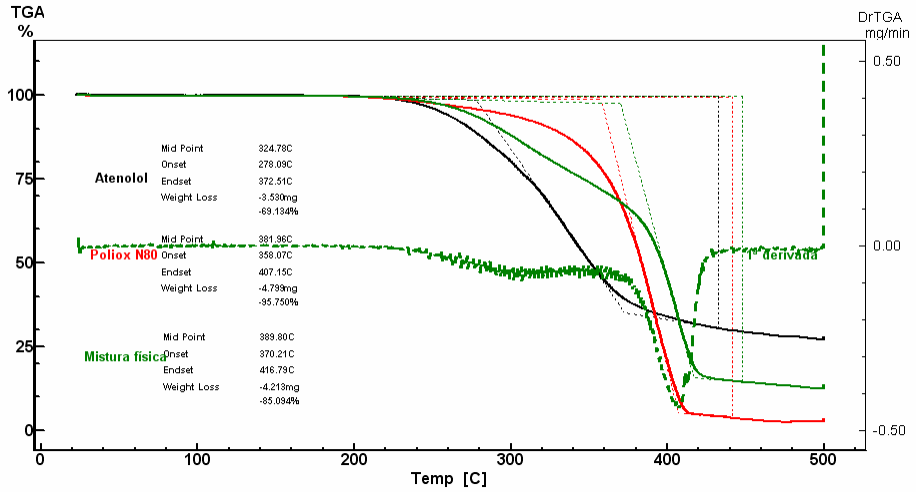
Figura 9 (a, b, c, d, e, f, g, h): Curvas DSC (mW/mg x ºC) do atenolol e das misturas binárias (M.F.) com os excipientes que compõem o sistema osmótico.



b)


TGA
%
DrTGA
mg/min
100
75
50
25
0
0.50
0.00
-0.50
Mid Point 323.81C
Onset 277.62C
Endset 370.60C
Weight Loss -3.505mg
-68.645%
Atenolol
Mid Point 385.01C
Onset 366.62C
Endset 407.15C
Weight Loss -4.800mg
-94.712%
Poliox N10
Mid Point 387.84C
Onset 368.91C
Endset 415.76C
Weight Loss -4.339mg
-85.279%
Mistura física
1ª derivada
0
100
200
300
400
500
Temp [C]

c)


TGA
%
DrTGA
mg/min
100
75
50
25
0
0.50
0.00
-0.50
Mid Point 324.78C
Onset 278.09C
Endset 372.51C
Weight Loss -3.530mg
-69.134%
Atenolol
Mid Point 381.96C
Onset 358.07C
Endset 407.15C
Weight Loss -4.799mg
-95.750%
Poliox N80
Mid Point 389.80C
Onset 370.21C
Endset 416.79C
Weight Loss -4.213mg
-85.094%
Mistura física
1ª derivada
0
100
200
300
400
500
Temp [C]

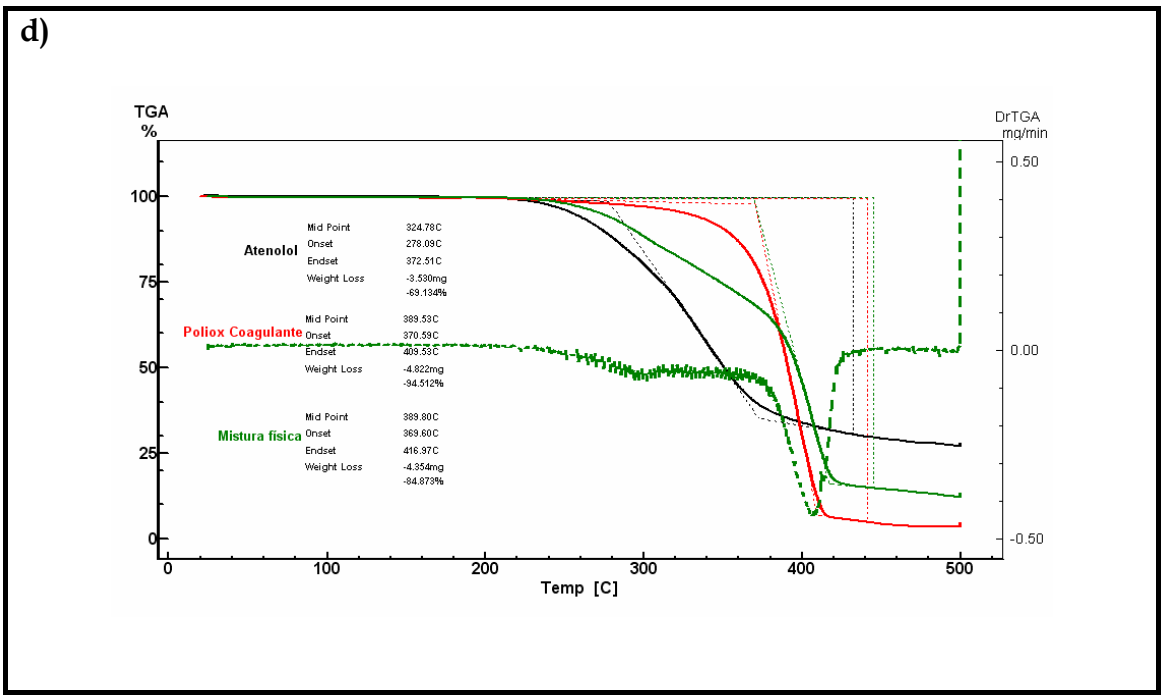


Figura 10 (a, b, c, d): Curvas TG do atenolol e das misturas binárias que apresentaram modificações na análise por DSC.

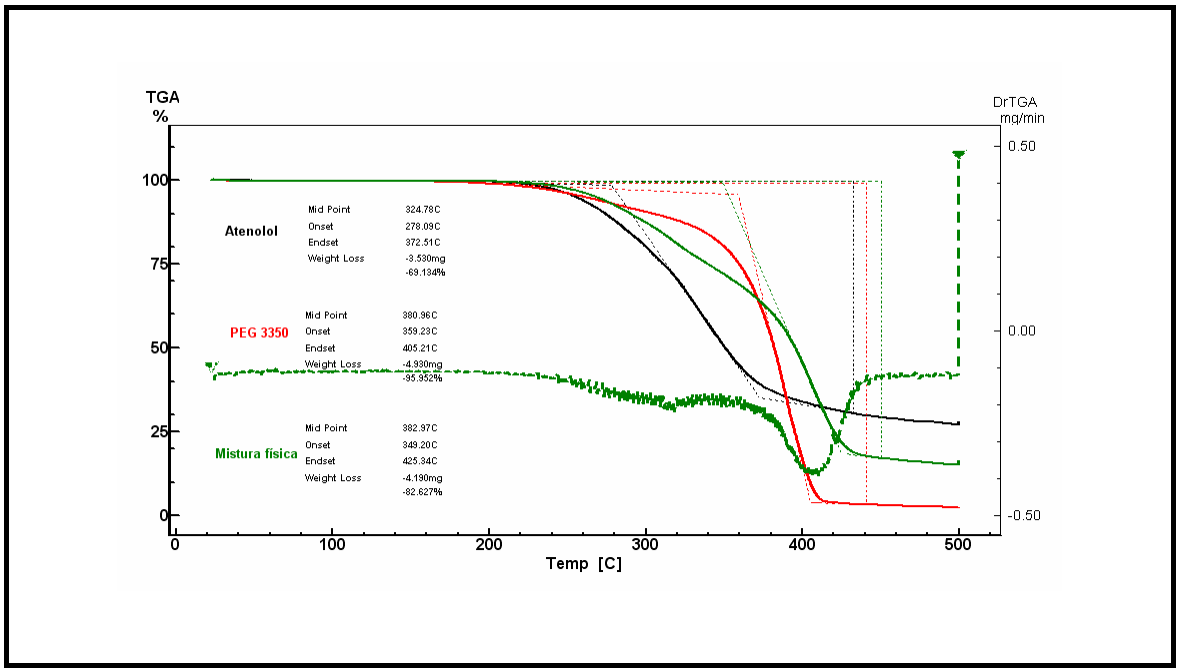


Figura 11: Curva TG do atenolol e da mistura binária com PEG 3350 que apresentou modificações na análise por DSC.

Todas as amostras submetidas à análise por FTIR foram também submetidas à análise por DSC. A curva DSC do atenolol mostrou um evento endotérmico caracterizado por um pico intenso e fino. Este evento endotérmico foi atribuído à mudança de estado físico do atenolol (fusão) em 154ºC.

As curvas DSC do HPMC, estearato de magnésio e acetato de celulose, isolados e misturados com o atenolol (figuras 9(f), 9(g) e 9(h)), não apresentaram mudanças no pico de fusão do atenolol. Assim, cada mistura física destes excipientes com o atenolol caracterizou-se por apresentar uma curva DSC com a somatória dos eventos térmicos observados nas curvas de cada substância isolada. Neste trabalho não foi observado nenhum tipo de interação do atenolol com o estearato de magnésio na proporção 1:1. MARINI et al, 2003 descreveu a ocorrência de interação entre as duas substâncias na proporção atenolol:estearato de magnésio 20:80. Usualmente as formas farmacêuticas utilizam 1% de estearato de magnésio em sua composição com a função lubrificante, assim esta evidência de interação foi, por nós, desconsiderada.

As figuras 9(b, c, d, e) demonstram que ocorreram alterações significativas no pico endotérmico de fusão do atenolol, ou seja, observou-se, além da diminuição da intensidade esperada para este evento, uma diminuição na temperatura de ocorrência, tanto para as amostras que ficaram em condições normais quanto para aquelas submetidas à influência da temperatura e da umidade. Para a mistura do atenolol com Polyox N10, a diminuição de temperatura foi de aproximadamente 7ºC, para a mistura do fármaco com Polyox N80 de até 8ºC e para a mistura com PEG 3350 de até 10,8°C. Estas mudanças, tanto na temperatura de ocorrência do evento quanto no formato do pico, caracterizaram a existência de interação entre estes excipientes e o fármaco. Para caracterizar-se a natureza destas interações utilizou-se a Termogravimetria e a Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente.

A Termogravimetria normalmente consiste de uma curva de perda de massa e uma curva derivada. Em um dos eixos do gráfico é relacionada a massa inicial ou porcentagem de massa remanescente no cadinho e no outro eixo é relacionada a temperatura ou o tempo.

As figuras 10 (a, b, c e d) e 11 mostram a curva TG do atenolol e das misturas com os excipientes Polyox N10, N80, coagulante e com PEG 3350 que não sofreram influência da umidade e da temperatura.

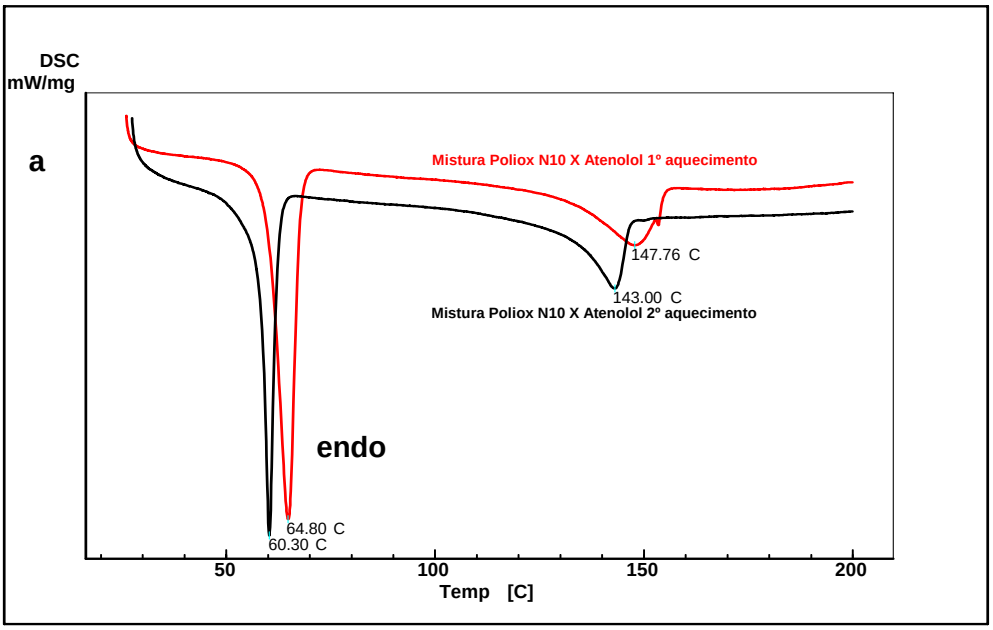
Através da análise da curva TG do atenolol caracterizou-se a perda de massa do fármaco (aproximadamente 70%) entre as temperaturas de 278,03°C e 372,51°C. As curvas termogravimétricas dos polímeros de óxido de polietileno, com diferentes massas moleculares, mostraram-se semelhantes em relação à perda de massa bastante acentuada (aproximadamente 95%) com uma pequena diferença nas temperaturas Tonset e Tendset (Tonset acima de 350°C e Tendset abaixo de 410ºC).

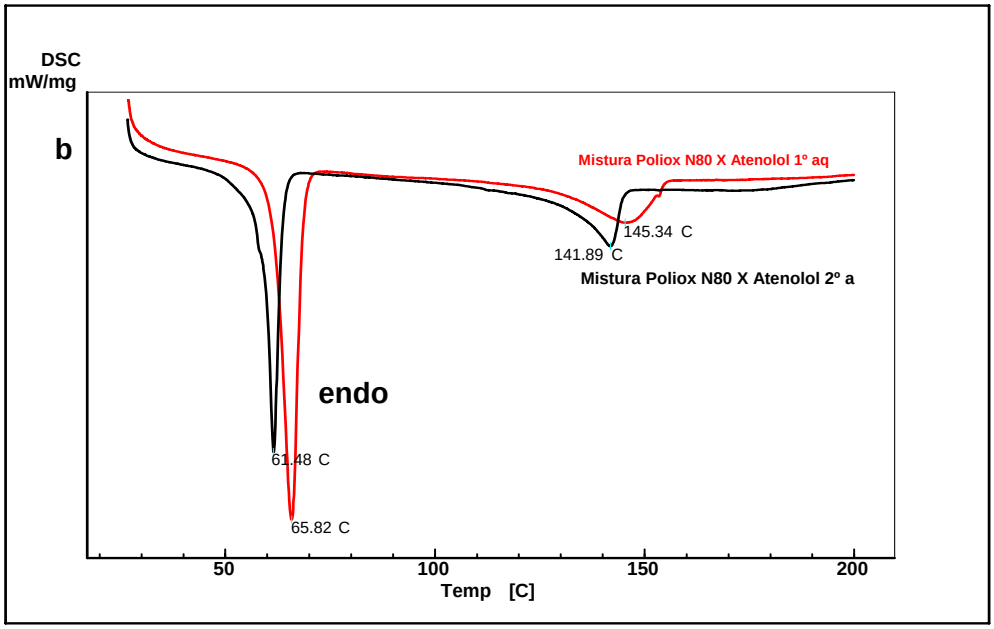
As misturas físicas do fármaco com os excipientes constituídos de óxido de polietileno apresentaram dois eventos de degradação térmica, sendo o primeiro evento mais ameno caracterizado pela degradação do atenolol seguido por um outro evento mais acentuado caracterizado pela degradação do polímero de óxido de polietileno. É importante destacar que não houve deslocamento na temperatura de degradação do atenolol nas misturas (Tonset), não evidenciando a presença de interação química nem incompatibilidade com estes excipientes.

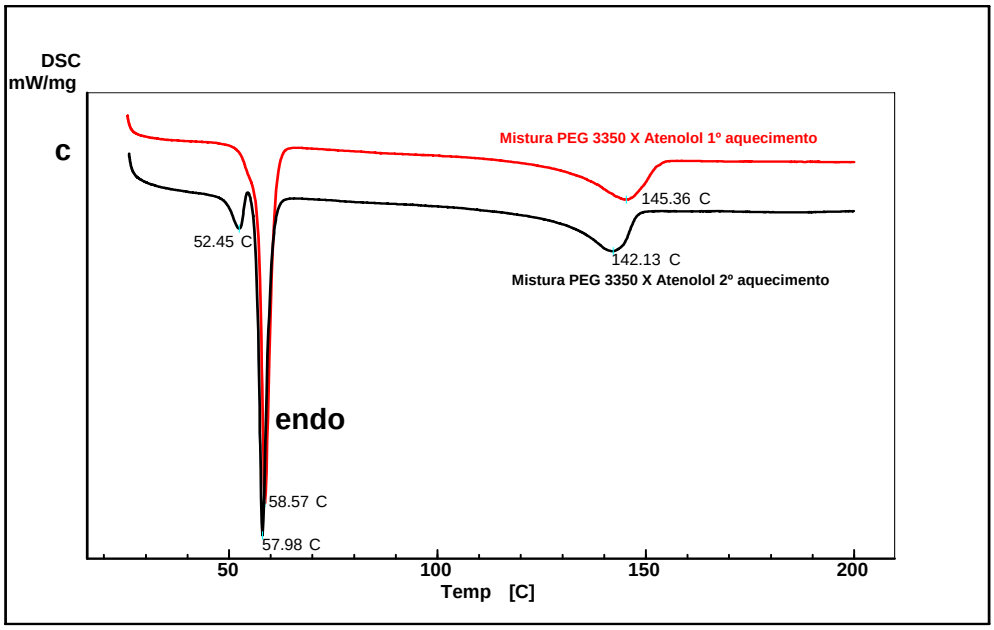
As curvas TG das misturas também não evidenciaram perda de massa até a temperatura de 200ºC, o que caracteriza o evento observado nas curvas DSC (figuras 9(b, c, d, e)) como uma interação de natureza física, ou seja, provavelmente a diminuição do pico endotérmico de fusão do atenolol ocorreu devido a dissolução de parte do fármaco nos polímeros de óxido de polietileno, que acima da temperatura de 100°C já se encontravam no estado líquido (fundido). Esta hipótese foi posteriormente avaliada através da técnica conhecida como Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente.

As curvas DSC (figura 12 (a, b, c, d)) também levantaram a possibilidade de formações de misturas eutéticas entre o fármaco e os polímeros hidrofílicos PEG 3350, Polyox N10 e N80. Estes polímeros foram escolhidos devido à verificação de interações com o fármaco e também por apresentarem um contato muito íntimo com o mesmo no comprimido osmótico. Apesar da interação fármaco-excipiente também existir para o Polyox coagulante, este polímero foi excluído da análise para verificação de formação de mistura eutética, pois na forma farmacêutica ambos estariam em compartimentos separados, ou seja, seriam produzidos separadamente. Simulando-se então o método de preparação de misturas eutéticas denominado de "hot melting", verificou-se no segundo aquecimento que um pico apresentando ponto de fusão abaixo dos picos de fusão das duas substâncias puras na mistura PEG 3350 e atenolol, foi formado. A hipótese da formação da mistura eutética entre estas duas substâncias foi descartada, realizando-se o duplo aquecimento da

substância PEG 3350. Assim, verificou-se que o pico observado foi originário do duplo aquecimento do PEG e atribui-se a sua formação, uma provável quebra do polímero em unidades menores, que conseqüentemente possui o ponto de fusão menor que a cadeia polimérica completa. Assim, pode-se afirmar que não houve a formação de misturas eutéticas entre o fármaco e os polímeros hidrofílicos que estarão em contato íntimo com o atenolol, no comprimido de liberação osmótico.







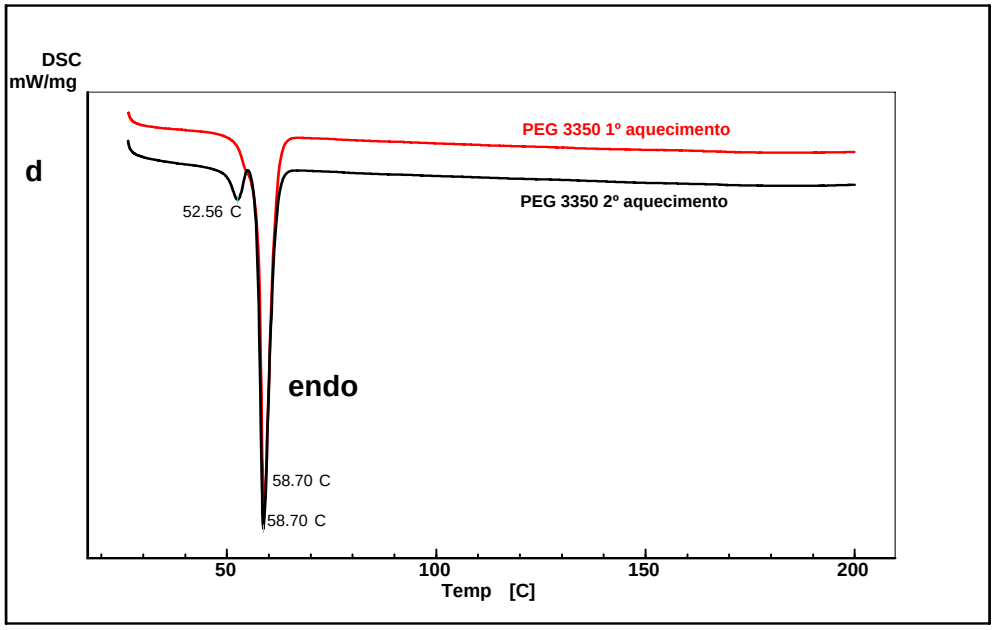


Figura 12 (a, b, c, d): Curvas DSC (mW/mg x ºC) do atenolol e das misturas binárias com Polyox N10, N80 e PEG 3350.

Com base nas metodologias selecionadas e nos resultados experimentais obtidos nesta pesquisa, pode-se afirmar que atenolol é compatível com as substâncias PEG 3350, acetato de celulose, Polyox N10, N80 e coagulante, estearato de magnésio e HPMC 4000, propostos para o desenvolvimento da formulação osmótica.

A umidade e a temperatura não influenciaram no comportamento das misturas binárias descartando a possibilidade de surgimento de interações sob exposição a estas condições no intervalo de tempo proposto.

As análises DSC e TG se mostraram mais sensíveis e mais adequadas para o estudo de compatibilidade, comparadas com a análise por FTIR que não mostrou a existência de qualquer tipo de interação entre o fármaco e as substâncias propostas.

A única interação determinada através da análise DSC e esclarecida pelas curvas TG, foi caracterizada como uma interação física entre o fármaco e os polímeros de óxido de polietileno (PEG 3350, Polyox N10, N80 e Coagulante). Esta interação física atribuída à solubilização do fármaco nestes polímeros foi posteriomente estudada através da técnica de microscopia óptica de transmissão com estágio a quente.

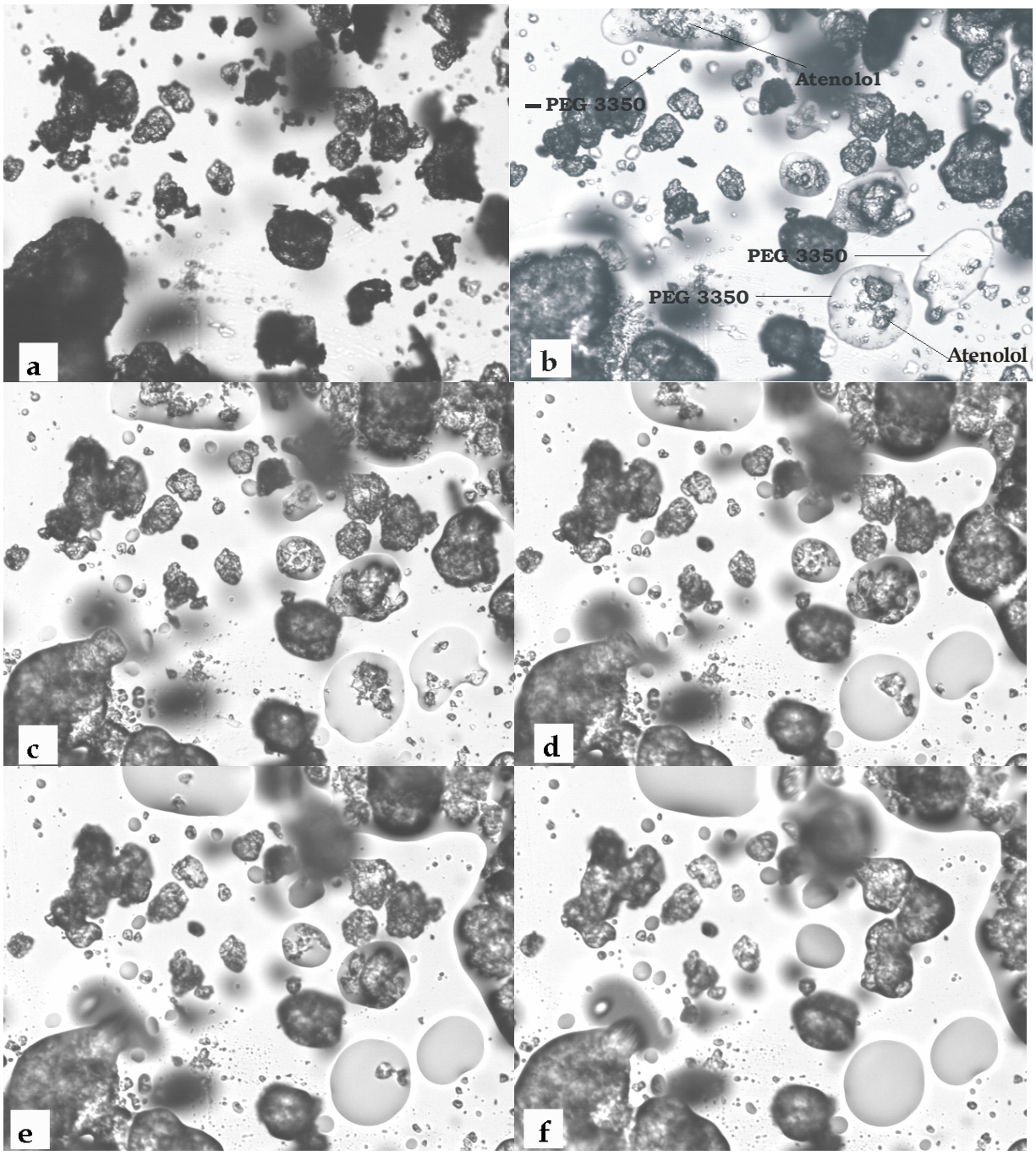
Finalmente, não se observou a formação de misturas eutéticas entre o atenolol e os polímeros PEG 3350, Polyox N10 e N80.

4.2 Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente

A solubilidade do atenolol nos polímeros PEG 3350, Polyox N10, N80 e Coagulante, fundidos, foi estudada utilizando-se um microscópio óptico de transmissão com luz polarizada e câmera, acoplados a uma unidade de aquecimento FP82HT com controlador FP90. Esta técnica possui, em inglês, a denominação de “Hot Stage Microscopy” e é frequentemente utilizada para estudos de estrutura cristalina, ponto de fusão, polimorfismo e comportamento de cristais líquidos.

A observação visual do comportamento das misturas físicas 1:1 entre o atenolol e os polímeros PEG 3350 e Polyox N10, N80 e Coagulante derivados do óxido de polietileno com diferentes pesos moleculares foi realizada utilizando-se a Microscopia óptica de transmissão com estágio a quente.

A figura 13 mostra o comportamento da mistura física 1:1 entre o atenolol e o PEG 3350 submetida a diferentes temperaturas.


a
b
Atenolol
PEG 3350
PEG 3350
PEG 3350
Atenolol
c
d
e
f

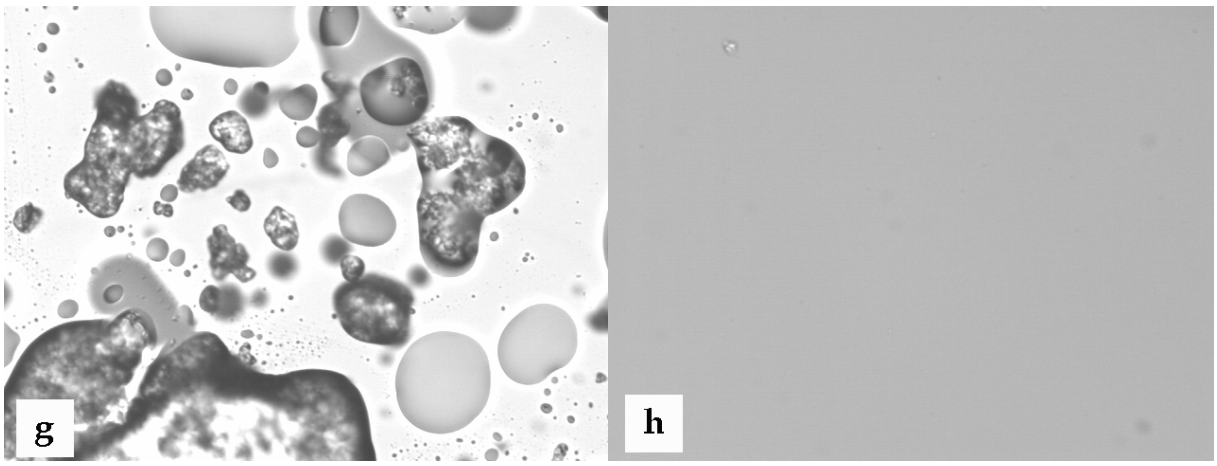


Figura 13: Fotografia da mistura física 1:1 entre o atenolol e o PEG3350 submetida à microscopia de transmissão com estágio a quente, magnitude 100x, nas condições a) 25 ºC; b) 59 ºC; c) 100 ºC; d) 120 ºC; e) 130 ºC; f) 140 ºC; g) 150 °C; h) 155 ºC.

Na figura 13-b logo após a fusão do PEG 3350 conseguiu-se distinguir na imagem as duas substâncias presentes na mistura. Na mesma figura foram apontados alguns locais em que os cristais de atenolol estavam em contato direto com o PEG 3350 fundido, ou seja, na sua forma líquida. Assim, a partir da figura 13-d observou-se que o atenolol iniciou o processo de solubilização nas gotículas de PEG 3350, dissolvendo-se completamente na temperatura de 140 °C como mostra a figura 13-g. A figura 13-h mostra que o atenolol após o processo de fusão à 155 ºC é completamente miscível no PEG 3350.

Os resultados obtidos para as outras misturas físicas entre o atenolol e os polímeros Polyox N10, N80 e Coagulante, analisadas por esta técnica, foram semelhantes aos resultados apresentados na figura 13. Isto já era esperado, pois os polímeros apresentam a mesma composição química diferenciando-se apenas em relação à massa molecular, de maneira crescente, 3350, 100.000, 200.000, e 5.000.000. A única diferença observada por esta técnica nas análises dos outros polímeros foi em relação ao menor espalhamento da gotícula após a fusão do material, explicada pela viscosidade que também aumenta com o aumento da massa molecular.

É interessante observar que os resultados obtidos através desta técnica estão de acordo com com as curvas DSC obtidas e sendo assim concluiu-se que a interação observada entre o atenolol e os polímeros derivados do óxido de polietileno possui natureza física, ou seja, a diminuição do pico de fusão do atenolol observado nas curvas DSC das misturas ocorreu devido a solubilização do princípio ativo na substância polimérica fundida.

4.3 Produção do núcleo dos sistemas osmóticos por dupla compressão

Ao todo três lotes de 4 Kg cada, foram produzidos e apresentaram diferenças em relação à massa e ao diâmetro dos núcleos. No lote 01 produziu-se núcleos com 250 mg e diâmetro de 10 mm, no lote 02 produziu-se núcleos com 200 mg e diâmetro de 8 mm e finalmente no lote 03 produziu-se núcleos com 350 mg e diâmetro de 10 mm.

Testes preliminares para verificação da possibilidade do uso da compressão direta foram realizados. Observou-se que é possível obter a formação dos núcleos e a coesão entre as duas camadas por compressão direta, o que resultaria em um processo mais simples e mais rápido. Porém, a ausência de grânulos e a presença de pó no platô da máquina rotativa de compressão dificultaram muito o controle da contaminação entre uma camada e outra, ou seja, as grades não conseguiram reter o pó de maneira eficiente, provocando a contaminação entre as camadas. Mesmo aumentando-se a potência do sistema de aspiração, não se conseguiu evitar esta contaminação. Desta forma, a maneira mais eficiente para controlar a contaminação foi obtida através da granulação do pó, antes do processo de compressão. A adição deste processo permitiu que as grades retivessem os grânulos evitando assim que o pó circulasse livremente pelo platô da compressora evitando-se, consequentemente, a contaminação cruzada. A presença de manchas de uma camada em outra, foi utilizada como parâmetro de avaliação para a contaminação entre as camadas.

A limitação em relação ao número de opções com o ferramental (jogo de punções) fez com que comprimidos de 250 mg fossem obtidos utilizando punções de 10 mm enquanto que o ideal seria 9 mm. Como a disponibilidade era somente um jogo de punções de 8 mm e de 10 mm, verificou-se a impossibilidade de alcançar a massa de 250 mg utilizando os punções de 8 mm. Por outro lado, mesmo alcançando a massa desejada com os punções de 10 mm verificou-se que a geometria dos núcleos obtidos se apresentou muito prejudicada podendo ocasionar problemas no processo de revestimento e até mesmo atrapalhar o funcionamento do sistema osmótico durante a liberação do fármaco. Desta forma, no lote 02 a massa foi reduzida para 200 mg, permitindo a produção de núcleos com 8 mm de diâmetro e no lote 03 a massa foi aumentada para 350 mg permitindo a produção de núcleos com 10 mm de diâmetro, ambos com geometria mais adequada (figura 14).

Figura 14: Fotografia dos comprimidos obtidos nos lotes 01, 02 e 03 da esquerda para a direita.

4.4 Avaliação físico química dos sistemas osmóticos

Os resultados correspondentes à avaliação do peso médio, diâmetro, espessura, dureza e friabilidade estão apresentados a seguir. Para se determinar o valor da espessura da membrana semipermeável realizou-se a diferença entre as determinações de espessura, antes e após o revestimento dos núcleos do lote 01.

Com exceção do peso médio, a determinação da dureza e da friabilidade, após o revestimento dos núcleos, não foram indicadas.

Tabela 9: Massa em mg determinada após a compressão do lote 01 e após o revestimento dos comprimidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa.

Sem revestimento	**8% de ganho de massa**	**10% de ganho de massa**	**12% de ganho de massa**
258,3	271,4	275,6	281,4
247,8	267,5	289,7	277,0
257,7	266,9	275,8	283,6
257,7	270,5	271,2	279,3
249,0	272,6	276,1	281,0
253,8	269,6	273,7	276,0
246,0	267,5	277,0	279,9
255,5	271,4	270,8	274,7
249,4	264,6	286,0	270,5
252,9	272,1	265,3	282,2
264,1	274,1	265,7	282,5
250,8	274,0	271,3	267,3
266,0	273,1	277,2	269,7
249,6	264,5	274,2	272,1
255,5	270,7	274,5	277,1
254,5	276,4	274,6	290,1
249,6	254,6	278,9	289,1
249,5	261,6	276,3	277,1
264,7	279,0	282,0	279,0
258,1	270,5	270,4	275,2
Média: 254,21 DP: 5,77 CV: 2,27%	Média: 269,63 DP: 5,46 CV: 2,02%.	Média: 275,31 DP: 5,90 CV: 2,14%.	Média: 278,24 DP: 5,91 CV: 2,12%

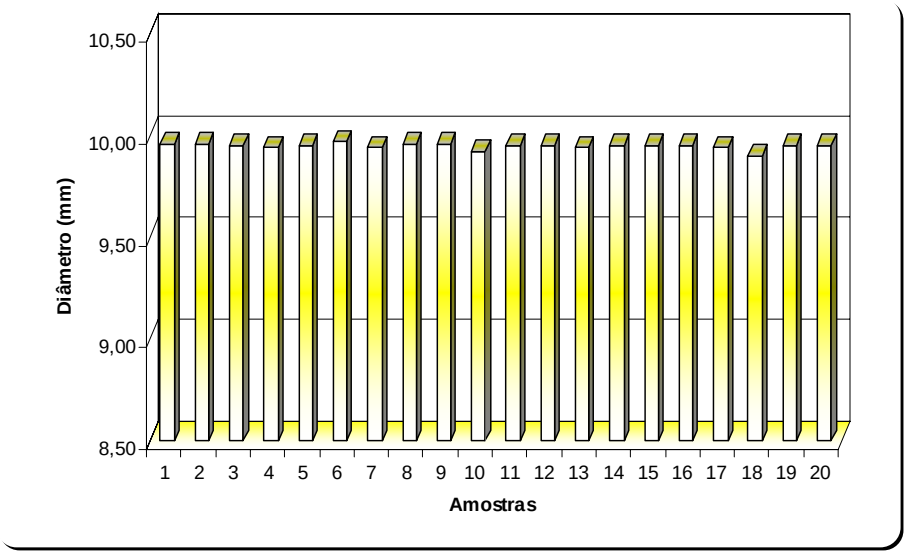


Figura 15: Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 01. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 9,94 mm, 0,015 e 0,15%.

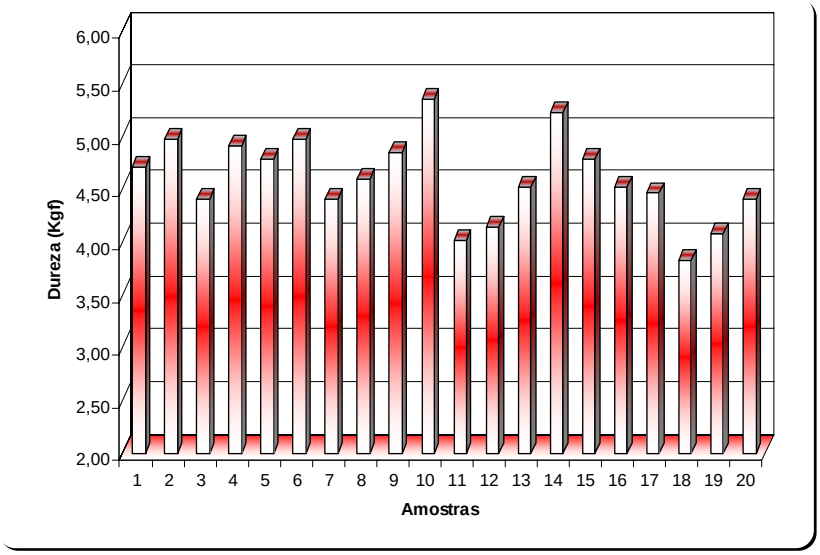


Figura 16: Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 01. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 4,59 Kgf; 0,400 e 8,71%.

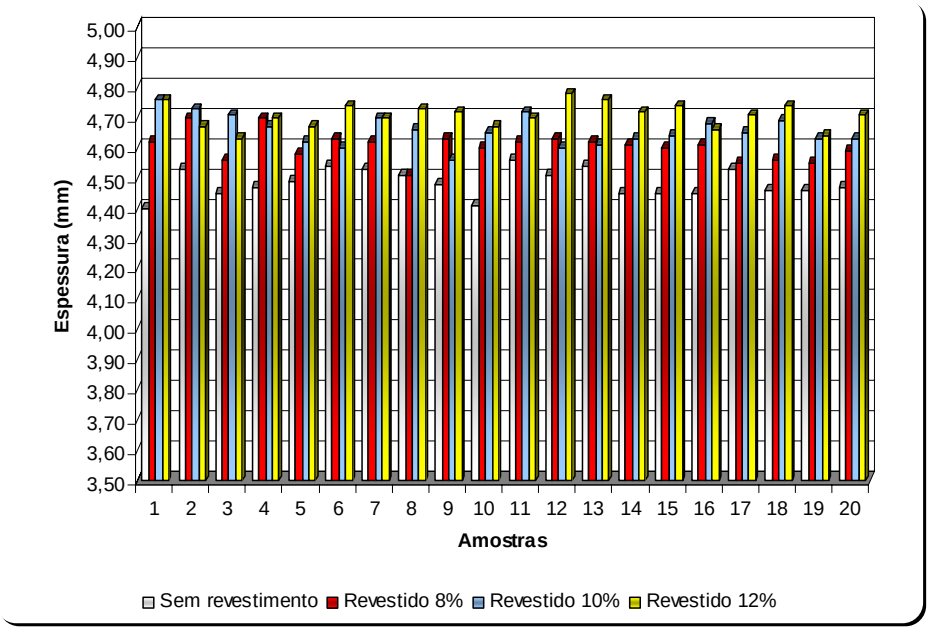


Figura 17: Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 01, sem revestimento e revestidas com 8%; 10% e 12% de ganho de massa. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram 4,48 mm, 0,05 e 1,00% para os núcleos sem revestimento; 4,60 mm, 0,05 e 1,01% para os núcleos revestidos com 8%; 4,66 mm, 0,05 e 1,08% para os núcleos revestidos com 10% e 4,71 mm, 0,04 e 0,87% para os núcleos revestidos com 12% de ganho de massa.

Tabela 10: Massa em mg determinada após a compressão do lote 02 e após o revestimento dos comprimidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa.

Sem revestimento	**8% de ganho de massa**	**10% de ganho de massa**	**12% de ganho de massa**
201,0	212,7	215,3	218,5
198,1	217,8	207,5	218,1
188,0	205,0	211,5	219,8
203,1	205,6	211,3	216,4
203,3	207,5	214,0	216,2
192,4	209,4	221,5	219,9
191,0	215,4	206,9	216,3
200,6	204,9	229,3	238,5
191,8	219,2	209,6	218,4
197,6	212,8	206,7	213,5
207,6	214,1	215,4	224,6
191,4	208,9	209,5	211,4
209,8	212,2	209,3	213,5
210,3	213,2	216,8	214,1
201,7	218,8	222,2	234,1
197,3	208,3	221,1	210,7
196,8	203,1	213,7	214,0
196,4	205,6	207,1	228,3
190,6	215,5	213,2	208,6
207,8	226,6	215,4	215,8
Média:198,83 DP: 6,76 CV: 3,40%.	Média: 211,83 DP: 6,00 CV: 2,83%.	Média: 213,86 DP: 6,02 CV: 2,82%.	Média: 218,53 DP: 7,61 CV: 3,48%.

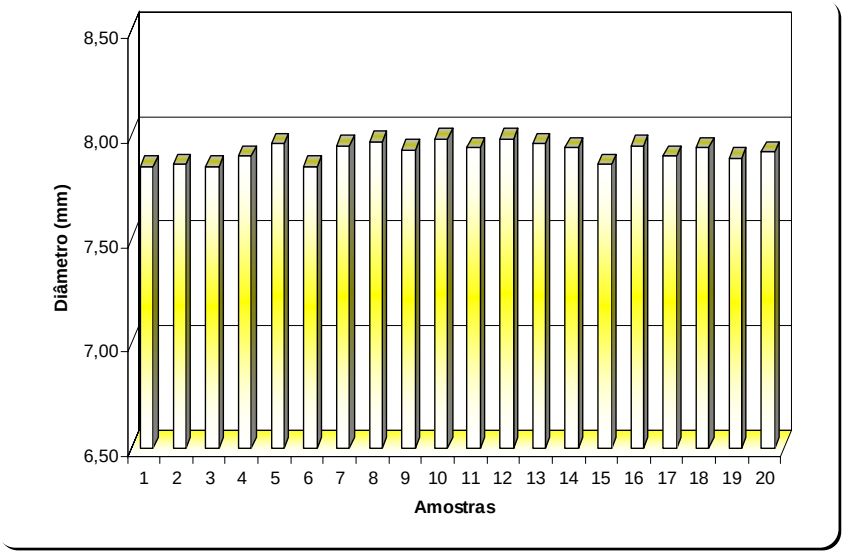


Figura 18: Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 02. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 7,91 mm, 0,046 e 0,57%.

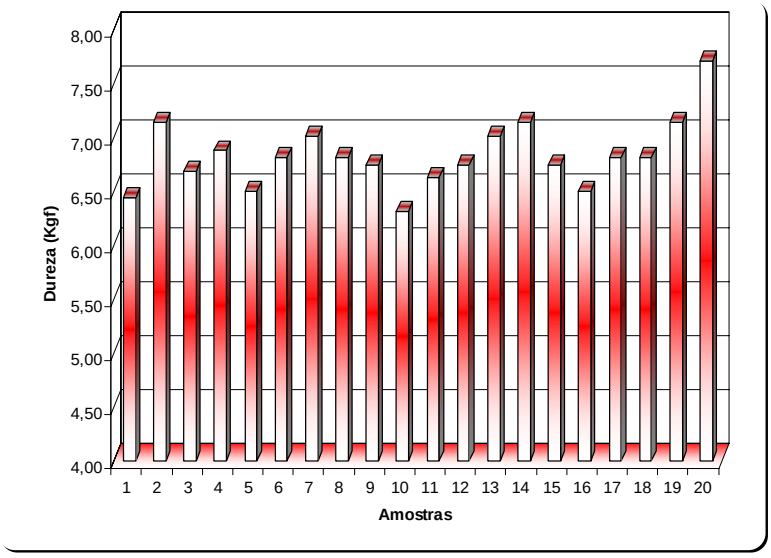


Figura 19: Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 02. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 6,83 Kgf; 0,31; 4,57%.

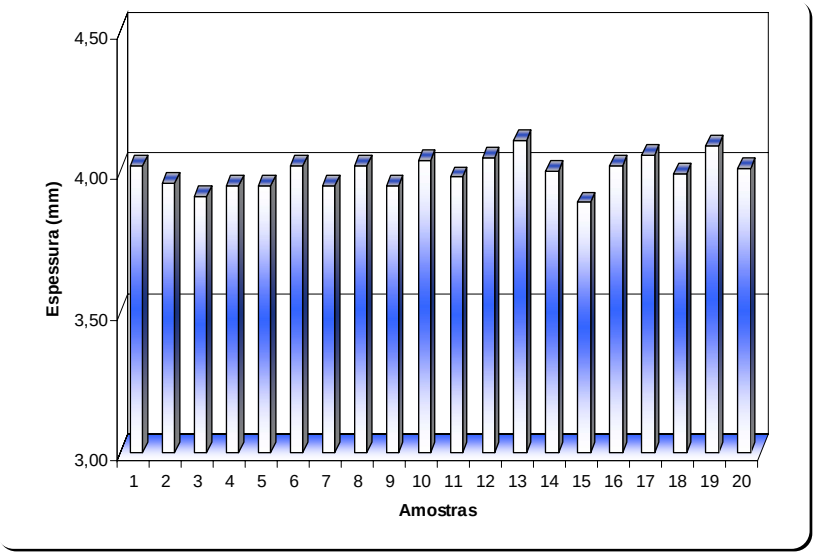


Figura 20: Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 02 sem revestimento. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram respectivamente 3,99 mm, 0,057 e 1,42%.

Tabela 11: Massa em mg medida após a compressão do lote 03 e após o revestimento com 8, 10 e 12% de ganho de massa.

Sem revestimento	**8% de ganho de massa**	**10% de ganho de massa**	**12% de ganho de massa**
377,5	386,1	401,6	403,3
364,5	384,1	393,8	411,7
354,4	372,0	385,6	406,3
366,7	396,2	404,1	407,3
355,9	386,2	388,5	405,2
370,8	367,1	405,8	411,7
363,8	399,9	392,1	392,7
365,8	379,1	390,9	408,4
360,2	388,1	394,8	398,9
370,6	389,2	406,3	389,8
364,5	394,3	391,7	396,7
361,3	391,0	394,7	404,1
368,2	396,8	383,2	419,1
349,5	392,3	384,7	406,1
359,5	385,4	401,2	406,1
359,0	382,5	402,9	398,7
361,6	376,7	385,4	396,3
366,4	404,7	412,8	399,4
371,3	395,3	400,0	395,2
359,6	395,4	383,2	414,8
Média:363,55mg DP: 6,55 CV: 1,80%.	Média: 388,12mg DP: 9,46 CV: 2,44%.	Média: 395,16 mg DP: 8,76 CV: 2,22%.%.	Média: 403,59 mg DP: 7,61 CV: 1,88%.

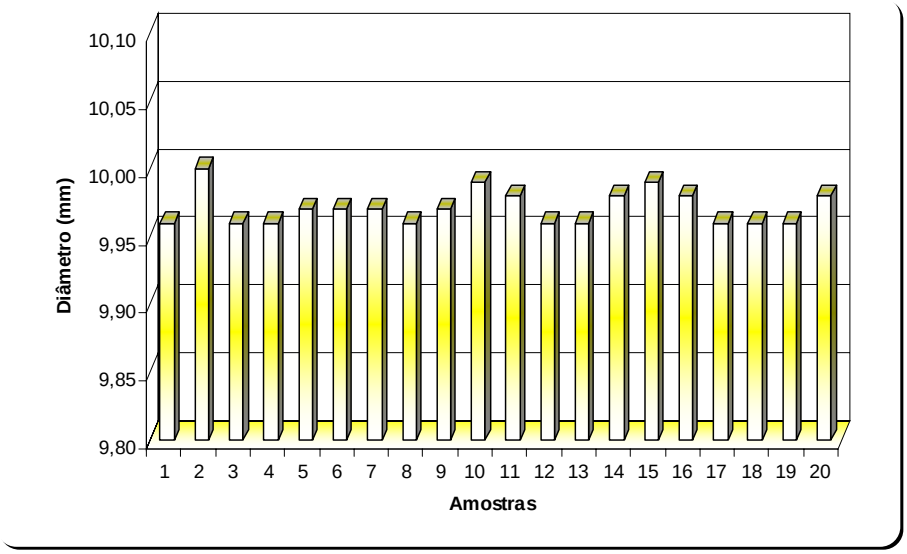


Figura 21: Gráfico representando os valores individuais de diâmetro para as amostras do lote 03. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de diâmetro foram respectivamente 9,97 mm, 0,01 e 0,13%.

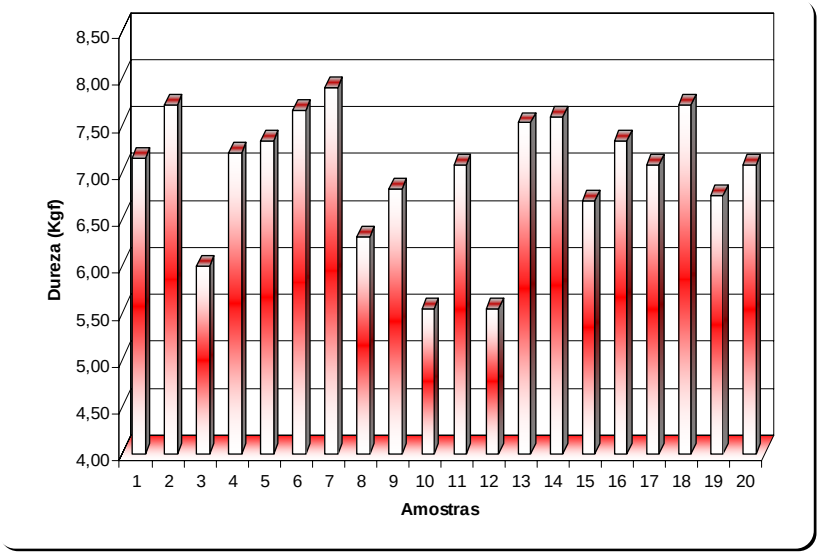


Figura 22: Gráfico representando os valores individuais de dureza para as amostras do lote 03. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de dureza foram respectivamente 7,00 Kgf, 0,69 e 9,89%.

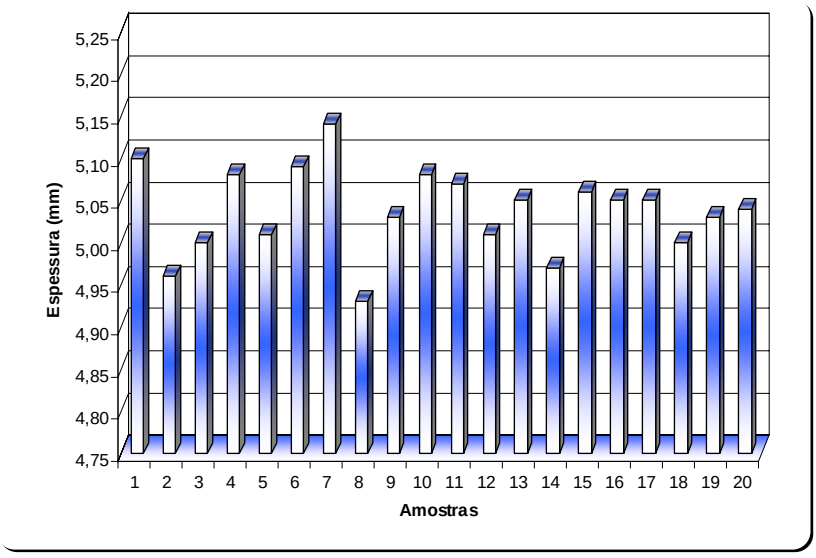


Figura 23: Gráfico representando os valores individuais de espessura para as amostras do lote 03 sem revestimento. A média, o desvio padrão e o coeficiente de variação para as medidas de espessura foram respectivamente 5,04 mm, 0,050 e 1,01 %.

Tabela 12: Valores de friabilidade (%) para os três lotes de comprimidos sem revestimento.

Lote	Massa inicial	Massa final	Friabilidade (%)
01	4,980	4,976	0,08
02	3,950	3,952	0,00
03	7,251	7,248	0,04

4.5.Revestimento dos núcleos osmóticos com filme polimérico

A produção de comprimidos do tipo bicamada com qualidade exige que a compressora escolhida seja capaz de:

- Prevenir o "capping" e separação das duas camadas que constituem o comprimido do tipo bi-camada;
- promover dureza necessária;
- prevenir a contaminação entre as duas camadas;
- promover uma clara separação visual entre as duas camadas;
- proporcionar precisão e controle individual do peso das duas camadas;

Estes requisitos parecem óbvios, mas não são facilmente preenchidos e muitas vezes não dependem exclusivamente do equipamento utilizado na compressão (GEA, 2006)

Para aferir-se a massa da primeira camada em uma compressora de dupla compressão é necessário aplicar uma força de compressão sobre ela para que o material resultante possa ser manipulado e por conseqüência possa ter seu peso aferido. Além disso, é necessário utilizar dois alimentadores separados, porém instalando-se um estágio de compressão entre eles. Como resultado final, temos dois estágios de compressão presentes em uma única compressora, ou seja, um estágio de primeira compressão e um estágio de compressão principal. Ainda, freqüentemente o estágio de primeira compressão é realizado de maneira que a primeira camada fique bem próxima do fundo da matriz deixando espaço suficiente para a alimentação da segunda camada. Este foi o tipo de equipamento utilizado neste trabalho para a produção dos núcleos dos sistemas osmóticos e as limitações encontradas durante o processo produtivo foram:

- a necessidade de interromper de tempos em tempos o processo produtivo para monitorar o peso da primeira camada que estava sendo retirada manualmente.
- a baixa força de compressão utilizada na primeira compressão se mostrou necessária para garantir, no estágio seguinte de compressão final, uma boa aderência entre as duas camadas. Isto resultou na baixa deaeração do pó, formação de "capping" e baixa dureza dos núcleos. Tais problemas foram solucionados diminuindo-se a velocidade de rotação do equipamento para 9 rpm e permitindo um maior tempo de contato entre os punções, inferior e superior, e o pó. A desvantagem obtida na resolução dos problemas encontrados foi a queda de rendimento do processo de compressão, que se tornou menos produtivo.

O domínio das limitações expostas e o controle da eficiência da aspiração dos grânulos mais finos, que eventualmente poderiam circular pelo platô da compressora, permitiram a produção de núcleos com boa qualidade conforme avaliação dos dados obtidos nos testes de determinação do peso médio, diâmetro, espessura, dureza e friabilidade. Não houve contaminação entre as camadas e os valores de dureza obtidos, mesmo estando abaixo do usualmente indicado em literaturas técnicas (8 a 10 Kgf), não interferiram na friabilidade dos núcleos, pois os excipientes utilizados apresentaram boa plasticidade e boas características de coesão entre as partículas.

Os baixos valores de friabilidade dos núcleos osmóticos foram muito importantes para o processo de revestimento, pois permitiram uma alta eficiência. Geralmente, inicia-se o processo de revestimento com a caçamba operando em baixa velocidade para que os núcleos não sofram desgaste com o stress proveniente das quedas e do contato com outros núcleos. Esta baixa velocidade pode comprometer a homogeneidade da aplicação do filme de revestimento e poderá ser aumentada somente quando os núcleos ganharem uma quantidade de revestimento suficiente para protegê-los do stress do processo.

Neste trabalho, não foi necessário iniciar o processo com baixa velocidade, pois os núcleos osmóticos produzidos apresentaram alta resistência mecânica. Além disso, uma baixa rotação da caçamba também exigiria uma baixa velocidade de aplicação da solução de revestimento e neste processo verificou-se que velocidades menores de aplicação causavam a obstrução da pistola, impedindo a continuidade do processo. A explicação se deve à alta volatilidade do solvente da solução de revestimento aliada à bomba, responsável pela alimentação da pistola de aplicação, que trabalhava através de movimentos peristálticos. Assim, quanto menor a velocidade de aplicação maior é o intervalo entre os pulsos e, quanto mais prolongado forem os intervalos, maior é a facilidade com que o solvente se volatiliza formando um filme no bico da pistola. Este problema foi solucionado aumentando-se a velocidade de aplicação, resultando na redução dos intervalos entre um pulso e outro e na diminuição do tempo para a secagem do solvente, não permitindo a formação do filme no bico da pistola de aplicação. Desta maneira, a aplicação do filme de revestimento foi realizada rapidamente e o resultado final foi muito satisfatório, pois além da boa eficiência para o processo, conseguiu-se uma alta qualidade e uniformidade no filme de revestimento.

A escolha da quantidade mínima de ganho de massa com o revestimento foi baseada na literatura (DETERS et al, 1989) e na observação do rompimento da membrana em núcleos

amostrados, antes da aplicação total da solução de revestimento, perfurados e colocados em contato com água.

É importante lembrar que o processo posterior ao revestimento é a perfuração a laser do compartimento do fármaco e, para cumprir este objetivo, é fundamental que o filme polimérico apresente transparência no final do revestimento a fim de permitir a distinção entre as duas camadas. Um aspecto negativo do processo que poderia ser melhor estudado é a possível substituição dos solventes orgânicos utilizados por solvente aquoso ou por outros tipos de solventes orgânicos com menor impacto para a saúde e para o meio ambiente (menor toxicidade).

4.6 Determinação do perfil de captação de água ("swelling")

As curvas apresentadas na figura 24 representam o ganho de massa dos núcleos em função do tempo devido à captação da água que penetrou através da membrana semipermeável. Neste teste foram utilizados os núcleos produzidos no lote 01, com ganhos de massa de 8, 10 e 12% com o processo de revestimento e sem a presença do orifício de liberação evitando-se assim a liberação do princípio ativo para o meio externo.

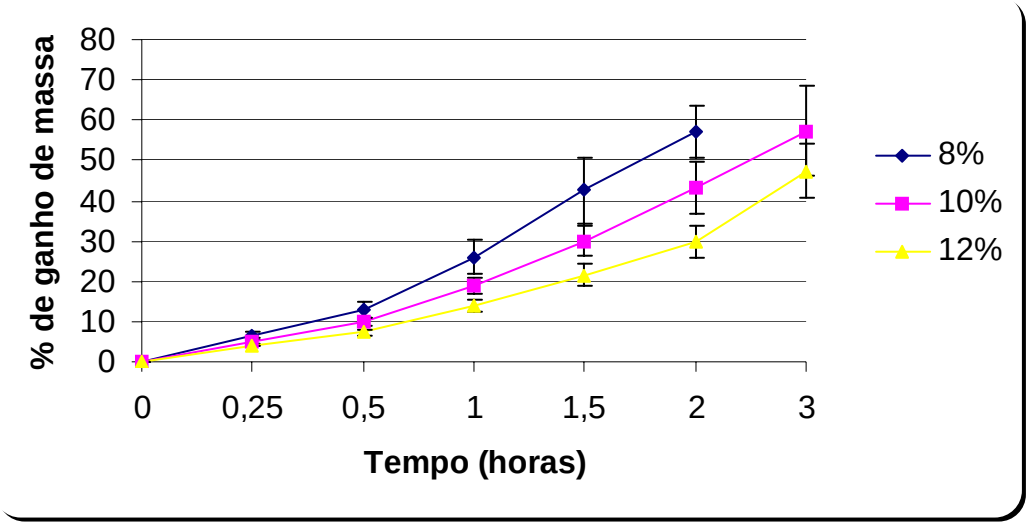


Figura 24: Perfil de captação de água para os núcleos do lote 01, revestidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa.

Para os núcleos revestidos com 8% de ganho de massa houve o rompimento da membrana semipermeável após 2 horas do início do teste. Para os demais núcleos, a membrana foi rompida com pouco mais de 3 horas.

Figura 25: Fotografia mostrando o intumescimento do núcleo osmótico à direita, após a captação de água.

Através dos valores obtidos com a avaliação da espessura dos núcleos do lote 01, sem revestimento e posteriormente com revestimento foi possível calcular a espessura do filme ou membrana semipermeável. Assim, para os núcleos com ganho de massa de 8, 10 e 12% as espessuras da membrana foram respectivamente 60 μm; 85 μm e 110 μm. A hipótese formulada de que a membrana insolúvel de acetato de celulose realmente apresentava permeabilidade à água e não aos excipientes e de que o aumento de sua espessura provocaria uma redução na taxa de penetração da água foram confirmadas com o "swelling" ou teste para determinação do perfil de captação de água. Através da análise do gráfico apresentado na figura 24 pode-se concluir que a membrana apresentou semipermeabilidade, permitindo a passagem da água para o interior dos núcleos e, além disso, observa-se que o aumento de sua espessura diminuiu à velocidade ou taxa de captação de água. Esta redução na taxa de captação de água certamente irá influenciar no perfil de liberação do fármaco.

A deformação observada no núcleo osmótico à direita na figura 25 ocorreu devido à alta pressão interna causada pelo intumescimento dos polímeros devido a captação de água e ausência do orifício de liberação. Sem ter por onde expulsar o compartimento do fármaco e aliviar a pressão interna, os núcleos, com o passar do tempo, tiveram a membrana semipermeável rompida ou danificada.

4.7. Perfuração a laser dos núcleos

Os parâmetros determinados para a produção do orifício de liberação de maneira satisfatória, estão apresentados na tabela 13. A figura 26 ilustra o orifício de liberação produzido e as figuras 27 e 28 indicam a respectivamente os valores de diâmetro e profundidade da perfuração.

Tabela 13: Parâmetros utilizados no processo de perfuração a laser.

Potência	100%
Tempo de atuação no produto	300 microsegundos
Magnitude do ponto	0,495 mm
Tamanho do caractere	0,3 cm
Velocidade	Modo estático
Distância do produto	41 mm

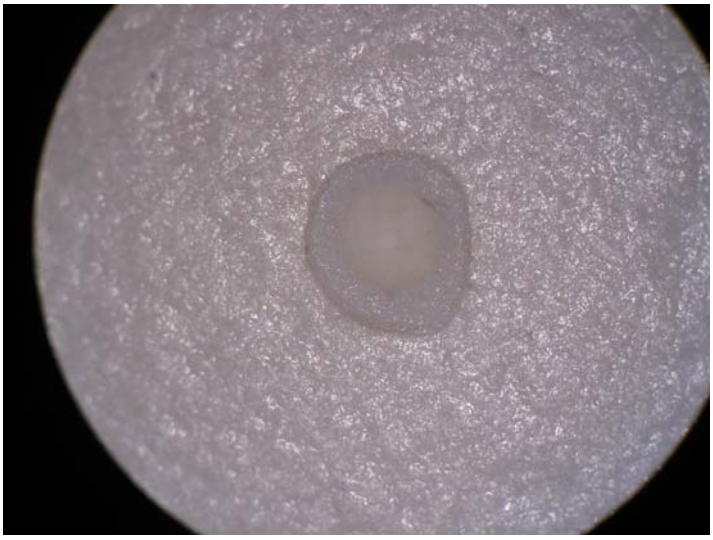


Figura 26: Fotografia do comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 50x. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels.

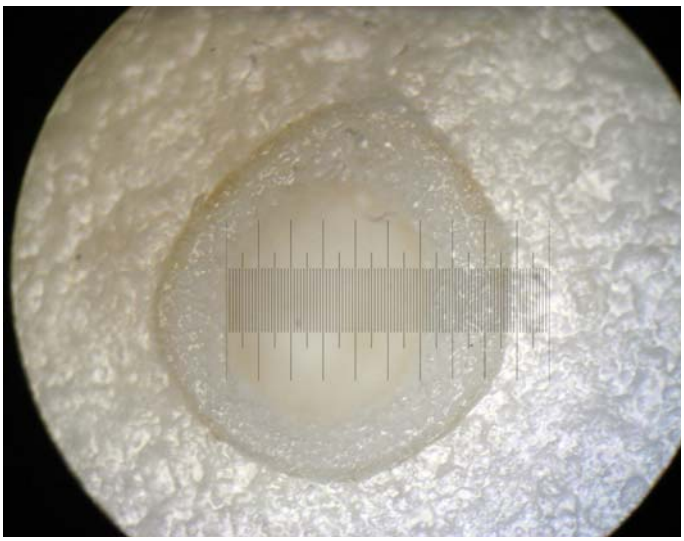


Figura 27: Fotografia do comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 100x. Escala dividida em 0,01mm em um total de 1 mm. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels.

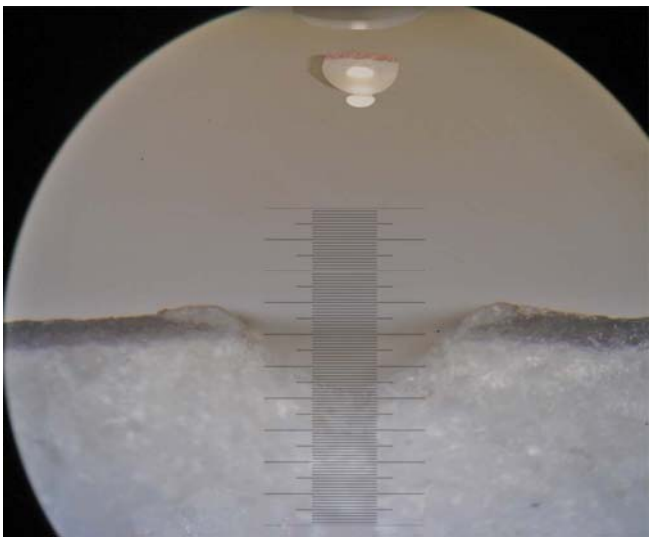


Figura 28: Fotografia do corte longitudinal central através do comprimido osmótico produzido no lote 03, com aumento de 100x. Escala dividida em 0,01mm em um total de 1 mm. Equipamento: Microscópio óptico de reflexão marca Olympus, modelo BX41M com câmera acoplada modelo DSC-T3, Sony 5.1 megapixels.

Após a aplicação da membrana de revestimento, os núcleos foram submetidos ao processo de perfuração a laser para a produção do orifício de liberação. A radiação a laser deve ser

capaz de perfurar a membrana semi-permeável de acetato de celulose, porém muito cuidado deve ser tomado na padronização de sua intensidade para que esta não alcance uma profundidade exagerada. Uma perfuração muito profunda pode significar a queima do princípio ativo bem como dos excipientes presentes no núcleo, podendo gerar impurezas ou produtos de degradação desconhecidos.

Os núcleos do lote 03 (10 mm de diâmetro) apresentaram orifícios de liberação com diâmetro interno de aproximadamente 0,65 mm e profundidade de 0,26mm.

Durante a padronização do processo de perfuração a laser optou-se por trabalhar com o máximo da potência, que representa a intensidade de radiação, e com a modificação das outras variáveis. Assim percebeu-se que as variáveis de maior impacto no processo de perfuração foram: o tempo de atuação do laser e a distância do equipamento em relação ao produto. O tempo de atuação é uma variável responsável pela profundidade da perfuração e foi padronizada para ser somente suficiente para romper a membrana de revestimento. Outra variável importante foi a distância do equipamento em relação ao produto, pois o diâmetro do orifício varia diretamente com esta distância.

Em estudo utilizando sistemas osmóticos contendo nifedipina investigou-se a influência do diâmetro do orifício na velocidade de liberação do fármaco. Concluiu-se que nenhuma diferença significativa foi observada nos perfis de liberação dos comprimidos que apresentavam orifícios com diâmetro na faixa de 0,25 a 1,41 mm. Assim, somente os orifícios com diâmetro abaixo de 0,25 e acima de 1,41 mm apresentaram diferenças. Ainda, os comprimidos com diâmetro de orifício próximo de 2 mm apresentaram velocidade de liberação bastante alta devido à difusão significativa do fármaco presente próximo ao orifício, o que parece não ocorrer nos orifícios menores (LIU et al, 2000).

Em nenhum artigo científico ou patente consultados foi informado como os diâmetros dos orifícios foram determinados com precisão, assim neste trabalho esta determinação foi realizada utilizando-se a microscopia óptica de reflexão.

4.8. Determinação da porosidade e tamanho dos poros da membrana semipermeável

O orifício de liberação não é a única via de entrada de água para o interior do sistema osmótico. Através da determinação do perfil de captação de água confirmou-se a presença de poros no filme de revestimento. Com o intuito de conhecer a distribuição do tamanho médio destes poros, algumas técnicas específicas para análise de materiais porosos foram inicialmente

empregadas sendo elas a microscopia eletrônica de varredura e a adsorção de nitrogênio, também conhecida como B.E.T por levar as iniciais dos nomes dos três pesquisadores (Brunauer, Emmett e Teller) que, na década de 30, derivaram uma equação para adsorção de gases em multicamada na superfície de sólidos.

Assim antes de submeter o filme à análise por adsorção de nitrogênio, realizou-se a microscopia eletrônica de varredura (MEV). A MEV permite a visualização direta da morfologia bem como nos dá uma idéia aproximada do diâmetro dos poros. Estes dados são importantes, pois dependendo do tamanho dos poros, outras técnicas de avaliação, que não a adsorção de nitrogênio, podem ser mais indicadas. Por exemplo, caso a amostra apresente macroporos e não micro e mesoporos a análise mais indicada seria a intrusão/extrusão de mercúrio. A figura 30 traz as imagens capturadas pela MEV do filme de acetato de celulose, apresentado na figura 29. A preparação do filme se deu através do contato da solução de revestimento (tabela 6) com uma superfície lisa e posterior evaporação do solvente a temperatura ambiente. A energia utilizada na tentativa de focalizar a amostra para observação da porosidade foi suficiente para alterá-la reduzindo-se a resolução das imagens, inviabilizando a análise e tornando praticamente impossível a visualização dos poros. Desta forma a caracterização do filme através da técnica de adsorção de nitrogênio foi a segunda possibilidade avaliada.

Figura 29: Filme de acetato de celulose submetido à análise para determinação da distribuição da porosidade e tamanho médio dos poros

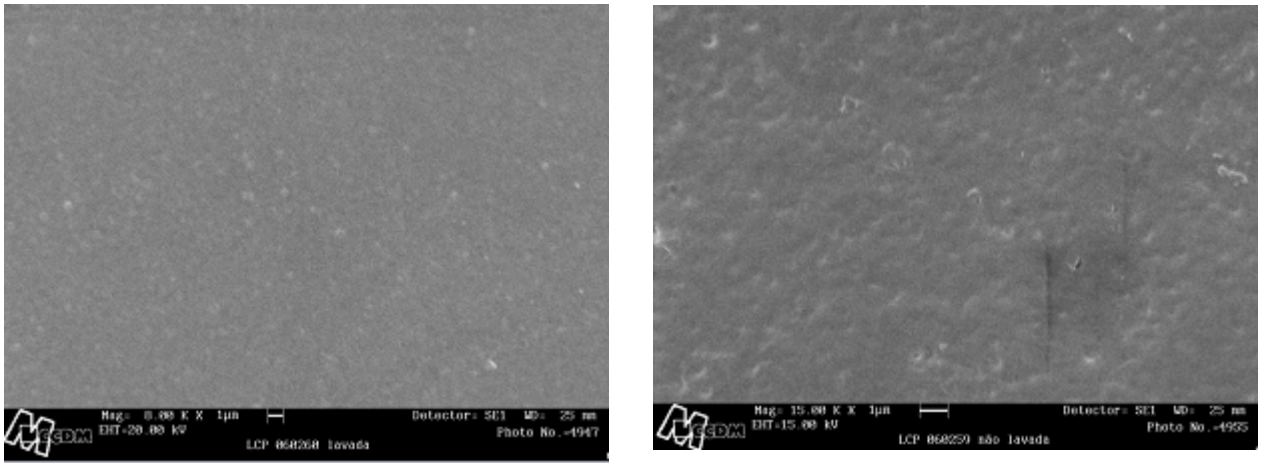


Figura 30: Imagens obtidas por MEV da membrana de acetato de celulose. Da esquerda para a direita as magnitudes foram respectivamente de 8.000 e 15.000 vezes, com EHT de 20.00 KV e 15.00 KV.

Como a análise resultante da MEV do filme de acetato de celulose não permitiu a visualização dos poros devido à deformação da amostra com a quantidade de energia fornecida durante o aumento da magnitude, não foi possível através da microscopia, observar qual a principal predominância de diâmetro de poros para a amostra (macroporos, mesoporos ou microporos). Mesmo sem subsídios para definir-se qual a técnica mais adequada para a análise complementar (adsorção de nitrogênio ou intrusão de mercúrio), decidiu-se continuar a investigação com a utilização da adsorção de nitrogênio, pois esta técnica permite a detecção da presença de microporos. Além disso, não haveria risco de deformação da amostra com o aumento da pressão, como poderia acontecer para a inclusão de mercúrio.

As isotermas de adsorção e dessorção obtidas e apresentadas na figura 31, não apresentaram nenhuma similaridade com as isotermas da figura 3, impossibilitando também qualquer conclusão a respeito da porosidade do material. O tipo de comportamento observado no gráfico da figura 31 foi atribuído à baixa afinidade entre o gás adsorvente (nitrogênio) e o adsorvato (acetato de celulose). A hipótese acima foi proposta sabendo-se que geralmente o volume de nitrogênio adsorvido tende a aumentar com o aumento da pressão até o ponto de saturação dos poros, onde ocorre um platô ou estabilização no aumento do volume. Na análise realizada, durante o aumento da pressão houve um aumento do volume de gás adsorvido seguido por um pequeno período de estabilização, porém com posterior diminuição do volume adsorvido

e novamente com aumento do mesmo. Desta forma, não se conseguiu determinar a distribuição do tamanho médio dos poros neste material, através das duas técnicas anteriormente apresentadas.

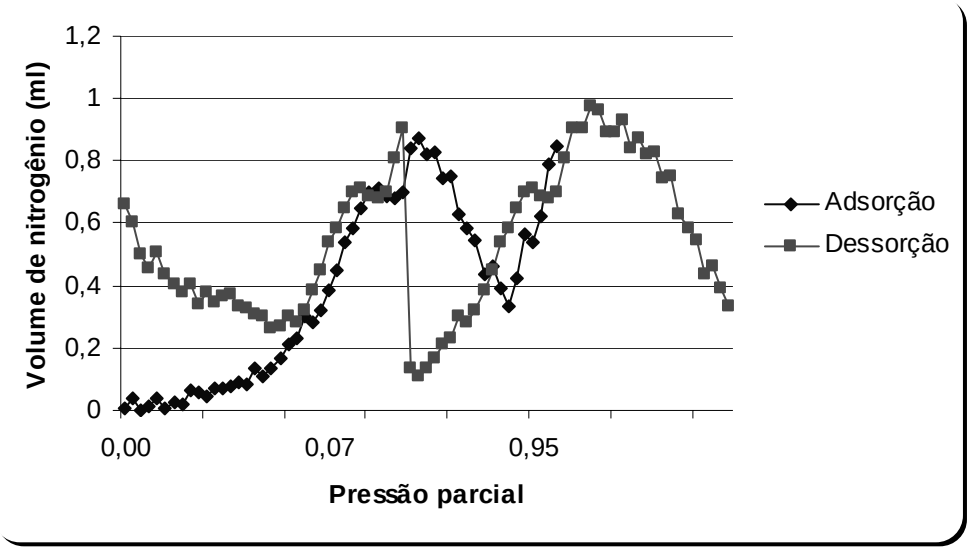
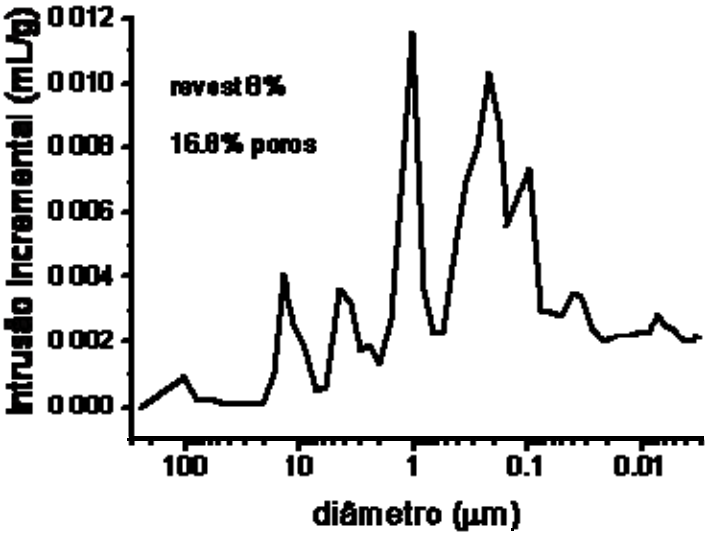
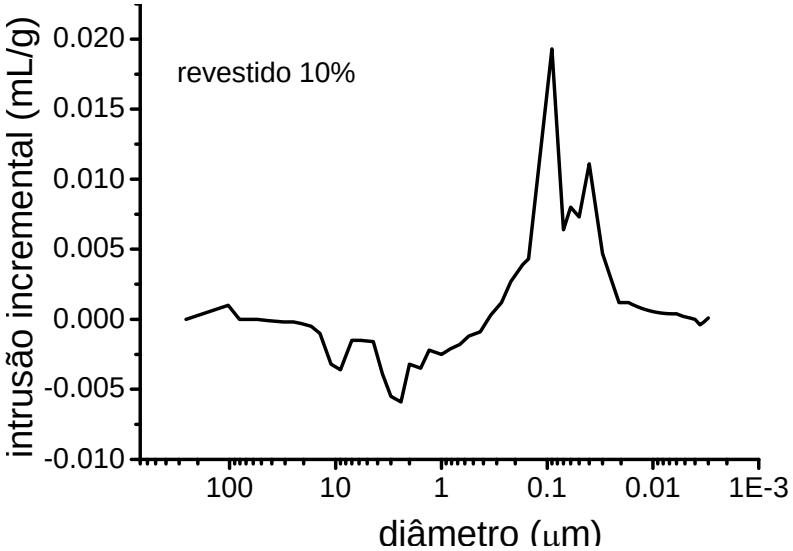


Figura 31: Isotermas de adsorção e dessorção de nitrogênio em filme de acetato de celulose.

Finalmente utilizou-se a porosimetria de mercúrio como alternativa as outras técnicas apresentadas para se determinar a porosidade e tamanho médio dos poros da membrana de revestimento. Observando os gráficos apresentados na figura 32 pode-se perceber que esta técnica se mostrou mais adequada para este material e forneceu dados muito interessantes. De acordo com os resultados, os comprimidos revestidos com 8% de ganho de massa apresentaram diâmetro de poros predominantemente menor ou igual a 1 μm, já os núcleos revestidos com ganho de massa de 10% apresentaram diâmetro de poros predominantemente menor ou igual a 0,1 μm.





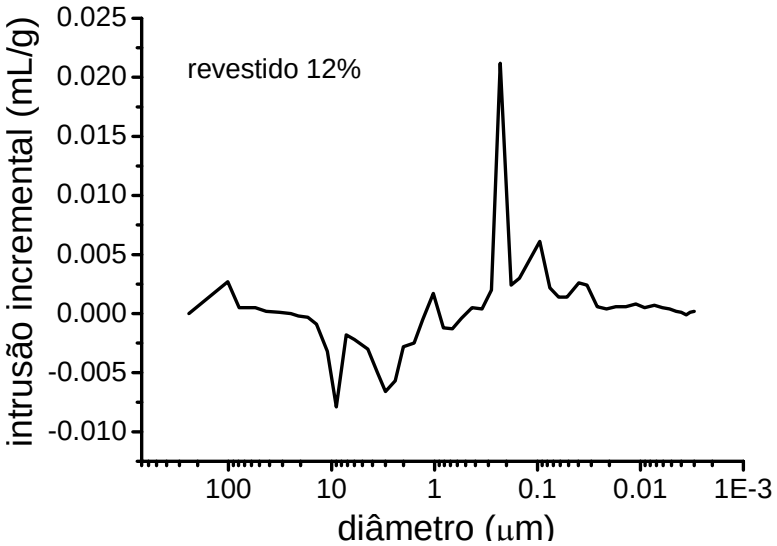


Figura 32: Curvas relacionadas à intrusão de mercúrio nos comprimidos osmóticos revestidos (mL/g) do lote 03 descontados do valor do branco, ou seja, do núcleo do mesmo lote produzido, porém sem revestimento.

Seguindo-se a lógica dos resultados e considerando-se as curvas obtidas com o estudo do perfil de captação de água (figura 25) era de se esperar que os núcleos revestidos com 12% de ganho de massa apresentassem diâmetro de poros ainda menores que os núcleos revestidos com 10%. Porém contrariando nossas expectativas, o diâmetro de poros apresentado foi ligeiramente maior que 0,1 µm. Entretanto, as porosidades totais apresentadas pelos núcleos osmóticos revestidos com 8, 10 e 12 % foram respectivamente 16,8%; 16,4% e 14,56%. Esta redução na porosidade do material, somado ao aumento da espessura da membrana semipermeável, contribui para a redução da velocidade de captação de água nos núcleos revestidos com 12% de ganho de massa. Assim, de maneira geral, a velocidade de captação de água é inversamente relacionada ao ganho de massa após o revestimento devido ao aumento da espessura da membrana e diminuição da sua porosidade.

4.9. Padronização e validação da metodologia analítica para a quantificação do atenolol por Cromatografia Líquida de fase reversa

As condições cromatográficas utilizadas estão apresentadas na tabela 14:

Tabela 14: Condições cromatográficas

Comprimento de onda de absorção	226 nm
Fase móvel:	Tampão fostato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%)
Temperatura da coluna:	(25ºC)
Coluna cromatográfica:	C18 5um; 250 x 4,6 mm. BDS Hipersyl C18-Thermo.
Fluxo:	0,6 mL/min
Volume de injeção	10 uL
Tempo total de corrida	14 min

Ainda os padrões de integração utilizados foram

- Inclinação (Slope): 1
- Largura do pico: 0,04
- Área rejeitada: 1
- Altura rejeitada: 1,7

4.9.1 Linearidade

A curva de calibração para o atenolol, bem como, os dados utilizados em sua elaboração estão apresentados na tabela 15 e na figura 33.

Tabela 15: Parâmetros utilizados para a elaboração da curva de calibração do atenolol.

Conc. (ug/mL)	Area 1	Area 2	Média das Áreas
10	265,6691	266,0707	265,8699
20	584,9444	584,9736	584,9590
40	1224,4354	1223,9429	1224,1891
50	1543,4574	1453,4965	1498,4769
60	1871,4819	1867,7854	1869,6337
70	2178,7974	2182,8374	2180,8174

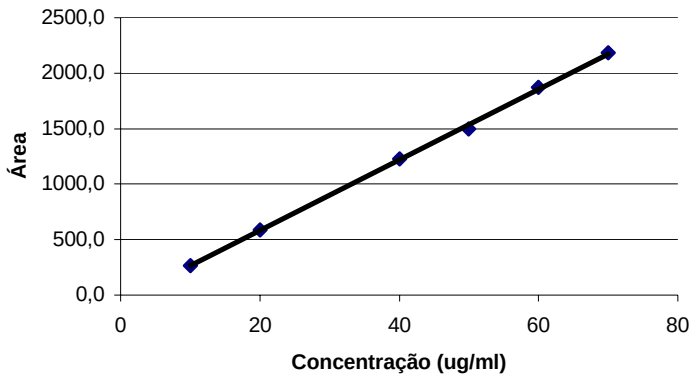


Figura 33: Gráfico correspondente à curva de calibração do atenolol.

Equação da reta: y = 31,834x – 55,742, coeficiente de correlação linear: (r)= 0,9996.

4.9.2 Precisão intracorrida e intercorrida

As tabelas 16 e 17 mostram os resultados obtidos com os testes de precisão intracorrida e intercorrida respectivamente.

Tabela 16: Dados obtidos no estudo de precisão intracorrida.

Conc. teórica (ug/mL)	Àrea 1	Àrea 2	média	Conc. (ug/mL)	(%)	média	desvio	CV
20	584,9444	584,9736	584,9590	20,1263	100,6316			
20	583,8062	584,8267	584,3164	20,1061	100,5306			
20	577,7571	578,9899	578,3735	19,9194	99,5972			
40	1224,4354	1223,9429	1224,1891	40,2064	100,5160			
40	1221,0674	1223,6910	1222,3792	40,1496	100,3739			
40	1228,0684	1228,7065	1228,3875	40,3383	100,8458			
50	1543,4574	1543,4965	1543,4769	50,2362	100,4724			
50	1542,8942	1542,4845	1542,6893	50,2115	100,4229			
50	1542,6035	1537,5847	1540,0941	50,1299	100,2599	100,4056	0,3254	**0,3241**

Tabela 17: Dados obtidos no estudo de precisão intercorrida.

Conc. teórica (ug/mL)	Área 1	Área 2	média	Conc. (ug/mL)	1.(%)	2.(%)	Média/desvio	CV
20	590,1456	590,2278	590,1867	20,2905	101,4526	100,6316		
20	585,5610	585,7130	585,6370	20,1476	100,7380	100,5160		
20	577,3693	578,0714	577,7203	19,8989	99,4946	100,4724		
40	1227,8163	1228,5221	1228,1692	40,3314	100,8286	100,5306		
40	1233,9066	1230,7772	1232,3419	40,4625	101,1563	100,3739		
40	1235,4072	1234,1471	1234,7772	40,5390	101,3475	100,4229		
50	1559,6627	1561,5531	1560,6079	50,7743	101,5487	99,5972		
50	1557,6652	1560,4937	1559,0794	50,7263	101,4526	100,8458		
50	1564,8822	1563,2144	1564,0483	50,8824	101,7648	100,2599	100,7463/0,6137	**0,6092**

4.9.3 Estabilidade dos padrões

A estabilidade dos padrões foi verificada analisando-os em diferentes dias e em diferentes condições de armazenamento. O resultado das reanálises dos padrões após 24 horas sob temperatura de 25ºC e após 7 e 45 dias, sob temperatura de 5ºC, estão descritos na tabela 18.

Tabela 18: Dados obtidos com o estudo de estabilidade das soluções padrão de atenolol.

Tempo	Padrões (ug/mL)	Área 1	Área 2	média	Conc. ug/ml	(%)
T0	**10**	265,6691	266,0707	265,8699	10,1028	101,0278
	50	1543,4574	1543,4965	1543,4769	50,2362	100,4724
24 h (25ºC)	**10**	265,0552	265,4044	265,2298	10,0827	100,8267
	50	1536,5519	1540,3773	1538,4646	50,0787	100,1575
7 dias (5ºC)	**10**	266,4021	266,9642	266,6831	10,1283	101,2833
	50	1544,5707	1542,2148	1543,3928	50,2335	100,4671
45dias (5ºC)	**10**	261,6573	261,3727	261,5150	9,9660	99,6598
	50	1578,4607	1570,9513	1574,7060	51,2172	102,4344

4.9.4 Exatidão

Os resultados obtidos no teste de exatidão estão descritos na tabela 19.

Tabela 19: Cálculo da exatidão e intervalo de confiança para a metodologia analítica empregada.

Conc. (ug/mL)	**Conc. Cuba 1**	**Conc. Cuba 2**	**Conc. Cuba 3**	**Recuperações (%)**	**Média**	**Desvio pad**	**CV (%)**	**Interv. de confiança estabelecido**
20				96,4769				
				96,8936				
	19,3147	19,3981	19,3724	96,7654				
40				99,6576				
				99,7043				
	39,9029	39,9216	39,8998	99,6498				
50				99,5514				
				99,7913				
	49,8255	49,9455	49,9315	99,7633	98,69	1,50	1,52	**95 à 105%**

4.9.5 Seletividade

A observação de nenhum pico cromatográfico no tempo de retenção do atenolol indicou que o método pode ser classificado como seletivo. O pico relacionado ao atenolol está presente no tempo de retenção 10.23 minutos, apresentado no quadro interno da figura 34.

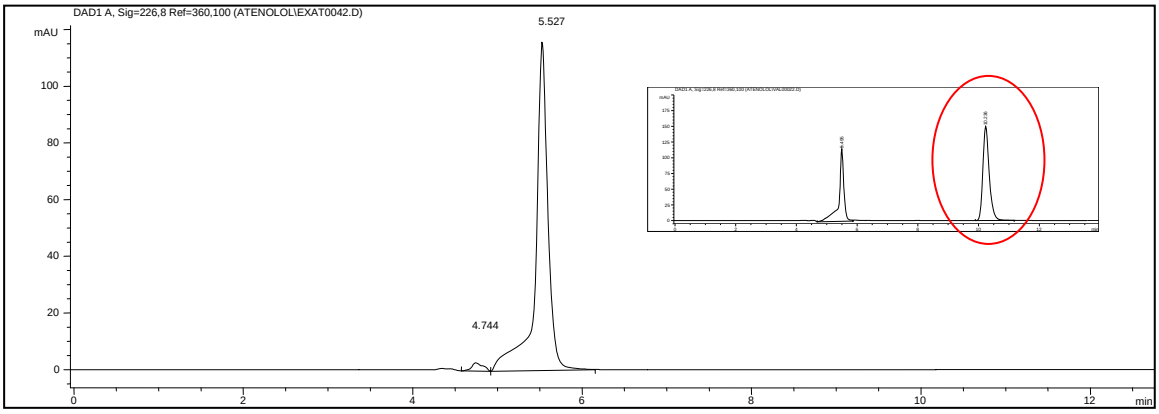


Figura 34: Cromatograma relacionado ao teste de seletividade obtido por CLAE. Amostras analisadas em cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 um, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL.

4.9.6 Limites de detecção e quantificação

De acordo com o método das três curvas de calibração, o LD e o LQ determinados estão descritos a seguir.

Tabela 20: Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 1.

Conc.(ug/mL)	Área 1	Área 2	Área 3	média
0,20	8,7785	8,9738	8,8762	8,7785
0,40	14,1609	13,9742	14,0675	14,1609
0,60	19,9062	19,8391	19,8726	19,9062
0,80	25,4573	25,7243	25,5908	25,4573
1,00	31,2370	31,2844	31,2607	31,2370

Tabela 21: Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 2.

Conc.(ug/mL)	Área 1	Área 2	Área 3	média
0,20	8,1325	8,1117	8,1221	8,1325
0,40	14,2464	13,9651	14,1057	14,2464
0,60	19,6310	19,6524	19,6417	19,6310
0,80	25,0661	25,2706	25,1684	25,0661
1,00	31,5320	33,2995	32,4157	31,5320

Tabela 22: Dados obtidos e utilizados na elaboração da curva analítica 3.

Conc.(ug/mL)	Área 1	Área 2	Área 3	média
0,20	8,1826	8,1851	8,1838	8,1826
0,40	14,1273	13,8214	13,9743	14,1273
0,60	19,4137	19,4930	19,4533	19,4137
0,80	24,8335	24,8375	24,8355	24,8335
1,00	30,6470	30,7783	30,7126	30,6470

Tabela 23**:** Dados adquiridos à partir da análise dos resultados apresentados pelas curvas analíticas obtidas.

Intercepto com o eixo y	**média**	**Desvio padrão**
3,0459		
1,9957		
2,6563	2,565967	0,433474

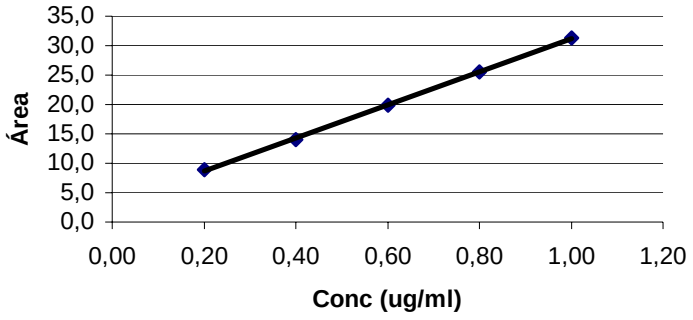


Figura 35: Gráfico representando a curva analítica 1. Equação da reta y = 28,146x + 3,0459 e r = 0,9998. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 um, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de três determinações (n=3).

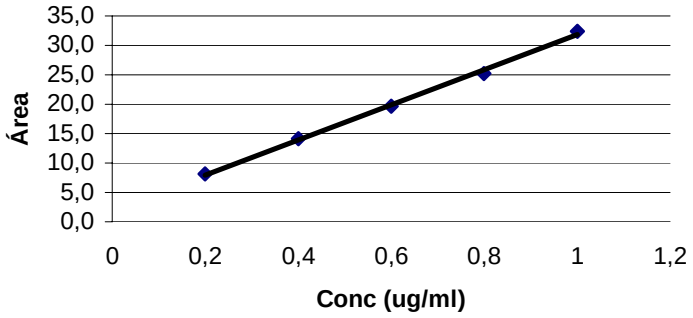


Figura 36: Gráfico representando a curva analítica 2. Equação da reta y = 29,825x + 1,9957 e r = 0,9986. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de três determinações (n=3).

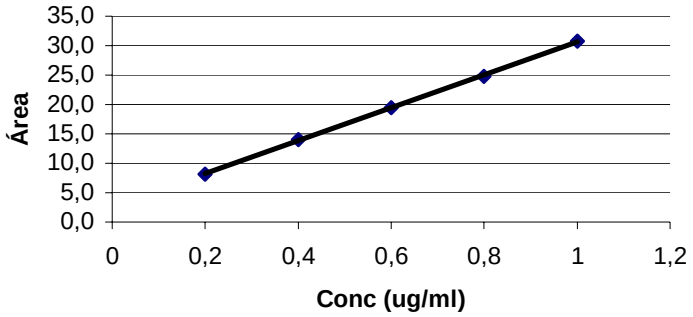


Figura 37: Gráfico representando a curva analítica 3. Equação da reta y = 27,959x + 2,6563 e r = 0,9998. Cromatógrafo HP, modelo 1100, detector UV/Vis, software Chemstation, comprimento de onda 226 nm, fase reversa, fase móvel Tampão fosfato/dibutilamina/metanol (70%:0,2%:30%), temperatura 25ºC, coluna Thermo, 5 µm, 250 x 4,6 mm, BDS Hipersyl C18; fluxo 0,6 mL/min, volume de injeção 10uL. Os resultados representam a média de três determinações (n=3).

Os valores de limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) foram respectivamente 0,0454 e 0,151 ug/ml.

Os resultados obtidos nos ensaios de validação da metodologia analítica demonstraram que ela está adequada aos objetivos deste trabalho. Desta forma a utilização da metodologia padronizada para a quantificação do atenolol, garante a confiabilidade dos resultados nos estudos posteriores relativos à avaliação do perfil de liberação *in vitro*.

4.9.7. Estudo do perfil de dissolução *in vitro*.

O teste de dissolução *in vitro* é de fundamental importância para a etapa de avaliação do sistema osmótico desenvolvido. Todas as variáveis com potencial para influenciar na liberação do ativo a partir dos comprimidos foram estudadas e os resultados estão apresentados a seguir.

4.9.7.1. Avaliação da influência da espessura da membrana semipermeável no perfil de liberação *in vitro*.

As Figuras 38 e 39 representam os perfis de dissolução obtidos pelos lotes 1 e 3 variando-se a espessura da membrana semipermeável, ou seja, o ganho de massa obtido no processo de revestimento.

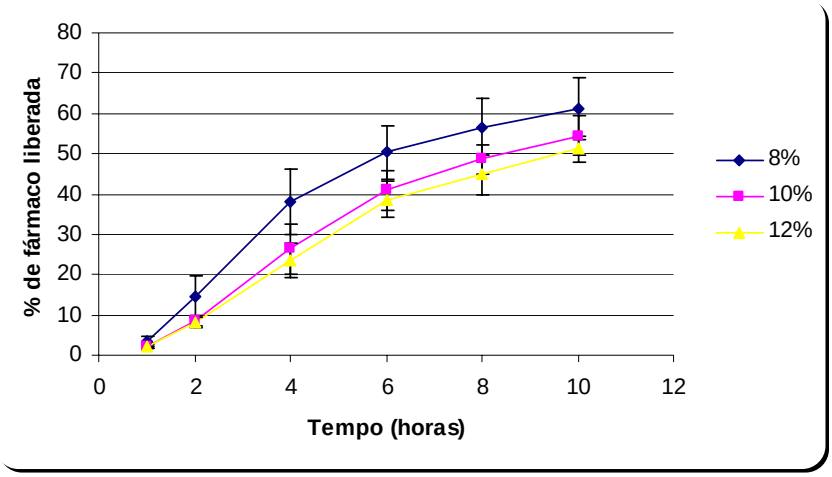


Figura 38: Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 01. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2.

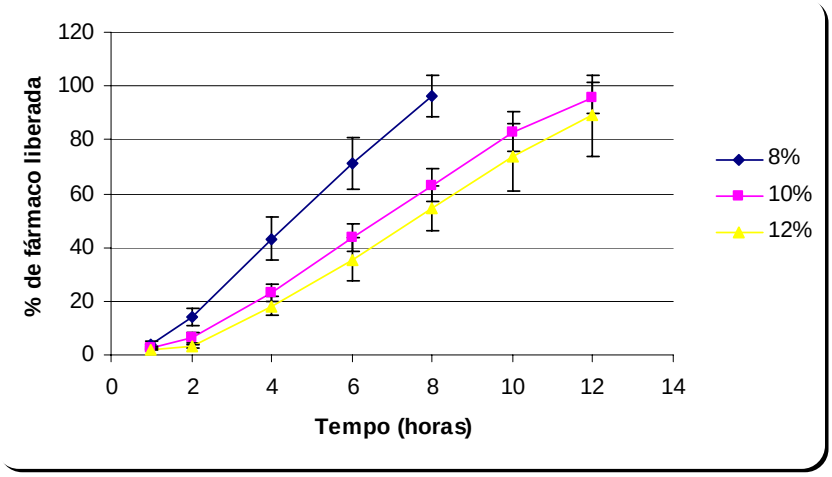


Figura 39: Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2.

Tabela 24: Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03 revestidos com diferentes ganhos de massa.

Influência da espessura da membrana semipermeável		
Perfis comparativos	**f1**	**f2**
Membrana 8 e 10%	65,50	33,20
Membrana 8 e 12%	101,87	28
Membrana 10 e 12%	14,84	55,13

4.9.7.2. Avaliação da influência do diâmetro e do número de orifícios no perfil de liberação *in vitro*.

A Figura 40 representa os perfis de dissolução obtidos pelo lote 03 variando-se o diâmetro do orifício de liberação em 0,40; 0,65 e 1,88 mm. Na figura 41 observa-se o comportamento da liberação de atenolol variando-se o número orifícios (até 3 orifícios) de 0,65 mm cada.

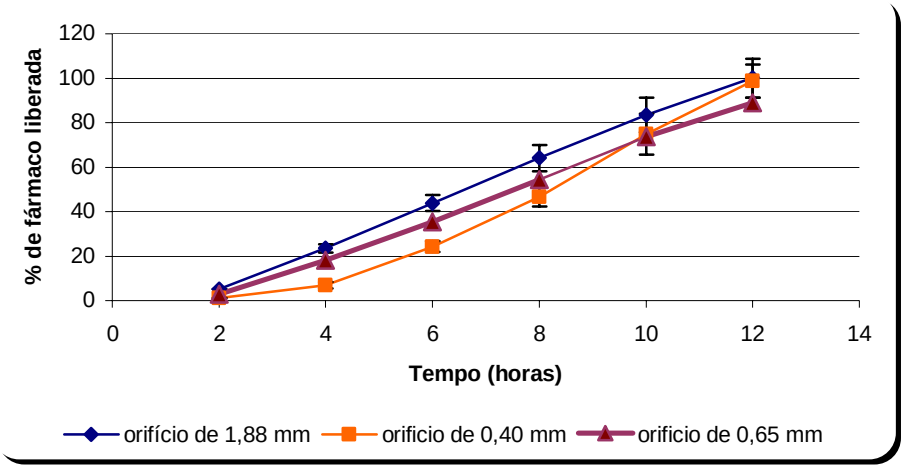


Figura 40: Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa apresentando diferentes diâmetros de orifício. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2.

Tabela 25: Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e apresentando diferentes diâmetros de orifício de liberação.

Influência do diâmetro de orifícios		
Perfis comparativos	**f1**	**f2**
Diâmetro 0,65 e 1,88 mm	15,18	55,39
Diâmetro 0,65 e 0,40 mm	17,89	55,46
Diâmetro 1,88 e 0,40 mm	26,69	45,54

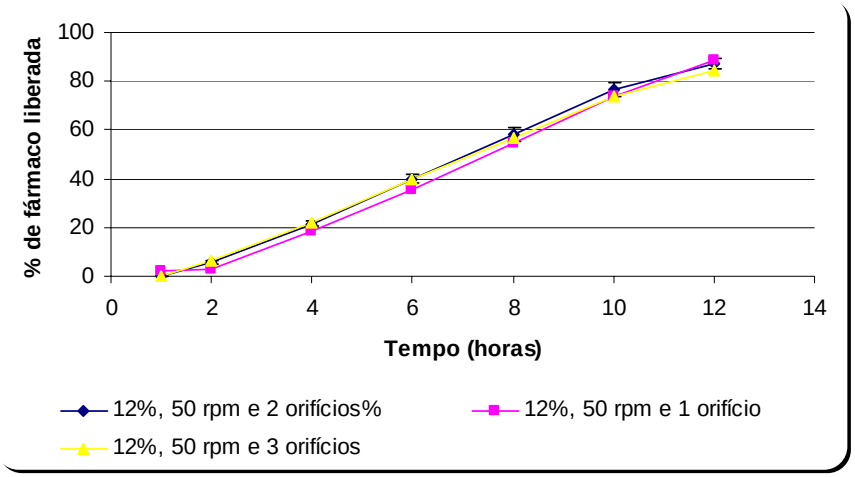


Figura 41: Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa apresentando diferentes números de orifícios. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2.

Tabela 26: Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e apresentando diferente número de orifícios de liberação.

Influência do número de orifícios		
Perfis comparativos	**f1**	**f2**
Núcleos com 1 e 2 orifícios	7,33	74,14
Núcleos com 2 e 3 orifícios	2,88	86,44
Núcleos com 1 e 3 orifícios	7,13	73,73

4.9.7.3. Avaliação da influência da velocidade de agitação do meio no perfil de liberação *in vitro.*

Os comprimidos osmóticos revestidos com 12% de ganho de massa foram submetidos ao estudo de dissolução *in vitro* variando-se a agitação das pás em 25, 50, 75 e 100 rpm e os perfis obtidos estão apresentados na figura 42.

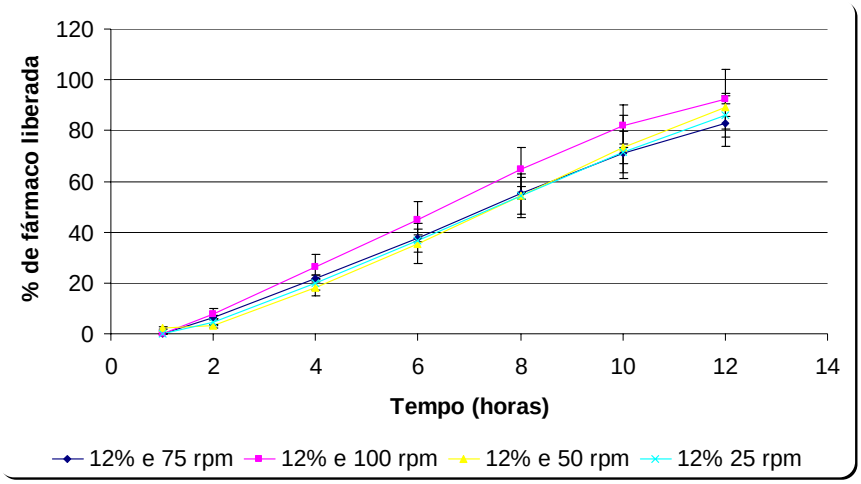


Figura 42: Perfil de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa submetidos a diferentes velocidades de agitação do meio. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, aparato 2, temperatura de 37°C (±1°C),velocidades de agitação de 25, 50, 75 e100 rpm.

Tabela 27: Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 12% de ganho de massa e sob a influência de diferentes velocidades de rotação no interior do meio de dissolução.

Influência da hidrodinâmica do meio		
Perfis comparativos	**f1**	**f2**
Rotação 25 rpm e 50 rpm	4,24	83,80
Rotação 25 rpm e 75 rpm	3,41	86,36
Rotação 25 rpm e 100 rpm	14,01	56,84
Rotação 50 rpm e 75 rpm	7,48	73,23
Rotação 50 rpm e 100 rpm	14,46	56,99
Rotação 75 rpm e 100 rpm	13,37	56,94

4.9.7.4. Avaliação da influência do stress térmico no perfil de liberação *in vitro.*

Neste estudo os comprimidos osmóticos produzidos no lote 03 revestidos com 8% de ganho de massa foram submetidos ao estudo de dissolução *in vitro,* após sofrerem um stress térmico de 50ºC e 75% de umidade por 12 horas, e comparados a uma mesma amostragem sem sofrer qualquer tipo de stress.

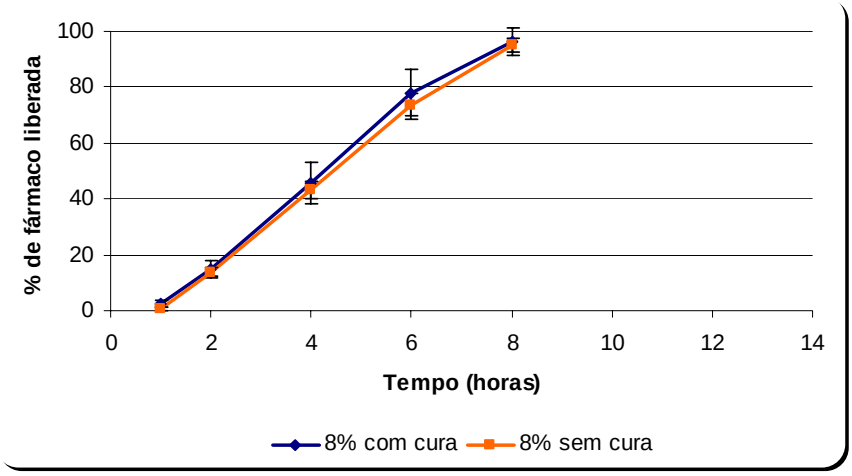


Figura 43: Perfil de dissolução comparativo entre os comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 8% de ganho de massa submetidos e não submetidos ao stress térmico. Os resultados representam a média e o desvio padrão de três determinações (n=3), as condições utilizadas foram meio de dissolução composto por tampão acetato pH 4,6; 900mL, à temperatura de 37°C (±1°C),velocidade de agitação de 50 rpm e aparato 2.

Tabela 28: Valores de semelhança e diferença entre os perfis de dissolução dos comprimidos osmóticos produzidos no lote 03, revestidos com 8% de ganho de massa submetidos e não submetidos ao stress térmico.

Influência do stress térmico		
Perfis comparativos	**f1**	**f2**
Núcleos revestidos com 8%	2,26	87,51

4.9.7.5 Avaliação da Cinética de liberação

Diferentes equações cinéticas (ordem zero, primeira ordem e Higuchi) foram aplicadas para interpretar a taxa de liberação a partir do sistema osmótico utilizando regressão linear. Assim, foram determinados o coeficiente de determinação (R^2) e a meia vida de liberação ($T_{50\%}$), que significa o tempo necessário para que 50% do fármaco esteja dissolvido. Os resultados estão apresentados nas figuras 44 a 46 e nas tabelas 29 e 30.

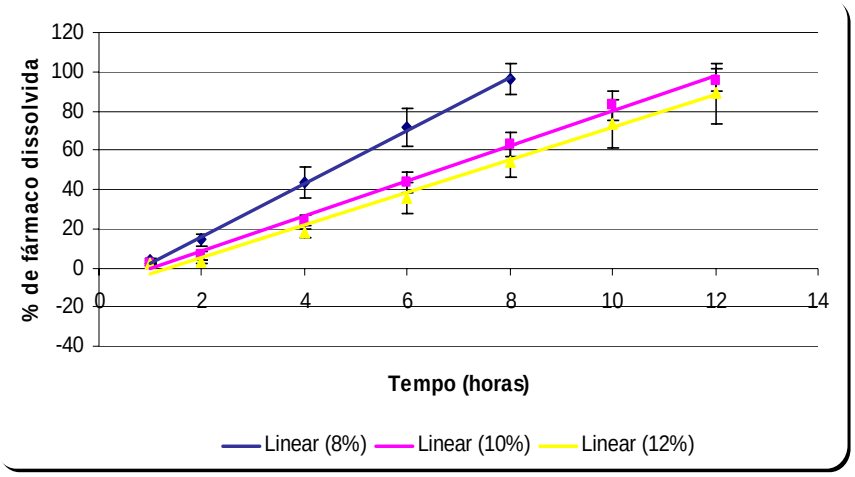


Figura 44: Gráfico da análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de ordem zero.

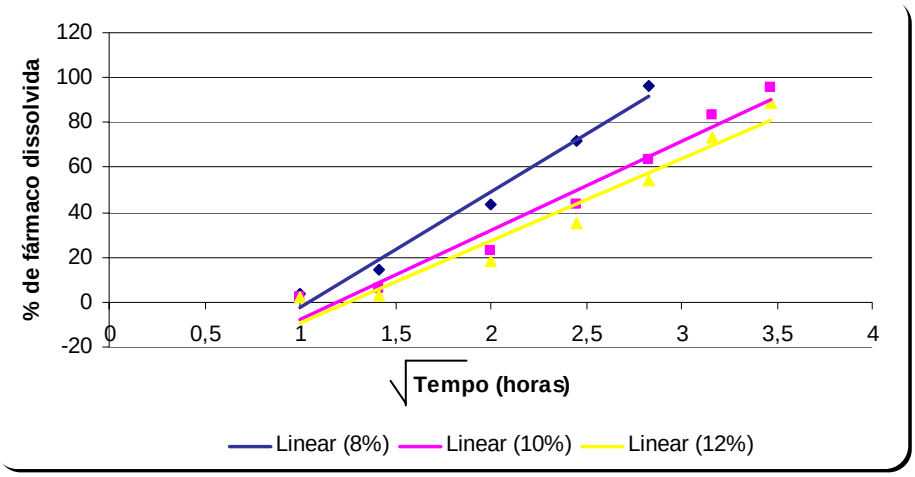


Figura 45: Gráfico da análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de Higuchi.

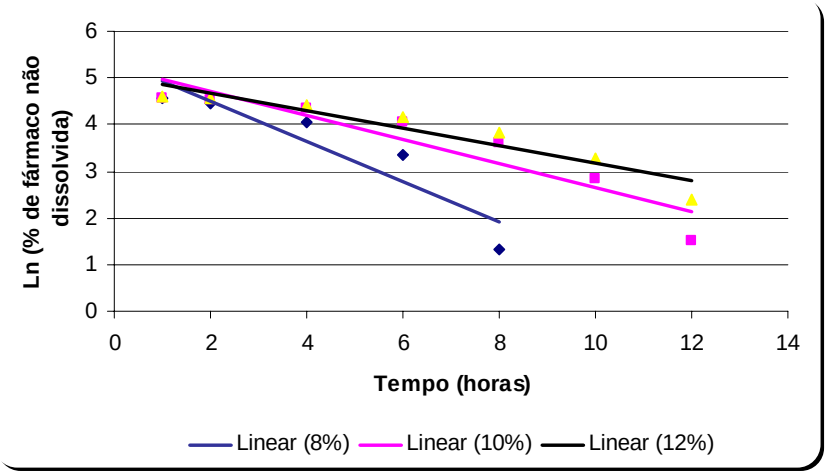


Figura 46: Análise por regressão linear das curvas de dissolução apresentadas na figura 39, de acordo com o modelo cinético de primeira ordem.

Tabela 29: Coeficientes de determinação relativos (R^2) das retas resultantes da aplicação dos modelos matemáticos de ordem zero, Higuchi e de primeira ordem sobre as curvas de dissolução apresentadas na figura 39.

Modelos	**8%**	**10%**	**12%**
Ordem zero	0,999	0,995	0,992
Primeira ordem	0,862	0,874	0,897
Higuchi	0,980	0,965	0,946

Tabela 30: Valores relacionados ao tempo necessário para dissolver 50% de atenolol a partir dos comprimidos revestidos com 8, 10 e 12% de ganho de massa.

Parâmetros	**8%**	**10%**	**12%**
$T_{50\%}$ (horas)	4,52	6,67	7,42

O estágio de desenvolvimento da formulação envolveu a produção de núcleos de diferentes formatos, diâmetros e tamanhos. Assim, primeiramente produziram-se comprimidos redondos, duplo côncavos, com 10 mm de diâmetro e com 250 mg de massa (correspondente ao lote 01). Nestes comprimidos o compartimento propulsor foi equivalente a 40% de massa de total do comprimido enquanto que o compartimento do fármaco correspondeu aos 60% restantes.

Aparentemente, em contato com água, os núcleos apresentaram funcionamento desejado, porém ao serem submetidos ao estudo de dissolução *in vitro,* verificou-se que um residual significativo de atenolol permanecia no interior dos núcleos. Além disso, observou-se uma inflexão nas curvas de dissolução indicando que algo estaria comprometendo a ação da pressão osmótica no interior dos comprimidos ocasionando a perda da capacidade de manter a taxa de liberação do fármaco a uma razão constante (figura 38).

Como a dosagem de atenolol em cada unidade farmacêutica correspondeu a 50 mg, temos que o princípio ativo correspondeu a 33,3% do compartimento do fármaco no lote 01. Desta forma, criou-se a hipótese de que se aumentando a proporção de fármaco no seu respectivo compartimento, aumentar-se-ia conseqüentemente a possibilidade de liberá-lo totalmente,

evitando-se o residual no interior do comprimido osmótico. Utilizando esta linha de raciocínio produziu-se o lote 02.

No lote 02, comprimidos redondos, duplo côncavos, com 8 mm de diâmetro e com 250 mg de massa (120 mg relacionado ao compartimento do fármaco e 80 mg relacionado ao compartimento propulsor) foram produzidos. Neste novo núcleo, a massa de princípio ativo correspondeu a 41,7% do compartimento do fármaco, porém em contato com a água, os núcleos ainda não foram capazes de liberar totalmente o compartimento do fármaco e desta vez, restava visivelmente uma quantidade significativa do compartimento do fármaco no interior do núcleo. Além disso, foi observado que, de maneira interessante, o compartimento propulsor alcançou o orifício de liberação antes de liberar toda a camada superior e desta forma ele deixava de pressionar o compartimento do fármaco resultando na interrupção da liberação do ativo (figura 47). Assim os comprimidos produzidos no lote 02 não foram submetidos ao estudo de dissolução *in vitro,* pois não apresentaram as características necessárias para se manter a taxa de liberação a uma taxa constante.

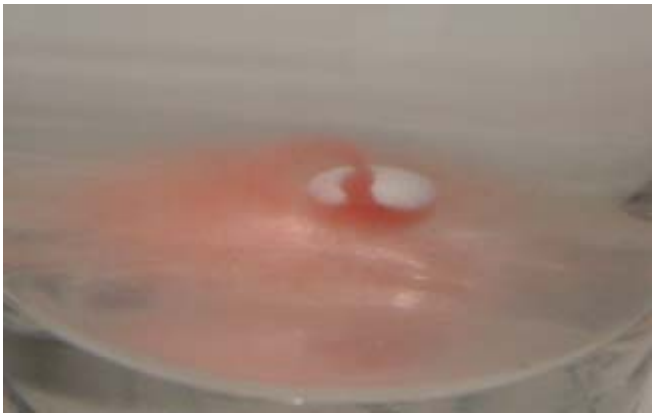


Figura 47: Fotografia do sistema osmótico produzido no lote 02. Compartimento do fármaco correspondente à camada branca e compartimento propulsor correspondente a camada vermelha.

Contrariando a hipótese apresentada anteriormente, decidiu-se então diminuir a proporção do fármaco no seu respectivo compartimento e produziu-se o lote 03. Neste lote foram produzidos comprimidos redondos, duplo côncavos, com 10 mm de diâmetro e com 350 mg de

massa (230 mg relacionado ao compartimento do fármaco e 120 mg relacionado ao compartimento propulsor). Desta forma a massa de atenolol correspondeu a aproximadamente 22% do compartimento do fármaco. Em contato com água, os comprimidos produzidos no lote 03 foram capazes de liberar totalmente o compartimento do fármaco (figura 48) e consequentemente foram submetidos ao estudo de dissolução *in vitro.*

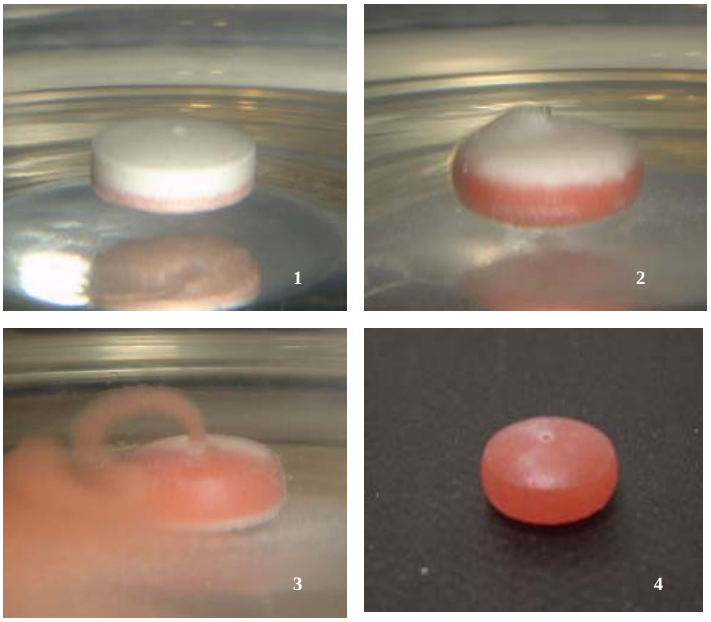


Figura 48: Fotografias do sistema osmótico produzido no lote 03, após o contato com água. O compartimento do fármaco corresponde à camada branca e o compartimento osmótico ou propulsor corresponde à camada vermelha.

Verificou-se um resultado semelhante na literatura quando LIU et al, 2000 em seu trabalho intitulado "Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery" relatou em um núcleo do tipo monocamada, que o aumento da quantidade de óxido de polietileno aumentava a taxa de liberação, pois o polímero atuava como um agente espessante, suspendendo o fármaco e aumentando a viscosidade no interior do núcleo. Isto contribuiria diretamente para a estabilidade do pó de nifedipino prevenindo sua precipitação no interior do sistema e facilitando sua expulsão através do orifício. Desta forma concluiu-se que a quantidade dos polímeros utilizados no compartimento do fármaco, ou seja, a proporção menor de fármaco neste compartimento foi extremamente importante para sua suspensão em uma espécie de gel, facilitando sua passagem

pelo orifício de liberação e facilitando também a ação do compartimento propulsor através do alívio da pressão interna do sistema.

Neste contexto, somente os comprimidos produzidos no lote 03 foram submetidos aos estudos para a avaliação da influência de algumas variáveis no perfil de dissolução *in vitro.*

Através da variação do diâmetro do orifício de liberação observou-se na figura 40 que reduzindo-se o diâmetro de 1,88 mm para 0,65 mm reduziu-se muito pouco a taxa de liberação do atenolol e através do valor apresentado para o fator f2 pode-se afirmar que as curvas são semelhantes. Porém quando o diâmetro foi reduzido para 0,40 mm observou-se um aumento no "lag time", ou tempo para início da liberação, bem como uma perda na linearidade da curva de liberação. Na literatura verificou-se também que nenhuma diferença significativa havia sido observada nos perfis de liberação dos comprimidos osmóticos que apresentavam orifícios de 0,25 a 1,41 mm. Segundo LIU et al, 2000 que estudou comprimidos osmóticos do tipo monocamada, somente os orifícios com diâmetro abaixo de 0,25 e acima de 1,41 mm apresentaram diferenças, ou seja, os comprimidos com diâmetro do orifício próximo de 2 mm apresentaram velocidade de liberação bastante alta devido à difusão significativa do fármaco presente próximo ao orifício, o que pareceu não ocorrer nos orifícios menores.

No presente trabalho baseado em comprimidos osmóticos do tipo bicamada, pode-se observar que o limite inferior para diâmetro de orifício estaria acima de 0,40 mm e abaixo de 0,65 e que o limite superior estaria acima de 1,88 mm necessitando de mais testes para uma determinação mais precisa.

No outro estudo proposto em nosso trabalho em que se variou à quantidade de orifícios de liberação (figura 41), novamente nossas expectativas foram contrariadas, ou seja, não se observou nenhuma diferença na taxa de liberação com o aumento do número de orifícios. Assim através da analise dos fatores f1 e f2 pode-se afirmar que os perfis de dissolução foram semelhantes. Este fato deve estar relacionado ao predomínio da pressão osmótica sobre o mecanismo de liberação do atenolol a partir dos comprimidos. Assim, o compartimento propulsor, através da pressão osmótica, estaria realmente controlando a velocidade de liberação do fármaco.

Outros resultados que reforçam a hipótese de que realmente é a pressão osmótica que exerce total controle sobre a taxa de liberação foram obtidos no estudo em que se variou à velocidade de agitação das pás no estudo de dissolução *in vitro.* Através da análise das curvas obtidas e do cálculo dos fatores f1 e f2 pode-se observar a semelhança entre as curvas de dissolução a partir dos comprimidos osmóticos, mostrando que o sistema atua de forma

independente e sem a influência da variação da hidrodinâmica do meio externo, mesmo com velocidades muito diferentes (mínimo 25 rpm e máximo 100 rpm por 12 horas, figura 42).

Os autores Robert, et al, 2000 levantaram em seu trabalho a hipótese de que talvez pudéssemos ter problemas com a velocidade de liberação devido a exposição dos núcleos revestidos com polímeros derivados de celulose à temperaturas elevadas, pois nestas condições o material polimérico passaria por um processo de "cura". Caso esta hipótese viesse a ser confirmada, teríamos de nos preocupar em estabelecer uma condição adequada de temperatura e tempo para a exposição dos núcleos, após a finalização do processo de revestimento. Verificou-se através dos resultados obtidos e apresentados na figura 43 e tabela 28, que mesmo expondo-se os núcleos a uma temperatura de 50ºC por até 12 horas não houve qualquer tipo de modificação na velocidade de liberação do atenolol a partir dos comprimidos osmóticos, não havendo, portanto, a necessidade de acrescentar mais uma etapa de secagem ao processo de revestimento.

Quando a variável estudada, porém, foi à espessura da membrana de revestimento obtiveram-se, na prática, diferenças na velocidade de liberação do atenolol. Como podemos observar na figura 39, o aumento no ganho de massa no processo de revestimento reduziu a velocidade de liberação do fármaco, sendo que esta redução mais acentuada foi quando o aumento da massa passou de 8% para 10% e menos acentuada quando passou de 10 para 12% (provavelmente devido à semelhança entre a porosidade final da membrana semipermeável). Este resultado está de acordo com a teoria apresentada pelo autor VERMA et al, 2002, que expõe as seguintes equações:

6) $$\frac{dV}{dt} = \frac{A\theta\Delta\pi}{l}$$

Onde $\frac{dV}{dt}$: corresponde a velocidade de liberação de atenolol

e A: à área superficial da membrana semipermeável, θ corresponde à porosidade da membrana, Δπ corresponde à diferença de pressão osmótica interna e externa ao comprimido e, l, corresponde à espessura da membrana.

Assim, para que a velocidade de liberação se mantenha de forma constante, a velocidade de captação de água tem de igualar à velocidade de liberação. Temos então:

7) $$\frac{dM}{dt} = \frac{dV.C}{dt}$$

Onde $\frac{dM}{Dt}$: corresponde a velocidade de captação de água

e C: à concentração de substâncias solúveis no interior do comprimido osmótico.

Substituindo-se 5 em 6 temos:

8) $\frac{dM}{dt} = \frac{AK\Delta\pi C}{l}$

Onde K representa a constante de permeabilidade (porosidade) da membrana.

Assim de acordo com a equação acima a velocidade de captação de água é igual à velocidade de liberação do fármaco a partir do sistema osmótico e, reduzida, com o aumento da espessura da membrana semipermeável.

Finalmente observa-se que a espessura da membrana semipermeável é a variável que teoricamente exerce a maior influência sobre a velocidade de liberação de fármacos a partir de sistemas osmóticos.

A determinação da cinética de liberação nos permite elucidar o processo de dissolução para uma determinada formulação, uma vez que nos possibilita conhecer: a velocidade do processo, a quantidade máxima de fármaco dissolvida e pontos nos quais ocorrem mudanças significativas na dissolução (FERRAZ, 1997; KHAN, 1996).

Para se descrever a cinética do processo de dissolução do fármaco a partir do sistema osmótico desenvolvido, três equações foram utilizadas. A equação de ordem zero descreve o sistema em que a taxa de liberação é independente da concentração das substâncias dissolvidas no interior do núcleo (SHAN-YANG, 1988). A equação de primeira ordem descreve a liberação nos sistemas em que a taxa de dissolução é dependente da concentração de substâncias dissolvidas no interior do núcleo e diminui à medida que a concentração destas substâncias vai diminuindo com o passar do tempo (RAO et al, 1988). Por fim, a equação da raiz quadrada de Higuchi descreve a liberação nos sistemas em que o fármaco no estado sólido está disperso em uma matriz insolúvel e a taxa de liberação está relacionada com a taxa de difusão do fármaco (BAVEJA et al, 1987 e SCHWARTZ et al, 1968).

Mesmo sendo visualmente evidente que a liberação do atenolol a partir dos comprimidos osmóticos alcançou a cinética de ordem zero, realizou-se o estudo de cinética de dissolução empregando-se os modelos de primeira ordem, ordem zero e Higuchi. Através da linearização das curvas foram obtidos os coeficientes de determinação (R^2) e através das equações geradas foram calculados os valores de $T_{50\%}$. Observou-se que o modelo mais adequado, isto é, aquele que forneceu maiores valores de R^2 foi o de ordem zero como já era esperado. Segundo os autores PATHER et al., 1998; ROBINSON e ERIKSEN, 1966, um sistema matricial ideal é aquele em que o fármaco é liberado constantemente do início até o final seguindo o modelo de cinética do tipo ordem zero.

5. Conclusões

No desenvolvimento do sistema osmótio do tipo bicamada ou "push pull", proposto neste trabalho, algumas possibilidades de formulações foram estudadas e a mais adequada foi a que possuiu menor proporção entre o fármaco e os excipientes presentes em sua camada (lote 03). Os componentes utilizados no processo de revestimento para a produção da membrana semipermeável (8, 10 e 12%) se mostraram adequados, pois a membrana foi capaz de suportar a alta pressão osmótica gerada no interior dos núcleos e através do estudo denominado de Swelling, também mostrou ser perfeitamente permeável à àgua e não permeável aos excipientes.

A metodologia analítica padronizada e validada mostrou-se adequada e os estudos de dissolução dos núcleos revestidos e perfurados demonstraram que houve pequena influência das variáveis diâmetro do orifício, número de orifício, velocidade de rotação do meio, influência térmica, no perfil de liberação do fármaco. Porém, houve uma grande influência do ganho de massa obtido com o revestimento no perfil de liberação, pois verificou-se o aumento da espessura da membrana, a alteração na distribuição de tamanho de poros e da porosidade total da membrana consequentemente reduzindo-se a captação de água e à velocidade de liberação do fármaco.

Por definição, uma forma farmacêutica de liberação controlada possui a capacidade de liberar o fármaco de maneira constante seguindo a cinética de ordem zero o que evitaria flutuações na corrente sanguínea e consequentemente os efeitos colaterais. Neste trabalho, comprovou-se através de estudos de liberação *in vitro* e aplicação de modelos matemáticos, que os comprimidos osmóticos foram capazes de alcançar este modelo cinético.

Seria muito interessante que trabalhos futuros se interessassem pelo desenvolvimento de protocolos de testes para estudos de avaliação *in vivo*. Desta forma estaríamos avançando com as pesquisas e aproximando-se cada vez mais do mercado onde a indústria farmacêutica nacional e a sociedade poderiam ser beneficiadas pelo domínio desta tecnologia.

6. Referências Bibliográficas

ADITYA M. K.; SANJAY G. An update on osmotic drug delivery patents**. Pharmaceutical Technology Magazine** , p. 38-44, 97. August, 2003.

AHLNECK, C.; LUNDGREN, P. Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. **Acta Pharmaceutica Suecica**, v.22, p.305, 1985.

AHLNECK, C.; ZOGRAFI, G. The molecular basis for moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid-state. **International Journal of Pharmaceutics**, v.62, n.2/3, p.87-95, 1990.

ANVISA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n. 310, de 01 de setembro de 2004**. Determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução" Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word=equivalencia%20farmaceutica. Acesso em: 13 jun, 2007.

ANVISA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE 899, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos"; fica revogada a Resolução RE n.475, de 19 de março de 2002. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=. Acesso em: 15/03/2005.

ANVISA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003**. Determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1830&word=. Acesso em: 25 mar. 2005.

ANSEL, C.H.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 2000.cap.5, p.175-250.

BAVEJA, S.K., RAO, K.V; RANGA, D.P.K. Zero-order release hydrophilic matrix tablets of β-adrenergic blockers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.39, n.1/2, p.39-45, 1987.

BANDELIN, F.J. Tablet formulation and design. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. cap.3, p.131-193.

BROWN, M.E.; ANTUNES, E.M.; GLASS, B.D.; LEBETE, M.; WALKER, R.B. DSC screening of potential prochlorperazine-excipient interactions in preformulation studies. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.56, p.1317–1322, 1999.

BRUNI, G.; AMICI, L.; BERBENNI, V.; MARINI, A. ORLANDI, A. Drug-excipient compatibility studies: search of interaction indicators. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.68, n.2, p.561–573, 2002.

BRUNAUER, S.; EMMET, P.H.; TELLER, E. Adsorption of gases in multimolecular layers. **Journal of the American Chemical Society**, v.60, p.309-319, 1938.

CAMMARN, S. R.; SAKR, A. Predicting dissolution via hydrodynamics: salicylic acid tablets in flow through cell dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v.201, p.199-209, 2000.

CAPLAR, V.; MIKOTIĆ-MIHUN, Z.; HOFMAN, H.; KUFTINEC, J.; SKREBLIN, M.; KAJFEZ, F.; NAGL, A.; BLAZEVIC, N. Synthesis, physicochemical, analytical and some pharmacological properties of atenolol and a related compound. **Acta Pharmaceutica Jugoslavica**, v.33, n.2, p.71-85, 1983.

CARSTENSEN, J.T. Effect of moisture on the stability of solid dosage forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.14, p.1927-1969, 1998.

CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION ON METHODS OF ANALYSIS AND SAMPLING. **Criteria for evaluating acceptable methods of analysis for codex purposes**. Rome, 1995. (CX/MAS 95/3).

CORTESE, R.; THEEUWES, F. **Osmotic device with hidrogel driving member**. US Pat. 4.327.725, 4 maio 1982. 13p.

CROWLEY, P.; MARTINI, L. Drug-excipient interactions. **Pharmaceutical Technology Europe**, v.13, n.3, p.26-28, 30-32, 34, 2001.

DETERS, J.C.; WONG, P.S.L.; BARCLAY, B.L.; THEEUWES, F.; SWANSON, D.R. **Dosage form for dispensing drug for human therapy**. US Pat. 4.837.111, 6 jun. 1989. 21p.

ENGELMEIER, R.; O'CONNELL, J.B.; WALSH, R.; RAD, N.; SCANLON, P.J.; GUNNAR, R.M. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Circulation**, v.72, n.3, p.536–546, 1985.

Eudragit® Enteric coatings pH control, Basic Info 1/E, Röhm GmbH, Darmstadt, Germany, 1996.

EUROPEAN COMMISSION. Directorate General Health and Consumer Protection. **Guidance document on residue analytical methods**. 2000. (SANCO/825/00). Disponível em: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/guide_doc_825-00_rev7_en.pdf. Acesso em 17 mar. 2005

EURACHEM WORKING GROUP. **The fitness for purpose of analytical methods**: a laboratory guide to method validation and related topics. Teddington: Eurachem, 1998. 54p.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1.

FASSIHI, A.R.; PERSICANER, P.H.R. Solid state interaction of bromazepam with PVP in the presence of moisture. **International Journal of Pharmaceutics**, v.37, p.167–170, 1987.

FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Guia para a Indústria: Dissolution test for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [SUPAC-IR], Agosto, 1997.

FERRAZ, H.G. **Avaliação biofarmacêutica *in vitro* e *in vivo* (bioequivalência) de comprimidos de ampicilina 500 mg comercializados no Brasil**. São Paulo, 1997. 135p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.

FICARRA, R.; FICARRA, P.; DI BELLA, M.R.; RANERI, D.; TOMMASINI, S.; CALABRO, M.L.; VILLARI, A.; COPPOLINO, S. Study of the complex of atenolol with β-Cyclodextrins. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.23, p.231-236, 2000.

FLORY, P.J. **Principles of polymer chemistry**. Ithaca: Cornell University Press, 1953. cap.9, p.464 - 469. (The George Baker non-resident lectureship in chemistry at Cornell University).

GEA POWDER TECHNOLOGY DIVISION. **Bi-layer Tablets-Why special technology is required**. Disponível em: http://www.niroinc.com/html/pharma/phpdfs/Bi_layer_tablets_technology_R292F_tablet_press.pdf. Acesso em: 20 jul. 2006.

GIANCARLO, S.; RICHARD, W.B. Osmotic drug delivery: a review or the patent literature. **Journal of Controlled Release**, v.35, p.1-21, 1995.

GIORDANO, F.; BETTINELLI, G.P. An experimental and theoretical approach to the analysis of pharmaceutical binary systems. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.6, p.951–955, 1988.

GORDON, L.A.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of "in vitro" drug product dissolution and "in vivo" bioavailibility. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

GREGG, S.J.; SING, K.S.W. **Adsorption, surface area, and porosity**. 2.ed. London, New York: Academic Press, 1982. 303p.

GRIZZI, I.; GARREAU, D.; LI, S.; VERT, M. Hydrolytic degradation of devices based on poly (DL-lactic acid) size-dependence. **Biomaterials**, v.16, n.4, p.305-311, 1995.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.52, p.1145-1149, 1963.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. **Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos**: DOQ-CGCRE-008. (Revisão 1 – março/2003. Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/kits/doqcgcre008r01.pdf. Acesso em: 18 abr. 2005.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Validation of analytical procedures**: definitions and terminology: Q2A (CPMP/ICH/381/95), 1995.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. **Validation of analytical procedures**: methodology: Q2B (CPMP/ICH/281/95), 1995.

INTERNATIONAL STANDARD ORGANIZATION. **ISO/IEC 17025**: general requirements for the competence of testing and calibration laboratories, 1999.

JOINT NATIONAL COMMITTEE. The fifth report of the joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). **Archives of Internal Medicine**, v.153, p.154-183, 1993.

KAPLAN, N.M. Beta blockade in the primary prevention of hypertensive cardiovascular events with focus on sudden cardiac death. **American Journal of Cardiology**, v.80, n.9B, p.20J-22J, 1997.

KAUSHAL, A.M.; GARG, S. An update on osmotic drug delivery patents. **Pharmaceutical Technology**, v.27, n.8, p.38-40, 42-44, 97, 2003.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.140, p.131-143, 1996.

KNOLL, M. Aufladepotentiel und Sekundäremission elektronenbestrahlter Körper. **Zeitschrift fuer Technische Physik**, v.16, p.467-475, 1935.

LAZARUS, J.; COOPER, J. Absorption, testing and clinical evaluation of oral prolonged action drug. **Journal of Pharmautical Sciences**, v.50, p.215-232, 1961.

LIN, S.-Y. Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline-tableted microcapsules under different compression forces. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.77, n.3, 229-232, 1988.

LIU, L.; KHANG, G.; RHEE, J.M.; LEE, H.B. Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. **Journal of Controlled Release**, v.67, p.309-322, 2000.

LU, E.X.; JIANG, Z.Q.; ZHANG, Q.Z.; JIANG, X.G. A water insoluble drug monolithic osmotic tablet system utilizing gum arabic as an osmotic, suspending and expanding agent. **Journal of Controlled Release**, v.92, n.3, p.375-382, 2003.

MARINI, A.; BERBENNI, V.; PEGORETTI, M.; BRUNI, G.; COFRANCESCO, P.; SINISTRI, C. VILLA, M. Drug-excipient compatibility studies by physico-chemical techniques: the case of atenolol. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.73, n.2, p.547–561, 2003.

MATOS, R.J.; MERCURI, P.L.; STORPIRTIS, S.; PINHO, G.R.J.J. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina-Parte II. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v.1, n.1, p.33-41, 2001.

MONKHOUSE, D.C. Stability aspects of preformulation and formulation of solid pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.10, n.8/9, p.1373-1412, 1984.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. **Pharmaceutical Technology**, v.20, n.6, p.64-74, 1996.

Morflex®. Product Line. Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Coatings 1. **Coatings Bulletin 102-1**: Influence on citrate ester plasticizers on the properties of acrylic resin polymers. Disponível em: http://www.morflex.com/pdf/Bul102.1.pdf. Acesso em: 25 fev. 2007.

MURA, P.; MANDERIOLI, A.; BRAMANTI, G.; FURLANETTO, S.; PINZAUTI, S. Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. **International Journal of Pharmaceutics**, v.119, p.71–79, 1995.

OJOE, E.; MYIAUCHI, E.M.; VIVIANI, T.C.; COSIGLIERI, V.O. Formulation and in vitro evaluation Theophylline-Eudragit sustained-release tablets. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.3, p.377-384, 2005.

PATHER, S.I.; RUSSEL, I.; SYCE, J.A.; NEAU, S.H. Sustained release theophylline by direct compression. Part I. Formulation and *in vitro* testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v.164, p.1-10, 1998.

PECK, G.E.; BALEY, G.J.; MCCURDY V.E.; BANKER S.G. Tablet formulation and design. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical dosage forms**: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. cap.2, p.75.

PRESCOTT, L.F. The need for improved drug delivery in clinical practice. In: PRESCOTT, L.F.; NIMMO, W.S., eds. **Novel drug delivery and its therapeutic application**. Chichester: John Wiley, 1989. p.1-11.

PYRAMIDES, G.; ROBINSON, J.W.; ZITO, S.W. The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.13, n.2, p.103–110, 1995.

RAJAN, K.V.; ADITYA, M.K.; SANJAY, G. Development and evaluation of extended release formulations of isosorbide monitrate based on osmotic technology. **International Journal of Pharmaceutics**, v.263, p.9-24, 2003.

RANGA K.V., PADMALATHA D.K. AND BURI P.K. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, 1988, 14, 2299.

RAO, K.V.R.; DEVI, K.P.; BURI, P. Cellulose matrices for zero – order release of soluble drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.14, n.15/17, p.2299-2320, 1988.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B.G.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F.; MELO, L.F.C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v.27, n.5, p.771-780, 2004.

ROBINSON, J.R.; ERIKSEN, S.P. Theoretical formulation of sustained-release dosage forms. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.55, n.11, p.1254-1263, 1966.

SACKETT, G.; CAMPBELL, R.J. Film coating. In: AVIS, K.E.; SHUKLA, A.J.; CHANG, R.-K., eds. **Pharmaceutical unit operations**: coating. Buffalo Grove: Interpharm Press/CRC, 1998. cap.3, p.56-176. (Drug Manufacturing Technology series, v.3).

SAMANI, S.M.; ADRANGUI, M.; SHADBAD, S.M.R.; NOKHODCHI, A. An approach to controlled release dosage form of propanolol hydrochloride. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.26, n.1, p.91-94, 2000.

SCHWARTZ, J.B.; SIMONELLI, A.P.; HIGUCHI, W.J. Drug release wax matrices. I. Analysis of data with first-order kinetics and with diffusion-controled model. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.57, n.2, p.274, 1968.

SEITZ, J.A.; MEHTA, S.P.; YEAGER, J.L. Tablet coating. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **The theory and practice of industrial pharmacy**. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. cap.12, p.346-372.

SHABIR, G.A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: understanding the differences and similarities between validation requeriments of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the Internaional Conference on Harmonization. **Journal of Chromatography, A**, v.987, n.1/2, p.57-66, 2003.

SRIKONDA, V.S.; INDRA, K.R.; MANSOOR, A.K. Atenolol gastrointestinal therapeutic system: optimization of formulation variables using response surface methodology. **Journal of Controlled Release**, v.45, p.121-130, 1997.

STEPHENS, S.I.; WONG, P.S.L. **Dosage form with improved delivery capability**. US Pat. 4.863.456, 5 set. 1989. 7p.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRÍGUEZ, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.1, p.1-16, 1999.

SWINTOSKI, J.D. Design of oral sustained action dosage form. **Drug & Cosmetic Industry**, v.60, p.464-555, 1960.

TEIXEIRA, V.G.; COUTINHO, F.M.N.; GOMES, A.S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v.24, n.6, p.808-818, 2001.

THEEUWES, F. Elementary osmotic pump. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.64, p.1987-1991, 1975.

THEEUWES, F. **Osmotic system for the controlled and delivery of agent over time**. US Pat. 4.111.202, 5 set. 1978. 22p.

THEEUWES, F.; SWANSON, D.R.; GUITTARD, G.; AYER, A.; KHANNA, S. Osmotic delivery systems for the beta-adrenoreceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once daily administration. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.19, p.69-76, 1985.

THOMBRE, A.G.; APPEL, L.E.; CHIDLAW, M.B., DAUGHERITY, P.D.; DUMONT, F., EVANS, L.A.F. osmotic drug delivery using swellable-core technoloy. **Journal of Controlled Release**, v.94, p.75-89, 2004.

THOMPSON, M.; ELLISON, S.L.R.; WOOD, R. Harmonization guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis – (IUPAC technical report). **Pure and Applied Chemistry**, v.74, n.5, p.835-855, 2002.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Veterinary Medicine. **Guidance for industry**: bioanalytical method validation. Rockville, 2001. 25p. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/guidance/4252fnl.pdf. Acesso em: 10 mar. 2005.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. **Guidance for industry**: analytical procedure and methods validation: chemistry, manufacturing, and controls documentation: DRAFT guidance. Rockville, 2000. Disponível em: http://www.fda.gov/CDER/guidance/2396dft.pdf. Acesso em: 11 mar. 2005.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. **Reviewer guidance**: validation of chromatographic methods. Rockville, 1994. Disponível em: http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/cmc3.pdf. Acesso em: 11 mar. 2005.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. **Guidance for industry**: dissolution testing of immediate

release solid oral dosage forms. Rockville: CMC, 1997. 17p. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf. Acesso em: 11 mar. 2005.

UNITED STATES Pharmacopeia: USP 24. Rochville: United States Pharmacopeial Convention, 1999. pag 1225.

VERMA R.K; KRISHNA D.M; GARG S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, vol 79, 7-27, 2002.

WASHBURN, E.W. Note on a method of determining the distribution of pore sizes in a porous material. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.7, n.4, p.115- 116, 1921.

WESOLOWSKI, M. Analysis of drug formulations by thermal decomposition. **Thermochimica Acta**, v.209, p.223–251, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. **Thirty-second meeting**. Geneva, 1992. (Technical Report Series - World Health Organization, n.823).

WILLIAMS III, R.O.; LIU, J. Influence of processing and curing conditions on beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.49, n.3, p.243-252, 2000.

7. Apêndices

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Secretaria de Pós-Graduação

7.1. Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

7.2 Ficha do Aluno atualizada e emitida pelo sistema Fenixweb.

Universidade de São Paulo

BRASIL

Usuário - 3147458
Miller Nunes de Freitas

Pós-Graduação
Apresentação
Ajuda
Período de matrícula
Disciplinas oferecidas
Catálogo de disciplinas
Orientadores

Acesso Restrito
Alterar Senha
Alterar Email
Pré-matrícula
Solicitar matrícula de acompanhamento
Ficha do aluno
Cancelamento de matrícula
Carteira USP

Sair

Ficha Aluno

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

9139 - 3147458/1 - Miller Nunes de Freitas

Email:	millerfreitas@uol.com.br
Data de Nascimento:	13/11/1978
Cédula de Identidade:	RG - 29.504.105-5 - SP
Local Nascimento:	Estado de São Paulo
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Farmacêutico-Bioquímico - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2003

Curso:	Doutorado em Fármaco e Medicamentos
Área:	Produção e Controle Farmacêuticos
Data da Matrícula:	10/02/2005
Início da Contagem de Prazo:	10/02/2005
Data Limite:	10/02/2009
Orientador(es):	Prof(a). Dr(a). Humberto Gomes Ferraz - 10/02/2005 a 15/03/2005 E.Mail: sferraz@usp.br
	Prof(a). Dr(a). Juliana Maldonado Marchetti - 16/03/2005 a -- E.Mail: jmarchet@usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, Aprovado em 04/05/2005
Exame de Qualificação:	Aprovado em 29/05/2008
Data do Depósito do Trabalho:	
Data máxima para aprovação da Banca:	
Título do Trabalho:	
Data de Aprovação da Banca:	
Data Máxima para Defesa:	
Data da Defesa:	

Resultado da Defesa:

Ocorrência: Última matrícula em 22/07/2008

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Hor.	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Sit. Matric.
FBF5704-4	Análise Espectrométrica de Fármacos	14/03/2005	26/06/2005	150	10	100.00	A	N	Concluída
FBF5751-4	Introduçao aos Métodos Termoanalíticos	15/08/2005	25/10/2005	150	10	100.00	A	N	Concluída
FBF5777-1	Seminários Gerais	13/03/2006	25/06/2006	45	3	86.00	A	N	Concluída
Atividade do Programa	Participou do V Congresso Brasileiro de Análise Térmica e Calorimetria, com apresentação do trabalho, intitulado: "Aplicação da análise térmica no estudo de pré-formulação de comprimidos osmóticos", publicado em anais, v. 1, p. 366, 2006, Poços de Calda, São Paulo	02/04/2006	05/04/2006	-	1	0.00	-	-	-
EAD5906-4	Administração de Programas e Projetos	14/09/2006	22/12/2006	120	8	100.00	B	N	Concluída
FBC5737-2	Farmococinética Avançada	08/05/2007	16/07/2007	120	8	100.00	A	N	Concluída

Créditos mínimos exigidos	Para Exame de Qualificação	Para Depósito de Dissertação / Tese	Créditos obtidos	
Disciplinas:	25	25	**Disciplinas:**	40
Atividades Programadas:	0	0	**Atividades Programadas:**	0
Seminários:	0	0	**Seminários:**	0
Estágios:	0	0	**Estágios:**	0
Total:	25	25		40

Créditos Atribuídos à Tese : 167

Conceito até 31/12/1996:
A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto; J - Abandono Justificado; T - Transferência.

Conceito a partir de 02/01/1997:
A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a (15) horas de atividade programada.

Situação em: 14/09/2008 14:46