Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010;31(3):175-181
ISSN 1808-4532

Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: Desenvolvimento e Caracterização físico-química

Fraga, C.A.[1]; Beltrame, F.L.[2]; Stulzer, H.K.[3]; Pereira, A.V.[3]*

[1]Graduação em Farmácia, Universidade Estadual de Ponta Grossa,
Ponta Grossa – PR, Brasil.
[2]Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Departamento de Ciências Farmacêuticas.
Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa – PR, Brasil.
[3]Laboratório de Química Farmacêutica e Controle de Qualidade de Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas.
Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa – PR, Brasil.

Recebido 11/08/2009 / Aceito 30/07/2010

RESUMO

Neste trabalho, avaliou-se a utilização da quitosana como matriz hidrofílica no desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de captopril. Os comprimidos foram obtidos por compressão direta utilizando-a em diferentes proporções (10, 15, 20 e 25%). As formulações contendo quitosana foram comparadas com uma formulação de liberação imediata contendo croscarmelose. Os resultados obtidos nos ensaios de peso médio, friabilidade, dureza, uniformidade de conteúdo e doseamento indicaram que todos os comprimidos apresentavam características de qualidade condizentes com os limites especificados na Farmacopeia Brasileira. Os ensaios de dissolução evidenciaram um aumento do tempo de liberação do captopril com o aumento da proporção de quitosana na matriz, indicando que essas formulações apresentaram perfis de liberação prolongada do fármaco, especialmente a formulação contendo 25% de quitosana. Os valores dos coeficientes de correlação indicaram que os modelos cinéticos que melhor se ajustam ao perfil de dissolução das formulações avaliadas foram o modelo proposto por Higuchi (pH 1,2) e o de primeira ordem (pH 6,8).

Palavras-chave: Captopril. Comprimidos. Quitosana. Liberação prolongada.

INTRODUÇÃO

O captopril (D-2-metil-3-mercaptopropanol-L-prolina, FIGURA 1) é um potente inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), indicado para o tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. É o protótipo do grupo, desenvolvido por planejamento racional, e o único inibidor da ECA que contém grupamento sulfidrila. É considerado um dos principais fármacos no tratamento de hipertensão devido à eficácia terapêutica e reduzida toxicidade (Rang et al., 2007).

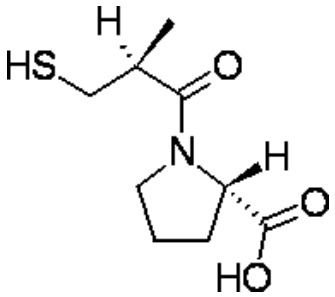

Figura 1. Fórmula estrutural do captopril.

As concentrações plasmáticas máximas de captopril são observadas uma hora após a administração por via oral e a rápida depuração (tempo de meia vida de, aproximadamente, 2 horas) acarreta a necessidade de administração do fármaco até três vezes ao dia (Korolkovas, 2010).

Como alternativa para minimizar a frequência de administração, as preparações de liberação prolongada objetivam a dissolução gradual do fármaco para manter uma concentração plasmática em níveis terapêuticos por um período de tempo maior. Essas formulações proporcionam a diminuição dos efeitos colaterais, aumentam a eficácia terapêutica e a adesão ao tratamento (Pezzini et al., 2007).

Entre as diferentes tecnologias disponíveis para promover a liberação prolongada de um fármaco, os sistemas matriciais são uma boa alternativa, pois os polímeros presentes na formulação, quando em contato com os líquidos do trato gastrintestinal, são capazes de sofrer intumescimento, com consequente hidratação da superfície e a formação de uma camada gelificada. Essa camada é posteriormente dissolvida, resultando na erosão

Autor correspondente: Airton Vicente Pereira - Laboratório de Química Farmacêutica - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual de Ponta Grossa - Bloco M - Campus de Uvaranas. Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - CEP.84030-900 - Ponta Grossa – PR - Brasil. telefones: (42) 3220-3284/3220-3120 - e-mail:airtonvp@uepg.br

do comprimido. Em seguida, outras camadas de gel são formadas na superfície do comprimido e sucessivamente dissolvidas, resultando na liberação do fármaco por difusão através das camadas gelificadas ou pela erosão da matriz (Gehrke & Lee, 1990; Pezzini et al., 2007).

Há diversos polímeros que podem ser empregados em formulações de medicamentos para constituição de sistemas matriciais, como etilcelulose, polietileno, cloreto de polivinila, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, alginato de sódio carboximetilcelulose sódica, carbômeros e quitosana (Lopes et al., 2005).

A quitosana é um polímero natural constituído por unidades *N*-acetil-*D*-glicosamina e *D*-glicosamina, apresentando inúmeras aplicações decorrentes de suas relevantes propriedades, tais como biocompatibilidade, baixa toxicidade e biodegradabilidade (Silva et al., 2006). Esse polissacarídeo vem sendo utilizado como transportador polimérico para latenciação de diversos fármacos e na formação de sistemas coloidais para transportes de proteínas, antígenos e genes (kumar et al., 2004; Levina & Rajabi-Siahboomi, 2004; Silva et al., 2006).

O desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada contendo captopril tem sido um importante tópico de pesquisa. Os estudos incluem o uso de polímeros para revestimento na preparação de cápsulas e grânulos, ou ainda como componentes da formulação de matrizes hidrofílicas (Tsai et al., 1998; Ikeda, et al., 2000; Khan et al., 2000; Nur & Zhang, 2000; Jiménez-Martínez et al., 2008).

A literatura pesquisada não indica a utilização da quitosana como único agente carreador em matrizes de captopril, mas geralmente combinada com outros polímeros (Li et al., 2007; Franco et al. 2010). Assim, o presente trabalho tem por objetivo o desenvolvimento e a avaliação de matrizes hidrofílicas contendo quitosana e o efeito desse sistema sobre a liberação do captopril.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAIS

Matérias-primas

Captopril (Genix Indústria Farmacêutica, São Paulo, Brasil), quitosana (grau de desacetilação 89,2%, Polymar Indústria Comércio Importação e Exportação, Fortaleza, Brasil), celulose microcristalina (Blanver, São Paulo, Brasil), talco (Henrifarma, São Paulo, Brasil), estearato de magnésio (F-M Indústria e Comercio de Produtos Químicos, São Paulo, Brasil) e croscarmelose de sódio (Blanver, São Paulo, Brasil) foram gentilmente cedidos pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

MÉTODOS

Preparação dos comprimidos

Os comprimidos foram obtidos pela técnica de compressão direta em máquina compressora modelo alternativo (FABBE) utilizando-se um jogo de matriz e punção bicôncavo 10 mm.

Desenvolvimento dos comprimidos

As matérias-primas foram inicialmente pesadas e submetidas à uniformidade de granulometria aplicando tamis nº 48 *mesh.* Em seguida, realizou-se a mistura conforme metodologia proposta por Billa &Yuen (2000) para escala piloto. Os quatro lotes de comprimidos foram produzidos com variação na percentagem de quitosana (10, 15, 20 e 25%) e denominados *formulação A, B, C* e *D*. Uma formulação de liberação imediata (E) foi produzida com os mesmos excipientes, substituindo-se a quitosana por croscarmelose de sódio. As composições dos comprimidos estão apresentadas na TABELA 1.

Tabela 1. Formulações dos comprimidos de captopril.

Matéria-prima	Formulação				
	A (mg)	B (mg)	C (mg)	D (mg)	E (mg)
Captopril	100	100	100	100	100
Quitosana	32,0	48,0	64,0	79,0	-
Celulose	148	132	116	101	170
Talco	26,0	26,0	26,0	26,0	26,0
Estearato de magnésio	9,00	9,00	9,00	9,00	9,00
Croscarmelose de sódio	-	-	-	-	9,50

Determinação do peso médio

A determinação do peso médio foi realizada utilizando-se uma balança analítica Celtac®, modelo FA 2104N, pesando-se individualmente 20 comprimidos. A faixa de variação permitida é de ± 5% (peso superior a 250 mg), conforme estabelecido pela Farmacopéia Brasileira, 1988).

Determinação da espessura e diâmetro

A espessura e o diâmetro foram determinados utilizando-se um paquímetro digital Digimess em 20 comprimidos de cada lote, tomados aleatoriamente.

Determinação da friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado de acordo com Farmacopéia Brasileira, (1988) utilizando-se dez comprimidos, que foram submetidos à ação de um friabilômetro Nova Ética® modelo 300-1 durante um período de quatro minutos, com 100 rpm. O resultado foi obtido pela diferença entre as massas inicial e final. O valor preconizado pela Farmacopéia Brasileira, (1988) é de perda inferior a 1,5% do peso total dos comprimidos.

Determinação de dureza

A dureza foi determinada em dez comprimidos de cada lote empregando-se um durômetro Nova Ética®

modelo 298 DGP. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, (1988), os comprimidos devem apresentar dureza mínima de 3 Kgf (30 N).

Teste de desintegração

O teste desintegração foi realizado com seis comprimidos de cada lote utilizando-se desintegrador Nova Ética® modelo 301-1, com temperatura de 37 ± 0,5 °C em HCl 0,1 mol L^{-1} e em tampão fosfato de sódio 0,05 mol L^{-1} com pH 6,8.

Teste de dissolução

O perfil de dissolução dos comprimidos foi realizado em dissolutor Nova Ética® modelo 299-6A TTS utilizando-se o aparato II, temperatura do banho mantida a 37 ± 0,5 °C e velocidade de agitação de 50 rpm. Os meios de dissolução utilizados foram ácido clorídrico 0,1 mol L^{-1} e tampão fosfato de sódio 0,05 mol L^{-1} (volume de 900 mL). Alíquotas de 10 mL foram retiradas nos intervalos de tempo pré-estabelecidos, sendo repostos os volumes retirados. A quantidade de captopril dissolvida foi determinada através da leitura das absorbâncias em espectrofotômetro Genesys 10UV, em 212 nm. A quantidade de fármaco dissolvido nas alíquotas coletadas em intervalo de tempo pré-estabelecidos foi determinada baseando-se em metodologia descrita por Stulzer et al. (2006).

Uniformidade de conteúdo e doseamento

A determinação da uniformidade de conteúdo foi realizada utilizando-se dez comprimidos pulverizados individualmente em gral de porcelana. A variação de teor permitida está entre 85 a 115%. No ensaio de doseamento, foram utilizados 20 comprimidos previamente pesados e pulverizados. A quantificação do captopril foi realizada por titulação com iodato de potássio 0,015 mol L^{-1}, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira, (1988). A variação de teor de princípio ativo permitida é de 90 a 110%.

Análise estatística

As análises estatísticas (média, desvio padrão, coeficiente de variação e regressão linear) foram realizadas utilizando-se a planilha Excel (Microsoft Office Excel® 2003).

RESULTADOS

Características físicas dos comprimidos de captopril

A quitosana foi utilizada nas formulações dos comprimidos nas proporções de 10, 15, 20 e 25%. Durante a etapa de otimização da obtenção dos comprimidos por compressão direta, observou-se que o aumento da proporção de quitosana resultava em comprimidos mais friáveis e menos espessos. Essa dificuldade foi contornada pelo aumento da força de compressão, permitindo a obtenção de comprimidos com características físicas adequadas, conforme os resultados apresentados na TABELA 2.

Todos os lotes de comprimidos apresentaram peso médio com variações unitárias inferiores a 5%. Os valores de dureza evidenciam que todos os comprimidos apresentaram a dureza mínina de 3,0 Kgf. Da mesma forma, as perdas de massa nos testes de friabilidade foram inferiores a 1,5%.

Tabela 2. Resultados dos ensaios físico-químicos.

Parâmetros	Formulação				
	A	B	C	D	E
Peso médio (mg) ± CV(%)	317 ± 0,843	315 ± 0,489	315 ± 0,415	316 ± 0,684	315 ± 0,550
Dureza (Kgf) ± CV	3,96 ± 0,290	4,62 ± 0,334	3,93 ± 0,371	3,86 ± 0,278	3,60 ± 0,217
Friabilidade (%)	0,33	0,31	0,37	0,36	0,22
Desintegração pH 1,2 (min)	29 ± 1,2	53 ± 1,3	55 ± 1,8	62 ± 1,6	2,0 ± 0,1
Desintegração pH 6,8 (min)	25 ± 1,1	51 ± ,07	53 ± 1,5	61,0 ± 2,1	2,0 ± 0,1
Espessura (mm) ± CV(%)	3,10 ± 0,152	3,00 ± 0,137	3,20 ± 0,187	3,25 ± 0,083	3,10 ± 0,079
Diâmetro (mm) ± CV(%)	10 ± 0,01	10 ± 0,02	10 ± 0,05	10 ± 0,03	10 ± 0,01
Uniformidade ± CV(%)	99,5 ± 0,348	99,2 ± 0,388	99,1 ± 0,110	99,3 ± 0,168	99,7 ± 0,089
Doseamento ± CV(%)	99,4 ± 0,191	99,4 ± 0,418	99,4 ± 0,512	99,4 ± 0,417	99,6 ± 0,418

(CV) coeficiente de variação.

Dissolução

Para simular as características do meio fisiológico, foram utilizados soluções de HCl (pH 1,2) e tampão fosfato (pH 6,8). A linearidade foi determinada através de curvas de calibração, nos respectivos meios, na faixa de 5 a 50 µg mL^{-1} (meio ácido y = 0,0214x - 0,0249) e (tampão fosfato y= 0,0342x - 0,0127) com coeficientes de regressão linear de 0,9984 e 0,9992, respectivamente, acrescidos dos estudos de especificidade, indicando a não interferência dos demais excipientes na quantificação do captopril.

Os perfis de dissolução das diferentes formulações de captopril, em meio ácido, estão apresentados na FIGURA

2. O ensaio de dissolução da formulação (E) foi realizado como controle, sendo possível observar a liberação de 80% do fármaco em dez minutos, indicando que a fórmula proposta trata de uma matriz de liberação imediata do fármaco, de acordo com o preconizado na Farmacopéia Brasileira, (1988). Em meio ácido, as formulações A, B, C, e D apresentaram tempos de liberação de 30, 90, 120 e 180 minutos, respectivamente. Em tampão fosfato, conforme ilustrados na FIGURA 3, os tempos de liberação foram de 15, 120, 150 e 240 minutos, respectivamente.

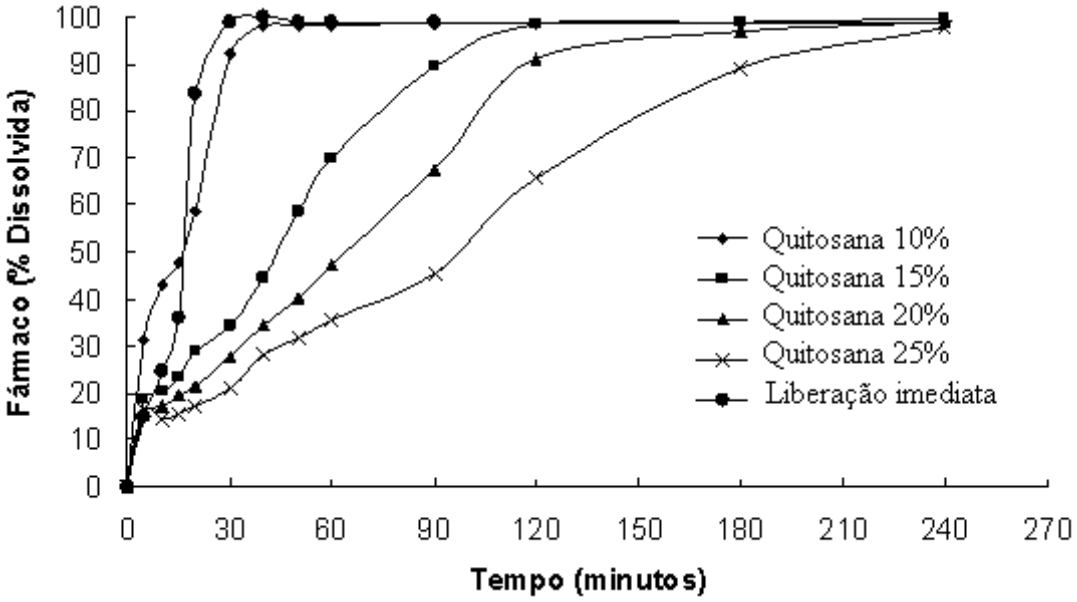

Figura 2. Gráfico dos perfis de liberação das formulações A, B, C, D e E em meio ácido.

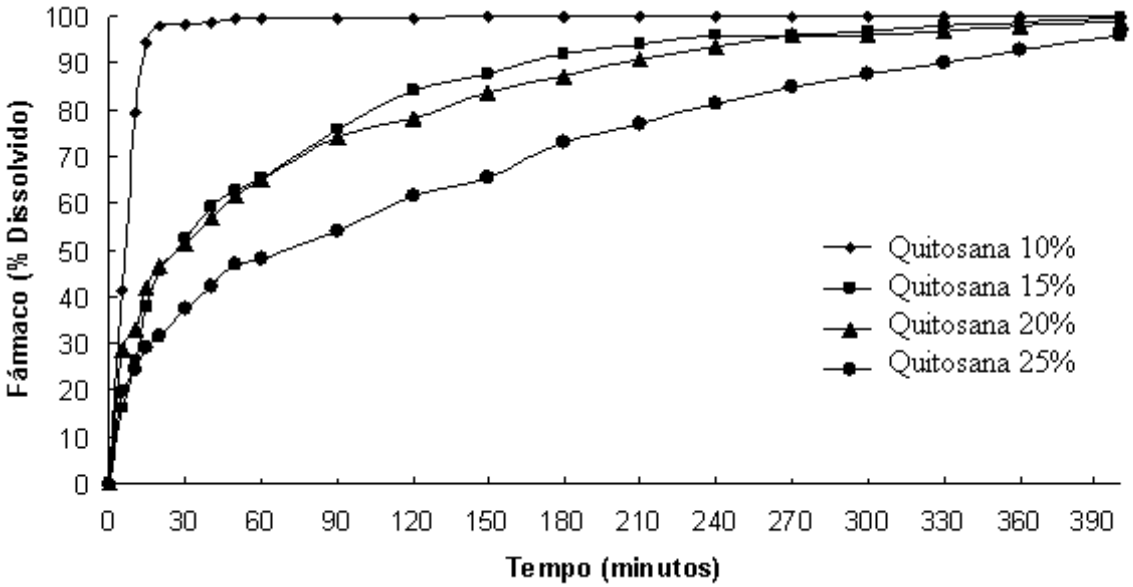

Figura 3. Gráfico dos perfis de liberação das formulações A, B, C e D em tampão fosfato pH 6,8.

Cinética da dissolução

A cinética de liberação de cada formulação foi determinada a partir dos resultados obtidos do perfil de dissolução, os quais foram submetidos a cálculos matemáticos. Os modelos cinéticos aplicados foram *ordem zero*, *primeira-ordem* e *Higuchi*, tomando-se apenas os pontos que correspondiam à fase ascendente das retas e, através da regressão linear, foi determinado o modelo cinético (Bolton, 1990).

Os valores de coeficiente de correlação (TABELA 3) indicam que o modelo cinético que melhor se ajusta ao perfil de dissolução das formulações avaliadas, em meio ácido, é o modelo proposto por Higuchi, correspondendo com o que descreve a literatura. Já em tampão fosfato, a dissolução envolve o modelo de primeira ordem em relação à liberação do ativo.

Tabela 3. Coeficiente de correlação linear (r) obtido através de linearização do perfil de dissolução em meio ácido e tampão fosfato.

Formulação	Ordem Zero	Primeira Ordem	Higuchi
A/ácido	0,9930	0,9979	**0,9982**
B/ácido	0,9843	0,9866	**0,9969**
C/ácido	0,9896	0,9790	**0,9936**
D/ácido	0,9848	0,9942	**0,9944**
A/tampão fosfato	0,9809	**0,9904**	0,9866
B/tampão fosfato	0,9736	**0,9986**	0,9972
C/tampão fosfato	0,9763	**0,9964**	0,9961
D/tampão fosfato	0,9795	**0,9988**	0,9967

DISCUSSÃO

Características físicas dos comprimidos de captopril

Apesar de a Farmacopeia Brasileira não estipular limites de tempo para desintegração de forma farmacêutica de liberação modificada, os resultados evidenciaram que o incremento no tempo de desintegração ocorreu proporcionalmente com o aumento da concentração do polímero. Esse fato pode ser justificado pela formação de uma camada gelificada mais espessa de quitosana com o aumento da sua proporção na formulação. Os tempos de desintegração obtidos para as formulações contendo quitosana foram significativamente superiores àqueles obtidos para a formulação E (liberação imediata), que apresentou um tempo de desintegração inferior a 30 minutos, conforme preconizado pela Farmacopéia Brasileira, (1988).

Dissolução

A utilização de diferentes proporções de quitosana nas formulações teve como objetivo determinar o efeito desse parâmetro no intumescimento e gelificação do polímero sobre a liberação do captopril. Segundo Ranga Rao & Devi (1988), a liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas é regulada por quatro mecanismos cinéticos: transporte do meio de dissolução para matriz polimérica através da absorção de água por esse polímero (liberação imediata de fármaco existente na superfície do comprimido), intumescimento do polímero com a formação de uma camada de gel que lentamente vai se formando, difusão do fármaco através da camada do polímero intumescido e erosão do polímero intumescido. Além disso, a quitosana é ligeiramente solúvel em meio ácido (pH < 6,5) devido à protonação dos grupos (NH_2), comportando-se de acordo com os mecanismos descritos acima (Chandy & Shama, 1990).

A diferença observada nos perfis de liberação nos dois meios pode ser atribuída à característica de solubilidade da quitosana em função do pH. Observa-se que o aumento da proporção de quitosana nas formulações ocasiona uma liberação mais lenta do fármaco. Em meio ácido, devido à protonação dos grupos NH_2, a quitosana é mais hidrofílica, promovendo o intumescimento da matriz e ocasionando a formação de uma camada externa gelificada, que funciona como uma barreira para a liberação do fármaco (Martínez-Ruvalcaba et al., 2009). Essa camada, que gradualmente se desintegra por erosão, controla o influxo de água e acarreta a liberação do fármaco de forma mais gradual.

Em tampão fosfato, não se observa a rápida erosão da camada gelificada como acontece em meio ácido. Essa observação pode ser atribuída à menor solubilidade da quitosana em pH 6,8 devido ao pKa dos grupamentos NH_2 (Park & Choi, 1983). Dessa forma, é provável que a liberação do captopril aconteça predominantemente por difusão através de canais formados durante o intumescimento do polímero, necessitando de maior tempo para a difusão do fármaco para o meio fisiológico.

Cinética da dissolução

Vários métodos são aplicados para a avaliação comparativa entre perfis de dissolução (Yuksel et al., 2000). Estes podem ser classificados em *método baseado na análise de variância* (ANOVA), *método modelo independente* e *método modelo dependente*. Os exemplos mais comuns utilizados e descritos na literatura são *ordem zero*, *primeira ordem*, *Hixon Crowell*, *Higuchi*, *quadrático* e *Weibull*, entre outros (Polli et al., 1996; O'hara et al., 1998; Rodrigues & Silva, 2005).

A partir dos perfis de dissolução obtidos, que relacionam porcentagem dissolvida *versus* tempo, foram determinados parâmetros cinéticos, os quais possibilitaram análise comparativa com relação ao comportamento *in vitro* das formulações desenvolvidas. A avaliação da cinética permite conclusões a respeito do processo de dissolução de determinada formulação, uma vez que possibilita conhecer a velocidade do processo e a quantidade máxima dissolvida (Cox et al., 1978; Shah et al., 1995; Polli et al., 1996).

Os resultados evidenciaram que a obtenção dos comprimidos matriciais por compressão direta da mistura fármaco/polímero hidrofílico/excipientes é viável tecnologicamente em escala semi-industrial. A quitosana pode ser empregada como polímero formador de matriz, uma vez que todas as formulações desenvolvidas apresentaram um perfil de liberação prolongada do captopril. Observou-se que a proporção do polímero é um fator que influencia as características físico-químicas das formulações.

A formulação D (25 % de quitosana) liberou aproximadamente 80 % do fármaco em 180 minutos em pH 1,2 (cinética de Higuchi) e em 240 minutos em pH 6,8 (cinética de primeira ordem). Portanto, essa formulação poderia ser utilizada como opção viável para a liberação prolongada de captopril.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa PIBIC/CNPQ/UEPG.

ABSTRACT

Hydrophilic Matrices of Chitosan/Captopril : Development and physicochemical Characterization

In this study, chitosan was used as a hydrophilic matrix in the development of prolonged-release tablets

of captopril. The tablets were obtained by direct compression, with the chitosan in various proportions (10, 15, 20 and 25%). The formulations were compared with an immediate-release formulation containing croscarmellose. In assessments of weight variation, friability, hardness, content uniformity and drug assay, all the tablets complied with the standards of quality set by the Brazilian Pharmacopoeia. Dissolution tests showed that the release time of captopril increased with the content of chitosan in the matrix, indicating that these formulations showed prolonged-release profiles of the drug, especially the one containing 25% chitosan. The kinetic models that fitted the dissolution profiles of the formulations best (with the highest correlation coefficients) were the Higuchi (at pH 1.2) and first-order (at pH 6.8) models.
Keywords: Captopril. Tablets. Chitosan. Prolonged release.

REFERÊNCIAS

Bolton S. Pharmaceutical statistics. 2nd. ed. New York: Marcel Dekker; 1990.

Billa N, Yuen KH. Formulation variables affecting drug release from xantham gum matrices at laboratory scale and pilot scale. AAPS Pharm Sci Tech. 2000; 8(1):E30.

Chandy T, Shama CP. Chitosan-as a biomaterial. Biomater Artif Cells Artif Organs. 1990; 18(1):1-24.

Cox DC, Douglas CC, Furman WB, Kirchhoefer RD, Myrick JW. Guidelines for dissolution testing. Pharm Technol. 1978; 2:41-53.

Farmacopéia Brasileira. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 1988.

Korolkovas A, França FFAC. Dicionário terapêutico Guanabara. 16ª ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan; 2010.

Franco AB, Beltrame, FL, Stulzer, HK, Pereira AV. Avaliação de matrizes hidrofílicas de quitosana e hidroxipropilmetilcelulose contendo captopril. Lat Am J Pharm. 2010; 29(2):225-31.

Gehrke SH, Lee PI, Hydrogels for drug delivery systems. In: Tyle P. Specialized drug delivery systems. Manufacturing and production technology. New York: Marcel Dekker; 1990. p. 333-92.

Ikeda Y, Kimura K, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Controlled release of a water-soluble drug, captopril, by a combination of hydrophilic and hydrophobic cyclodextrin derivatives, J Control Release. 2000; 66 (2-3):271-80.

Jiménez-Martínez I, Quirino-Barreda T, Villafuerte-Robles L. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. Int J Pharm. 2008; 362 (1-2):37-43.

Khan MA, Sastry SV, Vaithiyalingam SR, Agarwal V, Nazzal S, Reddy IK. Captopril gastrointestinal therapeutic system coated with cellulose acetate pseudolatex: evaluation of main effects of several formulation variables. Int J Pharm. 2000; 193(2):147-56.

Kumar MNVR, Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. Chem Rev. 2004; 104(12):6017–84.

Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. J Pharm Sci. 2004; 93(11):2746-54.

Li Z, Junming X, Yimin S, Yuanyuan G, Xiguang C. Preparation and in vitro release performance of sustained-release captopril/chitosan-gelatin net-polymer microspheres. J Ocean Univ. China, 2007; 6(3):249-54.

Lopes CM, Lobo JMS, Costa P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrifílicos. Rev Bras Cienc Farm. 2005; 41(2):143-54.

Martínez-Ruvalcaba A, Sánchez-Díaz JC, Becerra F, Cruz-Barba LE, González-Álvarez A. Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels, Polymer Letters 2009; 3(1):25-32.

Nur AO, Zhang JS, Captopril floating and/or bioadhesive tablets: design and release kinetics. Drug Dev Ind Pharm. 2000; 26(9):965-9.

O'hara T, Dunne A, Butler J, Denave J. A review of methods used to compare dissolution profile data. Pharm Sci Technol. 1998; 1(5):214-23.

Park JW, Choi KH. Acid-base equilibra and related properties of chitosan. Bull Korean Chem Soc. 1983; 4:68-72.

Pezzini BR, Silva MAS, Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. Rev Bras Cienc Farm. 2007; 43:491-502.

Polli JE, Rekhi GS, Shah VP. Methods to compare dissolution profiles. Drug Inf J. 1996; 30:1113-20.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmacologia. 6ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Ranga Rao KV, Devi KP. Swelling controlled release systems: recent development and application. Int J Pharm. 1988; 48(1-3):1-13.

Rodrigues PO, Silva MAS. Avaliação in vitro de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes. Rev Col Cienc Quim Farm. 2005; 34(1)13-25.

Shah VP, Noory A, Noory C, McCulloughb B, Clarkec S, Everettd R, Naviaskyd H, Srinivasane BN, Fortmanf D, Skellya JP. In vitro dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. Int J Pharm. 1995; 125(1):99-106.

Silva HSRC, Santos KSCR, Ferreira EI. Quitosana: Derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. Quim Nova 2006; 29(4):776-85.

Stulzer HK, Tagliari, MP, Silva MAS. Desenvolvimento e validação de um método analítico para quantificação por espectroscopia UV de captopril em comprimidos de

liberação prolongada. Rev Col Cienc Quim Farm. 2006; 35(2):212-3.

Tsai T, San YP, Ho HO, Wu HS, Sheu MT. Film-forming polymer-granulated excipients as the matrix materials for controlled release dosage forms. J Control Release 1998; 51(2-3):289-99.

Yuksel N, Kanik AE, Baykara T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA - based, model dependent and independent methods. Int J Pharm. 2000; 209(1-2):57-67.