

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação “*in vitro*” de cápsulas de
teofilina de liberação modificada em escala magistral

Vanessa Alves Pinheiro

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

São Paulo
2005

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Desenvolvimento e avaliação “*in vitro*” de cápsulas de
teofilina de liberação modificada em escala magistral

Vanessa Alves Pinheiro

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:
Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

São Paulo
2005

DEDALUS - Acervo - CQ



30100011096

Ficha Catalográfica

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

Pinheiro, Vanessa Alves

P654d. Desenvolvimento e avaliação "*in vitro*" de cápsulas de teofilina de liberação modificada em escala magistral / Vanessa Alves Pinheiro. -- São Paulo, 2005.
148p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Consiglieri, Vladi Olga

1. Cápsula : Farmacotécnica I. T. II. Consiglieri, Vladi Olga, orientador

615.43 CDD

Vanessa Alves Pinheiro

Desenvolvimento e avaliação “*in vitro*” de cápsulas de teofilina de liberação modificada em escala magistral

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri
orientadora/presidente

Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião
1ª examinadora

Prof. Dr. José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho
2º examinador

São Paulo, 27 de setembro de 2005.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

IV

Relatório de Defesa

Relatório de defesa pública de Dissertação do(a) Senhor(a) Vanessa Alves Pinheiro no Programa: Fármaco e Medicamentos, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

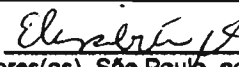
Aos 27 dias do mês de setembro de 2005, no(a) Auditório realizou-se a Defesa da Dissertação do(a) Senhor(a) Vanessa Alves Pinheiro, apresentada para a obtenção do título de Mestre em Fármaco e Medicamentos - Área: Produção e Controle Farmacêuticos, intitulada:

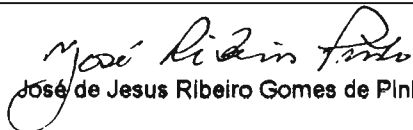
"Desenvolvimento e avaliação 'in vitro' de cápsulas de teofilina de liberação modificada em escala magistral"

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

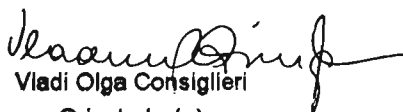
Nome dos Participantes da Banca	Vínculo do Docente	Sigla da Unidade	Resultado
Vladi Olga Consiglieri	Presidente	FCF	Aprovada
José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho	Suplente	Docente Externo	Aprovada
Maria Palmira Daffon Gremlão	Titular	Docente Externo	APROVADA
Resultado Final:			Aprovada
Parecer da Comissão Julgadora *			

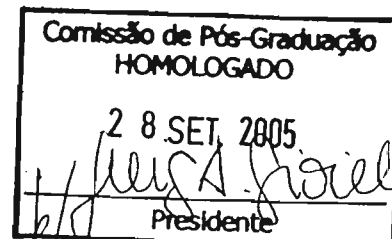
Comentários da Defesa (opcional)

Eu, Elisabete Claro de Souza Paiva , Secretária, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 27 dias do mês de setembro de 2005.


José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho


Maria Palmira Daffon Gremlão


Vladi Olga Consiglieri
Orientador(a)



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

Nos termos do artigo 110, do RG-USP, encaminhe-se o presente relatório à CPG, para homologação.

*“ A coisa mais bela que o homem pode
experimentalizar é o mistério.
É esta a emoção fundamental que está
na raiz de toda ciência e arte.”
(Albert Einstein)*

A Deus

“Grande foi a luta, maior a vitória.

Sempre estiveste comigo.

Muitas vezes, pensei que este momento nunca chegaria.

Queria recuar ou parar, no entanto Tu estavas presente,

na alegria ou na tristeza, fazendo da derrota uma

vitória, da fraqueza uma força.

Com Tua ajuda venci. A emoção é forte.

Não cheguei ao fim, mas ao início de uma longa

caminhada.

Quero, Deus, agradecer-Te pela incomparável e

inconfundível bondade, por estar sempre comigo,

compreendendo os meus anseios, me dando coragem para

atingir o meu objetivo, trilhando meu caminho.”

José Roberto e Ana Maria

“De vocês recebi o dom mais precioso do universo: A VIDA.
De cada noite não dormida nos primeiros dias de minha vida;
da emoção estampada em suas faces ao me verem ensaiando os primeiros passos;
da preocupação dispensada a minha saúde e a minha educação;
de muitas vezes terem sido o bote salva-vidas nas minhas tempestades;
mas também de me ralharem quando disso carecia;
de me tolerarem quando não era tolerável;
até mesmo de errarem e com isso me ensinarem a questionar,
nasceu a minha personalidade,
e dela nasceu a conquista desse meu sonho, que, por isso,
foi, na verdade realizado por vocês, **pai e mãe.**”
Se eu pudesse fazê-los eternos...
Eternos eu os faria.
A vocês, pais, não mais que com justiça, dedico esta vitória.
Obrigada pelo apoio que me deram em todos os momentos
e pela presença constante em meu coração.

Vinícius

Obrigada a você, meu irmão, que se fez, se faz e sempre se fará presente nos
momentos da minha vida. Sem você, sem tua compreensão e ajuda, jamais eu teria
conseguido.
Gostaria que soubesse que te amo muito.
A você, muito obrigada.

Rodrigo

“Reconheço que nesses anos, em muitos momentos, não estive presente.

Por muitas vezes não choramos nem sorrimos juntos,
não te dei o beijo que queria dar e me furtei em dizer que te amava.

O tempo era curto, rápido e não me esperava...

Mas tu compreendias e torcias por mim.

Tu foste muito importante.

E agora, quando realizo o meu sonho e compartilho contigo minha alegria,
quero sorrir, chorar, beijar-te e dizer que te amo muito.”

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri por aceitar me orientar, pelo apoio, pela preocupação, pela paciência e amizade demonstrados durante estes anos de convivência. A você é que dedico meu carinho e tenho gratidão por ter sido, verdadeiramente, minha mestra.

Ao Professor Dr. José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho da UFJF, pelo ensino, orientação e preocupação constante durante toda minha carreira acadêmica.

Ao Professor Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão da UFJF, pelo incentivo e dicas preciosas, desde os tempos da faculdade.

Ao Lúcio Barra, Magali, Magda, Maria da Penha e Rita, professores e amigos da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais.

Aos Professores Dra. Maria Valéria Robles Velasco, Dra. Telma Mary Kaneko e Dr. Humberto Gomes Ferraz pela paciência e esclarecimento de dúvidas nos momentos que precisei.

Aos professores do exame geral de qualificação Dr. José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho e Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez pelas sugestões no trabalho.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos pelo constante auxílio.

Às técnicas Claudinéia e Carla pelo companheirismo, amizade e auxílio durante todo o tempo em que estive presente no laboratório.

Às estagiárias Priscila e Aninha pela inestimável ajuda, esforço e dedicação durante a parte experimental do meu trabalho.

Aos secretários da pós-graduação Elizabeth, Jorge, Elaine e Majô pela colaboração.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto de Químicas.

Ao laboratório Ariston, às empresas Blanver e Colorcon e aos fornecedores de matérias-primas Attivos Magistrais e Via Farma pela atenção e fornecimento de matérias-primas.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus queridos avós Júlia, Lêda e Zezinho e tia Raimunda, pelo amor, preocupação e orações para que o Senhor sempre estivesse me amparando.

Ao meu querido avô Roque (*in memoriam*), gostaria que soubesse que consigo imaginar as palavras que o senhor me diria por ter vencido esse obstáculo e chego a sentir aquele abraço apertado que o senhor me daria neste momento.

Às minhas madrinhas Euza e Aparecida, tias Maria Inês, Lucília, Terezinha e Sílvia e tios pelo amor e compreensão imensuráveis.

À D. Célia e Sr. Boanerges que sempre torceram pelas minhas vitórias.

À minha cunhada Sulimar que me deu todo o suporte durante minha permanência na cidade de São Paulo. Nunca poderei expressar toda a gratidão pelo que você fez por mim.

Às minhas cunhadas Lara e Ana Paula pelo carinho e estímulos sempre.

Aos amigos Ana Cláudia, Brunna, Denilton, Evelyn, Gustavo, Janaína, José Antônio Batistuzzo, Livia, Luis Cláudio, Melissa, Patrícia, Ricardo, Soraia, Urias, porque acredito que, sempre há um motivo quando o Senhor nos convida a entrar na vida de alguém ou quando coloca uma pessoa no nosso caminho. Desejo que nossos filhos possam conhecer a felicidade que a gente sente ao poder contar ao seu lado, com uma amizade, como a nossa.

Aos amigos e colegas de pós-graduação André, Bianca, Daniela, George, Idalina, Márcia, Newton, Pedro, Rafael, Tânia, Thiago, Tatiana e Vivian, por serem meus modelos de mestrandos e doutorandos, pela amizade e ajuda.

Aos colegas de pós-graduação Alexandre, Eduardo e Michele pela ajuda e companheirismo.

A todos que, por ventura, tenha esquecido de mencionar, mas que fizeram parte desta conquista, meu muito obrigada.

RESUMO

Os médicos têm solicitado grande número de formulações diferenciadas, sob a forma de cápsulas de liberação lenta ou prolongada, aos farmacêuticos magistrais, com o objetivo de atender as necessidades específicas dos pacientes. Considerando que, praticamente, não há estudos sobre a liberação de fármacos a partir de formas magistrais de liberação prolongada, neste estudo, cápsulas de liberação modificada com 100 mg de teofilina foram preparadas com diferentes polímeros como os derivados celulósicos (Methocel[®] K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR) em diferentes concentrações, 15-35%. As cápsulas foram manipuladas, empregando o método volumétrico de enchimento de cápsulas. A lactose, de natureza hidrofílica, foi utilizada como diluente, quando necessário. Para o controle de qualidade das cápsulas, determinações de peso médio e teor de fármaco foram realizados nas 17 formulações desenvolvidas. A avaliação da dissolução das cápsulas foi feita de acordo com a Farmacopéia Americana 26 ed., para cápsulas de liberação prolongada (Teste 8), empregando aparato 1 (cesta), rotação de 100 rpm e temperatura mantida a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ em 900 mL de meio fluido intestinal sem enzimas (pH 7,5). Os perfis de dissolução foram comparados ao de duas especialidades farmacêuticas, sob a forma de cápsulas liberação prolongada. A formulação obtida com 35% da capacidade em volume de Methocel[®] E4MCR para cápsulas de tamanho 01 e lactose como diluente, evidenciou perfil de liberação de acordo com as especificações estabelecidas, sendo possível obter resultados reprodutíveis com 10 lotes da mesma formulação, através da padronização dos procedimentos adotados durante a manipulação dos mesmos. Por outro lado, as formulações comerciais de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg de teofilina sob a forma de microgrânulos, quando submetidas ao mesmo ensaio de dissolução, apresentaram rápida liberação do fármaco, indicando que nestas formulações a liberação do fármaco não é fator limitante para a absorção. Para a avaliação da cinética de liberação do fármaco foram aplicados os modelos matemáticos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi. Concluiu-se que as matrizes obtidas com os polímeros foram capazes de modular a liberação de teofilina

envolvendo os mecanismos de difusão e erosão, prevalecendo o modelo de ordem um.

ABSTRACT

Pharmacists are called upon by physicians to compound a wide range of different products, including extended-release and slow-release capsules, when patients require specific individualized therapy. Considering that, practically, there aren't studies about compounded extended-release dosage forms, in this study, extended-release capsules of theophylline (100 mg) were prepared with different polymers as cellulose (Methocel[®] K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR) at different concentrations (15-35%). A hand filling relative volume process was used to prepare the matrix capsules. Lactose was used as hydrophilic diluent. For the quality control of capsules, average weight and assay were performed in 17 formulations. Dissolution rate of these capsules were evaluated according to United States Pharmacopeia 26 ed., dissolution method for theophylline extended-release capsules (Test 8). Determinations were performed with apparatus 1 (basket), agitation at 100 rpm and 900 mL of intestinal medium without enzymes (pH 7,5) were kept at 37°C ± 0,5°C. Dissolution profiles were compared to two other commercial extended-release capsules. The batch of capsules compounded with 35% volume capacity to capsules size number 1 of Methocel[®] E4MCR and with lactose as excipient showed dissolution profile according to the specifications and it was possible to reproduce the same results with more ten batches, through the standardized compounding procedure. On the other hand, commercial extended-release capsules containing theophylline pellets (100 mg) showed quick drug release, indicating that the drug release is not a limitant factor to the absorption. Mathematical models like zero-order, first-order and Higuchi were applied in kinetic studies of theophylline release from the capsules. The evaluation indicated that the polymers were efficient to control the release of theophylline in capsules and the involved mechanisms were diffusion and erosion and first-order was the model that better fitted for theophylline matrix capsules.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAF	acetofalato de celulose
CMC-Na	carboximetilcelulose sódica – polímero
CV	coeficiente de variação
DP	desvio padrão
EC	etilcelulose
FFLM	formas farmacêuticas de liberação modificada
Filme	película de revestimento
HPMC	hidroxipropilmetilcelulose
K4M	peso molecular do polímero: 4.000 Daltons
K15M	peso molecular do polímero: 15.000 Daltons
K100M	peso molecular do polímero: 100.000 Daltons
MC	metilcelulose
PAA	poliacrilamida
PAN	poliacrilonitrilo
PEO	derivado polioxidoetilênico – polímero
PHEMA	polimetacrilato de hidroxietila
PVA	álcool polivinílico
R	coeficiente de correlação
TGI	trato gastrintestinal
UV	ultravioleta
\sqrt{t}	raiz quadrada do tempo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da teofilina.....	06
Figura 2. Esquema dos processos envolvidos na liberação dos fármacos após administração oral dos comprimidos e cápsulas	14
Figura 3. Comparação entre os modelos cinéticos de ordem zero e Higuchi	21
Figura 4. Representação esquemática da quantidade acumulativa de fármaco cedido de formas farmacêuticas de liberação imediata, prolongada e retardada	23
Figura 5. Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco tipo reservatório baseada na difusão	28
Figura 6. Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco de formas farmacêuticas matriciais baseada na difusão.....	28
Figura 7. Processo de difusão (A) e erosão (B) em uma matriz polimérica.....	29
Figura 8. Uso de revestimentos que controlam a passagem de fármaco	30
Figura 9. Esquema do sistema de liberação de fármacos por bomba osmótica elementar	36
Figura 10. Esquema do sistema de liberação de fármacos por bomba osmótica - Sistema osmótico <i>Push-Pull</i> conhecido como “Sistema Oros [®] ”	36
Figura 11. Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco de formas farmacêuticas erodíveis.....	37
Figura 12. Mudanças macroscópicas em sistemas matriciais que dilatam e sofrem erosão.....	39
Figura 13. Fórmula estrutural das unidades de repetição que dão origem aos polímeros derivados da celulose	41

Figura 14. Etapas empregadas no método de obtenção das cápsulas de liberação lenta.....	54
Figura 15. Espectro de absorção, na região do ultravioleta, de uma solução de teofilina 10 µg/mL, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.....	67
Figura 16. Reta de calibração para teofilina em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5, no intervalo de concentração de 2 a 20 µg/mL, leitura no comprimento de onda 271 nm.....	68
Figura 17. Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEE4M351 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.....	69
Figura 18. Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEK100M2 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.....	69
Figura 19. Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEK15M1 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.....	70
Figura 20. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M1, contendo 75 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.....	96
Figura 21. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M2, contendo 50 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 20% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.....	96
Figura 22. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M3, contendo 37,5 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 15% da capacidade em volume deste polímero para	

cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 3 cápsulas..... 97

Figura 23. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK15M1, contendo 75 mg do polímero HPMC K15MPRCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas..... 97

Figura 24. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas..... 98

Figura 25. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 98

Figura 26. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M351, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 99

Figura 27. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M352, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos

tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 99

Figura 28. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M353, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 100

Figura 29. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M354, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 100

Figura 30. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M355, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 101

Figura 31. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M356, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 101

- Figura 32. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M357, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 102
- Figura 33. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M358, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 102
- Figura 34. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M359, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 103
- Figura 35. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3510, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos..... 103
- Figura 36. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3001, contendo 75,0 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para

cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.....	104
Figura 37. Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3501, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.....	104
Figura 38. Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – lote 101238F01)	105
Figura 39. Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Referência – lote Z95429)	105
Figura 40. Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório A – lote 101238F01)	106
Figura 41. Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório B1 – Referência – lote Z95429)	106

Figura 42. Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório B2 – Referência – lote Z100857)	107
Figura 43. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M1 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	108
Figura 44. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M351 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	109
Figura 45. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M352 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	109
Figura 46. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M353 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	110
Figura 47. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M354 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	110
Figura 48. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M355 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	111
Figura 49. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M356 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	111
Figura 50. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M357 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	112

Figura 51. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M358 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	112
Figura 52. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M359 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	113
Figura 53. Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M3510 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	113
Figura 54. Comparação dos perfis de dissolução entre as formulações dos 10 lotes desenvolvidos e selecionados e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.....	114
Figura 55. Valores médios de ED (%) para os lotes manipulados	114

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Fatores que modificam a biodisponibilidade dos medicamentos.....	15
Quadro 2. Terminologia mais recentemente empregada na área de tecnologia de liberação modificada de fármacos	24
Quadro 3. Principais polímeros derivados da celulose.....	41
Quadro 4. Descrição de algumas propriedades dos produtos derivados da HPMC.....	43
Tabela 1. Composição das cápsulas de teofilina (100 mg), contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Methocel [®] K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR), quantidades ajustadas para 50 cápsulas, de acordo com método volumétrico para enchimento de cápsulas, realizando-se assentamento dos pós, por meio de 5 batidas leves da proveta e do encapsulador para as formulações MEK100M1, MEK100M2 e MEK100M3 e 10 batidas leves para as formulações MEK15M1, MEE4M1 e MEE4M351.....	58
Tabela 2. Composição das cápsulas de teofilina (100 mg), contendo hidroxipropilmetilcelulose (Methocel [®] E4MCR), quantidades ajustadas para 50 cápsulas, de acordo com método volumétrico para enchimento de cápsulas, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de 20 batidas leves da proveta e do encapsulador manual.....	59
Tabela 3. Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f1 e f2.....	64
Tabela 4. Valores de absorvância obtidos na construção da reta de calibração da teofilina no meio tampão pH 7,50, no comprimento de onda de 271 nm	68
Tabela 5. Resultados obtidos nas determinações de peso médio e teor de fármaco para cápsulas manipuladas de liberação lenta contendo 100 mg de teofilina.....	71

Tabela 6. Resultados obtidos nas determinações de peso médio e teor de fármaco para cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg de teofilina comercializadas no mercado nacional. (Laboratórios A e B)	72
Tabela 7. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote: MEK100M1).....	73
Tabela 8. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 50 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 20% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEK100M2).....	74
Tabela 9. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 37,5 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 15% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 3 cápsulas (Lote MEK100M3)	75
Tabela 10. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC K15MPRCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEK15M1).....	76
Tabela 11. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde	

a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M1).....	77
Tabela 12. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M1).....	78
Tabela 13. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M351)	79
Tabela 14. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M352)	80
Tabela 15. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M353)	81

- Tabela 16. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M354) 82
- Tabela 17. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M355) 83
- Tabela 18. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M356) 84
- Tabela 19. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M357) 85
- Tabela 20. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que

corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M358)	86
Tabela 21. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M359)	87
Tabela 22. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3510)	88
Tabela 23. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75,0 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3001)	89
Tabela 24. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal	

simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3501).....	90
Tabela 25. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – Lote: 101238F01).....	91
Tabela 26. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Lote: Z95429 – Referência).....	92
Tabela 27. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – Lote: 101238F01).....	93
Tabela 28. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Lote: Z95429 – Referência).....	94
Tabela 29. Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, <i>versus</i> tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B2 – Lote: Z100857 – Referência).....	95

Tabela 30. Resultados obtidos na comparação dos perfis de dissolução entre as formulações selecionadas e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível, recorrendo-se aos modelos independentes que empregam o fator de diferença (f1) e o fator de semelhança (f2)	108
Tabela 31. Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução dos 10 lotes desenvolvidos e selecionados.....	115
Tabela 32. Coeficientes de correlação (r) obtidos através do tratamento matemático dos dados de cinética de dissolução dos lotes selecionados de cápsulas de liberação modificada contendo teofilina.....	115
Tabela 33. Parâmetros da cinética de dissolução obtidos dos modelos matemáticos de ordem um e Higuchi que mais se ajustaram às formulações selecionadas de cápsulas de liberação modificada contendo teofilina.	116
Tabela 34. Limites das quantidades de fármaco dissolvidas em função do tempo para o Teste 8 de dissolução da teofilina em cápsulas de liberação prolongada de 12 horas.....	122

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	05
2.1. TEOFILINA.....	06
2.1.1. Generalidades	06
2.1.2. Aspectos Farmacológicos	08
2.1.2.1. Farmacodinâmica.....	08
2.1.2.2. Farmacocinética	09
2.1.2.3. Precauções	10
2.1.2.4. Reações adversas.....	11
2.1.2.5. Interações medicamentosas.....	11
2.1.2.6. Posologia.....	12
2.1.2.7. Sobredosagem.....	13
2.2. BIODISPONIBILIDADE E DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS.....	13
2.2.1. Teorias da dissolução	17
2.2.2. Modelos matemáticos que expressam a cinética do processo de liberação de fármacos.....	18
2.2.2.1. Modelo de primeira ordem.....	19
2.2.2.2. Modelo de ordem zero	19
2.2.2.3. Modelo de Higuchi.....	20
2.3. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA.....	22
2.4. SISTEMAS UTILIZADOS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS.....	27
2.4.1. Sistemas de difusão	27
2.4.1.1. Sistemas reservatórios.....	30
2.4.1.2. Sistemas matriciais	31
2.4.2. Sistemas de dissolução.....	33
2.4.3. Sistemas osmóticos	35

2.4.4. Sistemas de troca iônica	36
2.4.5. Degradação/Erosão	37
2.6. POLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE UTILIZADOS NA FORMAÇÃO DE MATRIZES PARA O CONTROLE DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS.....	40
2.6.1. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	41
2.7. CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	46
3. OBJETIVOS.....	48
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	50
4.1. MATERIAL	51
4.1.1. Matérias-primas, solventes e reagentes.....	51
4.1.2. Substância química de Referência.....	51
4.1.3. Soluções empregadas no preparo das retas de calibração e nos ensaios de dissolução.....	51
4.1.4. Cápsulas comerciais com microgrânulos para liberação prolongada	52
4.1.5. Equipamentos	52
4.2. MÉTODOS	52
4.2.1. Desenvolvimento farmacotécnico.....	52
4.2.1.1. Obtenção das cápsulas de liberação lenta.....	53
4.2.2. Padronização do método de quantificação do fármaco para os ensaios de teor nas cápsulas e de perfil de dissolução	60
4.2.2.1. Obtenção do espectro de absorção da teofilina	60
4.2.2.2. Determinação das retas de calibração	60
4.2.2.3. Determinação do teor de teofilina nas cápsulas.....	60
4.2.2.4. Avaliação do perfil de dissolução das cápsulas preparadas e comerciais	61
4.2.2.4.1. Preparação dos meios de dissolução.....	62
4.2.2.5. Análise de interferentes no espectro de absorção na região do UV	62

4.2.3. Variação de peso das cápsulas (Peso médio)	62
4.2.4. Método modelo independente que emprega fator de diferença (f1) e fator de semelhança (f2)	63
4.2.5. Eficiência de dissolução	64
4.2.6. Modelos dependentes de análise.....	64
4.2.6.1. Modelo de primeira ordem.	65
4.2.6.2. Modelo de ordem zero.	65
4.2.6.3. Modelo de Higuchi.....	65
5. RESULTADOS.....	66
5.1. OBTENÇÃO DO ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA TEOFILINA E RETA DE CALIBRAÇÃO.....	67
5.2. PESO MÉDIO E DETERMINAÇÃO DE TEOR DE TEOFILINA NAS CÁPSULAS MANIPULADAS E COMERCIALIZADAS NO MERCADO NACIONAL.....	71
5.3. PERFIS DE DISSOLUÇÃO.....	72
5.4. RESULTADOS OBTIDOS DE F1 E F2 NA COMPARAÇÃO DOS PERFIS DE DISSOLUÇÃO	107
6. DISCUSSÃO.....	117
7. CONCLUSÕES.....	130
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	133

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos medicamentos sólidos orais, como comprimidos e cápsulas, é formulada para liberar o fármaco logo após a administração, com o objetivo de obter absorção rápida e completa (*Immediate Release*) (SHARGEL; YU, 1999). Em oposição aos elevados picos plasmáticos provenientes da liberação convencional, nas últimas décadas, novos sistemas de liberação foram introduzidos no mercado farmacêutico, tendo em vista diminuir os efeitos colaterais, prolongar o efeito de certos fármacos e aumentar a adesão do paciente ao tratamento, pela diminuição de doses diárias, no caso de fármacos de meia-vida plasmática curta. Nesse sentido, foram introduzidas as Formas Farmacêuticas de Liberação Modificada (*Modified Release*), baseadas em diversos sistemas de liberação, considerando as propriedades físico-químicas dos fármacos e excipientes, além de propriedades farmacológicas e farmacocinéticas dos fármacos (ISHIKAWA *et al.*, 2000).

Bogner *et al.* (2001) relatam que os médicos têm solicitado grande número de formulações diferenciadas, sob a forma de cápsulas de liberação lenta ou prolongada, aos farmacêuticos magistrais, com o objetivo de atender as necessidades específicas dos pacientes. No entanto, sabe-se que a velocidade de liberação a partir das cápsulas pode variar de acordo com a natureza do fármaco, modo de preparo, quantidade e tipo de excipientes da formulação. Segundo Allen (2002), a liberação a partir de cápsulas manipuladas é possível, entretanto, devem-se distinguir os objetivos terapêuticos entre esta e as formas industrializadas. Para tanto, podem ser empregados derivados da celulose ou alginato de sódio, em mistura com excipientes solúveis em água, como a lactose (ALLEN, 2002).

As cápsulas preparadas em escala laboratorial têm a vantagem de adequar a posologia à necessidade terapêutica de cada paciente, considerando peso, objetivo terapêutico e efeitos adversos. As formas de liberação modificada em escala de manipulação podem ser justificadas por proporcionar a redução na frequência da administração de doses, diminuir a velocidade de liberação do fármaco de modo a sustentar a atividade terapêutica, permitir maior conforto ao paciente ou prevenir a rápida absorção, no caso de fármacos muito solúveis, o que poderia resultar em picos plasmáticos extremamente altos, ocasionando ou exacerbando seus efeitos adversos (BOGNER *et al.*, 2001).

A designação “liberação modificada” vem sendo usada para descrever vários tipos de objetivos terapêuticos e/ou farmacotécnicos, incluindo liberação sustentada, ação sustentada, ação prolongada, liberação lenta, liberação retardada, entre outras.

Muitos desses termos foram introduzidos por indústrias farmacêuticas para representar um modo especial de produzir formas farmacêuticas ou, ainda, usados com o objetivo de marketing (SHARGEL; YU, 1999). A USP/NF define esse conceito como sistemas em que as propriedades relacionadas ao tempo de liberação do fármaco e ao seu local de ação, são selecionadas de acordo com a terapêutica ou conveniência, diferente daquela oferecida pelas formas farmacêuticas convencionais como soluções, pomadas ou formas prontamente dissolvidas (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

Dentre as diferentes alternativas para prolongar a liberação, as matrizes, constituídas pelo fármaco em mistura com polímeros retardantes, hidrofílicos ou inertes, são sistemas fáceis de serem produzidos, que empregam a mesma tecnologia e equipamentos dos comprimidos convencionais e podem ser obtidas por granulação seca, úmida ou por compressão direta. Inúmeros materiais podem ser usados na confecção das matrizes, entretanto, os derivados celulósicos têm sido, exaustivamente, empregados, principalmente, em função de suas características de rápida hidratação e intumescimento, o que lhes conferem a propriedade de formar, em contato com a água, a camada de difusão, responsável pelo controle da liberação de fármaco nas matrizes hidrofílicas (DOW CHEMICAL, 2000; FERRERO *et al.*, 2003).

Na literatura, há poucos trabalhos sobre o estudo da liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas manipuladas de liberação modificada, dentre as quais destacam-se as cápsulas gastro-resistentes (*Delayed Release*) que são definidas por liberarem o fármaco após um período de tempo bem determinado após a administração, sendo depois a liberação praticamente imediata. As de liberação lenta (*Slow-Release* ou *Altered Release*) que atendem a um conceito relativo no qual a liberação do fármaco é mais lenta que a obtida nas formas de liberação imediata. O mecanismo envolvido nas cápsulas de liberação lenta corresponde, de certa forma, àquele das matrizes hidrofílicas (ALLEN, 2002).

A teofilina é um derivado da metilxantina, amplamente usada clinicamente devido a sua atividade broncodilatadora no tratamento de doenças respiratórias, como asma, e também no controle de bronco-espasmos. Sua eficácia está associada à manutenção dos níveis plasmáticos efetivos, portanto, as formas farmacêuticas de liberação modificada, que liberam o fármaco a uma velocidade constante, são uma alternativa importante na obtenção de efeito prolongado entre as

doses e evitar as crises noturnas. Assim, a teofilina foi escolhida como fármaco modelo para incorporação em cápsulas de liberação lenta, uma vez que para efetivo tratamento da doença obstrutiva crônica pulmonar e para evitar crises noturnas, os níveis séricos do fármaco devem ser mantidos constantes (OJOE *et al.*, 2003; PATHER *et al.*, 1998).

A obtenção de matrizes contendo fármacos pouco solúveis, como a teofilina, é particularmente dificultada, uma vez que o principal mecanismo de liberação é a difusão, em que a solubilidade pode se constituir em fator limitante para o emprego desse tipo de sistema. No entanto, nas últimas décadas, polímeros com características intumescíveis em meio aquoso têm sido amplamente utilizados na preparação e estudo de formas farmacêuticas orais de liberação prolongada de fármacos. Isto explica a existência de estudos a respeito das formas matriciais de teofilina para liberação modificada, que são sistemas mais simples, seguros e economicamente mais vantajosos (VENDRUSCOLO *et al.*, 2005; CHAMBIN *et al.*, 2004; EBUBE; JONES, 2004; OJOE *et al.*, 2003).

Deste modo e considerando os recursos disponíveis nas farmácias de manipulação para obtenção das FFLM, os estudos das formulações e de sua liberação constituem instrumentos fundamentais para a avaliação das propriedades biofarmacotécnicas das preparações sólidas na forma de cápsulas de liberação modificada na farmácia de manipulação, sendo de grande importância estudar a sua viabilidade nos processos em pequena escala.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Teofilina

2.1.1. Generalidades

A teofilina anidra é quimicamente conhecida como 3,7-dihidro-1,3-dimetilpurina-2,6(1*H*)-diona (Figura 1) e, apresenta-se sob a forma anidra e hidratada (MARTINDALE, 1999). A fórmula molecular da teofilina anidra é $C_7H_8N_4O_2$, com um peso molecular de 180,17 g/mol. A teofilina monohidratada apresenta a fórmula molecular $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$, com um peso molecular de 198,18 g/mol (MERCK INDEX, 2001; DRUG INFORMATION, 2002).

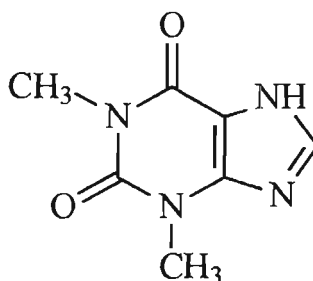


FIGURA 1 – Estrutura química da teofilina (MERCK INDEX, 2001)

Apresenta-se como pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro, com sabor amargo. Deve ser acondicionada em recipientes bem fechados. A teofilina anidra é estável na presença do ar e sensível à luz, apresentando aparência amarelada, quando exposta à luz, por um longo período de tempo. Seu ponto de fusão, determinado na substância previamente seca a 100-105°C, está compreendido entre 270 e 274°C. À temperatura ambiente (25°C), seu pKa é, aproximadamente, igual a 8,6 (NEAU, 1999; MERCK INDEX, 2001; DRUG INFORMATION, 2002; PHARMACEUTICAL CODEX, 1994).

A solubilidade da teofilina em água é de 1 parte para 120 partes desta, sendo mais solúvel em água aquecida. A sua solubilidade em água aumenta com o aumento do pH. Solúvel em 80 partes de álcool e, aproximadamente, 200 partes de clorofórmio, sendo praticamente insolúvel em éter. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos, de amônia e de ácidos minerais diluídos. Uma solução aquosa saturada apresenta um pH fracamente ácido (NEAU, 1999; GARCÍA *et al.*, 1998; FARMACOPÉIA PORTUGUESA, 2002; DRUG INFORMATION, 2002; PHARMACEUTICAL CODEX, 1994).

Nos Estados Unidos, a teofilina anidra é encontrada sob a forma de comprimidos de liberação imediata comercializados com os nomes de Slo-Phyllin[®] (laboratório Aventis) nas dosagens de 100 mg e 200 mg; Theolair[®] (laboratório 3M) nas dosagens de 125 mg e 250 mg e Quibron[®]-T (laboratório Monarch) na dosagem de 300 mg (DRUG INFORMATION, 2002).

É também encontrada sob a forma de comprimidos de liberação prolongada, comercializados com os nomes de Theochron[®] (laboratório Forest) nas dosagens de 100 mg, 200 mg e 300 mg, a cada 12 horas; Theo-Dur[®] (laboratório Key) nas dosagens de 100 mg, 200 mg, 300 mg e 450 mg, a cada 12-24 horas; Theo-X[®] (laboratório Carrick) nas dosagens de 100 mg, 200 mg, 300 mg, a cada 12-24 horas; T-Phyl[®] CR (laboratório Purdue Frederick) na dosagem de 200 mg, a cada 12-24 horas; Respbid[®] (laboratório Boehringer Ingelheim) na dosagem de 250 mg, a cada 12 horas; Theolair[®]-SR (laboratório 3M) nas dosagens de 250 mg, 300 mg e 500 mg a cada 8-12 horas; Quibron[®]-T/SR (laboratório Monarch) na dosagem de 300 mg, a cada 12 horas; Uni-Dur[®] (laboratório Key), nas dosagens de 400 mg e 600 mg, a cada 12-24 horas e Uniphyll[®] Unicontin[®] (laboratório Purdue Frederick) nas dosagens de 400 mg e 600 mg, a cada 12-24 horas (DRUG INFORMATION, 2002).

Pode ser encontrada sob a forma de cápsulas de liberação prolongada, comercializadas com os nomes de Slo-bid[®] Gyrocaps[®] (laboratório Aventis) nas dosagens de 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 200 mg e 300 mg a cada 8-12 horas; Aerolate III[®], Aerolate JR[®] e Aerolate SR[®] (laboratório Fleming) nas dosagens de 65 mg, 130 mg e 260 mg, respectivamente, a cada 8-12 horas; Theo-24[®] (laboratório UCB) nas dosagens de 100 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg, a cada 24 horas; Theophylline Extended-Release (laboratórios Arcola, Major), na dosagem de 100 mg, a cada 8-12 horas; Theophylline Extended-Release (laboratórios Arcola, Major, Inwood e Qualitest), nas dosagens de 125 mg, 200 mg e 300 mg, a cada 8-12 horas (DRUG INFORMATION, 2002).

E ainda, na forma de solução, a teofilina anidra é comercializada com os nomes de Elixophyllin[®] Elixir (laboratório Forest) na dosagem de 27 mg/5 mL; SloPhyllin[®] Xarope (laboratório Aventis) na dosagem de 27 mg/5 mL e Aerolate[®] Líquido (laboratório Fleming) na dosagem de 50 mg/5 mL (DRUG INFORMATION, 2002).

No mercado nacional, de acordo com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2003), os medicamentos contendo teofilina são comercializados sob

a forma de cápsulas de liberação imediata com os nomes de Bronquiasma[®] (laboratório Herald's do Brasil) nas dosagens de 100 mg, 200 mg e 300 mg e Teoston[®] (laboratório Ariston) na dosagem de 300 mg.

A teofilina também pode ser encontrada na forma de cápsulas de liberação prolongada com os nomes de Talofilina[®] (laboratório Novartis) nas dosagens de 100 mg, 200 mg e 300 mg; Teolong[®] (laboratório Abbott) nas dosagens de 100 mg, 200 mg e 300 mg e Teofilina Bermácia[®] Retard (laboratório C.I.F.) na dosagem de 300 mg.

Na forma de solução oral, a teofilina pode ser encontrada com os nomes de Teofilina Bermácia[®] Solução (laboratório C.I.F.) na dosagem de 100 mg/15 mL; Bronquiasma[®] (laboratório Herald's do Brasil) na dosagem de 6,66 mg/mL e Codrinan[®] (laboratório Honorterápica) na dosagem de 100 mg/15 mL.

2.1.2. Aspectos Farmacológicos

2.1.2.1. Farmacodinâmica

A teofilina apresenta várias ações farmacológicas de interesse terapêutico. Relaxa a musculatura lisa, notadamente o músculo brônquico, inibindo o espasmo e melhorando, dessa forma, a função pulmonar. Estimula o sistema nervoso central (SNC), estimula o músculo cardíaco e atua no rim produzindo diurese. (HARDMAN *et al.*, 2003; DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003).

A sua administração oral é adequada para o tratamento e manutenção de todas as doenças pulmonares obstrutivas crônicas, associadas com broncoconstrição reversível, tais como asma brônquica, bronquite crônica e enfisema (ORTH *et al.*, 2005; HARDMAN *et al.*, 2003).

A teofilina é a mais eficaz das xantinas e o seu emprego para o tratamento da asma brônquica requer um ajuste ótimo da concentração plasmática entre 10 e 20 µg/mL, na qual se obtém máximo efeito broncodilatador e mínimas reações adversas (PEZOA *et al.*, 1992; HARDMAN *et al.*, 2003; GARCÍA *et al.*, 1998). Segundo Crescioli *et al.* (1996), a teofilina de liberação controlada inibe, significativamente, a obstrução das vias aéreas pela manhã, de pacientes asmáticos com crises de asma noturna, não apenas por seu efeito broncodilatador, mas também pela inibição da inflamação das vias respiratórias.

O mecanismo de ação proposto é pela ação inibitória do fármaco sobre a fosfodiesterase, a enzima que degrada o adenil-monofosfato cíclico. O aumento das concentrações de adenil-monofosfato cíclico pode mediar a maioria dos efeitos farmacológicos da teofilina. Já as ações da teofilina no miocárdio e na transmissão neuromuscular podem resultar da alteração na concentração intracelular de íons cálcio (DRUG INFORMATION, 2002; KOROLKOVAS, 2004).

2.1.2.2. Farmacocinética

A teofilina é rápida e completamente absorvida após a administração oral, nas formas farmacêuticas de solução ou sólidas orais de liberação convencional. Após uma única dose de 5 mg/kg em adultos, um pico de concentração sérica médio, aproximadamente, de 10 µg/mL (com variação entre 5-15 µg/mL) pode ser alcançado em 1-2 horas após a administração (MOSBY'S GENRX, 2000; KOROLKOVAS, 2004; DRUG INFORMATION, 2002).

Os produtos com revestimento entérico contendo teofilina exibem absorção lenta e geralmente incompleta. Apesar da velocidade de absorção mais lenta, as preparações de liberação prolongada (cápsulas e comprimidos) de teofilina são absorvidas, geralmente, na mesma extensão que os comprimidos sem revestimento. Portanto, a velocidade real de absorção das preparações de liberação prolongada pode ser diferente. Estas preparações contendo teofilina têm sido formuladas para liberar o fármaco em diferentes velocidades, adequadas para doses a cada 8-12, 12 ou 24 horas. No entanto, a frequência da dose para um determinado paciente depende dos seus parâmetros farmacocinéticos individuais (DRUG INFORMATION, 2002).

Uma vez que a velocidade e a extensão da absorção pode diferir entre as várias preparações e, algumas vezes, entre as diferentes dosagens da mesma preparação, os pacientes devem permanecer com uma mesma preparação. A substituição de uma preparação de liberação prolongada por outra deve ser realizada quando as preparações são equivalentes e/ou o paciente for avaliado, farmacocineticamente, durante o período de transição (DRUG INFORMATION, 2002).

A absorção da teofilina pode se tornar mais lenta, mas geralmente não reduzida, quando há presença de alimentos no trato gastrointestinal. O efeito do

alimento na absorção de preparações de liberação prolongada parece ser variável, e as recomendações dos fabricantes devem ser seguidas durante a administração de preparações específicas (DRUG INFORMATION, 2002).

Uma vez que a teofilina entra na circulação sistêmica, em concentrações terapêuticas, cerca de 60% são ligados às proteínas plasmáticas, mas é diminuída para cerca de 40% em crianças recém-nascidas e em adultos com cirrose hepática. O volume de distribuição aparente da teofilina é, aproximadamente, de 0,45 L/kg (média de 0,3-0,7 L/kg) em crianças e adultos. A teofilina passa livremente através da placenta, para o leite materno e para o líquido cérebro-espinhal (MOSBY'S GENRX, 2000; HARDMAN *et al.*, 2003; DRUG INFORMATION, 2002).

A teofilina é metabolizada parcialmente, no fígado, em ácido 1,3-dimetil úrico, ácido 1-metil úrico e 3-metil xantina. Estes metabólitos são excretados na urina. Em adultos, cerca de 10% de uma dose de teofilina é excretada, de forma inalterada, na urina, mas nos recém-nascidos, é muito maior, chegando a cerca de 50% nos recém-nascidos prematuros, sendo que a maior proporção é excretada como cafeína. As diferenças individuais na taxa de metabolismo hepático da teofilina são consideráveis, resultando em grandes variações no *clearance*, nas concentrações séricas e meias-vidas (KOROLKOVAS, 2004; DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003; MARTINDALE, 1999).

O metabolismo hepático é afetado por fatores tais como idade, pacientes fumantes, disfunções, dietas e interações medicamentosas. A meia-vida sérica da teofilina em pacientes asmáticos adultos não fumantes é de 6 a 12 horas, em crianças, de 1 a 5 horas, em pacientes fumantes, de 4 a 5 horas e recém-nascidos e crianças prematuras, de 10 a 45 horas. A meia-vida sérica da teofilina pode aumentar em pacientes idosos e em pacientes com doenças cardíacas e disfunções hepáticas (MARTINDALE, 1999).

A concentração sérica máxima é atingida em 1 hora na solução oral, em 2 horas nos comprimidos de liberação convencional e em 5 horas nas cápsulas de ação prolongada (KOROLKOVAS, 2004; MARTINDALE, 1999).

2.1.2.3. Precauções

Como as doses terapêuticas são próximas das tóxicas, eventualmente podem ocorrer sintomas indesejáveis em alguns pacientes (P.R. VADE-MÉCUM, 2003).

Deve-se ter cautela na presença de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, infarto do miocárdio recente, hipertireoidismo, febre prolongada, infecções respiratórias (inclusive virais), aumento prostático ou úlcera péptica (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003).

Requer-se cautela em pacientes com hepatopatias (metabolização retardada), doenças renais (eliminação reduzida) e em pacientes idosos. Para se evitar altos níveis sanguíneos indesejáveis da teofilina, deve-se ajustar a posologia nesses pacientes. Pacientes não devem substituir uma preparação de liberação modificada contendo teofilina por outra, sem aconselhamento médico e sem verificação das concentrações séricas de teofilina, por causa das diferenças de biodisponibilidade (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003; MARTINDALE, 1999).

2.1.2.4. Reações Adversas

A teofilina pode causar náuseas, vômito, dores abdominais, diarreia e outros distúrbios gastrintestinais, insônia, dores de cabeça, ansiedade, inquietação, vertigens, tremores e palpitações. A *overdose* pode levar à agitação, diurese, vômitos repetidos e, conseqüentemente, à desidratação, arritmias cardíacas, incluindo taquicardia, hipotensão, distúrbios eletrolíticos incluindo hipocalcemia, hiperglicemia, acidose metabólica, convulsões e morte (MARTINDALE, 1999).

A toxicidade severa pode não ser precedida por sintomas moderados. Convulsões, arritmias cardíacas e hipotensão podem surgir após a injeção intravenosa, particularmente, se a injeção for muito rápida e, alguns casos de morte repentina já foram relatados. A droga é muito irritante no caso da via intramuscular (MARTINDALE, 1999).

2.1.2.5. Interações Medicamentosas

A teofilina pode aumentar o potencial para os efeitos colaterais tóxicos de outras xantinas ou dos fármacos simpatomiméticos. A administração concomitante da teofilina e β -bloqueadores deve ser evitada, uma vez que os β -bloqueadores produzem broncoespasmos. As xantinas podem potencializar a hipocalcemia causada por hipóxia ou associada com a administração de β_2 -agonistas,

corticosteróides e diuréticos. O efeito da furosemida pode ser acentuado. O efeito terapêutico do lítio pode ser reduzido quando esse medicamento for usado simultaneamente com a teofilina (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003; MARTINDALE, 1999).

O uso concomitante de alopurinol, antiácidos, betabloqueadores, cimetidina, ciprofloxacino, anticoncepcionais orais, eritromicina, troleandomicina, ranitidina, verapamil ou vacina antigripal pode elevar a concentração plasmática da teofilina. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina ou fumo podem diminuir a concentração plasmática da teofilina (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2003; MARTINDALE, 1999).

2.1.2.6. Posologia

No tratamento de broncoespasmos agudos que não requerem terapia intravenosa, a teofilina pode ser administrada, oralmente, por meio das formas farmacêuticas de liberação convencional. Neste caso, as preparações de liberação modificada não são adequadas. A posologia recomendada, para adultos e crianças que não estejam tomando teofilina ou produtos contendo xantina, é de 5 mg/kg, para produzir um pico de concentração sérica de 10 µg/mL, seguido de manutenção apropriada da dosagem oral. Estas doses são administradas a cada 6-8 horas em adultos e a cada 4-6 horas em crianças. As doses devem ser reduzidas em pacientes idosos e naqueles com *cor pulmonale*, doenças cardíacas ou disfunções hepáticas. Os fumantes podem necessitar de uma dose mais alta para a manutenção (MARTINDALE, 1999).

No caso de tratamento a longo prazo de broncoespasmos, a teofilina pode ser administrada oralmente em doses que variam de 300 a 1000 mg, diariamente, em doses divididas na forma de comprimidos de liberação convencional, cápsulas, preparações líquidas ou preparações de liberação modificada (MARTINDALE, 1999).

Para as formas farmacêuticas de liberação convencional, as doses divididas são, geralmente, administradas a cada 6-8 horas. Entretanto, as preparações de liberação modificada são mais usualmente administradas, já que reduzem a frequência de doses, especialmente, em pacientes que apresentam rápido *clearance* de teofilina. A dose usual de teofilina de liberação prolongada é de 8 a 10 mg/kg, a cada 12 horas (MARTINDALE, 1999; P.R. VADE-MÉCUM, 2003).

2.1.2.7. Sobredosagem

A intoxicação por superdosagem é tratada com ipecacuanha para retirar a teofilina do estômago e carvão ativado para evitar maior absorção do fármaco. A seguir administra-se um catártico, como sulfato de sódio, para aumentar a eliminação do carvão e da teofilina não absorvidos (KOROLKOVAS, 2004).

Em situações agudas, pode ser efetuada a hemoperfusão e para overdose crônica, recomenda-se a hemoperfusão quando os níveis séricos atingem 60 µg/mL. A injeção intravenosa de fenobarbital é indicada como profilática em pacientes, com concentrações séricas perigosamente altas, pois barbitúricos podem elevar o limiar dos ataques (KOROLKOVAS, 2004).

2.2. BIODISPONIBILIDADE E DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

As formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral são amplamente prescritas na prática médica devido às vantagens apresentadas por essa via e pela forma farmacêutica, destacando-se a praticidade, economia e, geralmente, maior segurança na utilização. Esses aspectos promovem a boa aceitação e adesão do paciente ao tratamento, contribuindo para a continuidade do mesmo e, conseqüentemente, para a eficácia da terapêutica prescrita (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Para que um fármaco seja absorvido, precisa antes ser dissolvido no líquido do local de absorção. O processo pelo qual as partículas se dissolvem é denominado dissolução (ANSEL *et al.*, 2000). Fundamentalmente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente, no entanto, sabe-se que a ação do fármaco é condicionada também pelo modo como o sistema farmacêutico o libera (COSTA; LOBO, 1999).

Quando se trata da administração de formas farmacêuticas sólidas por via oral, existem algumas etapas limitantes no processo de absorção (SHARGEL; YU, 1999). Um pré-requisito para a absorção e conseqüente resposta clínica de fármacos administrados na forma sólida por via oral é a dissolução no trato gastrintestinal, o que, muitas vezes pode ser o passo limitante de todo o processo (LINDDAHL, A. *et*

al., 1997 *apud* CONSIGLIERI; CONSIGLIERI, *et al.*, 2000). Na Figura 2, a seguir, estão ilustradas as diferentes etapas do processo de liberação dos fármacos a partir de cápsulas e comprimidos (LEHIR, 1997).

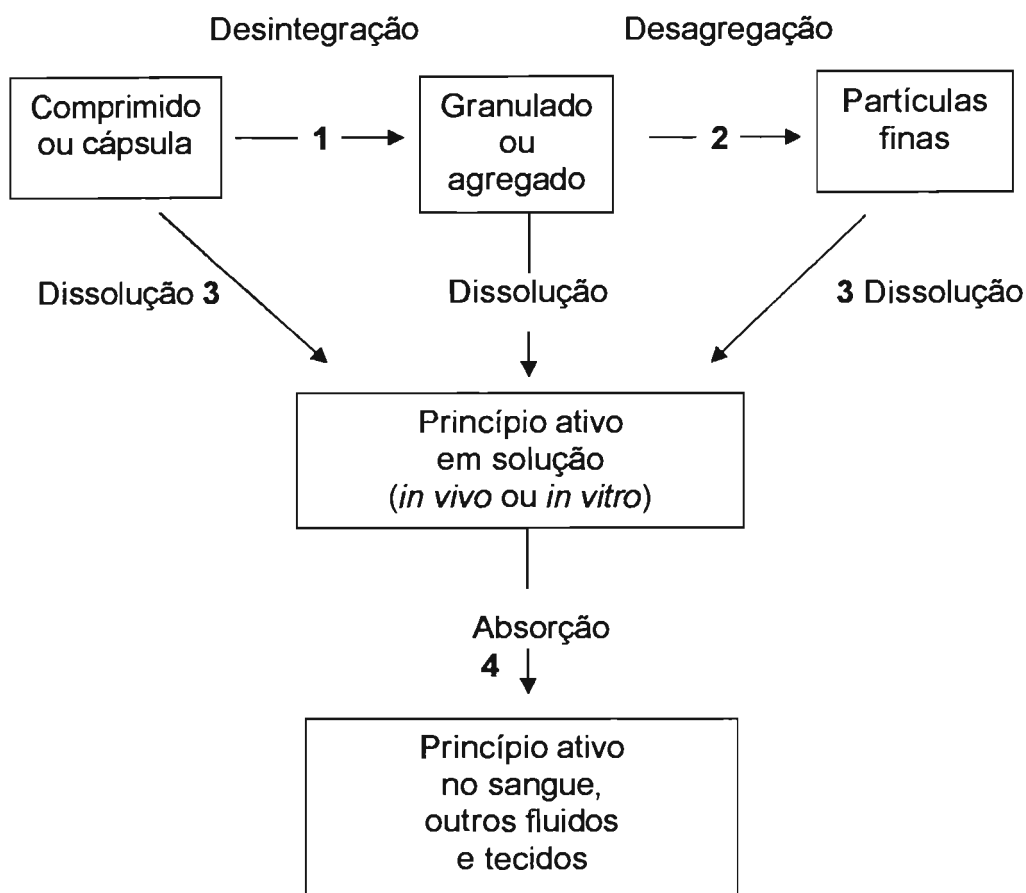


FIGURA 2 – Esquema dos processos envolvidos na liberação dos fármacos após administração oral dos comprimidos e cápsulas (LEHIR, 1997).

Quase que se pode dizer que nas formas farmacêuticas de liberação imediata todo o sistema é idealizado para favorecer o processo de dissolução, minimizando o efeito da forma farmacêutica na liberação e tornando a velocidade de liberação (V_{lib}) aproximadamente igual à velocidade de dissolução (V_{dis}). Pelo contrário, nas outras formas farmacêuticas (de liberação não convencional) é a cinética de liberação que é modulada. A dissolução pode ocorrer, mas o fármaco fica muitas vezes retido no sistema, verificando-se assim um condicionamento da liberação. A velocidade de liberação será menor que a velocidade de dissolução ($V_{lib} < V_{dis}$) (COSTA; LOBO, 1999).

Nesse contexto, tem-se verificado que, não basta desenvolver um produto tecnicamente perfeito. É necessário que a forma farmacêutica desenvolvida seja capaz de liberar a substância ativa na quantidade e velocidade adequadas para garantir a eficácia do tratamento e a segurança do paciente (STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995).

O termo biodisponibilidade aplica-se, justamente, à velocidade e à extensão com que um fármaco é absorvido, e se torna disponível no local de ação, (ANSEL *et al.*, 2000) sendo dependente de fatores relacionados ao indivíduo e ao medicamento (STORPIRTIS *et al.*, 1999; CONSIGLIERI *et al.*, 2000). As características físico-químicas do fármaco e sua liberação da forma farmacêutica podem exercer grande influência na quantidade e na velocidade de absorção. Considerando que o fármaco pode ser absorvido somente após solubilização, as formas sólidas são aquelas que, potencialmente, exibem maiores problemas na biodisponibilidade (CONSIGLIERI *et al.*, 2000).

Os fatores que afetam a biodisponibilidade dos medicamentos encontram-se, resumidamente, descritos no Quadro 1.

QUADRO 1 – Fatores que modificam a biodisponibilidade dos medicamentos (CONSIGLIERI *et al.*, 2000; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995; PINHO, 1999)

FATORES LIGADOS AO PACIENTE	Idade, fatores fisiológicos (pH do TGI, tempo de esvaziamento gástrico, tipo de dieta, etc.), presença de patologias associadas.
FATORES RELACIONADOS À FORMA FARMACÊUTICA	<ul style="list-style-type: none"> - dependentes do fármaco: solubilidade do fármaco, tamanho de partículas, polimorfismo, pKa, estabilidade no trato gastrintestinal, coeficiente de partição óleo-água; - dependentes dos excipientes: natureza química, capacidade de adsorção, quantidade empregada na formulação; <p style="text-align: right;">(continua...)</p>

(continuação do Quadro 1)

	<p>- dependentes do processo de fabricação: tipo de granulação utilizada, modificações nas técnicas de produção (tempo de mistura, agitação ou secagem), força de compressão.</p>
--	---

O conhecimento dos fatores responsáveis pelas variações na liberação do fármaco, a partir da sua forma farmacêutica, colaborou para solucionar vários problemas relativos à biodisponibilidade de medicamentos. Para tal, o estudo da cinética de dissolução *in vitro* de preparações farmacêuticas sólidas é etapa fundamental em seu desenvolvimento farmacotécnico. O estudo do processo de liberação constitui-se como ferramenta válida para garantir a qualidade biofarmacotécnica de produtos farmacêuticos, sendo útil no desenvolvimento das formulações, controle de qualidade e na determinação de equivalentes farmacêuticos (KHAN, 1996; SKOUG, *et al.*, 1997; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995; PINHO, 1999; VILLANOVA, 2001)

Inicialmente, os ensaios de dissolução foram apenas introduzidos para caracterizar os perfis de liberação de fármacos pouco solúveis nos meios de dissolução. Atualmente, verifica-se que os ensaios de dissolução têm sido adotados para todas as formas farmacêuticas sólidas, com poucas exceções (fármacos muito solúveis ou não absorvidos). Hoje em dia, qualquer trabalho de formulação e desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas é acompanhado por ensaios de dissolução (COSTA; LOBO, 2000).

A possibilidade de correlacionar dados *in vivo* e *in vitro* é de grande valor para definir a qualidade biofarmacotécnica de um medicamento. Caso seja possível obter um elevado grau de correlação entre os ensaios, o teste de dissolução poderá ser considerado preditivo da biodisponibilidade, adquirindo importância essencial na rotina de controle de qualidade lote-a-lote (KHAN, 1996; SKELLY *et al.*, 1990; SOOD; PANCHAGNULA, 1999; STORPIRTIS; CONSIGLIERI, 1995; STORPIRTIS *et al.*, 1999)

O ensaio de dissolução tornou-se obrigatório para avaliar o desempenho de muitas formas farmacêuticas, uma vez que Shenoy e colaboradores provaram em 1959, que existe uma correlação dos ensaios de dissolução *in vitro* com estudos de

absorção *in vivo* para a aspirina. Apesar de existirem correlações *in vitro in vivo* (IVIV) bem sucedidas descritas na literatura, a dissolução, por si, não é capaz de prever a eficácia terapêutica, porém fornece informações valiosas sobre a disponibilidade biológica do fármaco, bem como controle entre lotes na fabricação (ABDOU *et al.*, 2000).

2.2.1. Teorias da Dissolução

Em 1897, Noyes e Whitney estudaram a velocidade de dissolução do ácido benzóico, substância praticamente insolúvel em água, utilizando um cilindro rotativo. Baseado nos resultados, desenvolveram uma relação matemática, fundamentada na lei de FICK, na tentativa de descrever o processo de dissolução. O modelo correlaciona a velocidade de dissolução com o gradiente de solubilidade do sólido no meio em estudo. O fenômeno pode ser descrito pela equação (ABDOU *et al.*, 2000):

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C_t) \quad (1)$$

onde:

dc/dt = velocidade de dissolução do fármaco;

K = constante de proporcionalidade (também chamado constante de dissolução);

C_s = concentração saturada do fármaco (solubilidade máxima);

C_t = concentração no tempo "t".

$C_s - C_t$ = gradiente de concentração.

Posteriormente, Brunner e Tolckzo modificaram a equação (1) acrescentando a área superficial do sólido exposta ao solvente (S) (ABDOU *et al.*, 2000):

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S(C_s - C_t) \quad (2)$$

Em 1904, Nerst, na tentativa de explicar os mecanismos de dissolução, propôs a teoria do filme, na qual, o autor considerou que um sólido imerso em um líquido é submetido a dois processos consecutivos: (1) a solução na interface do sólido cria uma camada estagnada ou filme (h) e, (2) as moléculas provenientes desse filme limite difundem-se para o restante do líquido. No primeiro passo, a difusão é quase instantânea, enquanto que no segundo, é muito lenta. A velocidade da segunda etapa é limitante da dissolução (ABDOU *et al.*, 2000).

Posteriormente, outros fatores relacionados à área superficial, e que afetavam a dissolução, foram incluídos na equação (2). Brunner (1900 *apud* ABDOU *et al.*, 2000) incluiu o coeficiente de difusão (D) e a espessura da camada de solução saturada (h) para determinado volume (v) de dissolução, resultando na seguinte equação:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (C_s - C_t) \quad (3)$$

A constante de proporcionalidade K_2 é conhecida como velocidade de dissolução intrínseca e é característica de cada composto.

Deve-se realçar que, de acordo com a lei de FICK, a velocidade de absorção é proporcional à diferença das concentrações dos dois lados da membrana e ao coeficiente de difusão e, ainda, inversamente proporcional à espessura da membrana, sendo também função da área da membrana envolvida neste fenômeno. No caso da administração oral, a membrana em questão é a gastrintestinal que, devido às vilosidades e micro-vilosidades do intestino, apresenta uma grande área de absorção (COSTA; LOBO, 1999; MASARO, ZHU, 1999).

2.2.2. Modelos matemáticos que expressam a cinética do processo de liberação de fármacos

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro* e a compreensão da cinética de liberação do fármaco estão presentes hoje na grande maioria dos estudos de desenvolvimento e controle de formas farmacêuticas de liberação prolongada. De fato, o teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes no decorrer do

processo de desenvolvimento de produtos, uma vez que permite a seleção dos adjuvantes apropriados e da formulação que apresenta o perfil de liberação mais conveniente e reprodutível (DRESSMAN, *et al.*, 1998; BARTOSZYNSKI, *et al.*, 2001; PILLAY; FASSIHI, 1998).

Para as formulações de liberação prolongada, os métodos mais comumente utilizados são representados pelos modelos dependentes. Tais aplicações permitem avaliar, qualitativamente e quantitativamente, quais mecanismos regem a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica de apresentação. Vários modelos matemáticos são apresentados como aplicáveis nessas formulações (JORGENSEN; CHRISTENSEN, 1996).

2.2.2.1. Modelo de primeira ordem

A cinética de primeira ordem é obtida quando há relação linear entre o logaritmo da quantidade de fármaco não dissolvida e o tempo. Geralmente obedecida por formas farmacêuticas de pronta liberação e/ou liberação modificada (FERRAZ *et al.*, 1998; SOOD; PANCHAGNULA, 1999; JALAL *et al.*, 1989). Pode ser representada pela equação:

$$\text{Log}N m = K . t \quad (4)$$

onde:

$\text{Log}N$ = logaritmo neperiano;

m = massa da substância;

K = constante de proporcionalidade;

t = intervalo de tempo.

2.2.2.2. Modelo de ordem zero

A dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não sofrem desagregação ocorre geralmente de forma lenta e se aplica à liberação controlada. Desse modo é possível representar graficamente a fração de fármaco dissolvida em função do tempo. Quando a relação é linear, isto é próprio de uma cinética de ordem zero.

As formas que seguem este tipo de perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo independente da quantidade restante na formulação, representando o modelo ideal para atingir uma ação farmacológica prolongada (AGNES; ORTEGA, 2003; ANDRIGHETTI, 2003; COSTA; LOBO, 2001; SOOD; PANCHAGNULA, 1999; FERRAZ *et al.*, 1998; VARELAS *et al.*, 1995; JALAL *et al.*, 1989). Estas podem ser expressas conforme:

$$Q_t = K.t \quad (5)$$

onde:

Q_t = quantidade de fármaco dissolvida no tempo t ;

K = constante de liberação de ordem zero;

t = intervalo de tempo.

A representação gráfica da equação acima resulta em uma reta onde o coeficiente angular corresponde a K .

2.2.2.3. Modelo de Higuchi

Os modelos de Higuchi descrevem a liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semi-sólidas. A expressão geral do denominado modelo de Higuchi mais difundido na literatura corresponde à equação:

$$Q_t = K.t^{1/2} \quad (6)$$

onde:

Q_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t ;

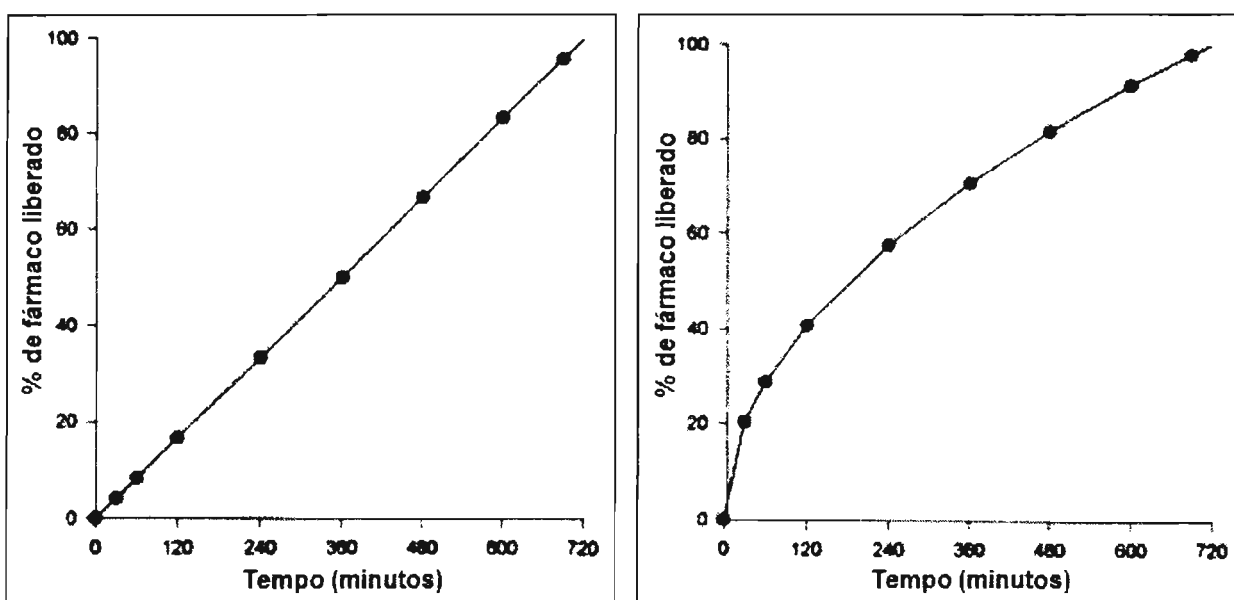
K = constante de dissolução de Higuchi;

$t^{1/2}$ = raiz quadrada do tempo.

A equação descreve a liberação de fármacos como um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, dependente, então, da raiz quadrada do tempo

(ANDRIGHETTI, 2003; PATHER *et al.*, 1998; FERRAZ *et al.*, 1998; JORGENSEN; CHRISTENSEN, 1996; DREDÁN *et al.*, 1996; JALAL *et al.*, 1989; HIGUCHI, 1963).

Uma resposta terapêutica adequada é obtida quando níveis plasmáticos apropriados do fármaco são alcançados e se mantêm dentro da janela terapêutica, com um mínimo de flutuações. A situação ideal de liberação seria aquela na qual o fármaco é liberado do sistema matricial à uma velocidade constante do início ao fim: modelo cinético de ordem zero. Na Figura 3, é feita uma comparação entre os perfis de liberação pelo modelo de Higuchi e de ordem zero.



Perfil ordem zero

$$Q_t = K.t$$

Taxa de liberação inicial = final

Perfil Higuchi

$$Q_t = K.t^{1/2}$$

Taxa de liberação inicial > final

FIGURA 3 – Comparação entre os modelos cinéticos de ordem zero e Higuchi (Adaptado de Pather *et al.*, 1998).

A atenuação na taxa de liberação ocorrida no modelo de Higuchi pode ser explicada do seguinte modo: quando a matriz é colocada em contato com o meio de dissolução ocorre liberação rápida do fármaco contido nas camadas periféricas. Com o decorrer do tempo, as moléculas do fármaco começam a ser depletadas da barreira. A razão primária para diminuição contínua da taxa de liberação é o

aumento da distância que a água necessita para penetrar na matriz intumescida e alcançar o fármaco contido nas camadas mais profundas (PATHER *et al.*, 1998).

De modo similar, a solução de fármaco que se forma na matriz farmacêutica necessita percorrer a mesma distância até alcançar o meio de dissolução – processo de difusão. Por outro lado, quando ocorre erosão da matriz, as camadas superficiais vão sendo, progressivamente, removidas. A distância que o fármaco necessita para difundir-se é diminuída e sua taxa de liberação pode ser mantida constante do início ao fim do processo (PATHER *et al.*, 1998).

2.3. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Algumas formas farmacêuticas sólidas destinam-se a liberar o princípio ativo no organismo, de modo que seja rápida e completamente absorvido, enquanto outros produtos devem liberar o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada. Estes últimos tipos de formas farmacêuticas são denominados comprimidos ou cápsulas de liberação controlada, mantida, prolongada, temporizada, lenta; de ação mantida, prolongada, estendida ou de velocidade controlada (ANSEL *et al.*, 2000).

Os medicamentos orais de liberação controlada surgiram no início da década de sessenta, tendo adquirido, ao longo dos anos, uma importância considerável na administração de substâncias medicamentosas (VEIGA, 1988).

Embora esses termos sejam usados com frequência um pelo outro, o significado de “liberação prolongada” e “liberação controlada” são diferentes. Liberação prolongada significa a liberação de um princípio ativo a partir de uma forma farmacêutica ou de um sistema de liberação durante um período prolongado. Liberação controlada significa um sistema no qual a velocidade da liberação do fármaco é controlada com maior precisão em comparação com o produto de liberação prolongada (ANSEL *et al.*, 2000).

De acordo com a United States Pharmacopeia (2003), o termo *liberação controlada* é sinônimo de *liberação sustentada*, *liberação prolongada* ou *ação prolongada*. Tais termos são empregados para descrever formulações que não liberam o fármaco prontamente após a administração, como os denominados medicamentos de *liberação convencional*, e que apresentam redução na frequência de doses administradas. Formas de *liberação controlada* são, ainda, definidas como

aquelas nas quais há redução de pelo menos duas vezes na frequência de administração, com o aumento na adesão do paciente ao esquema terapêutico que possui eficácia melhorada quando comparado aos sistemas convencionais. Por outro lado, designam-se como formas de *liberação retardada*, aquelas que liberam o fármaco em tempo diferente do sistema convencional e em local bem determinado, sendo depois, a liberação praticamente imediata (Figura 4) (AULTON, 2005; COSTA; LOBO, 1999; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

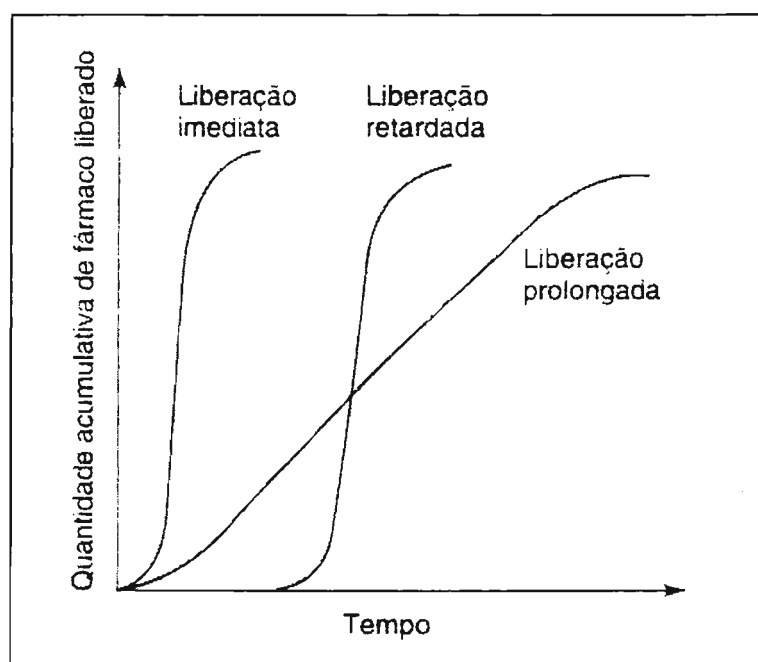


FIGURA 4 – Representação esquemática da quantidade acumulativa de fármaco cedido de formas farmacêuticas de liberação imediata, prolongada e retardada (AULTON, 2005).

Ambos os sistemas de liberação controlada e liberação retardada são definidos pelo termo liberação modificada, que possui sentido mais amplo: são sistemas cujas características de liberação do fármaco, em relação ao tempo e/ou local, são determinados de acordo com objetivos ou conveniências não oferecidos por sistemas convencionais de cedência do fármaco como soluções, pomadas e demais formas de pronta dissolução (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

Em vez de proporcionar a *liberação prolongada*, algumas formas farmacêuticas sólidas destinam-se à liberação seqüencial de duas doses completas em uma única unidade medicamentosa. Essas formas possibilitam que o paciente fique sob a ação

do medicamento por períodos maiores quando comparado às formas convencionais. Esses produtos são chamados de comprimidos ou cápsulas de *ação repetida*.

Conforme visto anteriormente, a terminologia usada para medicamentos cujas formulações utilizam mecanismos para modulação na liberação de fármacos é, em alguns casos, pouco clara, sendo muitos dos termos, empregados indevidamente ou de modo confuso e até mesmo contraditório (COSTA; LOBO, 1999). Algumas das definições, bem como suas fontes de referências, estão sumarizadas no Quadro 2.

QUADRO 2 – Terminologia mais recentemente empregada na área de tecnologia de liberação modificada de fármacos.

Tipo de liberação	Definição	Referências
Liberação prolongada, ação prolongada, liberação lenta, liberação sustentada.	Sistema no qual a liberação do fármaco ocorre lentamente, quando comparado com sistema convencional.	United States Pharmacopeia 26 ed., 2003; Costa; Lobo, 1999.
Controlada, por vezes definida como de ordem zero.	Liberação de uma quantidade constante de fármaco por unidade de tempo.	Costa; Lobo, 1999.
De ordem um	A quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo é uma porcentagem fixa do total que permanece no sistema.	Costa, Lobo, 1999.
Retardada	A liberação do fármaco ocorre em período de tempo bem definido após administração do medicamento, sendo depois a liberação praticamente imediata.	United States Pharmacopeia 26 ed., 2003; Costa, Lobo, 1999; Ranade, 1991.
Programada	A cedência do fármaco é programada por sistema eletrônico.	Costa, Lobo, 1999 (continua...)

(continuação do Quadro 2)

Ação repetida	Neste sistema, há liberação seqüencial de 2 doses completas do fármaco. Inicialmente, é liberada uma dose equivalente à convencional, contida na parte externa. Posteriormente, é liberada a dose incorporada no núcleo. Esta manterá o nível plasmático efetivo. Idêntico à tomada de doses consecutivas de um medicamento convencional.	Veiga, 1998.
Modificada	Sistema onde a liberação do fármaco é determinada de acordo com objetivos ou conveniências não oferecidas pelos sistemas de pronta liberação. Abrange sistemas diferentes dos convencionais.	United States Pharmacopeia 26 ed., 2003; Ranade, 1991.

O interesse por este tipo de forma farmacêutica deve-se às vantagens biofarmacêuticas e farmacocinéticas que apresentam relativamente aos medicamentos convencionais (VEIGA, 1988). As principais vantagens da liberação de fármacos com velocidade controlada em relação às formas farmacêuticas convencionais são apresentadas a seguir (ANSEL *et al.*, 2000; BAUER *et al.*, 1998; LACHMAN *et al.*, 1986):

- a) Redução das flutuações da concentração do fármaco, controlando-se a velocidade de liberação do fármaco, os “picos e depressões” das concentrações sanguíneas ou séricas do fármaco são eliminados;
- b) Redução na frequência de doses: o paciente segue o esquema terapêutico com maior rigor evitando o possível esquecimento de uma das doses e, contornando o problema da administração noturna dos medicamentos;
- c) Redução dos efeitos colaterais, pois como raramente ocorrem picos de concentração do fármaco no sangue superiores à variação terapêutica do medicamento, e também na variação tóxica, os efeitos colaterais são verificados com menos frequência.
- d) São formulações mais econômicas, pois embora o custo inicial do sistema de liberação de fármacos, com velocidade controlada seja mais elevado que o das formas convencionais, o custo médio do tratamento em períodos prolongados pode ser bem menor.

Entre as desvantagens relacionadas às formulações estão (ANSEL *et al.*, 2000; RANADE, 1991; VEIGA, 1988; SALSA *et al.*, 1997):

- a) Necessidade de tempo maior para alcançar concentração mínima eficaz em sistemas onde não haja liberação de uma dose inicial;
- b) Possibilidade de redução da biodisponibilidade. A eficácia do medicamento poderá ser fraca ou nula caso o fármaco seja pouco absorvido no TGI. Ainda, a cinética de liberação do fármaco dependerá da integridade da forma farmacêutica;
- c) Aumento no efeito de primeira passagem com eliminação pré-sistêmica reforçada;
- d) Difícil controle de intoxicações em casos de liberação repentina (*dose dumping*) do fármaco pois há extensão no período de permanência do mesmo na circulação, com riscos de acúmulo;
- e) Por último, dificuldades durante o processo produtivo podem provocar falhas no controle da liberação do fármaco.

Para manter o nível constante de fármaco no organismo ele deve ser liberado em velocidade que substitua a quantidade de fármaco metabolizado e excretado. Para cada fármaco, essa qualidade é altamente individualizada. Em geral, os fármacos que melhor se adaptam a essas formas têm as seguintes características (SALSA *et al.*, 1997).

- Não têm velocidades muito lentas nem muito rápidas de absorção e excreção;

- São uniformemente absorvidos ao longo do trato gastrointestinal;
- São administrados em doses relativamente pequenas;
- Têm boa margem de segurança;
- São usados no tratamento de condições crônicas em vez de agudas;

2.4. SISTEMAS UTILIZADOS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

A via de administração oral vem recebendo bastante atenção, ao longo dos tempos, quando se trata dos sistemas de liberação controlada de fármacos. Isto se deve, em parte, à maior variedade de mecanismos utilizados para as formas farmacêuticas administradas por esta via, quando comparada com a via parenteral. Além disso, a adesão do paciente ao tratamento pela via de administração oral é maior. Esta também é uma via considerada relativamente segura, já que apresenta riscos mínimos de danos prejudiciais no local de administração.

O termo “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para levar o medicamento a um local determinado do organismo, onde o princípio ativo deve ser liberado e absorvido (ANSEL *et al.*, 2000). O primeiro sistema de liberação desenvolvido foi a seringa, inventada em 1855 e usada para liberar o medicamento por injeção (ANSEL *et al.*, 2000).

Dentre os principais sistemas utilizados para modificar a liberação de fármacos pela via oral, os mais comuns são o de difusão, dissolução, osmótico, troca iônica e degradação/erosão polimérica (AULTON, 2005; LEE; ROBINSON, 2000; ANSEL *et al.*, 2000; SHARGEL; YU, 1999; COSTA; LOBO, 1999).

2.4.1. Sistemas de difusão

A difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta em movimentos moleculares aleatórios que ocorrem em pequenas distâncias (COSTA; LOBO, 1999).

Nestes sistemas, a velocidade de liberação do fármaco é determinada pela difusão através de um polímero insolúvel em água. Há, basicamente, dois tipos de processos de difusão: sistemas reservatórios, em que o núcleo do fármaco é revestido por uma membrana polimérica (Figura 5) e os sistemas matriciais, em que

a droga dissolvida ou dispersa é distribuída, uniformemente, em uma matriz polimérica, conforme demonstrado na Figura 6 (AULTON, 2005). Ainda deve ser mencionado que, na prática, os sistemas que usam difusão, também dependem de um certo grau de dissolução para determinar a velocidade de liberação (AULTON, 2005; LEE; ROBINSON, 2000; LINHARDT, 1988).

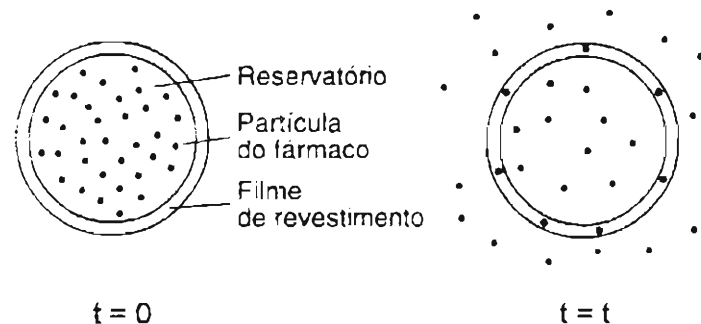


FIGURA 5 – Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco tipo reservatório baseada na difusão (AULTON, 2005).

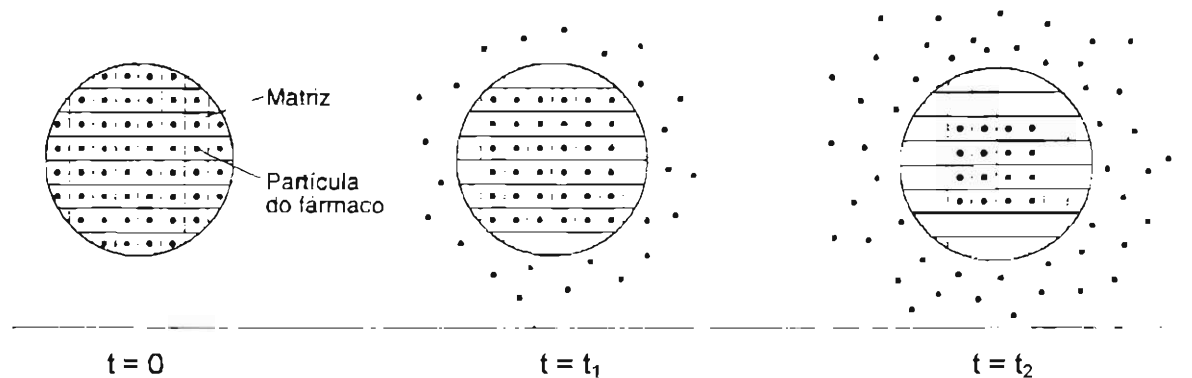


FIGURA 6 – Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco de formas farmacêuticas matriciais baseada na difusão (AULTON, 2005).

No sistema de difusão, tipicamente, a água difunde-se, penetrando através da membrana ou da matriz, o fármaco dissolve-se e finalmente o fármaco dissolvido, por diferença de pressão osmótica, difunde-se para fora do polímero, conforme ilustra a Figura 7(A). Surgem então sistemas farmacêuticos de difusão por matriz ou por membrana (COSTA; LOBO, 1999; RANADE, 1991; UHRICH *et al.*, 1999; LINHARDT, 1989; LINHARDT, 1988).

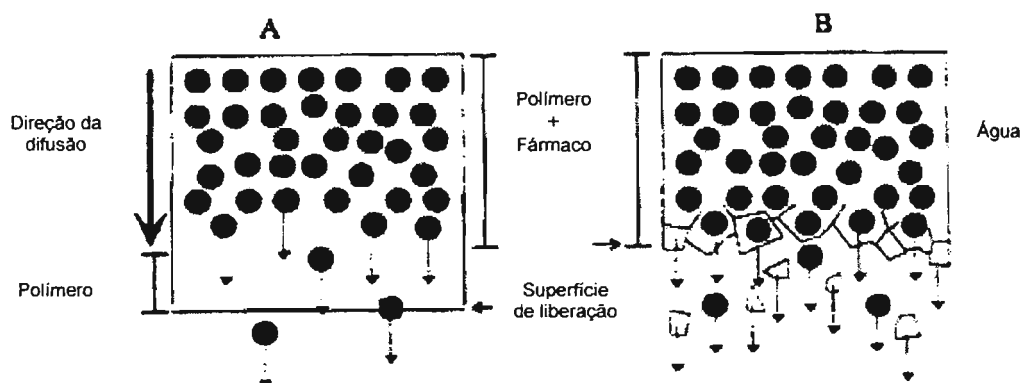


FIGURA 7 – Processo de difusão (A) e erosão (B) em uma matriz polimérica (COSTA; LOBO, 1999).

Foi Adolf Fick quem, primeiramente, procurou quantificar o processo de difusão. A expressão matemática que traduz esta velocidade de transferência, por unidade de superfície, da substância a difundir num meio isotrópico através de uma secção do polímero pode escrever-se do seguinte modo:

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dx}$$

(7)

em que dQ/dt representa a velocidade de difusão, sendo Q a massa de fármaco transportada e t o tempo; C é a concentração da substância que se difunde; x representa, nos sistemas farmacêuticos, a distância do local onde o fármaco se encontra acumulado até a superfície de liberação e D é o coeficiente de difusão. O sinal negativo surge porque a difusão ocorre na direção oposta à do aumento da concentração. Como se verifica na equação, à medida que a distância x aumenta, a massa de fármaco transportada diminui (COSTA; LOBO, 1999).

A difusão em muitos polímeros não é adequadamente descrita pela lei de Fick, ou por expressões dela derivadas. Isto pode ser verificado, especialmente, quando a substância penetrante provoca no polímero um grande aumento de volume, como no caso dos plastômeros, que apresentam comportamento não-Fickiano ou anômalo, admitindo-se que este efeito resulta de mudanças configuracionais no próprio polímero. À medida que o solvente penetra, a matriz polimérica passa do estado

configuracional altamente emaranhado, como um sólido parcialmente cristalino, para um estado característico de polímeros dissolvidos em soluções mais diluídas e que se traduz numa disposição das cadeias de modo helicoidal e ao acaso. Este processo de relaxamento pode ser mais lento que o processo de difusão, de modo que o processo geral é controlado pela cinética de relaxamento e não pela lei de Fick. Pelo contrário, nos elastômeros, a difusão segue geralmente a lei de Fick. A diferença encontra-se no fato de os elastômeros responderem rapidamente a mudanças no seu estado (COSTA; LOBO, 1999).

2.4.1.1. Sistemas reservatórios

Os sistemas farmacêuticos de membrana ou sistemas reservatórios recorrem ao uso de revestimentos, conforme ilustrado na Figura 8, que limitam a passagem do fármaco. Essas membranas podem ser microporosas ou semi-permeáveis. Frequentemente, o controle da liberação é realizado à superfície da forma farmacêutica, sendo este um método muito utilizado em comprimidos ou em sistemas transdérmicos (COSTA; LOBO, 1999).

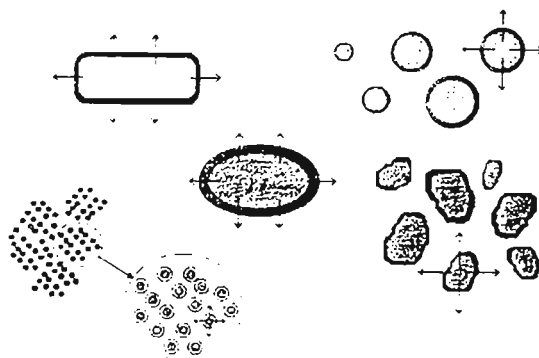


FIGURA 8 – Uso de revestimentos que controlam a passagem de fármaco (COSTA; LOBO, 1999).

Outro processo de obtenção de formas de liberação prolongada consiste em revestir os constituintes a partir dos quais são obtidos (partículas de pó ou grânulos), como é o caso de algumas cápsulas e de alguns comprimidos (COSTA; LOBO, 1999). Na maioria dos casos, partículas revestidas através da microencapsulação formam um sistema em que a droga fica contida no filme de revestimento, assim

como no núcleo da microcápsula. A liberação da droga, usualmente, envolve uma combinação de dissolução e difusão, sendo a dissolução, o processo que controla a velocidade de liberação do fármaco. Se o material encapsulado for selecionado adequadamente, a difusão passará a controlar o processo. Dentre os materiais que podem ser usados como membrana de revestimento estão gelatina, metil ou etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polihidroximetacrilato, polivinilacetato, entre outros (LEE; ROBINSON, 2000).

Nestes sistemas de membrana, a difusão da água através do revestimento polimérico é quase sempre a etapa limitante. Assim, a velocidade de liberação será constante e independente da concentração do fármaco inicialmente presente (COSTA; LOBO, 1999).

2.4.1.2. Sistemas matriciais

Nos sistemas farmacêuticos de matriz, o fármaco está incluído, de um modo uniforme, num sistema constituído por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas (COSTA; LOBO, 1999). Os sistemas matriciais podem ser porosos ou não e contêm o fármaco dissolvido ou disperso. De uma maneira geral, a cinética de liberação é linear em função de \sqrt{t} , diminuindo ao longo do tempo, a velocidade de liberação depende da quantidade de fármaco presente ao fim de um determinado tempo, tornando a velocidade de liberação dependente do tempo (COSTA; LOBO, 1999; VEIGA, 1988).

Os sistemas matriciais estão sujeitos a diversas classificações, tendo estas como critério a estrutura da matriz, a cinética de liberação, o mecanismo controlador da liberação ou a natureza química e propriedades dos materiais utilizados (VEIGA, 1988).

Estes sistemas matriciais podem ser constituídos por matrizes hidrófilas (que de algum modo modificam as suas características em contato com a água), matrizes hidrófobas (ou lipídicas) e matrizes inertes (materiais insolúveis de origem orgânica ou inorgânica). Por vezes incluem-se matrizes hidrófobas na classe das matrizes inertes, visto que ambas não se alteram em contato com a água e apresentarem mecanismos idênticos para liberação dos fármacos (COSTA; LOBO, 1999).

Por uma questão de sistematização e também devido à evolução que se tem verificado nos polímeros que servem de suporte às matrizes, dois grupos de

matrizes hidrófilas são considerados: matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado (estas, por vezes, denominadas matrizes hidrófilas clássicas) e matrizes hidrófilas de intumescimento limitado (VEIGA, 1988).

A grande diferença entre os dois grupos referidos reside fundamentalmente no mecanismo controlador da liberação do fármaco incorporado na matriz: enquanto nas matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado a difusão é o mecanismo controlador, nas matrizes hidrófilas de intumescimento limitado é a velocidade de penetração do solvente no polímero que rege a liberação do fármaco dissolvido (VEIGA, 1988).

As matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado são constituídas por uma mistura de um ou mais fármacos com um polímero hidrófilo (agente geleificante). Em contato com a água ou com os fluidos biológicos, poderá ocorrer uma eventual dissolução de uma pequena fração da substância ativa, seguindo-se uma hidratação e geleificação progressiva das macromoléculas, formando-se então, uma camada de alta viscosidade que aumenta a espessura ao longo do tempo. Esta barreira geleificada controla, por um lado, a penetração da água na direção ao centro do comprimido e constitui, por outro lado, um obstáculo à liberação rápida por difusão do fármaco para o exterior (VEIGA, 1988).

São relativamente numerosas as substâncias geleificantes utilizadas na preparação deste tipo de matrizes. Os materiais mais utilizados nas matrizes hidrófilas são os derivados celulósicos tais como: metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica; os polissacarídeos não celulósicos como, por exemplo: goma guar, alginato de sódio e de potássio, agar-agar, goma xantana, goma arábica, além dos polímeros do ácido acrílico como o Carbopol® 934 (LEE; ROBINSON, 2000; VEIGA, 1988).

As matrizes hidrófilas de intumescimento limitado têm sido nos últimos anos alvo de um grande desenvolvimento, colocando de certo modo as matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado em segundo plano, dado que estas apresentam uma cinética de liberação em função de \sqrt{t} , enquanto que aquelas podem apresentar uma cinética de ordem zero ou muito próxima desta.

Várias características distinguem os dois sistemas, sendo a principal diferença, como já mencionado anteriormente, o mecanismo controlador da liberação do fármaco. Neste caso não é a difusão, a etapa limitante, mas sim a velocidade de penetração do solvente na matriz. Outra característica refere-se ao

polímero, que, no estado anidro, deve ser vítreo à temperatura corporal e sofrer um relaxamento macromolecular quando em presença de água, a fim de permitir uma difusão quantitativa do fármaco através da camada geleificada.

Um terceiro aspecto está relacionado ao intumescimento e à solubilidade do polímero na água. Estes substratos apresentam, por um lado, uma hidratação muito lenta e um intumescimento limitado (máximo 100% do peso inicial). Por outro lado, são insolúveis no meio aquoso. Estas características são conseguidas devido à existência de ligações físicas e/ou químicas no polímero (VEIGA, 1988).

Do ponto de vista da sua biocompatibilidade, os polímeros de intumescimento limitado mais interessantes são os que possuem grupamentos hidroxila ou pontes de hidrogênio. Dentre eles podem ser citados o álcool polivinílico (PVA), polimetacrilato de hidroxietila (PHEMA), polímeros polioxidoetilênicos (PEO), poliacrilamidas (PAA), poliacrilonitrilo (PAN), entre outros.

Nas matrizes lipofílicas, os principais constituintes são a cera de carnaúba, cera de abelha, ácido esteárico, triglicerídeos, monoestearato de glicerila, dentre inúmeros outros compostos graxos e o fármaco geralmente é disperso em cera fundida, que em seguida é resfriada, granulada e comprimida na forma de núcleos.

As matrizes inertes plásticas são desenvolvidas a partir de matérias-primas que originam esqueletos insolúveis aos quais o fármaco encontra-se unido. São preparadas para serem eliminadas intactas nas fezes não devendo sofrer fragmentação no aparelho gastrointestinal. A elaboração da forma farmacêutica de comprimido cria a matriz ou a forma plástica que conserva o formato durante a difusão do fármaco e durante sua eliminação do sistema gastrointestinal. A etapa limitante da velocidade de liberação do fármaco é a penetração do líquido na matriz polimérica, permitindo a dissolução e difusão do fármaco através de canalículos formados na matriz. Dentre os excipientes mais utilizados estão os polimetacrilatos, cloreto de polivinila e polietileno (ANSEL *et al.*, 2000; CHIEN, 1992; LEE; ROBINSON, 2000; SALOMON; DOELKER, 1980).

2.4.2. Sistemas de dissolução

No sistema de dissolução, o fármaco é revestido por um material que se dissolve lentamente ou é incorporado em um comprimido com um polímero de baixa solubilidade. Para que seja um sistema ideal, a área de superfície disponível para a

dissolução deve se manter constante para alcançar uma velocidade de liberação constante. Isto, no entanto, é difícil de se conseguir na prática (LEE; ROBINSON, 2000).

O processo de dissolução pode ser controlado pela camada de difusão, onde a velocidade de difusão a partir da superfície sólida para a solução concentrada através de uma camada ou filme é a etapa determinante do processo (LEE; ROBINSON, 2000).

Neste caso, o processo de dissolução pode ser descrito pela equação de Noyes-Whitney, estudada anteriormente:

$$\frac{dc}{dt} = k_D A(C_s - C) = \left(\frac{D}{h}\right) A(C_s - C) \quad (8)$$

onde dc/dt é a velocidade de dissolução, k_D é a constante de velocidade de dissolução, A é a área de superficial do sólido exposta ao solvente, C_s é a concentração saturada do sólido (solubilidade máxima) e C é a concentração do soluto na solução concentrada. A constante de velocidade de dissolução, k_D , é igual ao coeficiente de difusão, D , dividido pela espessura da camada de difusão, h . A equação acima prevê uma velocidade de dissolução constante, se a área superficial, o coeficiente de difusão, a espessura da camada de difusão e a diferença de concentração forem mantidas constantes (LEE; ROBINSON, 2000).

Dentre as preparações que dependem da dissolução para determinar a velocidade de liberação, a maioria dos produtos classifica-se em duas categorias: sistemas de dissolução encapsulados e sistemas de dissolução matriciais.

Os sistemas de dissolução encapsulados podem ser preparados tanto pelo revestimento de partículas ou grânulos do fármaco com variação da espessura da camada de polímeros de baixa solubilidade ou pela microencapsulação. Os materiais de revestimento podem ser selecionados a partir de uma grande variedade de polímeros naturais e sintéticos, dependendo do fármaco a ser revestido e das características de liberação desejadas. Os materiais de revestimento mais usados incluem a gelatina, cera de carnaúba, etilcelulose (EC), acetofalato de celulose (CAF), entre outros. A liberação do fármaco a partir das microcápsulas é um fenômeno de transporte de massa e pode ser controlado, ajustando-se o tamanho

das microcápsulas, a espessura do material de revestimento utilizado e da difusibilidade dos materiais do núcleo. As microcápsulas são usadas para preencher a forma farmacêutica de cápsulas e raramente, usadas comprimidas, já que seu revestimento pode romper-se durante o processo de compressão.

Os sistemas de dissolução matriciais são preparados pela compressão do fármaco com um polímero carreador de baixa solubilidade na forma de comprimidos.

2.4.3. Sistemas osmóticos

O sistema é uma bomba osmótica oral composta pelo núcleo comprimido e um revestimento semipermeável com um pequeno orifício para a saída de solução do fármaco. O orifício é produzido por um raio laser e o produto funciona sob os princípios da pressão osmótica, conforme ilustra a Figura 9 (ANSEL *et al.*, 2000). A penetração de fluidos de dissolução através da membrana semipermeável dissolve o fármaco e força a saída da solução pelo orifício, por meio da pressão osmótica envolvida no sistema. Os materiais mais utilizados são álcool polivinílico, acetato de celulose, entre outros (ANSEL *et al.*, 2000; KHAN; REDDY, 1997; LINDSTEDT *et al.*, 1984; LEE; ROBINSON, 2000; THEUWES, 1975).

As velocidades de influxo da água e de afluxo da solução de fármaco são controladas pelas propriedades da membrana. Apenas o fármaco em solução (não o que ainda não se dissolveu) passa através do orifício no comprimido. A velocidade de liberação da solução de fármaco nestes sistemas, geralmente, é constante, sendo, aproximadamente, uma ou duas gotas por hora e não é afetada pela acidez, pela alcalinidade ou pelo movimento do sistema gastrointestinal (ANSEL *et al.*, 2000; COSTA; LOBO, 1999).

Os sistemas osmóticos podem ser simples (ou unicompartimentais) ou complexos (ou “push-pull” ou bicompartimentais). Neste último, o sistema possui duas camadas circundadas por uma membrana semipermeável. Uma camada contém o fármaco e a outra um agente osmótico polimérico. Quando o comprimido é deglutido, atrai algumas gotas de água a cada hora através da membrana, as quais dissolvem ou suspendem lentamente o fármaco, e expandem o compartimento polimérico osmótico para liberar o princípio ativo em velocidade controlada através de um ou mais orifícios feitos com laser, conforme demonstrado na Figura 10 (ANSEL *et al.*, 2000; COSTA; LOBO, 1999).

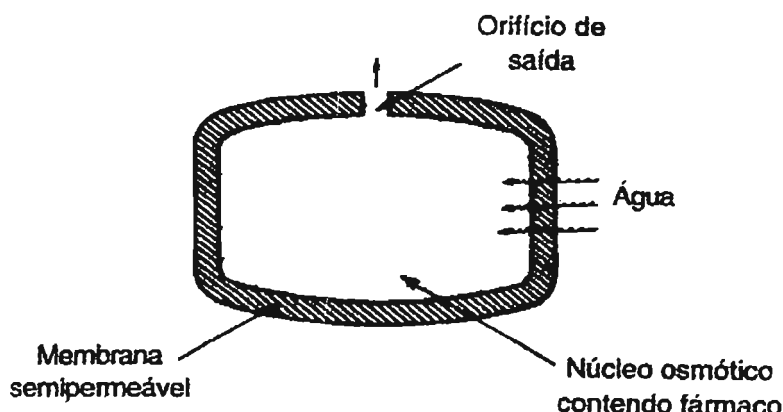


FIGURA 9 – Esquema do sistema de liberação de fármacos por bomba osmótica elementar (ANSEL *et al.*, 2000).

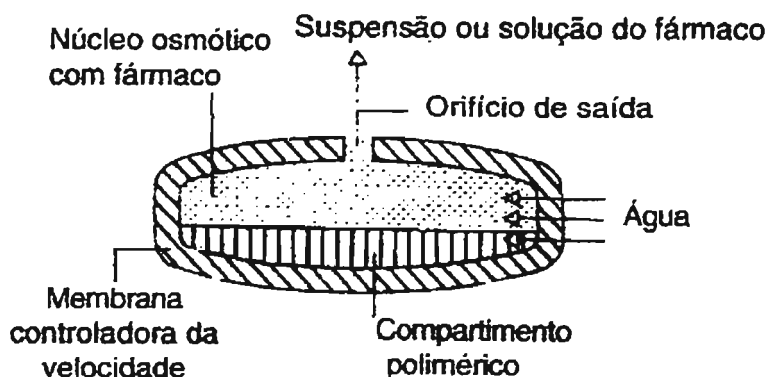


FIGURA 10 – Esquema do sistema de liberação de fármacos por bomba osmótica - Sistema osmótico *Push-Pull* conhecido como "Sistema Oros[®]" (ANSEL *et al.*, 2000).

2.4.4. Sistemas de troca iônica

No sistema de troca iônica, a solução do fármaco catiônico é passada por uma coluna que contém resina, com troca de íons, com a qual forma complexos pela substituição de átomos de hidrogênio. O complexo resina-fármaco formado é, em seguida, lavado e pode ser encapsulado, comprimido ou suspenso em veículo aquoso. A liberação do fármaco depende do pH e da concentração de eletrólitos no sistema gastrointestinal (ANSEL *et al.*, 2000; SHARGEL; YU, 1999).

As moléculas do fármaco do complexo formado são liberadas pela troca com íons carregados, apropriadamente, no trato gastrintestinal, ocorrendo então, a difusão das moléculas de fármaco livres da resina. Uma modificação da velocidade de liberação pode ser alcançada pelo revestimento do complexo resina-fármaco (LEE; ROBINSON, 2000).

2.4.5. Degradação/Erosão

Os sistemas matriciais existentes podem dividir-se em sistemas que mantêm sua forma mais ou menos constante (difusão) e sistemas que aumentam de volume em contato com o meio de dissolução (dilatam), degradando-se posteriormente. Como no método da difusão, o fármaco está contido dentro de uma membrana ou matriz polimérica. O polímero destina-se a desagregar (sofrer erosão) e liberar o fármaco em local específico do organismo. À medida que este fenômeno ocorre, o fármaco é liberado, ficando disponível (Figura 11) (AULTON, 2005; COSTA; LOBO, 1999).

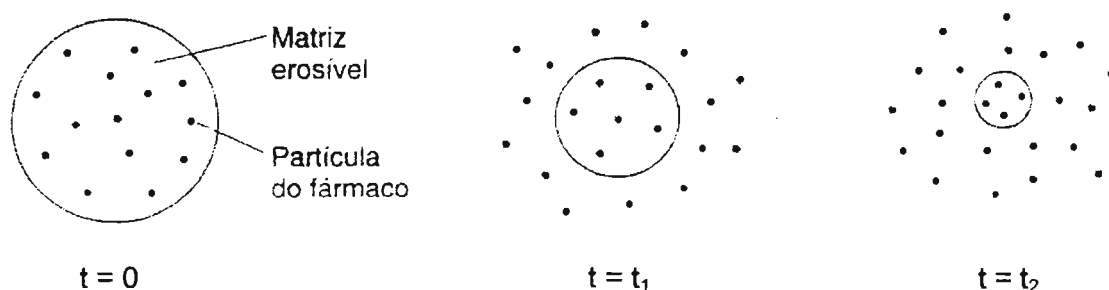


FIGURA 11 – Ilustração esquemática do mecanismo de liberação do fármaco de formas farmacêuticas erodíveis (AULTON, 2005).

O mecanismo de degradação descreve, especificamente, a quebra das cadeias poliméricas em oligômeros e monômeros. O termo erosão define a perda ou depleção do material polimérico. A degradação polimérica é uma etapa importante no processo de erosão (GÖPFERICH, 1995; KATZHENDLER *et al.*, 1997). Enquanto a degradação é um processo químico (controlado por reação química ou catálise enzimática), a erosão é um fenômeno físico relevante no processo de liberação de fármacos (UHRICH *et al.*, 1999).

A liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas matriciais envolve dois processos seqüenciais, dependentes do tempo, que são a dilatação e a degradação/erosão, que podem ocorrer de modo mais ou menos simultâneo até a completa desagregação das cadeias poliméricas. Os sistemas erodíveis podem apresentar os seguintes mecanismos de dissolução (COSTA; LOBO, 1999):

- 1) Polímeros solúveis em água e insolubilizados por ligações cruzadas degradáveis (bioerosão tipo I);
- 2) Polímeros insolúveis em água e solubilizados por hidrólise, ionização ou protonação de grupos funcionais próximos (bioerosão tipo II);
- 3) Polímeros insolúveis em água e solubilizados por quebra da cadeia polimérica, originando pequenas moléculas solúveis (bioerosão tipo III).

Estes mecanismos representam casos extremos e geralmente a erosão resulta do efeito simultâneo de alguns destes fenômenos (COSTA; LOBO, 1999).

Dois tipos de erosão podem ser observados nos sistemas poliméricos: erosão heterogênea e erosão homogênea. Quando ocorre somente na superfície do sistema, é chamada heterogênea e quando ocorre no seu interior é chamada homogênea. O diferente modo como a erosão ocorre condiciona fortemente o perfil de liberação do fármaco (TAHARA *et al.*, 1995; TRITT-GOC; PISLEWSKI, 2002). Para fármacos muito solúveis, a liberação será determinada principalmente pela difusão do fármaco através da camada geleificada, mas para fármacos pouco ou muito pouco solúveis a liberação será controlada pelo processo de erosão (SAKO *et al.*, 2002), conforme ilustrado pela Figura 7 (COSTA; LOBO, 1999).

Muitos sistemas matriciais usados sofrem erosão homogênea, o que significa que a degradação ocorre na estrutura polimérica de um modo aleatório. A erosão homogênea ocorre em toda a extensão da forma farmacêutica sendo observada quando as moléculas de água são capazes de permear pela matriz mais rápido que a taxa de erosão. Como conseqüência, pode haver hidrólise do polímero. Neste tipo de degradação, a taxa de erosão depende do volume da matriz e não da sua espessura, pelo que a velocidade de liberação é muitas vezes imprevisível, podendo ocorrer por vezes uma degradação rápida e, conseqüentemente, a liberação total do fármaco. O uso de sistemas heterogêneos pode contornar este problema, uma vez que, a cedência do fármaco é proporcional à taxa de degradação do polímero, podendo-se obter cinética de liberação de ordem zero (COSTA; LOBO, 1999;

GÖPFERICH, 1995; KATZHENDLER *et al.*, 1997; UHRICH *et al.*, 1999; VILLANOVA, 2001).

A erosão superficial, ou seja, heterogênea, acontece quando a taxa de erosão excede a quantidade de água que penetra na forma farmacêutica. Neste caso, há perda de material na superfície. Apesar de diminuída, a preparação mantém a sua forma original. Possui a vantagem de apresentar a cinética de erosão e taxa de liberação previsível e reprodutível. A baixa permeação da água na formulação pode apresentar efeitos benéficos na proteção do fármaco durante o período de tempo adequado (COSTA; LOBO, 1999; GÖPFERICH, 1995; KATZHENDLER *et al.*, 1997; UHRICH *et al.*, 1999; VILLANOVA, 2001).

Quando o sistema matricial é posto em contato com o líquido de dissolução, a água começa a penetrar (Figura 12 B e C) e origina uma camada de polímero num estado geleificado, provocando um aumento das suas dimensões. À medida que o núcleo seco se hidrata, reduzindo-se, a camada exterior geleificada sofre erosão, sendo o resultado destes dois processos um volume total mais ou menos constante (Figura 12 C e D). Posteriormente, a taxa de hidratação diminui em relação à erosão (Figura 12 E) e finalmente as cadeias do polímero dissociam-se, levando à desagregação completa do sistema e à dissolução total do fármaco (Figura 12 F).

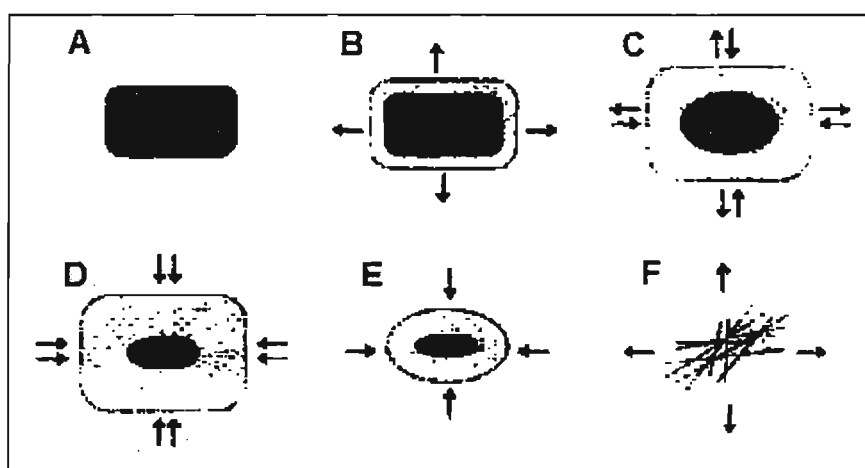


FIGURA 12 – Mudanças macroscópicas em sistemas matriciais que dilatam e sofrem erosão (COSTA; LOBO, 1999).

2.6. POLÍMEROS DERIVADOS DA CELULOSE UTILIZADOS NA FORMAÇÃO DE MATRIZES PARA O CONTROLE DA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS A PARTIR DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

O controle da liberação do fármaco de uma forma farmacêutica matricial está cada vez mais associado à utilização de um polímero apropriado, capaz de retardar a liberação (VEIGA, 1988).

Durante as duas últimas décadas, os polímeros hidrofílicos, especialmente, os derivados da celulose, têm sido extremamente usados no controle de velocidade de liberação de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas. Dentre as principais razões que justificam seu uso estão a facilidade de compressão, a possibilidade de incorporar grandes quantidades de fármaco na forma farmacêutica, além da mínima influência exercida pelas variáveis no processo na velocidade de liberação do fármaco (VEIGA *et al.*, 1997; JUST; MAJEWICZ, 1985).

A celulose é derivada de um polímero natural linear que possui diferentes ligações e, conseqüentemente, vários pesos moleculares. É composta por unidades de glicose, as quais se encontram unidas por ligações glicosídicas, apresentando pontos mais reativos representados por uma hidroxila primária em C6 e duas hidroxilas secundárias em C2 e C3. Os derivados da celulose são obtidos por substituições nestas posições (RATNER, 1981).

As substituições feitas no polímero de origem (Figura 13) originam, a metilcelulose (MC), com a introdução de um grupamento metila; a hidroxietilcelulose (HEC), obtida pela reação da celulose com o óxido de etileno; a carboximetilcelulose sódica (CMC-Na), obtida da reação com o cloroacetato de sódio, entre outros (Quadro 3) (RATNER, 1981; REKHI; JAMBEHEKAR, 1995; VEIGA, 1988; VEIGA *et al.*, 1997).

Estes derivados compreendem uma série de polímeros solúveis em água e/ou solventes orgânicos, podendo ser empregados nas formulações farmacêuticas, como agentes espessantes, suspensores, aglutinantes, formadores de filmes de revestimento ou como formadores de matrizes. (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2003; REKHI; JAMBEHEKAR, 1995; RATNER, 1981).

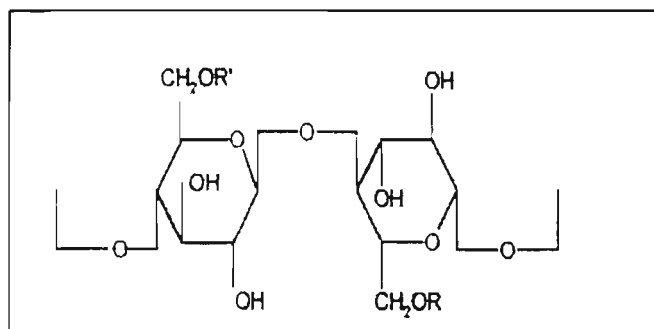


FIGURA 13 - Fórmula estrutural das unidades de repetição que dão origem aos polímeros derivados da celulose (REKHI; JAMBEHEKAR, 1995).

QUADRO 3 - Principais polímeros derivados da celulose (REKHI; JAMBEHEKAR, 1995).

Polímero	Substituinte R'	Substituinte R
Metilcelulose	H	CH ₃
Hidroxipropilmetilcelulose	CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃
Etilcelulose	H	CH ₂ CH ₃
Hidroxipropilcelulose	CH ₂ CH(OH)CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃
Hidroxietilcelulose	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH
Carboximetilcelulose sódica	OCH ₂ CH ₂ OONa	OCH ₂ CH ₂ OONa

Dentre os derivados da celulose utilizados na formulação de matrizes de hidrogéis para liberação controlada de fármacos, a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) representa a classe de polímeros mais frequentemente empregada (GENÇ *et al.*, 1999).

2.6.1. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um polímero semi-sintético derivado da celulose, que se apresenta nas cores branca ou branca levemente parda, isento de odor e sabor, na forma de pó granular ou fibroso. Pode ser encontrado sob os

nomes comerciais de Methocel[®], Culminal[®] MHPC, Metolose[®] e Pharmacoat[®]. Pode ser usado em formulações farmacêuticas orais e tópicas, além de ser empregado na indústria cosmética e alimentícia (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2003).

Os polímeros HPMC são seguros e não iônicos, portanto, minimizam problemas quando misturados a materiais de características ácidas, básicas ou outro sistema eletrolítico. Propiciam adequado controle de liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis e em altas ou baixas dosagens (GENÇ *et al.*, 1999). Quando comparada aos outros derivados, esta apresenta uma melhor compatibilidade com os eletrólitos que a metilcelulose (MC) e as variações de pH não afetam a sua viscosidade, ao contrário do que ocorre com a carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) (VEIGA, 1988).

Há diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulose caracterizados por variações no grau de substituição grupos hidroxipropoxila e metoxila e graus de polimerização, que são responsáveis pelas propriedades relacionadas à rapidez de hidratação e viscosidade, respectivamente. O primeiro substituinte é relativamente hidrofílico e contribui com a propriedade de hidratação, o segundo grupo químico é relativamente hidrofóbico e contribui muito pouco na hidratação (DOW CHEMICAL, 2000).

A hidroxipropilmetilcelulose apresenta-se em diferentes viscosidades, dando origem a vários tipos de Methocel[®]. Ressalta-se que na denominação comercial dos derivados celulósicos, as letras E, F e K designam polímeros com diferentes graus de substituição dos grupos hidroxipropoxila e metoxila, enquanto os números, como por exemplo, 4M, 15M e 100M, referem-se à viscosidade e os sufixos finais, tais como “CR”, significa menor tamanho de partícula e grau para liberação controlada; “P” é usado para identificar os produtos Methocel[®] da classe Premium; “LV” refere-se aos produtos de baixa viscosidade; “LH” refere-se aos produtos com poucas substituições de grupamentos hidroxipropoxila e “EP” significa um produto que está de acordo com as especificações da Farmacopéia Européia (DOW CHEMICAL, 2000).

Os principais produtos derivados da HPMC usados para controlar a liberação de fármacos são Methocel[®] dos tipos K100PLV, K4MP, K15MP, Methocel[®] K100MP, E4MP e E10MP CR e estão representados no Quadro 4, conforme as porcentagens de substituição dos grupos hidroxipropoxila e metoxila e viscosidade dos polímeros.

QUADRO 4 – Descrição de algumas propriedades dos produtos derivados da HPMC (DOW CHEMICAL, 2000)

HPMC Methocel®	% metoxila	% hidroxipropoxila	Viscosidade aparente (2% em água, a 20°C, cP)
K100PLV	19-24	7-12	80-120
K4MP	19-24	7-12	3.000-5.600
K15MP	19-24	7-12	11.250-21.000
K100MP	19-24	7-12	80.000-120.000
E4MP	28-30	7-12	3.000-5.600
E10MPCR	28-30	7-12	7.500-14.000

Nos sistemas matriciais, o mecanismo de controle da liberação do fármaco das matrizes poliméricas hidrofílicas envolve a rápida hidratação do polímero na superfície da forma farmacêutica, resultando em uma camada geleificada externa. A rápida formação dessa camada geleificada é importante para impedir que a água umedeça rapidamente o interior da matriz e promova sua desintegração. A camada de gel funciona como uma barreira, controlando a penetração adicional de água na matriz. À medida que a camada mais externa se hidrata e dissolve, uma nova camada mais interna a substitui e deve ser coesa e contínua o suficiente para retardar o influxo de água e controlar a difusão do fármaco. Assim, quando esse sistema entra em contato com um meio de dissolução, o fármaco se dissolve e se difunde para o exterior da matriz a partir das camadas superficiais, processo que progride lentamente para o interior, uma vez depletadas as camadas mais superficiais. A difusão pode ocorrer através da própria matriz geleificada ou de canaliculos formados durante o processo (DOW CHEMICAL, 2000).

A resistência do gel é controlada pela viscosidade e concentração do polímero, entretanto, o tipo de polímero, quanto à sua estrutura química, representa fundamental importância, uma vez que HPMC fornece uma camada mais rígida de gel quando comparado a outros polímeros celulósicos, e a liberação de fármaco é sustentada por mais tempo em relação a proporções equivalentes de metilcelulose

(MC), hidroxietilcelulose (HEC) ou carboximetilcelulose sódica (CMC-Na) (DOW CHEMICAL, 2000; MANDAL, 1995; LEE *et al.*, 1999).

Considerando ainda o caráter higroscópico dos agentes geleificantes é indispensável preparar estas formas farmacêuticas em locais com umidade relativamente baixa, assim como acondicioná-las em embalagens impermeáveis à umidade. Quanto aos outros excipientes utilizados na preparação das matrizes, trata-se principalmente de diluentes, solúveis ou insolúveis, como a lactose ou o fosfato tricálcico, e de lubrificantes tais como o estearato de magnésio, talco e ácido esteárico (VEIGA, 1988).

Os excipientes que são misturados com o polímero podem alterar a velocidade de hidratação e dissolução. O efeito da natureza do diluente, solúvel ou insolúvel, só se manifesta quando a porcentagem presente na matriz for superior a um determinado valor, que é variável de matriz para matriz. Substâncias solúveis em água, quando utilizadas em quantidades limitadas, podem ajudar na formação do gel, no entanto, substâncias iônicas, tais como o cloreto de potássio, que são muito solúveis em água, podem romper a matriz pelo fato de poder competir pela hidratação do polímero (TIMMONS; TIMMONS, 2002; LAPIDUS; LORDI, 1968).

Vásquez *et al.* (1996) estudaram a influência do uso de uma mistura de agentes geleificantes com diferentes viscosidades, na cinética de liberação de fármacos solúveis a partir de comprimidos matriciais. Os autores prepararam sistemas contendo atenolol, Methocel[®] K100LV (viscosidade nominal de 100cP), Methocel[®] K100M (viscosidade nominal de 100000 cP) ou uma mistura dos dois agentes geleificantes, nas concentrações de 40 e 80% p/p. Os autores observaram que o emprego dos polímeros ou da mistura de polímeros permitiu controle eficiente da liberação do fármaco. A análise dos perfis de dissolução demonstrou que, mesmo tendo ocorrido desgaste da barreira, o mecanismo de liberação predominante foi a difusão. As variações notadas entre as taxas de liberação das formulações poderiam ser atribuídas às diferenças entre as viscosidades dos agentes geleificantes: comprimidos preparados com polímeros que propiciaram menor viscosidade, sofreram maior desgaste, com redução na distância que o fármaco precisaria para se difundir até a superfície do comprimido.

Veiga *et al.* (1998) formularam comprimidos de teofilina de liberação controlada aplicando polímeros celulósicos de hidroxipropilmetilcelulose para verificar o perfil de liberação do fármaco, quando do emprego de concentrações

diferentes do polímero, adição de diluente e influência da área superficial. Concluíram que o polímero é uma boa alternativa para a fabricação de comprimidos orais de liberação controlada para a teofilina, uma vez que o método de fabricação é bastante simplificado e a capacidade de modular a liberação do fármaco eficiente. Proporções maiores do polímero foram capazes de retardar a liberação de teofilina e o modelo de Higuchi representou o melhor modelo cinético.

Ishikawa *et al.* (2000) avaliaram o efeito da HPMC de diferentes viscosidades e em diferentes concentrações (30,40 e 50%) na liberação da nifedipina, fármaco que apresenta baixa solubilidade, de comprimidos preparados com o agente geleificante e Macrogol[®] 6000 (PEG). O PEG foi utilizado na formulação na tentativa de melhorar as características de solubilidade do fármaco. Os autores observaram que, em comprimidos obtidos somente com Macrogol[®] 6000, 100% do fármaco foi liberado ao final de 1 hora de ensaio de dissolução *in vitro*. Por outro lado, a presença de quantidades elevadas de HPMC (50%) nos sistemas retardou, significativamente, a liberação da nifedipina. Ensaio realizados *in vivo* evidenciaram que, o pico plasmático ($C_{m\acute{a}x}$) e os valores da área sob a curva (ASC) foram similares para ambas as preparações (sem HPMC e com 50% de HPMC) administradas em coelhos. Tais observações indicaram que a HPMC não afetou a biodisponibilidade do fármaco, exercendo influência somente no tempo que a $C_{m\acute{a}x}$ levou para ser alcançada ($T_{m\acute{a}x}$). A redução na taxa de liberação modificou a velocidade de liberação e conseqüentemente absorção da nifedipina indicando que, o uso desse polímero hidrofílico pode prevenir a liberação rápida do fármaco sem diminuir sua disponibilidade plasmática.

OJOË *et al.* (2003) prepararam comprimidos de liberação controlada contendo teofilina com os polímeros Eudragit[®] (NE30D e RS30D) e Methocel[®] (K100M e K4MPRCR). Os comprimidos foram obtidos por via úmida e compressão direta. Foram realizados determinações de peso médio, teor de fármaco, dureza, friabilidade e ensaios de dissolução. Para avaliação da cinética de liberação do fármaco foram aplicados os modelos matemáticos de zero ordem, primeira ordem e Higuchi. Concluiu-se que as matrizes obtidas com Methocel[®] e Eudragit[®] foram capazes de modular a liberação de teofilina, proporcionalmente à quantidade adicionada de polímero e à viscosidade, no caso dos polímeros celulósicos. Os mecanismos de liberação envolvidos foram difusão e erosão.

2.7. CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

As matrizes são mais comumente representadas por formas obtidas por compressão (comprimidos matriciais), que são fáceis de formular e produzir, podendo ser fabricados com os equipamentos e métodos convencionais de produção como compressão direta, granulação seca ou úmida. As matérias-primas são de baixo custo e, muitas vezes, as mesmas empregadas na produção de comprimidos de liberação imediata. Seu baixo custo resulta, portanto, do reduzido investimento no desenvolvimento das formulações e em equipamentos e matérias-primas (RANADE, 1991; VEIGA, 1988).

As cápsulas de liberação prolongada passaram a fazer parte de um grupo denominado por sistemas matriciais, entendendo-se como tal todas as formas farmacêuticas destinadas a prolongar e controlar a liberação de um fármaco dissolvido ou disperso em um suporte resistente à desagregação. A técnica mais comum de obtenção das matrizes envolve basicamente a mistura do fármaco com uma matriz inerte de natureza hidrofóbica ou hidrofílica que pode ser comprimida ou encapsulada (LINHARDT, 1988; LONGER, ROBINSON, 1990; KHAN, 1995; LORDI, 1986).

No tocante, ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada, as cápsulas constituem uma alternativa pouco utilizada, como pode ser evidenciado com o ínfimo número de trabalhos publicados nessa área (OJANTAKANEN *et al.*, 1993; TANDT *et al.*, 1994; KORTEJÄRVI *et al.*, 2002; HONKANEN *et al.*, 2002; LI *et al.*, 2003; HUYGHEBAERT *et al.*, 2004; HONKANEN *et al.*, 2004).

Mais recentemente, foram introduzidas as matrizes de lenta liberação sob a forma de cápsulas gelatinosas. Seu aparecimento no mercado se deve, principalmente, à necessidade da prescrição individualizada de formas de liberação lenta, tendo sido encontrados na literatura, apenas alguns trabalhos sobre derivados morfínicos e hormônios veiculados nessa forma de cápsulas de lenta liberação (BOGNER *et al.*, 2001; WEBSTER *et al.*, 1999; TIMMONS; TIMMONS, 2002).

Webster *et al.* (1999) estudaram os perfis de dissolução de cápsulas de liberação lenta contendo sulfato de morfina, comparando-os com o perfil de dissolução de uma preparação comercial. Foram comparados 3 lotes de cápsulas preparados em 15 farmácias de manipulação diferentes e cada cápsula manipulada

continha 30 mg de sulfato de morfina; 100 mg de HPMC do tipo E4MP e 210 mg de lactose. O estudo demonstrou que as cápsulas de liberação lenta manipuladas representam uma forma farmacêutica alternativa para o sulfato de morfina. As cápsulas preparadas pelas farmácias apresentaram um perfil de liberação lenta, similar à preparação comercial estudada, mas a velocidade de liberação do sulfato de morfina a partir das mesmas foi um pouco maior. No entanto, segundo os autores, isto pode não ser clinicamente significativo. Foram encontradas variações entre as farmácias e entre os lotes manipulados por uma das farmácias. Os autores concluíram que, apesar da variação encontrada entre as farmácias e entre os diferentes lotes de uma mesma farmácia, as cápsulas manipuladas apresentaram perfis de liberação lenta consistentes.

Bogner *et al.* (2001) prepararam seis formulações manipuladas de cápsulas de liberação lenta contendo 300 mg de sulfato de morfina e analisaram os seus perfis de dissolução, utilizando o aparato do tipo III, segundo a United States Pharmacopeia (USP). Estes autores observaram que aumentos da concentração de HPMC do tipo K100M, nas formulações estudadas, prolongaram a liberação do fármaco e a quantidade de sulfato de morfina liberada na primeira hora do perfil foi reduzida.

Em 2002, Timmons e Timmons relataram suas experiências com o uso de cápsulas com matrizes hidrofílicas, também denominadas "*altered release capsules*", nas quais, hormônios micronizados, tal como a progesterona, HPMC do tipo E4M *Premium* e excipientes foram misturados e compactados nas cápsulas duras de gelatina, facilitando a hidratação da matriz, pois segura os pós até que a camada de gel externa seja formada. Este procedimento resultou na formação de um gel que, em seguida, se dissolve, lentamente, e libera o fármaco contido na cápsula. De acordo com os autores, o uso de matrizes de liberação lenta prolonga a absorção do hormônio por várias horas, permitindo que o paciente diminua a frequência de doses. No entanto, os mesmos concluíram que mais estudos farmacotécnicos e farmacocinéticos devem ser realizados e, sem os quais, nenhuma afirmação pode ser feita a respeito do perfil de liberação dos hormônios bioidênticos em cápsulas de liberação lenta.

3. OBJETIVOS

O presente trabalho apresentou como objetivos:

- 3.1. Obter, em escala laboratorial, cápsulas de liberação modificada contendo teofilina empregando derivados celulósicos para diminuição da velocidade de liberação.
- 3.2. Estudar a liberação *in vitro* do fármaco teofilina a partir das diferentes matrizes hidrofílicas obtidas.
- 3.3. Selecionar as formulações cujos perfis de liberação do fármaco *in vitro* atendam às especificações farmacopéicas.
- 3.4. Comparar os perfis de dissolução *in vitro*, entre as formulações selecionadas e o produto referência, comercialmente, disponível, recorrendo-se aos modelos independentes que empregam o fator de diferença (f1) e o fator de semelhança (f2).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Material

4.1.1. Matérias-primas, solventes e reagentes

- Teofilina anidra, grau de pureza farmacêutico, lote A020915, cedida pela Via Farma;
- Água destilada e degaseificada por aquecimento à ebulição durante 30 minutos;
- Ácido clorídrico fumegante 37%, grau analítico de pureza: Merck;
- Cloreto de sódio, grau analítico de pureza: Merck;
- Álcool etílico absoluto, grau analítico de pureza: Merck;
- Fosfato de potássio monobásico, grau analítico de pureza: Merck;
- Hidróxido de sódio, grau analítico de pureza: Merck;
- Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®]) K100MPRCR, lote PD0212N02: Dow Chemical;
- Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®]) E4MCR, lote OH31012N11: Dow Chemical;
- Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®]) K15MPRCR, lote PB14012N01: Dow Chemical;
- Lactose M200, grau analítico de pureza, lote 2821: Galena.

4.1.2. Substância química de Referência

- Teofilina anidra, substância química de referência, 99,89% de pureza, cedida pelo laboratório Ariston.

4.1.3. Soluções empregadas no preparo das retas de calibração e nos ensaios de dissolução (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

- Fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5;
- Solução de ácido clorídrico 0,1N;
- Solução de hidróxido de sódio 0,1N.

4.1.4. Cápsulas comerciais com microgrânulos para liberação prolongada:

- Laboratório A: cápsulas contendo microgrânulos de teofilina (100 mg) de liberação prolongada, lote 101238F01; fabricação: 10/2003; validade: 10/2006;
- Laboratório B, lote 1 (Medicamento Referência): cápsulas contendo microgrânulos de teofilina (100 mg) de liberação prolongada, lote Z95429; fabricação: 06/2003; validade: 06/2006;
- Laboratório B, lote 2 (Medicamento Referência), cápsulas contendo microgrânulos de teofilina (100 mg) de liberação prolongada, lote Z100857; fabricação: 01/2004; validade: 12/2006.

4.1.5. Equipamentos

- Equipamento de dissolução com 6 cubas de vidro de 1000 mL de capacidade: Hanson Research SR11 6-FLASK;
- Balança analítica: Sartorius, modelo BL 2105;
- Balança semi-analítica: Ohaus, modelo TP4KD;
- Banho de ultrassom: Unique, modelo USC-2800A;
- Tamis: Granutest[®], malha n. 170 (de acordo com a ABNT);
- Espectrofotômetro: Beckman Coulter, modelo DU 640, com cubetas de quartzo de 1 cm de abertura óptica: Micronal;
- Centrífuga: Donner, modelo CD 100 – 3500 rpm;
- Estufa com circulação de ar: Fabbe;
- Encapsulador manual para cápsulas de tamanho 01: Multi-Labor e Tepron.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Desenvolvimento farmacotécnico

Foram obtidos 17 lotes de cápsulas de liberação lenta contendo teofilina. Foi empregado o método volumétrico para encapsulação dos pós na manipulação das

cápsulas (PALUDETTI; SILVA, 2003; SCHOEMBERNER *et al.*, 2003; ALLEN, 2000; PETRY *et al.*, 1998).

4.2.1.1. Obtenção das cápsulas de liberação lenta

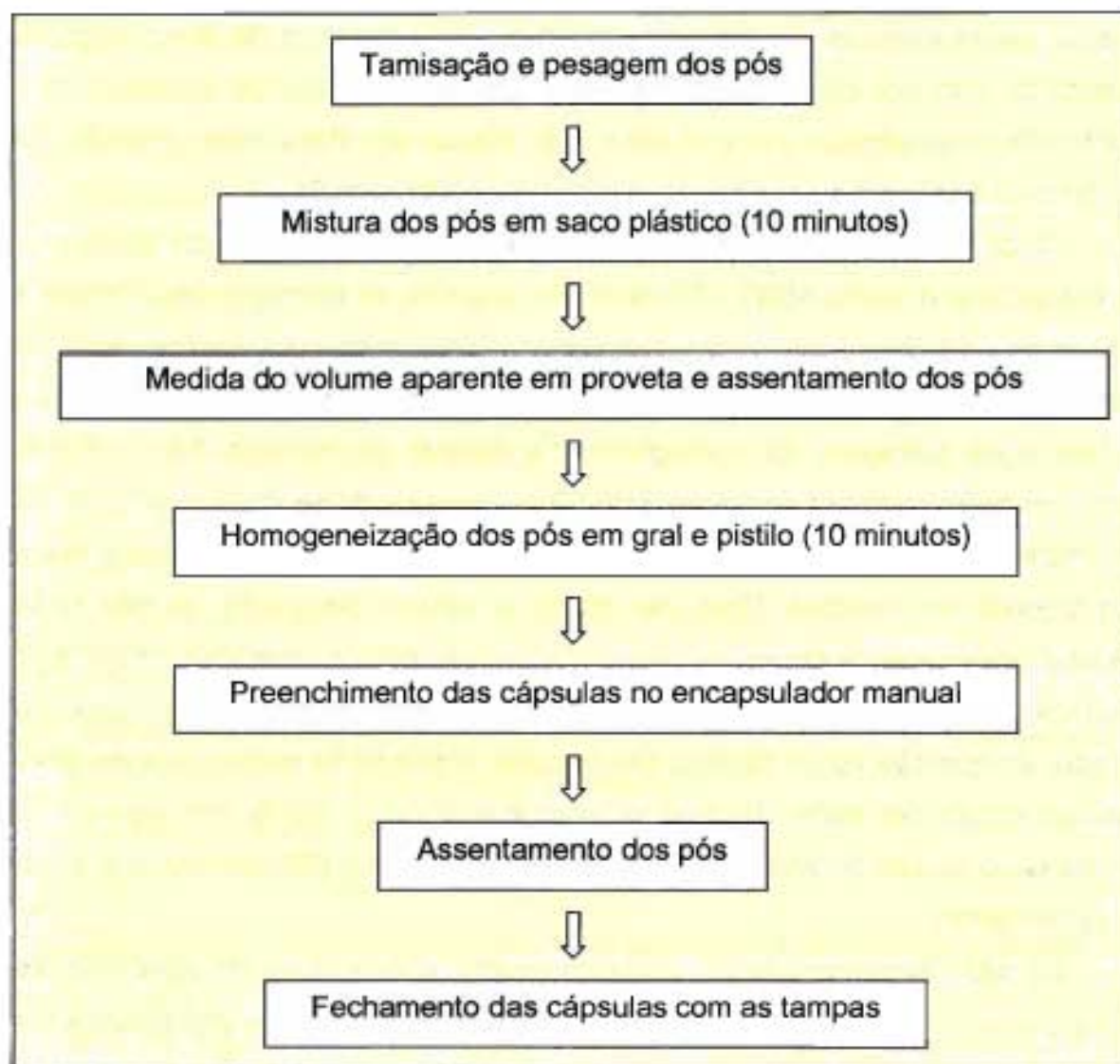
As cápsulas foram manipuladas, de acordo com o método volumétrico para enchimento de cápsulas. Após ter sido selecionada a placa do encapsulador manual, correspondente ao tamanho escolhido, esta foi montada e em seguida, preenchida com as cápsulas fechadas vazias nos orifícios, de acordo com a quantidade especificada para o lote (50 cápsulas). Para este método, foi padronizada a utilização de cápsulas incolores e de tamanho 01.

Todos os componentes foram tamisados em tamis abertura de 0,090 mm, correspondente à malha ABNT 170 mesh. Em seguida, os componentes (fármaco e excipientes, incluindo o polímero selecionado) foram pesados e acondicionados em sacos plásticos. Para este procedimento, o saco plástico foi fechado, sem soprar, e a mistura, após pesagem, foi homogeneizada durante 10 minutos. Seus volumes aparentes foram medidos em proveta de 50 mL, realizando-se o assentamento dos pós, correspondente ao volume de 25 mL, por meio de 10 batidas leves da proveta, com cuidado na bancada. Uma vez obtido o volume adequado, os pós foram pesados novamente, a fim de se padronizar o peso para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01, nos demais lotes manipulados. O peso obtido para este método, em questão, foi de 13,35 g. Em seguida, todo o pó foi vertido para um gral e homogeneizado por mais 10 minutos, com o auxílio de pistilo, em movimentos circulares no sentido horário (20 movimentos) e anti-horário (20 movimentos), assim sucessivamente.

Os pós foram espalhados, cuidadosamente, com a ajuda de uma espátula, até que o conteúdo estivesse uniformemente distribuído no interior das cápsulas, realizando-se também o assentamento dos pós, por meio de 10 batidas leves do encapsulador manual. Após o enchimento, as tampas foram recolocadas sobre as cápsulas. Em seguida, as cápsulas foram travadas com as mãos, providas de luvas, tomando-se o cuidado com a pressão, pois se excessiva, pode amassar o fundo das mesmas. Após o travamento, as cápsulas foram retiradas do encapsulador manual, limpas, embaladas e rotuladas. Durante o assentamento dos pós, houve variação no número de batidas leves, tanto da proveta, quanto do encapsulador manual, nas

diferentes formulações manipuladas. No entanto, procurou-se, posteriormente, padronizar o método que melhor apresentou resultados nos perfis de dissolução estudados, conforme fluxograma descrito abaixo (Figura 14):

FIGURA 14 – Etapas empregadas no método de obtenção das cápsulas de liberação lenta.



O desenvolvimento de cápsulas de teofilina de liberação lenta transcorreu conforme as etapas descritas acima, sendo utilizados os seguintes tipos de hidroxipropilmetilcelulose (Methocel[®]) de diferentes viscosidades: K100MPRCR, K15MPRCR, E4MCR.

Nas formulações MEK100M1, MEK100M2 e MEK100M3, além da teofilina na quantidade de 100 mg por cápsula, foi empregado o Methocel[®] K100MPRCR, nas proporções de 30% (75 mg), 20% (50 mg) e 15% (37,5 mg) do peso desse tipo de HPMC (250 mg) que ocupa a capacidade em volume das cápsulas de tamanho 01, respectivamente. O diluente empregado, quando necessário, foi a lactose, em quantidade suficiente para completar o volume de 25 mL da proveta, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de 5 batidas leves da proveta, com cuidado na bancada (Tabela 1). O mesmo número de batidas leves foi empregado para o encapsulador manual no momento do enchimento das cápsulas com os pós. Uma vez obtido o volume adequado, os pós para o posterior preenchimento das cápsulas foram pesados novamente, a fim de se verificar e padronizar o peso desta mistura de pós para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01 com as formulações supracitadas. Os pesos obtidos para este método, para as diferentes formulações foram de 12,1 g, 10,25 g e 8,75 g para as formulações contendo 30%, 20% e 15% do Methocel[®] K100MPRCR por cápsula, respectivamente (Tabela 1).

Na formulação MEK15M1, além da teofilina na quantidade de 100 mg por cápsula, foi empregado Methocel[®] K15MPRCR na proporção de 30% (75 mg) do peso desse tipo de HPMC (250 mg), que ocupa a capacidade em volume das cápsulas de tamanho 01. O diluente empregado foi a lactose, em quantidade suficiente para completar o volume de 25 mL da proveta, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de um número maior de batidas leves da proveta, ou seja, 10 batidas, na tentativa de uma melhor compactação dos pós, já que o mesmo número de batidas foi padronizado para o encapsulador manual, no momento do enchimento das cápsulas com os pós. Uma vez obtido o volume adequado, os pós para o posterior preenchimento das cápsulas foram pesados novamente, a fim de se verificar e padronizar o peso desta mistura de pós para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01 com esta formulação. O peso obtido para este método, foi de 13,35 g (Tabela 1).

Na formulação MEE4M1, além da teofilina na quantidade de 100 mg por cápsula, foi empregado Methocel[®] E4MCR na proporção de 30% (75 mg) da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01. O diluente empregado foi a lactose, em quantidade suficiente para completar o volume de 25 mL da proveta, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de 10 batidas leves da proveta, na tentativa de que também houvesse melhor

compactação dos pós. Uma vez obtido o volume adequado, os pós para o posterior preenchimento das cápsulas foram pesados novamente, a fim de se verificar e padronizar o peso desta mistura de pós para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01 com esta formulação. O peso obtido para este método, foi de 13,35 g (Tabela 1).

Na formulação MEE4M351, além da teofilina na quantidade de 100 mg por cápsula, foi empregado Methocel[®] E4MCR na proporção de 35% (87,5 mg) da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01. O diluente empregado foi a lactose, em quantidade suficiente para completar o volume de 25 mL da proveta, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de 10 batidas leves da proveta também. Uma vez obtido o volume adequado, os pós para o posterior preenchimento das cápsulas foram pesados novamente, a fim de se verificar e padronizar o peso desta mistura de pós para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01 com esta formulação. O peso obtido para este método, foi de 13,35 g (Tabela 1). Foram manipulados 10 lotes de cápsulas de liberação lenta contendo esta mesma formulação.

Na formulação MEE4M3501, além da teofilina na quantidade de 100 mg por cápsula, foi empregado Methocel[®] E4MCR na proporção de 35% (87,5 mg) da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01 e na formulação MEE4M3001 foi empregado, além da teofilina na concentração de 100 mg por cápsula, o Methocel[®] E4MCR na concentração de 30% (75 mg) da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01. O diluente empregado foi a lactose, em quantidade suficiente para completar o volume de 25 mL da proveta, aumentando mais uma vez as batidas leves da proveta e do encapsulador manual, para o número de 20, na tentativa de verificar a real influência desta variável no método empregado. Uma vez obtido o volume adequado, os pós para o posterior preenchimento das cápsulas foram pesados novamente, a fim de se verificar e padronizar o peso desta mistura de pós para o preenchimento das 50 cápsulas de tamanho 01 para cada formulação. O peso da mistura de pós, obtido para este método, foi de 17,00 g, apresentando-se um pouco maior, quando, comparado aos demais métodos, pelo fato de ter sido utilizada uma quantidade maior de lactose como diluente (Tabela 2).

A composição dos 17 lotes de cápsulas de teofilina de liberação lenta preparados com os polímeros derivados da celulose; hidroxipropilmetilcelulose tipo

Methocel® K100MPRCR, Methocel® K15MPRCR e Methocel® E4MCR, está descrita nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1 - Composição das cápsulas de teofilina (100 mg), contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC, Methocel® K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR), quantidades ajustadas para 50 cápsulas, de acordo com método volumétrico para enchimento de cápsulas, realizando-se assentamento dos pós, por meio de 5 batidas leves da proveta e do encapsulador para as formulações MEK100M1, MEK100M2 e MEK100M3 e 10 batidas leves para as formulações MEK15M1, MEE4M1 e MEE4M351.

Matéria-primas	MEK100M1	MEK100M2	MEK100M3	MEK15M1	MEE4M1	MEE4M351						
	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)						
Teofilina	5,00	57,14	5,00	48,78	5,00	41,32	5,00	37,45	5,00	37,45	5,00	37,45
Methocel® K100M	3,75	42,86	2,50	24,39	1,87	15,46	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Methocel® K15M	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,75	28,09	0,00	0,00	0,00	0,00
Methocel® E4M	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,75	28,09	4,37	32,73
Lactose	0,00	00,00	2,75	26,83	5,23	43,22	4,60	34,46	4,60	34,46	3,98	29,82
Total	8,75	100,00	10,25	100,00	12,1	100,00	13,35	100,00	13,35	100,00	13,35	100,00

TABELA 2 - Composição das cápsulas de teofilina (100 mg), contendo hidroxipropilmetilcelulose (Methocel® E4MCR), quantidades ajustadas para 50 cápsulas, de acordo com método volumétrico para enchimento de cápsulas, realizando-se o assentamento dos pós, por meio de 20 batidas leves da proveta e do encapsulador manual.

Matéria-primas	MEE4M3001 (g)	(%)	MEE4M3501 (g)	(%)
Teofilina	5,00	29,41	5,00	29,41
Methocel® E4MCR	3,75	22,06	4,37	25,71
Lactose	8,25	48,53	7,63	44,88
Total	17,00	100,00	17,00	100,00

4.2.2. Padronização do método de quantificação do fármaco para os ensaios de teor nas cápsulas e de perfil de dissolução

4.2.2.1. Obtenção do espectro de absorção da teofilina

O espectro foi obtido, empregando-se uma solução da substância química de referência (99,89%) de teofilina a uma concentração final de teofilina, aproximadamente, igual a 10 µg/mL, preparada a partir da dissolução de 50 mg da substância dissolvida em 50,0 mL de água destilada, e em seguida, diluída em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5. O intervalo da região de UV compreendido na determinação foi de 200 a 350 nm. Utilizou-se o fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5 como branco.

4.2.2.2. Determinação das retas de calibração

Foram pesados 50 mg de teofilina, substância química de referência (99,89%), e dissolvidos em água destilada em balão volumétrico de 50 mL. A solução foi submetida a banho de ultrassom por 20 minutos. Posteriormente, alíquotas de 2 mL dessa solução foram transferidas com pipeta automática para balões volumétricos de 200 mL, completando com a solução de fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5. Prepararam-se soluções com concentrações finais de teofilina entre 2 e 20 µg/mL. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta a 271 nm para o meio de dissolução com pH 7,5, utilizando como branco a respectiva solução. Os ensaios foram realizados em duplicata.

Os resultados foram plotados em gráfico traçado, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2000[®] que, também, foi utilizado na determinação da equação da reta e no cálculo do valor do coeficiente de correlação de Pearson (R^2 ou r).

4.2.2.3. Determinação do teor de teofilina nas cápsulas

Foi utilizado o método espectrofotométrico, descrito a seguir, para quantificar a teofilina nas cápsulas, tomando como referência a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

Vinte cápsulas foram pesadas e esvaziadas, triturando-se o seu conteúdo com o auxílio de gral e pistilo. Foi tomada uma quantidade de pós, equivalente ao peso médio de cada formulação, sendo transferida para balão volumétrico de 100,0 mL. Foram adicionados cerca de 50 mL de álcool etílico e o balão foi levado ao banho de ultra-som por 40 minutos. Posteriormente, completou-se o volume com álcool etílico. A solução foi centrifugada por 20 minutos e alíquotas de 1 mL foram tomadas e diluídas para 100,0 mL com o meio de dissolução de fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5. A leitura foi feita em comprimento de onda de 271 nm, em espectrofotômetro ultravioleta. Paralelamente, foi preparada uma solução do padrão de teofilina, contendo 10 µg/mL de substância química de referência no mesmo meio de dissolução. Os ensaios foram realizados em duplicata. A Farmacopéia Americana recomenda valores entre 90 e 110% do valor rotulado (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

4.2.2.4. Avaliação do perfil de dissolução das cápsulas preparadas e comerciais

A avaliação da dissolução da teofilina foi feita de acordo com o método descrito na Farmacopéia Americana 26. ed., para cápsulas de liberação prolongada Teste 8 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003).

O Teste 8 foi realizado, empregando-se o aparato 1 (cesta) e mantendo constantes a velocidade de rotação de 100 rpm e temperatura a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Como meio de dissolução, foram empregados 900 mL de fluido intestinal simulado sem enzimas (pH 7,5). Alíquotas de 10 mL foram retiradas nos tempos contados desde o início do ensaio de 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos e a reposição do meio foi feita com igual volume à mesma temperatura. As amostras coletadas foram centrifugadas, adequadamente diluídas e quantificadas por espectrofotometria UV-VIS, utilizando-se como referência, a solução do padrão contendo 10 µg/mL de teofilina, recém preparada.

Após as análises, foram construídas curvas de porcentagem dissolvida de fármaco versus tempo.

4.2.2.4.1. Preparação dos meios de dissolução

A preparação dos meios foi realizada conforme descrito na Farmacopéia Americana 26. ed., (2003):

- Fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5: para obter 1000 mL da solução, num balão volumétrico, dissolveram-se 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 750 mL de água desgaseificada, adicionando-se 1,6 g de hidróxido de sódio completando-se o volume com água. O pH foi corrigido para $7,50 \pm 0,05$ com solução 0,1 M de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, 0,1M.
- Solução de ácido clorídrico 0,1M: foram diluídos 8,5 mL de ácido clorídrico concentrado em quantidade suficiente de água destilada para obter 1000 mL de solução.
- Solução de hidróxido de sódio 0,1M: foram pesados 4,0 g de hidróxido de sódio em pastilhas e dissolvidos em quantidade suficiente de água destilada para obter 1000 mL de solução.

4.2.2.5. Análise de interferentes no espectro de absorção na região do UV

Avaliou-se a interferência dos excipientes empregados na região de leitura de absorvância do fármaco a 271 nm através de uma varredura na região do UV (200 a 400 nm), com a utilização da mistura de excipientes empregados na manipulação das formulações. Foram selecionados todos os excipientes das formulações MEE4M351, MEK100M2 e MEK15M1.

Foram traçados gráficos da absorvância em função do tempo para as amostras de cápsulas preparadas na ausência do fármaco, submetidas às mesmas condições descritas para o ensaio de dissolução, para determinação de possíveis interferências no comprimento de onda de 271 nm, empregado para quantificação do fármaco.

4.2.3. Variação de peso das cápsulas (Peso Médio)

Foram pesadas 20 cápsulas de cada formulação, individualmente, e calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os resultados

obtidos foram comparados às especificações da Farmacopéia Brasileira 4 ed. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.ed., 1988).

4.2.4. Método modelo independente que emprega fator de diferença (f1) e fator de semelhança (f2)

Os dados provenientes dos ensaios de dissolução dos lotes selecionados e o medicamento referência (Laboratório B) foram submetidos ao método modelo independente simples que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2) para comparar os perfis de dissolução. O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis. O fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (BRASIL, 2003; COSTA, 2001; SHAH, *et al.*, 1998). Os fatores de diferença e de semelhança foram determinados de acordo com as equações, respectivamente (BRASIL, 2003).

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \right\} \times 100 \quad (9)$$

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad (10)$$

onde, n é o número de tempos considerados, R_t e T_t representam os valores médios das porcentagens dissolvidas no tempo t para as formulações referência e teste, respectivamente.

Os valores de f1 e f2 delimitam a diferença média das porcentagens dissolvidas entre duas amostras analisadas, podendo seus valores serem convertidos em porcentagem de diferença entre as formulações, conforme Tabela 3 (Barreto *et al.*, 2000).

TABELA 3 – Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f1 e f2 (adaptado de BARRETO *et al.*, 2000).

Diferença média das % dissolvidas	2%	5%	10%	15%	20%
f1	2	5	10	15	20
f2	83	65	50	41	36

4.2.5. Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução representa um dos parâmetros mais utilizados na comparação da equivalência entre formulações (ANDERSON, *et al.*, 1998)

Para cada cápsula proveniente dos lotes selecionados foi calculada a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvida *versus* tempo (perfil de dissolução). Esse parâmetro, expresso em %, foi obtido através da razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos 0 e 480 minutos (ASC) e a área total do retângulo (AST_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 480 minutos), seguindo a seguinte equação (KHAN; RHODES, 1975):

$$ED = \frac{ASC(0 - 480min)}{AST_{TR}} \times 100\% \quad (11)$$

Os resultados de eficiência de dissolução foram submetidos à análise estatística. Para verificar a existência ou não de diferenças significativas, utilizando-se a análise de variância (ANOVA). Utilizou-se o programa Microsoft Excel 2000®.

4.2.6. Modelos dependentes de análise

Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução, visando à determinação da ordem do processo (ABDOU *et al.*, 2000; FERRAZ *et al.*, 1998; SHAH *et al.*, 1995).

4.2.6.1. Modelo de primeira ordem

Foram traçados, para os lotes selecionados, gráficos de tempo (t) *versus* log neperiano da porcentagem de fármaco dissolvida ($\ln \%D$): ($t \times \ln \%D$).

4.2.6.2. Modelo de ordem zero

Foram traçados, para os lotes selecionados, gráficos de tempo (t) *versus* quantidade total (Q_{∞}) menos quantidade dissolvida do fármaco (Q): ($t \times Q_{\infty}-Q$).

4.2.6.3. Modelo de Higuchi

Foram traçados, para os lotes selecionados, gráficos da raiz quadrada do tempo (\sqrt{t}) *versus* porcentagem dissolvida ($\%D$): ($\sqrt{t} \times \%D$).

5. RESULTADOS

5.1. Obtenção do espectro de absorção da teofilina e reta de calibração

O espectro de absorção da teofilina na região do ultravioleta em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5 pode ser observado na Figura 15. A Tabela 4 apresenta as concentrações de teofilina e suas respectivas absorvâncias, utilizadas na obtenção da reta de calibração traçada em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5 em 271 nm (Figura 16).

As Figuras 17, 18 e 19 fornecem os espectros de absorção da mistura de excipientes que compõem as formulações MEE4M351, MEK100M2 e MEK15M1, respectivamente.

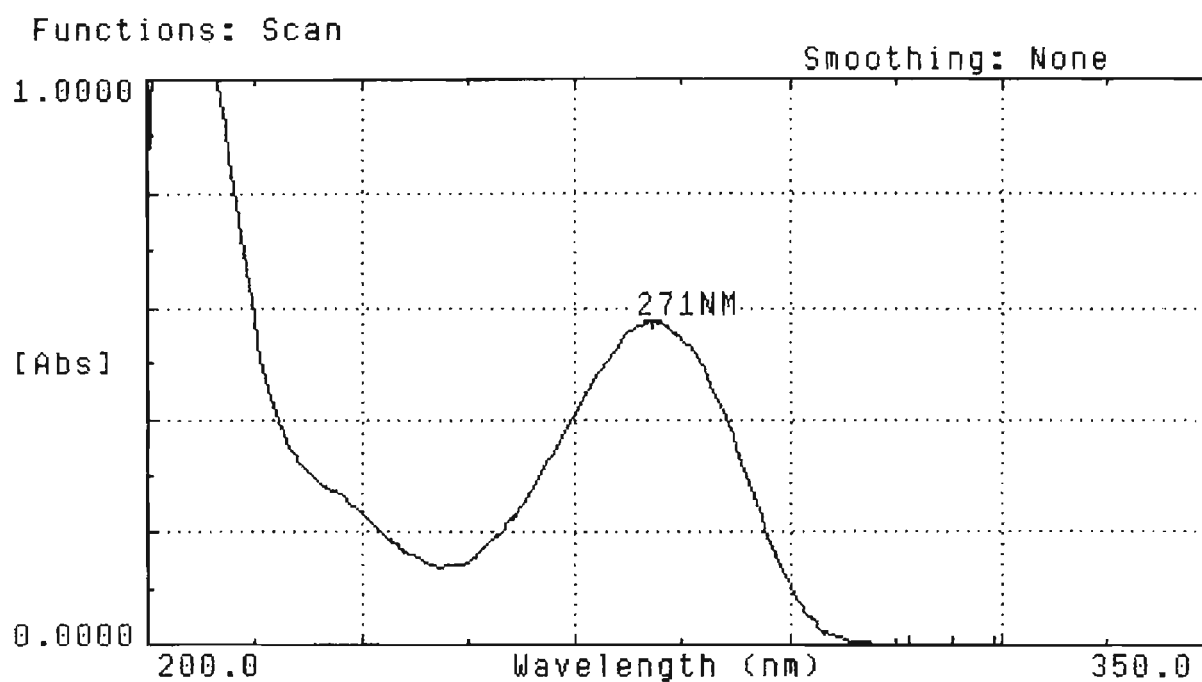


FIGURA 15 – Espectro de absorção, na região do ultravioleta, de uma solução de teofilina 10 µg/mL, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.

TABELA 4 – Valores de absorvância obtidos na construção da reta de calibração da teofilina no meio tampão pH 7,5, no comprimento de onda de 271 nm.

Concentração do fármaco (µg/mL)	Absorvância	DP	CV
2,0	0,1197	0,005	3,96
4,0	0,2349	0,001	0,39
6,0	0,3555	0,005	1,47
8,0	0,4723	0,003	0,72
10,0	0,5821	0,007	1,15
12,0	0,7013	0,008	1,09
14,0	0,8156	0,005	0,62
16,0	0,9345	0,009	0,92
18,0	1,0387	0,003	0,25
20,0	1,1612	0,031	2,68

DP = Desvio Padrão

CV = Coeficiente de variação, valores médios de 2 determinações.

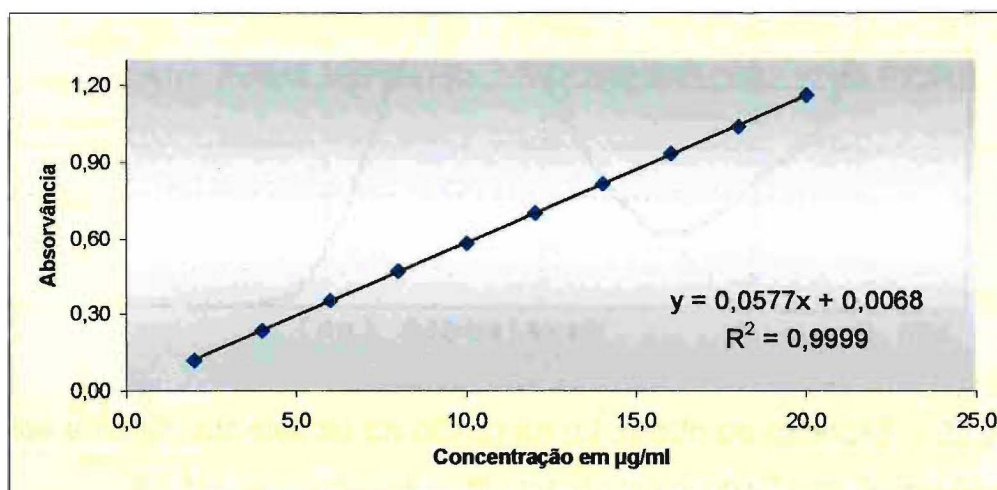


FIGURA 16 - Reta de calibração para teofilina em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5, no intervalo de concentração de 2 a 20 µg/mL, leitura no comprimento de onda 271 nm.

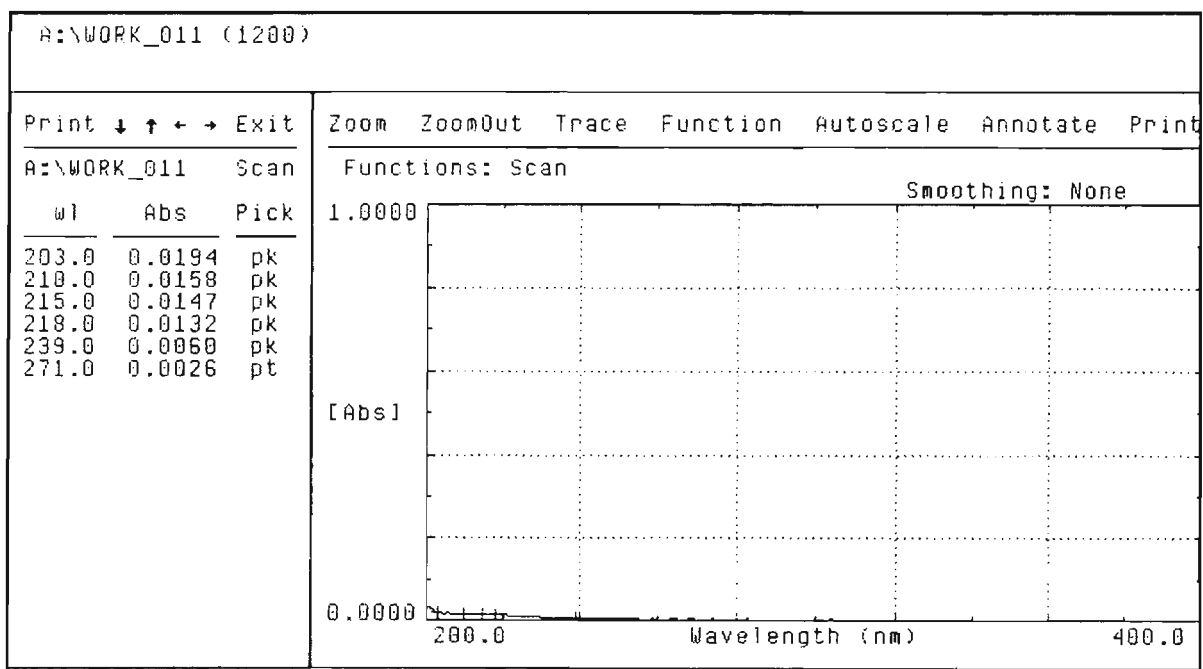


FIGURA 17 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEE4M351 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.

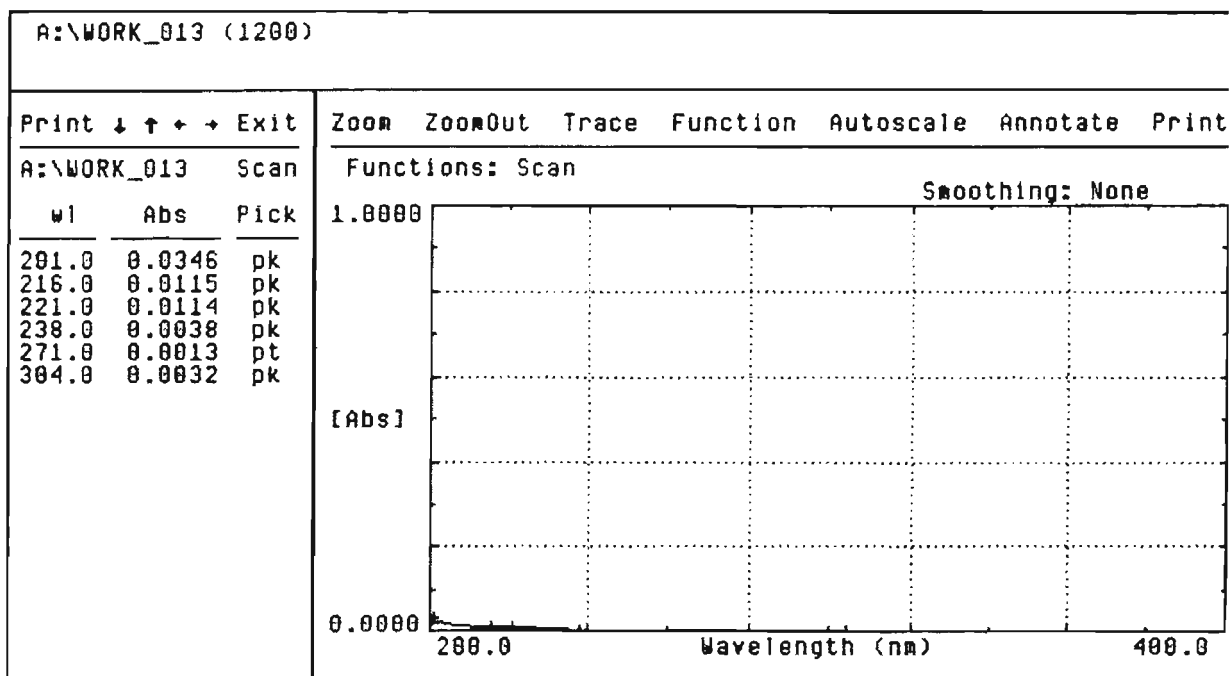


FIGURA 18 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEK100M2 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.

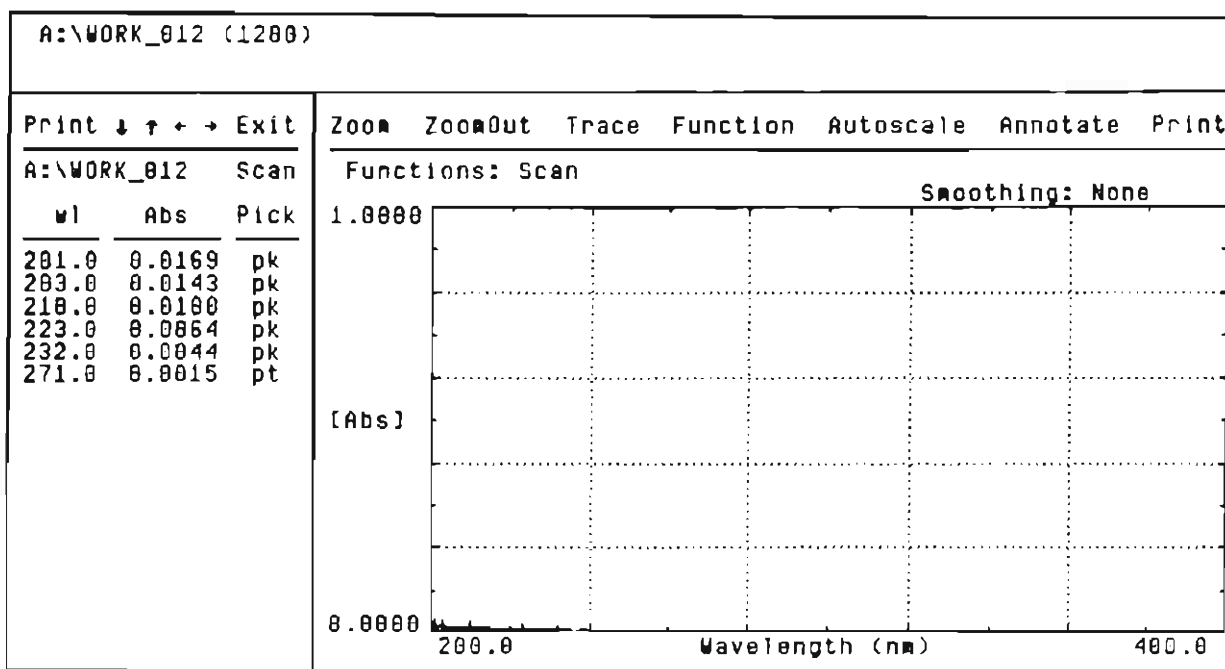


FIGURA 19 – Espectro de absorção (200 a 400 nm) da mistura de excipientes da formulação MEK15M1 em meio fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.

5.2. Peso médio e determinação de teor de teofilina nas cápsulas manipuladas e comercializadas no mercado nacional

TABELA 5 - Resultados obtidos nas determinações de peso médio do conteúdo e teor de fármaco para cápsulas manipuladas de liberação lenta contendo 100 mg de teofilina.

Produto (Lotes)	Peso médio (mg) (CV%)*	Teor (%)
MEK100M1	176,93 (3,87)	97,84
MEK100M2	205,02 (2,57)	99,02
MEK100M3	242,51 (2,50)	100,41
MEK15M1	254,69 (2,91)	94,60
MEE4M1	257,44 (2,13)	99,61
MEE4M3001	326,24 (3,17)	95,42
MEE4M3501	309,89 (3,31)	94,73
MEE4M351	271,91 (1,87)	100,30
MEE4M352	270,47 (1,97)	100,76
MEE4M353	274,70 (1,51)	99,40
MEE4M354	275,16 (1,56)	100,85
MEE4M355	270,14 (2,88)	101,22
MEE4M356	274,59 (1,76)	99,12
MEE4M357	274,14 (2,36)	99,08
MEE4M358	273,71 (1,22)	100,98
MEE4M359	272,75 (1,83)	100,42
MEE4M3510	274,51 (1,91)	100,67

*Entre parêntese valores dos coeficientes de variação.

CV = n = 20 determinações.

TABELA 6 - Resultados obtidos nas determinações de peso médio e teor de fármaco para cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg de teofilina comercializadas no mercado nacional. (Laboratórios A e B).

Produto (Laboratórios)	Peso médio (mg) (CV%)	Teor (%)
A	144,61 (10,92)	92,64
B-1 (Referência)	161,76 (1,17)*	102,38
B-2 (Referência)	154,56 (1,80)*	104,45

Entre parêntese valores dos coeficientes de variação.

CV = n = 10 determinações.

CV* = n = 5 determinações

5.3. Perfis de dissolução

Nas Tabelas de 9 a 31 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco das formulações desenvolvidas e comerciais.

Nas Figuras 20 a 42 são apresentados os perfis de dissolução das formulações estudadas.

TABELA 7 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote: MEK100M1).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	4,58	0,73	16,03
30	8,55	0,94	10,98
45	11,37	1,35	11,86
60	13,58	1,90	13,97
90	18,26	2,24	12,27
120	22,13	3,08	13,92
180	31,10	2,46	7,91
240	38,35	2,78	7,26
300	44,20	3,30	7,46
360	51,17	4,13	8,08
420	55,91	4,68	8,37
480	59,87	4,73	7,89

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 8 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 50 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 20% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEK100M2).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	14,95	2,19	14,66
30	25,50	1,70	6,69
45	32,81	1,83	5,57
60	38,13	1,92	5,03
90	47,01	2,40	5,11
120	52,75	2,19	4,14
180	63,27	2,12	3,35
240	70,08	1,48	2,12
300	75,94	1,38	1,81
360	80,39	2,13	2,65
420	82,74	1,83	2,22
480	84,73	2,41	2,84

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 9 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 37,5 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 15% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 3 cápsulas (Lote MEK100M3).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	18,37	5,18	28,21
30	25,74	5,38	20,90
45	30,55	6,20	20,29
60	35,53	6,29	17,71
90	43,73	6,02	13,76
120	51,08	5,42	10,61
180	64,11	6,17	9,62
240	81,13	5,56	6,86
300	86,20	4,63	5,38
360	90,97	4,97	5,47
420	93,37	1,89	2,03
480	95,37	2,17	2,27

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 3 determinações.

TABELA 10 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC K15MPRCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEK15M1).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	6,33	0,63	9,99
30	12,32	1,31	10,61
45	17,97	1,65	9,16
60	21,13	2,65	12,53
90	28,31	3,63	12,83
120	35,84	2,98	8,31
180	46,93	3,71	7,90
240	57,93	2,31	3,98
300	64,37	3,42	5,32
360	70,78	3,70	5,22
420	76,37	2,97	3,89
480	80,34	2,88	3,58

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 11 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M1).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	7,36	0,71	9,67
30	15,98	1,64	10,29
45	25,26	2,58	10,20
60	30,93	3,14	10,16
90	40,34	3,47	8,60
120	47,50	3,37	7,09
180	59,29	3,38	5,70
240	67,85	3,31	4,87
300	74,70	2,14	2,86
360	80,04	2,13	2,66
420	83,89	1,48	1,77
480	86,70	0,96	1,11

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 12 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M1).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	1,91	0,31	15,97
10	4,77	0,75	15,66
15	7,85	1,08	13,80
20	10,30	1,05	10,16
30	19,79	2,09	10,55
45	27,19	2,27	8,36
60	32,31	2,82	8,74
90	44,67	3,96	8,87
120	51,58	5,23	10,15
180	63,30	5,55	8,76
240	72,83	5,05	6,94
300	79,83	5,09	6,37
360	86,91	3,32	3,82
420	88,89	3,74	4,20
480	91,69	2,90	3,17

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 13 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M351).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,89	0,29	10,05
10	5,84	0,55	9,37
15	8,72	0,82	9,42
20	10,88	0,95	8,69
30	15,20	1,33	8,77
45	20,67	2,03	9,80
60	25,51	2,55	9,98
90	30,54	2,90	9,50
120	38,01	3,73	9,81
180	49,60	4,39	8,85
240	59,31	4,27	7,20
300	68,80	6,73	9,78
360	76,85	7,57	9,85
420	82,12	7,31	8,90
480	85,21	6,32	7,42

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 14 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M352).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,64	0,50	19,06
10	5,54	0,68	12,30
15	8,50	0,47	5,48
20	10,92	0,69	6,30
30	15,63	1,43	9,18
45	22,46	2,08	9,27
60	27,70	2,86	10,31
90	35,58	3,84	10,80
120	42,65	4,42	10,36
180	56,01	5,11	9,13
240	65,76	4,23	6,44
300	73,86	3,46	4,68
360	77,46	3,47	4,48
420	81,24	2,29	2,81
480	85,16	2,48	2,91

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 15 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M353).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,31	0,37	16,09
10	5,94	0,93	15,60
15	8,81	1,36	15,48
20	11,72	1,10	9,41
30	16,21	1,59	9,79
45	21,46	2,28	10,63
60	26,72	3,11	11,64
90	37,53	4,46	11,88
120	46,57	4,78	10,26
180	57,19	5,86	10,25
240	67,07	4,55	6,78
300	73,09	4,46	6,11
360	77,63	3,97	5,11
420	82,00	3,16	3,85
480	85,41	1,99	2,33

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 16 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M354).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,39	0,50	20,90
10	5,31	0,40	7,47
15	7,92	0,74	9,36
20	9,99	1,00	9,96
30	13,69	1,35	9,87
45	17,29	1,66	9,60
60	20,90	2,27	10,85
90	28,89	3,33	11,54
120	36,93	4,40	11,92
180	51,10	5,14	10,05
240	60,51	6,46	10,67
300	69,06	5,40	7,82
360	74,94	4,80	6,41
420	80,16	5,15	6,43
480	85,68	5,15	6,01

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 17 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M355).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,44	0,49	19,96
10	5,47	0,57	10,41
15	8,10	0,61	7,58
20	10,15	0,62	6,09
30	13,65	1,08	7,88
45	17,54	1,32	7,53
60	21,70	1,38	6,36
90	30,33	2,31	7,61
120	38,00	3,65	9,62
180	51,07	5,12	10,02
240	63,69	2,78	4,37
300	74,40	5,43	7,30
360	80,93	6,62	8,18
420	87,10	4,42	5,07
480	90,70	5,17	5,70

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 18 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M356).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,45	0,53	21,76
10	5,54	0,90	16,28
15	8,69	1,00	11,54
20	11,31	1,16	10,28
30	15,50	1,47	9,49
45	20,96	1,75	8,33
60	25,80	3,06	11,84
90	34,64	4,14	11,96
120	41,63	4,96	11,91
180	54,42	5,10	9,37
240	64,05	5,37	8,39
300	73,02	4,99	6,84
360	78,54	3,84	4,89
420	82,82	3,68	4,44
480	87,38	3,13	3,58

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 19 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M357).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,38	0,33	14,04
10	6,19	0,79	12,79
15	9,19	1,16	12,63
20	11,75	1,18	10,00
30	15,65	1,54	9,82
45	19,92	1,85	9,30
60	25,80	2,07	8,04
90	34,60	3,06	8,84
120	42,48	2,71	6,38
180	57,47	2,52	4,39
240	67,47	2,22	3,29
300	74,54	4,34	5,82
360	80,34	3,49	4,34
420	83,50	3,54	4,24
480	89,62	2,37	2,64

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 20 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M358).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	3,69	0,97	26,21
10	7,24	1,36	18,80
15	10,31	1,66	16,12
20	12,51	1,23	9,85
30	16,34	1,53	9,34
45	21,42	1,99	9,29
60	25,97	2,26	8,72
90	34,00	2,87	8,44
120	42,11	4,54	10,79
180	56,59	5,66	10,01
240	69,09	7,12	10,30
300	75,93	7,20	9,48
360	83,68	8,37	10,00
420	85,60	7,60	8,88
480	89,14	6,05	6,79

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 21 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M359).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,59	0,50	19,34
10	5,88	0,71	12,10
15	8,03	0,91	11,37
20	10,28	0,94	9,12
30	13,63	1,20	8,82
45	17,95	1,54	8,60
60	21,96	2,14	9,73
90	30,14	2,75	9,12
120	37,86	3,65	9,65
180	52,61	4,93	9,36
240	63,38	6,72	10,60
300	69,82	6,99	10,01
360	74,84	7,40	9,89
420	80,19	6,53	8,15
480	85,20	4,87	5,71

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 22 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3510).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,22	0,56	25,35
10	5,11	0,92	18,01
15	7,56	1,20	15,83
20	9,66	0,95	9,82
30	13,14	1,29	9,82
45	17,92	1,68	9,39
60	21,61	1,80	8,34
90	30,40	2,55	8,37
120	38,92	3,61	9,27
180	50,98	4,72	9,25
240	57,37	5,09	8,87
300	64,65	4,67	7,22
360	72,34	3,46	4,78
420	76,32	4,20	5,50
480	85,20	2,02	2,37

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 23 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 75,0 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3001).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	4,70	1,97	41,88
10	8,23	2,85	34,61
15	12,61	7,04	55,84
20	16,87	7,74	45,86
30	28,02	8,38	29,89
45	42,20	9,12	21,60
60	46,92	12,49	26,63
90	60,14	9,87	16,42
120	72,50	6,83	9,42
180	83,99	6,59	7,85
240	87,96	6,00	6,83
300	88,66	3,44	3,88
360	88,75	3,66	4,13
420	87,96	3,64	4,14
480	88,62	3,99	4,50

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 24 – Percentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de 100 mg teofilina do lote contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Lote MEE4M3501).

Tempo (min)	Percentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	4,00	1,71	42,71
10	5,73	1,95	34,01
15	7,87	2,14	27,15
20	9,80	2,18	22,28
30	13,22	2,45	18,52
45	18,62	3,23	17,33
60	22,88	4,40	19,23
90	38,89	7,64	19,64
120	50,65	7,32	14,46
180	65,44	9,12	13,94
240	75,02	7,53	10,04
300	80,96	5,07	6,27
360	85,66	2,33	2,72
420	89,57	2,07	2,31
480	92,54	3,61	3,90

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 25 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – Lote: 101238F01).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	18,05	2,33	12,93
30	39,55	6,28	15,88
45	57,10	9,60	16,81
60	71,59	11,59	16,19
90	92,36	13,30	14,41
120	94,68	4,89	5,16
180	95,75	3,00	3,14
240	95,66	2,91	3,04
300	94,77	2,98	3,15
360	92,83	3,45	3,72
420	92,06	3,53	3,83
480	90,96	3,77	4,15

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 26 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, *versus* tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Lote: Z95429 – Referência).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
15	44,12	4,01	9,10
30	83,12	3,34	4,02
45	104,58	3,92	3,75
60	108,84	3,38	3,11
90	109,91	3,29	3,00
120	108,45	2,72	2,51
180	107,80	3,68	3,42
240	106,16	3,66	3,45
300	107,44	4,66	4,33
360	103,89	2,79	2,69
420	103,09	3,60	3,49
480	103,04	3,11	3,02

DP = Desvio Padrão

C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 27 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – Lote: 101238F01).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,72	0,39	14,52
10	8,53	0,60	7,01
15	15,63	0,97	6,18
20	23,01	1,31	5,71
30	38,17	1,66	4,35
45	57,64	2,88	5,00
60	73,31	3,25	4,43
90	91,56	3,67	4,00
120	94,82	1,82	1,92
180	95,08	1,97	2,07
240	93,15	2,28	2,45
300	92,52	2,50	2,70
360	91,70	1,90	2,07
420	90,29	2,34	2,59
480	89,18	2,25	2,53

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 28 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Lote: Z95429 – Referência).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,54	0,57	22,32
10	14,00	1,30	9,27
15	32,80	1,49	4,55
20	49,42	2,44	4,93
30	75,69	4,68	6,19
45	95,44	2,59	2,71
60	104,28	2,38	2,29
90	105,97	3,06	2,89
120	103,78	2,65	2,56
180	101,15	1,44	1,42
240	101,90	2,47	2,42
300	98,90	2,44	2,47
360	96,25	2,40	2,50
420	95,54	2,94	3,07
480	94,12	1,04	1,10

DP = Desvio Padrão e C. V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

TABELA 29 – Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=5) e coeficiente de variação, versus tempo de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B2 – Lote: Z100857 – Referência).

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP	C.V. (%)
5	2,13	0,39	18,45
10	10,48	0,71	6,73
15	20,74	1,44	6,92
20	33,71	1,42	4,22
30	57,58	1,25	2,18
45	83,47	1,56	1,87
60	97,18	2,26	2,32
90	100,58	3,29	3,27
120	100,68	2,85	2,83
180	98,96	2,55	2,57
240	97,22	1,95	2,00
300	94,31	1,85	1,96
360	93,47	2,31	2,48
420	92,94	2,51	2,70
480	94,92	3,07	3,23

DP = Desvio Padrão e C.V. = Coeficiente de variação, valores médios de 5 determinações.

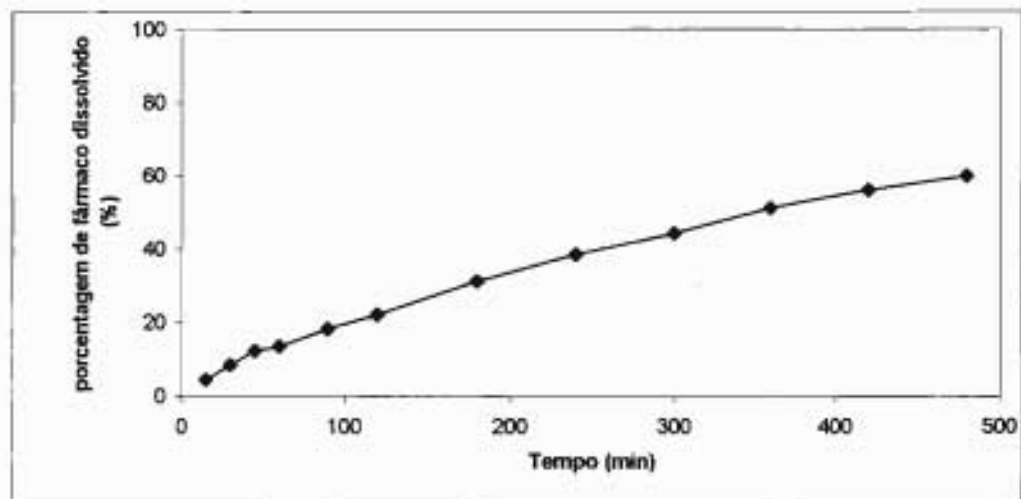


FIGURA 20 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M1, contendo 75 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

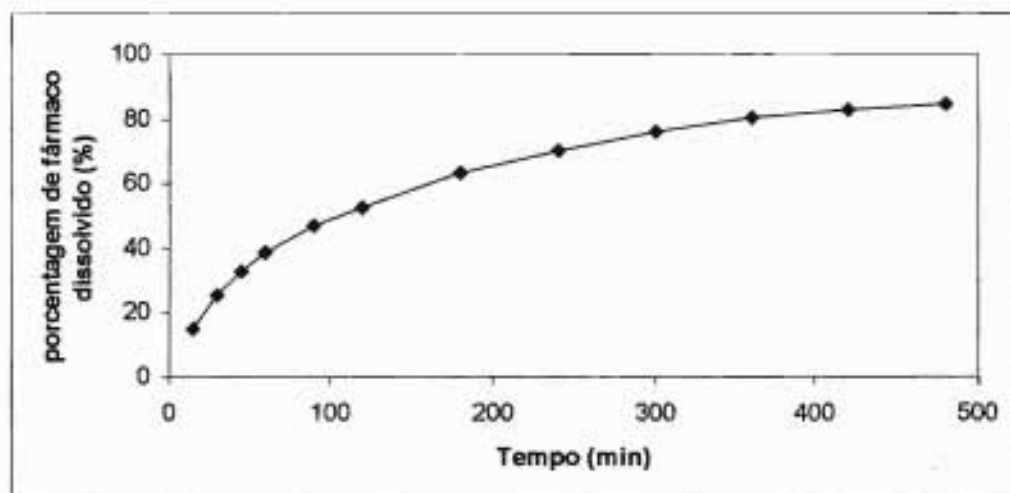


FIGURA 21 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M2, contendo 50 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 20% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

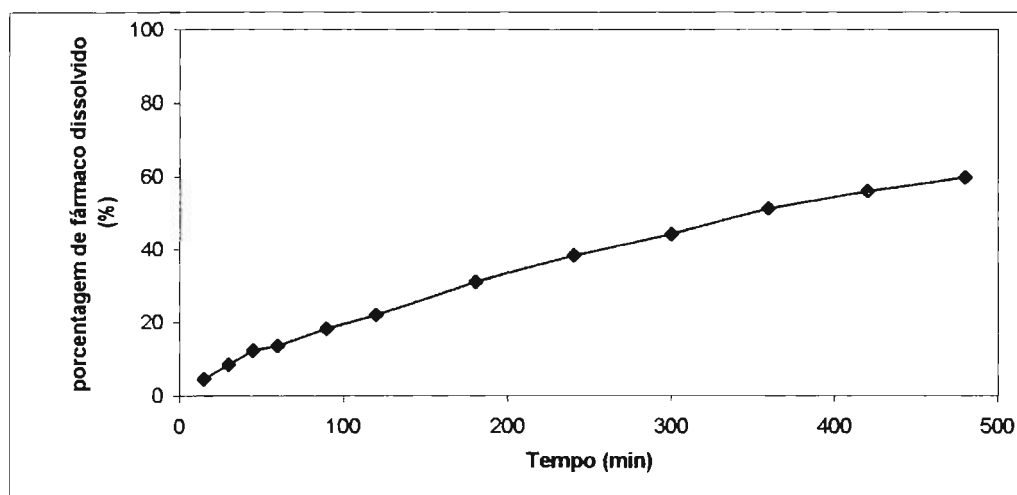


FIGURA 20 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M1, contendo 75 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

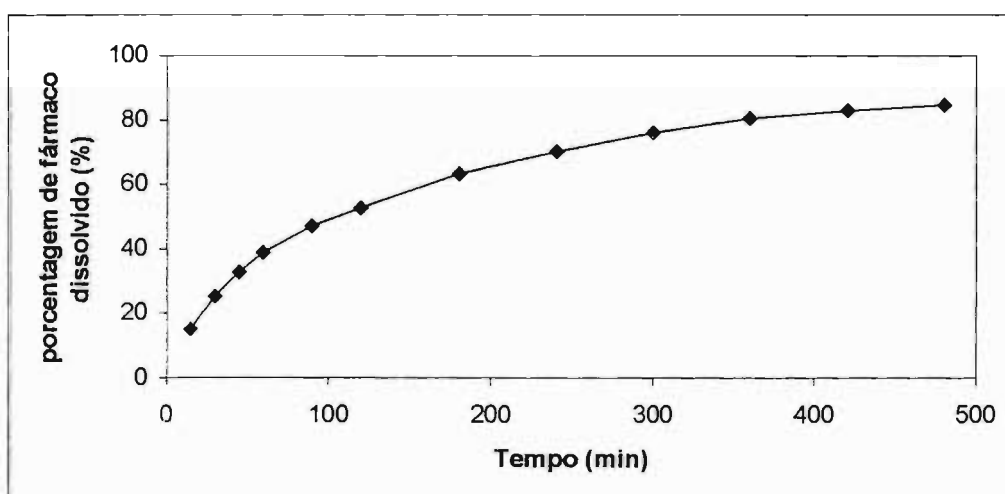


FIGURA 21 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEK100M2, contendo 50 mg do polímero HPMC K100M (que corresponde a 20% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

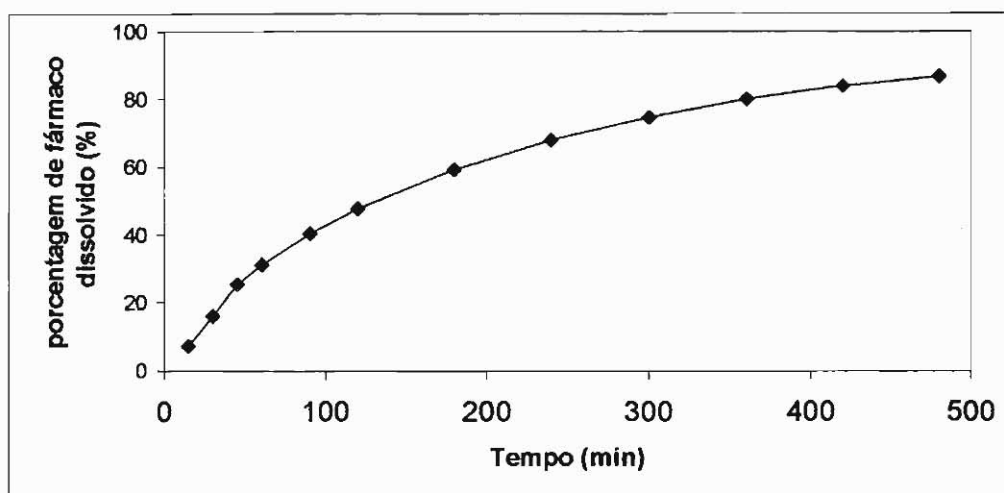


FIGURA 24 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

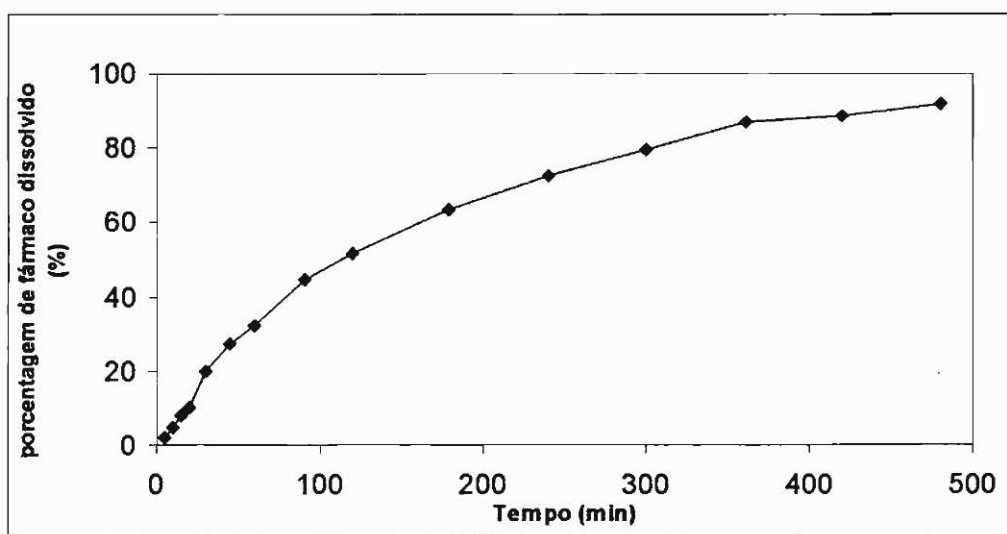


FIGURA 25 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

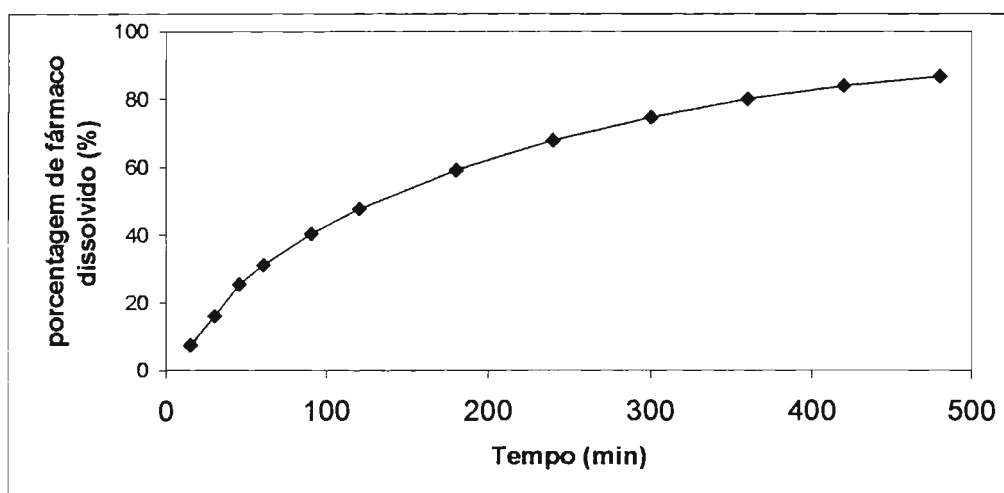


FIGURA 24 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas.

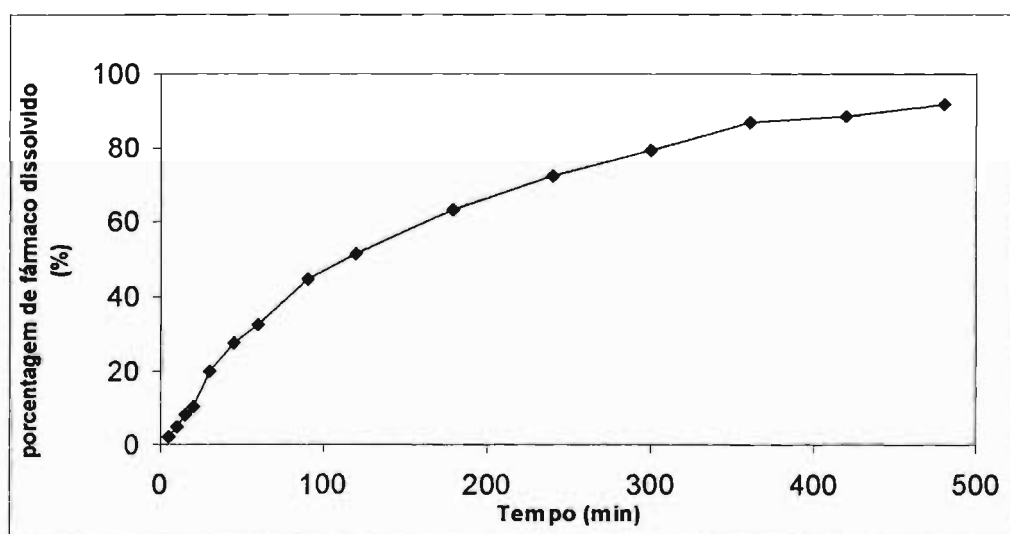


FIGURA 25 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M1, contendo 75 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

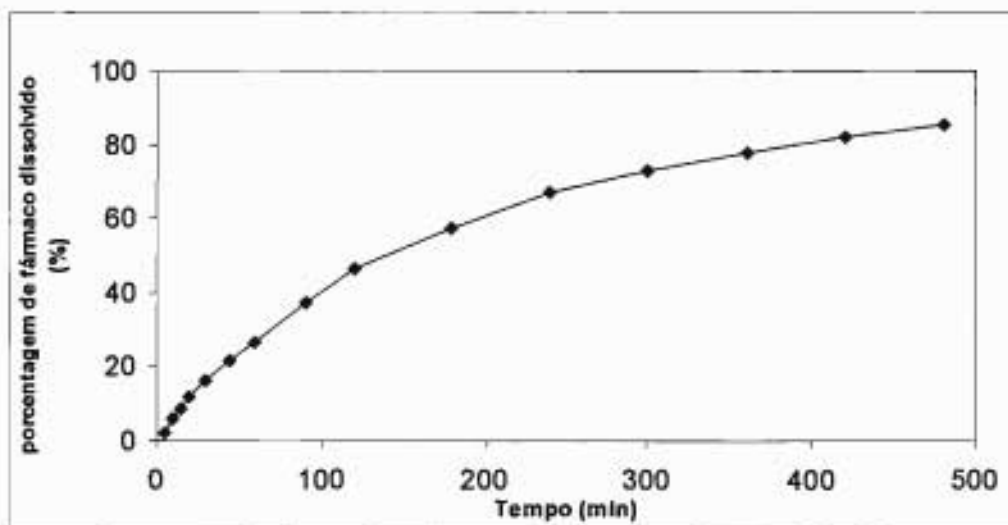


FIGURA 28 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M353, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

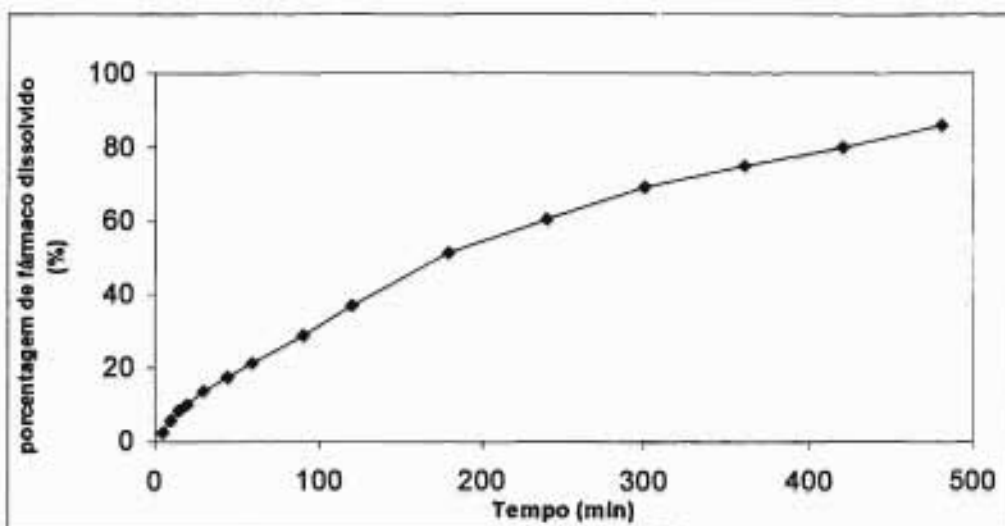


FIGURA 29 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M354, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

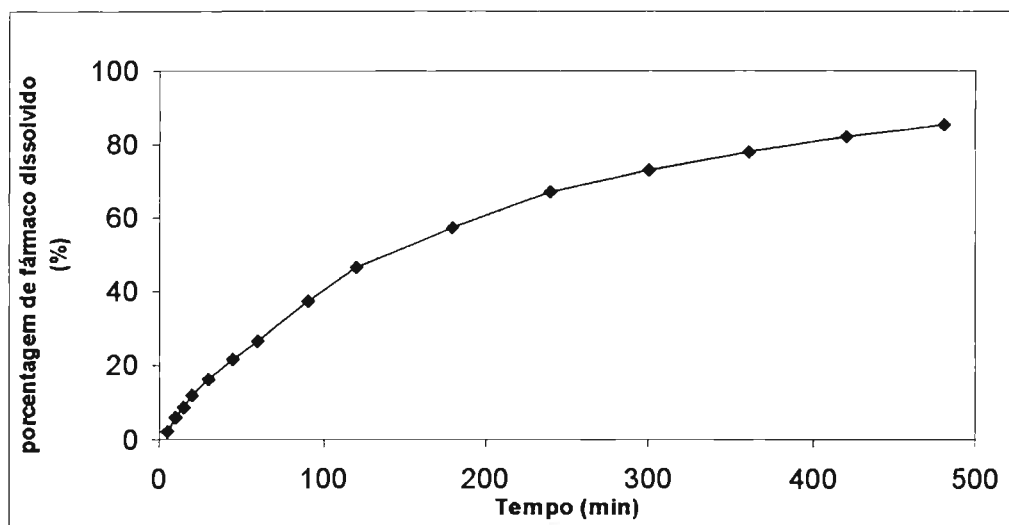


FIGURA 28 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M353, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

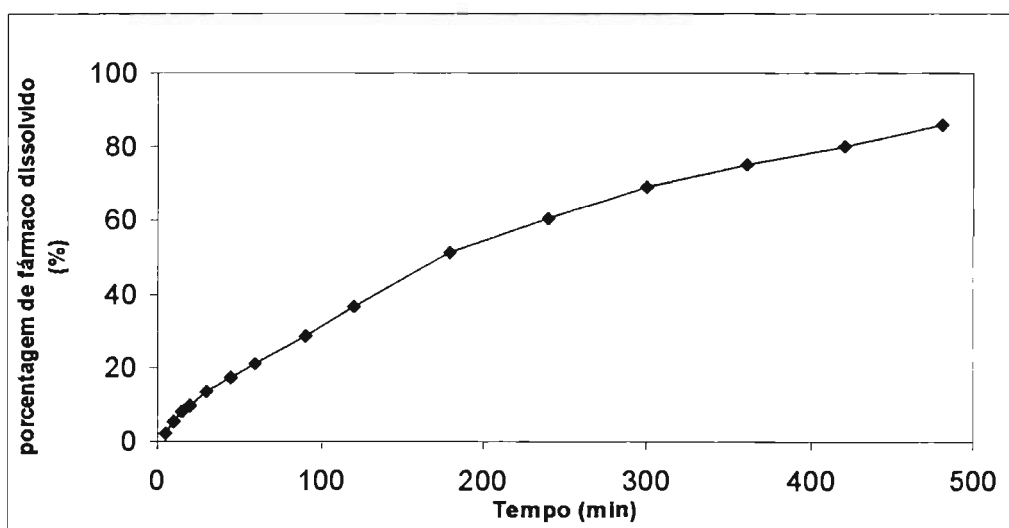


FIGURA 29 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M354, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

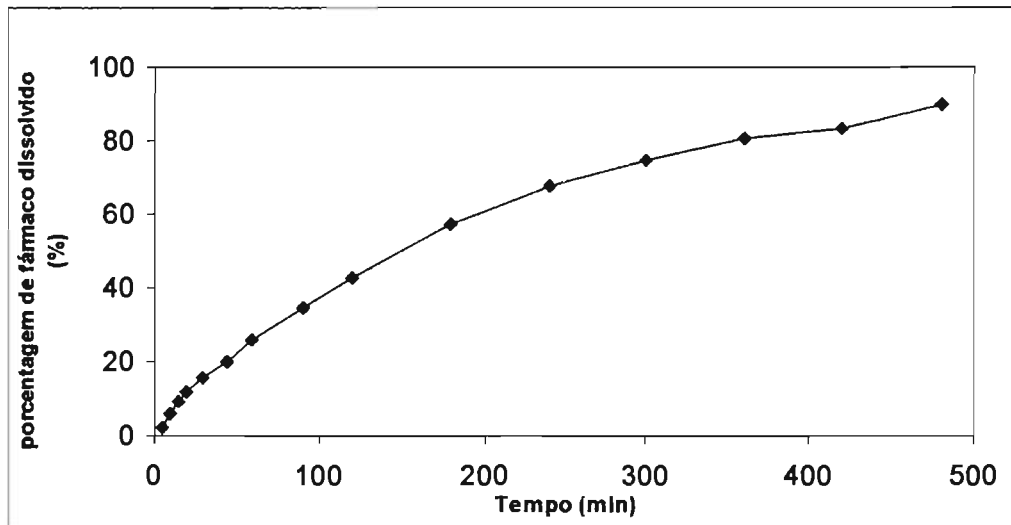


FIGURA 32 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M357, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

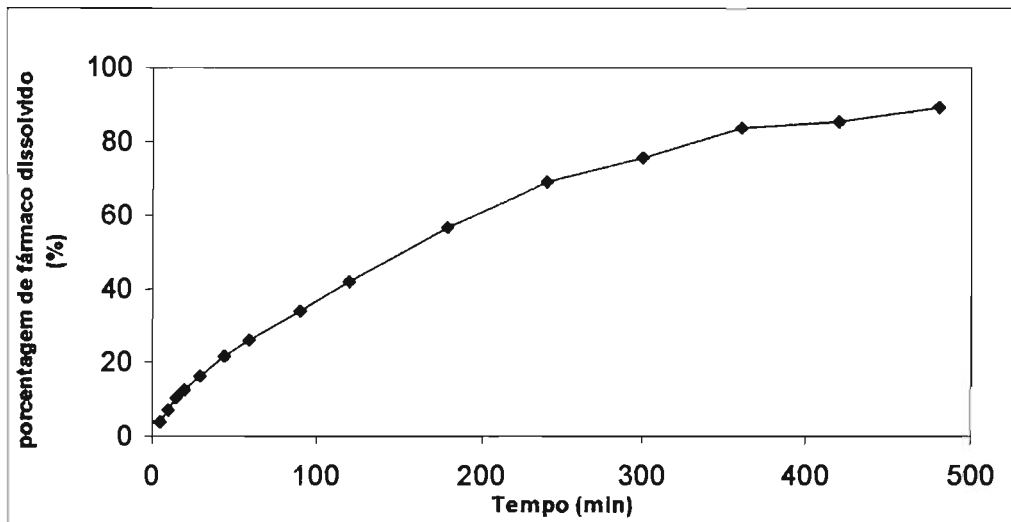


FIGURA 33 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M358, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

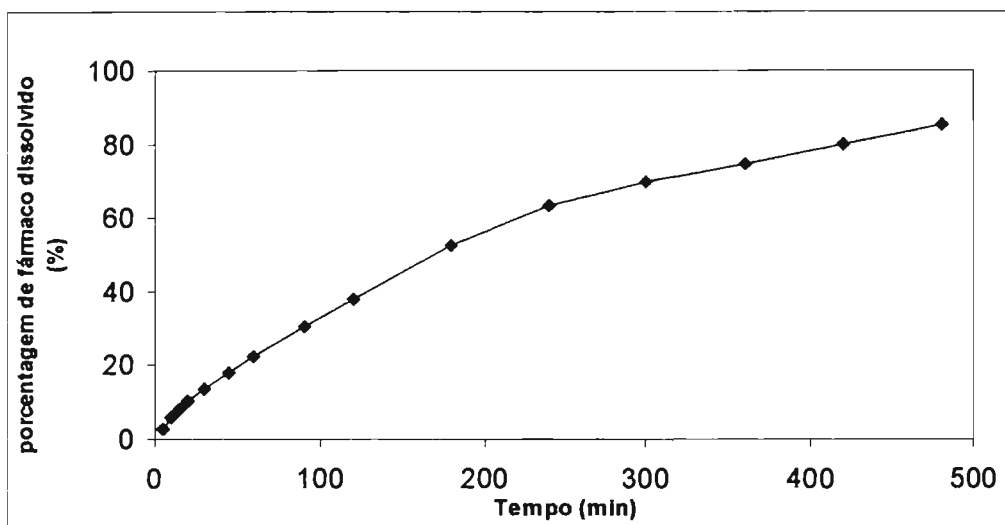


FIGURA 34 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M359, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

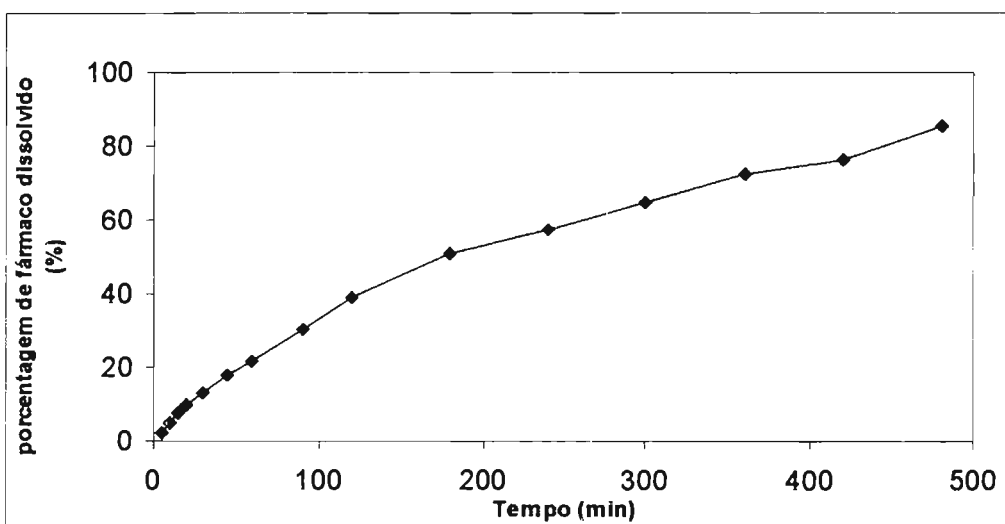


FIGURA 35 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3510, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

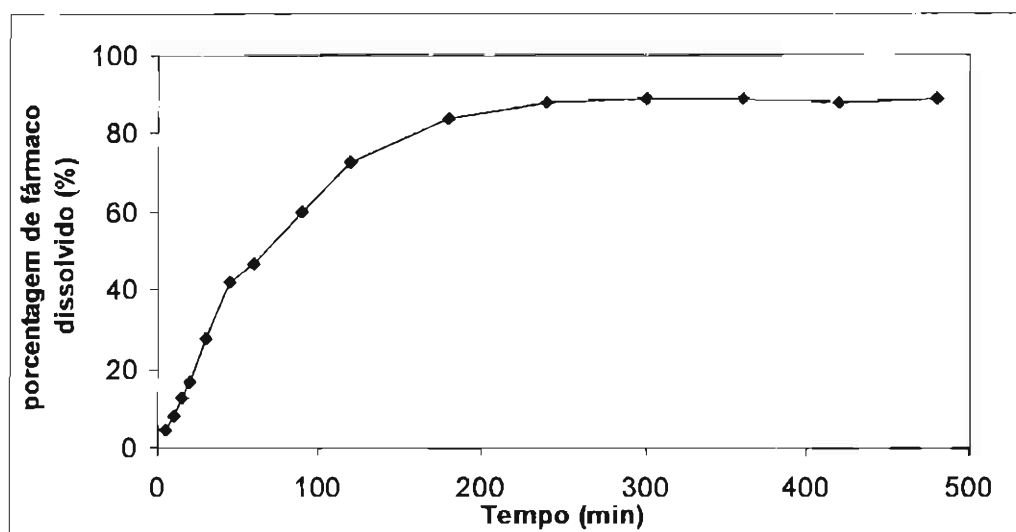


FIGURA 36 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3001, contendo 75,0 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

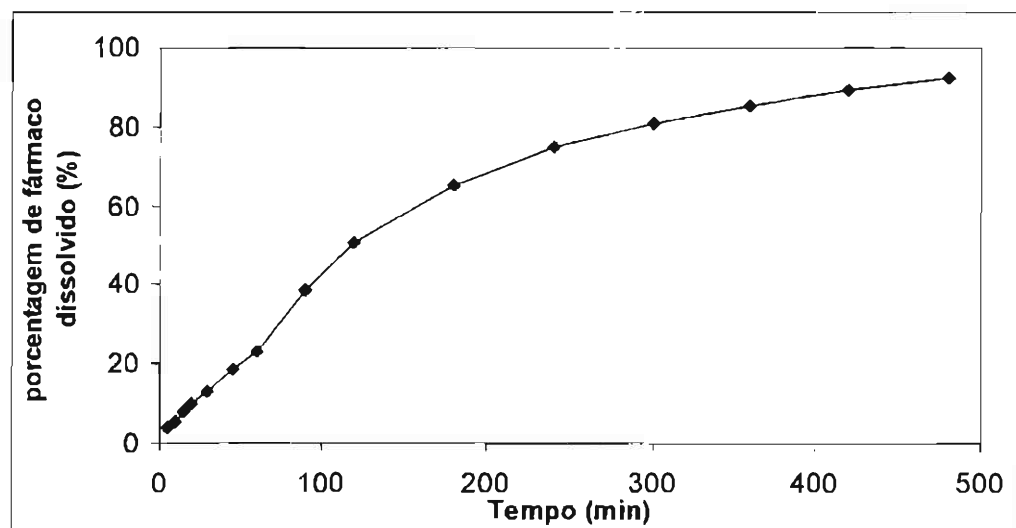


FIGURA 37 - Perfil de dissolução de cápsulas de 100 mg teofilina do lote MEE4M3501, contendo 87,5 mg do polímero HPMC E4MCR (que corresponde a 35% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de número 1). Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos.

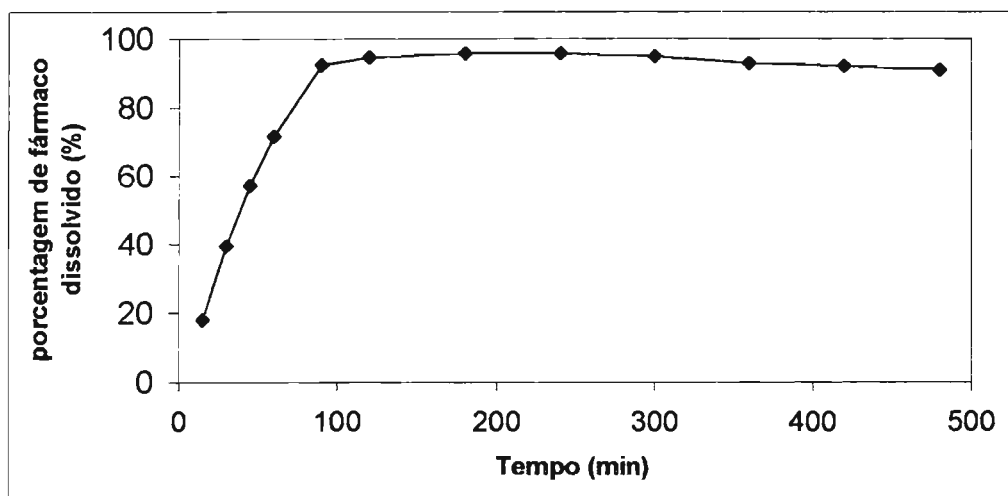


FIGURA 38 - Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório A – lote 101238F01).

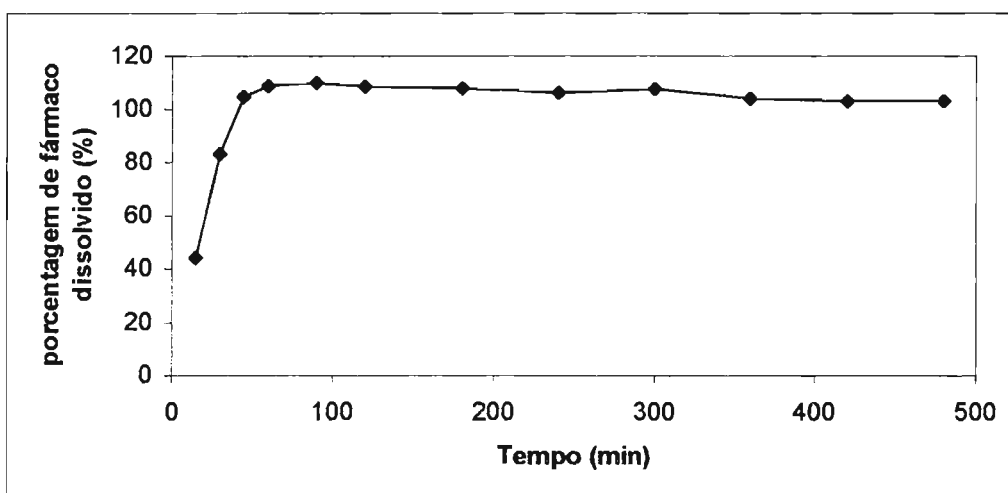


FIGURA 39 - Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas (Laboratório B1 – Referência – lote Z95429).

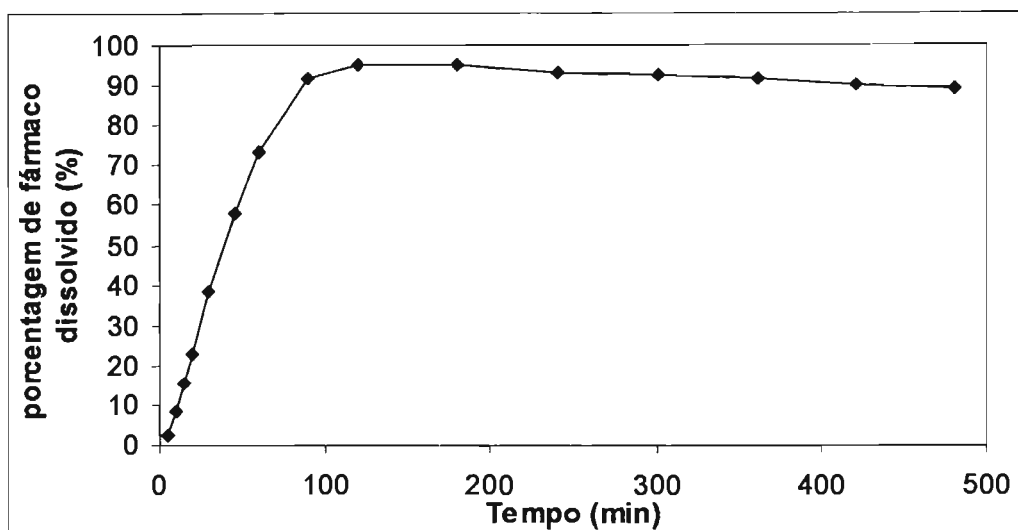


FIGURA 40 - Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório A – lote 101238F01).

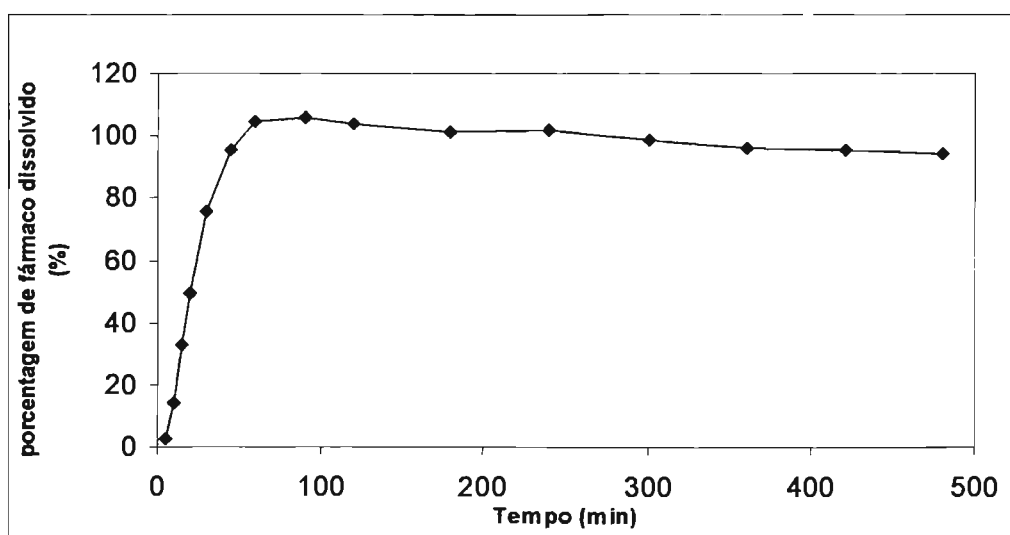


FIGURA 41 - Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório B1 – Referência – lote Z95429).

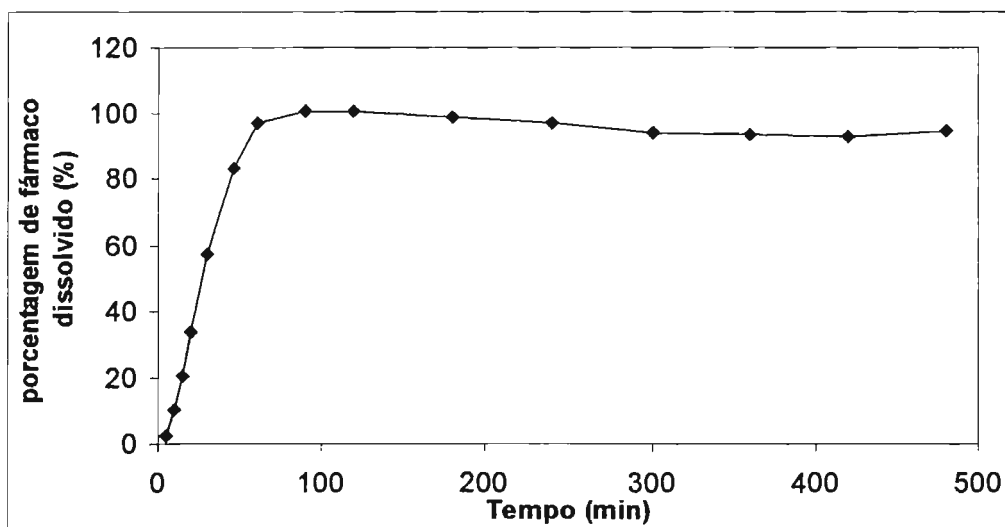


FIGURA 42 - Perfil de dissolução de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg teofilina comercializada no mercado nacional. Determinação a 271 nm, em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; média de 5 cápsulas; coletas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos (Laboratório B2 – Referência – lote Z100857).

5.5. Resultados obtidos de f1 e f2 na comparação dos perfis de dissolução

A Tabela 30 apresenta os resultados obtidos na comparação dos perfis de dissolução entre as formulações selecionadas e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível, recorrendo-se aos modelos independentes que empregam o fator de diferença (f1) e o fator de semelhança (f2), ao passo que as Figuras 43 a 53 apresentam os perfis de dissolução comparativos das mesmas. Os dados de eficiência de dissolução dos lotes manipulados encontram-se apresentados na Figura 55.

TABELA 30 - Resultados obtidos na comparação dos perfis de dissolução entre as formulações selecionadas e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível, recorrendo-se aos modelos independentes que empregam o fator de diferença (f1) e o fator de semelhança (f2).

Lotes manipulados	Fator de diferença (f1)	Fator de semelhança (f2)
MEE4M1	51,66	24,05
MEE4M351	52,69	23,25
MEE4M352	52,73	23,32
MEE4M353	51,85	23,62
MEE4M354	53,92	22,72
MEE4M355	51,86	22,86
MEE4M356	51,73	23,43
MEE4M357	50,23	23,64
MEE4M358	49,05	24,03
MEE4M359	53,76	22,76
MEE4M3510	54,64	22,50

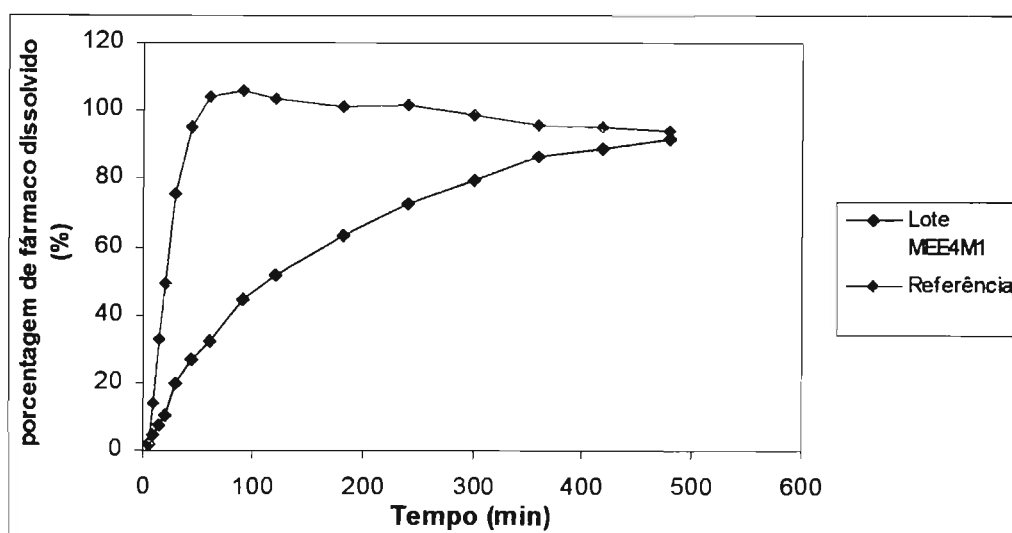


FIGURA 43 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M1 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

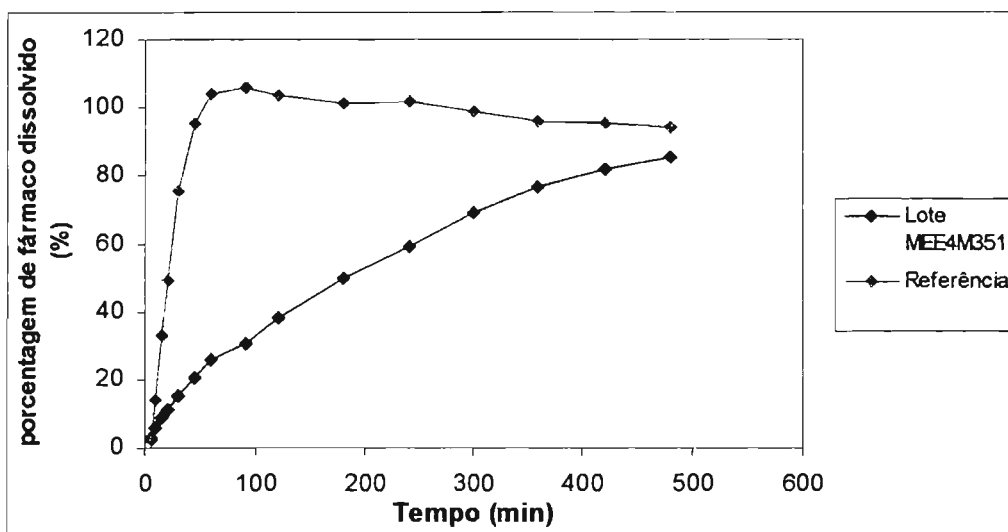


FIGURA 44 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M351 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

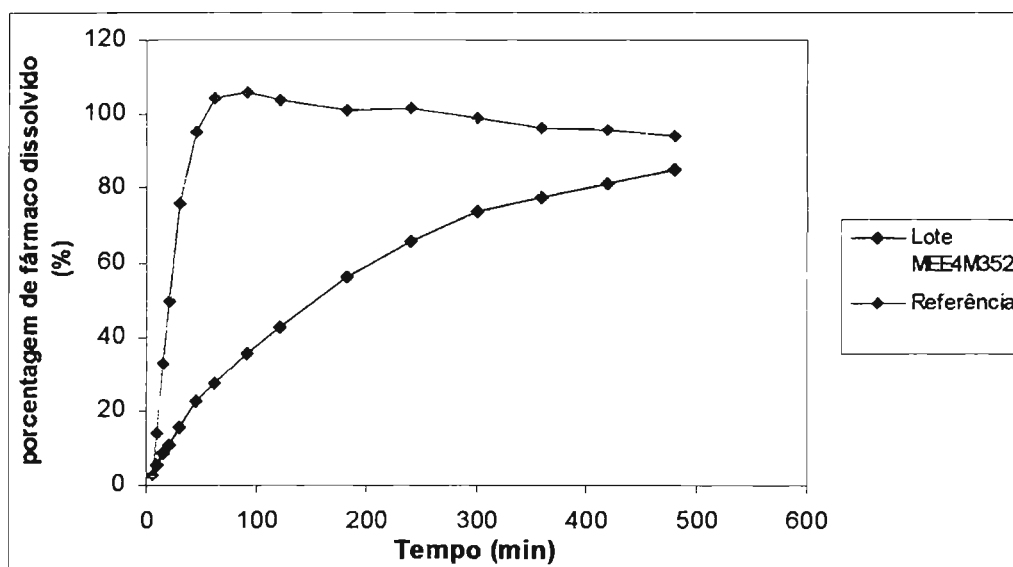


FIGURA 45 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M352 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

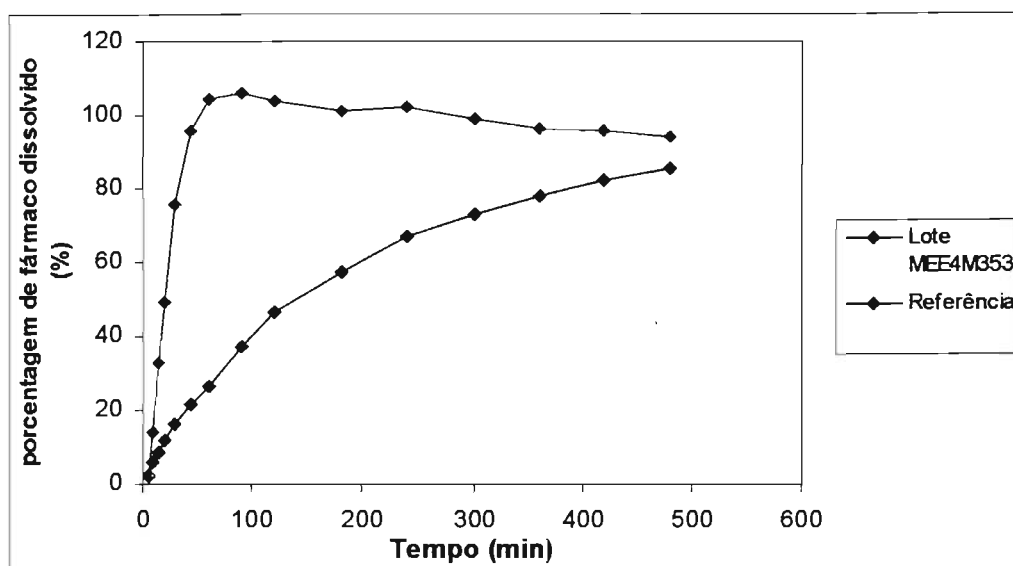


FIGURA 46 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M353 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

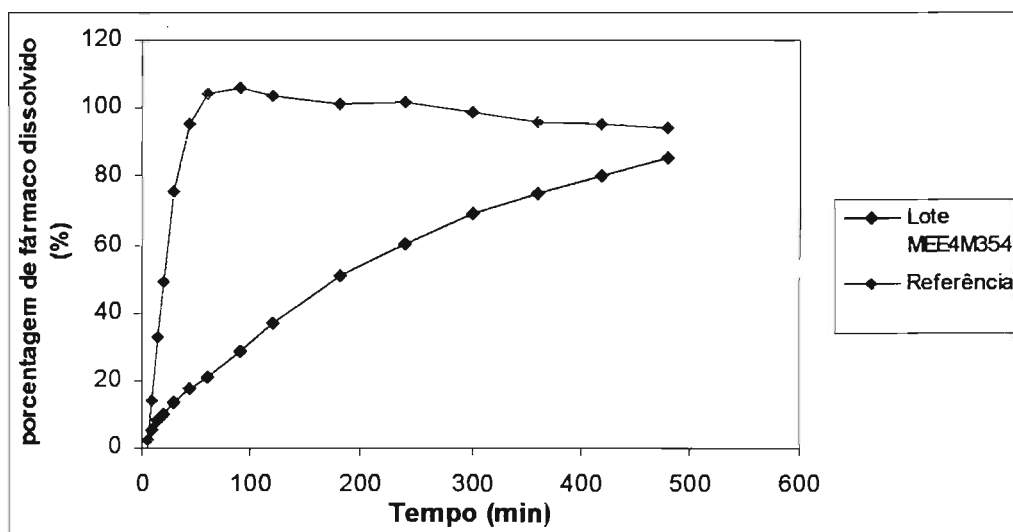


FIGURA 47 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M354 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

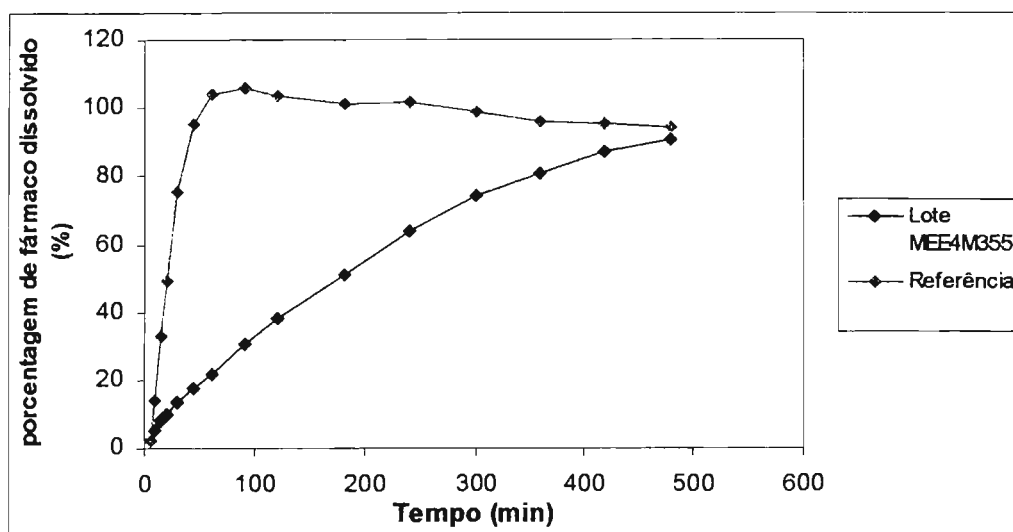


FIGURA 48 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M355 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

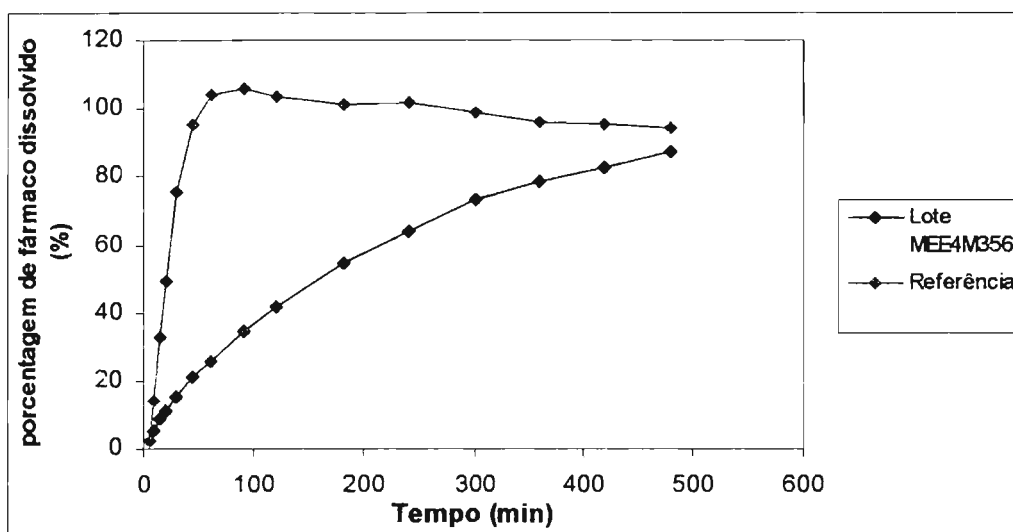


FIGURA 49 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M356 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

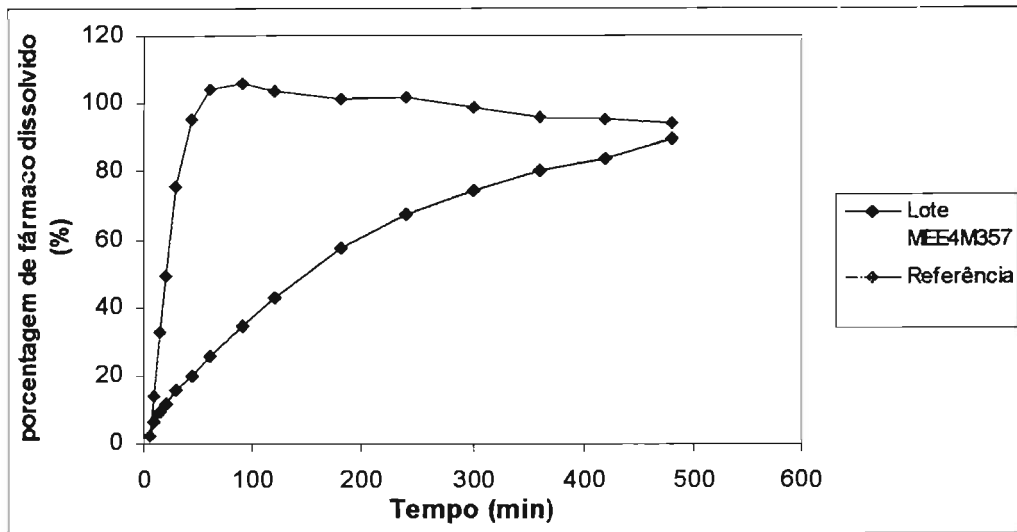


FIGURA 50 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M357 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

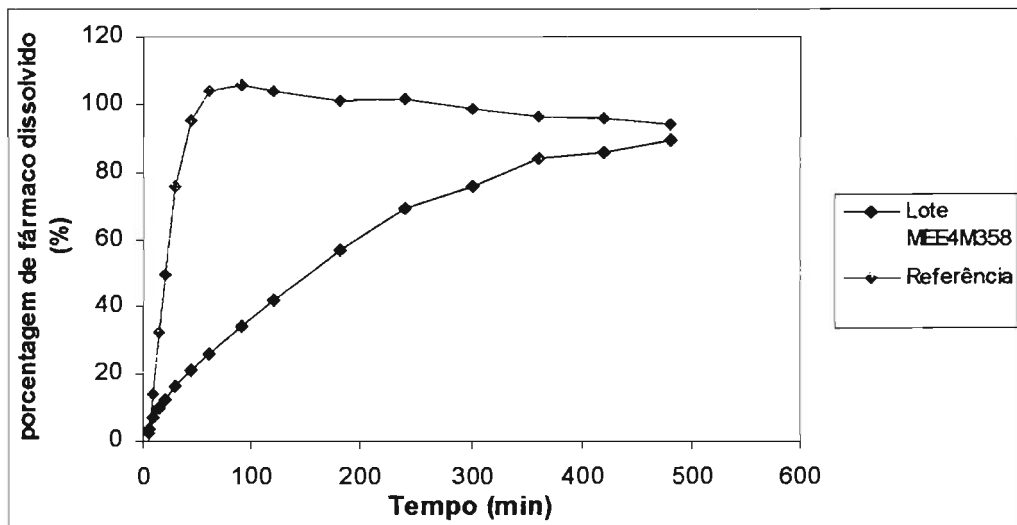


FIGURA 51 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M358 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

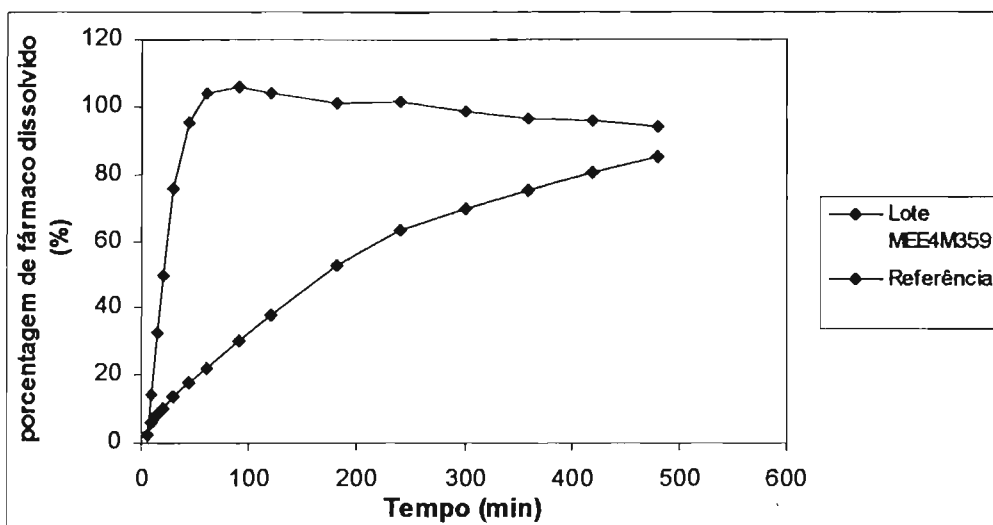


FIGURA 52 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M359 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

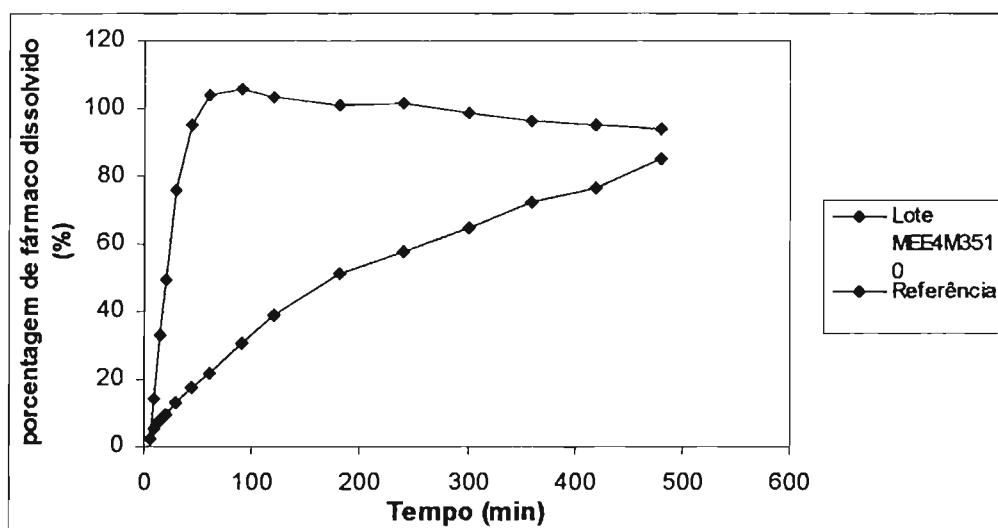


FIGURA 53 - Comparação dos perfis de dissolução entre a formulação MEE4M3510 e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

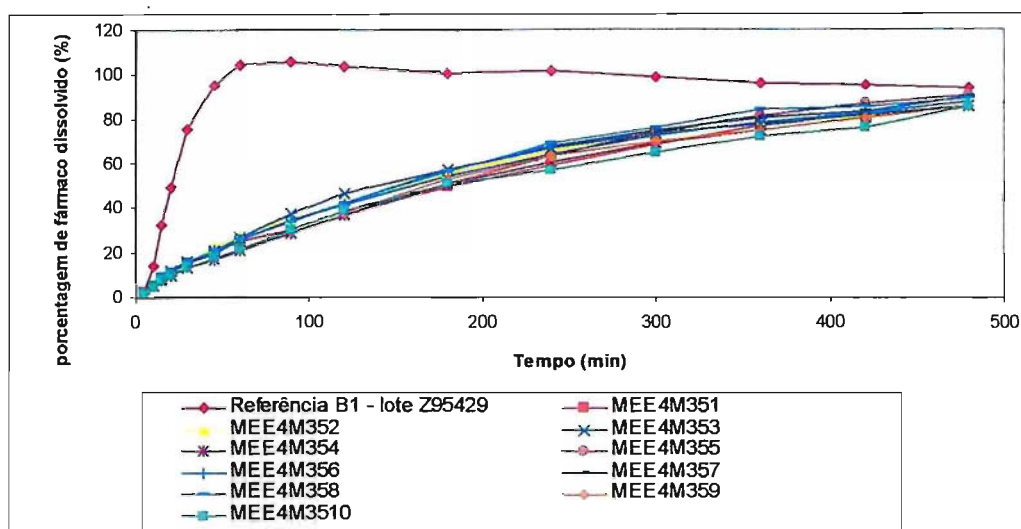


FIGURA 54 - Comparação dos perfis de dissolução entre as formulações dos 10 lotes desenvolvidos e selecionados e o medicamento referência (Laboratório B1) comercialmente disponível.

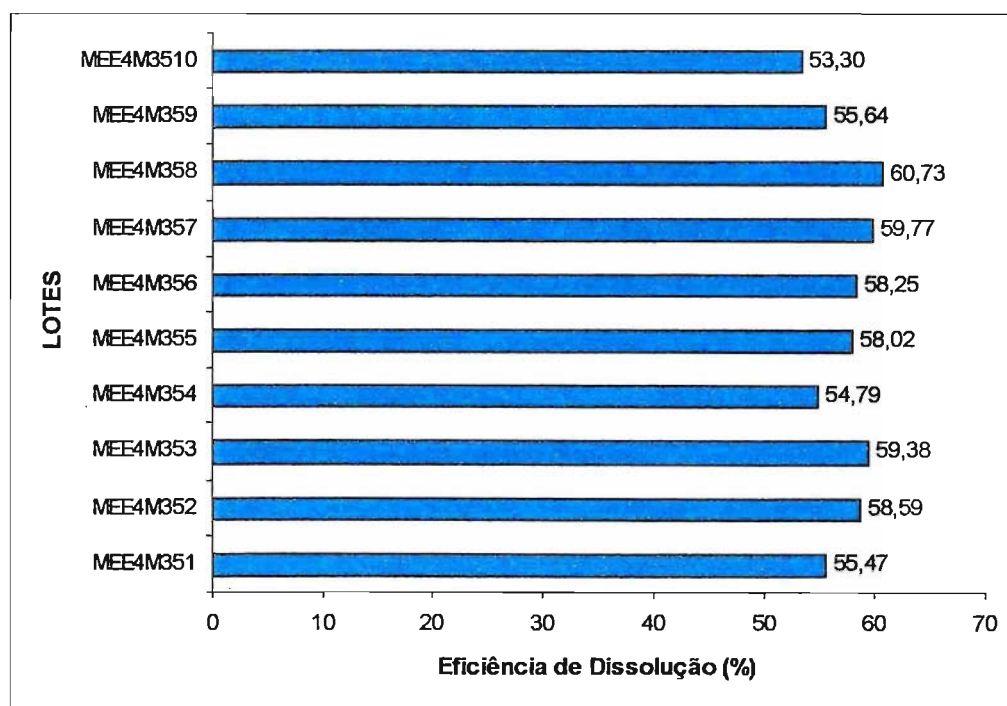


FIGURA 55 – Valores médios de ED (%) para os lotes manipulados.

TABELA 31 – Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução dos 10 lotes desenvolvidos e selecionados.

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	9	268,025	29,781	2,07*
Dentro dos tratamentos	40	576,189	14,405	
Total	49	844,214		

*Corresponde a $p = 0,0563$

TABELA 32 – Coeficientes de correlação (r) obtidos através do tratamento matemático dos dados de cinética de dissolução dos lotes selecionados de cápsulas de liberação modificada contendo teofilina.

FORMULAÇÕES	ORDEM ZERO	ORDEM UM	HIGUCHI
MEE4M351	0,9584	0,9975	0,9939
MEE4M352	0,9254	0,9951	0,9906
MEE4M353	0,9173	0,9941	0,9888
MEE4M354	0,9600	0,9987	0,9901
MEE4M355	0,9659	0,9936	0,9879
MEE4M356	0,9422	0,9993	0,9935
MEE4M357	0,9388	0,9973	0,9912
MEE4M358	0,9411	0,9975	0,9905
MEE4M359	0,9511	0,9987	0,9899
MEE4M3510	0,9555	0,9914	0,9925

TABELA 33 – Parâmetros da cinética de dissolução obtidos dos modelos matemáticos de ordem um e Higuchi que mais se ajustaram às formulações selecionadas de cápsulas de liberação modificada contendo teofilina.

FORMULAÇÕES	MODELO CINÉTICO	COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r)
MEE4M351	Ordem um	0,9975
MEE4M352	Ordem um	0,9951
MEE4M353	Ordem um	0,9941
MEE4M354	Ordem um	0,9987
MEE4M355	Ordem um	0,9936
MEE4M356	Ordem um	0,9993
MEE4M357	Ordem um	0,9973
MEE4M358	Ordem um	0,9975
MEE4M359	Ordem um	0,9987
MEE4M3510	Higuchi	0,9925

6. DISCUSSÃO

Uma solução com 10 µg/mL de teofilina anidra em fluido intestinal simulado sem enzimas (pH 7,5) apresentou um pico de absorção a 271 nm (Figura 15).

Assim, para a quantificação da teofilina nas cápsulas e nos ensaios de dissolução, foi padronizado o método espectrofotométrico no UV empregando os parâmetros: (a) comprimento de onda de 271 nm; (b) solvente: fluido intestinal simulado sem enzimas (pH 7,5); (c) concentração da substância química de referência entre 2,0 e 20,0 µg/mL. A reta de calibração foi determinada a partir dos resultados das absorvâncias obtidos que foram plotados em função da concentração da teofilina. A reta de calibração, em fluido intestinal simulado sem enzimas (pH 7,5), a 271 nm, pode ser observada na Figura 16. Foram definidos a equação da reta, $y = 0,0577x + 0,0068$, e o coeficiente de correlação de Pearson (r ou R^2). O valor de r deve estar compreendido entre 1 e -1. Quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear definidos entre as variáveis x (concentração) e y (absorvância). (VIEIRA; HOFFMANN, 1989; VOGEL, 1992). O valor obtido para o coeficiente de correlação no meio de dissolução foi de 0,9999 (Figura 16), indicando boa linearidade do método.

De acordo com o teste de verificação de interferentes, os espectros de absorção na região do UV (200 a 400 nm) das misturas de todos os excipientes utilizados nas formulações MEE4M351, MEK100M2 e MEK15M1 demonstraram que não há interferência no comprimento de onda utilizado pelo método (271 nm) em fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5, conforme observado nas Figuras 17, 18 e 19, respectivamente, demonstrando que o método pode ser empregado na quantificação da teofilina tanto na análise de teor, como no ensaio de dissolução.

No desenvolvimento da forma farmacêutica de cápsulas de teofilina de liberação modificada foram avaliados diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulose para constituição das matrizes, tendo em vista obter liberação lenta do fármaco.

Em relação às condições de obtenção das cápsulas de teofilina de liberação modificada, em escala magistral, empregando o método volumétrico de enchimento de cápsulas, foi observado bom escoamento e fluidez após homogeneização dos pós para posterior encapsulação, facilitando o enchimento das cápsulas. O bom escoamento do pó no enchimento das cápsulas é fundamental para a uniformidade de peso e, portanto, de conteúdo de fármaco. O volume de excipiente utilizado nesse método, assim como o tamanho das cápsulas e a tamisação dos pós foram padronizados.

Especificações descritas em compêndios oficiais preconizam que, para cápsulas duras até 300,0 mg, o limite de variação de peso é de $\pm 10,0\%$, e para cápsulas duras com peso médio acima de 300,0 mg, o limite de variação de peso é de $\pm 7,5\%$, não sendo permitidas mais de duas unidades fora do limite especificado e nenhum valor poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.ed., 1988; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003). Os resultados de peso médio, apresentados na Tabela 5, indicam que todas as cápsulas atenderam às especificações. Dentre as formulações desenvolvidas, a formulação MEK100M1 foi a que apresentou maior coeficiente de variação, 3,87%; as demais apresentaram valores de coeficiente de variação compreendidos entre 1,22% e 3,31%. De modo geral, as formulações apresentaram bom escoamento, sendo a formulação MEE4M358, com coeficiente de variação, 1,22%, aquela que teve o enchimento mais uniforme. Dentre os lotes de cápsulas de liberação prolongada contendo teofilina comercializadas no mercado nacional estudados, as cápsulas do lote 101238F01 do Laboratório A apresentaram o maior coeficiente de variação, sendo este valor de 10,92%, no entanto, encontraram-se dentro das especificações estabelecidas. As demais, correspondentes aos lotes de cápsulas Z95429 e Z100857 do Laboratório B atenderam às especificações e apresentaram valores de coeficiente de variação de 1,17% e 1,80%, respectivamente (Tabela 6).

Baseado nas especificações da Farmacopéia Americana 26.ed., para cápsulas de liberação controlada contendo teofilina, o teor calculado deve encontrar-se no limite entre 90,0% e 110,0% do valor declarado. As cápsulas obtidas, assim como aquelas provenientes dos lotes comerciais estudados, encontraram-se dentro das especificações, como pode ser visto nas Tabelas 7 e 8.

Os principais problemas encontrados na administração de formas farmacêuticas de liberação convencional ou imediata residem nas flutuações das concentrações plasmáticas que ocasionam picos e vales que não contemplam a faixa terapêutica, reduzindo o tempo de ação efetiva, além da possibilidade de não haver colaboração do paciente em função das inúmeras doses a serem administradas ao longo do tratamento (BRESSOLIN; FILHO, 2003).

Com o objetivo de contornar esses problemas, especial atenção tem sido dispensada principalmente aos sistemas de liberação prolongada. Conforme citado, anteriormente, as cápsulas de liberação lenta ou prolongada vêm sendo solicitadas aos farmacêuticos magistrais, pelos médicos, com o objetivo de atender as

necessidades específicas dos pacientes. Essas formas farmacêuticas de liberação modificada, em escala magistral, podem ser justificadas por proporcionar a redução na frequência da administração de doses, diminuir a velocidade de liberação do fármaco de modo a sustentar a atividade terapêutica, permitir maior conforto ao paciente ou prevenir a rápida absorção (BOGNER *et al.*, 2001).

As cápsulas de liberação lenta ou prolongada passaram a fazer parte de um grupo denominado por sistemas matriciais, sendo a técnica mais comum de obtenção das matrizes, aquela que envolve basicamente a mistura do fármaco com uma matriz inerte de natureza hidrofóbica ou hidrofílica que pode ser encapsulada (LI *et al.*, 2003; TIMMONS; TIMMONS, 2002; BOGNER *et al.*, 2001; WEBSTER *et al.*, 1999).

Um dos mecanismos propostos para a liberação de fármacos de matrizes obtidas com a hidroxipropilmetilcelulose implica na captação de água pela matriz, com dissolução do fármaco presente na superfície e sua liberação imediata. Posteriormente, o agente geleificante hidrata-se e intumescce-se, sofrendo expansão. O fármaco dissolve-se e difunde-se pela barreira geleificada e, por fim, a camada gelatinosa pode sofrer erosão. A formação rápida da camada geleificante, resultante da hidratação do polímero, é etapa essencial no processo de liberação do fármaco. Quando o núcleo da forma farmacêutica sólida é alcançado e a concentração do fármaco encontra-se abaixo da sua solubilidade, a velocidade de liberação começa a decair (SALSA *et al.*, 1997; XU; SUNADA, 1995). A liberação de fármacos que apresentam solubilidade elevada é afetada não somente pela difusão do fármaco através da barreira, mas também, pela dissolução lenta da própria matriz após hidratação. Fármacos com solubilidade baixa são liberados, preferencialmente, por erosão da matriz (FORD, *et al.*, 1985).

Dentre os inúmeros fatores que controlam o mecanismo de liberação de fármacos de matrizes obtidas com HPMC, inclui-se o conteúdo em polímero da preparação. Diversos autores observaram que, em baixos conteúdos de HPMC a quantidade de canalículos formados no sistema foi relativamente grande e a tortuosidade dos poros foi menor, provocando um aumento na liberação do fármaco. Por outro lado, conteúdos elevados de HPMC podem retardar a liberação e originar cinética de ordem zero (XU; SUNADA, 1995; FORD, *et al.*, 1985; LAPIDUS; LORDI, 1968).

Pinho e Storpirtis (1999) desenvolveram comprimidos de liberação controlada contendo cloridrato de metformina. Nas formulações, foram variadas as concentrações de ácido esteárico e Methocel[®] K100. Os autores observaram que as preparações que continham, aproximadamente, 10% de agente geleificante foram capazes de modular a liberação do fármaco por 6 horas. A quantidade de HPMC foi suficiente para formar barreira geleificada e controlar a liberação do fármaco por difusão.

Nas Tabelas 1 a 4 podem ser observadas as formulações desenvolvidas a partir dos diferentes tipos de Methocel[®] K100MPRCR, K15MPRCR e E4MCR. A lactose, de natureza hidrofílica, foi empregada como agente diluente, quando necessário, uma vez que excipientes hidrofóbicos poderiam interferir na liberação do fármaco, a partir dos sistemas matriciais (TIMMONS; TIMMONS, 2002; BOGNER *et al.*, 2001; DOW CHEMICAL, 2000; WEBSTER *et al.*, 1999). As concentrações do agente geleificante Methocel[®] K100MPRCR variaram de aproximadamente 42% p/p, 24% p/p e 15% p/p das cápsulas para as formulações MEK100M1, MEK100M2 e MEK100M3, respectivamente, utilizando-se nos dois últimos, a lactose como excipiente (Tabela 1).

As demais formulações foram desenvolvidas com base nas anteriores, mantendo-se constante a concentração de teofilina por cápsula e variando os tipos e as quantidades de HPMC. No lote MEK15M1 foi usada uma concentração de, aproximadamente, 28% p/p de Methocel[®] K15MPRCR, no lote MEE4M1, uma concentração também de, aproximadamente, 28% p/p de Methocel[®] E4MCR e no lote MEE4M351, uma concentração de, aproximadamente, 30% p/p de Methocel[®] E4MCR. Nestas três formulações, foi necessária a utilização de lactose como excipiente (Tabela 1).

Ainda foram desenvolvidas duas últimas formulações correspondentes aos lotes MEE4M3001 e MEE4M3501, nas quais foram utilizados, aproximadamente, 22% p/p e 26% p/p de Methocel[®] E4MCR e maiores quantidades de lactose para completar o volume das cápsulas manipuladas, já que o assentamento dos pós foi realizado por um número maior (20 vezes) de batidas leves da proveta e do encapsulador manual (Tabela 2).

Em formulações de liberação modificada deve ocorrer cedência do fármaco durante um período de tempo pré-estabelecido, considerado, neste trabalho, como sendo de 12 horas. Assim a formulação desenvolvida com este fármaco poderá ser

administrada duas vezes ao dia. Neste caso, estudos realizados *in vivo* seriam conclusivos para a indicação correta de posologia das formulações preparadas.

Os lotes de cápsulas de teofilina de liberação modificada obtidos em escala magistral foram submetidos ao Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed., sendo os resultados dos ensaios comparados com os limites de tolerância especificados para a liberação de teofilina, conforme Tabela 34.

TABELA 34 - Limites das quantidades de fármaco dissolvidas em função do tempo para o Teste 8 de dissolução da teofilina em cápsulas de liberação prolongada de 12 horas.

Tempo (horas)	Quantidade dissolvida
1	entre 3% e 30%
2	entre 15% e 50%
4	entre 45% e 80%
6	não menos que 70%
8	não menos que 85%

Fonte: Farmacopéia Americana 26. ed., 2003.

De acordo com os resultados de perfis de dissolução observados nas Figuras 20, 21 e 22, referentes aos lotes MEK100M1, MEK100M2 e MEK100M3, o emprego do polímero Methocel[®] K100M nas formulações em diferentes porcentagens demonstrou que a liberação da teofilina se apresenta mais elevada, quanto menores quantidades do mesmo são acrescentadas à formulação, já que as cápsulas do lote MEK100M3, que possui 15% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de tamanho 01, apresentaram liberação da teofilina mais elevada que as cápsulas do lote MEK100M1, que possui 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de tamanho 01. As cápsulas do lote obtido com concentração elevada de HPMC (MEK100M1), ao final de 8 horas de ensaio pelo Teste 8, liberaram cerca de 60% do fármaco (Tabela 7). As cápsulas do lote MEK100M2 obtidas com quantidade intermediária do polímero mostraram um aumento inicial na taxa de fármaco liberado nas primeiras horas do ensaio pelo Teste 8 sem apresentar todas as porcentagens dissolvidas de fármaco dentro das especificações (Tabela 8). Entretanto, as cápsulas preparadas com quantidade mais

baixa de HPMC, correspondente ao lote MEK100M3, foram capazes de sustentar a liberação da teofilina por um período de 8 horas, conforme estabelecido pelo Teste 8, sem contudo, apresentar todas as porcentagens dissolvidas de fármaco dentro das especificações (Tabela 9). Nenhuma das formulações apresentou todos os resultados de quantidades dissolvidas de teofilina dentro das especificações descritas na Farmacopéia Americana 26.ed. (Tabela 34).

De acordo com os resultados de perfis de dissolução encontrados na Tabela 10, as cápsulas do lote MEK15M1, contendo 100 mg de teofilina anidra, 75 mg do Methocel® K15MPRCR (que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de tamanho 01) e lactose como diluente, apresentaram quantidades dissolvidas de teofilina bem próximas às especificações oficiais estabelecidas, sem, contudo, alcançar um mínimo de 85% de fármaco dissolvido ao final do ensaio. A resistência do gel é controlada pela viscosidade e concentração do polímero (DOW CHEMICAL, 2000; MANDAL, 1995; LEE *et al.*, 1999), o que justifica a formulação MEK15M1 apresentar maior liberação do fármaco no tempo de 8 horas, quando comparada à formulação MEK100M1, na qual foi utilizado o Methocel® K100MPRCR (maior viscosidade).

As cápsulas do lote MEE4M1, contendo 100 mg de teofilina anidra, 75 mg do Methocel® E4MCR, que corresponde a 30% da capacidade em volume deste polímero para cápsulas de tamanho 01, e lactose como diluente, também apresentaram quantidades dissolvidas de teofilina bem próximas às especificações estabelecidas para o Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed. (Tabela 34), apresentando apenas um valor de porcentagem dissolvida de teofilina fora da especificação supracitada (de 30,93% na primeira hora do ensaio de dissolução), conforme Tabela 11. As porcentagens de liberação da teofilina a partir dessa formulação apresentaram-se mais próximas ainda das especificações, quando comparadas às porcentagens de liberação da teofilina a partir das cápsulas do lote MEK15M1 (Tabela 10), isto se justifica pelo fato do Methocel® E4MCR apresentar menor viscosidade em relação ao Methocel® K15MPRCR e pela diferença entre os polímeros, já que estes possuem diferentes porcentagens de substituição dos grupos hidroxipropoxila e metoxila em sua fórmula estrutural. A Methocel® E4MCR apresenta maior porcentagem de substituição dos grupos metoxila, relativamente hidrofóbico, contribuindo muito pouco na hidratação do polímero, quando comparado

às porcentagens de substituição dos mesmos no Methocel® K15MPRCR (Quadro 4).

Li *et al.* (2003) evidenciaram o mesmo comportamento na liberação de cálcio por cápsulas matriciais de hipromelose. No referido estudo os autores concluíram que nestes sistemas de liberação de fármacos, a viscosidade e o conteúdo do polímero influenciam, significativamente.

Dentre todas as formulações desenvolvidas, as cápsulas do lote MEE4M351, empregando Methocel® E4MCR na concentração de 35% da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01 e lactose como diluente, foram as que apresentaram perfis de dissolução com todas as quantidades dissolvidas de teofilina dentro das especificações estabelecidas para o Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed. Sendo assim, essa formulação foi reproduzida em mais 10 lotes para avaliação dos perfis de dissolução, conforme resultados demonstrados nas Figuras 26 a 35. Esse procedimento foi adotado para verificar a reprodutibilidade do processo de obtenção dos lotes, incluindo todos os procedimentos padronizados adotados. Todos os lotes também apresentaram quantidades dissolvidas de teofilina dentro das especificações estabelecidas, conforme verificado nas Tabelas 15 a 24.

Quando da comparação dos perfis de dissolução pela Eficiência de Dissolução (ED) (Figura 55), pode-se concluir que, embora a produção dos lotes tenha sido por um processo artesanal (manipulação), é possível obter resultados reprodutíveis, o que demonstra que a manipulação de medicamentos pode ser realizada através de procedimentos padronizados.

Ainda, foram realizados perfis de dissolução das cápsulas dos lotes MEE4M3001 e MEE4M3501, conforme as Figuras 36 e 37, respectivamente. Nestas formulações foi possível notar a influência da concentração do diluente lactose na liberação de teofilina a partir das cápsulas de liberação lenta. A formulação MEE4M3001 a qual possuía em sua formulação, alta concentração de lactose e mesma quantidade de polímero, quando comparada à formulação MEE4M1, apresentou valores de porcentagem de fármaco liberado superiores à formulação MEE4M1, além de elevados valores de coeficientes de variação, conforme a Tabela 23. A formulação MEE4M3501, a qual também possuía altas concentrações de lactose e mesma concentração do Methocel® E4MCR, quando comparada à formulação MEE4M351, também apresentou valores de coeficientes de variação

bastante elevados. Em ambas as cápsulas dos lotes MEE4M1 e MEE4M351 foram utilizadas menores quantidade de lactose para completar os volumes das cápsulas, pelo fato do assentamento dos pós ter sido realizado, por meio de apenas 10 batidas leves da proveta e do encapsulador manual, enquanto que nas formulações MEE4M3001 e MEE4M3501 foram realizadas 20 batidas.

Com base nesses perfis de dissolução, notou-se uma diferença na porcentagem de fármaco liberado entre as preparações contendo diferentes quantidades de excipiente. Preparações que utilizaram grandes quantidades de lactose apresentaram perfis um pouco diferenciados das demais. Alguns autores descreveram que variações significativas na cinética de liberação ocorreram devido a concentrações do diluente acima de 33,3% de acordo com sua natureza solúvel ou insolúvel, embora substituições em quantidades acima de 16,6% já evidenciassem pequenas variações (LAPIDUS; LORDI, 1968). Esta influência pode ser explicada, pela diferença na solubilidade dos diluentes e subseqüentes efeitos no fator de tortuosidade nas matrizes, após solubilização do mesmo. Quando o diluente possui características hidrossolúveis, este se difunde para o exterior diminuindo a tortuosidade no caminho pelo qual o fármaco irá também se difundir. Por outro lado, diluentes com baixa solubilidade em água não se difundem, permanecendo incorporados na matriz, tendendo a diminuir a velocidade de liberação do fármaco (LAPIDUS; LORDI, 1966; LAPIDUS; LORDI, 1968; FERREIRA *et al.*, 1992; XU, SUNADA, 1995). De fato, foi notado ao final de cada ensaio, que as cápsulas preparadas com lactose permaneceram uniformemente geleificadas e translúcidas e não com aspecto esbranquiçado.

Uma vez que a extensão da liberação de medicamentos produz diferenças nos mecanismos que regem esta disponibilização, tornam-se bastante complexos os modelos de avaliação e controle de qualidade destas apresentações. Modelos matemáticos dependentes são amplamente utilizados na avaliação de formulações de liberação prolongada, sendo também os mais adequados (JORGENSEN; CHRISTENSEN, 1996).

Os modelos cinéticos que mais se adequaram às preparações e os valores obtidos para o coeficiente de correlação (r) das formulações preparadas com HPMC encontram-se descritos nas Tabelas 34 e 35. Tais resultados estão de acordo com dados descritos na literatura por inúmeros autores (ESPINOZZA-RAMOS; VILLAFUERTE-ROBLES, 1999; FORD *et al.*, 1987; GANGA; SINGH, 1992;

NUJOMA; KIM, 1996; PEREZ-MARCOS *et al.*, 1994; TROZ DE LLARDUYA *et al.*, 1997). De acordo com os coeficientes de correlação observados, com exceção da formulação MEE4M3510, o modelo matemático que mostrou maior adequação às formulações foi o processo de ordem um, que indica que a velocidade de dissolução das partículas sólidas em um meio líquido depende da relação quantidade dissolvida de fármaco e quantidade remanescente deste na matriz (ADAMS *et al.*, 2002).

Apenas a formulação MEE4M3510, com coeficiente de correlação igual a 0,9925, apresentou maior adequação com aquele proposto por Higuchi, no qual a quantidade de fármaco liberado é diretamente proporcional \sqrt{t} . De fato, não era esperado que o modelo de Higuchi apresentasse os resultados mais lineares, uma vez que considera a liberação de fármacos como processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, desconsiderando outros mecanismos, tal como o mecanismo de erosão, comumente observado para fármacos pouco solúveis como a teofilina (COSTA; LOBO, 1999; ELKOSHI, 1999; FORD, *et al.*, 1985; FORD, *et al.*, 1987; GANGA; SINGH, 1992; XU; SUNADA; 1995; JALAL *et al.*, 1989; MOSQUERA *et al.*, 1996; PINHO; STORPIRTIS, 1999).

Se as cápsulas de liberação lenta fossem comparadas, por exemplo, à forma farmacêutica de comprimidos, acredita-se que estas, realmente, erodissem com maior velocidade, uma vez que os comprimidos sofrem compactação e compressão dos pós durante o processo de produção, resultando em maior rigidez e estabilidade dos sistemas matriciais hidrofílicos.

Conhecendo-se a característica de matrizes hidrofílicas de HPMC em meio aquoso, pode-se sugerir que o mecanismo anômalo de dissolução ocorreu como resultado da ação conjunta dos processos de difusão e erosão da matriz polimérica nas cápsulas de liberação lenta estudadas.

Dentre os modelos aplicados, o de ordem zero foi o que menos se mostrou condizente com os perfis. Isto se deve ao fato de que as formas farmacêuticas que seguem este tipo de perfil liberam o fármaco em resultado à influência de apenas um mecanismo de liberação, divergindo das formulações estudadas onde provavelmente ocorreram processos simultâneos de difusão e erosão.

Também foram avaliados os perfis de dissolução das cápsulas industrializadas de liberação prolongada contendo 100 mg de teofilina, procedentes dos laboratórios A, B1 e B2, sendo estes dois últimos, produtos referências provenientes do mesmo laboratório farmacêutico. Verificou-se que as formulações

apresentaram rápida liberação do fármaco, com o percentual de teofilina dissolvida de 73,31% em 60 minutos, 104,28% em 60 minutos e 97,18% em 60 minutos, respectivamente (Tabelas 29, 30 e 31). Não atenderam às especificações estabelecidas para o Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed. (Tabela 34).

Os resultados obtidos para as formulações comerciais de cápsulas de liberação prolongada contendo 100 mg de teofilina demonstraram rápida liberação do fármaco, indicando que nestas formulações a liberação do fármaco não é fator limitante para a absorção e, portanto, não podem ser considerados de liberação prolongada.

Ferramentas estatísticas são importantes instrumentos quando se deseja comparar dois ou mais grupos de resultados. O “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)”, publicado na Resolução RE nº 901/2003 da ANVISA, apresenta métodos estatísticos de comparação de perfis de dissolução, com o método modelo independente que emprega fator de semelhança e o método modelo independente multivariado. O primeiro método preconiza a utilização de, no mínimo, cinco pontos de coleta; inclusão de apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos, teste e referência; e para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%. Já o segundo é recomendado para casos em que o coeficiente de variação dentro do lote é maior que 15%.

De acordo com o método modelo independente que emprega fator de diferença (f_1) e fator de semelhança (f_2) para comparar perfis de dissolução, sempre que o fator f_1 se apresenta superior a 15, os perfis de dissolução em comparação são considerados diferentes. Sendo considerados semelhantes perfis de dissolução que, quando comparados, resultem em valores de f_2 entre 50 e 100.

Como neste método, para se comparar os perfis de dissolução entre as formulações teste e referência, é necessário empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta e incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos, foi necessário realizar os ensaios de perfis de dissolução para os lotes das formulações selecionadas e para o produto referência (Laboratório B1), ajustando os pontos de coleta em 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos, para que fosse possível a aplicação deste modelo matemático, uma vez

que os resultados obtidos para o produto referência demonstraram rápida liberação do fármaco (Figura 41).

Barreto *et al.* (2000), estudando formas farmacêuticas orais de liberação convencional, compararam o desempenho relativo de dois tipos de metodologias para análise comparativa de perfis de dissolução: os fatores de diferença (f_1) / semelhança (f_2) e os métodos de análise de variância para medidas repetidas (ANOVA e MANOVA). Observou-se que a resposta do fator f_2 é semelhante ao método ANOVA em todas as comparações, mesmo quando comparadas formulações de maior variabilidade.

De acordo com a Tabela 3 (BARRETO *et al.*, 2000), pode-se visualizar que, para diferenças médias de porcentagem de fármaco dissolvido, entre a formulação teste e a formulação referência, inferiores a 10%, os valores de f_1 e f_2 são concordantes quanto à conclusão de semelhança entre os perfis e para diferenças médias acima de 15%, ambos os fatores determinam perfis diferentes. Contudo, quando a diferença observada entre as médias se encontra entre 10% e 15%, zona cinzenta, o fator f_1 conclui que os perfis são semelhantes, enquanto o resultado do fator f_2 considera os perfis diferentes.

Quando comparamos os perfis de dissolução entre os lotes das formulações selecionadas (Figuras 44 a 53) e o produto referência (laboratório B1) comercialmente disponível, recorrendo-se aos modelos independentes que empregam o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2), verificou-se que foram obtidos valores de f_1 superiores a 15 e de f_2 inferiores a 50, o que indica que as formulações apresentam perfis de dissolução diferentes (Tabela 30) e que as diferenças médias de porcentagem de fármaco dissolvido, entre as formulações selecionadas e a formulação referência são superiores a 20%, conforme a Tabela 3 (BARRETO *et al.*, 2000).

O fator de semelhança f_2 é bastante utilizado para a comparação de perfis de dissolução. O critério de semelhança é estreito e independente da formulação que se escolhe para referência. Apesar de se chegar à conclusão de não similaridade entre os perfis de dissolução comparados, verificou-se que os lotes, referentes à formulação selecionada dentre as demais, apresentaram todas as quantidades dissolvidas de teofilina dentro das especificações estabelecidas para o Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed. (Tabela 34), que estabelece os parâmetros para

cápsulas de liberação prolongada, o que não ocorreu no produto referência analisado por este método oficial (Figura 41).

Para analisar a variância entre as médias dos valores de eficiência de dissolução (ED), obtidos a partir dos lotes desenvolvidos e selecionados (Figura 55), foi utilizada a estatística "Anova: Fator Único". Esta ferramenta executa uma análise de variância simples, a fim de se verificar a existência ou não de diferença significativa entre os valores de ED supracitados (BOLTON, 1990). Assumiu-se, neste caso, como hipótese nula que as médias de duas ou mais amostras são iguais (tiradas de populações com a mesma média).

De acordo com a Tabela 31, o valor da razão de F encontrado foi de 2,07, ao passo que o valor de F necessário para significância ao nível de 5% é 2,12. Portanto, não se pode rejeitar a hipótese de que todas as médias são iguais, ou seja, não existem diferenças significativas entre os lotes manipulados.

A principal conclusão da aplicação desse teste estatístico foi que, por meio da padronização dos procedimentos na produção dos diferentes lotes de cápsulas de liberação lenta, empregando Methocel[®] E4MCR na concentração de 35% da capacidade em volume deste tipo de HPMC (250 mg) para cápsulas de tamanho 01 e lactose como diluente, foi possível obter perfis de dissolução reprodutíveis, uma vez que a ED representa a estimativa da quantidade de fármaco liberada *versus* tempo.

7. CONCLUSÕES

- Foi possível obter, em escala magistral, sistemas matriciais na forma de cápsulas de teofilina de liberação modificada, empregando diferentes tipos de hidroxipropilmetilcelulose, tais como: Methocel[®] K100MPRCR, Methocel[®] K15MPRCR e E4MCR, para a diminuição da velocidade de liberação do fármaco.
- O peso médio e teor de fármaco apresentaram-se de acordo com as especificações Farmacopéicas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4.ed., 1988; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2003) para todas as formulações desenvolvidas e para as cápsulas comerciais com microgrânulos de teofilina para liberação prolongada estudadas.
- De acordo com os perfis de dissolução obtidos, o aumento no conteúdo de agente geleificante, assim como, a utilização de polímeros de maior viscosidade nas formulações desenvolvidas provocou uma diminuição na velocidade de liberação da teofilina a partir das formulações de liberação modificada.
- Os três lotes de formulações comerciais de cápsulas de liberação prolongada contendo teofilina sob a forma de microgrânulos, quando submetidas ao mesmo ensaio de dissolução, apresentaram rápida liberação do fármaco, indicando que nestas formulações a liberação do fármaco não é fator limitante para a absorção e, portanto, não mostraram características de preparações de liberação prolongada.
- A utilização da lactose como diluente, de natureza hidrofílica, nas preparações, exerceu influência na liberação da teofilina *in vitro*, a partir das cápsulas de liberação lenta, uma vez que, quando empregada em altas concentrações nas formulações, as mesmas apresentaram valores superiores de porcentagem de fármaco liberado.
- Ensaio de dissolução das cápsulas de teofilina de liberação lenta, obtidas com 35% da capacidade em volume de Methocel[®] E4MCR para cápsulas de

tamanho 01 e lactose como diluente, evidenciaram perfis de liberação *in vitro* de acordo com as especificações estabelecidas para o Teste 8 da Farmacopéia Americana 26. ed., sendo possível obter resultados reprodutíveis com 10 lotes da mesma formulação (MEE4M351), através da padronização dos procedimentos adotados durante a manipulação dos mesmos.

- A avaliação dos modelos cinéticos de liberação da teofilina das matrizes evidenciou que, com exceção da formulação MEE4M3510 que apresentou adequação com o modelo de Higuchi, os demais lotes reproduzidos obedeceram processo cinético de ordem um, indicando que a velocidade de dissolução das partículas sólidas no meio líquido depende da relação quantidade dissolvida de fármaco e quantidade remanescente deste na matriz, ou seja, foi verificado que, possivelmente, o processo ocorre como resultado da difusão do fármaco pela camada geleificada e erosão do sistema matricial, processo nomeadamente conhecido como não Fickiano ou anômalo.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

De acordo com a NBR 6023/2000 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI), 2004.

1. ABDOU, H.M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolution. In: REMINGTON: The science and practice of pharmacy. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.654-666.
2. ADAMS, E.; COOMANS, D.; SMEYERS-VERBEKE, J.; MASSART, D.L. Non-linear mixed effects models for evaluation of dissolution profiles. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.240, p.37-53, 2002.
3. AGNES, E.J.; ORTEGA, G.G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. *Caderno de Farmácia*, Porto Alegre, v.19, n.1, p.1-9, 2003.
4. AHFS: *Drug information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2002. p.3515-3522.
5. ALLEN, L.V. Compounding capsules. Disponível em <http://www.paddocklabs.com/publications/secundum/secart44.html>. Acesso em: 03 maio 2002.
6. ALLEN, L.V. Enchimento de cápsulas. *Int. J. Pharm. Compd.*, São Paulo, v.2, n.1, p.17-23, 2000.
7. ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDORO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of *in vitro* dissolution profiles. *J. Pharm. Biom. Anal.*, Amsterdam, v.17, p.811-822, 1998.
8. ANDRIGHETTI, L.H. *Avaliação tecnológica da concentração de hidroxipropilmetilcelulose e de adjuvantes não-poliméricos solúveis em comprimidos matriciais contendo elevado teor de fármaco solúvel*. Porto Alegre, 2003. p.16-25. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
9. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568p.

10. AULTON, M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.402-443.
11. BARRETO, M.; MENDES, Z.; BICA, A.; FARINHA, A.R.; Desempenho de diferentes metodologias para comparação de perfis de dissolução *in vitro* - f1, f2 e ANOVA. *R. Port. Farm.*, Lisboa, v.50, n.4, p.171-176, 2000.
12. BARTOSZYNSKI, R.; POWERS, J.D.; HERDERICK, E.E.; PULTZ, J.A. Statistical comparison of dissolution curves. *Pharmacol. Res.*, London, v.43, n.4, p.369-387, 2001.
13. BAUER, K.H.; LEHMANN, K.; OSTWALD, H.P.; HOTHGANG, G. *Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials*. Boca Raton: CRC Press; Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1998. 280p.
14. BOGNER, R.H.; SZWEJKOWSKI, J.; HOUSTON, A. Release of morphine sulfate from compounded slow-release capsules: the effect of formulation on release. *Int. J. Pharm. Compd.*, Edmond, v.5, n.5, p.401-405, 2001.
15. BOLTON, S. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. p.262-307.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. *Diário Oficial de União*, Brasília, 02 jun 2003. Seção 1, p.59-60.
17. BRESSOLIN, T.M.B.; FILHO, V.C. *Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos*. Itajaí: Univali Editora, 2003. p.168.

18. CHAMBIN, O.; CHAMPION, D.; DEBRAY, C.; ROCHAT-GONTHIER, M.H.; LÊ MESTE, M.; POUCELOT, Y. Effects on different cellulose derivatives on drug release mechanism studied at a preformulation stage. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.95, p.101-108, 2004.
19. CHIEN, Y.H. *Novel drugs delivery systems*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1992. p.139-196. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.50).
20. CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H.G. Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *R. Cienc. Farm.*, Araraquara, v.21, n.1, p.23-41, 2000.
21. COSTA, P. An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.220, n.1/2, p.77-83, 2001.
22. COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Avaliação das características de libertação de fármacos a partir de formas sólidas. *R. Port. Farm.*, Lisboa, v.XLX, n.1, p.41-51, 2000.
23. COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *R. Port. Farm.*, Lisboa, v.99, n.4, p.181-190, 1999.
24. COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.13, p.123-133, 2001.
25. CRESCIOLI, S.; CAROBBO, A.D.; MAESTRELLI, P.; BOSCHETTO, P.; SANTAGADA, T.; STEINIJANS, V.W.; HURST, T.S.; PARISE, G.; FABBRI, L.M. Controlled-release theophylline inhibits early morning hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Ann. Allergy, Asthma, Immunol.*, Arlington Heights, v.77, p.106-110, 1996.
26. DEF 2003/2004: dicionário de especialidades farmacêuticas. 32.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2003. p.1058.

- 27.DOW Chemical. *Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems*. New York, 2000. 34p. [Catálogo].
- 28.DREDÁN, J.; ANTAL, I.; RÁCZ, I. Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.145, p.61-64, 1996.
- 29.DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v.15, p.11-22, 1998.
- 30.EBUBE, N.K.; JONES, A.B. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.272, p.19-27, 2004.
- 31.ELKOSHI, Z. Dissolution specifications based on release rates. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.88, n.4, p.434-437, 1999.
- 32.ESPINOZA-RAMOS, R.; VILLAFUERTE-ROBLES, L. Influence of admixed lactose on pelanserin hydrochloride release from HPMC matrix tablets. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.74, p.65-71, 1999.
- 33.FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p.v.1.1-v.1.5.
- 34.FARMACOPÉIA Portuguesa. 7.ed. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2002. p.943-944. 1 CD-ROM.
- 35.FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquim.*, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.

- 36.FERREIRA, D.C.; PRISTA, L.V.N.; MORGADO, R.M.R.; LOBO, J.M.S. Comprimidos de ação prolongada contendo oxazepam. *Rev. Port. Farm.*, Lisboa, v.41, n.1, p.31-37, 1992.
- 37.FERRERO, C.; BRAVO, I.; JIMÉNES-CASTELLANO, M.R. Drug release kinetics and fronts movements studies from methyl methacrylate (MMA) copolymer matrix tablets: effect of copolymer type and matrix porosity. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.92, p.69-82, 2003.
- 38.FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; HOGAN, J.E. Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.24, p.339-350, 1985.
- 39.FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; McCAUL, F.; HOGAN, J.E. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.40, p.223-234, 1987.
- 40.GANGA, S.; SINGH, J. Matrix based controlled release tablets of propranolol hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.18, n.19, p.2049-2066, 1992.
- 41.GARCÍA, M.T.C.; RUBIO, L.R.; ALIAGA, J.L.V. *Monografias farmacêuticas*. Alicante: Colegio Oficial de Farmacêuticos de La Província de Alicante, 1998. p.943-946.
- 42.GENÇ, L.; BILAÇ, H.; GÜLER, E. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.74, p.43-49, 1999.
- 43.HANDBOOK of *pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press; Washington: American Pharmaceutical Association, 2003. 776p.

- 44.HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN, A.G., eds. *Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica*. 10.ed. Rio de Janeiro: MC Graw Hill, 2003. 1647p.
- 45.HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.52, n.12, p.1145-1149, 1963.
- 46.HONKANEN, O.; PIA, L.; JANNE, M.; SARI, E.; RAIMO, T.; MARTTI, M. Bioavailability and *in vitro* oesophageal sticking tendency of hydroxypropylmethylcellulose capsule formulations and corresponding gelatine capsule formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.15, p.479-488, 2002.
- 47.HONKANEN, O.; MARVOLA, J.; KANERVA, H.; LINDEVALL, K.; LIPPONEN, M.; KEKKI, T.; AHONEN, A.; MARVOLA, M. Gamma scintigraphic evaluation of the fate of hydroxypropyl methylcellulose capsules in the human gastrointestinal tract. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.21, p.671-678, 2004.
- 48.HUYGHEBAERT, N.; VERMEIRE, A.; REMON, J.P. Alternative method for enteric coating of HPMC capsules resulting in ready-to-use enteric-coated capsules. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.21, p.617-623, 2004.
- 49.GÖPFERICH, A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. *Biomaterials*, Oxford, v.17, p.103-114, 1995.
- 50.ISHIKAWA, T.; WATANABLE, Y.; TAKAYAMA, K.; ENDO, H.; MATSUMOTO, M. Effect of HPMC on the release profiles and bioavailability of a poorly water-soluble drug from tablets prepared using macrogol and HPMC. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.202, p.173-178, 2000.
- 51.JALAL, I.; ZMAILY, E.; NAJIB, N. Dissolution kinetics of commercially available controlled-release theophylline preparations. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.52, p.63-70, 1989.

52. JORGENSEN, K.; CHRISTENSEN, F.N. Shape modeling of dissolution profiles by non-integer kinetic orders. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.143, p.223-232, 1996.
53. JUST, E.K.; MAJEWICZ, T.G. Cellulose derivatives. In: *ENCYCLOPEDIA of polymer science and technology*. New York: Wiley, 1985. v.3, p.226-269.
54. KATZHENDLER, I.; HOFFMAN, A.; GOLDBERGER, A.; FRIEDMAN, M. Modeling of drug release from erodible tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.86, n.1, p.110-115, 1997.
55. KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v.27, p.48-49, 1975.
56. KHAN, M.Z.I. Recent trends and progress in sustained or controlled drug delivery of some water soluble drugs: morphine salts, diltiazem and captopril. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.9, p.1037-1070, 1995.
57. KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation *in vivo* data: challenges and opportunities. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.140, p.131-143, 1996.
58. KHAN, M.A.; REDDY, I.K. Controlled drug delivery: development of solid oral dosage forms with acrylate polymers. *S.T.P. Pharma Sci.*, Paris, v.7, n.6, p.483-490, 1997.
59. KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. *Dicionário terapêutico Guanabara 2004-2005*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.2.2.
60. KORTEJÄRVI, H.; MIKKOLA, J.; BÄCKMAN, M.; ANTILA, S.; MARVOLA, M. Development of level A, B and C *in vitro-in vivo* correlations for modified-release levosimendan capsules. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.241, p.87-95, 2002.

- 61.LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3.ed. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1986. p.26-67.
- 62.LAPIDUS, H.; LORDI, N.G. Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.55, n.8, p.840-843, 1966.
- 63.LAPIDUS, H.; LORDI, N.G. Drug release from compressed hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.57, n.8, p.1292-1301, 1968.
- 64.LE HIR, A. *Noções de farmácia galênica*. 6.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. p.328-329.
- 65.LEE, T.W.; ROBINSON, J.R. Controlled-release drug-delivery systems. In: REMINGTON: The science and practice of pharmacy. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.903-929.
- 66.LEE, B.; RYU, S.; CUI, J. Controlled release of dual drug-loaded hydroxypropylmethylcellulose matrix tablet using drug-containing polymeric coatings. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.188, p.71-80, 1999.
- 67.LI, S.; LIN, S.; DAGGY, B.P.; MIRCHANDANI, H.L.; CHIEN, Y.W. Effect of HPMC and carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.253, p.13-22, 2003.
- 68.LINDSTEDT, B.; RAGNARSSON, G.; HJÄRTSTAM, J. Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.56, p.261-268, 1984.
- 69.LINHARDT, R.J. Biodegradable polymers for controlled release of drugs. In: ROSOFF, M., ed. *Controlled release of drugs*. New York: VCH, 1988. p.1-51.

70. LONGER, M.A.; ROBINSON, R.J. Sustained-release drug delivery systems. In: REMINGTON'S pharmaceutical sciences. 19.ed. Easton: Mack, 1995. p.1676-1686.
71. LORDI, N.G. Sustained release dosage form. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L., eds. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3.ed. Philadelphia: LEA & FABIGER, 1986. p.430-456.
72. MANDAL, T.K. The influence of binding solvents on drug release from HPMC tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.12, p.1389-1397, 1995.
73. MARTINDALE: the complete drug reference. 32.ed. London: Pharmaceutical Press, 1999. p.765-774.
74. MASARO, L.; ZHU, X.X. Physical models of diffusion for polymers solutions, gels and solids. *Prog. Polym. Sci.*, Oxford, v.24, p.731-775, 1999.
75. MERCK index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13.ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, 2001. p.9356.
76. MOSBY'S genrx: a comprehensive reference generic and brand drugs. 10.ed. Saint Louis: A. Harcourt Health Sciences, 2000. p.1624-1632.
77. MOSQUERA, M.J.; CUÑA, M.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A.; MARTÍNEZ-PACHECO, R.; GÓMEZ-AMORA, J.L. Effects of HPMC moisture content on hydrochlorothiazide release from HPMC-based tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.135, p.147-149, 1996.
78. NEAU, S.H.; HOWARD, M.A.; CLAUDIUS, J.S.; HOWARD, D.R. The effects of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.179, p.97-105, 1999.

79. NUJOMA, Y.N.; KIM, C. Designer's polymer as an oral drug carrier (tablet) with pseudo-zero-order release kinetics. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.85, n.10, p.1091-1095, 1996.
80. OJANTAKANEN, S.; MARVOLA, M.; HANNULA, A.M.; KLINGE, E.; NAUKKARINEN, T. Bioavailability of ibuprofen from hard gelatin capsules containing different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose and sodium carboxymethylcellulose. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.1, p.109-114, 1993.
81. OJOE, E.; MIYAUCHI, E.M.; SAKUDA, T.M.; VELASCO, M.V.; CONSIGLIERI, V.O. Studies on controlled-release of theophylline from matrix tablet formulation. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.39, suppl.3, p.204-207, 2003.
82. ORTH, M.M.; GROOTOONK, S.; DUCHNA, H.W.; ZEEUW, J.; WALTHER, J.W.; BAUER, T.T.; WERNINGHAUS, G.S.; RASCHE, K. Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respir. Med.*, London, v.99, p.471-476, 2005.
83. PALUDETTI, L.A.; SILVA, L.C. Escolhendo o tamanho das cápsulas pelo método de densidade aparente. *Int. J. Pharm. Compd.*, São Paulo, v.5, n.4, p.136-137, 2003.
84. PATHER, S.I.; RUSSELL, I.; SYCE, A.J.; NEAU, S.H. Sustained release theophylline tablets by direct compression. Part 1. Formulation and *in vitro* testing. *Inter. J. Pharm.*, Amsterdam, v.164, p.1-10, 1998.
85. PEREZ-MARCOS, B.; FORD, J.L.; AMSTRONG, D.J.; ELLIOT, P.N.C.; ROSTRON, C.; HOGAN, J.E. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing HPMC K4M and Carbopol 974. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.111, p.251-259, 1994.

86. PETRY, R.D.; SOUZA, T.P.; SILVA, F.A.; HEBERLÉ, G.; BARROS, W.; FLECK, J.D.; BASSANI, V.L.; ORTEGA, G.G.; PETROVICK, P.R.; GUTERRES, S.S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Rev. Bras. Farm.*, São Paulo, v.79, p.99-103, 1998.
87. PEZOA, R.; GAI, M.N.; CORBEAUX, J.; ARANCIBIA, A. Desarrollo de um comprimido de teofilina de liberacion controlada. Evaluation "in vitro" e "in vivo": preliminary communication. *An. Real Acad. Farm.*, Madrid, v.58, p.269-283, 1992.
88. PHARMACEUTICAL Codex: principles and practice of pharmaceuticals. 12.ed. London: Pharmaceutical Press, 1994. p.1067-1073.
89. PILLAY, V.; FASSIHI, R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.55, n.1, p.45-55, 1998.
90. PINHO, J.J.R.G.; STORPIRTIS, S. Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina empregando meio de dissolução com variação gradual de pH. *R. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.101-109, 1999.
91. P.R. vade-mécum. 9.ed. São Paulo: Soriak, 2003. p.726.
92. RANADE, V.V. Drug delivery systems: oral drug delivery. *J. Clin. Pharmacol.*, London, v.31, n.2, p.2-16, 1991.
93. RATNER, B.D. Biomedical applications of synthetic polymers In: WILLIAN, D.F. *Biocompatibility of clinical implant materials*. Boca Raton: CRC Press, 1981. v.2, p.145.

94. REKHI, G.S.; JAMBEHEKAR, S.S. Ethylcellulose: a polymer review. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.21, n.1, p.61-77, 1995.
95. SAKO, K.; SAWADA, T.; NAKASHIMA, H.; YOKOHAMA, S.; SONOBE, T. Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on *in vitro* and *in vivo* drug release. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.81, p.165-172, 2002.
96. SALOMON, J.L.; DOELKER, E. Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.55, n.6, p.174-182, 1980.
97. SALSA, T.; VEIGA, F.; PINA, E. Oral controlled release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.23, n.9, p.929-938, 1997.
98. SHAH, V.P.; TSONG, Y.; SATHE, P.; LIU, J. *In vitro* dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f_2 . *Pharm. Res.*, New York, v.15, p.889-896, 1998.
99. SHAH, V.P.; NOORY, A.; NOORY, C. *In vitro* dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.125, p.99-106, 1995.
100. SHARGEL, L.; YU, A.B.C. *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 1999. 768p.
101. SCHOEMBERNER, A.; PALUDETTI, L.A.; SILVA, L.C. Preparando cápsulas com alendronato de sódio. *Int. J. Pharm. Compd.*, São Paulo, v.5, n.4, p.158, 2003.
102. SKELLY, J.P.; AMIDON, G.L.; BARR, W.H.; BENET, L.Z.; CARTER, J.E.; ROBINSON, J.R.; SHAH, V.P.; YACOBI, A. Report of workshop on: *in vitro* and *in vivo* testing and correlation for oral controlled/modified release dosage forms. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.63, p.83-93, 1990.

103. SKOUG, J.W.; HALSTEAD, G.W.; THEIS, D.L.; FREEMAN, J.E.; FAGAM, D.T.; ROHRS, B.R. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharm. Technol.*, São Paulo, v.1, p.34-43, 1997.
104. SOOD, A.; PANCHAGNULA, R. Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. *S.T.P. Pharma Sci.*, Paris, v.9, n.2, p.157-168, 1999.
105. STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V.O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *R. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.31, n.2, p.63-70, 1995.
106. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e absorção de fármacos. *R. Bras. Cienc. Farmac.*, São Paulo, v.35, n.1, 1999.
107. TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.35, p.59-66, 1995.
108. TANDT, L.A.G.L.; STUBBS, C.; KANFER, I. The use of dissolution rate data to account for differences in the absorption profiles of two controlled/modified-release capsule dosage forms in human volunteers. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.104, p.11-17, 1994.
109. THEUWES, F. Elementary osmotic pump. *J. Pharm. Sci.*, Washington, v.64, n.12, p.1987-1991, 1975.
110. TIMMONS, E.D.; TIMMONS, S.P. Custom-compounded micronized hormones in a slow-release capsule matrix. *Int. J. Pharm. Compd.*, Edmond, v.6, n.5, p.378-379, 2002.

111. TRITT-GOC, J.; PISLEWSKI, N. Magnetic resonance imaging study of the swelling kinetics of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.80, p.79-86, 2002.
112. TROS DE LLARDUYA, M.C.; MARTÍN, C.; GOÑI, M.M.; MARTINÉ-HARRIZ. Oxazepam dissolution rate from HPMC matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.23, n.4, p.393-396, 1997.
113. UNITED States Pharmacopeia. 26.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.
114. UHRICH, K.E.; CANNIZARO, S.M.; LANGER, R.S.; SHAKESHEFF, K.M. Polymeric system for controlled drug release. *Chem. Rev.*, Washington, v.99, n.11, p.3181-3198, 1999.
115. VARELAS, C.G.; DIXON, D.G.; STEINER, C.A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.34, p.185-192, 1995.
116. VÁSQUEZ, M.J.; CASALDERREY, M.; DURO, R.; GÓMEZ-AMOZA, J.L.; MARTINEZ-PACHECO, R.; SOUTO, C.; CONCHEIRO, A. Atenolol release from hydrophilic matrix tablets with HPMC mixture as gelling agent: effects of viscosity of the HPMC mixture. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.4, p.39-48, 1996.
117. VEIGA, F.J.B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrofílicos. *B. Fac. Farm. Coimbra*, Coimbra, v.12, n.2, p.17-87, 1988.
118. VEIGA, F.; SALSA, T.; PINA, E. Influence of technological variables on the release of theophylline from hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.23, n.6, p.547-551, 1997.

- 119.VEIGA, F.; SALSA, T.; PINA, E. Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hydrophilic matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.24, n.1, p.1–9, 1998.
- 120.VENDRUSCOLO, C.W.; ANDREAZZA, I.F.; GANTER, J.L.M.S.; FERRERO, C.; BRESOLIN, T.M.B. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.296, p.1-11, 2005.
- 121.VIEIRA, S.; HOFFMANN, R. *Estatística experimental*. São Paulo: Atlas. 1989. 179p.
- 122.VILLANOVA, J.C.O. *Desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada contendo cloridrato de propranolol: avaliação do perfil de dissolução*. São Paulo, 2001. 195p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 123.VOGEL, A. I. *Análise química quantitativa*. 5.ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1992. 712p.
- 124.WEBSTER, K.D.; AL-ALCHI, A.; GREENWOOD, R. *In vitro* studies on the release of morphine sulfate from compounded slow-release morphine-sulfate capsules. *Int. J. Pharm. Compd.*, Edmond, v.3, n.5, p.409-411, 1999.
- 125.XU, G.; SUNADA, H. Influence on formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v.43, n.3, p.483-487, 1995.