

Jorge Manuel Pinheiro da Silva Francisco

Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Jorge Manuel Pinheiro da Silva Francisco

Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Jorge Manuel Pinheiro da Silva Francisco

Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

“Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Licenciado em Ciências Farmacêuticas.”

Abstract

According to the concept of homeostasis, the body should not vary over time but variations have been demonstrated over a period of 24 hours in various body systems. These variations are designated as circadian rhythms. If the metabolic and physiological biochemical functions vary according to a rhythm, we can infer that a body has different needs according to the various stages in a cycle, thus, administering a drug in a given time, the response may be different if the same dose is administered at another time of day, thus was born the concept and the need for Chronotherapy.

The objective of Chronotherapy systems, is to release different concentrations of the drug over a period of 24 hours according to biological need, so that, theoretically, be able to increase its effectiveness, and also reduce its adverse effects. For this treatment approach is often required special preparations of modified release tablets, and pulsatile release.

This work aims to design and produce punches that somehow be able to produce a triple-layer tablet. The preparation of the tablets using the produced punches may be more or less complex depending on the method used, but the goal was achieved.

Resumo

Segundo o conceito de homeostase da fisiologia humana, o corpo não deveria sofrer variações durante o tempo, no entanto, foram demonstradas variações ao longo de um período de 24 horas em vários sistemas do organismo humano que se designaram por ritmos ou variações circadianas.

Se as funções bioquímicas metabólicas e fisiológicas variam segundo um ritmo, pode-se inferir que um organismo tem necessidades diferentes segundo as distintas fases em que se encontra num ciclo, assim, ao administrar um fármaco em um determinado momento, é legítimo considerar que a resposta atingida por esse fármaco pode ser diferente, se este com a mesma dose for administrado noutra hora do dia, surgindo assim o conceito de Cronoterapia e a necessidade de sistemas cronoterapêuticos.

O objectivo dos sistemas cronoterapêuticos é o de libertar concentrações diferentes do medicamento durante um período de 24 horas de acordo com a necessidade biológica, para que, teoricamente, se consiga aumentar a eficácia deste, e igualmente reduzir os seus efeitos adversos. Para esta abordagem terapêutica são frequentemente necessárias preparações de comprimidos especiais de libertação modificada, e libertação pulsátil.

Com este trabalho pretendeu-se desenhar e produzir punções, que de algum modo consigam produzir um comprimido de tripla camada, para que este possa ir libertando ao longo de 24 horas o fármaco ou mesmo fármacos nele contidos, e deste modo conseguir melhorar o tratamento. A preparação dos comprimidos utilizando os punções produzidos pode ser mais ou menos complexa dependendo do método utilizado mas o objectivo foi conseguido.

Agradecimentos

À minha mulher Cristiana e aos meus filhos Diogo e Gonçalo, pela disponibilidade, ajuda, compreensão, pois não teria sido possível esta minha etapa sem a sua imprescindível ajuda e presença. Agradeço também a sua compreensão em todas as vezes que não pude compartilhar com eles alguns momentos em família. É a Eles a quem mais devo agradecer.

Aos meus pais pela ajuda e compreensão.

A todos os meus colegas da faculdade em especial ao João Camarinha, pelo apoio, ajuda e amizade.

Aos meus Professores da Faculdade em especial ao Dr. Pedro Barata, pela disponibilidade e ajuda ao longo do curso.

A Todos o Meu MUITO OBRIGADO.

Índice

Abstract.....	5
Resumo	5
Agradecimentos	7
Índice	8
Índice de Figuras	10
I. Introdução.....	11
II. Fundamentos de Cronoterapia	15
2.1. Ritmos circadianos na ocorrência e gravidade da doença	17
2.2. Aplicações da Cronoterapia	18
III. Sistemas de liberação modificada de aplicação cronofarmacêutica.....	21
3.1. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada	23
3.2. Sistemas de liberação cronofarmacêutica	24
3.2.1. Sistemas baseados em polímeros hidrofílicos.....	24
3.2.1.1. Mecanismos de liberação dos fármacos a partir de matrizes hidrofílicas	25
3.3. Sistemas Pulsáteis	25
3.3.1. Sistemas unitários.....	27
3.3.1.1. Sistemas de controlo osmótico	27
3.3.1.2. Sistemas de reservatório	27
3.3.1.2.1. Polímeros hidrofílicos Intumescentes de camadas barreira.....	27
3.3.1.2.2. Sistemas baseados em polímeros erodíveis	30
3.4. Outros sistemas	31
3.5. Tecnologias comercializadas	33
IV. Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos.....	36
4.1. Materiais	37
4.2. Desenvolvimento do suporte e dos punções.....	37

4.3.Desenvolvimento da Prensa.....	38
4.4.Produção de Prensa.....	39
4.5.Desenvolvimento dos punções	40
4.6.Produção dos punções	41
4.7.Produção do suporte para os pós	41
4.8.Produção de comprimidos	43
4.9.Método sequencial para a produção unitária de comprimidos	43
4.10. Verificação do comprimido produzido/funcionamento dos punções	45
4.11. Primeira correcção efectuada nos punções para melhorar os resultados obtidos	45
4.12. Verificação das alterações introduzidas nos punções	45
4.13. Segunda correcção efectuada nos punções – Produção de suporte físico.....	46
4.14. Procedimento alterado para preparação dos comprimidos	46
4.15. Verificação das alterações introduzidas nos punções	48
4.16. Novos suportes para os pós.....	48
4.17. Método alternativo de produção dos comprimidos utilizando os mesmos punções..	50
4.18. Desenho de novos punções utilizando nova abordagem.....	51
V. Produção dos comprimidos – Prova conceptual.....	53
Objectivo	54
Materiais e equipamentos	54
Metodologia para produção de 1 comprimido:.....	54
Preparação dos comprimidos.....	55
Avaliação dos comprimidos	55
VI. Conclusão	57
VII. Bibliografia.....	59
VIII. Anexos	64

Índice de Figuras

Figura 1 - Relógio Biológico. Adaptado de LifeSleep.com, 2009.	18
Figura 2 - Factos Clínicos Dependentes do tempo. Adaptado de Peppas et al, 2007	20
Figura 3 - Tecnologia Microchip. Adaptado de Massachusetts Institute Technology, 1999 .	32
Figura 4 - IntelliCap. Adaptado de http://www.research.philips.com/initiatives/intellicap/tech-what.html	33
Figura 5 - Esquema do sistema Pulsincap. Adaptado de Mcneil e Stevens, 1990.	34
Figura 6 - Comportamento esperado in vivo. Adaptado de Gazzinaga, 2009.....	34
Figura 7 - Tecnologia OROS ®. Adaptado de Theeuwes et al., 1993	35
Figura 8 - Prensa.....	38
Figura 9 - Punção 15 mm com nervura.	40
Figura 10 - Batente Inferior.	42
Figura 11 - Casquilho meia lua.	42
Figura 12 - Suportes pós em casquilho fechado.	49
Figura 13 - Comprimido com 3 camadas sobrepostas.....	50
Figura 14 - Comprimido com 3 camadas concêntricas.	52
Figura 15 - Comprimido Produzido.	56
Figura 16 - Corte do Comprimido Produzido.....	56

I. Introdução

De acordo com o conceito de homeostase, o corpo não devia sofrer variações ao longo do tempo, pois os seres vivos através desta propriedade, regulam o seu ambiente interno para manter uma condição estável mediante múltiplos ajustes de equilíbrio dinâmico, controlados por mecanismos de regulação inter-relacionados. No entanto, existem variações ao longo de um período de 24 horas em vários sistemas do corpo humano denominadas “Variações ou ritmos circadianos”, predispondo o indivíduo a doenças, ou maior prevalência destas em determinados períodos do dia (Smolensky and Peppas 2007).

Os processos biológicos estão organizados como uma estrutura de tempo biológico, por períodos de oscilação curtos, intermédios e longos conhecidos por Ritmos Biológicos. Na sua essência estes ritmos biológicos constituem os ritmos da vida. Todas as formas de vida na terra respondem de forma ritmada aos seus ciclos, aos ciclos do sol, lua, e mesmo às estações do ano. Quando acordamos as funções vitais do nosso organismo incluindo os batimentos cardíacos e a pressão arterial, tendem a aumentar com a actividade, e, quando nos deitamos tendem a diminuir. Tendo este princípio como base, é possível fazer um “reset” a estes relógios biológicos de modo a funcionarem de acordo com as nossas necessidades diárias. Acordar cedo ao fim de semana quando se pretende descansar mais tempo ou sofrer de jet-lag, são bons exemplos de relógios biológicos e que podem e devem ser regulados segundo as necessidades.

Compreender o funcionamento destes relógios biológicos pode ser muito útil para regularmos algumas das nossas actividades, e para utilizarmos melhores e mais seguras terapias pois este conhecimento leva a uma melhor compreensão das doenças e seu tratamento (Khan, Pillay et al. 2009). O estudo da fase e a amplitude dos ritmos circadianos bioquímicos e fisiológicos, contribui para conhecer e prever os padrões de ocorrência de doenças sérias como enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, podendo ainda afectar significativamente as respostas dos doentes a medicamentos (Smolensky and Peppas 2007).

A ritmicidade na fisiopatologia da doença é a base para o tratamento por Cronoterapia, isto é, variação propositada da concentração de medicamentos, em sintonia com os determinantes do ritmo biológico na actividade da doença, para otimizar os resultados do tratamento. De outro modo, pode-se dizer que cronoterapia consiste na adaptação da administração de fármacos aos ritmos circadianos. Este tipo de abordagem terapêutica, permite ainda um

melhor controlo de efeitos indesejáveis dos fármacos, especialmente quando a janela terapêutica é estreita, e finalmente atender às necessidades biológicas para entrega do medicamento com uma frequência modelada (Reinberg 1991).

A cronobiologia é a ciência que estuda os sistemas biológicos e seus mecanismos constituindo uma área muito relevante na medicina, na farmacologia e na tecnologia farmacêutica. Inúmeros estudos defendem que a administração de fármacos e aplicação de terapêuticas tornam-se mais efectivos quando administradas a uma certa hora do dia, levando em consideração os conceitos de cronobiologia. Por uma perspectiva clínica, o conceito de homeostase implica que o risco ou exacerbação de uma doença em seres humanos, apresenta probabilidade idêntica em todas as horas do dia, o que nos leva a esperar que a farmacocinética e farmacodinâmica sejam independentes do horário de administração, o que, considerando os resultados provenientes de investigações cronobiológicas não acontece. Estes resultados indicam que algumas percepções nas práticas médicas e farmacêutica requerem reavaliação. Procurando administrar um medicamento para que o pico de acção máxima do fármaco coincida com a hora em que ocorre a maior predisposição à formação ou agravamento de um problema, pode-se conseguir um efeito muito eficiente no controlo da doença ou distúrbios, e uma maior segurança dos medicamentos (Jha and Bapat 2004).

Na espécie humana as funções biológicas funcionam de forma rítmica, ou seja, têm altos e baixos ao longo de um período de tempo. Estes ritmos são endógenos e auto-sustentados por grupos de células dentro do nosso cérebro, constituindo os centros do relógio biológico (Zeitbergers). São estes centros que indicam ao nosso organismo se é dia ou noite, quais e quando deve secretar hormonas, quando as células de devem dividir, qual a concentração de enzimas necessária para digerir os alimentos, a velocidade de transmissão dos neurotransmissores, dos batimentos cardíacos, da pressão arterial, viscosidade do sangue, no fundo indicam como o organismo de deve comportar (Goonaratna 1999).

Têm sido realizados grandes progressos na produção de sistemas para administração quer por via oral, rectal, vaginal, transdérmica, nasal, com hidrogel, sendo no entanto necessário o desenvolvimento de sistemas inovadores para assegurar uma aplicação óptima nas intervenções cronoterápicas. Estes novos sistemas devem poder ser configuráveis de modo a permitir uma adesão voluntária, responderem a biomarcadores sensíveis da actividade da

doença que geralmente variam no tempo e periodicamente (ritmo circadiano) e não periódicas (aleatórias) para libertar os medicamentos no tecido alvo em tempo real (Smolensky and Peppas 2007).

II. Fundamentos de Cronoterapia

A cronoterapia pode ser definida como uma adaptação da administração de medicamentos ao ritmo circadiano, permitindo maximizar a eficácia da terapia e diminuir os seus efeitos tóxicos. O tratamento visa apoiar os ritmos normais, ou alteração dos horários de administração da terapia para atingir uma eficácia máxima e efeitos colaterais mínimos. Assim, o conceito base deste tipo de abordagem terapêutica, é a adaptação da administração de fármacos baseada nas variações conhecidas dos ritmos circadianos. Este tipo de abordagem terapêutica leva em conta a cronopatologia (fisiopatologia da doença), cronofarmacologia, o período, fase, amplitude e nível do tempo circadiano para determinar o padrão de distribuição dos fármacos, sua dose, e tempo de administração para otimizar a terapia desejada e/ou diminuir os efeitos adversos (Lemmer and Labrecque 1987).

Este tipo de abordagem terapêutica pode ser utilizado tanto para fármacos novos, como para melhorar a aplicação dos já existentes, tornando-os biologicamente mais eficientes. O sucesso do tratamento das doenças pode muitas vezes depender da hora do dia ou mês em que se administram os fármacos.

Um ritmo biológico é uma oscilação autosustentada de origem endógena, estando os processos biológicos e suas funções programadas no tempo por períodos de 24 horas, para a realização de actividades específicas em horários distintos. É no entanto importante salientar que os ciclos noite/dia, vigília/sono, não são a fonte ou causa dos ritmos biológicos. Assim, a fase dos ciclos de uma pessoa cuja organização é ajustada para uma rotina de actividade nocturna e sono diurno, é totalmente oposta à de uma pessoa que trabalhe de dia, o que significa que a hora do relógio, por si só, não é representativa do tempo biológico (Goonaratna 1999).

A cronoterapia pretende ter em conta como os nossos ritmos biológicos têm impacto na nossa capacidade de processar os fármacos. Os padrões de sono, ciclos menstruais e mesmo a resposta física do organismo com as mudanças de estação são diferentes de indivíduo para indivíduo. Hoje em dia, tendo por base os estudos já efectuados, pensa-se que a compreensão do biorritmo de um doente, e a coordenação do calendário de tratamento para esses biorritmos, pode melhorar significativamente o resultado dos tratamentos. Esta abordagem terapêutica tendo em conta os biorritmos dos doentes, e acerto do tratamento para esses

biorritmos, é chamada de Cronoterapia (Hermida, Ayala et al. 2007; Ohdo 2007; Smolensky and Peppas 2007).

2.1. Ritmos circadianos na ocorrência e gravidade da doença

No nosso organismo as funções fisiológicas funcionam de uma forma ritmada tendo altos e baixos ao longo de um certo período de tempo (Figura 1). Se este período for de 24 horas é denominado de ritmo circadiano, assim pode-se definir ritmo circadiano como uma repetição regular em ciclos de aproximadamente 24 horas, de processos ou actividades biológicas, como sensibilidade, sono, secreção de hormonas, etc. Estes ritmos são endógenos “índice” ao nosso organismo como se deve comportar em função do dia ou noite, quantas hormonas são necessárias secretar, quando as células se devem dividir, os batimentos cardíacos, respiratórios, entre outros.

A intensidade dos sintomas de várias doenças e a ocorrência de emergência médica por levar a risco de vida, apresentam timings bastante precisos (Smolensky and Peppas 2007):

- Gota vesícula biliar e ataques de úlcera péptica são mais frequentes durante a noite;
- Edema agudo do pulmão, insuficiência cardíaca congestiva e asma apresentam sintomas piores à noite;
- Morte súbita infantil, sintomas de rinite alérgica, artrite reumatóide, ou apresentam sintomas mais intensos durante a noite ou de manhã depois de acordar;
- Enxaquecas são normalmente accionadas durante o movimento ocular rápido (REM) durante os episódios de sono nocturno ou no início da manhã horas depois de acordar;
- Arritmia ventricular, enfarte agudo do miocárdio, morte súbita, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar fatal e crises hipertensivas são mais frequentes de manhã;
- Depressão é mais grave de manhã;
- Os sintomas de osteoartrite pioram durante o período de actividade diária, sendo tipicamente mais intensas no final da tarde e noite;
- Sintomas de úlceras com hemorragia são mais comuns à tarde.

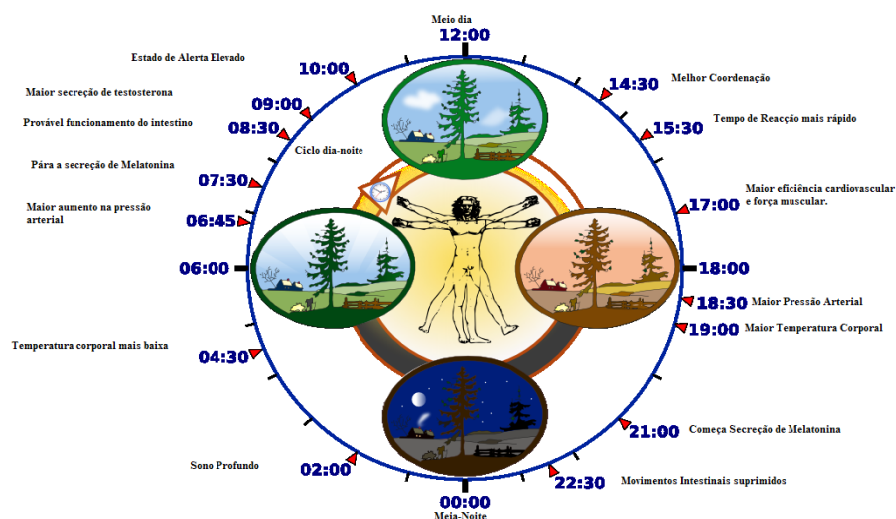


Figura 1 - Relógio Biológico. Adaptado de LifeSleep.com, 2009.

2.2. Aplicações da Cronoterapia

A primeira aplicação de Cronoterapia amplamente utilizada na prática clínica foi introduzida em 1960, e consistia na toma de manhã de um comprimido convencional de corticosteroides em dias alternados. Outras Cronoterapias têm sido amplamente utilizadas em clínica médica tanto nos Estados Unidos como Europa e Ásia, como por exemplo sistemas de teofilina utilizados à noite para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e antagonistas do receptor H₂ para tratamento da Úlcera Péptica também tomados à noite (Smolensky and Peppas 2007).

Nos últimos 10-15 anos foram introduzidas cápsulas e comprimidos (Covera HS® Cardizem LA®) para serem tomados à noite com a finalidade de baixarem a tensão arterial na hipertensão primária, libertando uma concentração de droga em sincronia com o padrão dia-noite da hipertensão primária. Estes medicamentos foram desenhados para retardarem a libertação da droga até 4 horas depois da toma. Uma parte da dose não distribuída é libertada durante a manhã e posteriormente de tarde, conseguindo-se assim uma maior concentração da fármaco do que com os sistemas convencionais (Smolensky 1996).

A Cronoterapia também tem sido utilizada na terapia de cancro, pois sabe-se que a toxicidade destas terapias varia marcadamente com os ciclos celulares tanto nas células

normais como nas células do tecido canceroso. Utilizam-se bombas de infusão programadas no tempo para libertarem o medicamento quando as células normais (não cancerígenas) estão num ciclo (estadio) não tão vulnerável. Utilizando esta fase das células para a terapia na qual estas estão mais protegidas, não se provoca tanta toxicidade, e como as células cancerígenas “perdem” o seu tempo biológico pois multiplicam-se muito mais rapidamente, direcciona-se mais o tratamento (Levi 2006).

É hoje conhecido que muitas classes de fármacos têm farmacocinéticas dependentes dos ciclos circadianos sendo assim de interesse para uma abordagem terapêutica por Cronoterapia (Figura 2). Alguns desses fármacos incluem:

- **Sistema cardiovascular:** beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio (Hermida, Ayala et al. 2007; Balan 2008; Hermida, Ayala et al. 2008; Hermida, Ayala et al. 2008; Khromtsova 2008; Simko and Paulis 2008);
- **Antiasmáticos:** teofilina, beta-agonistas, antagonistas dos leucotrienos (Lemmer 1996; Smolensky, Lemmer et al. 2007; Smolensky and Peppas 2007);
- **Anticancerígenos:** metotrexato, análogos da platina (Green 2005; Efficace, Innominato et al. 2008; Chiesa, Negri et al. 2009);
- **Opioides** (Smolensky and Peppas 2007);
- Antagonistas H1 e H2 (Merki, Witzel et al. 1987; Humphries, Root et al. 1991; Vigneri, Termini et al. 1995);
- **Antidepressivos;**
- **Hidrocortisona** (Bijlsma and Jacobs 2008);
- **Aspirina, Paracetamol, AINES** (Bruguerolle and Labrecque 2007).

Os anti-histamínicos H2 (ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina), constituem hoje um tipo de fármacos de primeira linha para o tratamento da úlcera péptica. Moore and Englert em 1970 descobriram um ciclo circadiano associado à secreção ácida gástrica, levando a que esta descoberta cronobiológica fosse utilizada unanimemente, e assim recomendar a toma no início da noite destes compostos, pois seria nessa altura que a secreção ácida aumentaria de forma significativa (Sanders, Bishop et al. 1991).

Em 1992 foi publicado na 17ª edição da Arzneiverordnungen pela comissão dos fármacos da associação médica alemã, recomendações bem definidas relativas ao tempo da toma para algumas doenças. Dos estudos efectuados existem três maiores campos para a aplicação deste tipo de abordagem terapêutica que são a asma, a úlcera e a hipertensão (Lemmer 1996).

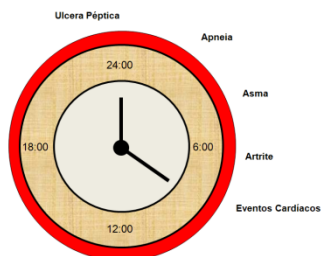


Figura 2 - Factos Clínicos Dependentes do tempo. Adaptado de Peppas et al, 2007

III. Sistemas de liberação modificada de aplicação cronofarmacêutica

Uma grande parte dos medicamentos que hoje em dia são comercializados, possui uma acção terapêutica curta, o que implica a necessidade de várias tomas diárias. Este facto, pode levar a grandes variações da concentração plasmática do fármaco, e a que muitas vezes este se encontre fora da janela terapêutica, podendo estar em níveis subterapêuticos em determinados períodos e, em outros, em limiares de toxicidade (Prista, Alves et al. 2002).

Este facto tem no entanto mudado ao longo dos tempos com o desenvolvimento de formas farmacêuticas de libertação modificada, nas quais se verifica uma modulação da libertação do fármaco a partir do sistema farmacêutico, de modo a que a concentração plasmática se mantenha no limite terapêutico durante o período pretendido (Prista, Alves et al. 2002). Como principais vantagens da utilização deste tipo de formulações, pode-se destacar uma melhor eficiência do tratamento, maior adesão pelo doente à terapêutica, e redução do número de tomas diárias (Furlan 2010).

O desenvolvimento deste tipo de formulações tem ainda um grande impacto para a indústria farmacêutica. O aparecimento e desenvolvimento de novas moléculas que possam ser utilizadas como fármacos são escassas, e o desenvolvimento deste tipo de sistemas constitui uma mais-valia económica.

Os mecanismos mais comuns para se alterar a libertação de fármacos são (Furlan 2010):

- Acção solvente dos fluidos biológicos sobre partículas revestidas (microgrânulos micro encapsulados);
- Sistemas osmóticos controlados pela difusão dos fluidos biológicos através de um polímero;
- Sistemas passíveis de erosão/difusão controlados por uma matriz polimérica hidrofílica/hidrofóbica/plástica;
- Sistemas de difusão controlados a partir de uma membrana polimérica;
- Reacção química ou interacção entre fármaco e fluidos biológicos com especificidade para determinados locais;
- Complexação;
- Resina de troca iónica;
- Sistemas hidrocoloidais;

- Sistemas expansivos;
- Revestimentos específicos para determinadas zonas.

3.1. Vantagens e desvantagens das formas farmacêuticas de libertação modificada

Algumas vantagens do uso deste tipo de formas farmacêuticas (Barata 2007):

- Melhoria de adesão à terapêutica por redução do número de tomas diárias;
- Aumento da eficácia e/ou segurança do tratamento;
- Possibilidade de desenhar sistemas que libertem o fármaco ao longo do tracto gastrointestinal. Este não se vai degradar no estômago, protegendo-o e evitando assim acções lesivas (provocadas pelo fármaco) como pode acontecer com tomas de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs);

Desvantagens:

- Manipulação incorrecta por parte dos utentes o que pode levar a libertação tóxica do fármaco;
- Transito intestinal irregular e diferente entre todos os doentes. Um trânsito intestinal muito rápido, pode levar a perda de uma parte da dose do fármaco, pois este ao atravessar rapidamente, não tem tempo de se libertar. No caso de velocidades lentas pode levar a libertação excessiva do fármaco;
- Maior custo para o doente.

3.2. Sistemas de libertação cronofarmacêutica

3.2.1. Sistemas baseados em polímeros hidrofílicos

Existe hoje em dia uma ampla variedade de sistemas que visam controlar a libertação e o local da libertação dos fármacos, tendo este sido um objecto importante de investigação da industria farmacêutica. Nestes tipos de sistemas estão incluídos, entre outros, os lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos e sistemas matriciais poliméricos (Lopes, Lobo et al. 2005).

Dentro destes tipos de sistemas, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos polímeros, constitui uma das estratégias mais utilizada, pois permite a utilização de quantidades de fármaco razoavelmente elevadas, e a sua produção tem um custo baixo pois recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Um sistema matricial pode ser definido como um sistema que controla a ou as substâncias activas molecularmente dispersas ou dissolvidas num suporte resistente à desintegração, que pode ser um polímero ou um agente formador de matriz. Erosão, difusão e intumescimento, são os vários mecanismos pelos quais estes sistemas controlam a libertação dos seus fármacos (Lopes, Lobo et al. 2005).

Existem vários tipos de matrizes como insolúveis e inertes (etilcelulose, polietileno), insolúveis em água e erodíveis (triglicéridos), e de polímeros hidrofílicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose). Um dos derivados da celulose mais utilizado para retardar a libertação de fármacos em formulações orais é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), devido à existência de uma grande variedade de viscosidades deste tipo de polímero. O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel depende das suas características físico-químicas, como a massa molecular, grau de substituição e viscosidade. Uma característica muito importante deste polímero é a sua capacidade de intumescimento, não é tóxico, e permite a preparação de comprimidos matriciais por compressão directa, pois apresenta boas características de compressão (Lopes, Lobo et al. 2005).

3.2.1.1. Mecanismos de libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrofílicas

A HPMC tem uma capacidade de após hidratação intumescer e formar uma camada gelatinosa à superfície do comprimido, que vai formar uma barreira e impedir a dissolução rápida do fármaco, controlando quer a penetração de água quer a velocidade de libertação da substância activa (Bettini, Catellani et al. 2001; Lopes, Lobo et al. 2005). Em concentrações muito elevadas, as cadeias lineares de HPMC formam uma camada gelatinosa muito compacta, apresentando uma viscosidade muito alta e assim impedem a entrada de água.

Comprimidos multifásicos têm sido propostos por muitos autores. Nos finais dos anos 80, Conte (Conte, Colombo et al. 1989) descreveu uma libertação bifásica de um AINE (anti-inflamatório não esteroide), ibuprofeno, que consistia numa libertação imediata da droga, estando esta separada de um segundo compartimento, também com ibuprofeno encerrado por uma barreira formada por polímeros hidrofílicos. Deste modo, o acesso do fluido a esta segunda camada está impedido, até que se tenha dado a total remoção da primeira camada da droga e do polímero hidrofílico. Mais tarde, Maggi (Maggi, Conte et al. 1999) utilizou uma técnica de revestimento semelhante, criando camadas com barreiras internas que misturava áreas de libertação imediata, com áreas de libertação retardada de diclofenac e ibuprofeno. Lopes (Lopes, Lobo et al. 2006) também desenvolveu sistemas de libertação bifásicos que consistiam em mini comprimidos que controlavam internamente uma libertação imediata e outra retardada de ibuprofeno. Barata (Barata, Santos et al. 2007) também sugeriu uma libertação imediata e outra controlada para comprimidos com libertação de teofilina e ranitidina. Nestes comprimidos para libertação de ranitidina, é proposta tecnologia de retenção gástrica, devido aos problemas de absorção deste composto na parte final do tracto gastrointestinal. Todos estes sistemas tinham como objectivo final atingir uma libertação do fármaco controlada no tempo, pretendendo manter uma concentração plasmática elevada nas alturas em que era mais propenso existirem problemas.

3.3. Sistemas Pulsáteis

A administração de medicamentos por via oral é a mais prática e a mais popular forma de administração destes aos doentes (Gazzaniga, Palugan et al. 2008). Ao longo dos tempos, têm sido desenvolvidos novos sistemas com o objectivo de uma terapêutica mais eficiente, melhor

custo-benefício, e ao mesmo tempo diminuir os efeitos secundários. Sistemas de libertação controlada, têm sido desenvolvidos baseados em diversas tecnologias, e em muitas delas, com objectivo de atingir uma libertação do fármaco de ordem zero. No entanto, para alguns distúrbios que acompanham as variações dos ciclos circadianos, a libertação de ordem zero não parece ser a solução ideal, pois são necessárias diferentes concentrações do fármaco durante as 24 horas, e, idealmente, a concentração plasmática máxima deve ser atingida no período em que o risco ou intensidade da crise é maior. Para distúrbios que seguem as flutuações dos ciclos circadianos, devem ser desenvolvidos sistemas de libertação controlada tendo em consideração a cronoterapêutica, cronofarmacocinética, cronotoxicidade, e as preferências do doente. Formulações para sistemas de libertação controlada, podem ser classificadas em subgrupos de taxa de libertação controlada, ou seja, atraso de libertação e formulações de libertação pulsátil. Formulações de libertação retardada incluem as que pretendem libertar o fármaco em locais específicos, e as que pretendem libertar o fármaco a tempos específicos. Em geral, libertação pulsátil é entendida como a libertação programada de fármacos segundo fases de latência programadas. Depois de uma fase de latência, a libertação do fármaco pode ser rápida e quantitativa, sustentada por um período de tempo, ou repetida quando múltiplas doses do fármaco são libertadas segundo os seus períodos de latência programados (Bussemer, Otto et al. 2001; Youan 2004; Youan 2010). Utilizando estas estratégias nas formulações, é possível “desenhar” sistemas capazes não só de libertar fármacos de acordo com os princípios cronoterapêuticos, e de acordo com os estados da doença no ciclo circadiano, como também o tempo e número de administrações, pode ser optimizado e reduzido, levando deste modo a uma maior aderência dos doentes à terapia. Regimes com doses múltiplas podem ser de extrema importância, quando os fármacos não podem ser utilizados em formulações de libertação prolongada, devido ao desenvolvimento de tolerância ou que exibam forte efeito de primeira passagem (Jha and Bapat 2004). É no entanto importante notar que mesmo sendo possível adaptar o tempo de libertação do fármaco nestes sistemas, é uma consequência das estratégias das formulações de libertação retardada, que o fármaco seja libertado nos vários locais do tracto gastrointestinal, e é importante saber se o fármaco é igualmente absorvido em todo o tracto gastrointestinal. Se o fármaco tem absorções diferentes ao longo do tracto gastrointestinal, então isso deve ser levado em consideração quando se “desenha” o perfil de libertação, pois estratégias como gastroretenção ou técnicas de entrega pelo cólon podem ser necessárias.

Um sistema cronoterapêutico ideal deve efectivamente libertar o fármaco após um intervalo de tempo predeterminado, entregando-o quando ele é mais necessário durante o ciclo circadiano, e reduzir a libertação deste quando não é necessário (Khan, Pillay et al. 2009).

Várias tecnologias têm sido propostas para a concepção de sistemas dependentes do tempo de entrega pulsátil, e têm sido genericamente classificadas em sistemas de unipartícula (osmóticos, dispositivos capsulares e de reservatório) e multipartícula.

3.3.1. Sistemas unitários

3.3.1.1. Sistemas de controlo osmótico

Esta tecnologia está entre as mais eficientes e confiáveis usadas para controlar a taxa de libertação de fármacos de comprimidos. A tecnologia OROS® (Wang, Chen et al. 2008) utiliza um mecanismo osmótico para obter libertações pré-programadas de fármaco no tracto gastrointestinal. Nesta tecnologia, os fluidos difundem no comprimido através do revestimento semipermeável, e interagem com os componentes do núcleo osmótico, desenvolvendo uma pressão interna que é responsável pela força motriz que bombeia o fármaco dissolvido através de um furo perfurado a laser. Uma formulação retardada no tempo de salbutamol foi descrita pela primeira vez por Magruder (Magruder 2006). Este sistema foi modificado por Ayer (Ayer and Atwood 1989), que incorporou uma camada de barreira hidrofílica sob o revestimento, atrasando assim a penetração dos fluidos até que a camada de polímero é hidratada e os fluidos podem então difundir e interagir com o núcleo osmótico. Um sistema semelhante conhecido por COER (Controlled Onset Extended Release) foi utilizado no projecto de um fármaco anti-hipertensivo, verapamil, com o objectivo de diminuir a pressão arterial de manhã (Gupta, Hwang et al. 1996). Verapamil foi entregue de uma forma sustentada após um período de 4 horas fornecendo o perfil plasmático terapêutico pretendido.

3.3.1.2. Sistemas de reservatório

3.3.1.2.1. Polímeros hidrofílicos Intumescentes de camadas barreira

Polímeros hidrofílicos têm sido amplamente utilizados e estão bem descritos na literatura. No campo específico da libertação modificada oral, têm sido principalmente utilizados na

concepção e produção de sistemas de matrizes hidrofílicas para libertação sustentada (Colombo, Bettini et al. 1995).

Em geral, a libertação do fármaco a partir de comprimidos de matriz intumescente, é baseada na transição do polímero como resultado da penetração de água na matriz. Considerando que interações entre a água, polímero e fármaco, são o factor principal do controlo de libertação, as variáveis das formulações tais como a classe do polímero, o rácio fármaco/polímero, solubilidade do fármaco, tamanho das partículas do fármaco e do polímero e a pressão utilizada na compressão do comprimido, podem influenciar a taxa de libertação do fármaco (a maior ou menor grau). No entanto, o elemento central do mecanismo de libertação do fármaco é a camada de gel que se forma em torno da matriz, capaz de prevenir a desintegração desta e consequente rápida entrada de água. A penetração de água, intumescimento do polímero, dissolução e difusão do fármaco e erosão da matriz, são os fenómenos que determinam a espessura da camada de gel. Finalmente, a libertação do fármaco é controlada por difusão deste através da camada de gel e/ou pela erosão da mesma (Colombo, Bettini et al. 2000; Colombo, Sonvico et al. 2009).

Quando uma matriz que contém um polímero vítreo intumescente entra em contacto com um solvente ou agente de intumescimento, dá-se uma alteração abrupta do polímero que passa de um estado vítreo para um estado gelificado, associado ao processo de intumescimento. As cadeias individuais inicialmente no seu estado imperturbável, absorvem água de modo que a sua distância de ponta a ponta e raio expandem-se para um novo estado solvatadas. Esta alteração deve-se à diminuição da temperatura de transição do polímero (T_g), que é controlada pela concentração característica do agente de intumescimento, e depende das interações temperatura e termodinâmica do sistema água-polímero. É possível observar uma nítida distinção entre o estado vítreo e gelificado, e a matriz aumenta de volume devido ao intumescimento. Numa base molecular, este fenómeno pode activar um transporte do fármaco por convecção, aumentando assim a reprodutibilidade da libertação do fármaco. Como resultado, obtém-se um transporte do fármaco não Fickiano, devido ao relaxamento das cadeias do polímero atrás da posição de intumescimento. Este, por sua vez, cria tensões e efeitos de transporte por convecção (Catellani, Colombo et al. 1998).

As matrizes intumescentes, representam um sistema de entrega nas quais vários mecanismos podem ser adaptados ao programa de entrega. A escolha do polímero hidrofílico na formulação da matriz, pode fornecer uma combinação de mecanismos de intumescimento, dissolução e erosão adequada, para determinar “*in vitro*” cinéticas de libertação, que podem facilmente ser correlacionadas com o sistema de entrega de fármacos “*in vivo*” (Maroni, Zema et al. 2005). Recentemente, este tipo de sistemas tem sido proposto para o desenvolvimento de sistemas de libertação pulsátil. Libertação pulsátil é entendida como libertação programada de fármacos seguindo fases programadas (Bussemer, Otto et al. 2001). Neste tipo de formas farmacêuticas, a libertação pode ser desencadeada por estímulos externos, ou por estímulos internos como o pH, força iónica ou temperatura.

Estes sistemas podem ser produzidos de tal modo que a camada de gel se mantém intacta durante um período de tempo programado, para que exista um tempo de latência até início da libertação de fármaco, seguida por um período de libertação sustentada. Gazzaniga (Gazzaniga, Palugan et al. 2008), desenvolveu a tecnologia cronotópica onde o processo de revestimento por pulverização foi utilizado para aplicar barreiras dependentes do tempo para formulações de comprimidos, demonstrando que a espessura da barreira é fundamental para controlar o tempo de espera de início da libertação do fármaco. Conte (Conte, Colombo et al. 1989), com o propósito de administrar ibuprofeno também desenvolveu um sistema similar, mas com base em técnicas de revestimento por compressão, nas quais o tempo de atraso da libertação era conseguido fazendo variar a espessura e composição da camada barreira. Um dos primeiros sistemas deste tipo (Gazzaniga, Iamartino et al. 1993), consistia numa simples barreira de HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) encaixada entre dois compartimentos de fármaco, formando um comprimido de três camadas depois revestido por uma película impermeável. Mais tarde este sistema foi proposto como um único, simples ou múltiplo, núcleo com o fármaco cercado por uma camada de HPMC e revestido por uma camada entérica (revestimento que impede a dissolução no estômago promovendo a libertação no intestino). O processo de produção implicava uma dupla compressão que se mostrou tecnicamente difícil e pouco reprodutível. HPMC de baixa viscosidade foi então utilizado para revestimento do núcleo por pulverização, tendo-se deste modo criado um processo de produção muito mais efectivo. Alterando a viscosidade e a quantidade de polímero utilizada no revestimento, foi facilmente possível desenvolver fases de latência que combinadas com libertações imediatas permitiram atingir o objectivo cronoterapêutico.

3.3.1.2.2. Sistemas baseados em polímeros erodíveis

Este tipo de sistemas é baseado na dissolução ou desintegração dos componentes de uma barreira, como um processo dependente do tempo. A taxa de erosão é dependente do tipo de polímero e quantidade utilizada, que afectam a espessura da barreira criada. Como, só depois da erosão da camada barreira os fluidos entram no núcleo e começa a libertação do fármaco, pode-se entender que foi criado um tempo de latência, seguido por uma libertação sustentada ou pulsátil, de acordo com os objectivos da terapêutica (Zema, Maroni et al. 2007).

A tecnologia dependente do tempo proposta por Pozzi et al (Pozzi, Furlani et al. 1994), utiliza camadas barreira erodíveis que rodeavam o núcleo da formulação. Estas camadas barreira eram constituídas por componentes hidrofóbicos e surfactantes (tensioactivos) que erodiam a tempos pré-estabelecidos. O controlo do período de latência e taxa de libertação, depende do material utilizado para produzir o revestimento e, principalmente, da espessura da camada de revestimento produzida. Vandelli et al (Vandelli, Leo et al. 1996), utilizou um núcleo central envolvido por uma matriz cilíndrica oca, que pode ser produzido utilizando diferentes polímeros, na qual as superfícies superior e inferior eram revestidas por um filme impermeável. A hidratação da matriz do polímero forma uma camada de gel que se dissolve e erode de forma determinada, proporcionando assim um atraso na libertação do fármaco que pode variar entre 6 a 12 horas. Bettini et al (Bettini, Catellani et al. 2001) utilizando um sistema similar, demonstrou que variando a espessura das áreas revestidas e a posição das camadas do polímero, se conseguia obter diferentes padrões de libertação, conseguindo-se assim versatilidade nestes tipos de sistemas.

Muitos outros tipos de excipientes, além do HPMC e HPC têm sido sugeridos para obter sistemas de libertação pulsátil. Matrizes erodíveis baseadas em revestimentos por pulverização seca de pós compostos de lactose contendo alginato de sódio complexado com quitosano, foram também sugeridas e mostraram-se eficazes no controlo de libertação do fármaco (Di Colo, Zambito et al. 2002). Outros polímeros como PEO (Óxidos de Polietileno), quer utilizados isolados ou misturados com outros excipientes, mostraram-se também eficazes na adaptação da libertação dos fármacos a partir de núcleos das matrizes (Apicella, Cappello et al. 1993). Este polímero foi também utilizado no desenvolvimento do ENCORE[®] e de comprimidos revestidos baseados em misturas de PEO e lactose combinadas com uma barreira de HPMC erodível. Um outro sistema denominado SyncroDose[®] (Reuters 2011),

consiste num comprimido com o núcleo do fármaco, revestido por uma camada erodível composta por uma mistura de polissacarídeos. A libertação do fármaco pode ser modulada alterando parâmetros como concentração e rácio dos polissacarídeos utilizados. Revestimentos por imersão foram também sugeridos para aplicação de camadas erodíveis sobre o núcleo do fármaco com significativo sucesso (Ozeki, Ando et al. 2004).

Egalet TM ®, é uma das primeiras tecnologias baseada na erosão. A tecnologia Egalet® permite a libertação controlada de fármacos através de uma erosão gradual do comprimido (Marvola, Kanerva et al. 2004). Esta tecnologia consiste em dois ou mais componentes: revestimento e uma ou mais matrizes. O fármaco é distribuído através da matriz que é erodida pelos movimentos e fluidos gastrointestinais, enquanto vai passando pelo intestino. Os mecanismos de libertação do fármaco são erosão da superfície e dissolução. A matriz é concebida para erodir quando em contacto com a água disponível mas, ao mesmo tempo, é desejável que a água não se espalhe pela matriz até ao ponto da libertação, evitando assim hidrólise, difusão e redução dos efeitos de actividade enzimática. Como o fármaco está aprisionado na matriz, também é protegido do oxigénio e humidade, logo, esta tecnologia é adequada para substâncias instáveis, pois consegue-se deste modo aumentar a vida útil destas.

Padrões de libertação prolongada, genericamente baseados em revestimentos poliméricos entéricos, também podem ser utilizados para libertar fármacos quer no cólon proximal quer no distal, utilizando a administração oral. Estes tipos de sistema têm sido desenvolvidos não só para tratamentos como a Doença de Chron ou a doença intestinal inflamatória, como para administração de proteínas, oligonucleotidos e ácidos nucleicos.

3.4. Outros sistemas

O grupo Langer do MIT (Santini, Cima et al. 1999; Richards Grayson, Choi et al. 2003), desenvolveu um sistema que consistia num micro-chip (Figura 3) que liberta o fármaco quando programado para isso. Este micro-chip tem a capacidade de armazenar uma grande quantidade de fármacos, controlar o tempo a que a libertação começa, e controlar a taxa de libertação dos mesmos. Este micro-chip pode ser pré programado, controlado remotamente ou ainda por biossensores. O micro-chip contém um grande número de reservatórios, cada um deles recoberto por uma membrana muito fina de um material que actua como ânodo em reacções electroquímicas. Na superfície do micro-chip existem outros eléctrodos que actuam

como cátodos nas reacções electroquímicas. Cada reservatório é cheio com um composto para ser libertado. Quando se pretende que o composto de um determinado reservatório seja libertado, é aplicada uma tensão eléctrica entre o ânodo (membrana) que cobre esse reservatório e um cátodo. Devido à reacção electroquímica, a membrana dissolve-se deixando o reservatório aberto, podendo o composto ser libertado e difundir para os fluidos circundantes. Como cada reservatório pode ser aberto individualmente, o micro-chip e seus reservatórios podem ser produzidos de vários tamanhos, podem ser conseguidos padrões de libertação complexos o que faz com que estes sistemas sejam promissores para abordagens cronoterapêuticas.

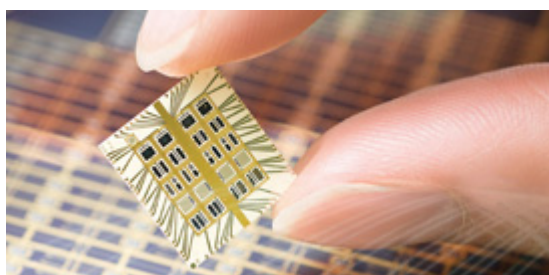


Figura 3 - Tecnologia Microchip. Adaptado de Massachusetts Institute Technology, 1999

No seu departamento de investigação, a Philips desenvolveu uma pílula complexa com a forma tradicional de uma cápsula, a IntelliCap (Figura 4). Esta cápsula incorpora um microprocessador, bateria, sensor de pH e temperatura, um transmissor e receptor sem fios, uma bomba de fluidos e um reservatório para fármacos. A programada libertação do fármaco é realizada pela bomba sendo esta controlada pelo microprocessador, o que permite um correcto controlo do perfil de libertação do fármaco (Philips 2004-2011).

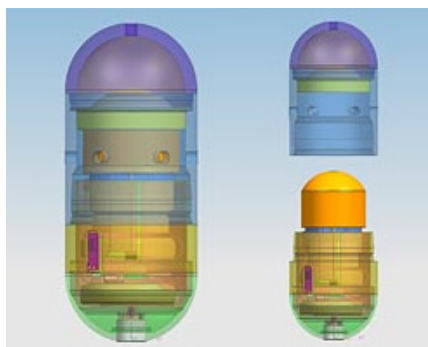


Figura 4 - IntelliCap. Adaptado de <http://www.research.philips.com/initiatives/intellicap/tech-what-is.html>

3.5. Tecnologias comercializadas

- **Uniphyl®** (Drugs.com 2010)
 - O primeiro sistema comercial oral disponível para ser utilizado em cronoterapia com o propósito de libertar teofilina (broncodilatador) (Khan, Pillay et al. 2009);
 - É baseado na tecnologia CONTIN (Bussemer, Otto et al. 2001) que combina o fármaco com um polímero hidrofílico, e em seguida promove uma hidratação selectiva com um solvente polar, e fixação utilizando um álcool alifático, originando um complexo que serve de matriz para a libertação controlada;
 - Unicontim® é um exemplo de um medicamento comercializado.
- **Pulsincap®** (Freire, Podczek et al. 2006)
 - Este sistema foi comercializado com o nome Pulsincap TM;
 - Tinha como objectivo a libertação de Dofetilida (anti-arrítmico);
 - Consiste numa cápsula insolúvel em água com o fármaco, selada por hidrogel intumescente (Figura 5 e 6). A cápsula é revestida por um revestimento entérico, que se dissolve quando esta chega ao intestino delgado, iniciando-se de seguida o processo de intumescimento e posterior libertação do fármaco (Wu, Zhang et al. 2002).

Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

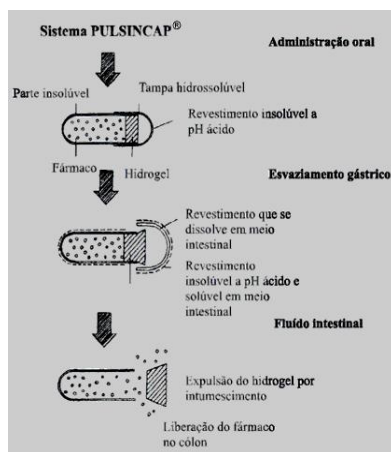


Figura 5 - Esquema do sistema Pulsincap. Adaptado de Mcneil e Stevens, 1990.

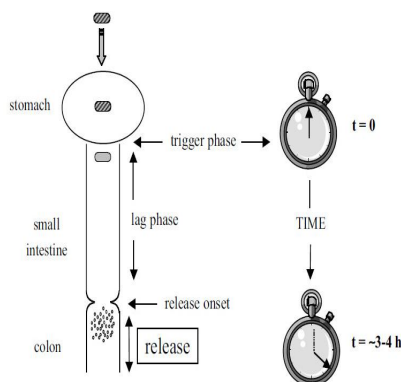


Figura 6 - Comportamento esperado in vivo. Adaptado de Gazzinaga, 2009

- **CEFORM®** (Pharmaceuticals 2010)
 - Diltiazem HCl, comercializado com o nome Cardizem® LA, foi produzido utilizando a tecnologia CEFORM, que envolve a produção de microesferas uniformes no tamanho e forma;
 - O Cardizem® LA é uma formulação para administração cronofarmacêutica com uma toma única diária.
- **OROS®**
 - Este sistema consiste numa bomba osmótica e é um dos sistemas com mais sucesso para a libertação pré programada de fármacos (Figura 7);

Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

- Tem sido utilizado na produção de formulações cronofarmacêuticas como Concerta, Covera-HS (Verapamil HCl) e Procardia XL (Nifedipina) (Khan, Pillay et al. 2009).

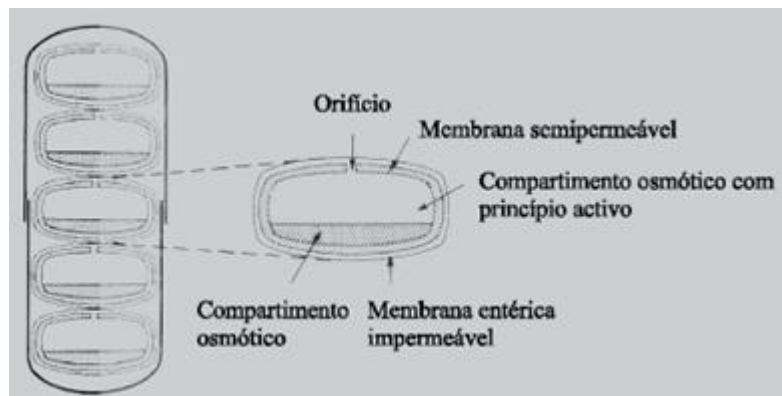


Figura 7 - Tecnologia OROS ®. Adaptado de Theeuwes et al., 1993

- **TIMERx** ® (Innovaro 2011)

- É uma outra tecnologia de sucesso podendo ser utilizada para libertar fármacos em vários locais do trato gastrointestinal, ou para estabelecer combinações pré programadas de fases de latência e de libertação de bólus;
- Syncrodose TM ® é um sistema patenteado baseada nesta tecnologia. Consiste num aglomerado de matrizes hidrofílicas, e é a primeira tecnologia que oferece uma variedade de fases de latência pré determinadas que conseguem controlar quando e onde o fármaco deve ser libertado, seguidas por perfis de libertação customizados que incluem libertações imediatas e controladas (Staniforth and Baichwal 2005; Reuters 2011).

IV. Desenvolvimento de uma metodologia de produção de comprimidos trifásicos

Para que seja possível o desenvolvimento de punções para a produção de sistemas trifásicos, é necessário pensar como se vai comprimir os pós, isto é, que tipo de máquina de compressão se vai utilizar, e depois num suporte para os punções que vai permitir a sua utilização. Tendo por base estes dois princípios, irá ser feita uma análise à máquina de compressão para estudar o seu funcionamento, e com base nesta, desenhar-se-á um suporte para os punções que posteriormente se irão utilizar na produção dos sistemas trifásicos.

4.1. Materiais

Lista de materiais necessários:

- Máquina de comprimir MESTRA Modelo 030350 2010
- Aço inoxidável R 22
- Torno CAZENEUVE HB 500
- Rectificadora TACHELLA 4AM
- Fresadora BRIDGESPORT Série 2HP
- Fresadora DECKEL FP4 MA
- Erosão por fio: AGIE AGICUT CLASSIC 2S
- Rectificadora DECKEL S11

4.2. Desenvolvimento do suporte e dos punções

Para a produção dos comprimidos “trifásicos” é necessário que se consiga produzir três comprimidos concetricamente uns dentro dos outros, para que quando administrados a libertação de cada camada de pós seja efectuada separadamente e não haja mistura de uma camada com outra.

Começou-se por definir o diâmetro que cada comprimido iria ter, e optou-se por produzir um comprimido acabado com um diâmetro de 15 mm, um imediatamente interior com 11 mm e finalmente o mais interior com 7 mm de diâmetro. A quantidade de pós necessária para cada comprimido tem que ser posteriormente aferida na prática, para que seja garantida uma uniformidade de massa rodeando cada um dos comprimidos.

4.3. Desenvolvimento da Prensa

Começou-se por desenhar esta peça denominada “Prensa” (Figura 8 e Anexo 1) que vai ser colocada na máquina de comprimir tendo três funções:

- Uma função de suporte para os punções;
- Garantir uma pressão uniforme em toda a área do comprimido;
- Garantir a verticalidade da pressão.

A Prensa (Figura 8 e Anexo 1) foi produzida de acordo com as especificações indicadas no desenho, e é constituída por dois discos cilíndricos unidos por um veio de rotação central. O cilindro superior tem um diâmetro de 90 mm, e o inferior ligeiramente maior com um diâmetro de 100 mm. Ao cilindro inferior foi fixado um veio, que vai servir de veio de rotação para o cilindro superior. Fixou-se ainda ao cilindro inferior uma peça rectangular na qual foi aplicada na parte superior um sistema de posicionamento do cilindro superior.

No cilindro superior foram feitas “Ranhuras”, que quando este estiver encaixado no eixo de rotação vão servir para que nelas encaixe o referido sistema de posicionamento, e assim se garanta que este fica na posição pretendida. Neste foram ainda feitos com os diâmetros de 15, 11 e 7 mm por onde vão ser introduzidos os punções com os mesmos diâmetros. Este conjunto de furação, ranhuras e sistema de posicionamento, vai garantir que o punção vai entrar exactamente no local pretendido no cilindro inferior.

No cilindro inferior além do já referido, foi ainda feita uma concavidade cilíndrica com o diâmetro de 28 mm, que vai servir para colocar o suporte para dar forma aos pós.

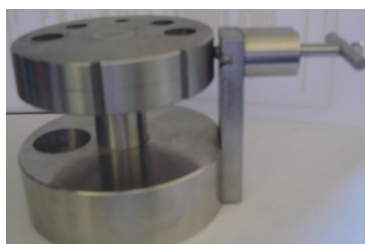


Figura 8 - Prensa.

4.4. Produção de Prensa

A Prensa foi produzida em Aço Inox R22 (Anexo 2), material este normalmente utilizado para fabricar instrumentos cirúrgicos, veios, válvulas e moldes. As suas características podem ser verificadas na folha do fornecedor no anexo, sendo um material inoxidável e que aguenta pressões bastante elevadas, sendo bastante utilizado na ETMA®, na produção de ferramentas e utilizado na produção de peças com pressões na ordem das 2 toneladas.

Sequência de maquinação utilizada:

- Torno Cazeneuve HB 500
 - Neste torno foram produzidas todas as peças da prensa excepto as duas que suportam o dispositivo de posicionamento do prato superior;
 - Este torno serve para maquinar pelo processo de arranque de apara e com recurso a ferramentas de corte específicas, peças de forma geométrica de revolução (criadas ao redor de um eixo – circulares em relação ao eixo de simetria).
- Rectificadora Tacchella 4AM
 - Esta máquina deriva do torno mecânico e serve para produzir corpos de revolução, com a particularidade de através de mós abrasivos (ferramenta) se obter graus de acabamento muito bons (polidos). Nesta máquina foi executado o veio de rotação deste conjunto.
- Fresadora Bridgesport Série 2HP
 - Máquina que pelo processo de arranque de apara através de uma ferramenta chamada fresa pode produzir peças com formas rectangulares. As 2 peças rectangulares que fixam o sistema de posicionamento do cilindro superior da prensa foram executadas nesta máquina.
- Electrical Discharge Machining AGIE AGIECUT CLASSIC V2
 - Esta máquina é denominada de “Máquina de fio”, executa cortes variados e complexas geometrias através de um fio de cobre ou latão (0,1mm a 0,33mm de diâmetro) pelo processo de descarga eléctrica. Utiliza tecnologia CNC (Controle Numérico Computorizado).

- Os furos e as ranhuras de posicionamento do cilindro superior foram executados nesta máquina para garantir um bom acabamento e um alinhamento eficaz.

4.5. Desenvolvimento dos punções

Desenharam-se punções com os diâmetros que cada um dos comprimidos vai ter, isto é, com 15, 11 e 7 mm. Todos os punções são cilindros maciços e do mesmo material utilizado na produção da prensa.

Desenhou-se um primeiro punção de 15 mm de diâmetro (Figura 9 e Anexo 3) tendo sido incluído neste uma nervura de 2 mm com ângulos em relação à base de 90° num dos lados ao longo do seu diâmetro. Esta nervura vai servir para que na compressão final (a mais exterior e superior) seja marcada uma ranhura ao longo do comprimido. Esta nervura tem somente um efeito estético no comprimido podendo não ser utilizada. O comprimento que se definiu para os punções não tem importância para a produção, e foi calculado em função da altura necessária para passar (depois de colocados na prensa) o cilindro superior da prensa, deixando uma margem para que possa ser exercida a pressão.

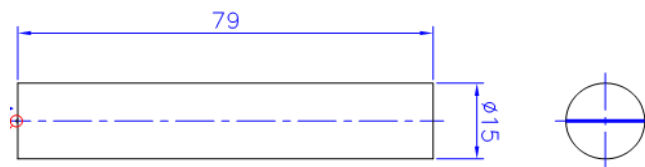


Figura 9 - Punção 15 mm com nervura.

Desenhou-se ainda um segundo punção de 15 mm de diâmetro exterior (Anexo 4) que irá servir para a produção da camada exterior e inferior do comprimido. Este punção tem um diâmetro de 15 mm num dos lados e no outro lado foi desenhado um cilindro com 11 mm de diâmetro concêntrico em relação ao de 15 mm, tendo uma altura de 5 mm.

A existência destes dois diâmetros no mesmo punção serve para que seja produzida uma camada exterior de maior diâmetro, e uma interior com o tamanho do comprimido seguinte, tentado deste modo deixar uma concavidade para que se coloque o pó para o comprimido seguinte. Mantendo este pressuposto, desenhou-se um punção com 11 mm de diâmetro (Anexo 5) e do mesmo modo, um cilindro com uma altura de 5 mm e 7 mm de diâmetro concêntrico em relação ao de 11 mm. Foi ainda desenhado um segundo punção com 11 mm de diâmetro (Anexo 6) que servirá para fazer a camada superior do comprimido com o mesmo diâmetro.

Para a compactação do pó para o comprimido interior, desenhou-se um punção com 7 mm de diâmetro (Anexo 7).

4.6. Produção dos punções

Todos os punções foram produzidos na máquina “Rectificadora Tacchella 4AM” já utilizada na produção do veio de rotação da prensa. Com esta máquina consegue-se um acabamento muito bom tanto rectificadas como polidos.

As nervuras dos pormenores A do punção 15mm com nervura (Anexo 3) e batente inferior (Anexo 8) foram executadas em Rectificadora DECKEL S11, para garantir uma centragem correcta. Esta máquina permite executar rectificações planas com excelentes acabamentos, através de mós adequadas.

4.7. Produção do suporte para os pós

Para ser possível a compressão, é necessário um suporte denominado “Batente Inferior” (Anexo 8) para colocar os pós e comprimi-los. Como já referido, no cilindro inferior foi feita uma concavidade cilíndrica (Anexo 1) com o diâmetro de 28 mm que vai servir para colocar o suporte para os pós.

Este suporte foi também produzido no mesmo material, e consiste num cilindro inferior (Figura 10 e Anexo 8) com o mesmo diâmetro da concavidade deixada no cilindro da prensa

(com respectiva tolerância), no qual concentricamente a este, foi desenhado outro com o diâmetro do comprimido final, isto é, de 15 mm. Ao longo de todo o diâmetro do cilindro mais pequeno desenhou-se uma nervura igual à já incluída no punção de 15 mm (Anexo 3) com as mesmas dimensões para deixar “desenhado” no comprimido um sulco ao longo de todo o comprimento deste.

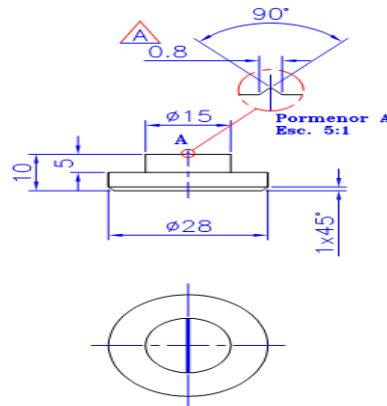


Figura 10 - Batente Inferior.

Entre o cilindro maior e o menor ficou um espaço que vai servir para colocar dois casquilhos meia-lua (Figura 11 e Anexo 9) com as dimensões do referido espaço e altura de 20 mm. Estes casquilhos quando colocados ficam unidos, e formam o suporte dos pós permitindo dar a forma ao comprimido. Optou-se por desenhar dos casquilhos meia-lua em vez de um inteiro para facilitar a remoção do comprimido pronto.

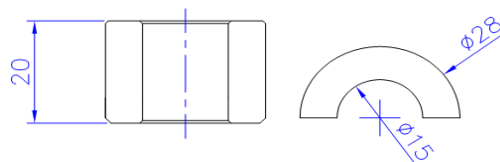


Figura 11 - Casquilho meia lua.

4.8. Produção de comprimidos

Depois da produção dos punções e da prensa, procedeu-se à preparação de pós para testar os punções e verificar o seu correcto funcionamento. Devido ao método de produção dos comprimidos, é necessário testar experimentalmente a quantidade de pó que se deve adicionar em cada fase de compressão, para garantir que o comprimido final tenha camadas interiores concêntricas e igualmente distribuídas.

4.9. Método sequencial para a produção unitária de comprimidos

O comprimido tem que ser produzido com várias etapas:

1. Metade de camada mais exterior – comprimir;
2. Metade da camada intermédia – comprimir;
3. Toda o pó correspondente ao comprimido interior – comprimir;
4. Resto do pó da camada intermédia – comprimir;
5. Resto da camada externa – compressão final.

Para a produção do comprimido trifásico é necessário que o procedimento seja executado pela ordem que se passa a indicar:

1. Montar na Prensa (Anexo 1) no seu disco inferior o Batente Inferior (Anexo 8);
2. Encaixar no anterior os 2 Casquilhos meia-lua (Anexo 9);
3. Encaixar no eixo de rotação do cilindro inferior da Prensa o cilindro superior de modo que uma das ranhuras deste fique encaixada no sistema de posicionamento;
4. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 15 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
5. Colocar a prensa na máquina de compressão;
6. Colocar no suporte dos pós uma parte do pó do comprimido exterior;
7. Encaixar no cilindro superior o punção de 15+11 mm (Anexo 4)
8. Comprimir;

9. Retirar o punção e adicionar por cima do pó comprimido uma parte do pó correspondente ao comprimido intermédio;
10. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 11 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
11. Encaixar no cilindro superior o punção 11+7 mm (Anexo 5);
12. Comprimir
13. Retirar o punção e adicionar por cima do pó comprimido todo o pó correspondente ao comprimido interior;
14. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 7 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
15. Encaixar no cilindro superior o punção 7 mm (Anexo 7);
16. Retirar o punção e adicionar por cima do pó comprimido o restante pó correspondente ao comprimido intermédio;
17. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 11 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento
18. Encaixar no cilindro superior o punção 11 mm (Anexo 6);
19. Comprimir;
20. Retirar o punção e adicionar por cima do pó comprimido o restante pó correspondente ao comprimido exterior;
21. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 15 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
22. Encaixar no cilindro superior o punção 15 mm com nervura (Anexo 3);
23. Comprimir;
24. Retirar os casquilhos meia-lua e suporte de pós;
25. Recolher o comprimido.

4.10. Verificação do comprimido produzido/funcionamento dos punções

Depois do processo terminado, verificou-se a existência de vários problemas no desenho dos punções, pois não foi possível produzir um comprimido correctamente. Analisou-se o processo para detectar quais os problemas existentes que foram:

- Os punções com dois diâmetros (Anexos 4 e 5) deviam formar uma camada lateral que serviria de suporte externo para a camada de pó seguinte. Isto não aconteceu devido à altura (5 mm) do cilindro de diâmetro menor. Esta altura foi exagerada logo ao comprimir não se conseguiu uma camada lateral estável por não ter existido compressão lateral suficiente. Assim que se retira o punção esse pó cai para o interior;
- Devido à falta de um suporte físico para as camadas interiores pois este devia ser feito pelos punções indicadas em 1, houve mistura de pós das várias camadas;
- Verificou-se que as nervuras ficavam extremamente largas e profundas atravessando praticamente toda a camada do comprimido exterior.

4.11. Primeira correcção efectuada nos punções para melhorar os resultados obtidos

- Foram corrigidas as dimensões das nervuras tanto no batente inferior (Anexo 8) como no punção de 15 mm com nervura (Anexo 3) passando estas a ter uma largura entre bases de 0,8 mm em vez de 2 mm;
- Nos punções com 2 diâmetros foram corrigidas as alturas dos cilindros de menor diâmetro passando estes a ter uma altura de 2 mm em vez de 5 mm (Anexos 4 e 5). Esta alteração tem como objectivo de tentar aumentar a compressão nas paredes laterais e assim formar uma parede estável.

4.12. Verificação das alterações introduzidas nos punções

Com as alterações efectuadas nos punções tentou-se novamente produzir um comprimido, e verificou-se que o problema se mantinha. Houve uma melhoria na compressão lateral sendo

a parede mais estável mas não foi possível evitar a mistura de pós, possivelmente devido à inexistência de uma separação física dos pós.

4.13. Segunda correcção efectuada nos punções – Produção de suporte físico

Uma vez que não foi possível evitar que os pós das várias camadas se misturassem, foi necessário produzir um suporte físico para colocar entre as diferentes camadas.

Desenhou-se um casquilho guia do punção de 11 mm (Anexo 10), e um casquilho guia do punção de 7 mm (Anexo 11).

Estes casquilhos foram produzidos no mesmo material e com um comprimento de 70 mm, para que encaixem nas furações respectivas do cilindro superior da prensa e o atravessem ficando com uma margem exterior. Foram executados na Rectificadora Tacchella 4AM.

4.14. Procedimento alterado para preparação dos comprimidos

1. Montar na Prensa (Anexo 1) no seu disco inferior o Batente Inferior (Anexo 8);
2. Encaixar no anterior os 2 Casquilhos meia-lua (Anexo 9);
3. Encaixar no eixo de rotação do cilindro inferior da Prensa o cilindro superior de modo que uma das ranhuras deste fique encaixada no sistema de posicionamento;
4. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 15 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
5. Colocar a prensa na máquina de compressão;
6. Colocar no suporte dos pós uma parte do pó do comprimido exterior;
7. Encaixar no cilindro superior o punção de 15+11 mm (Anexo 4);
8. Comprimir;
9. Retirar o punção;
10. Inserir casquilho guia do punção 11 mm (Anexo 10);

11. Adicionar dentro do casquilho por cima do pó comprimido, uma parte do pó correspondente ao comprimido intermédio;
12. Encaixar dentro do casquilho guia o punção 11+7 mm (Anexo 5);
13. Comprimir;
14. Retirar o punção e casquilho guia;
15. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 11 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
16. Inserir casquilho guia do punção 7 mm (Anexo 11);
17. Adicionar dentro do casquilho por cima do pó comprimido, o pó do comprimido interior;
18. Encaixar dentro do casquilho guia o punção 7 mm (Anexo 7);
19. Comprimir;
20. Retirar o punção e casquilho guia;
21. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 15 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
22. Inserir casquilho guia do punção 11 mm (Anexo 10);
23. Adicionar dentro do casquilho por cima do pó comprimido, o resto do pó do comprimido intermédio;
24. Encaixar dentro do casquilho guia o punção 11+7 mm (Anexo 5);
25. Comprimir;
26. Retirar o punção, o casquilho e adicionar por cima do pó comprimido o restante pó correspondente ao comprimido externo;
27. Encaixar no cilindro superior o punção 15 mm (Anexo 3);
28. Compressão final;
29. Retirar o punção;
30. Retirar os casquilhos meia-lua e suporte de pós;
31. Recolher o comprimido.

4.15. Verificação das alterações introduzidas nos punções

Com os casquilhos guias que se produziram, tentou-se novamente a produção de um comprimido seguindo o procedimento alterado.

Os casquilhos servindo de guia e protecção física para os pós, impedem que haja uma mistura destes, garantindo assim que não existe mistura entre as várias camadas. Depois de produzida a primeira camada, produziu-se a segunda, e verificou-se que esta estava concêntrica em relação à primeira, no entanto, este procedimento foi difícil de executar e só depois de várias tentativas foi conseguido. O grande comprimento destes casquilhos aliado ao facto do punção entrar muito justo com este, faz com que seja criado um vácuo que dificulta o procedimento. Praticamente em todas as situações que se tentou a produção da segunda camada, ao retirar o punção, verificou-se que era necessário exercer muita força por causa do vácuo criado, e este fazia com que o pó, apesar de comprimido, fosse libertado destruindo a camada criada.

Para resolver este problema, cortou-se os casquilhos de modo a que estes ficassem só com uma margem acima da altura do suporte dos pós, para facilitar a remoção. O casquilho foi ainda ligeiramente desbastado por dentro, para que o punção entrasse mais facilmente e assim tentar evitar a formação do vácuo.

4.16. Novos suportes para os pós

Mesmo com as alterações indicadas no ponto anterior, existe grande dificuldade de o pó comprimido se libertar dos punções. Teoricamente, este problema pode ser resolvido pela tecnologia farmacêutica, que pode arranjar processos para evitar essa aderência. O material em que são feitos os punções não é obviamente totalmente liso, e devido às grandes pressões exercidas, o pó comprimido fica muito agarrado ao suporte. Também o facto do suporte dos pós ser feito em duas partes para facilitar a libertação do comprimido depois de produzido, provoca que este parta quando se exerce pressão para soltar as duas peças pois o pó está muito aderido ao material.

Como o problema técnico da produção dos comprimidos é provavelmente o indicado, desenhou-se outros suportes para o pó para tentar corrigir o problema.

Foram feitos novos suportes, um para cada diâmetro de comprimido pretendido, conforme desenho (Figura 12 e Anexo 12), correspondendo cada um deles a um casquilho fechado. Na parte inferior foi efectuado, com uma altura de 8 mm um desbastamento ligeiro com um ângulo de 4° em cone, para que com a pressão seja facilitada a saída do comprimido. Para suporte inferior foi produzido um batente inferior (Anexo 13).

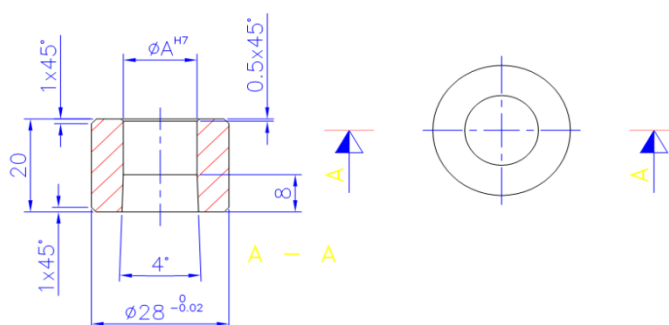


Figura 12 - Suportes pós em casquilho fechado.

Foram ainda introduzidas alterações aos punções com 2 diâmetros (Anexos 14 e 15). Nestes punções ficava também uma parte do pó agarrada e para tentar evitar, efectuou-se também desbastamento com ângulo de 4° em cone.

Procedimento para preparação dos comprimidos

O procedimento para a produção dos comprimidos utilizando estes novos suportes, baseia-se no já descrito, tendo no entanto, algumas alterações necessárias pois os suportes agora não são interligáveis:

- Comprimir separadamente cada parte dos comprimidos;
- Juntar todas as partes produzidas e fazer compressão final;
- Retirar comprimido produzido do suporte.

4.17. Método alternativo de produção dos comprimidos utilizando os mesmos punções

Utilizando os punções produzidos e a tecnologia farmacêutica, é possível produzir comprimidos trifásicos de um modo muito mais prático e fácil, pois os procedimentos descritos são de alguma complexidade de execução.

Seleccionando um punção com o diâmetro pretendido, faz-se uma compressão que vai corresponder a um dos comprimidos. Seguidamente e por cima deste, faz-se uma nova compressão obtendo-se o segundo comprimido sobreposto ao primeiro e repete-se a operação (Figura 13). Temos assim um comprimido de três camadas umas sobrepostas às outras, por um procedimento rápido e fácil de executar. É agora necessário modelar a libertação de cada uma destas camadas porque se este comprimido for ingerido deste modo todas as camadas vão sendo libertadas ao mesmo tempo.

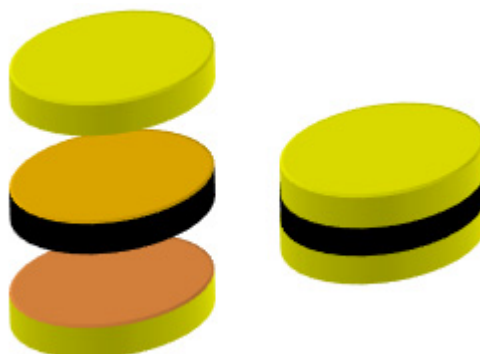


Figura 13 - Comprimido com 3 camadas sobrepostas.

Para controlar a libertação de cada uma das camadas é necessário revestir o comprimido por todos os lados excepto pelo lado que se pretende que a libertação seja iniciada. O revestimento tem que ser impermeável para garantir que a libertação das substâncias activas seja feita segundo o pretendido. Para que isto seja conseguido existem algumas abordagens que se podem utilizar, fazendo uso da tecnologia farmacêutica.

Alguns processos que se podem utilizar para revestir o comprimido:

- Revestir o comprimido por todos os lados excepto pelo lado onde se pretende que seja feita a libertação com HPMC muito viscoso que vai impedir a entrada de água;
- Utilizar em cada uma das camadas do comprimido HPMC com viscosidades diferentes e assim modelar a libertação como pretendido;
- Introduzir o comprimido produzido numa cápsula aberta numa extremidade e impermeável;
- Pintar o comprimido com uma substância impermeável.

Estas e outras abordagens podem ser utilizadas, desde que esteja garantida a libertação/dissolução de cada um dos comprimidos separadamente.

4.18. Desenho de novos punções utilizando nova abordagem

Utilizando a mesma prensa e mesmos suportes, desenhou-se outros punções na tentativa de produzir um comprimido diferente mas com o mesmo objectivo.

Com os punções desenhados pretende-se produzir um comprimido interior de 7 mm de diâmetro, outro em forma de “donut” com 7 mm de diâmetro interior e 11 mm exterior, e por último um com 11 mm de diâmetro interior e 15 mm exterior. Estes comprimidos são encaixados uns nos outros formando um comprimido de 3 camadas concêntricas (Figura 14).

Para a produção destes comprimidos desenhou-se um punção de 15 mm furado a 11 mm e respectivo batente inferior (Anexos 16 e 17 respectivamente), e um punção de 11 mm furado a 7 mm com respectivo batente inferior (Anexos 18 e 19 respectivamente).

Para modelar a libertação de cada uma destas camadas pode-se utilizar o seguinte procedimento de produção:

- Depois de produzidos cada um dos comprimidos, estes são encaixados uns nos outros concentricamente;

- Adicionar no suporte de pós HPMC muito viscoso (impermeável);
- Colocar por cima o comprimido produzido;
- Adiciona por cima do anterior mais HPMC;
- Fazer compressão final.

O comprimido produzido deste modo, está todo revestido por HPMC que impede a entrada de água, excepto na parede lateral exterior, assim, a libertação vai-se dando de fora para dentro. Neste caso é também possível pintar o comprimido nas faces superior e inferior com tinta impermeável, no entanto, deve na mesma ser incluída uma compressão com HPMC na parte superior e inferior para dar mais resistência ao comprimido e deste modo impedir que as camadas se separem.

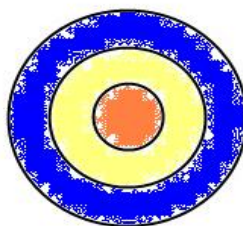


Figura 14 - Comprimido com 3 camadas concêntricas.

V. Produção dos comprimidos – Prova conceptual

Objectivo

Verificar que a metodologia de preparação sugerida e os punções desenhados permitem obter comprimidos com três fases distintas e concêntricas. Preparou-se uma prova conceptual, que em seguida se apresenta.

Materiais e equipamentos

- Lactose (Vaz Pereira)
- Riboflavina (Vaz Pereira)
- Estearato de Magnésio (Vaz Pereira)
- Almofariz de Porcelana
- Almofariz de vidro
- Prensa hidráulica
- Punções produzidos
- Friabilómetro Erweka

Métodologia para produção de 1 comprimido:

1. Montar na Prensa (Anexo 1) no seu disco inferior o Batente Inferior (Anexo 13);
2. Encaixar no anterior o Casquilho de diâmetro 7 mm (Anexo 12);
3. Encaixar no eixo de rotação do cilindro inferior da Prensa o cilindro superior de modo que uma das ranhuras deste fique encaixada no sistema de posicionamento;
4. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 7 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
5. Colocar a prensa na máquina de compressão;
6. Colocar no suporte dos pós o pó do comprimido de 7 mm;
7. Encaixar no cilindro superior o punção de 7 mm (Anexo 7);
8. Comprimir;
9. Retirar o punção e o comprimido produzido;
10. Repetir pontos 1 a 5 com peças para diâmetro de 11 mm;

11. Rodar o cilindro superior de tal modo que o orifício de 11 mm fique posicionado e perpendicular com o suporte dos pós. Nesse exacto local uma das ranhuras do cilindro superior encaixa no sistema de posicionamento;
12. Colocar no suporte dos pós uma parte do pó do comprimido intermédio e compactar ligeiramente;
13. Adicionar por cima deste o comprimido de 7 mm produzido;
14. Adicionar por cima o resto do pó do comprimido intermédio;
15. Encaixar no cilindro superior o punção 11+7 mm (Anexo 15);
16. Comprimir;
17. Retirar punção e comprimido produzido;
18. Repetir este procedimento (Pontos 10 a 17) com peças para comprimido de maior diâmetro, utilizando como punção de compressão o de 15+11 mm (Anexo 14);
19. Recolher o comprimido.

Preparação dos comprimidos

- A lactose foi pulverizada e tamizada por tamiz 180 μm ;
- O estearato de magnésio foi também pulverizado e tamizado por tamiz 180 μm ;
- Misturou-se o estearato de magnésio com a lactose numa proporção de 1:9;
- Retirou-se uma parte desta mistura e adicionou-se riboflavina para que esta ficasse com uma cor característica alaranjada;
- Os comprimidos foram então preparados de acordo com a metodologia sugerida anteriormente, de modo a que a camada de cor laranja ficasse adequadamente intervalada entre as duas camadas brancas;
- Uma vez que apenas se pretendia avaliar a exequibilidade da metodologia de produção e dos punções produzidos, o enchimento das diferentes camadas foi feito de forma manual, e tendo apenas uma noção visual da quantidade de pós utilizados.

Avaliação dos comprimidos

Os comprimidos produzidos (Figura 15) foram sujeitos ao ensaio de Friabilidade descrito na Farmacopeia Portuguesa 8, verificando-se que estes não perderam quantidades de pós superior a 1%, nem apresentaram deterioração física de qualquer tipo.

Os comprimidos foram então cortados transversalmente, tendo-se constatado estarem presentes as três camadas perfeitamente individualizadas e bem caracterizadas (Figura 16).



Figura 15 - Comprimido Produzido.



Figura 16 - Corte do Comprimido Produzido.

VI. Conclusão

Segundo o conceito de homeostase, o corpo não devia sofrer variações ao longo do tempo no entanto existem variações ao longo de um período de 24 horas em vários sistemas do corpo humano denominadas “Variações ou ritmos circadianos”. Na sua essência estes ritmos biológicos constituem os ritmos da vida. Hoje em dia, para uma melhor abordagem terapêutica, considera-se o estudo destes ciclos para melhor conhecer as variações das doenças ao longo destes ciclos. As variações dos sintomas das doenças ao longo dos ciclos circadianos são conhecidas, e sabendo-se também que os fármacos são afectados pelos mesmos ciclos, retira-se como consequência que a cronoterapia esteja cada vez mais revestida de maior importância, tanto no campo farmacêutico como no médico. A indústria farmacêutica tem pesquisado novas abordagens para conseguir a produção de sistemas que possam ser utilizados neste tipo de abordagem terapêutica, e, sistemas de libertação pulsátil têm sido muito utilizados. Muitas estratégias para atingir os perfis de libertação desejados têm sido propostos e alguns deles estão já no mercado.

Neste trabalho propôs-se e executou-se uma metodologia para a produção de comprimidos trifásicos que se provou eficaz. A produção de comprimidos trifásicos utilizando a punção produzida, é de elaborado procedimento como qualquer uma das propostas por outras empresas aqui descritas. Alguns dos procedimentos de preparação dos comprimidos propostos são de mais fácil produção, como por exemplo a compressão simples de três camadas sobrepostas, sendo a modulação da libertação feita exclusivamente pela tecnologia farmacêutica. A punção permite a produção de comprimidos com várias camadas mas em qualquer um dos casos, esta não é possível sem a tecnologia farmacêutica. A metodologia de produção proposta e os punções produzidos, permitem, de forma efectiva, produzir comprimidos de três fases concêntricas, com clara vantagem sobre os comprimidos multicamadas sobrepostas, e poderão ser utilizados em diferentes aplicações farmacêuticas, nomeadamente no âmbito da cronoterapia.

Os sistemas de multipartículas oferecem mais vantagens do que os unipartícula, mas são tecnologicamente muito mais complicados de produzir, constituindo cada vez mais um desafio. As pesquisas neste campo têm vindo a aumentar cada vez mais, e, seguramente, vão-se reflectir no aparecimento de novas tecnologias que possam ser utilizados para cronoterapia, e assim conseguir um melhor tratamento para o doente e como consequência uma melhor aderência por parte deste.

VII. Bibliografia

- Apicella, A., B. Cappello, et al. (1993). "Poly(ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release." Biomaterials **14**(2): 83-90.
- Ayer, A. D. and D. Atwood (1989). Pulsed Drug Delivery, US Patent.
- Balan, H. (2008). "Chronotherapy of hypertension: when can be as important as with what." Rom J Intern Med **46**(4): 269-274.
- Barata, P. (2007). Desenvolvimento de Formulações de libertação modificada de ranitidina. Porto.
- Barata, P., D. Santos, et al. (2007). Design and preparation a triple layer mucoadhesive tablet containing ranitidine. AAPS pharmSci. San Diego.
- Bettini, R., P. L. Catellani, et al. (2001). "Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate." J Control Release **70**(3): 383-391.
- Bijlsma, J. W. and J. W. Jacobs (2008). "Glucocorticoid chronotherapy in rheumatoid arthritis." Lancet **371**(9608): 183-184.
- Bruguerolle, B. and G. Labrecque (2007). "Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy." Adv Drug Deliv Rev **59**(9-10): 883-895.
- Bussemer, T., I. Otto, et al. (2001). "Pulsatile drug-delivery systems." Critical reviews in therapeutic drug carrier systems **18**(5): 433-458.
- Catellani, P. L., P. Colombo, et al. (1998). "Partial permselective coating adds an osmotic contribution to drug release from swellable matrixes." Journal of pharmaceutical sciences **87**(6): 726-731.
- Chiesa, C., A. Negri, et al. (2009). "A practical dead time correction method in planar activity quantification for dosimetry during radionuclide therapy." Q J Nucl Med Mol Imaging.
- Colombo, P., R. Bettini, et al. (1995). "Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets." Journal of pharmaceutical sciences **84**(8): 991-997.
- Colombo, P., R. Bettini, et al. (2000). "Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance." Pharmaceutical science & technology today **3**(6): 198-204.
- Colombo, P., F. Sonvico, et al. (2009). "Novel platforms for oral drug delivery." Pharmaceutical research **26**(3): 601-611.
- Conte, U., P. Colombo, et al. (1989). "A New Ibuprofen Pulsed Release Oral Dosage Form." Drug Development and Industrial Pharmacy **15**(14-16): 2583-2596.
- Di Colo, G., Y. Zambito, et al. (2002). "Effect of chitosan on in vitro release and ocular delivery of ofloxacin from erodible inserts based on poly(ethylene oxide)." International journal of pharmaceutics **248**(1-2): 115-122.
- Drugs.com. (2010). "Uniphyll® Tablets." Retrieved 17 de Janeiro, 2011, from <http://www.drugs.com/pro/uniphyll.html>.
- Efficace, F., P. F. Innominato, et al. (2008). "Validation of patient's self-reported social functioning as an independent prognostic factor for survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an international study by the Chronotherapy Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer." J Clin Oncol **26**(12): 2020-2026.
- Freire, A. C., F. Podczec, et al. (2006). "Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados." Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas **42**: 337-355.
- Furlan, P. M. (2010). "Formas Farmacêuticas sólidas de Libertação Modificada." Retrieved 9 Novembro, 2010, from

<http://boaspraticasfarmaceuticas.blogspot.com/2010/05/formas-farmaceuticas-solidas-de.html>.

- Gazzaniga, A., P. Iamartino, et al. (1993). "[An oral delayed-action formulation for release in the colon]." Bollettino chimico farmaceutico **132**(3): 78-80.
- Gazzaniga, A., L. Palugan, et al. (2008). "Oral pulsatile delivery systems based on swellable hydrophilic polymers." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics **68**(1): 11-18.
- Goonaratna, C. (1999). "Biological clocks, zeitgebers and chronopharmacology." Ceylon Med J **44**(2): 53-59.
- Green, C. B. (2005). "Time for chronotherapy? Clock genes dictate sensitivity to cyclophosphamide." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(10): 3529-3530.
- Gupta, S. K., S. Hwang, et al. (1996). "Simultaneous first-order and capacity-limited elimination kinetics after oral administration of verapamil." Journal of clinical pharmacology **36**(1): 25-34.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, et al. (2007). "Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan." Ther Clin Risk Manag **3**(1): 119-131.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, et al. (2008). "Chronotherapy Improves Blood Pressure Control and Reverts the Nondipper Pattern in Patients With Resistant Hypertension." Hypertension **51**(1): 69-76.
- Hermida, R. C., D. E. Ayala, et al. (2008). "Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing." Am J Hypertens **21**(8): 948-954.
- Humphries, T. J., J. K. Root, et al. (1991). "Successful drug-specific chronotherapy with the H2 blocker famotidine in the symptomatic relief of gastroesophageal reflux disease." Ann N Y Acad Sci **618**: 517.
- Innovaro. (2011). "Penwest Pharmaceuticals TIMERx Syncrodose." Retrieved 17 de Janeiro, 2011, from <http://medicaldevicelicensing.com/public/companies/view/2206/penwest-pharmaceuticals>.
- Jha, N. and S. Bapat (2004). "Chronobiology and chronotherapeutics." Kathmandu University medical journal **2**(4): 384-388.
- Khan, Z., V. Pillay, et al. (2009). "Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications." Pharm Dev Technol.
- Khan, Z., V. Pillay, et al. (2009). "Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications." Pharmaceutical development and technology **14**(6): 602-612.
- Khromtsova, O. M. (2008). "[Individual chronotherapy of essential hypertension and compliance of patients with treatment scheme]." Ter Arkh **80**(9): 29-33.
- Lemmer, B. (1996). "The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics." Pharmacol Res **33**(2): 107-115.
- Lemmer, B. and G. Labrecque (1987). "Chronopharmacology and chronotherapeutics: definitions and concepts." Chronobiology international **4**(3): 319-329.
- Levi, F. (2006). "Chronotherapeutics: the relevance of timing in cancer therapy." Cancer causes & control : CCC **17**(4): 611-621.
- Lopes, C. M., J. M. Lobo, et al. (2006). "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system." Int J Pharm **323**(1-2): 93-100.
- Lopes, C. M., J. M. S. Lobo, et al. (2005). "Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos." Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas **41**: 143-154.
- Maggi, L., U. Conte, et al. (1999). "Delivery Device for the release of the active ingredient in subsequent times." Proc Int Symp Controlled Release of Bioactive Materials **26**: 741-742.

- Magruder, e. a. (2006). "Composition comprising salbutamol." Retrieved 12 de Janeiro, 2011, from <http://www.patentgenius.com/patent/4751071.html#show-page2>.
- Maroni, A., L. Zema, et al. (2005). "Oral pulsatile drug delivery systems." Expert opinion on drug delivery **2**(5): 855-871.
- Marvola, J., H. Kanerva, et al. (2004). "Neutron activation-based gamma scintigraphy in pharmacoscintigraphic evaluation of an Egalet constant-release drug delivery system." International journal of pharmaceutics **281**(1-2): 3-10.
- Merki, H., L. Witzel, et al. (1987). "Single dose treatment with H2 receptor antagonists: is bedtime administration too late?" Gut **28**(4): 451-454.
- Ohdo, S. (2007). "Chronopharmacology focused on biological clock." Drug Metab Pharmacokinet **22**(1): 3-14.
- Ozeki, Y., M. Ando, et al. (2004). "Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets." Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society **95**(1): 51-60.
- Pharmaceuticals, V. (2010). "Products & Pipeline." Retrieved 17 de Janeiro, 2011, from <http://www.valeant.com/products/index.jsp#prodtable>.
- Philips. (2004-2011). "IntelliCap." Retrieved 7 de Janeiro, 2011, from <http://www.research.philips.com/initiatives/intellicap/tech-what.html>.
- Pozzi, F., P. Furlani, et al. (1994). "The time clock system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time." Journal of Controlled Release **31**(1): 99-108.
- Prista, L., A. C. Alves, et al., Eds. (2002). Tecnologia Farmacêutica. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Reinberg, A. E. (1991). "Concepts of circadian chronopharmacology." Annals of the New York Academy of Sciences **618**: 102-115.
- Reuters. (2011). "PENWEST PHARMACEUTICALS CO. (PPCO.F)." Retrieved 7 de Janeiro, 2011, from <http://in.reuters.com/finance/stocks/companyProfile?symbol=PPCO.F>.
- Richards Grayson, A. C., I. S. Choi, et al. (2003). "Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device." Nature materials **2**(11): 767-772.
- Sanders, S. W., A. L. Bishop, et al. (1991). "Intragastric pH and pharmacokinetics of intravenous ranitidine during sinusoidal and constant-rate infusions." Chronobiol Int **8**(4): 267-276.
- Santini, J. T., Jr., M. J. Cima, et al. (1999). "A controlled-release microchip." Nature **397**(6717): 335-338.
- Simko, F. and L. Paulis (2008). "Chronotherapy beyond blood pressure reduction?" J Pineal Res **45**(2): 227-228.
- Smolensky, M. H. (1996). "Chronobiology and chronotherapeutics. Applications to cardiovascular medicine." American journal of hypertension **9**(4 Pt 3): 11S-21S.
- Smolensky, M. H., B. Lemmer, et al. (2007). "Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma." Adv Drug Deliv Rev **59**(9-10): 852-882.
- Smolensky, M. H. and N. A. Peppas (2007). "Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics." Adv Drug Deliv Rev **59**(9-10): 828-851.
- Staniforth, J. N. and A. R. Baichwal (2005). "TIMERx: novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of drugs in the gastrointestinal tract." Expert opinion on drug delivery **2**(3): 587-595.
- Vandelli, M. A., E. Leo, et al. (1996). "In Vitro evaluation of a potential colonic delivery system that releases drug after a controllable lag time." Eur J Pharm Biopharm **43**: 148-151.

- Vigneri, S., R. Termini, et al. (1995). "A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis." N Engl J Med **333**(17): 1106-1110.
- Wang, C., F. Chen, et al. (2008). "Novel osmotic pump tablet using core of drug-resin complexes for time-controlled delivery system." Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan **128**(5): 773-782.
- Wu, F., Z. R. Zhang, et al. (2002). "[Preparation and in vitro release of tetramethylpyrazine phosphate pulsincap capsule controlled by an erodible plug]." Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica **37**(9): 733-738.
- Youan, B. B. (2004). "Chronopharmaceutics: gimmick or clinically relevant approach to drug delivery?" Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society **98**(3): 337-353.
- Youan, B. B. (2010). "Chronopharmaceutical drug delivery systems: Hurdles, hype or hope?" Advanced Drug Delivery Reviews **62**(9-10): 898-903.
- Zema, L., A. Maroni, et al. (2007). "Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: an investigation into the mechanisms governing drug release." Journal of pharmaceutical sciences **96**(6): 1527-1536.

VIII. Anexos

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Anexo 4

Anexo 5

Anexo 6

Anexo 7

Anexo 8

Anexo 9

Anexo 10

Anexo 11

Anexo 12

Anexo 13

Anexo 14

Anexo 15

Anexo 16

Anexo 17

Anexo 18

Anexo 19