

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS SÓLIDAS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DO FÁRMACO ALPRAZOLAM*

TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT OF SUSTAINED RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF ALPRAZOLAM
DESARROLLO TECNOLÓGICO DE FORMAS FARMACEUTICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DEL FÁRMACO ALPRAZOLAM

Andreia Melo (melo_andreiaf@hotmail.com)*

Cláudia Neves (cssn13@hotmail.com)*

Filipa Barros (filipabarros.barros@gmail.com)*

Sarah Pereira (sarah.pp@hotmail.com)*

Maximiano Ribeiro (mribeiro@ipg.pt)**

Paula Coutinho (coutinho@ipg.pt)**

André Araújo (andrearaujo@ipg.pt)**

RESUMO

O alprazolam é uma benzodiazepina pertencente ao subgrupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, que constitui o subgrupo dos psicofármacos com maiores níveis de utilização ao longo dos últimos anos. Atua no sistema nervoso central e é utilizado principalmente no tratamento de distúrbios de ansiedade e ataques de pânico, que são patologias que requerem a toma contínua dos mesmos. Trata-se de uma benzodiazepina de curta duração de ação e é geralmente prescrita até quatro doses diárias para o tratamento da ansiedade e mais de quatro para o tratamento de ataques de pânico. Este esquema posológico pode dificultar o próprio tratamento, devido ao incumprimento da terapêutica instituída, e à própria estabilidade do doente. Neste contexto, as formas farmacêuticas de libertação modificada podem ser uma grande valia.

Existem dois tipos de formas farmacêuticas orais sólidas de libertação do alprazolam, a de libertação imediata e a de libertação modificada, sendo que as primeiras são desenvolvidas para libertar o fármaco rapidamente, sendo empregues recursos que favorecem os processos de libertação e dissolução do fármaco. Em contrapartida, as formas de libertação modificada são concebidas para se atingir um efeito terapêutico prolongado por libertação continuada do fármaco por um período de tempo prolongado após a administração de uma única dose de fármaco.

Esta investigação visa explorar a conceção das formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos) de libertação prolongada contendo alprazolam, tendo por base a análise dos diferentes excipientes que as constituem, comparativamente com as formas farmacêuticas de libertação imediata, que estão disponíveis comercialmente, bem como explorar as tecnologias empregues para a sua obtenção.

Constatou-se que a hidroxipropilmetilcelulose (ou hipromelose) é o excipiente comum e exclusivo das formas farmacêuticas de libertação prolongada. Trata-se de um polímero hidrófilo resistente à desintegração que, depois de hidratar, intumescce, formando uma camada gelificante à superfície do

comprimido que vai funcionar como barreira, controlando, desta forma, a penetração da água e a velocidade de libertação do fármaco. Desta forma, o método empregue prendeu-se com a modificação da forma farmacêutica em si e neste âmbito, os sistemas matriciais hidrófilos têm sido vastamente utilizados em sistemas de entrega controlada de fármaco por via oral.

Palavras-chave: *alprazolam; comprimidos; excipientes; tecnologia farmacêutica; formas farmacêuticas de libertação prolongada.*

ABSTRACT

Alprazolam is a benzodiazepine that belongs to the subgroup of anxiolytics, sedatives, and hypnotics, which constitutes the psychotropic subgroup with higher utilization levels over recent years. It acts on the central nervous system and is used mainly for the management of anxiety disorders and panic attacks that require ongoing therapeutic regimens. This shorter-acting benzodiazepine is normally prescribed in up to four doses per day for the treatment of anxiety and in more than four doses for the treatment of panic disorder. This dosage scheme can result in problems due to the lack of patient compliance and the stabilization of these pathologies. In this context, the modified release dosage forms could really be an important tool. There are two solid sustained release oral dosage forms of alprazolam, immediate and modified release, where the former release the drug as soon as possible through processes for rapid drug release and dissolution and the latter gradually release the drug and maintain its plasmatic concentration in therapeutic levels over a prolonged period of time after the administration of a single dose per day.

This research is focused on the exploitation of the conception of solid oral of sustained release dosage forms (tablets) containing alprazolam, by analysing their different excipients in comparison with immediate release dosage forms available on the market, and by examining the technologies behind their preparation. The excipient hydroxypropyl methylcellulose (or hypromellose) was determined to be exclusively responsible for the sustained release dosage forms. This hydrophilic polymer is resistant to disintegration caused by swelling from hydration that leads to formation of a layer of gel at the surface of the tablet. The result is a barrier that controls water penetration and the release profile of the drug. The method used for this purpose was the modification of the dosage form by the incorporation of a specific excipient, a hydrophilic matrix system that has been widely used in oral controlled drug delivery systems.

Keywords: *alprazolam; tablets; excipients; pharmaceutical technology; sustained release dosage forms.*

RESUMEN

El Alprazolam es una benzodiazepina perteneciente al subgrupo de ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, el cual es el subconjunto de psicofármacos con mayores niveles de utilización durante los últimos años. El Alprazolam actúa sobre el sistema nervioso central y se utiliza principalmente en el tratamiento de trastornos de ansiedad y ataques de pánico, enfermedades que requieren toma continua de los mismos. Es una benzodiazepina de acción de corta duración, y por lo general se prescriben hasta cuatro dosis diarias para el tratamiento de la ansiedad, y más de cuatro para el tratamiento de ataques de pánico. Este esquema de dosificación puede dificultar el tratamiento adecuado debido al incumplimiento de la terapia establecida, y la propia estabilidad del paciente. En este contexto, las formas de dosificación de liberación modificada puede ser una gran ventaja.

Existen dos tipos de formas de dosificaciones sólidas orales de liberación alprazolam, la liberación inmediata y la liberación modificada. La primera sirve para liberar el fármaco rápidamente, siendo utilizados los recursos de los procesos que favorecen la liberación y disolución del fármaco. Comparativamente, las formas de liberación modificada están diseñadas para lograr un efecto terapéutico prolongado por

una liberación prolongada del fármaco durante un período de tiempo prolongado después de la administración de una sola dosis del fármaco.

Esta investigación tiene como objetivo explorar el diseño de formas de dosificación sólidas orales (comprimidos) que contienen alprazolam de liberación prolongada, basándose en el análisis de los diferentes excipientes que las constituyen, y comparándose con las formas de dosificación inmediata que se encuentren comercialmente disponibles. Asimismo, se exploraron diversas tecnologías utilizadas para su producción.

Se encontró que la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es el excipiente común y único de formas de dosificación de liberación prolongada. Es un polímero hidrófilo resistente a la desintegración, que después de hidratarse, se hincha, formando una capa gelificante en la superficie que actuará como una barrera, controlando así la penetración del agua y la velocidad de liberación del fármaco. Por lo tanto, el método empleado se adoptó para la modificación de la forma de dosificación, y en este ámbito, los sistemas de matriz hidrófilos han sido ampliamente utilizados en sistemas de liberación controlada de fármacos orales.

Palabras-clave: *alprazolam; tabletas; excipientes; tecnología farmacéutica; formas de dosificación de liberación prolongada.*

* Discentes da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda (IPG)

** Docentes na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico da Guarda e membros da Unidade de Investigação para o Desenvolvimento do Interior (UDI) do IPG

Submitted: 04th August 2015

Accepted: 27th November 2015

INTRODUÇÃO

As formulações de libertação prolongada influenciam de forma significativa o comportamento da substância ativa no organismo podendo causar um efeito terapêutico mais rápido, uma ação mais prolongada, uma atividade mais localizada ou uma diminuição da toxicidade ou dos efeitos secundários, sem que se altere a eficácia terapêutica. Desta forma, estas formas farmacêuticas podem ser preparadas de modo a diminuir o tempo de latência, ou seja, reduzir o intervalo entre a administração e a absorção da substância ativa (Prista; Alves & Morgado, 1995a). Estas formas farmacêuticas permitem a libertação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado, diminuindo também as reações adversas (Swarbrick, 2007; Alexander, 1995). Para além destas, apresentam outras vantagens como: a possibilidade de veicular substâncias que de outra forma seriam incompatíveis; facilidade no processo de revestimento e na obtenção de diferentes dosagens para a mesma substância ativa e menor risco de irritação da mucosa do trato gastrointestinal (Pezzini; Silva & Ferraz, 2007).

Portugal apresenta um dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas (BZDs) a nível europeu (Furtado, 2013). Entre 2000 e 2012 verificou-se um aumento no consumo deste tipo de medicamentos, sendo o subgrupo referido o mais utilizado comparativamente com os antidepressores e antipsicóticos. O aumento deste consumo pode justificar-se pela facilidade de acesso destes medicamentos, a uma utilização mais prolongada do que o previsto ou ainda a aprovação de novas indicações terapêuticas. Relativamente a outros países da Europa, como a Itália, a Noruega e a Dinamarca, Portugal é o país que apresenta os valores mais elevados de consumo destes medicamentos.

É de salientar que o alprazolam foi a substância ativa mais consumida no período de 2000-2012 e continua com uma tendência crescente de consumo. A introdução da formulação de libertação prolongada do alprazolam poderá ter contribuído para esta tendência (Furtado, 2013). O alprazolam é uma BZD pertencente ao grupo do Sistema Nervoso Central (SNC) e ao subgrupo dos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Atua seletivamente em vias polisináticas do sistema nervoso central. É administrado em indivíduos que apresentem sintomas como ansiedade e sintomas ansiosos, bem como ataques de pânico (Caramona et al., 2013). As BZDs diferem entre si em termos de potência, início e duração de ação tendo em conta o tempo de semi-vida e a presença de metabolitos ativos. O alprazolam é um derivado triazólico benzodiazepínico de ação curta (Jonas & Cohon, 1993), com um tempo de semi-vida que pode variar, em média, de 6 a 12 horas. Este fármaco atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, atuando assim no SNC, ligando-se de forma seletiva ao complexo recetor ácido gama-amino butírico (GABAA) promovendo a redução geral da atividade cerebral (Verster & Volkerts, 2004). Relativamente à sua farmacocinética, o alprazolam é rapidamente absorvido, atingindo picos plasmáticos entre 1-2 horas após a sua ingestão, com uma biodisponibilidade de 92%, sendo eliminado principalmente através da urina com um tempo de semi-vida médio de 12 horas e uma clearance de 5L/h. É metabolizado no fígado, pelo citocromo P450 pela isoforma CYP3A4, originando como principal metabolito o α -hidroxi-alprazolam (Garzone & Kroboth, 1989).

As vantagens da utilização do alprazolam para o tratamento dos distúrbios de ansiedade e ataque de pânico poderão ser ainda mais evidentes com a utilização da forma farmacêutica de liberação prolongada, dado contribuir para uma melhor adesão à terapêutica, por simplificação do esquema posológico (menor número de doses diárias), e por permitir uma ação mais contínua no tempo face a estas patologias (Naimuzzaman; Islam & Reza, 2012; Noel et al., 2004). Efetivamente, as formulações de liberação imediata de alprazolam demonstram eficácia clínica durante 3 a 6 horas, o que faz com que tenha que ser administrado várias vezes ao dia (Verster & Volkerts, 2004). Por seu turno, as formulações de liberação prolongada apresentam uma taxa de absorção consideravelmente inferior, que se traduz em concentrações plasmáticas que são metade das observadas com as formulações de liberação imediata, e o seu tempo máximo é entre 8 a 12 horas (Busto et al., 2000).

O presente trabalho visa explorar a conceção das formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos) de liberação prolongada contendo alprazolam, tendo por base a análise dos diferentes excipientes que as constituem, comparativamente com as formas farmacêuticas de liberação imediata, disponíveis no mercado nacional, bem como investigar os mecanismos de liberação inerentes.

METODOLOGIA

Tendo em conta que o objetivo é explorar a conceção de formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos) de liberação prolongada contendo alprazolam, comparando com as formas farmacêuticas de liberação imediata, o presente artigo baseou-se na pesquisa de informação científica de suporte, tendo por base o sítio da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP (INFARMED), nomeadamente a Infomed - Base de dados de medicamentos. Paralelamente, foram pesquisados artigos científicos em diferentes bases, nomeadamente Pubmed, Medline, Scopus, Elsevier, Scielo e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: "alprazolam", "dosage forme" "modified release", bem como livros e outros documentos de referência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA

As estratégias para a obtenção de novos sistemas terapêuticos são baseadas, de uma forma geral, na modificação do fármaco e na modificação da forma farmacêutica (Lachman, Lieberman & Kanig, 2001). Existem, assim, dois grandes grupos de métodos, os métodos que se baseiam na modificação das propriedades físico-químicas do fármaco e métodos baseados na modificação da velocidade de liberação do fármaco da forma farmacêutica.

As propriedades podem ser modificadas através da formação de complexos, preparação de adsorbatos de fármaco ou a síntese de pró-fármacos. Fármacos que são modificados desta forma podem ser formulados em comprimidos e cápsulas. Uma estratégia alternativa envolve a preparação de dispersões de fármaco em excipientes transportadores que atuam retardando a sua liberação.

Na estratégia baseada na modificação da forma farmacêutica o objetivo é formular comprimidos e cápsulas. Existem dois princípios gerais que permitem retardar a liberação: os sistemas matriciais e os sistemas barreira. No primeiro o fármaco é embebido numa matriz com material retardante de liberação e esta é feita por difusão através dos poros ou erosão da matriz. As variáveis que afetam a liberação de fármaco são a natureza do retardante, a solubilidade do fármaco, o efeito da adição de diluentes, a quantidade de fármaco e as interações entre o fármaco e a matriz. Já no segundo, há a colocação de uma camada com um material retardante entre o fármaco e o meio de dissolução. As barreiras podem ser impermeáveis ou não, em que a liberação do fármaco é feita segundo a cinética de primeira ordem por difusão, por erosão da barreira ou ruptura da membrana após a entrada de água através da membrana. As variáveis que afetam a liberação são a composição da barreira, as suas características físico-químicas, a espessura e a integridade.

A estratégia de modificação da forma farmacêutica é sem dúvida a mais comumente reportada e o emprego de sistemas matriciais são dos mais difundidos para a regulação da liberação de fármacos em formas farmacêuticas de liberação prolongada. Existem diferentes tipos de matrizes, designadamente hidrófilas, hidrófobas e inertes. No caso das matrizes hidrófilas, é efetuada uma mistura do princípio ativo com um agente gelificante com elevada viscosidade, seguida da obtenção da fórmula farmacêutica por compressão direta ou após granulação a seco ou a húmido (Prista, Alves, & Morgado, 1995a). A difusão através de um polímero intumescido é muito superior à que ocorre através de um polímero não intumescido, podendo a primeira inclusivamente aproximar-se dos coeficientes de difusão que ocorrem em soluções (Coelho, 2007). No caso das matrizes hidrófobas ou cerosas, o fármaco é incorporado nestas matrizes através de várias técnicas: da mistura com o excipiente fundido, arrefecimento e redução das partículas mais ou menos finas; atomização da massa fundida contendo o princípio ativo em suspensão e arrefecimento em câmara fechada; secagem, por atomização, da mistura do excipiente e fármaco dissolvida num solvente orgânico. Nestas matrizes a velocidade de dissolução é reduzida, prolongando-se o tempo de atuação. Para que o tempo de atuação seja mais longo a cera ou o material plástico tem de estar presente. Outro método consiste na floculação do princípio ativo em polímeros aniónicos. A mistura de diferentes polímeros assegura a liberação rápida de uma certa quantidade em meio ácido, seguida de uma cedência lenta e progressivo no intestino (Prista, Alves, & Morgado, 1995b).

Por último, as matrizes inertes são constituídas por substâncias que formam um esqueleto poroso sólido, não digerível, insolúvel, e que não sofre modificações no trato gastrointestinal. A velocidade de liberação dos fármacos que neles são incluídos não sofre a influência de agentes externos.

EXCIPIENTES PRESENTES NAS FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO IMEDIATA E PROLONGADA CONTENDO ALPRAZOLAM

Os excipientes são substâncias desprovidas de qualquer efeito terapêutico incorporados em formulações farmacêuticas, com o objetivo de assegurar a sua estabilidade, bem como as suas propriedades físico-químicas e organoléticas. Para além disto, garantem que este tipo de formulações se encontrem isentas de microorganismos, permitindo ainda mascarar sabores desagradáveis, favorecendo a adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Relativamente aos medicamentos contendo alprazolam, foram analisados diferentes laboratórios produtores, tendo sido selecionados para estudo os medicamentos de libertação imediata e de libertação prolongada, com dosagens de 0,5mg e 1mg, produzidos pelos seguintes laboratórios: Bluepharma, Generis, GP, Labesfal, Mylan, Pazolam e Pfizer.

Após a pesquisa dos diferentes Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) presentes na Base de dados de medicamentos Infomed, foi possível observar os diversos excipientes que constituem os dois tipos de formulações, como é possível verificar nas Tabelas 1 e 2.

| Alprazolam 0,5mg | |
|--|--|
| Alprazolam Bluepharma | |
| Libertação imediata | Libertação prolongada |
| <ul style="list-style-type: none"> - Docusato de sódio 85% + benzoato de sódio 15%, - Amido de milho pré-gelificado, - Lactose monohidratada, - Celulose microcristalina, - Sílica coloidal anidra, - Estearato de magnésio, - Laca de alumínio de FD&C yellow n.º 6/Sunset yellow FCF - Laca de alumínio Ponceau 4R | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada, - Hipromelose 2208/4000, - Hipromelose 2208/100, - Sílica coloidal anidra, - Laca de alumínio de indigotina - Estearato de magnésio. |
| Alprazolam Generis | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Amido de milho - Polividona - Estearato de magnésio - Laca laranja (0,5mg) - Laca azul índigo (1mg) | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Hipromelose 2008/400 - Hipromelose 2208/100 - Sílica coloidal anidra - Indigotina E132 - Estearato de magnésio |
| Alprazolam GP | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Celulose microcristalina - Amido de milho - Sílica coloidal anidra - Estearato de cálcio | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2008/400 - Hipromelose 2208/100 - Sílica coloidal anidra - Estearato de magnésio - Laca de alumínio de indigotina |
| Alprazolam Labesfal | |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Amido de milho - Polividona - Estearato de magnésio - Laca laranja | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose (4000cps) - Hipromelose (100cps) - Sílica coloidal anidra - Laca de alumínio de indigotina - Estearato de magnésio |
| Alprazolam Mylan | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Celulose microcristalina - Amido de milho - Benzoato de sódio - Docusato de sódio - Povidona - Sílica coloidal anidra - Carboximetilamido sódico - Estearato de magnésio - Indigotina (E1 32) - Eritrosina (E127) | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208 (4000 cps) - Hipromelose 2208 (100 cps) - Sílica coloidal anidra - Indigotina (E 132) - Estearato de magnésio. |
| Alprazolam Pazolam | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Carboximetilamido sódico - Estearato de magnésio - Laca de Eritrosina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada, - Hipromelose 2208(4000 cps), - Hipromelose 2208(100 cps), - Sílica coloidal anidra, - Indigotina(E 1 32), - Estearato de magnésio. |
| Pfizer (Xanax) | Pfizer (Xanax XR) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Celulose microcristalina - Lactose - Estearato de magnésio - Amido de milho - Docusato sódico - Benzoato de sódio - Sílica coloidal anidra - Laca de alumínio de indigotina - Laca de Eritrosina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Hidroxipropilmetilcelulose (4000 cps) - Hidroxipropilmetilcelulose (100 cps) - Sílica coloidal anidra - Estearato de magnésio - Indigotina |

Tabela 1 - Constituintes das formulações de alprazolam 0,5mg, quer de libertação imediata e prolongada

| | |
|--|---|
| Alprazolam 1mg | |
| Alprazolam Bluepharma | |
| Libertação imediata | Libertação prolongada |
| <ul style="list-style-type: none"> - Docusato de sódio 85% + benzoato de sódio 15%, - Amido de milho pré-gelificado, - Lactose monohidratada, - Celulose microcristalina, - Sílica coloidal anidra, - Estearato de magnésio, - Indigotina E132 - Laca de alumínio Carmoisine | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208/4000 - Hipromelose 2208/100 - Sílica coloidal anidra - Laca de alumínio de indigotina - Estearato de magnésio |
| Alprazolam Generis | |

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Amido de milho - Polividona - Estearato de magnésio - Indigotina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Hipromelose 2208/4000 - Hipromelose 2208/100 - Sílica coloidal anidra - Indigotina E132 - Estearato de magnésio |
| Alprazolam GP | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Celulose microcristalina - Amido de milho - Sílica coloidal anidra - Estearato de cálcio | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208/4000 - Hipromelose 2208/100 - Sílica coloidal anidra - Estearato de magnésio - Laca de alumínio de indigotina |
| Alprazolam Labesfal | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Amido de milho - Polividona - Estearato de magnésio - Indigotina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208 (4000 cps) - Hipromelose 2208 (100cps) - Sílica anidra coloidal - Laca de alumínio de indigotina - Estearato de magnésio |
| Alprazolam Mylan | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Celulose microcristalina - Amido de milho - Benzoato de sódio - Docusato de sódio - Povidona - Sílica coloidal anidra - Carboximetilamido sódico - Estearato de magnésio - Indigotina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208 (4000 cps) - Hipromelose 2208 (100 cps) - Sílica coloidal anidra - Indigotina (E 132) - Estearato de magnésio |
| Alprazolam Pazolam | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Carboximetilamido sódico - Estearato de magnésio - Óxido de ferro amarelo - Óxido de ferro vermelho | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose monohidratada - Hipromelose 2208 (4000 cps) - Hipromelose 2208 (100 cps) - Sílica coloidal anidra - Indigotina (E 132) - Estearato de magnésio |
| Pfizer (Xanax®) | Pfizer (Xanax XR®) |
| <ul style="list-style-type: none"> - Celulose microcristalina - Lactose - Estearato de magnésio - Amido de milho - Docusato sódico - Benzoato de sódio - Sílica coloidal anidra - Laca de alumínio de indigotina - Laca de Eritrosina | <ul style="list-style-type: none"> - Lactose - Hidroxipropilmetilcelulose (4000 cps) - Hidroxipropilmetilcelulose (100 cps) - Sílica coloidal anidra - Estearato de magnésio - Indigotina |

Tabela 2 - Constituintes das formulações de alprazolam 1 mg, quer de libertação imediata e prolongada

Com base na análise exaustiva das formulações, foi possível constatar que existem excipientes comuns nas diversas dosagens e tipos de formulação. Os excipientes mais comuns nas formulações de libertação imediata, quer de 0,5mg quer de 1mg, são os seguintes: lactose

monohidratada, celulose microcristalina, amido de milho, benzoato de sódio, docusato de sódio, povidona/polividona, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio e sílica coloidal anidra/dióxido silício coloidal.

Por seu turno, os excipientes mais comuns presentes nas formulações de libertação prolongada, quer de 0,5mg quer de 1mg, são os seguintes: lactose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou hipromelose, sílica coloidal anidra/dióxido silício coloidal e estearato de magnésio. É de referir que, em ambas as formulações, são incorporados agentes colorimétricos de forma a tornar os comprimidos mais atrativos e a evitar confusões com comprimidos tóxicos (Prista; Alves & Morgado, 1995b). Como exemplo destes agentes colorimétricos, os mais comumente utilizados são a eritrosina e a indigotina. Embora a indigotina esteja presente em ambas as formulações, é o único agente colorimétrico utilizado nas formulações de libertação prolongada.

Na tabela 3, estão referidas as funções de cada excipiente, referidos anteriormente.

| Excipiente | Função |
|--|--|
| Lactose | Excelente diluente, tem poder aglutinante, originando comprimidos com bom aspeto mas por vezes difíceis de desagregar. |
| Povidona/Polividona | Aglutinante. |
| Celulose microcristalina | Ação aglutinante e desagregante, sendo esta responsável por conferir um grau adequado de aglutinação ao produto a comprimir, sem afetar as respetivas características de desagregação. |
| Amido de milho | Desagregante. |
| Carboximetilamido sódico | Desagregante. |
| Estearato de magnésio | Lubrificante hidrófobo, sendo que impede a penetração de água no comprimido, aumentando o tempo de desagregação do mesmo. |
| Benzoato de sódio | Lubrificante solúvel. |
| Docusato de sódio | Tensioativo aniónico que favorece a humectação e a dissolução de comprimidos. |
| HPMC ou Hipromelose | Polímero hidrófilo, utilizado como um agente ligante, espessante, lubrificante ou emulsificante. |
| Sílica coloidal anidra/ dióxido silício coloidal | Agente deslizante ou antiaderente, que melhora as características de escoamento de pós. |

Tabela 3 - Função dos excipientes nas formulações de alprazolam (Prista; Alves & Morgado, 1995b; Pimenta, 2010; Rowe et Al., 2009)

As diferentes funções de um mesmo excipiente poderão ser devidas às quantidades que se utilizam aquando a formulação, no entanto, com base na informação disponível, não nos é possível avaliar de forma imperiosa.

É, no entanto, possível verificar que as formulações de libertação imediata apresentam na sua constituição desagregantes, como o amido de milho e o carboximetilamido sódico, que aceleram a desintegração dos comprimidos. Este tipo de formas farmacêuticas, é desenvolvido para libertar o fármaco rapidamente, sendo empregues nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes ou outros recursos que favorecem os processos de libertação e dissolução do fármaco.

Por outro lado, verifica-se claramente que a HPMC (ou hipromelose) é exclusiva das formas farmacêuticas de libertação modificada, retardando a libertação do fármaco, alterando desta forma o perfil de libertação do alprazolam. De facto, os derivados de celulose são polímeros hidrófilos largamente utilizados na indústria farmacêutica sendo empregues nas formulações como agentes reguladores da libertação de fármacos em formas farmacêuticas de libertação prolongada. Trata-se assim da modificação do esquema de libertação do alprazolam da forma farmacêutica, através da aplicação de um método galénico, a formação de matrizes hidrófilas (Prista; Alves & Morgado, 1995a; Pimenta, 2010). O método galénico é caracterizado por diminuir a velocidade de absorção do fármaco, por alteração das características da sua forma farmacêutica, não alterando, por outro lado, a velocidade de metabolização nem a de eliminação (Prista; Alves & Morgado, 1995a). O HPMC é inclusive o polímero hidrófilo mais utilizado no desenvolvimento de sistemas de libertação prolongada devido às suas características de intumescência e gelificação que permitem modular a libertação de fármacos (Pimenta, 2010). A formação destas matrizes hidrófilas consiste na mistura do alprazolam, neste caso, com o agente gelificante de elevada viscosidade (HPMC), obtendo-se a forma farmacêutica por compressão direta. Assim, quando esta matriz entra em contato com os fluidos gástricos, forma uma camada de gel parcialmente hidratada na superfície do comprimido, que permite regular a velocidade com que o fármaco se vai libertar (Prista; Alves & Morgado, 1995a; Mahaguna et al., 2003). A viscosidade desta barreira pode ser aumentada pelo aumento do peso molecular médio do polímero, pela concentração do polímero ou pela diminuição da temperatura da solução (Mahaguna et al., 2003). Os polímeros de HPMC são desprovidos de toxicidade, têm a capacidade de incorporar quantidades elevadas de fármacos e sofrem pouca influência de agentes externos, como o pH (Alderman, 1984; Amaral et al., 2001; Belen Perez-Marcos et al., 1994).

MECANISMOS DE LIBERTAÇÃO DO ALPRAZOLAM DE FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA

Têm sido desenvolvidos diversos sistemas para regular a velocidade e o local de libertação do fármaco, designadamente lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos, pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros (Costa; Lobo & Lopes, 2005). Estes últimos sistemas constituem uma das estratégias mais utilizadas com vista ao desenvolvimento de formulações orais de libertação modificada, pois para além de algumas características já referidas anteriormente, possuem outras vantagens, como versatilidade, eficácia, baixo custo e produção efetuada com equipamentos e técnicas convencionais.

Nas formulações de libertação prolongada do alprazolam, foram empregues sistemas matriciais, designadamente hidrófilos, recorrendo à HPMC, um polímero celulósico não iónico. A libertação do alprazolam a partir da matriz hidrófila pode ser influenciada por diversos fatores: quantidade de HPMC; proporção da interação HPMC - alprazolam; viscosidade da HPMC; tamanho da partícula do alprazolam; massa molecular do alprazolam; tamanho das partículas dos excipientes; solubilidade dos excipientes; velocidade de penetração dos líquidos, visto que esta libertação só se verifica quando os fluidos gástricos atingem os canalículos que formam a matriz;

e, por fim, a velocidade com que o alprazolam dissolvido se difunde da matriz (Prista; Alves & Morgado, 1995a; Pimenta, 2010).

A velocidade de libertação do alprazolam da matriz hidrófila, pressupõe-se que seja influenciada pelos seguintes fatores: intumescimento do polímero que leva à formação da matriz gelificante (como referido anteriormente); difusão do alprazolam através da camada gelificada e erosão do polímero intumescido (Costa; Lobo & Lopes, 2005).

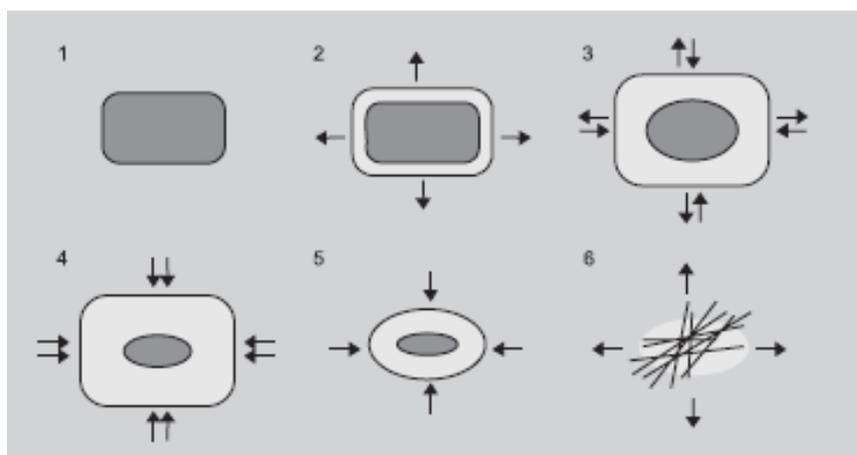


Figura 1 - Processo de difusão e erosão previsto: 1) matriz no estado seco; 2) início da hidratação e intumescimento da matriz; 3 e 4) aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas; 5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6) separação das cadeias poliméricas com libertação rápida do fármaco restante. Adaptado de (Costa; Lobo & Lopes, 2005)

Após o contacto da matriz hidrófila com os fluidos gástricos, esta como possui canalículos à sua superfície vai absorver os respetivos fluidos, levando à hidratação da matriz, verificando-se, conseqüentemente, a libertação imediata do alprazolam que se encontra à superfície do comprimido. Posteriormente a este processo, ocorre o intumescimento do polímero, formando-se uma camada gelificante em volta do alprazolam que se encontra seco até então (Costa; Lobo & Lopes, 2005; Omidian; Fesharaki & Park, 2011; Abrahamsson et al., 1998).

Em seguida, a penetração dos fluidos continua a ocorrer na matriz e o alprazolam, que até de momento se encontrava seco, começa a ficar hidratado e a camada exterior que se encontrava gelificada começa a sofrer erosão. Com o aumento da taxa de erosão, o polímero desintegra-se totalmente, libertando o alprazolam no meio, deixando-o disponível para posterior absorção. Todo o processo anteriormente descrito, encontra-se ilustrado na figura 1.

No caso do alprazolam, a matriz hidrófila forma-se como resultado da interação complexa entre a dissolução, a difusão e a erosão, devido ao facto da HPMC quando hidratada sofrer um processo de transição entre o estado seco e o estado húmido/maleável, desintegrando-se e promovendo a dissolução/difusão do alprazolam (Costa; Lobo & Lopes, 2005).

Como resultado desta modificação, conseguiu-se que o alprazolam fosse apenas libertado quase na totalidade num período de 12h (Mahaguna et al., 2003), permitindo desta forma um esquema posológico simplificado, com menor número de administrações, contribuindo para

uma maior adesão à terapêutica, e por outro lado conduzindo a uma diminuição da oscilação nas concentrações plasmáticas deste fármaco.

CONCLUSÃO

Os sistemas de libertação prolongada de fármacos são uma ferramenta farmacotécnica que permitem a otimização do efeito terapêutico, por meio da maximização da biodisponibilidade de fármacos convencionais, por modulação da libertação dos mesmos, e redução das reações adversas (maior segurança), através da diminuição da flutuação dos níveis plasmáticos. De forma genérica, um medicamento de ação prolongada apresentará um maior tempo de semi-vida biológica, independentemente da tecnologia utilizada.

O alprazolam é uma BZD pertencente ao grupo dos psicofármacos, sendo amplamente administrado em doentes com sintomas como ansiedade generalizada e perturbações de pânico. O alprazolam é comercializado sob dois tipos de formulações distintas: formulações de libertação imediata e formulações de libertação prolongada.

Para o fabrico destas mesmas formulações são utilizados diferentes excipientes com características específicas que conferem à forma farmacêutica as suas próprias propriedades. De entre os excipientes utilizados, a HPMC (ou hipromelose) é o excipiente que modifica o esquema de libertação do alprazolam da forma farmacêutica de libertação prolongada, sendo adaptável à gama de dosagens disponíveis comercialmente. O processo de formulação em si é simples e apresenta bons rendimentos em termos industriais.

Quanto ao método de obtenção das formulações de libertação prolongada, estas formam-se através de uma matriz de gel hidrofílico. A HPMC, quando em contacto com o fluido gastrointestinal, forma uma matriz em gel, sendo o alprazolam libertado por um processo de difusão e de erosão da matriz do comprimido. Trata-se, portanto, de um método baseado na modificação da velocidade de libertação do fármaco da forma farmacêutica.

A utilização de formas farmacêuticas de libertação prolongada do alprazolam reveste-se de extrema importância clínica, pelo que se antevê uma contínua investigação no desenvolvimento farmacêutico destas formulações, que se traduzirá em novos métodos de obtenção das mesmas, com vista a maximizar os benefícios tecnológicos e biofarmacotécnicos dos sistemas resultantes.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, B.; ALPSTEN, M.; BAKE, B.; LARSSON, A.; SJÖGREN, J. IN VITRO AND IN VIVO EROSION OF TWO DIFFERENT HYDROPHILIC GEL MATRIX TABLETS. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS* 46 (1998) 69–75.

ALDERMAN, D.A, A REVIEW OF CELLULOSE ETHERS IN HYDROPHILIC MATRICES FOR ORAL CONTROLLED-RELEASE DOSAGE FORMS, *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY AND PRODUCT MANUFACTURE* 5 (1984) 1–9.

AMARAL, HELENA M., J.M. SOUSA LOBO, D.C. FERREIRA, EFFECT OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE AND HYDROGENATED CASTOR OIL ON NAPROXEN RELEASE FROM SUSTAINED-RELEASE TABLETS, *JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENTISTS* 2 (2001) 1–8.

BELEN PEREZ-MARCOS, JAMES L. FORD, DAVID J. AMSTRONG, PETER N.C. ELLIOTT, CHRISTOPHER ROSTRON, JOHN E. HOGAN, RELEASE OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE FROM MATRIX TABLETS CONTAINING HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE K4M AND CARBOPOL 974 INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 111 (1994) 251-259

BUSTO UE, KAPLAN HL, WRIGHT CE, ET AL. A COMPARATIVE PHARMACOKINETIC AND DYNAMIC EVALUATION OF ALPRAZOLAM SUSTAINED-RELEASE, BROMAZEPAM, AND LORAZEPAM. JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY 2000;20:628-635

CARAMONA, M. ET AL. PRONTUÁRIO TERAPÊUTICO, INFARMED, 2013.

COELHO, PEDRO MIGUEL BARATA DE SILVA, DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE RANTIDINA. TESE DE DOUTORAMENTO, UNIVERSIDADE DO PORTO, FACULDADE DE FARMÁCIA, 2007

FURTADO, C. PSICOFÁRMACOS: EVOLUÇÃO DO CONSUMO EM PORTUGAL CONTINENTAL 2000-2012, INFARMED, 2013.

GARZONE PD, KROBOTH PD: PHARMACOKINETICS OF THE NEWER BENZODIAZEPINES. CLINICAL PHARMACOKINETICS 1989;16:337-364.

JONAS, J.M. & COHON, M.S. (1993). A COMPARISON OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ALPRAZOLAM VERSUS OTHER AGENTS IN THE TREATMENT OF ANXIETY, PANIC AND DEPRESSION: A REVIEW OF THE LITERATURE. JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOLOGY, 54(25):46-8

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. (2001), TEORIA E PRÁTICA NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN (VOL. II, PP. 738-780)

LOPES, C.; LOBO, J.; COSTA, P. FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA: POLÍMEROS HIDROFÍLICOS. REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS VOL. 41, N. 2, ABR./JUN., 2005

MAHAGUNA, V.; TALBERT, R.; PETERS, J.; ADAMS, S.; REYNOLDS, T.; LAM, F.; WILLIAMS, R. INFLUENCE OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE POLYMER ON IN VITRO AND IN VIVO PERFORMANCE OF CONTROLLED RELEASE TABLETS CONTAINING ALPRAZOLAM. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS 56 (2003) 461-468

NAIMUZZAMAN, S.; ISLAM, A. & REZA, S. (2012). DESIGN AND EVALUATION OF HYDROPHILIC MATRIX-BASED SUSTAINED RELEASE TABLETS OF ALPRAZOLAM. ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND HEALTH SCIENCES, 2(4):481-487

NOEL, F.; NEVES, C.; GRAM, K.; RIVELLI, R. & GONÇALVES, J. (2004). ESTUDOS DE BIOEQUIVALÊNCIA PARA FORMAS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA. INFARMA, 16(7-8); 64-66

OMIDIAN, H; FESHARAKI, S; PARK, K. ORAL CONTROLLED DELIVERY MECHANISMS AND TECHNOLOGIES IN CONTROLLED RELEASE IN ORAL DRUG DELIVERY, PP 109-129, SPRINGER, 2011.

ALEXANDER, P.E.. THE NEED FOR EXTENDED-RELEASE MEDICATIONS. CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH 1995;56:940-946

PEZZINI, B.; SILVA, M.; FERRAZ, H. SUSTAINED RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORMS: SINGLE-UNITY OR MULTIPLE-UNITY SYSTEMS. BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES 43 (2007) 491-502.

PIMENTA, G. MODIFICAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DE UM FÁRMACO MUITO SOLÚVEL MEDIANTE A UTILIZAÇÃO DE SISTEMAS MATRICIAIS CONTENDO HIDROXIPROPILMETILCELULOSE. TESE DE MESTRADO, FARMACOTECNIA AVANÇADA, UNIVERSIDADE DE LISBOA, FACULDADE DE FARMÁCIA, 2010

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C; MORGADO, R.; TECNOLOGIA FARMACÊUTICA, VOL III, FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN, LISBOA, (1995A)

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C; MORGADO, R.; TECNOLOGIA FARMACÊUTICA, VOL I, FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN, LISBOA, (1995B)

ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., & QUINN, M. E. (2009). HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (6ª ED.). PHARMACEUTICAL PRESS AND AMERICAN PHARMACISTS ASSOCIATION

SWARBRICK, J. ENCYCLOPEDIA OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY 3RD EDITION, INFORMA HEALTHCARE ED., 2007

VERSTER, J.C. & VOLKERTS, E.R. (2004). CLINICAL PHARMACOLOGY, CLINICAL EFFICACY AND BEHAVIORAL TOXICITY OF ALPRAZOLAM: A REVIEW OF THE LITERATURE. CNS DRUG REVIEWS, 10(1):45-76.