



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**CARLOS AUGUSTO VILARIM DE SOUZA**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDO  
GASTRORRETENTIVO CONTENDO CAPTOPRIL**

**CAMPINA GRANDE**

**2017**

CARLOS AUGUSTO VILARIM DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDO  
GASTRORRETENTIVO CONTENDO CAPTOPRIL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães

**CAMPINA GRANDE**

**2017**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do Trabalho de Conclusão de Curso.

S729d Souza, Carlos Augusto Vilarim de.  
Desenvolvimento e caracterização de comprimido  
gastroretentivo contendo captopril [manuscrito] : / Carlos  
Augusto Vilarim de Souza. - 2017  
41 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de  
Ciências Biológicas e da Saúde, 2017.

"Orientação : Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães,  
Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Hipertensão arterial. 2. Anti-hipertensivo. 3. Sistemas  
flutuantes. 4. Administração de fármacos.

21. ed. CDD 615.1

# CARLOS AUGUSTO VILARIM DE SOUZA

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDO GASTRORRETENTIVO CONTENDO CAPTOPRIL

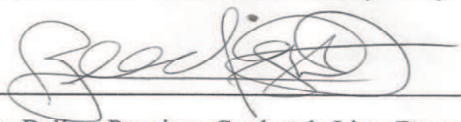
Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

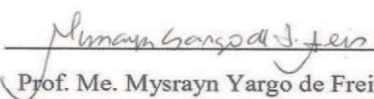
Aprovado em 29/11/2017.

### BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis  
Faculdade Maurício de Nassau

**CAMPINA GRANDE**

**2017**



## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, **FRANCISCO ELIEZER VIANA DE SOUZA**, “*in memorian*” e **MARIA DO SOCORRO VILARIM**, por serem pais maravilhosos, mãe que continua ao meu lado lutando de forma brilhante contra todos os obstáculos impostos pela vida, e ela mais que ninguém sabe o sacrifício que passamos até este momento, quantas vezes quis desistir dessa formação para me dedicar no negócio da família e lhe dar descanso, mas ela nunca permitiu, sempre me deu apoio e suporte pra continuar nos estudos e chegar onde estou; Pai, hoje pouco mais de dez anos que o Sr. não está mais entre nós, sinto uma saudade imensa, pois parece que foi ontem que estávamos juntos, sei que sempre estive ao meu lado, minha maior inspiração na escolha do curso “Farmácia”, infelizmente hoje não posso lhe abraçar, o meu grande herói, o pai mais sábio que já existiu, que nas suas bênçãos me dizia com atenção “filho seja um homem de bem, honesto e trabalhador”, meus pais, meus maiores orgulhos, deixo aqui minha homenagem, obrigado eternamente.

Agradeço a minha esposa, **YASMIM VIERIA VILARIM**, por me confortar nos momentos difíceis, e por me dar o maior presente de minha vida, nossa filha linda, **ALICE VIEIRA VILARIM**, que veio em meio a tanta turbulência na vida acadêmica, trazendo de forma mágica tranquilamente ao nosso lar, pois ser pai é uma bênção, muito obrigado meus amores por fazerem parte da minha vida.

Agradeço aos meus irmãos, **BRUNO VILARIM DE SOUZA** e **EZIO CORREIA**, por sempre trazerem palavras motivadoras, transmitirem pensamentos positivos, e quando preciso aperto de orelha, e sempre passando o quanto é importante essa graduação, vocês não imaginam como isso me motivou, se hoje cheguei até aqui, saibam que vocês foram de grande importância para que isso acontecesse, tenho imenso orgulho de ter vocês como irmãos.

Agradeço a minha família em geral, pois a cada encontro familiar e em meio a tantas conversas sempre tinham que me motivar cada um com seu jeito agradável de demonstrar o orgulho que sentem por mim, isso foi muito importante para superar as dificuldades encontradas nessa longa jornada.

Agradeço a todos os amigos companheiros do curso, em especial a, Alisson, Djavan, Laís, Ranussa e Hykara. Que apesar de não ter começado com vocês essa empreitada, foram bem acolhedores, construímos uma segunda casa na universidade, considero uma grande

família, agradeço por sempre estarem dispostos a me ajudar, consegui muitas façanhas graças a vocês, para sempre parças.

Agradeço ao amigo Amaro César, onde através do curso construímos uma grande amizade que hoje o considero como um irmão, sempre atualizado me ajudou muito nessa batalha, consegui superar muitas dificuldades devido ao seu apoio, sei que posso contar com você sempre, obrigado por fazer parte da família.

Agradeço a Elmani Dias e Isolda Carla. Por serem exemplos de pessoas, casal que faz parte da família, nunca deixaram de me motivar, sempre dispostos a ajudar, Elmani prestativo e muito atencioso um grande irmão, Isolda sempre tranquila, pessoa extremamente inteligente me ajudou muito a desvendar os enigmas da universidade, agradeço de coração.

Agradeço a todos os professores, que foram e são peças fundamentais para o curso, cada um com sua característica. Muitos inspiradores passaram da melhor forma os conteúdos não só em sala de aula, mais fora também, onde pude aprender muito com vocês. Chegando a esse ponto já me vem saudades, espero um dia poder retribuir toda minha gratidão, pois a grande maioria eu considero não só como professores, mas sim como amigos, agradeço por tudo.

Agradeço ao Prof. e orientador GEOVANI PEREIRA GUIMARÃES, que falo com todo respeito, sua personalidade não existe igual, tive a honra conhecê-lo e considero um grande amigo, só tenho elogios a sua pessoa. Decidimos desenvolver o TCC em uma das suas aulas, fiquei muito feliz pelo voto de confiança, saiba que o desafio foi grande, mas com sua ajuda tudo ficou mais claro, sempre disposto a solucionar minhas dúvidas, como disponibilizando materiais excelentes para nosso projeto.

## RESUMO

A hipertensão arterial é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevados níveis pressóricos nas artérias. O captopril é considerado um fármaco pioneiro no combate à hipertensão arterial. Utilizado na forma de comprimidos convencionais, apresenta desvantagens farmacocinéticas como tempo de meia vida plasmática curto. Os sistemas farmacêuticos gastrorretentivos flutuantes são formas farmacêuticas que podem permanecer no suco gástrico por várias horas, levando a uma melhora na absorção e na biodisponibilidade de fármacos como o captopril, por manter o fármaco afastado do piloro. O presente trabalho teve por objetivo desenvolver e caracterizar um sistema farmacêutico gastrorretentivo flutuante, na forma de comprimido, para liberação modificada do captopril. Foram inicialmente avaliadas seis formulações contendo hidroximetilpropilcelulose e carboximetilcelulose como agentes retardantes, dióxido de silício coloidal como lubrificante e algumas das formulações com bicarbonato de sódio como agente gerador de gás. Após a seleção de uma formulação promissora, a mesma foi otimizada e caracterizada quanto a características físico-químicas (aspecto, dureza, peso médio, diâmetro, espessura e friabilidade), tempo de início de flutuação e o perfil de dissolução *in vitro*. Observou-se que as formulações que continham bicarbonato flutuaram, e algumas com a variação das concentrações dos excipientes apresentaram aspecto inadequado, sendo uma delas posteriormente otimizada. A formulação otimizada apresentou-se em conformidade com os parâmetros de qualidade exigidos pela Farmacopeia Brasileira. O perfil de dissolução mostrou uma liberação modificada, com permanência de flutuação do comprimido durante todo o ensaio. Dessa forma concluiu-se que o tipo e a concentração dos componentes utilizados permitiram a obtenção de um comprimido promissor para liberação modificada do captopril.

**Palavras-chave:** Anti-hipertensivo, Forma Farmacêutica de Liberação Modificada, Hidroxipilmetilcelulose, Carboximetilcelulose, Sistemas flutuantes.

## ABSTRACT

Arterial Hypertension is a multifactorial clinical condition characterized by elevated blood pressure levels in the arteries. Captopril is considered a pioneering drug in the fight against hypertension. Used in the form of conventional tablets, it has pharmacokinetic disadvantages as short plasmatic half-life. Floating gastro-retentive pharmaceutical systems are pharmaceutical forms which can remain in the gastric juice for several hours, leading to an improvement in the absorption and bioavailability of drugs such as captopril, for keeping the drug away from the pylorus. The present work aimed to develop and to characterize a floating gastro-retentive pharmaceutical system, in tablet form, for the modified release of captopril. Six formulations containing hydroxymethylpropylcellulose and carboxymethylcellulose as retarding agents, colloidal silicon dioxide as a lubricant and some of the formulations with sodium bicarbonate as the gas generating agent were initially evaluated. Post the selection of a promising formulation, it was optimized and characterized by its physical-chemical characteristics (appearance, hardness, average weight, diameter, thickness and friability), flotation start time and *in vitro* dissolution profile. It was observed that as formulations containing bicarbonate fluctuated, and some with varying concentrations of the excipients presented inadequate aspects, one of them being optimized. The optimized formulation was in compliance with the standards required by the Brazilian Pharmacopoeia. The dissolution profile showed a modified release, with flotation permanence of the tablet throughout the assay. In this way, it was concluded that the type and concentration of components allows obtaining a promising tablet for the modified release of captopril.

**Keywords:** Antihypertensive, Modified Release Pharmaceutical Form, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Floating Systems.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estrutura molecular do captopril .....	17
<b>Figura 2</b> – Evolução estrutural e mecanismo de ação do captopril .....	18
<b>Figura 3</b> – Comprimidos das formulações investigadas.....	31
<b>Figura 4</b> – Comprimidos das formulações investigadas após 24 horas.....	32
<b>Figura 5</b> – Curva analítica do padrão captopril .....	36
<b>Figura 6</b> – Perfil de dissolução do comprimido.....	38

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Medicamentos potenciais candidatos à administração em sistemas farmacêuticos gastrorretentivos. ....	20
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição das formulações.....	24
Tabela 2 - Caracterização inicial das diferentes formulações de comprimido.....	31
Tabela 3 - Composição da formulação otimizada. ....	33
Tabela 4 - Comparativo dos aspectos reológicos das formulações F6 e F6-O.....	34
Tabela 5 - Caracterização dos comprimidos de captopril 50 mg .....	34
Tabela 6 - Valores correspondentes aos parâmetros de Precisão (n=6) e Exatidão (n=3) do método .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>BS</b>	Bicarbonato de Sódio
<b>CFLM</b>	Comprimido Flutuante de Liberação Modificada
<b>CMC</b>	Carboximetilcelulose
<b>CMD</b>	Concentração média determinada
<b>CV %</b>	Coefficiente de variação
<b>db</b>	densidade bruta
<b>dc</b>	densidade de compactação
<b>DP</b>	Desvio padrão
<b>ECA</b>	Enzima conversora da Angiotensina
<b>EST</b>	Estearato de magnésio
<b>F6-O</b>	Fórmula Promissora
<b>FH</b>	Fator de Hausner
<b>HA</b>	Hipertensão Arterial
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HPMC</b>	Hidroxipropilmetilcelulose
<b>IC</b>	Índice de Carr
<b>IECA</b>	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
<b>Kgf</b>	Quilograma-força
<b>LD</b>	Limite de detecção
<b>LDCPF</b>	Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos
<b>LQ</b>	Limite de quantificação
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>rpm</b>	Rotação por minuto
<b>TRG</b>	Tempo de Retenção Gástrica
<b>UV/vis</b>	Ultra Violeta/visível
<b>Va</b>	Volume aparente
<b>Vc</b>	Volume do pó compactado



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>15</b>
2.1	HIPERTENSÃO .....	15
2.2	CAPTOPRIL .....	15
2.3	ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS PELA VIA ORAL .....	17
2.4	SISTEMAS FARMACÊUTICOS GASTRORRETENTIVOS .....	18
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
4.1	MATERIAL .....	22
<b>4.1.1</b>	<b>Excipientes</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1.2</b>	<b>Princípio ativo</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Reagentes</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1.4</b>	<b>Equipamentos e vidrarias</b> .....	<b>22</b>
4.2	MÉTODOS .....	23
<b>4.2.1</b>	<b>Desenvolvimento das Formulações</b> .....	<b>23</b>
4.2.1.1	Tempo de Início de Flutuação .....	23
<b>4.2.2</b>	<b>Seleção e Otimização da Formulação Promissora</b> .....	<b>24</b>
4.2.2.1	Avaliação reológica da formulação selecionada .....	24
4.2.2.1.1	<i>Ângulo de Repouso</i> .....	24
4.2.2.1.2	<i>Determinação das densidades bruta e de compactação</i> .....	24
4.2.2.1.3	<i>Índices de compressibilidade (Carr) e Fator de Hausner</i> .....	25
<b>4.2.3</b>	<b>Caracterização dos Comprimidos</b> .....	<b>25</b>
4.2.3.1	Aspecto Visual .....	25
4.2.3.2	Determinação da Espessura e Diâmetro .....	25
4.2.3.3	Determinação do Peso Médio .....	26
4.2.3.4	Teste de Dureza .....	26
4.2.3.5	Friabilidade .....	26

<b>4.2.4 Dissolução do Captopril</b> .....	26
4.2.4.1 Validação do método de quantificação.....	26
4.2.4.1.1 <i>Linearidade</i> .....	27
4.2.4.1.2 <i>Precisão</i> .....	27
4.2.4.1.3 <i>Exatidão</i> .....	28
4.2.4.2 Perfil de Dissolução.....	28
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
5.1 SELEÇÃO DA FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS .....	29
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS.....	33
5.3 DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO CAPTOPRIL.....	34
<b>5.3.1 Desenvolvimento e validação do método analítico</b> .....	34
<b>5.3.2 Perfil de dissolução</b> .....	36
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Uma das doenças crônicas não transmissíveis mais recorrentes na atualidade é a hipertensão arterial, uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevados níveis pressóricos nas artérias ( $\geq 140$  e/ou 90 mmHg). Quando tratada adequadamente, o desenvolvimento dos sintomas pode ser retardado ou até mesmo evitado (MENGUE et al., 2016). O captopril é considerado um fármaco pioneiro no combate à hipertensão. Utilizado na forma de comprimidos convencionais, apresenta desvantagens farmacocinéticas como tempo de meia vida plasmática curto, refletindo em esquemas posológicos por vezes inconvenientes (de duas a três vezes ao dia) (RANG; DALE, 2016).

Atualmente os comprimidos representam cerca de 80% entre a produção de medicamentos dentro da indústria farmacêutica (SANTANA, 2016). A sua utilização na terapêutica se deve a vantagens como precisão na dose, maior estabilidade, fácil obtenção em grande escala a um custo relativamente baixo (SANTOS, 2012). A via oral é a mais importante rota de administração de comprimidos, porém o trato gastrointestinal apresenta características anatômicas e fisiológicas que podem se tornar problemáticas. Os principais fatores que afetam a absorção dos fármacos quando utilizados por essa via são o pH, o tempo de esvaziamento gástrico e a atividade enzimática (BETTENCOURT, 2012).

Diante destes desafios, a tecnologia farmacêutica busca por novas formas terapêuticas que possibilitem uma distribuição melhorada do fármaco, resultando em doses e efeitos colaterais diminuídos e na melhora da biodisponibilidade (BETTENCOURT, 2012). Neste cenário, os sistemas gastrorretentivos se mostram alternativas promissoras. Estes sistemas são elaborados com o intuito de manter o fármaco no estômago por um tempo prolongado, sendo de grande interesse para fármacos que agem melhor no estômago ou na parte superior do intestino delgado bem como para aqueles que têm baixa solubilidade em pH elevado (GHARTI et al., 2012).

Diversas tecnologias são utilizadas com esse objetivo, sendo uma delas os sistemas farmacêuticos flutuantes efervescentes. Trata-se de formas farmacêuticas que podem permanecer no suco gástrico por várias horas (RAM et al., 2010). O prolongamento da permanência gástrica pode levar a uma melhora na absorção e na biodisponibilidade de fármacos como o captopril, que apresenta característica de ácido-fraco (PEREIRA et al., 2011; BETTENCOURT, 2012).

Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e caracterizar um sistema gastrorretentivo utilizando o captopril como fármaco modelo.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL

Hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevados níveis pressóricos nas artérias ( $\geq 140$  e/ou 90 mmHg), podendo ser agravada por diversos fatores de risco. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) há aproximadamente um total de 600 milhões de hipertensos no mundo. No Brasil, a HA atingiu em 2016 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos e admiravelmente, 5% dos 70 milhões de crianças e adolescentes do país (SOUZA et al., 2016).

A HA pode estar de alguma forma relacionada com a maioria das complicações cardiovasculares, representando grande impacto na população, seja por hospitalização, invalidez ou morte precoce (SOUZA et al., 2016). No Brasil, a HA vem contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular. Em 2013, ocorreram 1.138.670 óbitos, 339.672 dos quais (29,8%) decorrentes de doença cardiovascular, sendo a principal causa de morte no país (PLAVNIK et al., 2016).

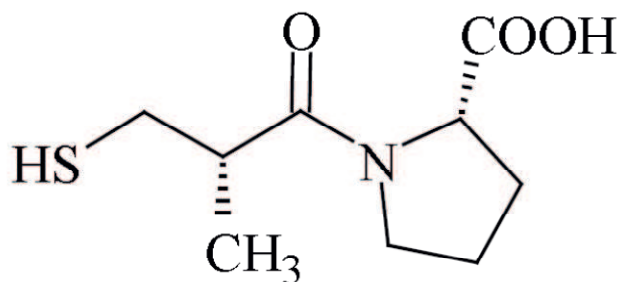
Uma das grandes complicações agravadas pela HA, é a insuficiência cardíaca, onde dados disponíveis pelo departamento de informática do sistema único de saúde, nos mostra a situação do Brasil em 2014, tendo 224,290 internações por insuficiência cardíaca e 22,044 óbitos, gerando gasto com os serviços hospitalares de R\$ 315.465.131,25 (MIZZACI; REIRA; MARTIMBIANCO, 2017). A hipertensão é uma categoria clínica tratável, e uma das formas de cuidado é o uso de medicamentos que, quando empregados adequadamente, podem retardar ou até evitar o desenvolvimento da doença (MENGUE et al., 2016). Uma das formas de tratamento é o farmacológico, sendo uma das classes terapêuticas mais indicadas os fármacos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), que apresentam importância comprovada no favorecimento da melhora de pacientes tanto em relação à morbidade quanto à mortalidade (MIZZACI; REIRA; MARTIMBIANCO, 2017).

### 2.2 CAPTOPRIL

O captopril (Figura 1) é um fármaco anti-hipertensivo, de fórmula química  $C_9H_{15}NO_3S$ , com peso molecular 217,29 g/mol, tendo como nomenclatura química 1-[(2S)-3-mercaptopropil]-L-prolina [62571-86-2]. Como características físico-químicas

apresenta-se na forma de um pó cristalino branco ou quase branco, é solúvel em água, metanol e cloreto de metileno e possui uma faixa de fusão entre 105°C e 108°C (BRASIL, 2010).

**Figura 1** - Estrutura molecular do captopril.

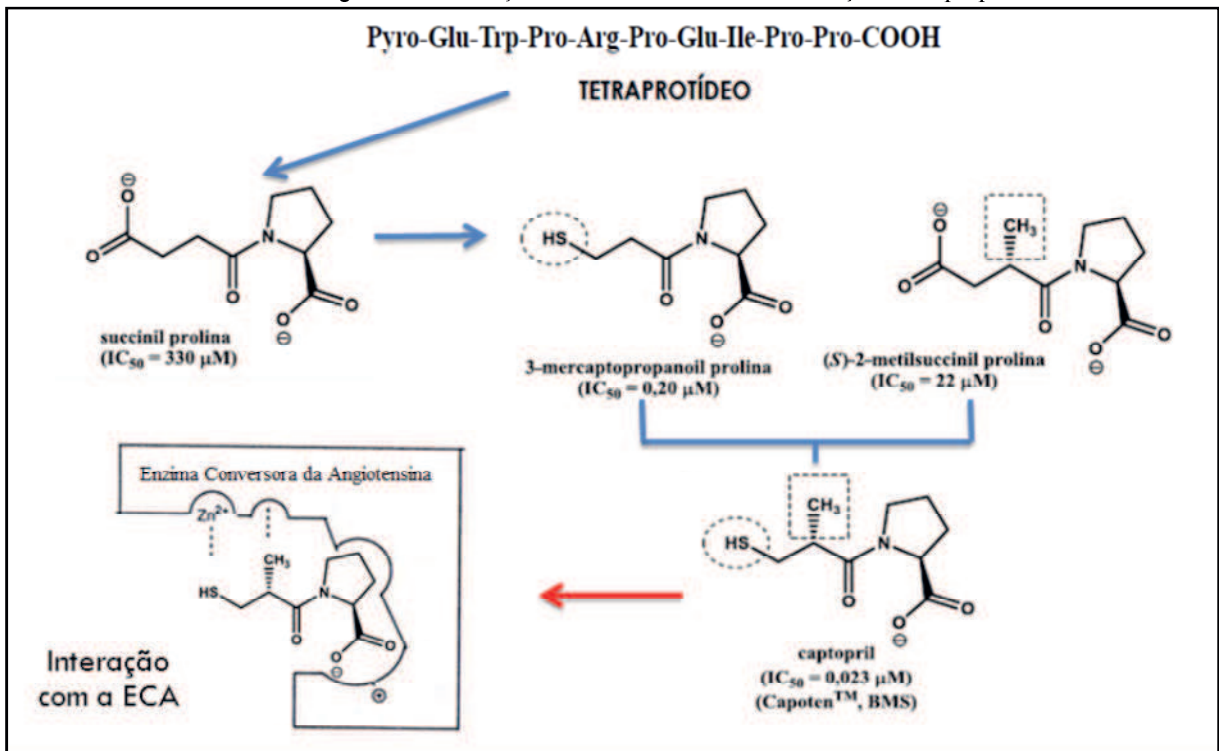


Fonte: Brasil, 2010.

O captopril foi o primeiro IECA a ser comercializado, sendo um fármaco baseado na enzima-alvo; sua molécula é um resíduo idêntico que age como um inibidor competitivo da enzima conversora de angiotensina (RANG; DALE, 2016). O fármaco foi desenvolvido por pesquisadores da Squibb, empresa norte-americana, como um derivado peptídeo, sendo capaz de ser absorvido pela via oral, conseguindo bloquear a conversão da angiotensina I em angiotensina II (BARREIRO; FRAGA, 2015).

A Figura 2 traz de forma esquematizada a evolução estrutural obtida no planejamento do captopril, bem como a forma de interação com a enzima conversora da angiotensina (ECA). Baseado em um tetraprotídeo, foram criados vários derivados sintéticos do substrato natural da enzima conversora da angiotensina. Um dos primeiros derivados ativos foi a succinil prolina, apresentando um IC<sub>50</sub> de 330µM. A molécula foi otimizada pela introdução de um grupo metila em  $\alpha$  à ligação peptídica, originando a (S)-2-metilsuccinil prolina com IC<sub>50</sub> = 22µM. O captopril foi obtido após substituição do carboxilato da unidade succinila por um função tiol terminal, favorecendo a interação com o zinco presente no sítio ativo da ECA, conferindo ao captopril IC<sub>50</sub> = 0,023µM (BARREIRO; FRAGA, 2015).

**Figura 2** – Evolução estrutural e mecanismo de ação do captopril



Fonte: Ricardo Moura, s/d.

O captopril apresenta um tempo de meia-vida plasmática curto (aproximadamente 2h), com eliminação principal pelo sistema renal e, quando administrado em comprimidos convencionais, sua posologia é de duas a três vezes ao dia (RANG; DALE, 2016). O captopril é solúvel em água, possuindo constante de dissociação (pKa) de aproximadamente 3,67 (PEREIRA et al., 2011). No mercado brasileiro estão disponíveis comprimidos nas doses de 12,5, 25 e 50 mg, sendo estes apresentados como medicamento tanto na forma de referência como similares e genéricos (CLETO, 2012).

### 2.3 ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS PELA VIA ORAL

A via oral é um dos meios mais seguros, prático e simples para administração de fármacos. Porém, apresenta algumas desvantagens como a possibilidade de absorção irregular devido a problemas de solubilidade de alguns fármacos, degradação por enzimas, problemas com secreções do trato gastrointestinal e início de ação moderadamente lento (AULTON, 2016).

Para essa via de administração vem se destacando os comprimidos, forma farmacêutica que combina uma série de benefícios como facilidade de produção, potencial em

mascarar características organolépticas, versatilidade, elevada estabilidade física, química e microbiológica e um baixo custo de produção quando comparado com outras formas farmacêuticas (SANTANA, 2016).

A absorção de um fármaco administrado por via oral pode ocorrer de várias formas, como vesicular, por transporte passivo ou mediada por carreadores (LIMA, 2016). A farmacocinética de uma molécula pode ser afetada por várias razões, tais como propriedades físico-químicas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), forma farmacêutica e alterações fisiológicas no trato gastrointestinal (SANTOS, 2015). O pH do fluido biológico e a ionização do fármaco exercem papel importante na absorção, uma vez que seus efeitos regulam a lipofilicidade e a solubilidade (PEREIRA et al., 2011).

Para fármacos administrados pela via oral, o tempo de retenção gástrica (TRG) se mostra relevante para a absorção desses, limitando sua área de absorção preferencial. Fármacos que possuem zonas preferenciais de absorção entre o estômago e/ou duodeno podem apresentar dificuldades em sua absorção devido ao curto tempo de sua passagem pela parte superior do TGI, visto que o tempo de esvaziamento gástrico fica em torno de 2 a 3 horas. Considera-se que quanto maior for a permanência do mesmo na área preferencial melhor será sua absorção (BETTENCOURT, 2012).

## 2.4 SISTEMAS FARMACÊUTICOS GASTRORRETENTIVOS

Nas últimas décadas vem se desenvolvendo formas farmacêuticas de liberação modificada para a via oral devido à possibilidade de benefícios terapêuticos (RAM et al., 2010). Os novos sistemas terapêuticos são capazes, por exemplo, de direcionar a liberação dos fármacos, fornecer a possibilidade de diminuição na dose por proporcionar melhor biodisponibilidade e diminuição de efeitos adversos (BETTENCOURT, 2012).

Uma das principais dificuldades fisiológicas que atrapalha o direcionamento e liberação de fármacos em um local desejado no trato gastrointestinal é o tempo de esvaziamento gástrico variável. No caso de fármacos melhor absorvidos no estômago, este problema pode ser contornado com o uso de formas farmacêuticas gastrorretentivas. Elas possibilitam o ajuste do perfil de liberação do fármaco devido ao prolongamento da permanência do fármaco em contato com o suco gástrico (BARROCAS et al., 2007).

Entre os vários modelos utilizados com esta finalidade, o sistema farmacêutico flutuante efervescente tem destaque especial. Estes sistemas mantêm o fármaco afastado do



piloro, flutuando no suco gástrico. A flutuação pode ser conseguida através de várias técnicas como sistemas hidrodinamicamente equilibrados, de baixa densidade e geradores de gás, podendo também usar os sistemas geradores de gás junto como o sistema hidrodinâmico (SILVA, 2014).

O Quadro 1 apresenta exemplos de fármacos potenciais candidatos a serem veiculados através de sistemas gastrorretentivos. Observa-se fatores como tempo de meia vida curto, instabilidade do fármaco, janela estreita de absorção ou pouca solubilidade em pH alcalino são problemas que podem ser contornados com os sistemas gastrorretentivos (BETTENCOURT, 2012).

**Quadro 1** - Medicamentos potenciais candidatos à administração em sistemas farmacêuticos gastrorretentivos.

<b>FÁRMACO</b>	<b>LIMITAÇÃO ANATOMOFISIOLÓGICA</b>	<b>PATOLOGIA</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>
Amoxicilina	Ação local	Erradicação do <i>H. pylori</i>	(Rajinikanth et al., 2007)
Claritromicina	Flutuação plasmática, tempo de semi-vida curto	Erradicação do <i>H. pylori</i> , Infecções do trato respiratório superior	(Nama et al., 2008)
Aciclovir	Janela estreita de absorção	Infecções por <i>Herpes simples</i>	(Groning et al., 2007)
<b>Captopril</b>	Instabilidade no cólon, Tempo de semi-vida curto	Tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva	(Groning et al., 2007; Jiménez-Martínez et al., 2007)
Furosemida	Janela estreita de absorção	Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência renal crônica e da cirrose hepática	(Klausner et al., 2003)

Fonte: Bettencourt, 2012 (adaptado).

Com base nestas informações, o captopril é um fármaco que pode apresentar melhora quando elaborado em um sistema gastrorretentivo, visto que sua forma convencional lhe confere uma instabilidade no cólon e um baixo tempo de meia-vida.

Jiménez-Martínez; Quirino-Barreda e Villafuerte-Robles (2008) avaliaram a liberação controlada de comprimidos flutuantes de captopril, o perfil de hidratação, densidade e o tempo flutuante, observando as variações nas proporções de polímeros Metolose e bicarbonato de sódio, sendo estudados em dois diferentes níveis de pressões de compactação. Os autores concluíram que todas as formas contendo bicarbonato flutuaram, algumas permaneceram por mais de 8 horas, e quanto maior a quantidade de polímero maior hidratação, ampliado pela concentração de bicarbonato devido ao dióxido de carbono gerado.

Gharti e colaboradores (2012) avaliaram *in vitro* formulações flutuantes contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e óxido de polietileno usando cloridrato de ranitidina como fármaco modelo, em sistemas efervescente, usando o bicarbonato de sódio como agente gerador de gás. Foi observado que a viscosidade e o aumento da concentração dos polímeros retardou o perfil de liberação do fármaco, e com alterações do tamanho de cadeia molecular da HPMC, o bicarbonato de sódio fez o comprimido flutuar mais rápido, permanecendo ativo por 24 horas.

Ram e colaboradores (2010) formularam e avaliaram comprimidos flutuantes de extrato de alcaçuz, contendo como excipientes HPMC, bicarbonato de sódio, talco e estearato de magnésio, pela técnica de compressão direta. A fórmula aprimorada obteve uma liberação *in vitro* do fármaco de 98,3% em 8 horas e o seu tempo de flutuação foi de 3,5 min.

Comprimidos flutuantes de liberação modificada (CFLM) foram desenvolvidos por Silva (2014), tendo como princípio ativo o constituinte terpênico óxido de piperitenona e como excipientes o HPMC, bicarbonato de sódio e ácido cítrico. Os CFLM foram caracterizados, apresentando excelente flutuabilidade, liberando o ativo por mais de 8 horas, resultado comprovado pelos ensaios *in vitro* e *in vivo*, realizados em cães monitorados pelo tempo de 12 horas.

Para este trabalho foi adotado o sistema farmacêutico flutuante efervescente, utilizando polímeros como HPMC e a CMC possibilitando retarda a liberação do fármaco e o bicarbonato de sódio sendo o agente gerador de gás fazendo com que os comprimidos flutuem no suco gástrico mantendo a liberação modificada do fármaco no local desejado, assim melhorando a sua eficácia como um melhor tempo de meia-vida do fármaco.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver e caracterizar comprimido gastrorretentivo flutuante para liberação modificada do captopril.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e avaliar o comportamento de formulações contendo HPMC e CMC na presença ou ausência do bicarbonato de sódio;
- Selecionar e otimizar uma das formulações que permita liberação modificada do captopril;
- Caracterizar a formulação otimizada com os ensaios de dureza, diâmetro e espessura, aspecto visual, peso médio, friabilidade e avaliação reológica;
- Desenvolver e validar um método de quantificação do captopril no ensaio de dissolução;
- Obter o perfil de dissolução *in vitro* do captopril a partir do comprimido promissor.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.2 Excipientes

- Hidroxipropilmetilcelulose – HPMC
- Carboximetilcelulose – CMC
- Estearato de magnésio;
- Dióxido de sílica coloidal (Aerosil®);
- Bicarbonato de sódio

#### 4.1.3 Princípio ativo

- Captopril

#### 4.1.4 Reagentes

- Água purificada
- Ácido clorídrico (HCl) 0,1M

#### 4.1.5 Equipamentos e vidrarias

- Balança analítica (Ohaus, AR2140);
- Balança semi-analítica (BEL Mark, 500);
- Dissolutor (Nova Ética, modelo 299);
- Duromêtro (Nova Ética, modelo 298 DGP);
- Espectrofotômetro UV/Visível (Shimadzu, UV mini 1240);
- Friabilômetro (Nova ética, modelo 300)
- Máquina de compressão (Lemaq, Monopress LM-1)
- Paquímetro manual (STARFER);
- Becker;
- Vidro relógio;
- Suporte de aço;
- Funil;
- Provetas;
- Capela.

## 4.2 MÉTODOS

### 4.2.1 Desenvolvimento das Formulações

Inicialmente foram preparadas seis formulações de comprimidos (Tabela 1) utilizando, além do captopril, os excipientes carboximetilcelulose (CMC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), dióxido de silício coloidal (Aerosil<sup>®</sup>) e bicarbonato de sódio (BS). Os comprimidos foram produzidos através da técnica da compressão direta, utilizando uma máquina compressora excêntrica Monopress LM-1, com um conjunto de punções e matriz bicôncava de 10 mm. As formulações foram calculadas para obter comprimidos com peso médio de 300 mg.

**Tabela 1** – Composição das formulações

Componente	Concentração (%)					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Captopril	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7	16,7
CMC	-	82	41	-	66	33
HPMC	82	-	41	66	-	33
AEROSIL <sup>®</sup>	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
BS	-	-	-	16	16	16

Fonte: Dados da pesquisa

As formulações foram avaliadas quanto ao aspecto físico (coloração, coloração após 24 horas, textura da superfície e resistência) e o tempo de flutuação.

#### 4.2.1.1 Tempo de Início de Flutuação

O tempo de início de flutuação dos comprimidos foi determinado utilizando uma proveta contendo 50 mL de HCl 0,1M, sendo considerado como o tempo (em minutos) necessário para que cada comprimido, após ser cuidadosamente colocado na respectiva

proveta, flutue por completo. A análise foi feita em triplicata (JIMÉNEZ-MARTÍNEZ et al., 2008).

#### **4.2.2 Seleção e Otimização da Formulação Promissora**

Após avaliação das características de aspecto e tempo de flutuação das diferentes formulações, foi selecionada uma considerada promissora para continuidade dos estudos. Esta formulação foi submetida a uma avaliação reológica para avaliar a necessidade de adição ou aumento do percentual de lubrificantes.

##### **4.2.2.1 Avaliação reológica da formulação selecionada**

A avaliação reológica da formulação considerada promissora foi baseada na determinação do ângulo de repouso ( $\alpha$ ), densidade aparente e de compactação, índice de compressibilidade (Carr) e fator de Hausner.

###### **4.2.2.1.1 Ângulo de Repouso**

Para a avaliação do ângulo de repouso ( $\alpha$ ), foi aplicada metodologia proposta por Guo et al. (1985, apud. WANCZINSKI et al., 2002), utilizando um aparato simples composto de funil, suporte, papel milimetrado e régua ou paquímetro. Após o escoamento a massa do pó adicionada ao funil formou um cone sobre o papel milimetrado, e utilizando informações como a altura e o raio da base do cone foi possível determinar o valor do ângulo de repouso (Equação 1). O ângulo de repouso foi utilizado para, em conjunto com os índices de Carr e Fator de Hausner, classificar o tipo de fluxo apresentado pelo material.

$$tg\alpha = \frac{h}{r} \quad (1)$$

###### **4.2.2.1.2 Determinação das densidades bruta e de compactação**

Para a determinação destes parâmetros foram utilizadas provetas onde uma massa determinada do pó (5g) foi colocada em seu interior, proporcionando assim a medição do volume aparente ( $V_a$ ) do material. Após a determinação da densidade bruta ( $\delta_b$ ), o pó foi

submetido a uma quantidade padronizada de quedas (1250) executadas manualmente, proporcionando a compactação do mesmo. Após esta etapa, foi verificado o volume do pó compactado ( $V_c$ ), permitindo a determinação da densidade de compactação ( $d_c$ ). Os dados das densidades foram utilizados para determinação dos índices de compressibilidade (Carr) e fator de Hausner.

#### 4.2.2.1.3 Índices de compressibilidade (Carr) e Fator de Hausner

Para determinação dos índices de compressibilidade (IC) e fator de Hausner (FH) foram utilizadas as seguintes equações, respectivamente:

$$IC \% = \frac{d_c - d_b}{d_c} \times 100 \quad (2)$$

e

$$FH = \frac{d_c}{d_b} \quad (3)$$

Onde:  $d_b$  = densidade bruta;  $d_c$  = densidade de compactação.

### 4.2.3 Caracterização dos Comprimidos

Após a seleção da formulação mais adequada foi produzido um lote piloto de 100 comprimidos, sendo em seguida caracterizados quanto ao aspecto, espessura, diâmetro, peso médio, dureza e friabilidade. Foram utilizadas metodologias preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (BRASIL, 2010).

#### 4.2.3.1 Aspecto Visual

Os comprimidos foram cuidadosamente avaliados quanto à uniformidade da coloração, presença de fissuras, rugosidade superficial ou qualquer outra alteração aparente.

#### 4.2.3.2 Determinação da Espessura e Diâmetro

A espessura e o diâmetro dos comprimidos foram obtidos utilizando um paquímetro, avaliando 20 unidades de comprimidos selecionados aleatoriamente.

#### 4.2.3.3 Determinação do Peso Médio

O peso médio foi determinado utilizando a média das massas de 20 unidades de comprimidos pesados individualmente.

#### 4.2.3.4 Teste de Dureza

Foram submetidos 10 comprimidos a ação do durômetro, determinando a dureza através da força (Kgf) aplicada transversalmente necessária para esmagá-los. O resultado foi expresso como a média dos valores obtidos.

#### 4.2.3.5 Friabilidade

Para a determinação da friabilidade foram utilizados 20 comprimidos, sendo inicialmente pesados e em seguida submetidos a quedas sucessivas em um friabilômetro por 4 minutos a 25 rpm. Ao término das rotações os comprimidos foram retirados, limpos e submetidos a uma nova pesagem, considerando que nenhum comprimido se apresentou quebrado, lascado, rachado ou partido. O resultado do ensaio foi determinado pela diferença entre o peso inicial e o final.

### 4.2.4 Dissolução do Captopril

Para quantificação do captopril no ensaio de dissolução a partir da formulação selecionada foi desenvolvido e validado um método analítico baseado em espectrofotometria no ultravioleta/visível (UV/Vis). As análises foram realizadas utilizando um espectrofotômetro modelo UV mini 1240 (Shimadzu, Japão), no comprimento de onda de 212 nm, tendo como solvente uma solução de HCl 0,1M.

#### 4.2.4.1 Validação do método de quantificação

A validação do método foi conduzida segundo normas da Resolução nº 899/2003 da ANVISA (BRASIL, 2003). De acordo com a resolução, o ensaio de dissolução é um teste de performance, sendo classificado na categoria III (três). Para esta categoria o único parâmetro de validação exigido é a precisão (repetibilidade). Porém, no presente estudo optou-se por



avaliar também os parâmetros linearidade e intervalo, limites de quantificação e de detecção, precisão (repetibilidade e intermediária) e exatidão.

#### 4.2.4.1.1 Linearidade

A linearidade e a faixa de aplicação do método foram verificadas a partir de solução padrão (n=3) de 1,0 mg/mL obtida pela dissolução de 10 mg do captopril em 10 mL de HCl 0,1M. Em seguida, foram obtidas soluções nas concentrações de 5, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 µg/mL. A linearidade foi estimada pela análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados e os limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) foram estimados de acordo com as equações 3 e 4:

$$LD = DP \times \frac{3}{IC} \quad (3)$$

$$LQ = DP \times \frac{10}{IC} \quad (4)$$

Em que DP é o desvio padrão dos coeficientes lineares obtidos com três curvas analíticas e IC é a média dos coeficientes angulares das respectivas curvas.

#### 4.2.4.1.2 Precisão

A precisão foi determinada através da leitura em sextuplicata de diluições na concentração do ponto médio da curva de calibração (20 µg/mL), sendo a precisão avaliada em dois níveis: repetibilidade (precisão intra-corrída) avaliada apenas por um analista, e intermediária (precisão inter-corrídas) avaliada por dois analistas em dias diferentes. A precisão foi expressa pelo valor do coeficiente de variação (CV%) dado pela equação 5:

$$CV = \frac{DP}{CMD} \quad (5)$$

onde CMD é concentração média determinada e o DP é o desvio padrão.

#### 4.2.4.1.3 Exatidão

O parâmetro exatidão foi determinado através das leituras em triplicata de soluções em três níveis de concentração: baixo, médio e alto, respectivamente 10, 20 e 30 µg/mL. A exatidão foi expressa pela relação entre a concentração média determinada experimentalmente e a concentração teórica correspondente.

#### 4.2.4.2 Perfil de Dissolução

O perfil de dissolução dos comprimidos gastrorretentivos flutuantes de captopril foi obtido utilizando-se um dissolutor modelo 299 (Nova Ética, São Paulo, Brasil). As condições do ensaio foram adaptadas do método de dissolução do captopril descrito na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010), utilizando o aparato II (Pás). Foram utilizadas cubas contendo como meio de dissolução 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M. A temperatura do banho onde estavam as cubas foi mantida a  $37 \pm 0,5$  °C e velocidade de rotação das pás foi igual a 50 rpm. Alíquotas do meio (5 mL) foram retiradas de cada cuba do aparelho de dissolução a intervalos de tempo pre-determinados (0, 30, 60, 120, 180 e 240 minutos), sendo repostas com a mesma quantidade de meio de dissolução (HCl 0,1M).

As amostras retiradas foram filtradas e diluídas para uma concentração adequada com HCl 0,1M e em seguida lidas no espectrofotômetro. A concentração de captopril em cada amostra foi calculada com o auxílio da equação da reta obtida durante a avaliação do parâmetro Linearidade, sendo multiplicada por um fator de correção quando diluídas. Com base nos valores de concentração foi calculado o percentual de captopril dissolvido no meio proveniente do comprimido avaliado. O ensaio foi realizado em triplicata.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SELEÇÃO DA FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS

No delineamento de formas farmacêuticas sólidas, a escolha dos adjuvantes farmacotécnicos é uma etapa de extrema importância. No caso de comprimidos obtidos por compressão direta, o sucesso depende quase que exclusivamente dos adjuvantes que compõem a formulação (SAUSEN; MAYORGA, 2013). Para a seleção de uma formulação com comportamento adequado foi feita uma triagem inicial com seis formulações (vide Tabela 1) com variações quanto ao tipo de polímero utilizado e a presença ou não de um agente gerador de gás.

A HPMC é um derivado da celulose com características hidrofílicas, sendo utilizado em comprimidos como retardante na liberação de fármacos (SILVA, 2014). Quando em contato com o suco gástrico sofre hidratação e intumescimento de superfície, justificando sua utilização em formas farmacêuticas de liberação modificada (YOSHIDA, 2009). A CMC é um polímero derivado da celulose, sendo utilizado como modulador da liberação sustentada de comprimidos (VUEBA, 2006). A CMC também intumescer na presença de fluidos hidrofílicos, forma um gel elástico que limita a liberação do fármaco (YOSHIDA, 2009). Devido a essas características, a HPMC e a CMC foram os polímeros selecionados como agentes retardantes no presente trabalho.

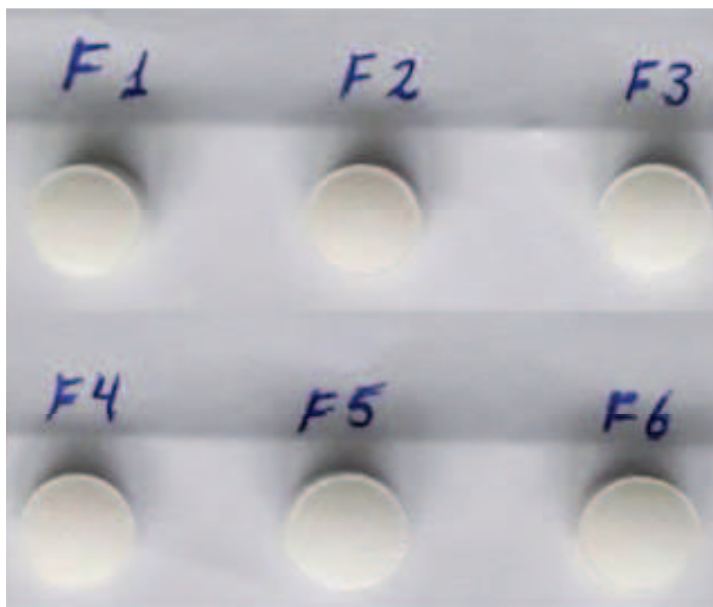
O Aerosil<sup>®</sup> é utilizado como lubrificante, pois devido ao tamanho reduzido de suas partículas este se comporta com um bom mediador de fluxo, evitando também a aderência do material aos punções e a matriz (SAUSEN; MAYORGA, 2013). O BS tem a capacidade de reagir em meio ácido liberando dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), sendo utilizado, por exemplo, como agente gerador de gás em sistemas gastrorretentivos flutuantes (JIMÉNEZ-MARTÍNEZ; QUIRINO-BARREDA; VILLAFUERTE-ROBLES, 2008; GHARTI et al., 2012; RAM et al., 2010).

Os comprimidos obtidos para cada mistura de excipientes (Figura 3) foram inicialmente caracterizados quanto ao aspecto e a capacidade de flutuação em meio ácido (Tabela 2).

**Tabela 2** - Caracterização inicial das diferentes formulações de comprimido

Formulações	Aspecto				Tempo de início da flutuação (min.)
	Cor (inicial)	Cor (após 24 horas)	Textura inicial	Resistência inicial	
<b>F1</b>	Branca	Branca	Lisa	Boa	-
<b>F2</b>	Branca	Branca	Lisa	Boa	-
<b>F3</b>	Branca	Branca	Lisa	Boa	-
<b>F4</b>	Branca	Rosada	Áspero	Pouca	00:32
<b>F5</b>	Branca	Branca	Áspero	Pouca	01:08
<b>F6</b>	Branca	Branca	Lisa	Boa	03:50

Fonte: Dados da pesquisa

**Figura 3** – Comprimidos das formulações investigadas

Fonte: Dados da pesquisa

As formulações F1, F2 e F3 não possuíam o bicarbonato de sódio e a concentração dos polímeros era maior quando comparada com as restantes. Os comprimidos obtidos com estas formulações apresentaram um bom aspecto, sem modificações na cor e na resistência após decorridas 24 horas. Observou-se que em todas elas houve o intumescimento do polímero

quando em meio ácido (HCl 0,1M), porém nenhuma delas conseguiu flutuar no meio. Com esse resultado pôde-se inferir que a presença de polímeros modificadores da velocidade de liberação não seria por si só capaz de conferir a propriedade de flutuação aos comprimidos.

As formulações F4, F5 e F6 foram basicamente alterações das anteriormente estudadas, sendo adicionado a elas o BS na concentração de 16%. Todas elas apresentaram flutuação, comprovando a importância do uso de um agente gerador de gás para alcançar esse objetivo. Conforme os polímeros vão intumescendo, o BS reage com o meio gerando bolhas de CO<sub>2</sub> que ficam retidas na camada intumescida, modificando a densidade do comprimido e permitindo sua flutuação no meio (JIMÉNEZ-MARTÍNEZ; QUIRINO-BARREDA; VILLAFUERTE-ROBLES, 2008)

A formulação F4, contendo apenas HPMC como agente retardante (66%), apresentou um rápido início de flutuação (32 s), porém os comprimidos apresentaram aspereza superficial, baixa resistência, quebrando com leve movimento, e uma leve mudança na cor após 24 horas (Figura 4). A formulação F5, contendo apenas a CMC, também não apresentou textura e resistências adequados, levando 01:08 min (um minuto e oito segundos) para iniciar sua flutuação.

**Figura 4** – Comprimidos das formulações investigadas após 24 horas



Fonte: Dados da pesquisa

A formulação F6, contendo os dois polímeros em proporções iguais (1:1), mostrou-se a melhor dentre as inicialmente propostas quanto aos aspectos físicos, obtendo um tempo de

03:50 min (três minutos e cinquenta segundos) para iniciar a flutuação. Dessa forma, a mesma foi selecionada para continuidade do estudo.

Para avaliar a viabilidade de utilização da formulação F6 para compressão pela via direta foi feito o estudo reológico do pó, levando em conta aspectos como ângulo de repouso, índice de compressibilidade (Carr) e fator de Hausner. O ângulo de repouso é um método que avalia diretamente as propriedades de fluxo de pós. Porém, com a metodologia utilizada, não houve fluxo do pó, não sendo assim possível determinar o ângulo de repouso. Técnicas indiretas de determinação das propriedades reológicas de pós, tais como fator de Hausner e o índice de Carr, também devem ser levados em consideração nos estudos de formulação de sólidos (SANTANA, 2016). Os valores obtidos (IC = 34,5% e fator de Hausner = 1,53) classificaram o pó como de fluxo muito pobre (GARCIA et al., 2012). Isto mostra a necessidade de otimização da formulação incorporando agentes capazes de melhorar o seu fluxo.

O estearato de magnésio (EST) está entre os lubrificantes mais utilizados na produção de comprimidos devido a sua capacidade de se deslocar até a superfície da matriz, formando uma camada protetora durante a produção através da compressão (SAUSEN; MAYORGA, 2013). Por essas características, optou-se por adicionar o EST à formulação, juntamente com o aumento na concentração do Aerosil<sup>®</sup> (Tabela 2).

**Tabela 3** - Composição da formulação otimizada

<b>Componente</b>	<b>Função farmacotécnica</b>	<b>Concentração (%)</b>
Captopril	Insumo farmacêutico ativo	16,7
CMC	Agente retardante	31
HPMC	Agente retardante	31
AEROSIL <sup>®</sup>	Lubrificante	3
EST	Lubrificante	3
BS	Agente gerador de gás	15,3

Fonte: Dados da pesquisa

A formulação F6 otimizada (F6-O) foi então avaliada reologicamente e os valores obtidos encontram-se descritos na (Tabela 4).

**Tabela 4** – Comparativo dos aspectos reológicos das formulações F6 e F6-O

<b>Parâmetro</b>	<b>F6</b>	<b>F6-O</b>
Ângulo de repouso (°)	---	31°
Densidade bruta (g/mL)	0,36	0,50
Densidade de compactação (g/mL)	0,55	0,71
Índice de Carr	34,5%	29,6%
Fator de Hausner	1,53	1,42
<b>TIPO DE FLUXO</b>	<b>Pobre</b>	<b>Intermediário</b>

Fonte: Dados da pesquisa

Apesar dos valores de IC e FH classificarem o fluxo da F6-O como intermediário, observou-se que a modificação na formulação proporcionou uma melhora no fluxo, sendo possível determinar o ângulo de repouso (31°), que classificaria o pó como de fluxo livre (WANCZINSKI et al., 2002). Na prática, a formulação otimizada foi possível de ser utilizada para a compressão pela via direta, sendo utilizada no decorrer do estudo.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS

Um lote de 100 comprimidos da F6-O foi produzido para os ensaios de caracterização e de perfil de dissolução. Os resultados da caracterização encontram-se descritos na Tabela 5.

**Tabela 5** – Caracterização dos comprimidos de captopril 50 mg

<b>Parâmetro avaliado</b>	<b>Valor</b>
Peso médio (mg)	302
Espessura (mm)	3,75
Diâmetro (mm)	10,05
Dureza (kgf)	2,96
Friabilidade (%)	0,21
Tempo de início de flutuação (min.)	02:30

Fonte: Dados da pesquisa

Com relação ao aspecto, os comprimidos de captopril 50 mg apresentaram coloração branca, com superfície lisa, homogênea e sem rachaduras, além de boa resistência inicial. O diâmetro e a espessura estão em conformidade com o jogo de matriz e punções usado.

Quanto ao peso médio, nenhum dos comprimidos avaliados estava fora dos limites aceitáveis. A Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) diz que para comprimidos acima de 250 mg é permitida uma variação de  $\pm 5\%$  em seu peso, podendo tolerar não mais que duas unidades fora do limite especificado.

A dureza, segundo a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) é um parâmetro apenas informativo. Porém, é de suma importância por estar relacionada à resistência dos comprimidos a choques mecânicos durante os processos de envelopamento, emblastagem, transporte e retirada da embalagem (SANTOS, 2012). O valor da friabilidade (0,21%) pôde ser considerado aceitável, uma vez que a perda de massa deve ser igual ou inferior a 1,5% (BRASIL, 2010).

Quanto ao tempo de início de flutuação, com a formulação otimizada conseguiu-se uma redução para 2 minutos e 30 segundos, estando esse valor próximo aos determinados por Ram et al. (2010) e Gharti et al. (2012), que avaliaram o perfil de fluatibilidade e a liberação de fármacos; com tempo início de flutuação de 3,5 minutos e manutenção da flutuação respectivamente por mais de 8 horas (RAM et al.,2010) e cerca um minuto e meio para flutuar, permanecendo por mais de 24 horas (GHARTI et al., 2012). Logo para esse experimento os comprimidos permaneceram flutuando durante todo o ensaio.

### **5.3 DETERMINAÇÃO DO PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO CAPTOPRIL**

#### **5.3.1 Desenvolvimento e validação do método analítico**

Na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) há descrito o método de dissolução para comprimidos de captopril de liberação imediata, não havendo descrição de um ensaio para formas de liberação modificada como o comprimido gastrorretentivo flutuante proposto no presente trabalho. Assim, foi necessário desenvolver e validar um método analítico para esta finalidade.

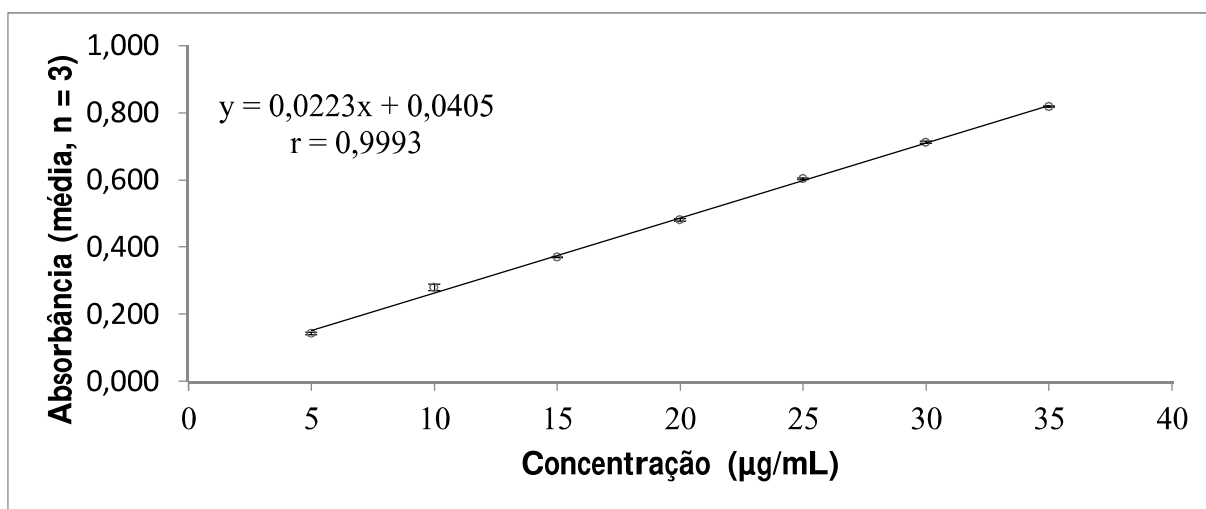
Uma vez que, quando comparado ao comprimido convencional, a diferença esperada reside no tempo de liberação do captopril, algumas condições como meio de dissolução e comprimento de onda constantes na monografia oficial serviram como base para o desenvolvimento do novo método. Sendo assim, optou-se por desenvolver uma metodologia analítica por espectrofotometria no ultravioleta – visível (UV/Vis), tendo como solvente o próprio meio utilizado no ensaio de dissolução (HCl 0,1M), com leituras realizadas no comprimento de onda = 212 nm.



A validação do método foi conduzida segundo normas da Resolução nº 899/2003 “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos” (BRASIL, 2003). De acordo com a resolução.

O método apresentou linearidade em uma faixa de 5 a 35 µg/mL. A curva analítica (Figura 5) pôde ser descrita através da equação  $y = 0,0223x + 0,0405$  obtida pelo método dos mínimos quadrados, apresentando um coeficiente de correlação (r) igual a 0,9993. O limite de detecção e o limite de quantificação foram de 0,77 µg/mL e 2,58 µg/mL respectivamente.

**Figura 5** – Curva analítica do padrão captopril



Fonte: Dados da pesquisa

A Tabela 6 apresenta os dados obtidos durante a determinação dos parâmetros precisão e exatidão. Os valores de CV(%) obtidos durante a avaliação da precisão foram inferiores a 5,0%. Na determinação da exatidão, demonstrou-se proximidade entre os valores de concentração obtidos pelo método e os seus valores teóricos.

**Tabela 6** – Valores correspondentes aos parâmetros de Precisão (n=6) e Exatidão (n=3) do método

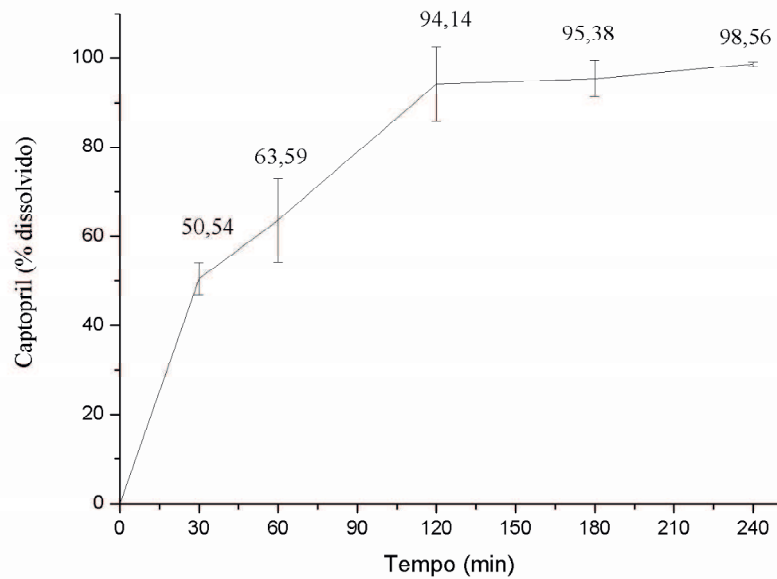
<b>Parâmetro</b>	<b>Concentração nominal (µg/mL)</b>	<b>Concentração obtida (µg/mL)</b>	<b>Precisão (CV%)</b>
<b>Precisão</b>			
Repetibilidade	20,00	19,70 ± 0,004	0,74
<b>Precisão intermediária</b>			
Analista 1	20,00	19,90 ± 0,006	0,51
Analista 2	20,00	19,80 ± 0,003	1,72
<b>Exatidão</b>			
Nível Baixo	10,00	10,70 ± 0,009	3,21
Nível Médio	20,00	19,80 ± 0,003	0,72
Nível Alto	30,00	30,10 ± 0,003	0,42

Fonte: Dados da pesquisa

Desta forma, pôde-se considerar que o método foi devidamente validado, podendo ser aplicado no ensaio de perfil de dissolução do captopril a partir do comprimido desenvolvido.

### 5.3.2 Perfil de dissolução

O objetivo principal do perfil de dissolução é fazer uma simulação *in vitro* de como o medicamento se comportará no organismo quando administrado (TOMASI, 2013). Para isso, utilizam-se condições similares às do local onde deve ocorrer a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica. Para comprimidos gastrorretentivos é esperado que a dissolução ocorra no estômago, o que justifica a utilização de condições ácidas (meio de dissolução) durante o ensaio. A Figura 6 mostra o perfil de dissolução dos comprimidos obtidos, correlacionando o percentual de fármaco liberado com o tempo.

**Figura 6** – Perfil de dissolução do comprimido

Fonte: Dados da pesquisa

Foi possível observar que a liberação ocorreu de forma lenta, com apenas 63,59% do fármaco liberado em 60 minutos. Para o comprimido convencional de captopril, o preconizado pela Farmacopéia Brasileira é que em 20 minutos não menos que 80% da quantidade declarada do fármaco tenha se dissolvido (BRASIL, 2010). Durante todo o tempo do ensaio o comprimido se manteve flutuando no meio de dissolução.

O maior percentual de liberação do captopril ocorreu em torno de 3 horas. Levando em consideração que o tempo de residência gástrica se situa entre 2 e 3 horas, o comprimido desenvolvido apresentou potencial de permanecer durante esse tempo liberando o ativo de forma lenta, aumentando o tempo de permanência do captopril na região estomacal e possivelmente a sua absorção.

## 6 CONCLUSÃO

Foi possível desenvolver uma formulação de comprimidos com características físico-químicas adequadas e como o perfil de flutuação próximo ao apresentado por outros autores. Além disso, foi confirmada a importância do bicarbonato de sódio para o sistema farmacêutico gastrorretentivo, baseado em um sistema efervescente, em que apenas os comprimidos contendo o bicarbonato flutuaram.

Notou-se também que os polímeros utilizados permitiram uma liberação modificada do fármaco que, de acordo com o perfil de dissolução ocorreu de forma lenta, levando a um maior percentual de liberação do captopril em 3 horas, tempo compatível com o esvaziamento gástrico.

Dessa forma concluiu-se que o tipo e a concentração dos componentes dessa formulação representaram uma alternativa para o desenvolvimento de comprimidos gastrorretentivos flutuantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª Ed. São Paulo: Elsevier, LTDA, 2016, p. 25.

BARROCAS, P. M. da C.; SANTOS, D. F. G.; FERREIRA, D. C.; COELHO, P. M. B. da S.; OLIVEIRA, R. C. S.; VEIGA, F. J. B. Sistema Farmacêutico Gastrorretentivo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 43, n. 3, jul./set., 2007, p. 325-326.

BETTENCOURT, C. M. S. **Desenvolvimento de Sistemas Gastrorretentivos**. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa – NOVA ET NOVE. Porto, 2012, 60 pág.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2015, p. 185-187.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 899 de 29 de maio de 2003**. Brasília: Anvisa, 2003.

BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**. Volumes 1 e 2, 5ª ed. Brasília: Anvisa, 2010.

CLETO, M. P. **Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril 50 mg comercializados no Brasil**. Trabalho de graduação em Farmácia Bioquímica. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara. São Paulo, 2012, 61 pág.

GARCIA, A. Q. R.; PEREIRA, T. C. B.; DIASI, I. L. T. Estudo das propriedades de fluxo no desenvolvimento de paracetamol pó veiculado em sachê. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, n.4, 2012, p. 469-475.

GHARTI, K.P.; THAPA, P.; BUDHATHOKI, U.; BHARGAVA, A. Formulação e avaliação *in vitro* de comprimidos de flutuação de hidroxipropil metilcelulose e óxido de polietileno, usando cloridrato de ranitidina, como um fármaco modelo. **Journal of Young Pharmacists**. v. 4, n. 4, 2012, p. 201.

LIMA, L. L. **Desenvolvimento de uma nanoformulação autoemulsificante contendo o alcaloide epiisopiloturina para melhorar sua biodisponibilidade plasmática após administração via oral**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, Instituto de Ciências Biológicas – IB, Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia. Brasília, 2016, 61 pág.

JIMÉNEZ-MARTÍNEZ, I.; QUIRINO-BARREDA, T.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 362, n. 1-2, 2008, p. 37-43.

MENGUE, S. S.; BERTOLDI, A. D.; RAMOS, L. R.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; TAVARES, N. U. L.; ARRAIS, P. S. D.; LUIZA, V. L.; PIZZOL, T. S. D. Acesso e uso de medicamentos para hipertensão arterial no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, vol. 50 N° 02, São Paulo: Universidade de São Paulo, 2016. p. 2s.

MIZZACI, C. C.; REIRA, R.; MARTIMBIANCO, A. L. C. **Tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca sistólica crônica e as evidências disponíveis: uma revisão narrativa da literatura**. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Revisão Narrativa da Literatura. Diagn Tratamento. Vila Mariana: São Paulo, 2017, p. 08 – 13.

MOURA, R. O. **Fármacos que atuam no sistema cardiovascular**. 57 slides.

PLAVNIK, F. L.; MACHADO, C. A.; MALTA, D.; SCALA, L. C. N.; FUCHS, S. Conceituação Epidemiologia e Prevenção Primária. In: 7ª Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC**, Volume 107, N° 3, Supl. 3, Setembro, 2016, p. 01.

PEREIRA, A. V.; GARABELI, A. A.; SCHUNEMANN, G. D.; BORCK, P. C. Determinação da constante de dissociação ( $k_a$ ) do captopril e da nimesulida – experimentos de química analítica para o curso de farmácia. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Ponta Grossa – Campus Uvaranas. **Química Nova**, vol. 34, N° 9, 2011, p. 1656-1659.

RAM, H. N. A.; LACHAKE, P.; KAUSHIK, U.; SHREEDHARA, C. S. Formulation and evaluation of floating tablets of liquorice extract. **Pharmacognosy Research**, vol. 2, n. 5, 2010, p. 304.

RANG, H. P.; DALLE, M. M. Farmacologia. 8ª ed. **Elsevier**, 2016, p. 656-658.

SANTANA, C. P. **Desenvolvimento de comprimidos com atividade antimicrobiana a partir de extrato de *Ximenia americana* L.** Tese de mestrado acadêmico em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Campina Grande, 2016, 89 pág.

SANTOS, A. C. P. dos. **Resposta do trato gastrointestinal à ingestão de alimentos e o seu impacto na cinética de fármacos administrados por via oral**. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. 2015, 89 pág.

SANTOS, D. P. G. **Obtenção e caracterização de comprimidos de Captopril 50mg via compressão direta.** Trabalho de Conclusão do Curso – Graduação em Farmácia. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB: Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Campina Grande – PB, 2012, 30 pág.

SANTOS, J. F. S.; LIMA, A. C. R.; MOTA, C. M. D.; GOES, C. F. L.; BRITO, G. M. G.; BARRETO, Í. D. C. Qualidade de vida, sintomas depressivos e adesão ao tratamento de pessoas com hipertensão arterial. **Revista Cofem**, 2016, p. 18.

SAUSEN, T. R.; MAYORGA, P. Excipiente para a produção de comprimidos por compressão direta. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**. v. 25, n. 04, 2013, p. 199-204.

SILVA, R. L. C. **Desenvolvimento de comprimidos flutuantes de liberação modificada contendo um parasiticida.** Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas com Especialidade em Tecnologia Farmacêutica. Faculdade de Farmácia: Universidade do Porto – U.PORTO. 2014, 219 pág.

SOUZA, A. A.; SERAFIM, A. I. S.; SILVA, I. S. R.; SILVA, M. R. F.; ANDRÉ, T. L. M.; MORAIS, H. C. C. **Hipertensão Arterial em Adolescentes: Reflexões Acerca dos Fatores de Risco Modificáveis.** Centro Universitário Católica de Quixabá – UNICATÓLICA. Mostra Interdisciplinar do Curso de Enfermagem, Volume 2, Número 01, 2016, p.02.

TOMASI, J. W. **Avaliação do perfil de dissolução de um Medicamento genérico bioisento.** Dissertação do curso de Farmácia Generalista. Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, 2013, 29 pág.

VUEBA, M. L. **Comprimidos de liberação prolongada: influência do polímeros celulósicos na modelação da cedência de fármacos pouco solúvel.** Tese de doutorado. Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, 2006, 382 pág.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L. C.; CAVALCANTE, O. A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500<sup>®</sup> na compressão direta. Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, **Revista Acta Scientarium**, v. 24, n. 03, p. 649-655, 2002.

YOSHIDA, V. M. H. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes para liberação controlada de zidovudina.** Dissertação de mestrado. Universidade de Sorocaba. 2009, 98 pág.