

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

Otimização de comprimidos matriciais de liberação prolongada de teofilina aplicando o planejamento estatístico de mistura

Evelyn Ojoe

Tese para obtenção do grau de  
DOUTOR

Orientador:  
Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

São Paulo  
2008

Evelyn Ojoe

Otimização de comprimidos de liberação prolongada de teofilina  
aplicando o planejamento estatístico de mistura

Comissão Julgadora  
da  
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri  
orientador/presidente

---

1º. examinador

---

2º. examinador

---

3º. examinador

---

4º. examinador

São Paulo, maio de 2008.

**Dedico este trabalho;**

**Aos meus pais Michael e Mary**

Agradeço por tudo que fizeram, continuam fazendo e sempre farão por mim.

Realmente é na educação dos filhos que se revelam as virtudes dos pais.

**Aos meus irmãos Cynthia e Michael Jr.**

À minha irmã também farmacêutica e ao mais novo engenheiro meu irmão por me incentivarem na carreira acadêmica.

**Ao meu marido Vagner**

Obrigado pela força na compressão dos comprimidos, pela companhia nas horas de dissolução, pela instalação de programas no computador e principalmente pelo seu carinho e atenção. O amor torna tudo brilhante, agradável e vantajoso. O amor é o vaso que contém alegria!

Dizer OBRIGADO às vezes não é suficiente para agradecer  
a tão AMÁVEL e GENTIL PESSOA  
que nos momentos de nossas vidas,  
aqueles mais difíceis,  
nos estendem a mão amiga e nos oferece amparo.

## Agradecimentos

Agradecimento especial a Deus, que sempre me ouve sem que eu precise falar, nada me deixa faltar sem que eu precise pedir, sempre me levanta sem que eu precise cair.

À minha orientadora **Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri** pelos ensinamentos, amizade, carinho, paciência, correções e atenção demonstrando que a melhor forma de ensinar é dando exemplos.

Aos mestres/doutores Valéria Velasco, Cristina Serra, Valentina Porta, Maria Elena, Telma Sakuda, Humberto Ferraz, Marcos Moisés e demais professores pela ajuda.

Aos funcionários e colegas Carla, Claudinéia, Zé, Dora, André Rolim, Marcelo Dutra, Patrícia, Tércio entre outros que por ventura não foram mencionados, pela atenção e carinho.

Aos funcionários da pós-graduação e Biblioteca do Conjunto das Químicas pela colaboração.

Aos amigos e colegas Vanessa Pinheiro, Denilton Costa, Ana Cláudia, Ana Ribeiro, Juliana Carvalho, Daniela Augusta, Laura Cristina e Janaína Villanova,

Agradeço a todos aqueles que me ajudaram, de uma forma ou outra, a realizar uma travessia como esta. São pessoas especiais que não preciso indicar seus nomes, pois elas sabem quem são.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| LISTA DE FIGURAS.....  | VIII      |
| LISTA DE TABELAS.....  | XI        |
| RESUMO .....   | XVI       |
| ABSTRACT .....   | XVII      |
| <br>   |           |
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>1</b>  |
| <br>   |           |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                              | <b>4</b>  |
| 2.1. Teofilina.....  | 5         |
| 2.1.1 Características .....  | 5         |
| 2.1.2 Aspectos Físico-Químicos.....                                | 6         |
| 2.1.3 Mecanismo de ação.....                                       | 6         |
| 2.1.4 Farmacocinética.....   | 7         |
| 2.1.5 Reações Adversas.....  | 8         |
| 2.2. Derivados celulósicos no controle da liberação de fármacos... | 9         |
| 2.3. Planejamento Estatístico.....                                 | 13        |
| 2.3.1 Projeto de Mistura.....                                      | 14        |
| 2.3.2 Aplicações do planejamento de estatístico (DOE).....         | 15        |
| 2.4. Estabilidade de comprimidos .....                             | 16        |
| 2.4.1 Estudos de estabilidade acelerada.....                       | 17        |
| 2.4.2 Estudos de estabilidade de longa duração.....                | 18        |
| <br>   |           |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>  | <b>19</b> |
| <br>   |           |
| <b>4. MATERIAL e MÉTODOS.....</b>                                  | <b>21</b> |
| 4.1. Material.....   | 22        |
| 4.1.1 Matérias-primas.....   | 22        |
| 4.1.2 Substância química de referência.....                        | 22        |
| 4.1.3 Reagentes.....   | 22        |
| 4.1.4 Equipamentos e acessórios.....                               | 23        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2. Métodos.....   | 23        |
| 4.2.1 Desenvolvimento Farmacotécnico.....   | 23        |
| 4.2.1.1 Preparação dos comprimidos.....   | 27        |
| 4.2.1.1.1 Formulações com hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose .....   | 27        |
| 4.2.1.1.2 Formulações com polietilenoglicol 4000.....   | 27        |
| 4.2.2 Determinação dos espectros de absorção de teofilina.....  | 30        |
| 4.2.3 Determinação das curvas analíticas.....   | 30        |
| 4.2.4 Avaliação dos comprimidos.....  | 30        |
| 4.2.4.1 Determinação do peso médio e diâmetro e espessura.....  | 31        |
| 4.2.4.2 Determinação de dureza.....   | 31        |
| 4.2.4.3 Determinação de friabilidade .....  | 31        |
| 4.2.4.4 Determinação do teor de teofilina nos comprimidos.....  |           |
| 4.2.4.5 Ensaio de dissolução.....   | 32        |
| 4.2.4.5.1 Preparação dos meios de dissolução.....   | 32        |
| 4.2.4.5.2 Obtenção dos perfis de dissolução.....  | 33        |
| 4.2.4.6 Avaliação da cinética de dissolução.....  | 33        |
| 4.2.5 Aplicação do planejamento estatístico na análise da friabilidade e velocidade de liberação de teofilina dos comprimidos matriciais..... | 34        |
| 4.2.5.1 Otimização das formulações.....   | 34        |
| 4.2.6 Avaliação do efeito do envelhecimento dos comprimidos otimizados no perfil de dissolução e demais parâmetros físico-químicos.....       | 35        |
| <b>5. RESULTADOS e DISCUSSÃO.....</b>   | <b>36</b> |
| 5.1. Espectros de absorção e curvas analíticas.....   | 37        |
| 5.2. Avaliação das características físico-química e determinação de teor dos comprimidos matriciais de teofilina.....                         | 39        |
| 5.3. Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos matriciais de teofilina.....   | 41        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.4. Aplicação dos modelos estatísticos na análise da influência da composição sobre os parâmetros de friabilidade e velocidade de liberação de teofilina dos comprimidos matriciais ..... | 51        |
| 5.4.1 Influência da composição nos resultados de friabilidade .....  | 51        |
| 5.4.2 Influência da composição nos resultados de dissolução 60 minutos dos comprimidos de teofilina.....   | 54        |
| 5.4.3 Influência da composição nos resultados de dissolução 120 minutos dos comprimidos de teofilina.....  | 58        |
| 5.4.4 Influência da composição nos resultados de dissolução 240 minutos dos comprimidos de teofilina.....  | 61        |
| 5.4.5 Influência da composição nos resultados de dissolução 480 minutos dos comprimidos de teofilina.....  | 64        |
| 5.5. Otimização das formulações.....   | 67        |
| 5.6. Avaliação do efeito do envelhecimento dos comprimidos otimizados no perfil de dissolução e parâmetros físico-químicos.....  | 72        |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>  | <b>80</b> |
| <b>7. REFERÊNCIAS .....</b>  | <b>82</b> |
| <b>ANEXOS</b>  |           |
| <b>I- Instruções Complementares.....</b>   |           |
| <b>II- Ficha do aluno.....</b>   |           |
| <b>III- Currículo Lattes .....</b>   |           |
| <b>IV- Declaração referente ao Comitê de Ética.....</b>  |           |
| <b>V- Trabalho derivado para publicação.....</b>   |           |

# Lista de Figuras

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 1.</b> Fórmulas estruturais da xantina e de seus três derivados naturais.  | <b>5</b>  |
| <b>Figura 2.</b> Curva analítica da teofilina em fluido gástrico simulado pH 1,2.  | <b>38</b> |
| <b>Figura 3.</b> Curva analítica da teofilina em fluido intestinal simulado pH 7,5.  | <b>38</b> |
| <b>Figura 4.</b> Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F1 a F7.   | <b>45</b> |
| <b>Figura 5.</b> Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F8 a F14.  | <b>45</b> |
| <b>Figura 6.</b> Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F15 a F20.   | <b>46</b> |
| <b>Figura 7.</b> Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F21 a F26.   | <b>46</b> |
| <b>Figura 8.</b> Análise de <i>Outlier</i> para os resultados de friabilidade.   | <b>53</b> |
| <b>Figura 9.</b> Superfície de resposta para a friabilidade (Methocel <sup>®</sup> K100LV e Methocel <sup>®</sup> K4MPRCR fixados em 20% e 34% respectivamente). | <b>54</b> |
| <b>Figura 10.</b> Análise de <i>Outlier</i> para os resultados de dissolução 60 minutos.   | <b>56</b> |



- Figura 11.** Superfície de resposta para a dissolução de 60 minutos (Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR fixados ambos em 20%). **57**
- Figura 12.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 120 minutos. **60**
- Figura 13.** Superfície de resposta para a dissolução de 120 minutos (Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR fixados ambos em 4% e 30% respectivamente). **61**
- Figura 14.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 240 minutos. **63**
- Figura 15.** Superfície de resposta para a dissolução de 240 minutos (Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR fixados ambos em 18% e 20% respectivamente). **64**
- Figura 16.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 480 minutos. **66**
- Figura 17.** Superfície de resposta para a dissolução de 480 minutos (Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K100LV fixados ambos em 4% e 18% respectivamente). **67**
- Figura 18.** Desejabilidade da formulação otimizada pelo Programa Design Expert<sup>®</sup>. **68**
- Figura 19.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações otimizadas, lotes F1', F2' e F3'. **71**
- Figura 20.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5$ % de UR ao final de 30 dias. **73**

- Figura 21.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 60 dias. **74**
- Figura 22.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias. **76**
- Figura 23.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias. **77**
- Figura 24.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F1' envelhecida por 6 meses. **78**
- Figura 25.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F2' envelhecida por 6 meses. **78**
- Figura 26.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F3' envelhecida por 6 meses. **79**

# Lista de Tabelas

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabela 1.</b> Veiculação de fármacos em sistema de liberação prolongada.   | <b>10</b> |
| <b>Tabela 2.</b> Tipos de Methocel <sup>®</sup> e suas características  | <b>12</b> |
| <b>Tabela 3.</b> Tipos de Ethocel <sup>®</sup> e suas características   | <b>12</b> |
| <b>Tabela 4.</b> Composição geral das formulações de comprimidos de liberação prolongada de teofilina 200 mg.   | <b>24</b> |
| <b>Tabela 5.</b> Polímeros (fator variável) em diferentes concentrações, representando dois níveis (máximo e mínimo) na formulação dos comprimidos de teofilina.  | <b>24</b> |
| <b>Tabela 6.</b> Experimentos planejados contendo as proporções decimais dos constituintes do polímero conforme o método estatístico de mistura, originados pelo programa Design Expert <sup>®</sup> .  | <b>25</b> |
| <b>Tabela 7.</b> Experimentos planejados contendo as porcentagens dos constituintes do polímero conforme o método estatístico de mistura, originados pelo programa Design Expert <sup>®</sup> .   | <b>26</b> |
| <b>Tabela 8.</b> Composição percentual dos comprimidos de teofilina (300 mg), contendo como polímeros; Methocel <sup>®</sup> K100LV, K4MPRCR, E4MCR, Ethocel <sup>®</sup> N10STD, PEG 4000, obtidos por compressão direta (Formulações 1 a 13). | <b>28</b> |

- Tabela 9.** Composição porcentual dos comprimidos de teofilina (300 mg), contendo como polímeros; Methocel<sup>®</sup> K100LV, K4MPRCR, E4MCR, Ethocel<sup>®</sup> N10STD, PEG 4000, obtidos por compressão direta (Formulações 14 a 26). **29**
- Tabela 10.** Composição dos comprimidos de teofilina (300 mg), nas formulações otimizadas. **35**
- Tabela 11.** Valores de absorvância para as retas de calibração para a teofilina em fluido gástrico (pH 1,2) e fluido intestinal (pH 7,5), nos comprimentos de onda de 270 e 271 nm, respectivamente. **37**
- Tabela 12.** Resultados das análises de peso médio (n= 20 unidades), dureza (n= 10 unidades), friabilidade (n= 20 unidades), dimensões (n= 10 unidades), com seus respectivos coeficiente de variação (CV), e teor de fármaco. **40**
- Tabela 13.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel<sup>®</sup> E4MCR, K4MPR e K100LV, Ethocel<sup>®</sup>N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. **42**
- Tabela 14.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel<sup>®</sup> E4MCR, K4MPR e K100LV, Ethocel<sup>®</sup>N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. **43**
- Tabela 15.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel<sup>®</sup> E4MCR, K4MPR e K100LV, Ethocel<sup>®</sup>N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. **44**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tabela 16.</b> Coeficiente de correlação (r) calculado por meio do tratamento matemático dos dados do teste de dissolução.  | <b>50</b> |
| <b>Tabela 17.</b> Análise da variância do modelo especial cúbico para friabilidade.  | <b>51</b> |
| <b>Tabela 18.</b> Análise da variância para friabilidade de comprimidos de teofilina.  | <b>52</b> |
| <b>Tabela 19.</b> Análise da variância para modelo especial cúbico dissolução 60 minutos.                                      | <b>54</b> |
| <b>Tabela 20.</b> Análise da variância para dissolução 60 minutos dos comprimidos de teofilina.                                | <b>55</b> |
| <b>Tabela 21.</b> Análise da variância para dissolução 120 minutos.  | <b>58</b> |
| <b>Tabela 22.</b> Análise da variância para dissolução 120 minutos dos comprimidos de teofilina.                               | <b>59</b> |
| <b>Tabela 23.</b> Análise da variância para dissolução 240 minutos.  | <b>61</b> |
| <b>Tabela 24.</b> Análise da variância para modelo especial cúbico para dissolução 240 minutos.                                | <b>62</b> |
| <b>Tabela 25.</b> Análise da variância para dissolução 480 minutos.  | <b>64</b> |
| <b>Tabela 26.</b> Análise da variância para modelo quadrático para dissolução 240 minutos.                                     | <b>65</b> |
| <b>Tabela 27.</b> Parâmetros da regressão para teofilina liberada, para a proporção dos polímeros, das formulações otimizadas. | <b>68</b> |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 28.</b> Parâmetros da regressão para teofilina liberada, para friabilidade e dissolução das formulações otimizadas.  | 69 |
| <b>Tabela 29.</b> Resultados da análise de peso médio, dureza, friabilidade, dimensões e teor de fármaco das formulações otimizadas.   | 69 |
| <b>Tabela 30.</b> Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F1'.  | 70 |
| <b>Tabela 31.</b> Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F2'.  | 70 |
| <b>Tabela 32.</b> Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F3'.  | 70 |
| <b>Tabela 33.</b> Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de $40 \pm 2$ °C / $75 \pm 5\%$ de UR ao final de 30 dias. | 72 |
| <b>Tabela 34.</b> Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de $40 \pm 2$ °C / $75 \pm 5\%$ de UR ao final de 30 dias.             | 72 |
| <b>Tabela 35.</b> Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de $40 \pm 2$ °C / $75 \pm 5\%$ de UR ao final de 60 dias. | 73 |
| <b>Tabela 36.</b> Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de $40 \pm 2$ °C / $75 \pm 5\%$ de UR ao final de 60 dias.             | 74 |

- Tabela 37.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias. **75**
- Tabela 38.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias. **75**
- Tabela 39.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias. **76**
- Tabela 40.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  /  $75 \pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias. **77**

# Resumo

---

Foram produzidos comprimidos de liberação prolongada de teofilina baseados em matrizes hidrofílicas de misturas de hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose e polietilenoglicol.

O planejamento estatístico de mistura Design Expert<sup>®</sup> foi empregado na seleção da composição do sistema de controle da liberação e, numa segunda fase, para otimização das formulações de comprimidos. Foram produzidas 26 formulações por compressão direta e as características físico-químicas dos comprimidos como peso médio, friabilidade, dureza e teor de fármaco foram determinadas. A porcentagem de teofilina liberada foi avaliada conforme o método da Farmacopéia Americana 30 ed. (2007), para cápsulas de liberação prolongada (Teste 10 - pá), por um período de 8 horas.

Conforme as farmacopéias os comprimidos produzidos apresentaram características físico-químicas de acordo com as especificações, com exceção das formulações 2 e 3, para o teste de friabilidade, cujos valores foram superiores. Entretanto, quanto ao ensaio de dissolução, a formulação 13, constituída por 30% de etilcelulose, atendeu aos valores preconizados para liberação prolongada de teofilina.

As respostas obtidas dos experimentos foram introduzidas no programa Design Expert<sup>®</sup> que gerou superfícies de respostas nas quais foi possível avaliar a influência da composição nos parâmetros friabilidade e porcentagem de teofilina liberada na dissolução.

Dessa forma, foi possível obter 3 formulações com etilcelulose (13,50% a 15,90%), metilcelulose tipo E4MCR (6,90% a 8,10%) e metilcelulose tipo K4MPRCR (0,30% a 0,60%), com as características desejadas empregando o planejamento estatístico de mistura, com o número mínimo de experimentos sem a necessidade de estudar todas as possíveis combinações experimentais, abreviando o trabalho com ganho de tempo. Os resultados encontrados para friabilidade e dissolução nas formulações otimizadas foram próximos dos previstos pela análise de regressão e dentro dos valores especificados na Farmacopéia Americana 30 ed. 2007.

**Palavras-chave:** tecnologia farmacêutica, comprimidos, liberação prolongada, planejamento estatístico de mistura



# Abstract

---

Controlled release dosage forms of theophylline were prepared with hydrophilic matrix using polymers as hydroxy-methyl-cellulose, hydroxy-ethyl-cellulose and polyethylenglycol.

The program Design Expert<sup>®</sup> was used to select polymers composition and at the second moment, to optimized tablets formulations. It was obtained 26 formulations by direct compression that physical-chemical characteristics of tablets as weight deviation, friability, hardness and drug dosage were performed. Dissolution rate of these tablets were controlled by United States Pharmacopeia 30 ed. Test for theophylline extended-release capsules (test 10 - paddle) corresponding to 8 hours of experiment.

The evaluation indicates that tablets produced were in accordance with Brazilian Pharmacopoeia 4 ed., and United States Pharmacopoeia 30 ed., except for formulations 2 and 3 that the values for friability were low. And about dissolution rate of these tablets only formulation 13 applied to preconized value for dissolution method for theophylline extended-release capsules.

Design Expert<sup>®</sup> was fed with the results obtained from experiments that showed surface result after that it were possible to analyze the influence of the composition of components on the friability and dissolution rate of theophylline parameters. Considering the specifications, 3 formulations were obtained and were analyzed. The results obtained were close to results predicted for regression analysis and in accordance with Brazilian Pharmacopoeia 4 ed., and United States Pharmacopoeia 30 ed,

The proposed experimental Design Expert<sup>®</sup> program strategy should allow a rapid evaluation and identification of the parameters important in determining the drug release rate from matrix tablets, providing a powerful support for their rational selection during pre-formulation studies and thus shortening the time necessary for the development of effective dosage forms with the desired drug release behavior.

**Key words:** Pharmaceutical technology, tablets, prolonged release, design of experiments

# 1. Introdução

---

Os medicamentos nas formas farmacêuticas sólidas apresentam certas vantagens se comparadas a outras formas de apresentação, no que se refere à menor predisposição a alterações da estabilidade da preparação, possibilidade de revestimento, precisão de dose, facilidade de transporte em embalagens individualizadas, a possibilidade de controle da velocidade de liberação do fármaco, entre outras (HAYASHI *et al.*, 2005; BI *et al.*, 2003).

As formas farmacêuticas sólidas são empregadas na liberação prolongada de fármaco que, por sua vez, apresentam vantagens clínicas incluindo redução na frequência de doses, melhor adesão do paciente ao tratamento, menor variação das concentrações de fármaco no plasma, com menor incidência de efeitos colaterais (LACHMAN *et al.*, 2001; LOPES *et al.*, 2005).

No caso de tratamentos crônicos, este tipo de sistema de liberação de fármacos é particularmente útil, visto que o resultado terapêutico depende, na maioria dos casos, da manutenção dos níveis plasmáticos constantes (LACHMAN *et al.*, 2001).

Os esquemas terapêuticos do tratamento da asma requerem a complacência do paciente, avaliação e monitoramento da gravidade da doença, controle dos fatores desencadeantes, estabelecimento de posologias individuais para longo prazo e controle de exacerbações, além do acompanhamento regular e seleção dos medicamentos para uso profilático (REILLY *et al.*, 1994).

A teofilina é um fármaco empregado no tratamento e principalmente, na prevenção das crises agudas de asma, cuja eficiência depende de níveis plasmáticos efetivos e constantes (GILMAN *et al.*, 2000; ZANINI, OGA, 1994).

O desenvolvimento dos sistemas de liberação de fármacos envolve uma série de experimentos que requerem tempo, pesquisa constante, recursos, matérias-primas, reagentes, equipamentos, entre outros fatores. Assim, são desejáveis alternativas que abreviam esse trabalho com ganho de tempo e economia de recursos para se atingir o propósito escolhido (LACHMAN *et al.*, 2001).

O planejamento estatístico em pesquisa científica é uma alternativa que possibilita a obtenção de dados confiáveis que venham a confirmar, ou não, as hipóteses formuladas, relacionadas aos objetivos específicos da pesquisa. Um conjunto

de resultados ou observações é necessário para que as hipóteses possam ser verificadas ou testadas (CORNELL, 1990).

O planejamento estatístico de mistura tem sido freqüentemente empregado em diversos setores como nas áreas industrial, química, engenharia, agrícola, médica e ciências alimentares. No setor farmacêutico, esse planejamento tem importância ressaltada quando no desenvolvimento de medicamentos de liberação prolongada ou convencional, com a possibilidade de obter resultados satisfatórios com menor número de formulações experimentadas (TYE, 2004; MUTHUKUMAR *et al.*, 2003; ROTTHAUSER *et al.*, 1998; CORNELL, 1990).

A otimização de formulações pelo planejamento estatístico de mistura possibilita testar uma combinação de componentes da formulação de forma a interpretar a influência de cada componente da formulação nas características a serem observadas (TYE, 2004; MUTHUKUMAR *et al.*, 2003; ROTTHAUSER *et al.*, 1998).

Este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e a otimização de comprimidos matriciais de liberação prolongada avaliando o emprego de derivados celulósicos e de polietilenoglicol como moduladores da liberação de teofilina por meio de planejamento estatístico de mistura.

## **2. Revisão da Literatura**

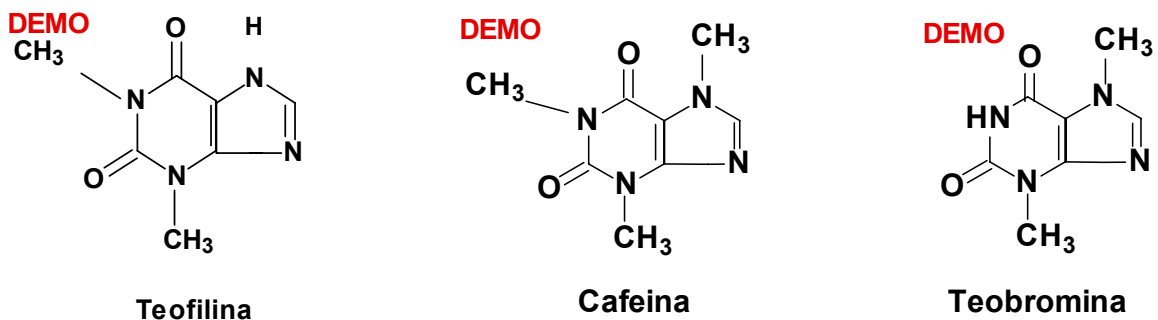
---

## 2.1. Teofilina

### 2.1.1 Características

A teofilina (1,3-dimetilxantina) é um potente broncodilatador amplamente utilizado em doenças pulmonares obstrutivas agudas e crônicas. Quimicamente, a teofilina pertence ao grupo das trimetilxantinas, as quais são designadas como derivados da xantina. Desse grupo também fazem parte a cafeína (1,3,7-trimetilxantina) e a teobromina (3,7-dimetilxantina) (Figura 1) (SERAFIM, 2005; RANG *et al.*, 2001).

As metilxantinas são alcalóides estreitamente relacionados quimicamente, que se diferenciam pela potência na ação estimulante sobre o sistema nervoso central (SNC) (RANG *et al.*, 2001).



**Figura 1.** Fórmulas estruturais dos derivados da xantina.

(adaptado de RANG *et al.*, 2001).

A teofilina originalmente extraída de folhas de camélia foi sintetizada em 1900. Em 1930, teve sua ação broncodilatadora demonstrada em vias aéreas de porcos e em pacientes asmáticos. Há mais de 50 anos, a aminofilina (sal etilenodiamínico da teofilina) foi introduzida como terapêutica nas exacerbações da asma por via venosa (SEGAL, LEVINSON, BRESNIK, 1949).

Dentre as xantinas, a teofilina é a mais eficaz e produz um aumento significativo na capacidade vital, sendo de grande valor no tratamento da asma brônquica (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2006; SERAFIM, 2005; KOROLKOVAS, 2006; REILLY, *et al.*, 1994; SCHARSTSMAN, 1988; ZANINI, OGA, 1994).

### **2.1.2 Aspectos Físico-Químicos**

A teofilina, (1,3 dimetil xantina), se apresenta na forma de pó cristalino branco, inodoro e com sabor amargo, massa molecular de  $198,18 \text{ g/mol}^{-1}$ , faixa de fusão entre  $270\text{-}274^\circ\text{C}$ , estável à temperatura ambiente, apresenta fórmula molecular  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$  e pKa ( $25^\circ\text{C}$ ) de 8,77 (GILMAN *et al.*, 2000; USP, 2007).

À temperatura ambiente, 120 partes de água solubilizam 1 parte de teofilina e 80 partes de álcool solubilizam 1 parte de teofilina. Apresenta baixa solubilidade em clorofórmio e é dissolvida rapidamente em soluções alcalinas de hidróxidos como potássio, hidróxido de amônio e ácidos minerais (MARTINDALE, 1996).

Segundo Lindenbergh, Kopp, Dressman (2004) a teofilina é considerada no sistema de classificação biofarmacêutica como possuindo alta solubilidade e alta permeabilidade, sendo classificada no Grupo I.

### **2.1.3 Mecanismo de ação**

A teofilina é empregada para relaxar a musculatura lisa dos brônquios no tratamento da asma e para aliviar a dispnéia no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, diminuir a pressão sangüínea e resistência periférica e estimular o sistema nervoso central. Além do efeito broncodilatador, possui efeitos no aumento do clearance mucociliar, efeitos vasodilatadores, sob a contração diafragmática, e um efeito inotrópico positivo no miocárdio (HANSEL *et al.*, 2004; SERAFIM, 2005; KOROLKOVAS, 2006; REILLY *et al.*, 1994).

#### 2.1.4 Farmacocinética

O nível sérico terapêutico de teofilina deverá ser mantido entre 10 a 20  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Apresenta meia-vida em torno de 8 horas em indivíduos não-tabagistas e de 5 horas em indivíduos tabagistas. A teofilina atravessa a barreira transplacentária, podendo ser teratogênica. Na maioria dos pacientes, o fármaco obedece à cinética de eliminação de primeira ordem dentro da faixa terapêutica, no entanto, em concentrações mais elevadas torna-se evidente a cinética de ordem zero, por causa da saturação de enzimas metabólicas, o que prolonga o declínio das concentrações de teofilina para níveis não tóxicos (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2006; GILMAN *et al.*, 2000; KOROLKOVAS, 2006; REILLY *et al.*, 1994; SCHARSTSMAN, 1988; ZANINI, OGA, 1994; ANSEL *et al.*, 2000).

Os comprimidos com revestimento entérico e os de liberação prolongada, projetados para intervalos de 8, 12 ou 24 horas, têm absorção mais lenta (GILMAN *et al.*, 2000; KOROLKOVAS, 2006; REILLY *et al.*, 1994; SCHARSTSMAN, 1988; ZANINI, OGA, 1994).

A alimentação pode diminuir a velocidade de absorção da teofilina, mas não limita sua extensão. A absorção de teofilina pode ser comprometida pela ingestão de taninos, no entanto, a absorção de vitamina B6 – piridoxina pode ser afetada pela presença de teofilina. Repouso e sono podem também diminuir a velocidade ou extensão da absorção em grau importante, desta forma, torna-se difícil manter constantes os níveis de teofilina no plasma ao longo do dia. Estudos dão ênfase ao planejamento em intervalos de doses que assegurem níveis plasmáticos efetivos nas primeiras horas da manhã, quando os sintomas freqüentemente pioram (SERAFIM, 2005).

A teofilina absorvida liga-se reversivelmente às proteínas plasmáticas de 53% a 65%. Esta taxa é menor em lactentes prematuros e adultos com cirrose hepática. É biotransformada no fígado em cafeína, em todos os grupos etários. Cerca de 10 a 20% da teofilina é excretada de forma inalterada na urina (DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS, 2006; SERAFIM, 2005; KOROLKOVAS, 2006; REILLY *et al.*, 1994; SCHARSTSMAN, 1988; ZANINI, OGA, 1994).



### 2.1.5 Reações Adversas

Os efeitos adversos proporcionados pela teofilina estão relacionados à concentração plasmática do fármaco e às diversas interações medicamentosas que podem causar elevação dos seus níveis séricos.

Os efeitos colaterais mais comuns são: cefaléia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, tremores, taquicardia, arritmias, convulsões e hemorragias gastrintestinais. As concentrações plasmáticas superiores a  $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$  promovem estimulação do sistema nervoso central, arritmias cardíacas, hipersecreção gástrica, refluxo gastroesofágico e aumento da diurese, devidos ao antagonismo com o receptor de adenosina. Convulsões ocorrem quando existem altas concentrações plasmáticas ( $>30 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) em pacientes com asma grave e quando a via de administração é venosa (WANG *et al.*, 2003).

Efeitos transitórios similares aos da cafeína, tais como náusea, irritabilidade e insônia ocorrem em pacientes com concentrações inferiores a  $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , podendo ocorrer também cefaléia e vômito. Estes efeitos ocorrem quando os níveis séricos são rapidamente atingidos, mas são muito menos freqüentes ao se utilizar doses iniciais mais baixas com aumento gradual, em intervalos não inferiores a três dias. A determinação dos níveis plasmáticos da teofilina estabelece, indiscutivelmente, um perfil de segurança terapêutica (DERBY *et al.*, 1990; WEINBERGER, ABU-HASAN, 1996).

É rara a ocorrência de reações tóxicas graves (0,08%). De forma geral as preparações contendo teofilina são bem absorvidas pelo trato gastrintestinal, podem ser utilizadas pelas vias parenteral, oral e retal, sendo a via inalatória evitada, por ser irritante para as vias respiratórias. A absorção na forma de supositórios retais não é confiável e essas preparações são administradas em situações específicas (WEINBERGER, ABU-HASAN, 1996).

Preparações orais de liberação prolongada apresentam efeitos colaterais menos pronunciados que as formulações de pronta liberação, por minimizar as oscilações plasmáticas (SERAFIM, 2005; DERBY *et al.*, 1990; WEINBERGER, ABU-HASAN, 2006).

No Brasil, a teofilina apresenta-se disponível na forma de cápsulas de pronta liberação, e de liberação prolongada contendo pellets, sendo largamente comercializada: Aminofilina<sup>®</sup> (Sandoz), Bronquiasma<sup>®</sup> (Halex Istar), Codrinan<sup>®</sup> (Honorterápica), Franol<sup>®</sup> (Sanofi-Aventis), Talofilina<sup>®</sup> (Novartis) e Teolong<sup>®</sup> (Abbott), sendo o último considerado medicamento de referência pela ANVISA (BRASIL, 2005).

## **2.2. Derivados celulósicos no controle da liberação de fármacos**

As formulações de liberação prolongada utilizam uma “barreira” química ou física para proporcionar liberação lenta da dose de manutenção. Muitas técnicas de produção têm sido utilizadas com esse intuito, como a utilização de revestimentos, incrustação de fármacos na matriz de cera ou plástica, microencapsulação, ligação química a resinas de troca iônica e incorporação em comprimidos do tipo bomba osmótica (AULTON, 2005).

Uma dose inicial, rapidamente liberada, pode ser fornecida incorporando excipientes na forma farmacêutica que permitam a liberação rápida, como na forma de grânulos ou pellets de liberação rápida, não revestidos, dentro de um comprimido ou cápsula de gelatina dura. De forma alternativa uma parte inicial do fármaco pode ser colocada sobre a superfície de uma matriz de cera porosa ou plástica para uma liberação imediata da dose inicial do fármaco (AULTON, 2005).

Os derivados celulósicos são excipientes extensivamente utilizados no controle da liberação de fármacos. Dentre esses derivados a hidroxipropilmetilcelulose apresenta destaque, uma vez que a viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes possibilitam uma grande variedade deste polímero. Dentre as principais características estão a facilidade de compressão de pós, baixa incompatibilidade em relação a outros excipientes, natureza não-iônica e atóxica.

A ampla variedade de sistemas visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos têm sido objeto de investigação na área farmacêutica, como estudos que seguem na Tabela 1.

**Tabela 1. Veiculação de fármacos em sistema de liberação prolongada.**

| <b>Ano</b> | <b>Autores</b>           | <b>Objetivo</b>   | <b>Polímeros envolvidos</b>  |
|------------|--------------------------|---|--|
| 2007       | Lopes <i>et al.</i>      | sistema de liberação bifásica para ibuprofeno                                     | hidroxipropilmetilcelulose etilcelulose  |
| 2006       | Serratoni <i>et al.</i>  | <i>pellets</i> no controle da liberação de fármacos de baixa solubilidade em água | lactose com celulose microcristalina e emulsão de mono-diglicerídeo, polissorbato 80 e metilcelulose |
| 2005       | Hayashi <i>et al.</i>    | comparação entre matriz cerosa e matriz gel na liberação de teofilina             | mistura granulosa hidrofóbica e mistura granulosa hidrofílica  |
| 2004       | Lotfipour <i>et al.</i>  | desenvolvimento de comprimidos de atenolol por compressão direta                  | hidroxipropilmetilcelulose, Eudragit® RS PO, etilcelulose e carboximetilcelulose sódica              |
| 2004       | Prabakaram <i>et al.</i> | bomba osmótica para liberação de cloridrato de diltiazem                          | hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódica   |
| 2001       | Zhao <i>et al.</i>       | estudo do mecanismo de liberação do fenoprofeno de cálcio                         | hidroxipropilmetilcelulose   |
| 1998       | Pather <i>et al.</i>     | teofilina em compressão direta com custo reduzido                                 | etilcelulose   |
| 1995       | Katikaneni <i>et al.</i> | cloridrato de pseudoefedrina em compressão direta                                 | etilcelulose   |
| 1994       | Vattikonda e Ritschel    | produção de comprimidos de monofluorofosfato de sódio por compressão direta       | etilcelulose   |

A hidroxipropilmetilcelulose é um polímero semi-sintético que quando em contato com a água sofre hidratação/intumescimento, formando uma camada gelatinosa, que funciona como uma barreira controlando entrada de água para o interior do comprimido e conseqüentemente a cinética de liberação do ativo. Em concentrações muito baixas, estes géis celulósicos apresentam viscosidade muito baixa, permitindo a liberação quase imediata dos fármacos (LOPES, LOBO, COSTA, 2005; COLOMBO, BETTINI, SANTI, 2000).

A velocidade de liberação do fármaco, no caso de comprimidos matriciais constituídos por polímeros hidrofílicos, é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos cinéticos; transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica;

intumescimento ("swelling") do polímero com formação de uma camada de gel; difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido; erosão do polímero intumescido (LOPES, LOBO, COSTA, 2005; COLOMBO BETTINI, SANTI, 2000).

A etilcelulose de baixa viscosidade produz comprimidos de baixa dissolução, característica esta que pode ser aumentada pela adição de substâncias promotoras de erosão (DOW EXCIPIENTS, 2007).

Na denominação comercial dos derivados celulósicos, as letras K e E designam polímeros com diferentes graus de substituição dos grupos hidroxipropoxila e metoxila, enquanto os números 4M e 100M, referem-se à viscosidade (solução aquosa a 2%; cps) e o final CR, significa menor tamanho de partícula e liberação controlada. A letra C é frequentemente usada para representar múltiplo de 100, a letra M representa múltiplo de 1000, a letra P representa "Premium", a letra LV corresponde a produto de baixa viscosidade (Tabelas 2 e 3) (DOW EXCIPIENTS, 2007).

O polímero Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR oferece baixa velocidade de liberação de ativo quando empregado nas formulações em relação ao Methocel<sup>®</sup> E4MPRCR, na qual a camada de gelatinização formada é menos viscosa proporcionando menor resistência à liberação de fármacos (DOW EXCIPIENTS, 2007).

A etilcelulose também é um polímero que apresenta boas propriedades de compressibilidade e além da sua aplicação como revestimento de granulados e comprimidos, compõe o sistema de liberação controlada de fármacos (LOPES, LOBO, COSTA, 2005; COLOMBO BETTINI, SANTI, 2000).

Os diferentes graus de viscosidade do Methocel<sup>®</sup>, Ethocel<sup>®</sup> e os efeitos da erosão na liberação do fármaco podem estar condicionados ao baixo peso molecular, especialmente relacionando Methocel<sup>®</sup> K100LV e Methocel<sup>®</sup> K4MPR (Tabelas 2 e 3) (DOW EXCIPIENTS, 2007).

**Tabela 2. Tipos de Methocel® e suas características (DOW EXCIPIENTS, 2007).**

| <b>Tipo de Methocel®</b> | <b>Metoxila (%)</b> | <b>Hidroxiopropila (%)</b> | <b>Viscosidade (cps)</b> |
|--------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| Methocel® E3 LV          | 28 - 30             | 7 - 12                     | 2.4 – 3.6                |
| Methocel® E5 LV          | 28 - 30             | 7 - 12                     | 4 - 6                    |
| Methocel® E6 LV          | 28 - 30             | 7 - 12                     | 5 - 7                    |
| Methocel® E15 LV         | 28 - 30             | 7 - 12                     | 12 - 18                  |
| Methocel® E50 LV         | 28 - 30             | 7 - 12                     | 40 - 60                  |
| Methocel® E4M            | 28 - 30             | 7 - 12                     | 3000 - 5600              |
| Methocel® E10M CR        | 28 - 30             | 7 - 12                     | 7500 – 14000             |
| Methocel® K3 Premium LV  | 19 - 24             | 7 - 12                     | 2.4 – 3.6                |
| Methocel® K100 LV        | 19 - 24             | 7 - 12                     | 80 – 120                 |
| Methocel® K4M            | 19 - 24             | 7 - 12                     | 3000 – 5600              |
| Methocel® K15M           | 19 - 24             | 7 - 12                     | 11250 – 21000            |
| Methocel® K100M          | 19 - 24             | 7 - 12                     | 80000 – 120000           |

**Tabela 3. Tipos de Ethocel® e suas características (DOW EXCIPIENTS, 2007).**

| <b>Tipo de Ethocel®</b> | <b>Etoxila (%)</b> | <b>Viscosidade (cps)</b> |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|
| Ethocel® 4              | 48.0-49.5          | 3-5.5                    |
| Ethocel® 7              | 48.0-49.5          | 6-8                      |
| Ethocel® 10             | 48.0-49.5          | 9-11                     |
| Ethocel® 14             | 48.0-49.5          | 12.6-15.4                |
| Ethocel® 20             | 48.0-49.5          | 18-22                    |
| Ethocel® 45             | 48.0-49.5          | 41-49                    |
| Ethocel® 100            | 48.0-49.5          | 90-110                   |

### 2.3. Planejamento Estatístico

Introduzido em 1958 por Fisher, o Planejamento de Estatístico, (DOE – Design of Experiments) é uma técnica extremamente útil para planejar experimentos, de forma a avaliar os fatores que influenciam as características da qualidade de interesse de um processo, com as vantagens da realização de um número menor de experimentos de forma organizada e obtenção de resultados confiáveis. O DOE oferece um recurso muito útil que é o mapa da superfície de resposta da região experimental, que facilita a escolha das próximas fases de experimentação (TYE, 2004; ROTTHAUSER *et al.*, 1998).

O emprego de dados coletados de métodos adequadamente planejados resulta em experimentos bem sucedidos. Inclusive, projetos experimentais que consomem menos tempo e são menos custosos que outros que não levam em consideração a eficiência como um todo. Um projeto experimental adequado é mais importante que uma análise estatística detalhada (CORNELL, 1990).

O DOE é largamente usado na pesquisa científica na área industrial, com propósitos específicos. Somente o resultado de um experimento adequadamente planejado poderá indicar uma relação causal entre duas ou mais variáveis. No entanto, é importante ressaltar que esta ferramenta não substitui o conhecimento técnico sobre o assunto (TYE, 2004; ROTTHAUSER *et al.*, 1998).

Na área industrial, o objetivo primário do planejamento de experimentos, é extrair a maior quantidade possível de informação confiável, observando os fatores que afetam um processo produtivo. Em geral, cada máquina usada em um processo produtivo permite que seu operador faça ajustes, afetando a qualidade do produto resultante. O planejamento estatístico permite que a máquina seja preparada de maneira a determinar quais fatores têm o maior impacto na qualidade resultante. Usando essa informação os ajustes podem ser constantemente aperfeiçoados até atingir uma qualidade ótima (ROTTHAUSER *et al.*, 1998).

Em outras palavras, o DOE permite resolver um problema específico de qualidade. O planejamento visa garantir que todas as fontes “indesejadas” de variação sejam eliminadas, ou tenham seu efeito reduzido, para que somente os efeitos de interesse possam ser avaliados.

O planejamento estatístico possibilita que os resultados observados tenham as causas de suas variações conhecidas, isto é, uma parte que se deve às condições submetidas aos materiais experimentais (tratamentos) e a outra parte que se deve ao erro aleatório (causas aleatórias de variação). Dentro deste contexto, pode-se estabelecer que o propósito do planejamento é fornecer uma base objetiva para a análise dos dados observados, os quais estão sujeitos à variação do acaso (MONTGOMERY, 1997).

Os dados observados, na maioria das vezes, são obtidos de experimentos, ou seja, são provenientes de ensaios realizados propositadamente e em condições previamente especificadas (MONTGOMERY, 1997).

### **2.3.1 Projeto de Mistura**

O projeto de mistura, permite encontrar formulações otimizadas por meio de uma combinação adequada. Neste caso, a combinação destes componentes e sua influência são investigadas nas propriedades da formulação. A característica final de um produto no que se refere à sua qualidade depende do tipo e da quantidade de cada componente na mistura (CORNELL, 1990; ERIKSOON, 1998).

Neste planejamento experimental, a soma de todos os componentes que serão analisados deve ser 100%. Dessa forma, os componentes da formulação não podem ser manipulados independentes um do outro e suas proporções decimais devem estar entre 0,0 e 1,0. Portanto, algumas diferenças em relação aos desenhos experimentais comuns são pronunciadas. Assim, não se podem descrever as regiões de contorno da mistura em termo de quadrados, cubos ou hipercubos, normalmente descrevem-se em termos de triângulos. As variáveis são analisadas tanto pelo método clássico de regressão linear múltipla, como com a aplicação de outros métodos como a análise de variáveis (CORNELL, 1990b; ERIKSOON, 1998).

Na superfície de resposta cada componente é colocado em um dos vértices de um triângulo equilátero, de forma que cada vértice representa um componente puro. O centro do triângulo é chamado centróide, e representa a mistura dos componentes nas mesmas proporções, e o interior do triângulo representa pontos onde os componentes estão presentes em quantidades superiores a zero (MONTGOMERY, 1997).

O principal propósito do projeto de mistura é modelar a superfície de resposta com equações matemáticas que poderão de certa forma, predizer empiricamente as respostas para qualquer tipo de mistura ou combinação dos constituintes da formulação ou mesmo permitir determinações da influência na resposta de cada mistura ou combinação dos constituintes de forma isolada ou em combinação com outros constituintes (MONTGOMERY, 1997).

No programa DOE o projeto estatístico de mistura envolve (CORNELL, 1990, PARK, AHN, 2004; TYE, 2004);

- (a) Definição do problema e dos objetivos do experimento,
- (b) Planejamento e desenvolvimento de um plano estatístico,
- (c) Seleção dos componentes da mistura,
- (d) Identificação dos fatores que podem afetar o percurso do experimento,
- (e) Proposição de um modelo apropriado para modelagem de dados de respostas em função dos componentes da mistura e outros fatores selecionados para o experimento,
- (f) Execução dos experimentos,
- (g) Ajuste dos resultados e geração de modelos que possibilitam o entendimento acerca do efeito de cada componente da mistura nas respostas encontradas,
- (h) Esboço dos resultados e planejamento dos próximos experimentos.

### **2.3.2 Aplicações do planejamento estatístico (DOE)**

Programas estatísticos como o método de superfície de resposta (RSM), baseados na regressão polinomial, têm sido usados no desenvolvimento e formulação de diferentes tipos de sistemas de liberação prolongada. Como exemplos de aplicação estão comprimidos de liberação prolongada, microcápsulas de liberação prolongada, microesferas, liberação transdérmica iontoforética de hormônios de tixotropina, entre outros (SUN *et al.*, 2003).

Huang *et al.* (2005) otimizaram formulações de liberação prolongada de cloridrato de nicardipina pH dependente. A metodologia da superfície de resposta (RSM) e a otimização de resposta foram aplicados. Os resultados concidiram bem com



as predições da técnica de otimização comprovando sua utilidade na otimização de formulações farmacêuticas.

Takayama *et al.* (2000) e Sun *et al.* (2003) aplicaram o modelo de ANN (rede neural) para otimização comprimidos de liberação prolongada. Os resultados obtidos atenderam aos valores pretendidos.

Uma regressão generalizada de rede neural (GRNN) foi usada no desenho de comprimidos de liberação prolongada de ácido acetil salicílico. O modelo GRNN foi usado para prever as formulações e fatores do processo para a otimização de formulações, o que tornou possível visualizar o perfil de liberação *in vitro* do fármaco (SUN *et al.*, 2003; IBRIC *et al.*, 2002).

Formulações de comprimidos contendo elevada quantidade de paracetamol (mais de 70%) obtidos por compressão direta foram planejadas, produzidas e analisadas, aplicando o Projeto de mistura (Design Expert<sup>®</sup> 6.0). Os excipientes empregados na obtenção das misturas foram, Microcel<sup>®</sup>102, Kollydon<sup>®</sup> VA 64, Flowlac<sup>®</sup>, Kollydon<sup>®</sup> CL 30, Aerosil<sup>®</sup>, polietilenoglicol 4000, e estearato de magnésio. Das 19 formulações obtidas, apenas uma contemplou todas as especificações farmacopéicas e cujos resultados experimentais foram muito próximos dos previstos no modelo experimental, sendo a capacidade de fluxo da mistura o principal parâmetro a ser ajustado (MARTINELLO, 2006).

Aplicações do DOE também são descritas para otimização de métodos analíticos, processos de purificação de fármacos por técnicas cromatográficas, validação de métodos, produção de medicamentos entre outros (COLE, 2004; TYE, 2004; KLOUS, 2004; HOGAN, 2002; GOODING, 2002; JAMIESON, 2002; BODEA, LEUCUTA, 1997; LAHDENPÄÄ *et al.*, 1997).

#### **2.4. Estabilidade de comprimidos**

As alterações, na estabilidade dos medicamentos são provocadas por fatores, como a temperatura, luz, umidade, gases que compõem o ar atmosférico, interações do fármaco com os excipientes ou adjuvantes, alterações de pH, qualidade das

embalagens, impurezas entre outros fatores (ANSEL *et al.*, 2000; AL-GOHARY, AL-KASSAS, 2000).

Estas alterações podem ocorrer de maneira mais lenta ou mais rápida com formação de formas polimórficas e solvatadas do fármaco, que apresentam diferentes velocidades de dissolução e conseqüentemente variações de biodisponibilidade e interferir nas propriedades organolépticas do fármaco ou não, por vezes podem alterar profundamente a constituição do medicamento, levando a perda parcial ou total da sua atividade e a formação de produtos tóxicos. Estes fenômenos se dão, geralmente, por processos químicos de hidrólise, oxi-redução, fotólise, racemização, ou ainda incompatibilidades e a necessidade de ajustes na formulação (LUSINA *et al.*, 2005; JORGENSEN *et al.*, 2004; ADEYEYE *et al.*, 1995).

Os estudos da estabilidade de medicamentos incluem a análise detalhada dos motivos que podem levar a degradações, tanto dos fármacos contidos na fórmula farmacêutica, como também da forma farmacêutica como um todo, incluindo-se os adjuvantes farmacotécnicos, desta forma estes estudos podem ser classificados da seguinte forma (LUSINA *et al.*, 2005; BRASIL, 2002):

#### **2.4.1 Estudos de estabilidade acelerada (BRASIL, 2002)**

São destinados a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física de uma substância e/ou alterações de características da forma farmacêutica, usando condições forçadas de armazenamento, com o propósito de monitorar as reações de degradação.

O estudo de estabilidade acelerada deve ser realizado a  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de umidade relativa (UR), durante seis meses, com análises em 0, 30, 60, 90, e 180 dias, ou a  $50\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $90\pm 5\%$  de UR durante três meses, com análises em 0, 30, 60 e 90 dias.

#### **2.4.2 Estudos de estabilidade de longa duração (BRASIL, 2002)**

Na estabilidade de longa duração os estudos são projetados para verificação das características de um produto farmacêutico, em condições normais.

Este estudo deve ser realizado a  $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ /  $70\pm 5\%$  de UR, durante o período em que se pretende comprovar a estabilidade do produto. Neste caso, no primeiro ano, as amostras devem ser analisadas nos tempos 0, 6, 9 e 12 meses, e depois deste período uma vez ao ano (BRASIL, 2002).

O efeito da temperatura de desidratação na velocidade de dissolução da teofilina monohidratada e anidra é tema de vários trabalhos (NUNES *et al.*, 2006 e DEBNATH *et al.*, 2004).

Basak *et al.*, (2006) empregaram hidroxipropilmetilcelulose na obtenção de comprimidos de ambroxol por compressão direta. Os resultados obtidos das análises dos comprimidos após 45 dias na condição de  $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ /  $75\pm 5\%$  de UR não demonstraram alterações significativas na liberação de fármaco e nas características físico-químicas dos comprimidos.

No entanto, Risha *et al.*, (2002) reportaram decréscimo na liberação de ácido acetil salicílico em comprimidos, submetidos a ensaio de estabilidade de 6 meses na condição de  $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ /  $75\pm 5\%$  de UR.

## **3. Objetivos**

---

O presente trabalho tem como objetivos:

#### Objetivo geral

Desenvolver e otimizar formulações de comprimidos de liberação prolongada contendo 200 mg de teofilina empregando matrizes constituídas de derivados celulósicos (hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose) e polietilenoglicol e avaliar a influência desses polímeros na liberação do fármaco e demais propriedades dos comprimidos. Também acompanhar o efeito do envelhecimento das formulações otimizadas na dissolução do fármaco.

#### Etapas a serem seguidas para atingir o objetivo proposto

- Aplicar o planejamento estatístico de mistura (DOE) como recurso na otimização das formulações de comprimidos de liberação prolongada;
- Estudar a cinética da liberação *in vitro* do fármaco nas formulações otimizadas;
- Estudar a influência da composição polimérica nas características físico-químicas dos comprimidos;
- Comparar os perfis de dissolução obtidos nas formulações otimizadas com os valores preconizados pela Farmacopéia Americana para cápsulas contendo pellets de liberação prolongada.
- Submeter as formulações otimizadas a processos de envelhecimento a  $45 \pm 2^\circ\text{C}$ /  $75 \pm 5\%$  de UR, por 6 meses, verificando seu efeito na dissolução de fármacos.

## **4. Material e Métodos**

---

## 4.1. Material

### 4.1.1 Matérias-primas

- Teofilina anidra, lote 200301022, (99,8%), (Henrifarma);
- Ácido clorídrico fumegante 37%, grau de pureza analítico, (Merck);
- Cloreto de sódio, grau de pureza analítico (Merck);
- Estearato de magnésio, lote 911299, grau de pureza farmacêutico, (Quimibrás Brasil);
- Etanol 95%, grau de pureza analítico (Merck);
- Etilcelulose, Ethocel<sup>®</sup> N10 STD, lote LL09013T01, (The Dow Chemical Co);
- Fosfato de potássio monobásico, grau de pureza analítico, (Merck);
- Hidróxido de sódio, grau de pureza analítico, (Merck);
- Hidroxipropilmetilcelulose, Methocel<sup>®</sup> K100LV, lote KJ06012, (The Dow Chemical Co);
- Hidroxipropilmetilcelulose, Methocel<sup>®</sup> E4MCR, lote OH31012N11, (The Dow Chemical Co);
- Hidroxipropilmetilcelulose, Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR, lote NH120112N13, (The Dow Chemical Co);
- Lactose M200, lote 1512, (Henrifarma);
- Macrogol<sup>®</sup>, Polietilenoglicol 4000, lote 21097, (Labsynth).

### 4.1.2 Substância química de referência

Teofilina, anidra (>99,99%), cedida pelo Laboratório Ariston, foi empregada como substância química de referência nas determinações analíticas.

### 4.1.3 Reagentes

- Fluido gástrico simulado sem pepsina pH 1,2; (USP, 2007)
- Fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5; (USP, 2007)
- Solução de ácido clorídrico 0,1 M;
- Solução de hidróxido de sódio 1,0 M.

#### 4.1.4 Equipamentos e acessórios

- Aparelho de dissolução HANSON SR11 SR6 (Hanson Research, Ca, USA);
- Balança analítica SARTORIUS BL2105 (sensibilidade 0,1 mg);
- Balança semi-analítica MARTE AS 2000C (sensibilidade 0,01 g);
- Banho de ultrassom ULTRASONIC CLEANER USC-2800A;
- Durômetro Nova Ética modelo 298;
- Espectrofotômetro UV-VIS BECKMAN COULTER DV 640, com cubetas de quartzo de 1 cm de abertura óptica, MICRONAL;
- Câmara climática Nova Ética 420/CLD;
- Friabilômetro, NOVA ÉTICA 300.1;
- Máquina de compressão de punção simples, FABBE, com punções côncavos de 10 mm;
- Paquímetro, MITUTOYO (sensibilidade 0,01 mm);
- Pipeta automática Finnpiquette 4500, LABSYSTEMS (capacidade 2–10 mL).

## 4.2. Métodos

### 4.2.1 Desenvolvimento Farmacotécnico

Os comprimidos foram planejados para conter 200 mg de teofilina e peso médio de 300 mg. Foram obtidos por compressão direta, em máquina excêntrica, com punção de 10 mm de diâmetro.

Os comprimidos de teofilina, foram formulados utilizando como matérias-primas: teofilina anidra, lactose (diluyente), estearato de magnésio (lubrificante) e polímero (agente controlador da velocidade de liberação do fármaco).

Os limites (ou restrições) consideradas de cada componente na composição do polímero foram definidos considerando as quantidades normalmente empregadas de acordo com suas funções na fórmula. A porcentagem de teofilina nos comprimidos foi fixada em 66,67%. Outros excipientes como lactose e estearato de magnésio também foram mantidos constantes com 2,83% e 0,5%, respectivamente, conforme Tabela 4.



**Tabela 4.** Composição geral das formulações de comprimidos de liberação prolongada de teofilina 200 mg.

| <b>Componentes da<br/>formulação</b> | <b>Quantidade<br/>(%)</b> | <b>Quantidade<br/>(mg/comprimido)</b> |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Teofilina                            | 66,67                     | 200,00                                |
| Polímero                             | 30,0                      | 90,00                                 |
| Lactose                              | 2,83                      | 8,50                                  |
| Estearato de magnésio                | 0,50                      | 1,50                                  |

Adotou-se o programa estatístico Design Expert<sup>®</sup> para obtenção de diferentes formulações, visto que o mesmo considera o efeito de vários fatores e seus níveis. Foram fixados dois níveis e 5 variáveis, conforme Tabela 5.

**Tabela 5.** Polímeros (fator variável) em diferentes concentrações, representando dois níveis (máximo e mínimo) na formulação dos comprimidos de teofilina.

| <b>Polímeros</b>              | <b>Nível mínimo</b> | <b>Nível máximo</b> |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| Ethocel <sup>®</sup> N10STD   | 0                   | 1                   |
| Methocel <sup>®</sup> E4MCR   | 0                   | 1                   |
| Methocel <sup>®</sup> K4MPRCR | 0                   | 1                   |
| Methocel <sup>®</sup> K100LV  | 0                   | 1                   |
| PEG 4000                      | 0                   | 1                   |

Com base no programa Design Expert<sup>®</sup>, foram geradas as 26 formulações da Tabela 6.

**Tabela 6.** Experimentos planejados contendo as proporções decimais dos constituintes do polímero conforme o planejamento estatístico de mistura, originados pelo programa Design Expert®.

| <b>Formulações</b> | <b>Distribuição aleatória</b> | <b>A</b> | <b>B</b> | <b>C</b> | <b>D</b> | <b>E</b> |
|--------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>1</b>           | 24                            | 0.00     | 1.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>2</b>           | 7                             | 0.00     | 0.50     | 0.50     | 0.00     | 0.00     |
| <b>3</b>           | 5                             | 0.50     | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.50     |
| <b>4</b>           | 17                            | 0.10     | 0.60     | 0.10     | 0.10     | 0.10     |
| <b>5</b>           | 21                            | 0.20     | 0.20     | 0.20     | 0.20     | 0.20     |
| <b>6</b>           | 13                            | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 1.00     | 0.00     |
| <b>7</b>           | 26                            | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 1.00     | 0.00     |
| <b>8</b>           | 23                            | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 1.00     |
| <b>9</b>           | 1                             | 1.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>10</b>          | 11                            | 0.00     | 0.00     | 0.50     | 0.50     | 0.00     |
| <b>11</b>          | 3                             | 0.50     | 0.00     | 0.50     | 0.00     | 0.00     |
| <b>12</b>          | 12                            | 0.00     | 0.00     | 0.50     | 0.00     | 0.50     |
| <b>13</b>          | 22                            | 1.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>14</b>          | 16                            | 0.60     | 0.10     | 0.10     | 0.10     | 0.10     |
| <b>15</b>          | 6                             | 0.00     | 1.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>16</b>          | 15                            | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 1.00     |
| <b>17</b>          | 10                            | 0.00     | 0.00     | 1.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>18</b>          | 9                             | 0.00     | 0.50     | 0.00     | 0.00     | 0.50     |
| <b>19</b>          | 19                            | 0.10     | 0.10     | 0.10     | 0.60     | 0.10     |
| <b>20</b>          | 20                            | 0.10     | 0.10     | 0.10     | 0.10     | 0.60     |
| <b>21</b>          | 4                             | 0.50     | 0.00     | 0.00     | 0.50     | 0.00     |
| <b>22</b>          | 14                            | 0.00     | 0.00     | 0.00     | 0.50     | 0.50     |
| <b>23</b>          | 25                            | 0.00     | 0.00     | 1.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>24</b>          | 8                             | 0.00     | 0.50     | 0.00     | 0.50     | 0.00     |
| <b>25</b>          | 2                             | 0.50     | 0.50     | 0.00     | 0.00     | 0.00     |
| <b>26</b>          | 18                            | 0.10     | 0.10     | 0.60     | 0.10     | 0.10     |

A= Ethocel® N10STD; B= Methocel® E4MCR; C= Methocel® K4MPRCR; D= Methocel® K100LV e E= PEG® 4000.

**Tabela 7.** Experimentos planejados contendo as porcentagens dos constituintes do polímero conforme o planejamento estatístico de mistura, originados pelo programa Design Expert®.

| <b>Formulações</b> | <b>Distribuição aleatória</b> | <b>A</b> | <b>B</b> | <b>C</b> | <b>D</b> | <b>E</b> |
|--------------------|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1                  | 24                            | -        | 30       | -        | -        | -        |
| 2                  | 7                             | -        | 15       | 15       | -        | -        |
| 3                  | 5                             | 15       | -        | -        | -        | 15       |
| 4                  | 17                            | 3        | 18       | 3        | 3        | 3        |
| 5                  | 21                            | 6        | 6        | 6        | 6        | 6        |
| 6                  | 13                            | -        | -        | -        | 30       | -        |
| 7                  | 26                            | -        | -        | -        | 30       | -        |
| 8                  | 23                            | -        | -        | -        | -        | 30       |
| 9                  | 1                             | 30       | -        | -        | -        | -        |
| 10                 | 11                            | -        | -        | 15       | 15       | -        |
| 11                 | 3                             | 15       | -        | 15       | -        | -        |
| 12                 | 12                            | -        | -        | 15       | -        | 15       |
| 13                 | 22                            | 30       | -        | -        | -        | -        |
| 14                 | 16                            | 18       | 3        | 3        | 3        | 3        |
| 15                 | 6                             | -        | 30       | -        | -        | -        |
| 16                 | 15                            | -        | -        | -        | -        | 30       |
| 17                 | 10                            | -        | -        | 30       | -        | -        |
| 18                 | 9                             | -        | 15       | -        | -        | 15       |
| 19                 | 19                            | 3        | 3        | 3        | 18       | 3        |
| 20                 | 20                            | 3        | 3        | 3        | 3        | 18       |
| 21                 | 4                             | 15       | -        | -        | 15       | -        |
| 22                 | 14                            | -        | -        | -        | 15       | 15       |
| 23                 | 25                            | -        | -        | 30       | -        | -        |
| 24                 | 8                             | -        | 15       | -        | 15       | -        |
| 25                 | 2                             | 15       | 15       | -        | -        | -        |
| 26                 | 18                            | 3        | 3        | 18       | 3        | 3        |

A= Ethocel® N10STD; B= Methocel® E4MCR; C= Methocel® K4MPRCR; D= Methocel® K100LV e E= PEG® 4000.

#### **4.2.1.1 Preparação dos comprimidos**

Foram produzidos 26 lotes de comprimidos matriciais de liberação prolongada contendo teofilina, utilizando-se as composições descritas nas Tabelas 8 e 9.

O fluxo de preparação dos comprimidos seguiu os métodos descritos a seguir:

##### **4.2.1.1.1 Formulações com hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose**

- a) Tamisação (35 mesh) e pesagem individual das matérias-primas;
- b) Mistura das matérias-primas homogenizando por 10 minutos;
- c) Adição de lubrificante e homogeneização por 3 minutos;
- d) Compressão do pó em máquina de excêntrico com punção de 10 mm;
- e) Ensaio: peso médio, dimensões, dureza, friabilidade, teor de teofilina e dissolução.

##### **4.2.1.1.2 Formulações com polietilenoglicol 4000**

- a) Tamisação (35 mesh) e pesagem individual das matérias-primas;
- b) Fusão do polietilenoglicol 4000 a 80°C;
- c) Mistura das matérias-primas com polietilenoglicol 4000 e homogeneização por 10 minutos;
- d) Adição de lubrificante e homogeneização por 3 minutos;
- e) Compressão do pó em máquina de excêntrico com punção de 10 mm;
- f) Ensaio: peso médio, dimensões, dureza, friabilidade, teor de teofilina e dissolução.





#### **4.2.2 Determinação dos espectros de absorção de teofilina**

Os espectros de absorção da teofilina no ultravioleta foram obtidos no intervalo compreendido entre 200 e 350 nm. Os espectros foram determinados empregando-se soluções contendo  $10 \mu\text{g/mL}^{-1}$  de teofilina, preparadas a partir da dissolução de 50 mg da substância de referência em 50 mL de água e de convenientes diluições nos meios de dissolução: fluido gástrico simulado sem pepsina pH 1,2 e fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5.

#### **4.2.3 Determinação das curvas analíticas**

Foram pesados 50 mg de teofilina, substância química de referência, e dissolvidos em água purificada 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 as soluções de fluido gástrico simulado sem pepsina pH 1,2 ou fluido intestinal simulado sem enzimas pH 7,5. Prepararam-se soluções com concentrações de teofilina entre 1 e  $18 \mu\text{g/mL}^{-1}$ . As leituras foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta a 270 nm para o meio de dissolução com pH 1,2 e 271 nm para o meio de dissolução com pH 7,5, utilizando como branco as respectivas soluções. Os ensaios foram realizados em duplicata.

#### **4.2.4 Avaliação dos comprimidos**

Os comprimidos de teofilina de liberação prolongada foram submetidos aos ensaios físicos de peso médio, dureza, friabilidade, diâmetro, espessura, determinação do teor de fármaco e ensaios de dissolução, este último empregando o método referente a cápsulas de liberação prolongada de teofilina descrito na Farmacopéia Americana (2007).

#### 4.2.4.1. Determinação do peso médio, diâmetro e espessura

Foram selecionados 20 comprimidos, tendo-se determinado o peso médio, diâmetro e espessura (mm), conforme a Farmacopéia Brasileira, (1988). Calcularam-se a média e o coeficiente de variação.

#### 4.2.4.2. Determinação de dureza

O ensaio consistiu em submeter 10 comprimidos à ação do durômetro que possui mecanismo de força, aplicada diametralmente exercida por mola espiral, necessária para esmagá-lo. Com a força medida em Newton (N) foram calculados a média e o desvio padrão (Farmacopéia Brasileira, 1988).

#### 4.2.4.3. Determinação de friabilidade

Foram pesados 20 comprimidos e submetidos ao aparelho de friabilidade em rotação de 25 rpm por 4 minutos. Posteriormente, os comprimidos foram limpos, retirando os pós e, novamente, pesados. A friabilidade (%F) foi determinada em porcentagem de perda em relação à massa inicial dos comprimidos, conforme equação a seguir, segundo a Farmacopéia Brasileira (1988).

$$\% F = \left[ \left( \text{massa inicial} - \text{massa após tratamento} \right) \div \text{massa inicial} \times 100 \right]$$

(Equação 1)

#### 4.2.4.4. Determinação do teor de teofilina nos comprimidos produzidos

Foram utilizadas 5 unidades e submetidas à trituração. Em seguida retirou-se uma fração do pó equivalente ao peso médio de cada formulação que foi transferida para balão volumétrico de 200 mL. Foram adicionados cerca de 100 mL de água e o balão foi submetido a ultrassom por 40 minutos. Posteriormente, completou-se o volume com água purificada. A solução foi centrifugada por 20 minutos e alíquotas de 1 mL foram tomadas e transferidas para balão volumétrico de 100 mL completando com fluido gástrico simulado sem pepsina pH 1,2. A leitura foi feita em espectrofotômetro no comprimento de onda de 270 nm. Paralelamente, foi preparada uma solução do padrão



de teofilina contendo  $10 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$  de substância química de referência no mesmo solvente. Os ensaios foram realizados em duplicata e os resultados foram confrontados com as especificações da Farmacopéia Americana (2007).

#### **4.2.4.5. Ensaio de Dissolução**

##### **4.2.4.5.1 Preparo dos meios de dissolução**

A preparação dos meios foi realizada conforme descrito na Farmacopéia Americana (2007):

- Fluido gástrico simulado sem pepsina pH 1,2

Para obter 1000 mL da solução, num balão volumétrico, dissolveram-se 2,0 g de cloreto de sódio em 750 mL de água degaseificada, adicionando-se 7,0 mL de ácido clorídrico concentrado, completando-se o volume com água. O pH foi corrigido para  $1,20 \pm 0,05$  com solução 1,0 M de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, 0,1 M.

- 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 degaseificada, 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 1,0 M de hidróxido de sódio ou ácido clorídrico, 0,1 M.

- 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 1,0M

Foram pesados 40 g de hidróxido de sódio em pastilhas e dissolvidos em quantidade suficiente de água destilada para obter 1000 mL de solução.

#### 4.2.4.5.2 Obtenção dos perfis de dissolução

A avaliação da dissolução da teofilina foi feita de acordo com o método descrito na Farmacopéia Americana (2007) para cápsulas de liberação prolongada (Teste 10), empregando o aparato 2 (pá) e mantendo constantes a velocidade de rotação de 50 rpm e a temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Para a primeira hora, foram empregados 900 mL de fluido gástrico simulado sem pepsina (pH 1,2) como meio de dissolução. Após esse tempo, o meio foi substituído, cuidadosamente, por 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 a 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 adequadamente diluídas e analisadas em espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda de 270 nm até o tempo de 60 minutos e a partir deste em 271 nm até o término das coletas.

Após as análises, foram construídas curvas de porcentagem dissolvida de fármaco versus tempo e procedeu-se o estudo cinético dos processos de dissolução (FERRAZ *et al.*, 1998; COSTA e LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2002).

#### 4.2.4.6 Avaliação da cinética de dissolução

Os dados obtidos dos perfis de dissolução foram submetidos a tratamentos matemáticos para determinação da cinética de dissolução. Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução, visando a determinação da ordem do processo (FERRAZ *et al.*, 1998; COSTA e LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2002):

- cinética de zero ordem: para cada formulação foram plotados gráficos de tempo *versus* quantidade total ( $Q_\alpha$ ) menos quantidade dissolvida do fármaco ( $Q$ ) ( $t \times Q_\alpha - Q$ );
- cinética de primeira ordem: para cada formulação foram traçados gráficos de tempo *versus* log da porcentagem não dissolvida ( $t \times \log \%ND$ );

- modelo de Higuchi: foram plotados para cada formulação gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* porcentagem dissolvida ( $\sqrt{t} \times \%D$ ).

O modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução da teofilina para cada formulação foi selecionado após construção dos gráficos acima mencionados e análise de regressão linear realizada no intervalo em que as formulações permaneciam liberando o fármaco (FERRAZ *et al.*, 1998; COSTA e LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2002).

#### **4.2.5 Aplicação do planejamento estatístico na análise da friabilidade e velocidade de liberação de teofilina dos comprimidos matriciais**

Os resultados obtidos nos ensaios físico-químicos foram introduzidos no programa estatístico e mediante o cálculo das equações matemáticas pelo modelo que apresentou significância foi possível estabelecer as relações entre os componentes da formulação e as respostas encontradas para friabilidade e dissolução.

A escolha do modelo adequado (linear, quadrático, especial cúbico ou cúbico) foi feita mediante a aplicação da análise de variância (ANOVA), que forneceu informações quanto à significância do modelo, por meio do teste F. Os gráficos de superfícies de respostas foram construídos com os dados dos coeficientes de cada variável estimado e foram estabelecidas as relações entre variáveis dependentes e independentes.

Os parâmetros físico-químicos foram verificados quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*).

##### **4.2.5.1 Otimização das formulações**

Após a execução dos experimentos de friabilidade e de dissolução, os resultados obtidos foram fornecidos ao software que, por meio da ferramenta estatística DOE (Design of Expert<sup>®</sup>), processou as informações e forneceu a composição das

formulações com as características mais próximas das especificações farmacopéicas conforme Tabela 10.

**Tabela 10.** Composição dos comprimidos de teofilina (300 mg), nas formulações otimizadas.

| <b>Matéria-prima (%)</b>      | <b>F1'</b> | <b>F2'</b> | <b>F3'</b> |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| Teofilina                     | 66,67      | 66,67      | 66,67      |
| Ethocel <sup>®</sup> N10STD   | 13,80      | 13,50      | 15,90      |
| Methocel <sup>®</sup> E4MCR   | 8,10       | 6,90       | 3,90       |
| Methocel <sup>®</sup> K4MPRCR | 0,30       | 0,60       | 0,60       |
| PEG 4000                      | 7,80       | 8,70       | 9,30       |
| Esterato de magnésio          | 0,50       | 0,50       | 0,50       |
| Lactose                       | 2,83       | 2,83       | 2,83       |
| Total:                        | 100,00     | 100,00     | 100,00     |

#### **4.2.8 Avaliação do efeito do envelhecimento dos comprimidos otimizados no perfil de dissolução e demais parâmetros físico-químicos**

Os comprimidos otimizados (Tabela 8) foram acondicionados em embalagem do tipo blíster termomoldável PVC-alumínio e colocados em câmara climática respeitando as condições de temperatura e umidade relativa do estudo de estabilidade acelerada preconizado pela ANVISA, a  $40 \pm 2$  °C /  $75 \pm 5\%$  de UR durante seis meses, com amostragens nos tempos: 0, 30, 60, 90 e 180 dias, e análises físico-químicas, teor e perfil de dissolução (BRASIL, 2005).

## **5. Resultados e Discussão**

---

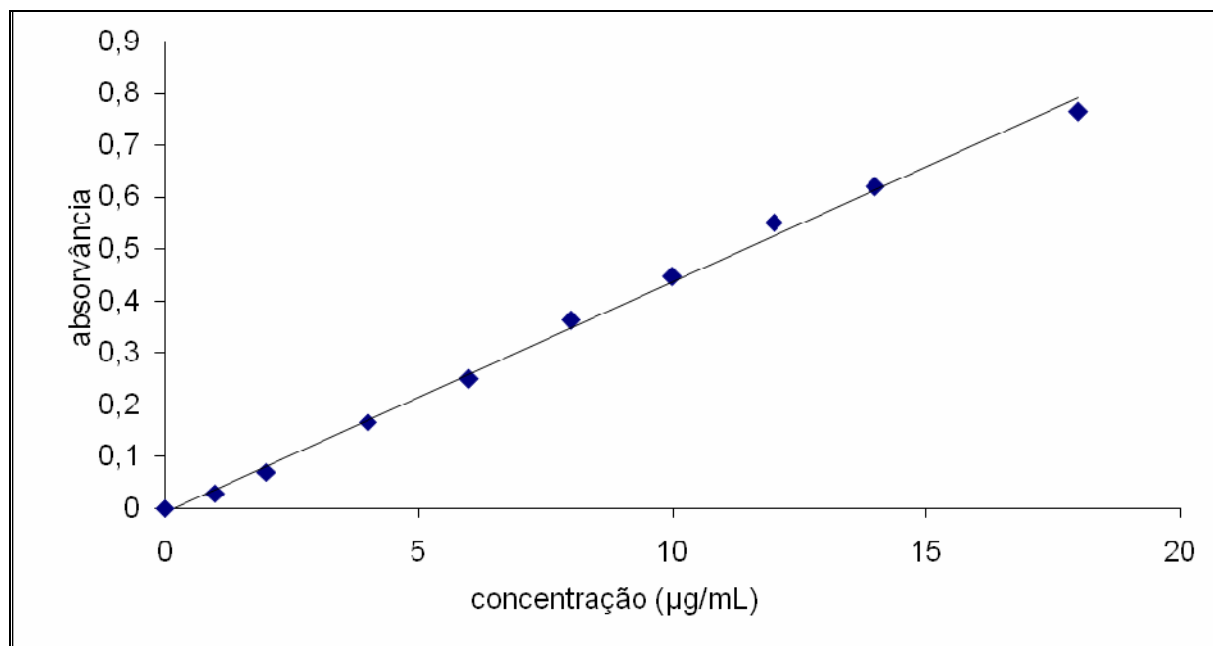
### 5.1. Espectros de absorção e curvas analíticas

Os espectros de absorção da teofilina no ultravioleta foram obtidos como recurso para as determinações de teofilina nos ensaios de dissolução e análise de teor. Melhor absorção foi observada para a teofilina em 270 nm para fluido gástrico simulado sem pepsina (pH 1,2) e em 271 nm em fluido intestinal simulado sem enzimas (pH 7,5).

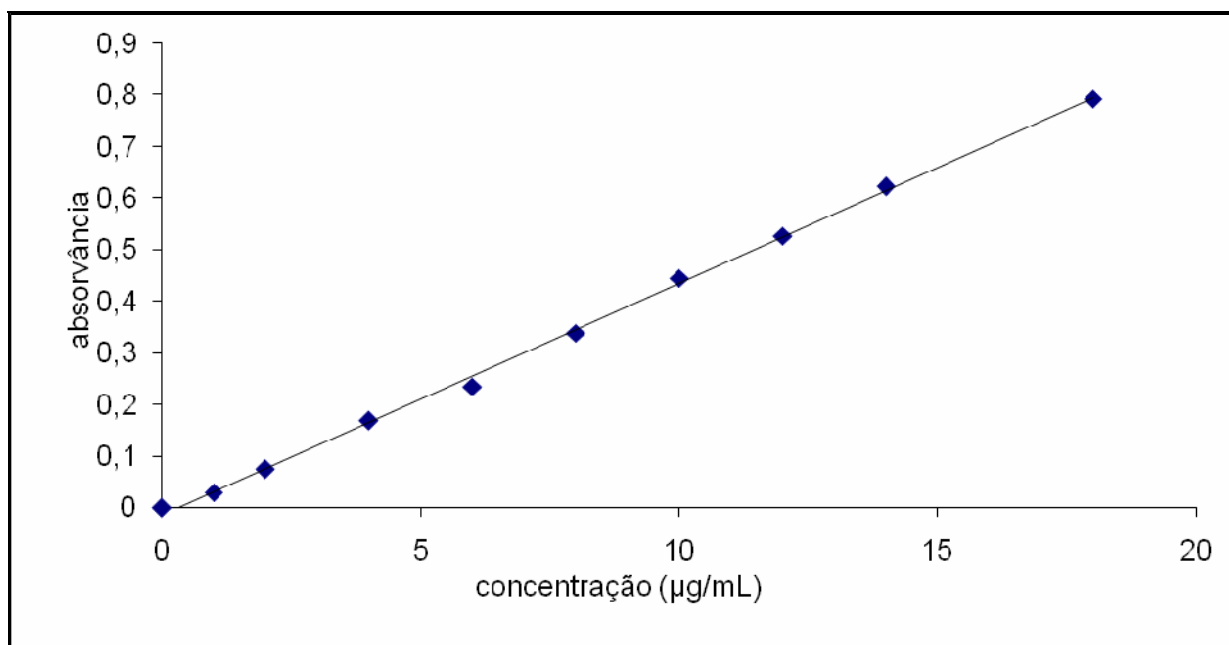
Os resultados de absorvâncias das curvas analíticas podem ser vistos nas Figuras 2 e 3. Foram obtidas as equações da reta e os coeficientes de correlação ( $r$  ou  $R^2$ ). O valor de  $r$  deve estar compreendido entre -1 e 1, de forma que quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear definidos entre as variáveis  $x$  e  $y$ . No caso de valores de  $r$  próximos de zero, tem-se a falta de linearidade entre os resultados. Os resultados obtidos foram muito próximos de 1, indicando resposta com linearidade, Tabela 11 ((MONTGOMERY, 1997).

**Tabela 11.** Valores de absorvância para as retas de calibração para a teofilina em fluido gástrico (pH 1,2) e fluido intestinal (pH 7,5), nos comprimentos de onda de 270 e 271 nm, respectivamente.

| Concentração<br>$\mu\text{g} / \text{mL}$ | Tampão<br>pH 1,2     | Tampão<br>pH 7,5     |
|---|----------------------|----------------------|
| 1   | 0,0267               | 0,0299               |
| 2   | 0,0699               | 0,0745               |
| 4   | 0,1654               | 0,1692               |
| 6   | 0,2479               | 0,2351               |
| 8   | 0,3312               | 0,3395               |
| 10  | 0,4461               | 0,4449               |
| 12  | 0,5503               | 0,5276               |
| 14  | 0,6194               | 0,6234               |
| 18  | 0,7631               | 0,793                |
| Equação da reta                           | $Y = 0,044X - 0,097$ | $Y = 0,044X - 0,013$ |
| valor de $r^2$                            | 0,9960               | 0,9980               |



**Figura 2.** Curva analítica da teofilina em meio fluido gástrico simulado pH 1,2 a 270 nm.



**Figura 3.** Curva analítica da teofilina em meio fluido intestinal simulado pH 7,5 a 271 nm.

## **5.2. Avaliação das características físico-químicas dos comprimidos matriciais de teofilina**

Os comprimidos obtidos nas formulações se apresentaram brancos, redondos, brilhantes e sem fissuras ou capeamento. A manipulação, empregando os polímeros não apresentou dificuldades quanto ao escoamento e compactação.

Os comprimidos produzidos foram submetidos aos ensaios físico-químicos. O peso médio é um parâmetro que influencia na quantidade de fármaco na forma farmacêutica. Os comprimidos de teofilina foram planejados para o peso de 300 mg, de forma que foi escolhido o punção de 10 mm de diâmetro. Os valores para as dimensões dos comprimidos se apresentaram conforme preconizado. Os resultados de peso médio obtidos foram comparados às especificações da Farmacopéia Brasileira (1988). Para valores de massa compreendidos entre 200 e 300 mg, o limite de variação de peso é de 7,5%, não sendo permitido que mais de duas unidades estejam fora do limite especificado e nenhum valor poderá estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Os resultados para o peso médio encontraram-se dentro das especificações, conforme pode ser visto na Tabela 12.

A dureza é outro parâmetro importante que relaciona a resistência do comprimido a uma força mecânica. Com a força medida em Newton (N) foram calculados a média e o desvio padrão. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988), o mínimo aceitável é de 45 N ou 4,5 Kgf e os valores obtidos para os comprimidos de teofilina foram de acordo com a especificação conforme Tabela 12.

A friabilidade de um comprimido determina a sua resistência ao rolamento, oferecendo informações úteis quanto à resistência ao desgaste por atrito dos comprimidos em operações de embalagem e transporte. Segundo a Farmacopéia Brasileira (1988), o recomendado é que o valor encontrado de friabilidade seja inferior a 1,5%. Os resultados se encontraram inferiores ao valor estabelecido, com exceção das formulações 2 e 3 (Tabela 12). Na determinação do teor de teofilina nos comprimidos matriciais as especificações recomendam que o valor de teofilina deva estar compreendido entre 90% a 110%. Nos comprimidos formulados o doseamento proporcionou resultados dentro desta faixa prevista (Tabela 12) (USP, 2007).



**Tabela 12.** Resultados das análises de peso médio (n= 20 unidades), dureza (n= 10 unidades), friabilidade (n= 20 unidades), dimensões (n= 10 unidades), com seus respectivos coeficiente de variação (CV), e teor de fármaco.

| <b>Formulações</b> | <b>Peso médio (mg)</b><br><b>(CV%)</b> | <b>Dureza (Kgf)</b><br><b>(CV%)</b> | <b>Friabilidade</b><br><b>(%)</b> | <b>Espessura (mm)</b><br><b>(CV%)</b> | <b>Diâmetro (mm)</b><br><b>(CV%)</b> | <b>Teor</b><br><b>(%)</b> |
|--------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| <b>F1</b>          | 301,92 (8,36)                          | 7,60 (2,88)                         | 0,84                              | 3,99 (0,11)                           | 10,06 (0,02)                         | 97,62                     |
| <b>F2</b>          | 299,59 (7,24)                          | 8,38 (1,83)                         | 7,62                              | 4,05 (0,15)                           | 10,06 (0,02)                         | 97,68                     |
| <b>F3</b>          | 296,24 (5,94)                          | 6,53 (3,74)                         | 2,25                              | 4,01 (0,10)                           | 10,04 (0,02)                         | 98,85                     |
| <b>F4</b>          | 298,56 (5,94)                          | 7,05 (1,95)                         | 0,49                              | 3,96 (0,18)                           | 10,02 (0,03)                         | 104,01                    |
| <b>F5</b>          | 298,91 (5,42)                          | 7,00 (1,82)                         | 0,32                              | 3,95 (0,07)                           | 10,02 (0,04)                         | 100,40                    |
| <b>F6</b>          | 300,58 (20,37)                         | 7,02 (1,64)                         | 0,17                              | 3,99 (0,06)                           | 10,00 (0,00)                         | 99,50                     |
| <b>F7</b>          | 296,94 (15,62)                         | 7,05 (1,78)                         | 0,68                              | 3,97 (0,06)                           | 10,00 (0,02)                         | 99,16                     |
| <b>F8</b>          | 298,22 (15,29)                         | 7,35 (1,07)                         | 0,33                              | 3,99(0,05)                            | 10,02 (0,02)                         | 100,91                    |
| <b>F9</b>          | 292,19 (13,22)                         | 6,15 (0,74)                         | 0,87                              | 3,96 (0,14)                           | 10,11(0,21)                          | 100,20                    |
| <b>F10</b>         | 299,38 (3,05)                          | 6,72 (0,97)                         | 0,16                              | 3,99 (0,05)                           | 10,00 (0,00)                         | 99,24                     |
| <b>F11</b>         | 298,36 (5,72)                          | 8,60 (2,28)                         | 0,31                              | 4,01 (0,04)                           | 10,00 (0,00)                         | 98,36                     |
| <b>F12</b>         | 295,36 (6,53)                          | 7,78 (1,16)                         | 0,47                              | 4,00 (0,03)                           | 10,00 (0,02)                         | 95,68                     |
| <b>F13</b>         | 294,75 (10,20)                         | 7,22 (1,04)                         | 0,46                              | 3,98 (0,05)                           | 10,00 (0,02)                         | 93,74                     |
| <b>F14</b>         | 292,46 (7,69)                          | 7,65 (1,76)                         | 0,14                              | 4,01 (0,02)                           | 10,00 (0,00)                         | 100,90                    |
| <b>F15</b>         | 293,64 (9,37)                          | 7,95 (1,57)                         | 0,31                              | 3,85 (0,03)                           | 10,00 (0,02)                         | 97,26                     |
| <b>F16</b>         | 297,75 (10,48)                         | 6,90 (0,74)                         | 0,45                              | 4,02 (0,03)                           | 10,02 (0,07)                         | 99,87                     |
| <b>F17</b>         | 299,51 (9,53)                          | 8,98 (2,59)                         | 0,16                              | 3,95 (0,09)                           | 10,00 (0,00)                         | 96,87                     |
| <b>F18</b>         | 295,95 (8,35)                          | 6,90 (1,40)                         | 0,88                              | 3,99 (0,03)                           | 10,03 (0,19)                         | 97,34                     |
| <b>F19</b>         | 295,77 (11,64)                         | 7,50 (1,57)                         | 0,76                              | 3,99 (0,07)                           | 10,00 (0,00)                         | 104,12                    |
| <b>F20</b>         | 292,62 (11,64)                         | 8,08 (2,13)                         | 0,29                              | 3,98 (0,03)                           | 10,00 (0,05)                         | 101,73                    |
| <b>F21</b>         | 300,66 (18,04)                         | 7,20 (1,81)                         | 0,32                              | 4,00 (0,05)                           | 10,00 (0,05)                         | 98,85                     |
| <b>F22</b>         | 300,46 (11,93)                         | 7,70 (1,61)                         | 0,26                              | 4,02 (0,02)                           | 10,00 (0,05)                         | 105,74                    |
| <b>F23</b>         | 301,96 (11,10)                         | 7,35 (1,68)                         | 0,27                              | 4,06 (0,05)                           | 10,00 (0,00)                         | 101,08                    |
| <b>F24</b>         | 304,90 (20,81)                         | 7,85 (1,76)                         | 0,12                              | 3,98 (0,05)                           | 10,02 (0,07)                         | 96,59                     |
| <b>F25</b>         | 297,38 (14,62)                         | 7,92 (1,44)                         | 0,26                              | 3,98 (0,10)                           | 10,00 (0,00)                         | 96,08                     |
| <b>F26</b>         | 299,36 (14,40)                         | 7,60 (1,57)                         | 0,26                              | 4,02 (0,07)                           | 10,00 (0,00)                         | 101,29                    |

### **5.3. Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos matriciais de teofilina**

Os comprimidos de liberação prolongada apresentam especificações estabelecidas de porcentagem de fármaco a ser liberada de 6% a 27% na primeira hora, 25% a 50% na segunda hora, 65% a 85% na sexta hora e superior a 80% para a oitava hora, conforme o teste 10 para cápsulas de liberação prolongada de teofilina da Farmacopéia Americana (2007).

Dentre todas as formulações preparadas, a formulação 13 foi a que apresentou melhor desempenho, tendo no perfil de dissolução liberado como preconizado na monografia oficial, conforme Tabelas 13, 14 e 15. Mediante estes valores observam-se que ajustes nas demais formulações podem ser feitas para atingir os valores desejados, desta forma optou-se por utilizar modelo estatístico, que pode fornecer formulações, por meio da mistura de componentes.

**Tabela 13.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel® E4MCR, K4MPRCR e K100LV, Ethocel®N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. (n=5)

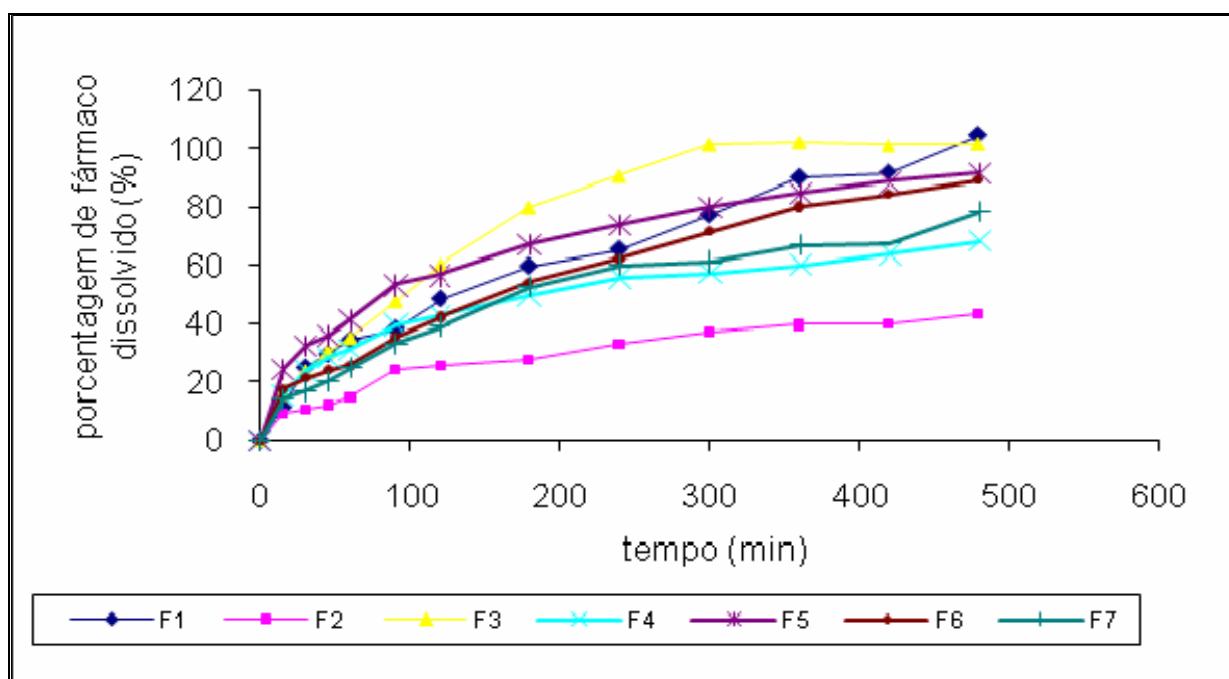
| Tempo (min) | Teofilina dissolvida (%) e coeficiente de variação (%) |                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                  |
|-------------|--|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
|             | TESTE 10<br>especificação<br>USP 30                    | F 1              | F 2             | F 3             | F 4             | F 5             | F 6             | F 7             | F 8             | F 9              |
| 15          |  | 11,53<br>(0,04)  | 9,43<br>(0,02)  | 16,01<br>(0,02) | 15,27<br>(0,04) | 24,50<br>(0,02) | 17,59<br>(0,02) | 14,05<br>(0,04) | 21,50<br>(0,03) | 12,72<br>(0,02)  |
| 30          |  | 25,00<br>(0,10)  | 10,55<br>(0,02) | 23,73<br>(0,03) | 23,93<br>(0,04) | 32,30<br>(0,03) | 21,32<br>(0,02) | 16,92<br>(0,04) | 35,10<br>(0,06) | 20,01<br>(0,03)  |
| 45          |  | 29,61<br>(0,10)  | 11,94<br>(0,02) | 30,62<br>(0,04) | 28,29<br>(0,06) | 36,01<br>(0,04) | 24,03<br>(0,02) | 20,33<br>(0,05) | 44,01<br>(0,06) | 25,59<br>(0,04)  |
| 60          | 06-27  | 34,55<br>(0,09)  | 14,93<br>(0,03) | 35,17<br>(0,04) | 31,03<br>(0,07) | 41,27<br>(0,04) | 25,80<br>(0,02) | 24,79<br>(0,05) | 53,42<br>(0,05) | 29,17<br>(0,06)  |
| 90          |  | 38,32<br>(0,09)  | 24,52<br>(0,06) | 47,65<br>(0,03) | 39,29<br>(0,07) | 53,29<br>(0,04) | 35,42<br>(0,02) | 33,16<br>(0,05) | 73,19<br>(0,04) | 41,16<br>(0,07)  |
| 120         | 25-50  | 48,52<br>(0,09)  | 25,80<br>(0,06) | 60,08<br>(0,03) | 42,45<br>(0,06) | 56,59<br>(0,03) | 42,12<br>(0,02) | 39,12<br>(0,05) | 87,49<br>(0,04) | 51,41<br>(0,07)  |
| 180         |  | 59,78<br>(0,08)  | 27,73<br>(0,03) | 79,88<br>(0,03) | 49,45<br>(0,06) | 67,03<br>(0,04) | 54,16<br>(0,05) | 52,54<br>(0,07) | 100,6<br>(0,04) | 65,14<br>(0,07)  |
| 240         | 65-85  | 65,38<br>(0,10)  | 33,54<br>(0,04) | 90,44<br>(0,04) | 55,55<br>(0,06) | 74,08<br>(0,05) | 62,29<br>(0,05) | 60,26<br>(0,08) | 103,5<br>(0,03) | 78,34<br>(0,07)  |
| 300         |  | 77,24<br>(0,10)  | 37,58<br>(0,03) | 101,4<br>(0,04) | 57,08<br>(0,05) | 80,13<br>(0,06) | 71,39<br>(0,07) | 61,18<br>(0,07) | 105,1<br>(0,14) | 86,85<br>(0,05)  |
| 360         |  | 89,96<br>(0,08)  | 39,75<br>(0,04) | 102,1<br>(0,02) | 59,94<br>(0,05) | 84,73<br>(0,06) | 79,89<br>(0,08) | 66,97<br>(0,07) | 104,6<br>(0,02) | 92,05<br>(0,03)  |
| 420         |  | 91,72<br>(0,08)  | 40,27<br>(0,04) | 101,2<br>(0,01) | 63,55<br>(0,05) | 88,59<br>(0,06) | 84,20<br>(0,08) | 67,48<br>(0,08) | 102,5<br>(0,02) | 100,31<br>(0,02) |
| 480         | >80  | 104,53<br>(0,08) | 43,41<br>(0,04) | 101,6<br>(0,01) | 67,84<br>(0,04) | 91,43<br>(0,04) | 88,96<br>(0,10) | 78,36<br>(0,08) | 100,2<br>(0,02) | 102,12<br>(0,03) |

**Tabela 14.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel® E4MCR, K4MPRCR e K100LV, Ethocel®N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. (n=5)

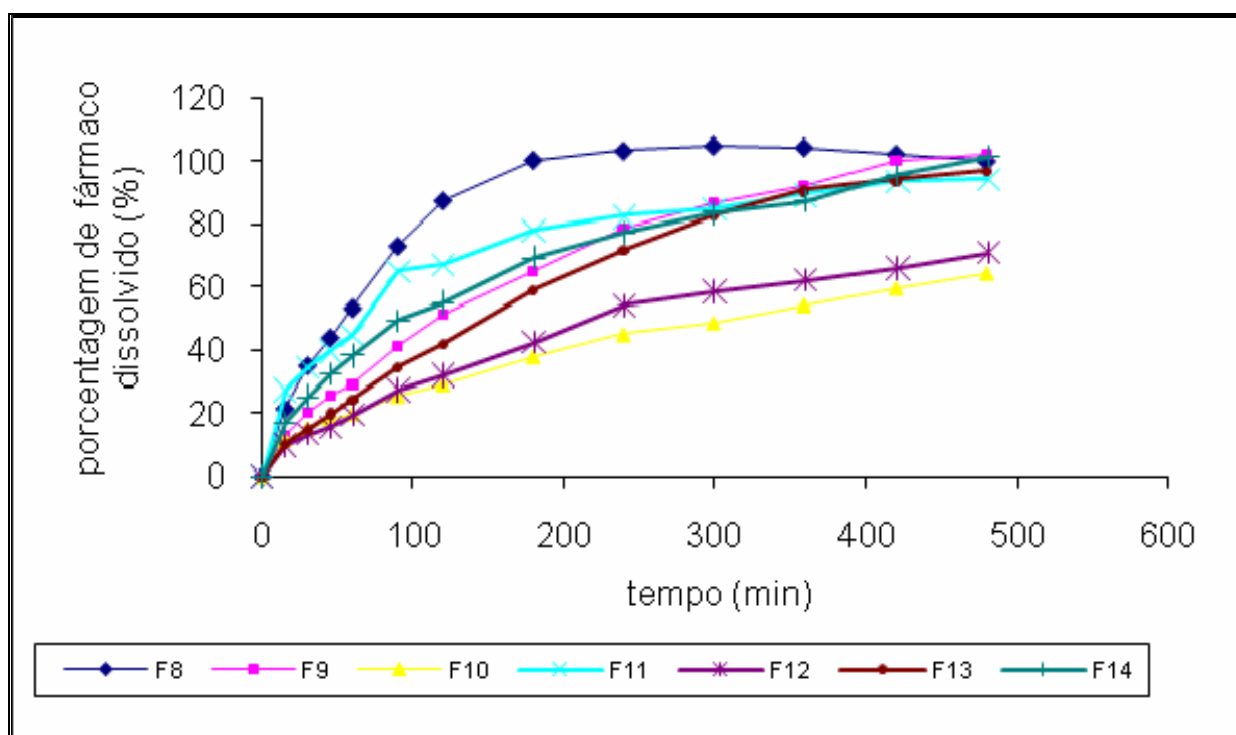
| Tempo (min) | Teofilina dissolvida (%) e coeficiente de variação (%) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|             | TESTE 10<br>especificação<br>USP 30                    | F 10            | F 11            | F 12            | F 13            | F 14            | F 15            | F 16            | F 17            | F 18            |
| 15          |  | 11,57<br>(0,01) | 27,28<br>(0,05) | 9,59<br>(0,03)  | 10,37<br>(0,01) | 16,92<br>(0,04) | 9,29<br>(0,01)  | 17,86<br>(0,02) | 4,63<br>(0,00)  | 28,77<br>(0,04) |
| 30          |  | 15,21<br>(0,02) | 34,49<br>(0,06) | 13,27<br>(0,03) | 14,68<br>(0,01) | 25,28<br>(0,07) | 29,39<br>(0,04) | 31,21<br>(0,04) | 12,94<br>(0,01) | 47,93<br>(0,03) |
| 45          |  | 18,21<br>(0,01) | 39,68<br>(0,05) | 15,47<br>(0,04) | 19,92<br>(0,02) | 32,46<br>(0,08) | 32,19<br>(0,03) | 45,32<br>(0,08) | 17,74<br>(0,02) | 55,60<br>(0,02) |
| 60          | 06-27  | 19,97<br>(0,02) | 44,58<br>(0,06) | 19,37<br>(0,05) | 24,19<br>(0,03) | 38,25<br>(0,09) | 34,56<br>(0,05) | 55,77<br>(0,07) | 16,81<br>(0,02) | 58,27<br>(0,02) |
| 90          |  | 25,46<br>(0,02) | 64,93<br>(0,07) | 27,30<br>(0,06) | 34,31<br>(0,04) | 49,43<br>(0,12) | 42,21<br>(0,07) | 72,53<br>(0,07) | 26,45<br>(0,02) | 71,67<br>(0,03) |
| 120         | 25-50  | 29,32<br>(0,03) | 67,11<br>(0,08) | 32,10<br>(0,06) | 41,86<br>(0,05) | 55,06<br>(0,12) | 48,76<br>(0,08) | 86,64<br>(0,06) | 29,37<br>(0,04) | 78,93<br>(0,05) |
| 180         |  | 38,00<br>(0,03) | 77,94<br>(0,09) | 42,59<br>(0,07) | 58,78<br>(0,07) | 69,23<br>(0,11) | 61,98<br>(0,09) | 99,37<br>(0,03) | 40,46<br>(0,07) | 85,72<br>(0,05) |
| 240         | 65-85  | 45,06<br>(0,03) | 82,42<br>(0,08) | 54,25<br>(0,07) | 71,94<br>(0,08) | 77,29<br>(0,08) | 71,81<br>(0,08) | 99,47<br>(0,04) | 51,55<br>(0,10) | 89,38<br>(0,05) |
| 300         |  | 48,72<br>(0,04) | 84,57<br>(0,08) | 58,52<br>(0,07) | 82,48<br>(0,08) | 83,73<br>(0,10) | 80,71<br>(0,10) | 101,5<br>(0,02) | 63,22<br>(0,04) | 92,48<br>(0,03) |
| 360         |  | 54,43<br>(0,03) | 89,09<br>(0,08) | 62,30<br>(0,07) | 90,38<br>(0,07) | 87,22<br>(0,10) | 88,75<br>(0,10) | 101,5<br>(0,02) | 71,04<br>(0,04) | 93,68<br>(0,03) |
| 420         |  | 59,62<br>(0,03) | 93,40<br>(0,07) | 65,88<br>(0,08) | 93,75<br>(0,05) | 95,65<br>(0,10) | 95,09<br>(0,10) | 101,3<br>(0,02) | 78,24<br>(0,05) | 97,31<br>(0,04) |
| 480         | >80  | 64,34<br>(0,03) | 94,10<br>(0,07) | 70,94<br>(0,08) | 96,79<br>(0,04) | 101,4<br>(0,09) | 102,5<br>(0,12) | 102,3<br>(0,02) | 83,93<br>(0,05) | 98,82<br>(0,04) |

**Tabela 15.** Porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos contendo 200 mg de teofilina, produzidos com Methocel® E4MCR, K4MPRCR e K100LV, Ethocel®N10STD e/ou PEG 4000, em cada tempo de coleta do ensaio de dissolução. (n=5)

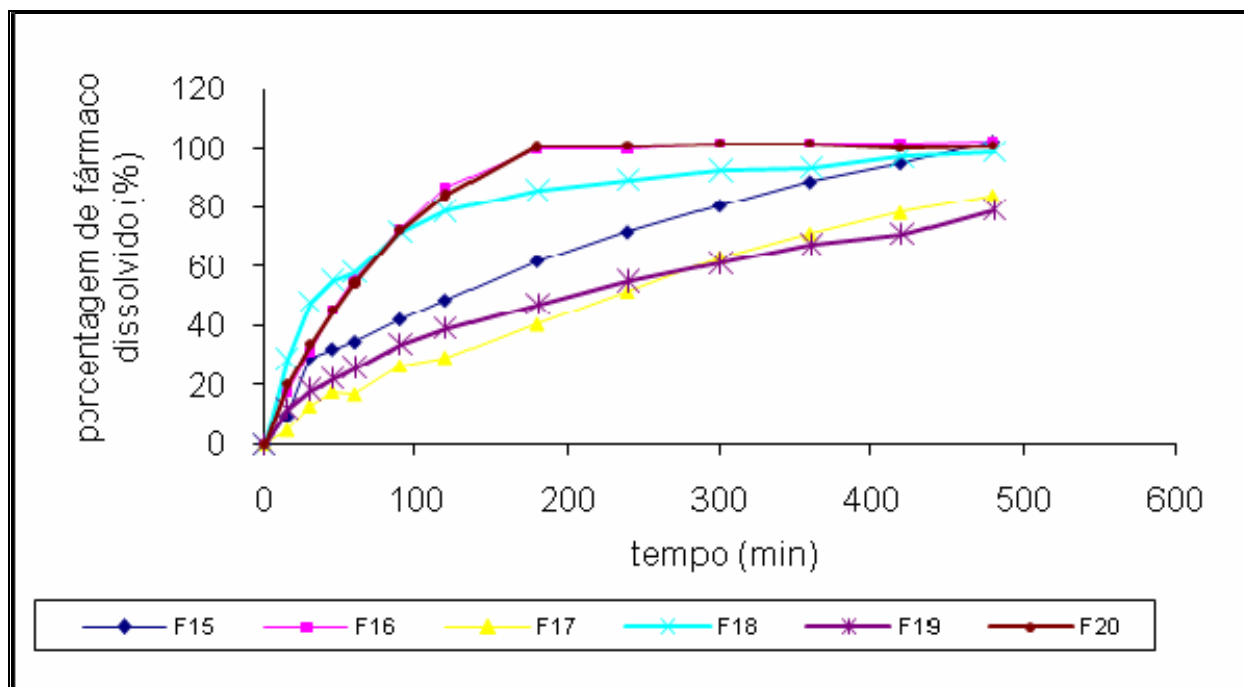
| Tempo (min) | Teofilina dissolvida (%) e coeficiente de variação (%) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|             | TESTE 10<br>especificação<br>USP 30                    | F 19            | F 20            | F 21            | F 22            | F 23            | F 24            | F 25            | F 26            |
| 15          |  | 12,22<br>(0,08) | 19,96<br>(0,05) | 50,89<br>(0,08) | 22,36<br>(0,02) | 8,63<br>(0,01)  | 7,90<br>(0,01)  | 37,84<br>(0,05) | 8,65<br>(0,03)  |
| 30          |  | 18,35<br>(0,10) | 33,57<br>(0,08) | 61,65<br>(0,09) | 33,04<br>(0,06) | 10,02<br>(0,01) | 13,68<br>(0,02) | 46,71<br>(0,07) | 11,57<br>(0,03) |
| 45          |  | 22,05<br>(0,11) | 44,95<br>(0,08) | 64,50<br>(0,07) | 45,97<br>(0,08) | 14,70<br>(0,01) | 15,31<br>(0,02) | 53,84<br>(0,12) | 12,39<br>(0,03) |
| 60          | 06-27  | 25,89<br>(0,11) | 54,31<br>(0,12) | 68,89<br>(0,07) | 55,70<br>(0,10) | 17,68<br>(0,03) | 17,27<br>(0,03) | 57,83<br>(0,07) | 14,51<br>(0,04) |
| 90          |  | 33,59<br>(0,14) | 72,06<br>(0,11) | 78,90<br>(0,05) | 80,55<br>(0,10) | 20,86<br>(0,04) | 21,02<br>(0,03) | 70,93<br>(0,08) | 20,90<br>(0,05) |
| 120         | 25-50  | 39,05<br>(0,13) | 83,98<br>(0,12) | 81,15<br>(0,05) | 93,68<br>(0,07) | 25,18<br>(0,03) | 23,26<br>(0,03) | 77,10<br>(0,08) | 25,83<br>(0,06) |
| 180         |  | 47,27<br>(0,13) | 100,2<br>(0,04) | 85,80<br>(0,07) | 102,2<br>(0,04) | 38,95<br>(0,03) | 30,00<br>(0,04) | 84,88<br>(0,07) | 30,33<br>(0,05) |
| 240         | 65-85  | 55,08<br>(0,13) | 100,7<br>(0,01) | 89,18<br>(0,10) | 104,8<br>(0,02) | 53,26<br>(0,03) | 34,9<br>(0,05)  | 90,25<br>(0,07) | 37,22<br>(0,05) |
| 300         |  | 61,09<br>(0,12) | 101,0<br>(0,02) | 89,18<br>(0,10) | 102,4<br>(0,03) | 65,95<br>(0,09) | 40,96<br>(0,05) | 91,48<br>(0,05) | 43,57<br>(0,06) |
| 360         |  | 67,23<br>(0,12) | 101,2<br>(0,01) | 90,48<br>(0,11) | 103,2<br>(0,03) | 71,79<br>(0,09) | 42,83<br>(0,14) | 95,12<br>(0,04) | 46,11<br>(0,05) |
| 420         |  | 71,10<br>(0,11) | 99,83<br>(0,01) | 96,30<br>(0,12) | 104,8<br>(0,03) | 79,68<br>(0,04) | 52,51<br>(0,05) | 95,72<br>(0,04) | 50,17<br>(0,04) |
| 480         | >80  | 78,94<br>(0,11) | 100,6<br>(0,02) | 97,93<br>(0,13) | 106,1<br>(0,03) | 83,05<br>(0,04) | 55,57<br>(0,05) | 99,89<br>(0,04) | 55,78<br>(0,03) |



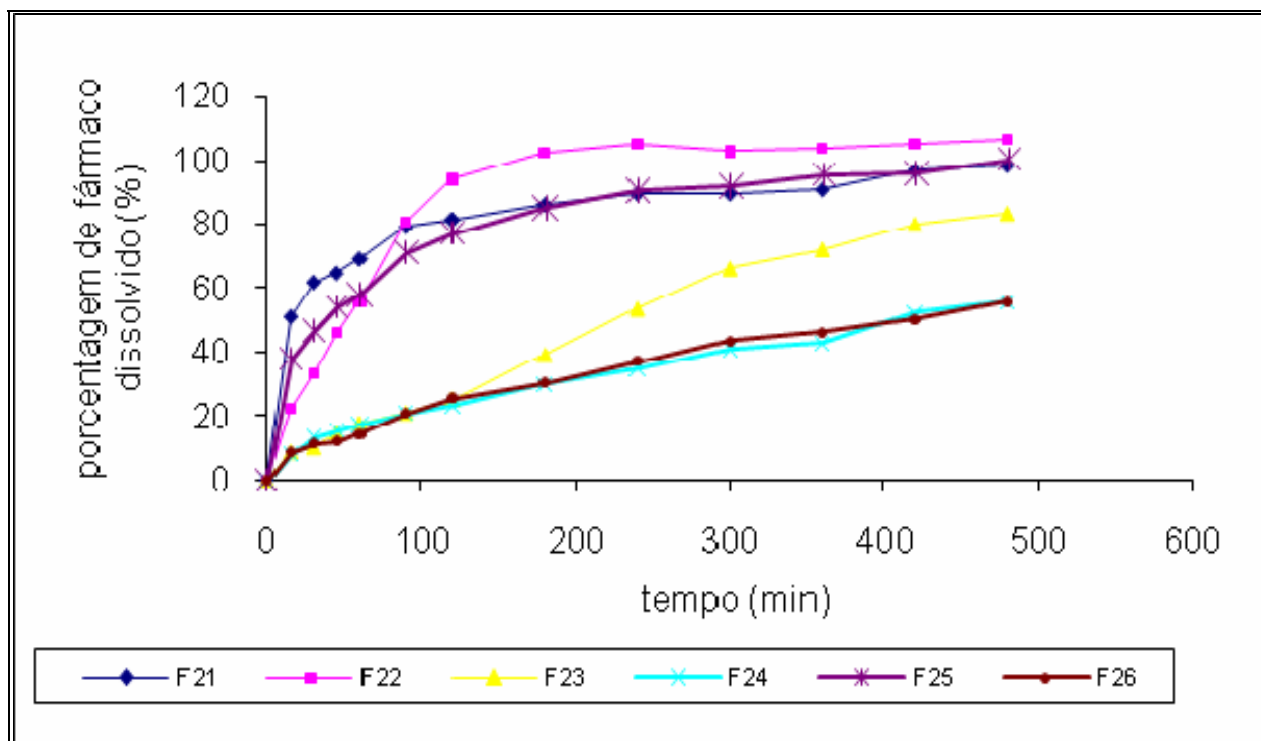
**Figura 4.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F1 a F7.



**Figura 5.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F8 a F14.



**Figura 6.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F15 a F20.



**Figura 7.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina dos lotes F21 a F26.

Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de teofilina liberada. Utilizou-se o coeficiente de correlação ( $r$ ) para a escolha do modelo cinético mais adequado, que se aproxima da linearidade.

Conforme a Tabela 16 as formulações 11 e 21 seguem a cinética de primeira ordem, apenas as formulações 17 e 23 seguem cinética de ordem zero e as demais formulações, o modelo de Higuchi.

As formas farmacêuticas que liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo desde que sua área não se modifique e que não sejam atingidas condições de equilíbrio seguem a cinética de ordem zero. As formulações onde se empregou 30% de Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (F17 e F23) apresentaram este modelo cinético. Desta forma, a concentração de teofilina liberada da matriz não depende da sua concentração na forma farmacêutica. Neste caso a liberação de teofilina envolve predominantemente os processos de difusão e erosão (ZARONI, 2006; MANADAS *et al.*, 2002 e FERRAZ *et al.*, 1998).

No modelo cinético de ordem zero se observa que a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a cedência constante do fármaco. No caso das formulações F17 e F23 o modelo cinético de ordem zero obtido pode ser explicado por tal fato, uma vez que o polímero utilizado Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR é um polímero de elevada viscosidade cuja denominação CR correspondente a grau de liberação controlada, por estar em tamanho de partícula bem reduzido o polímero é rapidamente hidratado. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de ser obtida na prática. A aplicação deste modelo apresenta muitas limitações devido aos poucos fatores de ajuste ao modelo (ZARONI, 2006; MANADAS *et al.*, 2002; COSTA; LOBO, 2001; FERRAZ *et al.*, 1998).

Enquanto o modelo de ordem zero prevaleceu na formulação com 30% de Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR, nas formulações com 30% de Methocel<sup>®</sup> K100LV foi o modelo de Higuchi, fato que está relacionado à característica dos polímeros. O Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (F17 e F23) é um polímero de maior viscosidade e menor massa molecular



e a liberação de teofilina foi menor se comparada com as formulações F6 e F7 cujo polímero usado possibilitou uma maior erosão.

O modelo de Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na Lei de Fick, dependente da raiz quadrada do tempo. Esse modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas formas farmacêuticas de liberação modificada (ZARONI, 2006; MANADAS *et al.*, 2002; COSTA; LOBO, 2001; FERRAZ *et al.*, 1998).

O modelo de Higuchi tem ampla aplicação em sistemas matriciais poliméricos com liberação do fármaco predominantemente por difusão, o modelo de ordem zero, envolve predominantemente difusão e erosão (ZARONI, 2006; COSTA; LOBO, 2001; FERRAZ *et al.*, 1998).

O modelo de primeira ordem apresenta características de liberação convencional na qual a concentração de fármaco liberada depende da sua concentração restante na forma farmacêutica (ZARONI, 2006; COSTA; LOBO, 2001; FERRAZ *et al.*, 1998).

A liberação de teofilina nas formulações contendo apenas PEG 4000, na proporção de 30%, (F8 e F16), foi maior que nas formulações contendo derivados celulósicos, como pode ser observado nos perfis de dissolução dos gráficos das Figuras 4 a 7. Isso ocorreu porque o polietilenoglicol torna a matriz mais hidrofílica e porosa, com erosão das camadas mais externas depletadas de fármaco, facilitando a liberação de fármacos (ISHIKAWA *et al.*, 2000).

As formulações constituídas apenas por HPMC, na proporção de 30%, (F1, F6, F7, F9, F13, F15, F17 e F23) possuem a capacidade de, após rápida hidratação, intumescer e formar uma camada gelatinosa na superfície do comprimido, o que proporcionou um maior retardamento da liberação de teofilina se comparada à liberação nas formulações F8 e F16. Essa camada funciona como barreira à rápida liberação do fármaco controlando, além da penetração de água, a velocidade de liberação do fármaco. Posteriormente ocorre a difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido e por fim, sua erosão (COLOMBO *et al.*, 2000).

No entanto a barreira formada pela camada gelatinosa na superfície dos comprimidos das formulações F9 e F13, onde se utilizou 30% Ethocel<sup>®</sup>N10STD, é

menos viscosa e menos resistente que aquele resultante do emprego de HPMC. Isto explica a maior liberação de teofilina nessas formulações quando comparado com as formulações F1, F6, F7, F15, F17 e F23, preparadas com HPMC (Methocel<sup>®</sup> de diferentes tipos e viscosidades). A etilcelulose forma uma camada ao redor da forma farmacêutica e permite que a água penetre no filme, dissolva o fármaco e difunda para fora novamente.

Adicionalmente, as formulações em que Methocel<sup>®</sup> K4MPCR foi adicionado ao PEG 4000 (F12), Figuras 4 a 7, verificou-se que houve redução significativa na porcentagem de fármaco liberada em relação àqueles comprimidos contendo apenas PEG 4000. Nesse caso, a liberação de teofilina da matriz é caracterizada pela formação de uma barreira que regula a liberação de teofilina pelo processo de difusão e também erosão fomentada pelo polietilenoglicol.

A velocidade de penetração da água no sistema matricial condiciona o modo de liberação do fármaco. Em concentrações muito elevadas, as cadeias lineares de hidroxipropilmetilcelulose formam um emaranhado, originando uma camada gelatinosa bastante consistente. Em concentrações muito baixas, estes géis celulósicos apresentam viscosidade muito baixa, permitindo a liberação quase imediata dos fármacos (COSTA; LOBO, 2001).

Considerando-se que os modelos de ordem zero e Higuchi são mais adequados quando se deseja perfis de dissolução de produtos de liberação prolongada, a grande maioria das formulações apresentou esse comportamento, de retenção de fármaco na matriz, conforme pode ser observado nas Figuras 4 a 7 (ZARONI, 2006; MANADAS *et al.*, 2002; FERRAZ *et al.*, 1998).

**Tabela 16.** Coeficiente de correlação (r) calculado por meio do tratamento matemático dos dados do teste de dissolução.

| FORMULAÇÕES | ZERO ORDEM | PRIMEIRA ORDEM | HIGUCHI | MODELO CINÉTICO |
|-------------|------------|----------------|---------|-----------------|
| F 1         | 0,8341     | 0,9501         | 0,9584  | Higuchi         |
| F 2         | 0,7904     | 0,9265         | 0,9192  | Higuchi         |
| F 3         | 0,8602     | 0,8026         | 0,9548  | Higuchi         |
| F 4         | 0,8318     | 0,9921         | 0,9613  | Higuchi         |
| F 5         | 0,8486     | 0,9658         | 0,9644  | Primeira ordem  |
| F 6         | 0,9493     | 0,9148         | 0,9817  | Higuchi         |
| F 7         | 0,8950     | 0,9427         | 0,9690  | Higuchi         |
| F 8         | 0,8711     | 0,8626         | 0,9652  | Higuchi         |
| F 9         | 0,9332     | 0,9843         | 0,9908  | Higuchi         |
| F 10        | 0,9517     | 0,9648         | 0,9871  | Higuchi         |
| F 11        | 0,7741     | 0,9761         | 0,9291  | Primeira ordem  |
| F 12        | 0,9484     | 0,9617         | 0,9854  | Higuchi         |
| F 13        | 0,9491     | 0,8702         | 0,9772  | Higuchi         |
| F 14        | 0,8994     | 0,7261         | 0,9891  | Higuchi         |
| F 15        | 0,9310     | 0,7228         | 0,9871  | Higuchi         |
| F 16        | 0,8784     | 0,8992         | 0,9761  | Higuchi         |
| F 17        | 0,9822     | 0,8921         | 0,9730  | Zero ordem      |
| F 18        | 0,7296     | 0,6025         | 0,8916  | Higuchi         |
| F 19        | 0,9373     | 0,9572         | 0,9940  | Higuchi         |
| F 20        | 0,6744     | 0,0898         | 0,8702  | Higuchi         |
| F 21        | 0,8441     | 0,9383         | 0,8331  | Primeira ordem  |
| F 22        | 0,6565     | 0,7420         | 0,8594  | Higuchi         |
| F 23        | 0,9859     | 0,9351         | 0,9786  | Zero ordem      |
| F 24        | 0,9617     | 0,9516         | 0,9806  | Higuchi         |
| F 25        | 0,6951     | 0,7635         | 0,8735  | Higuchi         |
| F 26        | 0,9596     | 0,9673         | 0,9857  | Higuchi         |

#### 5.4. Aplicação dos modelos estatísticos na análise da influência da composição sobre os parâmetros de friabilidade e velocidade de liberação de teofilina dos comprimidos matriciais

Neste estudo o planejamento experimental de mistura teve como objetivo estudar os efeitos, ou influência, dos componentes das formulações nas características físico-químicas e, a partir desses dados, foi possível obter uma mistura que produziu melhores respostas.

Com esse planejamento foi possível modelar a superfície de resposta por meio da obtenção de equações matemáticas, que permitem previsões nas respostas para qualquer combinação dos componentes, dentro dos intervalos estudados.

A partir daí, formulações foram otimizadas, prevendo quais seriam os resultados de uma composição não testada, utilizando um modelo significativo.

##### 5.4.1 Influência da composição nos resultados de friabilidade

Após a escolha do modelo adequado, foi feita aplicação de variância (ANOVA), na qual hipóteses foram criadas e verificadas quanto à significância do modelo por meio da razão F. Na Tabela 17 está apresentada a análise de variância do modelo especial cúbico para os resultados de friabilidade. O valor de F encontrado foi de 23,07, valor este significativo. Desta forma, demonstrou-se que a hipótese nula foi rejeitada e que alterações nas quantidades dos excipientes promovem uma mudança no valor de friabilidade das formulações.

**Tabela 17.** Análise da variância do modelo especial cúbico para friabilidade.

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Média quadrática | Razão F | Probabilidade |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|---------------|
| Modelo            | 55,39              | 19                 | 2,81             | 23,07   | 0,0004        |
| Resíduo           | 0,73               | 6                  | 0,12             |         |               |
| Falta de ajuste   | 0,26               | 1                  | 0,26             | 2,79    |               |
| Erro puro         | 0,47               | 5                  | 0,094            |         |               |

De acordo com Cornell (1990), quanto maior o valor do coeficiente de determinação ajustado, maior é a adequação do modelo aplicado para os pontos testados. Conforme a Tabela 18, o valor de R-quadrado (coeficiente de determinação) de 0,9865 indica que 98,65% dos pontos experimentais atendem ao modelo especial cúbico. Valores maiores ou iguais a 0,90, são fortes indicativos de que o modelo é adequado e pode ser usado como uma ferramenta de predição (otimização). O valor negativo para R-quadrado previsto (-13,44) implica numa ótima previsão para a resposta se comparado com outros modelos. Houve uma pequena variação nos valores de friabilidade das formulações (0,12% a 0,88%), com exceção das formulações 2 e 3 (7,62% e 2,25%) (CORNELL, 1990).

**Tabela 18.** Análise da variância para friabilidade de comprimidos de teofilina.

|                          |        |                     |          |
|--------------------------|--------|---------------------|----------|
| Desvio padrão            | 0,35   | R-quadrado          | 0,9865   |
| Média                    | 0,74   | R-quadrado ajustado | 0,9437   |
| Coefficiente de Variação | 47,41  | R-quadrado previsto | -13,4487 |
| Precisão                 | 781,96 | Precisão adequada   | 24,974   |

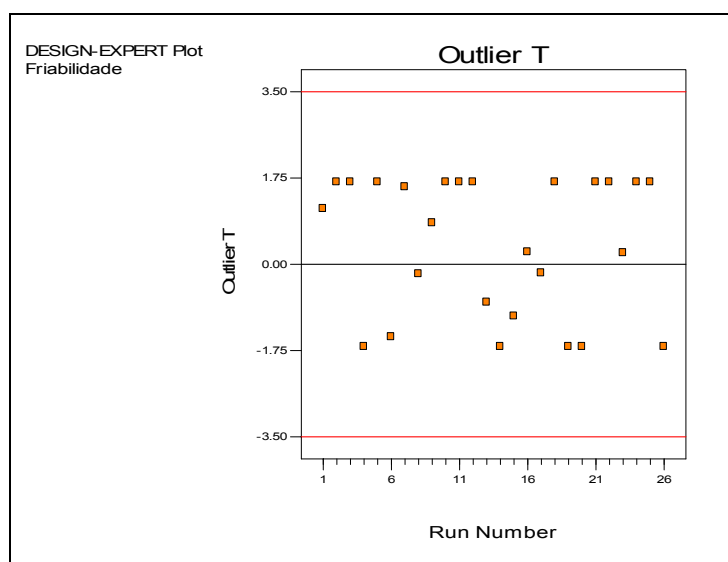
Após a aplicação do modelo especial cúbico a seguinte equação dos valores de regressão para os resultados de friabilidade (F) foi obtida:

$$\begin{aligned}
 F = & 0,66A + 0,57B + 0,21C + 0,33D + 0,38E - 1,53AB - 0,61AC - 0,82AD \\
 & + 6,80AE + 28,81BC - 1,44BD + 1,50BE - 0,56CD + 0,58CE - 0,51DE \\
 & - 243,44ABC + 159,56ABD - 97,08ABE + 43,68ACD - 84,32BCD
 \end{aligned}$$

(Equação 2)

Conforme Equação 2, o maior valor de coeficiente estimado positivo é de 159,56ABD, correspondente aos polímeros Ethocel<sup>®</sup> N10STD, Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K100LV, cuja interação, contribuiu para valores mais elevados de friabilidade. De forma contrária, a combinação dos excipientes Ethocel<sup>®</sup> N10STD,

Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPRCR demonstraram uma influência negativa para a friabilidade, isto é, para diminuição dos seus valores, com valor de coeficiente de -243,44ABC. A partir dessa informação pode-se considerar que no caso da formulação F2 constituída pelos polímeros Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPRCR, cujo valor de friabilidade apresentou-se acima das especificações (Tabela 12), a adição de Ethocel® N10STD provavelmente poderia levar a um valor de friabilidade mais reduzido nos comprimidos.

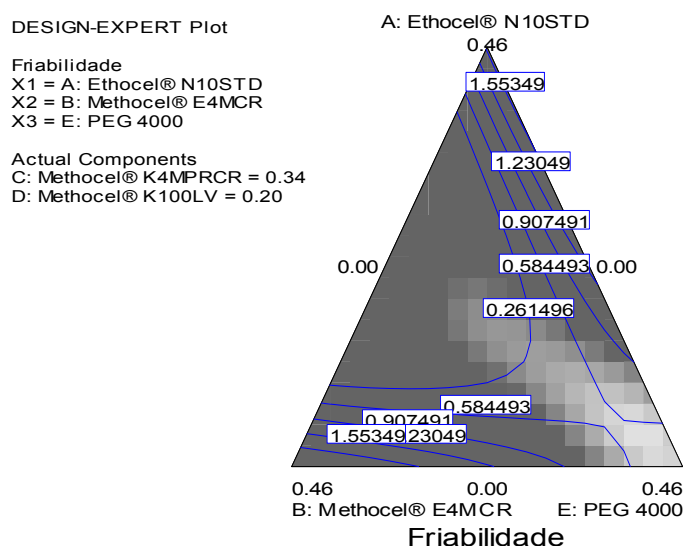


**Figura 8.** Análise de *Outlier* para os resultados de friabilidade.

O parâmetro friabilidade dos comprimidos foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*). Nenhum ponto se apresentou fora desta distribuição, conforme Figura 8.

A Figura 9 expressa a superfície de resposta para os resultados de friabilidade em relação à proporção de Ethocel® N10STD (A), Methocel® E4MCR (B) e PEG 4000 (E) com os valores de Methocel® K100LV (D) e Methocel® K4MPRCR (C) fixados em 20% e 34% respectivamente. Ao aproximar-se dos ápices do triângulo onde as concentrações dos excipientes são maiores observa-se um aumento nos valores de friabilidade. No caso dos polímeros Ethocel® N10STD e PEG 4000, a elevação

demasiada das suas concentrações proporciona comprimidos de valores de friabilidade acima de 1,5%, como obtido para a formulação F3 (Tabela 10), valor acima do recomendado pela Farmacopéia Brasileira 4 ed., 1988.



**Figura 9.** Superfície de resposta para a friabilidade (Methocel® K100LV e Methocel® K4MPRCR fixados em 20% e 34%, respectivamente).

#### 5.4.2 Influência da composição nos resultados de dissolução 60 minutos dos comprimidos de teofilina

**Tabela 19.** Análise da variância para modelo especial cúbico dissolução 60 minutos.

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Média quadrática | Razão F | Probabilidade |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|---------------|
| Modelo            | 22403,55           | 19                 | 1179,13          | 14,69   | 0,0016        |
| Resíduo           | 481,77             | 6                  | 80,29            |         |               |
| Falta de ajuste   | 243,16             | 1                  | 243,16           | 5,10    |               |
| Erro puro         | 238,61             | 5                  | 47,72            |         |               |

Na Tabela 19, está apresentada a análise de variância do modelo especial cúbico para os resultados de dissolução de 60 minutos. O valor de F encontrado foi de 14,69, valor este significativo.

Conforme a Tabela 20, o valor de R-quadrado (coeficiente de determinação) de 0,9789 indica que 97,89% dos pontos experimentais atendem ao modelo especial cúbico e o modelo é significativo. O valor negativo para R-quadrado (-30,69) previsto implica numa ótima previsão para a resposta se comparado a outros modelos (Cornell, 1990).

**Tabela 20.** Análise da variância para dissolução 60 minutos dos comprimidos de teofilina.

|                          |              |                     |          |
|--------------------------|--------------|---------------------|----------|
| Desvio padrão            | 0,96         | R-quadrado          | 0,9789   |
| Média                    | 38,28        | R-quadrado ajustado | 0,9123   |
| Coefficiente de Variação | 23,41        | R-quadrado previsto | -30,6937 |
| Precisão                 | 7253E + 0,05 | Precisão adequada   | 18,914   |

Após a aplicação do modelo especial cúbico a equação dos valores de regressão, para os resultados de dissolução ( $D_{60}$ ), foi obtida:

$$D_{60} = 24,45A + 23,83B + 15,53C + 25,07D + 54,37E + 127,11AB + 90,71AC + 168,87AD - 24,61AE - 22,64BC - 32,36BD + 494,28BE - 4,96CD - 65,96CE + 60,28DE + 215,85ABC - 408,95ABD - 2017,768ABE + 791,69ACD - 2432,91BCD$$

(Equação 3)

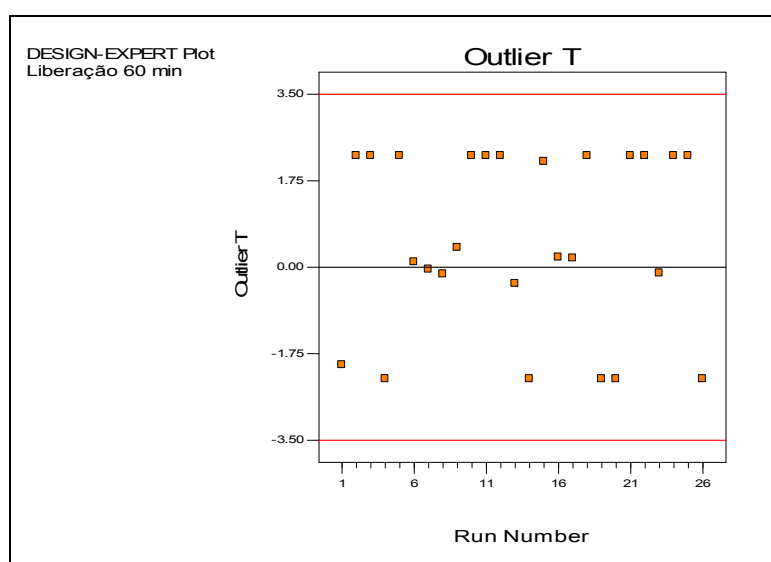
Comparando os valores de coeficiente estimado na equação 3, o maior e menor valor obtido foram respectivamente 791,69ACD e -2432,91BCD, que condicionam de forma significativa a liberação de teofilina dos comprimidos na primeira hora.

A combinação dos polímeros Ethocel<sup>®</sup> N10STD (A), Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) e Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) proporciona uma elevada porcentagem de fármaco liberada no tempo de 60 minutos se comparada à combinação dos polímeros Methocel<sup>®</sup> E4MCR



(B), Methocel® K4MPRCR (C) e Methocel® K100LV (D) que leva a uma menor porcentagem de fármaco a ser liberada. Essas diferenças acerca da porcentagem de fármaco liberada está relacionada às particularidades de massa molar, grupos substituintes e viscosidade dos polímeros Methocel® E4MCR (B) e Ethocel® N10STD (A).

Tal observação também pode ser feita para as formulações F4 e F14 contendo todos os polímeros com predominância em 18% de Methocel® E4MCR ou 18% de Ethocel® N10STD respectivamente, na qual a porcentagem de teofilina liberada foi menor na formulação F4 que na formulação F14 (Figuras 4 e 5). Nesse caso o HPMC forma uma camada mais rígida que a proporcionada pela etilcelulose.



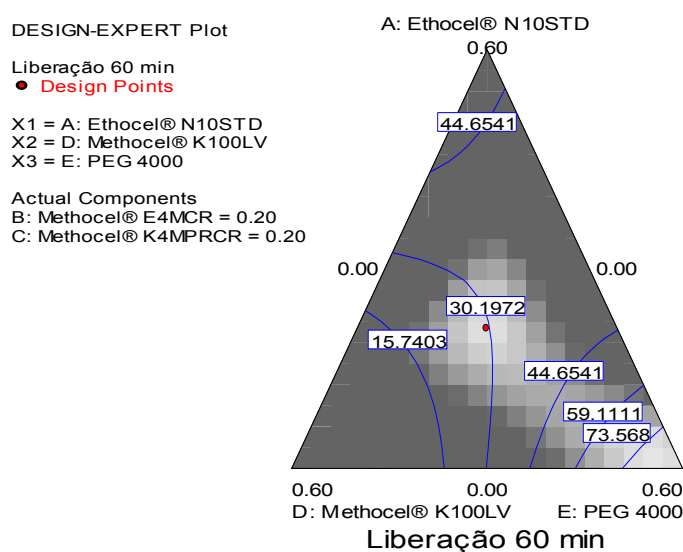
**Figura 10.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 60 minutos.

O parâmetro dissolução dos comprimidos foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*). Nenhum ponto se apresentou fora desta distribuição, conforme Figura 10.

A Figura 11 expressa a superfície de resposta para os resultados de dissolução (60 minutos) com os valores de Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPRCR fixados ambos em 20%. Ao aproximar-se dos ápices do triângulo dos excipientes Ethocel®N10STD e PEG 4000, onde suas concentrações são elevadas, observa-se

uma elevação da porcentagem de teofilina liberada. De forma contrária, a elevação na quantidade de Methocel® K100LV proporciona uma redução na porcentagem de teofilina liberada.

Observa-se na Figura 11, uma faixa ideal de porcentagem de teofilina liberada, que atende as especificações, entre os valores de 6% a 27%, valores esses encontrados quando a quantidade de Methocel® K100LV é aumentada e as quantidades de Ethocel® N10STD e PEG 4000 são reduzidas. Esse fato está relacionado às características dos polímeros uma vez que o polietilenoglicol torna a matriz mais hidrofílica e porosa, proporcionando maior erosão das camadas externas depletadas de teofilina facilitando a sua liberação. Por sua vez o Methocel® K100LV é um polímero celulósico que proporciona rápida hidratação da matriz com formação de camada de geleificação viscosa que condiciona o processo de difusão do fármaco.



**Figura 11.** Superfície de resposta para a dissolução de 60 minutos (Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPRCR fixados ambos em 20%).

Assim, já era esperado que o aumento de Methocel® K100LV na composição de polímero se traduzisse no retardamento da quantidade de teofilina liberada. Como observado por Ishikawa *et al.* (2000) a liberação de nifedipina em comprimidos matriciais envolveu o uso do derivado celulósico e o polietilenoglicol foi importante para melhorar a liberação do fármaco (ISHIKAWA, *et al.*, 2000).

### 5.4.3 Influência da composição nos resultados de dissolução 120 minutos dos comprimidos de teofilina

Na Tabela 21 está apresentada a análise de variância do modelo especial cúbico para os resultados de dissolução de 120 minutos. O valor de F encontrado foi de 17,81, valor este significativo. De forma que os excipientes promovem uma mudança no valor de teofilina liberada nos 120 primeiros minutos de dissolução.

**Tabela 21.** Análise da variância para dissolução 120 minutos.

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Média quadrática | Razão F | Probabilidade |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|---------------|
| Modelo            | 33228,35           | 19                 | 1748,86          | 17,81   | 0,0009        |
| Resíduo           | 589,06             | 6                  | 98,18            |         |               |
| Falta de ajuste   | 297,56             | 1                  | 295,56           | 5,10    |               |
| Erro puro         | 291,50             | 5                  | 58,30            |         |               |

Conforme a Tabela 22, o valor de R-quadrado (coeficiente de determinação) de 0,9826 indica que 98,26% dos pontos experimentais atendem ao modelo especial cúbico. O valor negativo para R-quadrado (-325,24) previsto implica numa ótima previsão para a resposta se comparar com outros modelos (Cornell, 1990).

**Tabela 22.** Análise da variância para dissolução 120 minutos dos comprimidos de teofilina.

|                          |            |                     |         |
|--------------------------|------------|---------------------|---------|
| Desvio padrão            | 9,91       | R-quadrado          | 0,9826  |
| Média                    | 56,89      | R-quadrado ajustado | 0,9274  |
| Coefficiente de Variação | 17,42      | R-quadrado previsto | -325,24 |
| Precisão                 | 8,876E+005 | Precisão adequada   | 20,400  |

Após a aplicação do modelo especial cúbico a equação dos valores de regressão para os resultados de dissolução ( $D_{120}$ ) foi obtida:

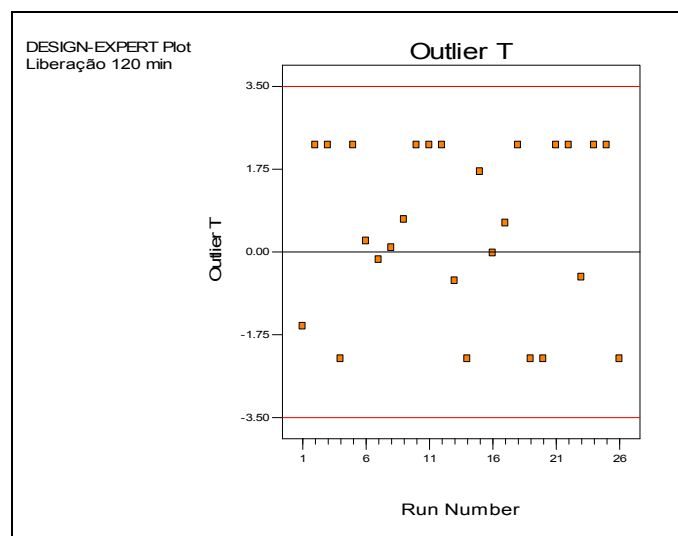
$$D_{120} = 46,38A + 38,39B + 24,86C + 40,37D + 86,81E + 134,82AB + 121,91AC + 147,06AD - 30,11AE - 12,66BC - 68,51BD + 4547,72BE - 17,22CD - 98,99CE + 116,32DE - 499,77ABC - 999,17ABD - 1742,09ABE + 1370,54ACD - 2882,06BCD$$

(Equação 4)

O valor de +1370,54ACD da equação 4 corresponde à combinação dos polímeros Ethocel<sup>®</sup> N10STD (A), Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) e Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) que elevam a porcentagem de teofilina a ser liberada dos comprimidos enquanto o valor de - 2882,06BCD reduz a porcentagem de teofilina liberada quando se tem a combinação de Methocel<sup>®</sup> E4MCR, Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR e Methocel<sup>®</sup> K100LV.

Conforme o gráfico da Figura 5, a formulação F21 contendo 15% de Ethocel<sup>®</sup> N10STD, e 15% de Methocel<sup>®</sup> K100LV apresentou elevada liberação de teofilina no tempo de 120 minutos se comparada às formulações contendo dois polímeros na mesma proporção como as formulações F2, F3, F10, F11, F12, F18, F24, e F25, apresentando cinética de primeira ordem. Provavelmente a combinação desses dois polímeros (Ethocel<sup>®</sup> N10STD, e 15% de Methocel<sup>®</sup> K100LV ) acrescidos de Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR permitiu que a liberação de teofilina não fosse condicionada à sua quantidade remanescente na forma farmacêutica, reduzindo a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo (Figura 7).

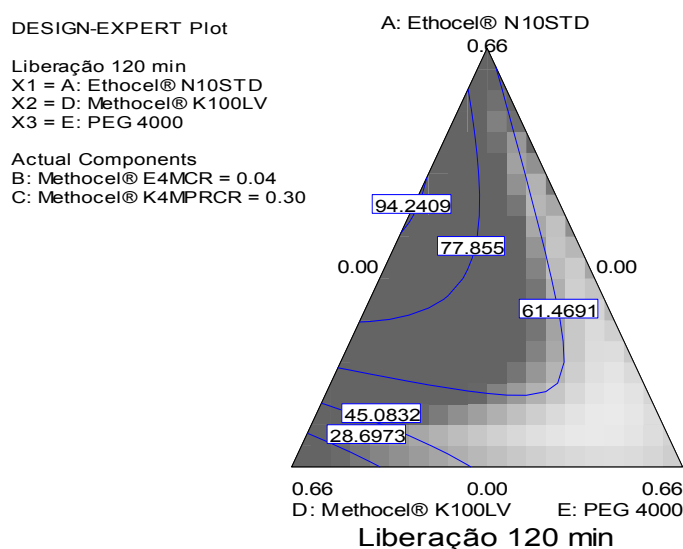
O parâmetro dissolução dos comprimidos foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*). Nenhum ponto se apresentou fora desta distribuição, conforme Figura 12.



**Figura 12.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 120 minutos.

A Figura 13 expressa a superfície de resposta para os resultados de dissolução (120 minutos) com os valores de Methocel<sup>®</sup> E4MCR (B) e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) fixados ambos em 4% e 30% respectivamente. Ao aproximar-se dos ápices do triângulo dos excipientes Ethocel<sup>®</sup>N10STD (A) e PEG 4000 (E), onde suas concentrações são elevadas, observa-se uma elevação da porcentagem de teofilina liberada. De forma contrária, a elevação na quantidade de Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) proporciona uma redução na porcentagem de teofilina liberada. Uma faixa ideal de porcentagem de teofilina liberada, que atende as especificações, com valores entre 25% e 50%, são encontrados quando a quantidade de Methocel<sup>®</sup> K100LV é aumentada e as quantidades de Ethocel<sup>®</sup>N10STD e PEG 4000 são reduzidas (Farmacopéia Americana 30 ed., 2007).

O sistema matricial formado por derivados celulósicos como o Methocel<sup>®</sup> K100LV retarda a liberação do fármaco, verifica-se nesse caso que o uso da etilcelulose, contribuiu para a modulação de teofilina liberada, principalmente quando se fez a adição de polietilenoglicol, substância promotora de erosão (NEUA *et al.*, 1999).



**Figura 13.** Superfície de resposta para a dissolução de 120 minutos (Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPCR fixados ambos em 4% e 30%, respectivamente).

#### 5.4.4 Influência da composição nos resultados de dissolução 240 minutos dos comprimidos de teofilina

Na Tabela 23 está apresentada a análise de variância do modelo especial cúbico para os resultados de dissolução de 240 minutos. O valor de F encontrado foi de 7,26, valor este significativo. De forma que os excipientes promovem uma mudança no valor de teofilina liberada nos 240 primeiros minutos de dissolução (Cornell, 1990).

**Tabela 23.** Análise da variância para dissolução 240 minutos.

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Média quadrática | Razão F | Probabilidade |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|---------------|
| Modelo            | 31199,72           | 19                 | 1642,09          | 7,26    | 0,0106        |
| Resíduo           | 1357,82            | 6                  | 226,30           |         |               |
| Falta de ajuste   | 294,42             | 1                  | 294,42           | 1,38    |               |
| Erro puro         | 1063,40            | 5                  | 212,68           |         |               |

Conforme a Tabela 24, o valor de R-quadrado (coeficiente de determinação) de 0,9583 indica que 95,83% dos pontos experimentais atendem ao modelo especial cúbico. O valor negativo para R-quadrado (-26,07) previsto implica numa ótima previsão para a resposta se comparada com outros modelos (Cornell,1990).

**Tabela 24.** Análise da variância para modelo especial cúbico para dissolução 240 minutos.

|                          |            |                     |          |
|--------------------------|------------|---------------------|----------|
| Desvio padrão            | 15,04      | R-quadrado          | 0,9583   |
| Média                    | 72,75      | R-quadrado ajustado | 0,8682   |
| Coefficiente de Variação | 20,68      | R-quadrado previsto | -26,0694 |
| Precisão                 | 8,813E+005 | Precisão adequada   | 13,096   |

Após a aplicação do modelo especial cúbico a equação dos valores de regressão para os resultados de dissolução ( $D_{240}$ ) foi obtida:

$$D_{240} = 74,89A + 51,84B + 40,00C + 61,02D + 101,23E + 103,52AB + 95,89AC + 80,88AD + 5,50AE - 53,54BC - 90,15BD + 515,15BE - 25,82CD - 69,48CE + 90,47DE - 510,17ABC - 123,97ABD - 1524,70ABE + 1149,13ACD - 2786,27BCD$$

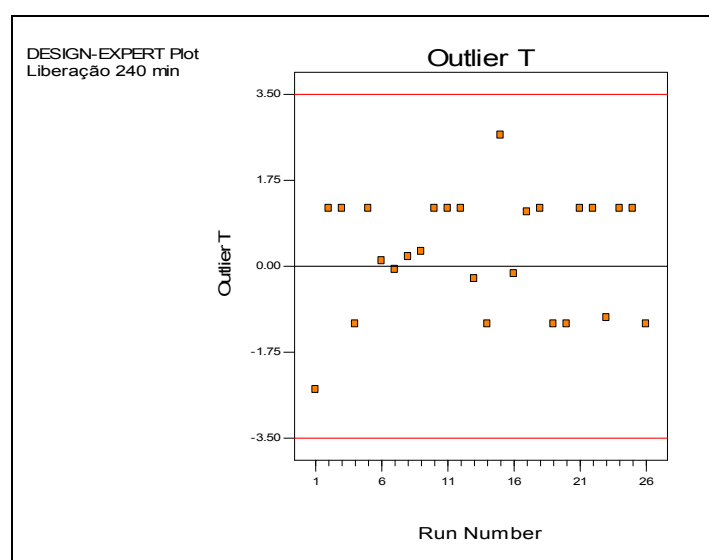
(Equação 5)

Na equação 5 o valor de +1149,13ACD corresponde à combinação dos polímeros Ethocel<sup>®</sup> N10STD (A), Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) e Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) que elevam a porcentagem de teofilina a ser liberada dos comprimidos enquanto o valor de - 2786,27BCD reduz a porcentagem de teofilina liberada quando se tem a combinação de Methocel<sup>®</sup> E4MCR (B), Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) e Methocel<sup>®</sup> K100LV (D).

Na formulação F26 a combinação dos polímeros com predominância em 18% de Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) levou a uma baixa porcentagem de teofilina liberada no tempo de 240 minutos. Para a mesma combinação de polímeros com predominância em 18% de Ethocel<sup>®</sup> N10STD (F14) a liberação de teofilina foi maior e dentro dos

limites especificados. Para a formulação F2 que possui como polímeros Methocel<sup>®</sup> E4MCR (B), Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C), verifica-se um perfil de liberação de fármaco com modelo cinético de primeira ordem, em que a porcentagem de fármaco liberada é muito baixa ao longo do tempo; possivelmente, a adição de PEG 4000 poderia atuar numa melhor difusão de teofilina ao longo da barreira formada uma vez que esta seria reduzida pelo processo de erosão.

O parâmetro dissolução dos comprimidos foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*). Nenhum ponto se apresentou fora desta distribuição, conforme Figura 14.

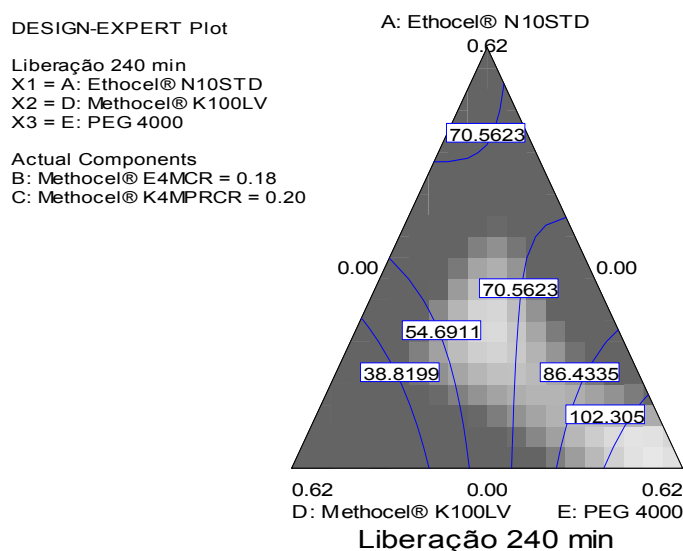


**Figura 14.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 240 minutos.

A Figura 15, expressa a superfície de resposta para os resultados de dissolução (240 minutos) com os valores de Methocel<sup>®</sup> E4MCR (B) e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C) fixados ambos em 18% e 20% respectivamente. Ao aproximar-se do ápice do triângulo do PEG 4000 (E), onde sua concentração é elevada, observa-se uma elevação da porcentagem de teofilina liberada, explicado pela sua propriedade erudível. De forma contrária, a elevação na quantidade de Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) proporciona uma redução na porcentagem de teofilina liberada. Observa-se na Figura 15 uma faixa ideal de porcentagem de teofilina liberada, que atende as especificações, entre os valores de



65% a 85%, valores esses encontrados quando a quantidade de PEG 4000 é reduzida (Farmacopéia Americana 30 ed., 2007).



**Figura 15.** Superfície de resposta para a dissolução de 240 minutos (Methocel® E4MCR e Methocel® K4MPRCR fixados ambos em 18% e 20%, respectivamente).

#### 5.4.5 Influência da composição nos resultados de dissolução 480 minutos dos comprimidos de teofilina

**Tabela 25.** Análise da variância para dissolução 480 minutos.

| Fonte de variação | Soma dos quadrados | Graus de liberdade | Média quadrática | Razão F | Probabilidade |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|---------------|
| Modelo            | 20239,54           | 14                 | 1445,68          | 4,48    | 0,0085        |
| Resíduo           | 3553,39            | 11                 | 323,04           |         |               |
| Falta de ajuste   | 967,29             | 6                  | 161,21           | 0,31    |               |
| Erro puro         | 2586,10            | 5                  | 517,22           |         |               |

Na Tabela 25 está apresentada a análise de variância do modelo quadrático para os resultados de dissolução de 480 minutos. O valor de F encontrado foi de 4,48, valor

este significante. Os excipientes promovem influência no valor de teofilina liberada nos 480 primeiros minutos de dissolução (Cornell,1990).

Conforme a Tabela 26, o valor de R-quadrado de 0,8507 indica que 85,07% dos pontos experimentais atendem ao modelo quadrático. O valor negativo para R-quadrado (-0,7877) previsto implica numa ótima previsão para a resposta se comparada com outros modelos (Cornell,1990).

**Tabela 26.** Análise da variância para modelo quadrático para dissolução 480 minutos.

|                         |          |                     |         |
|-------------------------|----------|---------------------|---------|
| Desvio padrão           | 17,97    | R-quadrado          | 0,8507  |
| Média                   | 87,21    | R-quadrado ajustado | 0,6606  |
| Coeficiente de Variação | 20,61    | R-quadrado previsto | -0,7877 |
| Precisão                | 42534,37 | Precisão adequada   | 11,501  |

Após a aplicação do modelo quadrático a equação dos valores de regressão para os resultados de dissolução ( $D_{480}$ ) foi obtida:

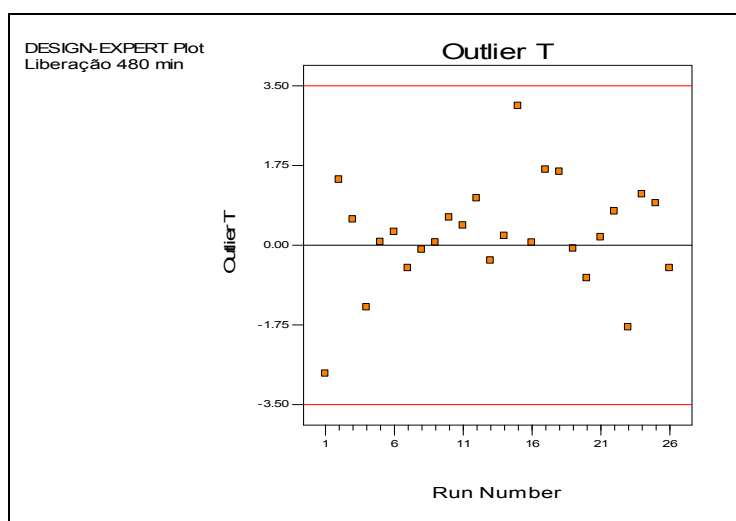
$$D_{480} = 101,33A + 72,87B + 64,16C + 85,06D + 101,58E + 31,10AB + 35,72AC + 15,05AD - 11,91AE - 142,64BC - 117,43BD + 410,56BE - 54,58CD - 69,90CE + 34,71DE$$

(Equação 6)

Na equação 6 o valor de +410.56BE corresponde à combinação dos polímeros Methocel<sup>®</sup> E4MCR e PEG 4000 que elevam a porcentagem de teofilina a ser liberada dos comprimidos enquanto o valor de - 142.64BC reduz a porcentagem de teofilina liberada quando se tem a combinação de Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR. Observa-se que a formulação F18, que tem a primeira combinação de polímeros apresentou porcentagem de teofilina no tempo de 480 minutos de acordo com as especificações. Na formulação F2 constituída também por Methocel<sup>®</sup> E4MCR e Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR a porcentagem de teofilina se apresentou muito abaixo da especificação para o tempo de 480 minutos, provavelmente a adição de PEG 4000

poderia elevar a porcentagem de teofilina a ser liberada por aumentar a porosidade da camada de hidratação formada.

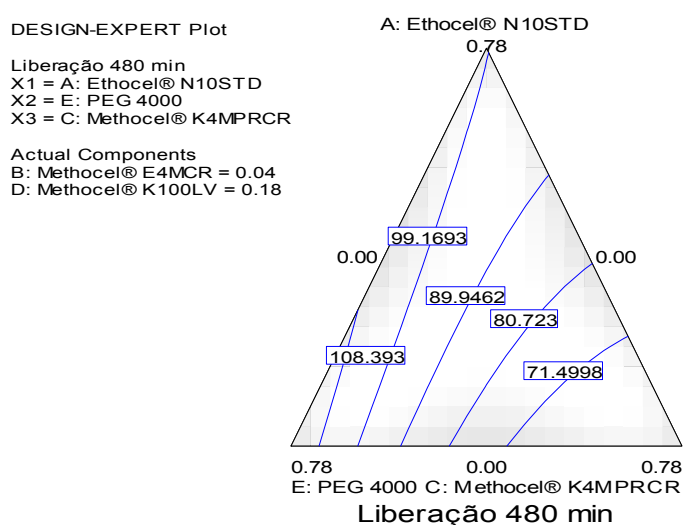
O parâmetro dissolução dos comprimidos foi verificado quanto à presença de pontos fora da distribuição normal (*outliers*). Nenhum ponto se apresentou fora desta distribuição, conforme Figura 16.



**Figura 16.** Análise de *Outlier* para os resultados de dissolução 480 minutos.

A Figura 17 expressa a superfície de resposta para os resultados de dissolução (480 minutos) com os valores de Methocel<sup>®</sup> E4MCR (B) e Methocel<sup>®</sup> K100LV (D) fixados ambos em 4% e 18% respectivamente.

Para atender as especificações da Farmacopéia (2007), com valores superiores a 80%, é ideal usar quantidades reduzidas de Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (C), uma vez que este polímero celulósico quando usado em quantidade elevadas proporciona a redução da velocidade de liberação do fármaco (USP, 2007; ISHIKAWA, *et al.*, 2000).



**Figura 17.** Superfície de resposta para a dissolução de 480 minutos (Methocel® E4MCR e Methocel® K100LV fixados ambos em 4% e 18%, respectivamente).

### 5.5. Otimização das formulações

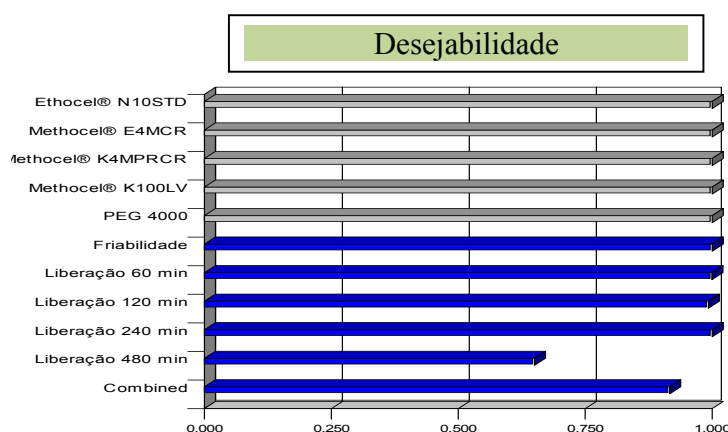
Por meio das equações de cada resposta foi possível obter formulações otimizadas. Para tanto, os resultados foram colocados no Programa Design Expert®, que forneceu a composição das formulações com as características mais próximas das esperadas. Quanto mais próximos são os resultados obtidos após otimização com os valores esperados, maior é a desejabilidade.

À partir destes critérios foram apresentadas 3 soluções, com proporções dos polímeros a serem utilizados nos comprimidos, conforme Tabela 27.

No caso da teofilina várias respostas influenciaram na otimização da formulação, assim a desejabilidade é o principal critério para verificar o atendimento à essa otimização. A escala utilizada para a desejabilidade, em valores decimais, está entre 0,00–1,00, onde 0,00 corresponde ao não atendimento ao requisito, enquanto 1,00 corresponde do total atendimento ao requisito (AKHNAZAROVA; KAFAROV, 1982).

Os valores de desejabilidade encontradas para as formulações otimizadas de teofilina, F1', F2' e F3' foram de 0,918, 0,916 e 0,914 respectivamente, conforme Figura 18, que corresponde ao atendimento de 91,80%, 91,60% e 91,40% dos requisitos

especificados para o programa. Em estudos de otimização de formulações Prakobvaitayakit e Nilmmannit (2003), obtiveram valor de desejabilidade de 0,62.



**Figura 18.** Desejabilidade das formulações otimizadas pelo Programa Design Expert®.

**Tabela 27.** Parâmetros da regressão para teofilina liberada, para a proporção dos polímeros, das formulações otimizadas.

| Número de soluções | Ethocel® N10STD | Methocel® E4MCR | Methocel® K4MPRCR | Methocel® K100LV | PEG 4000 |
|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|----------|
| 1                  | 0,46            | 0,27            | 0,01              | 0,00             | 0,26     |
| 2                  | 0,45            | 0,23            | 0,02              | 0,00             | 0,29     |
| 3                  | 0,53            | 0,13            | 0,02              | 0,00             | 0,31     |

A análise dos resultados expressos na Figura 18 e Tabela 28 permite observar que os coeficientes de desejabilidade, total e individual para friabilidade e liberação de teofilina nos tempos de 60, 120, 240 e 480 minutos, tiveram valores muito próximos do máximo (1,00) mostrando com isto uma condição muito adequada de previsibilidade

dos resultados. Valores de desejabilidade superiores a 0,60 foram considerados satisfatórios em estudo que envolveu a otimização de nanopartículas contendo itraconazol (AKHNAZAROVA; KAFAROV, 1982).

**Tabela 28.** Parâmetros da regressão para teofilina liberada, para friabilidade e dissolução das formulações otimizadas.

| Número de soluções | friabilidade | % teofilina |         |         |         | desejabilidade |
|--------------------|--------------|-------------|---------|---------|---------|----------------|
|                    |              | 60'         | 120'    | 240'    | 480'    |                |
| 1                  | < 1          | 16,5043     | 49,8146 | 74,9999 | 123,711 | 0,918          |
| 2                  | < 1          | 16,5000     | 49,1191 | 75,0208 | 122,361 | 0,916          |
| 3                  | < 1          | 16,5755     | 46,3907 | 74,9995 | 113,367 | 0,914          |

As formulações otimizadas foram produzidas e avaliadas quanto às características físico-químicas, e ensaio de dissolução, cujos resultados foram confrontados com as respostas teóricas, Tabela 28.

**Tabela 29.** Resultados da análise de peso médio, dureza, friabilidade, dimensões e teor de fármaco das formulações otimizadas.

| Formulações | Peso médio (mg)<br>(CV%) | Dureza (Kgf)<br>(CV%) | Friabilidade<br>(%) | Espessura (mm)<br>(CV%) | Diâmetro (mm)<br>(CV%) | Teor<br>(%) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| F1'         | 306,59 (5,77)            | 7,05 (1,16)           | 0,87                | 4,01 (0,17)             | 10,02 (0,02)           | 101,82      |
| F2'         | 303,47 (8,51)            | 8,85 (3,86)           | 0,33                | 4,05 (0,15)             | 10,03 (0,03)           | 100,19      |
| F3'         | 301,28 (7,30)            | 7,30 (2,37)           | 0,38                | 4,01 (0,10)             | 10,02 (0,02)           | 107,74      |

A partir das condições propostas para os comprimidos (perfil de dissolução), a ferramenta estatística (DOE) estabeleceu a melhor condição de ajuste dos parâmetros bem como as prováveis respostas para cada parâmetro. As condições otimizadas para

a porcentagem de teofilina liberada cujas respostas teóricas e resultados reais estão mostrados nas Tabelas 30, 31 e 32.

**Tabela 30.** Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F1'.

| <b>Matéria-prima</b>   | <b>Respostas teóricas</b> | <b>Respostas obtidas F1'(CV%)</b> | <b>Especificação USP Teste 10</b> |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Friabilidade           | < 1                       | 0,87                              | -                                 |
| Dissolução 60 minutos  | 16,50%                    | 19,27% (0,03)                     | 0,6%-27%                          |
| Dissolução 120 minutos | 49,81%                    | 36,18% (0,02)                     | 25%-50%                           |
| Dissolução 240 minutos | 75,02%                    | 66,16% (0,04)                     | 65%-85%                           |
| Dissolução 480 minutos | 123,71%                   | 96,86% (0,02)                     | >80%                              |

**Tabela 31.** Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F2'.

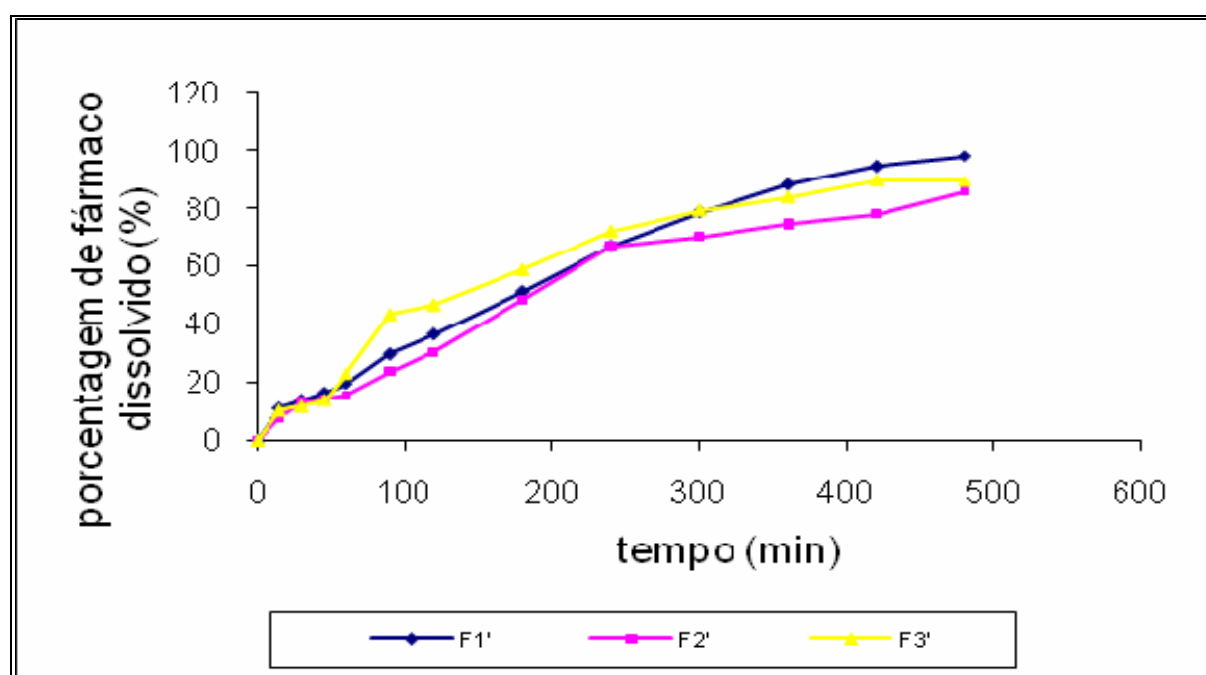
| <b>Matéria-prima (%)</b> | <b>Respostas teóricas</b> | <b>Respostas obtidas F2'(CV%)</b> | <b>Especificação USP Teste 10</b> |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Friabilidade             | <1                        | 0,33                              | -                                 |
| Dissolução 60 minutos    | 16,50%                    | 15,36% (0,01)                     | 0,6%-27%                          |
| Dissolução 120 minutos   | 49,12%                    | 30,54% (0,02)                     | 25%-50%                           |
| Dissolução 240 minutos   | 75,02%                    | 66,70% (0,02)                     | 65%-85%                           |
| Dissolução 480 minutos   | 122,36%                   | 85,63% (0,03)                     | >80%                              |

**Tabela 32.** Resultados da otimização teórica executada pelo programa estatístico Design Expert® x formulação produzida F3'.

| <b>Matéria-prima (%)</b> | <b>Respostas teóricas</b> | <b>Respostas obtidas F3'(CV%)</b> | <b>Especificação USP Teste 10</b> |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Friabilidade             | < 1                       | 0,38                              | -                                 |
| Dissolução 60 minutos    | 16,57%                    | 23,24% (0,02)                     | 0,6%-27%                          |
| Dissolução 120 minutos   | 46,39%                    | 46,81% (0,04)                     | 25%-50%                           |
| Dissolução 240 minutos   | 74,99%                    | 72,21% (0,02)                     | 65%-85%                           |
| Dissolução 480 minutos   | 113,37%                   | 89,67% (0,02)                     | >80%                              |

Verificou-se conforme os valores obtidos após os ensaios que as 3 formulações otimizadas atenderam às especificações da Farmacopéia Brasileira (1988), para os testes de peso médio, dureza, friabilidade e teor de teofilina.

O mesmo pode se afirmar acerca das respostas obtidas para a dissolução de comprimidos otimizados de teofilina nos tempos de 60, 120, 240 e 480 minutos em relação às respostas teóricas proporcionadas pelo programa estatístico e as especificações farmacopéicas, Tabelas 30, 31 e 32.



**Figura 19.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações otimizadas, lotes F1', F2' e F3'.



## 5.6. Avaliação do efeito do envelhecimento dos comprimidos otimizados no perfil de dissolução e parâmetros físico-químicos

As 3 formulações obtidas da otimização com o recurso do DOE foram analisadas durante os 6 meses acerca do teor, dureza, friabilidade, peso médio e dimensões, Tabelas 33, 35, 37 e 39, dissolução dos comprimidos, Tabelas 34, 36, 38 e 40. Os comprimidos, acondicionados estiveram nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR em câmara climatizada.

**Tabela 33.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 30 dias.

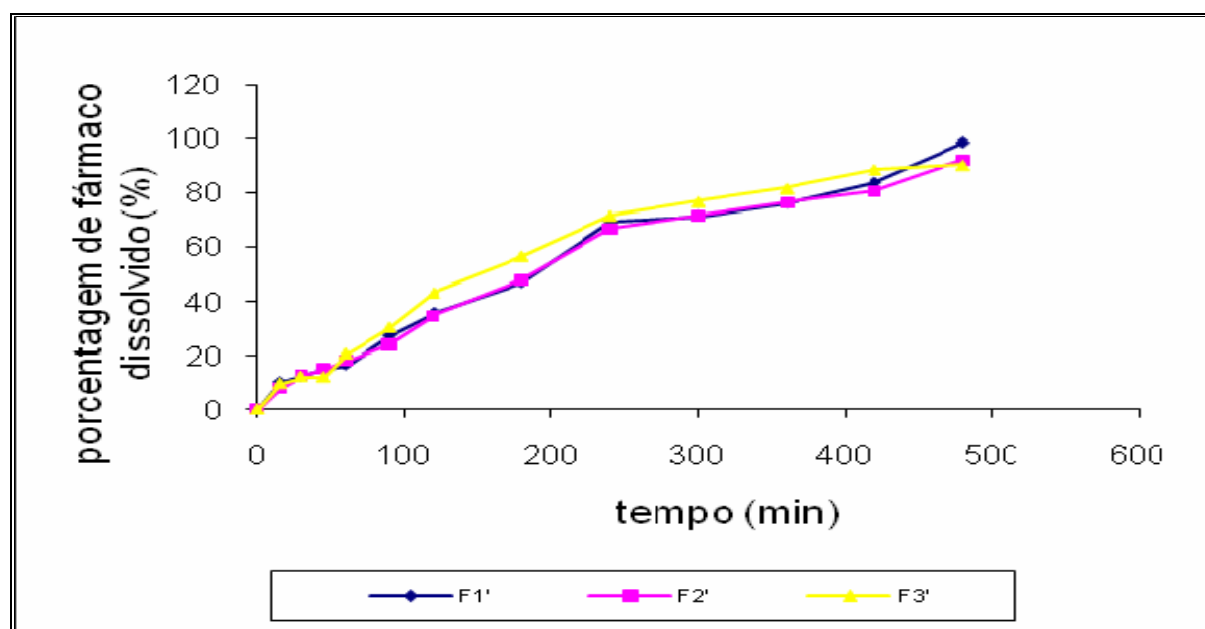
| Formulações | Peso médio (mg)<br>(CV%) | Dureza (Kgf)<br>(CV%) | Friabilidade<br>(%) | Espessura (mm)<br>(CV%) | Diâmetro (mm)<br>(CV%) | Teor<br>(%) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| F1'         | 301,96 (2,53)            | 8,57 (3,27)           | 0,54                | 4,01 (0,12)             | 10,05 (0,04)           | 100,64      |
| F2'         | 302,84 (5,49)            | 8,33 (2,89)           | 0,42                | 4,02 (0,18)             | 10,02 (0,02)           | 100,59      |
| F3'         | 301,92 (4,14)            | 7,65 (2,94)           | 0,58                | 4,05 (0,15)             | 10,02 (0,03)           | 97,22       |

Após 30 dias nas condições definidas de estabilidade acelerada, para os testes físico-químicos de dureza e friabilidade os valores apresentaram-se aumentados nas formulações (F1' e F3') e formulações (F2' e F3') respectivamente que os obtidos inicialmente nos comprimidos quando produzidos, Tabelas 29 e 33 e Figuras 24, 25 e 26.

**Tabela 34.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 30 dias.

| Matéria-prima          | Respostas<br>obtidas F1'(CV%) | Respostas<br>obtidas F2'(CV%) | Respostas<br>obtidas F3'(CV%) | Especificação USP<br>Teste 10 |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Dissolução 60 minutos  | 16,62% (0,02)                 | 18,36% (0,03)                 | 20,74% (0,06)                 | 0,6%-27%                      |
| Dissolução 120 minutos | 37,59% (0,03)                 | 34,69% (0,02)                 | 42,81% (0,03)                 | 25%-50%                       |
| Dissolução 240 minutos | 69,65% (0,08)                 | 68,35% (0,04)                 | 71,56% (0,02)                 | 65%-85%                       |
| Dissolução 480 minutos | 98,63% (0,05)                 | 92,21% (0,02)                 | 91,72% (0,05)                 | >80%                          |

Para o ensaio de dissolução após 30 dias, a comparação com valores obtidos anteriormente permitiu verificar que uma pequena redução na porcentagem de teofilina liberada foi observada na primeira hora do experimento (fluido gástrico simulado), após troca do meio de dissolução (fluido intestinal simulado) os valores de porcentagem dissolvida aumentaram (F1'). A formulação F2' apresentou valores de porcentagem de fármaco dissolvida aumentados em todos os tempos de dissolução Tabela 34. Quanto às especificações a liberação de teofilina nas formulações apresentou perfil satisfatório Figura 20 e Figuras 24, 25 e 26.



**Figura 20.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 30 dias.

**Tabela 35.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 60 dias.

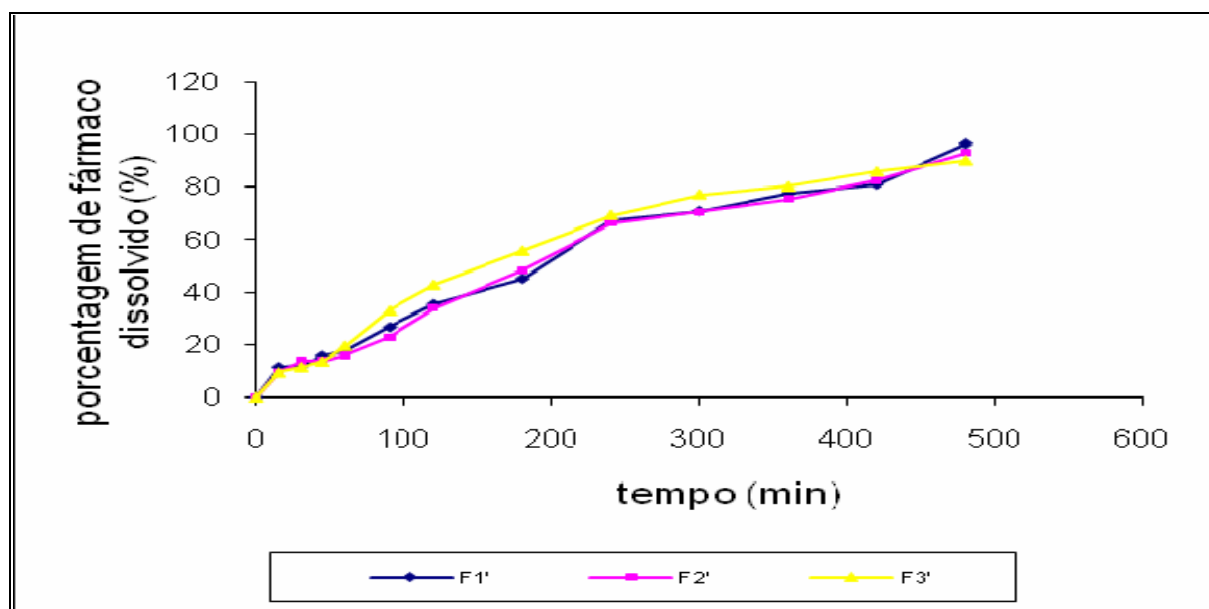
| Formulações | Peso médio (mg)<br>(CV%) | Dureza (Kgf)<br>(CV%) | Friabilidade<br>(%) | Espessura (mm)<br>(CV%) | Diâmetro (mm)<br>(CV%) | Teor<br>(%) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| F1'         | 302,06 (4,25)            | 6,50 (2,15)           | 0,68                | 4,05 (0,25)             | 10,02 (0,04)           | 99,65       |
| F2'         | 301,54 (6,73)            | 7,50 (2,87)           | 0,47                | 4,05 (0,20)             | 10,02 (0,02)           | 99,33       |
| F3'         | 303,63 (2,58)            | 8,70 (3,64)           | 0,44                | 4,10 (0,10)             | 10,01 (0,02)           | 98,59       |

Após 60 dias a dureza apresentou valor menor e a friabilidade valor maior nas formulações F1' e F2' se comparado com os valores obtidos no ensaio anterior (30 dias atrás), Tabelas 33 e 35 e Figuras 24, 25 e 26.

**Tabela 36.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 60 dias.

| Matéria-prima          | Respostas obtidas F1'(CV%) | Respostas obtidas F2'(CV%) | Respostas obtidas F3'(CV%) | Especificação USP Teste 10 |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Dissolução 60 minutos  | 17,86% (0,03)              | 15,95% (0,02)              | 19,47% (0,04)              | 0,6%-27%                   |
| Dissolução 120 minutos | 35,42% (0,04)              | 33,92% (0,02)              | 42,85% (0,03)              | 25%-50%                    |
| Dissolução 240 minutos | 67,36% (0,02)              | 66,14% (0,06)              | 69,36% (0,04)              | 65%-85%                    |
| Dissolução 480 minutos | 96,39% (0,03)              | 92,99% (0,04)              | 90,21% (0,02)              | >80%                       |

Para o ensaio de dissolução, a comparação com valores obtidos anteriormente permitiu verificar que uma pequena redução na porcentagem de teofilina liberada em todos os tempos de dissolução Tabelas 34 e 36 e perfil de liberação de fármaco conforme especificações farmacopéias Figura 21.



**Figura 21.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 60 dias.

**Tabela 37.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias.

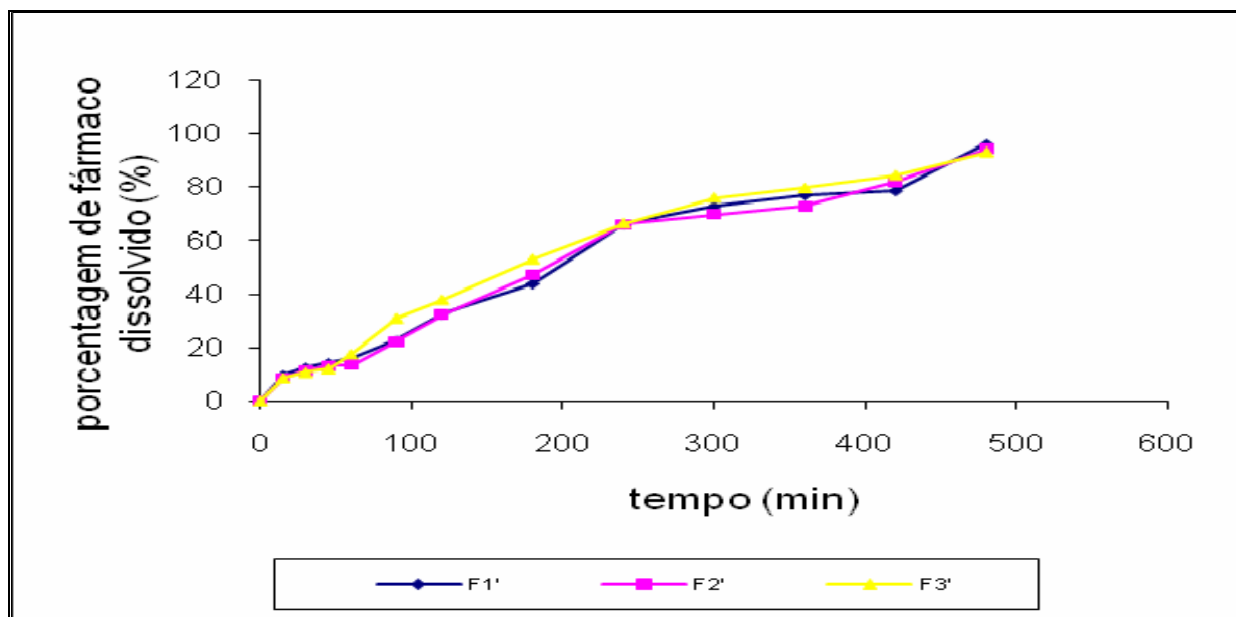
| Formulações | Peso médio (mg)<br>(CV%) | Dureza (Kgf)<br>(CV%) | Friabilidade<br>(%) | Espessura (mm)<br>(CV%) | Diâmetro (mm)<br>(CV%) | Teor<br>(%) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| F1'         | 305,44 (8,45)            | 7,85 (1,16)           | 0,55                | 4,05 (0,20)             | 10,01 (0,05)           | 99,43       |
| F2'         | 302,57 (5,77)            | 7,50 (3,86)           | 0,48                | 4,05 (0,10)             | 10,01 (0,15)           | 100,44      |
| F3'         | 303,37 (5,97)            | 7,25 (2,37)           | 0,52                | 4,01 (0,10)             | 10,02 (0,05)           | 101,45      |

Após 90 dias observou-se na formulação F1' que o valor de dureza aumentou enquanto a friabilidade diminuiu, enquanto que na formulação F3' a friabilidade aumentou enquanto que a dureza diminuiu Tabelas 35 e 37 e Figuras 24, 25 e 26.

**Tabela 38.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias.

| Matéria-prima          | Respostas obtidas<br>F1'(CV%) | Respostas<br>obtidas F2'(CV%) | Respostas<br>obtidas F3'(CV%) | Especificação USP<br>Teste 10 |
|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Dissolução 60 minutos  | 15,89% (0,03)                 | 13,36% (0,02)                 | 17,45% (0,08)                 | 0,6%-27%                      |
| Dissolução 120 minutos | 32,28% (0,02)                 | 32,07% (0,09)                 | 37,78% (0,02)                 | 25%-50%                       |
| Dissolução 240 minutos | 65,87% (0,04)                 | 65,78% (0,07)                 | 66,35% (0,03)                 | 65%-85%                       |
| Dissolução 480 minutos | 95,96% (0,02)                 | 93,89% (0,02)                 | 92,89% (0,02)                 | >80%                          |

Conforme comparação dos valores de teofilina liberada após 60 dias e 90 dias Tabelas 36 e 38, respectivamente, verificou-se a redução nos valores dessa porcentagem se comparada ao mês anterior. Figura 22 mostra perfil de liberação de acordo com as especificações, Figuras 24, 25 e 26.



**Figura 22.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 90 dias.

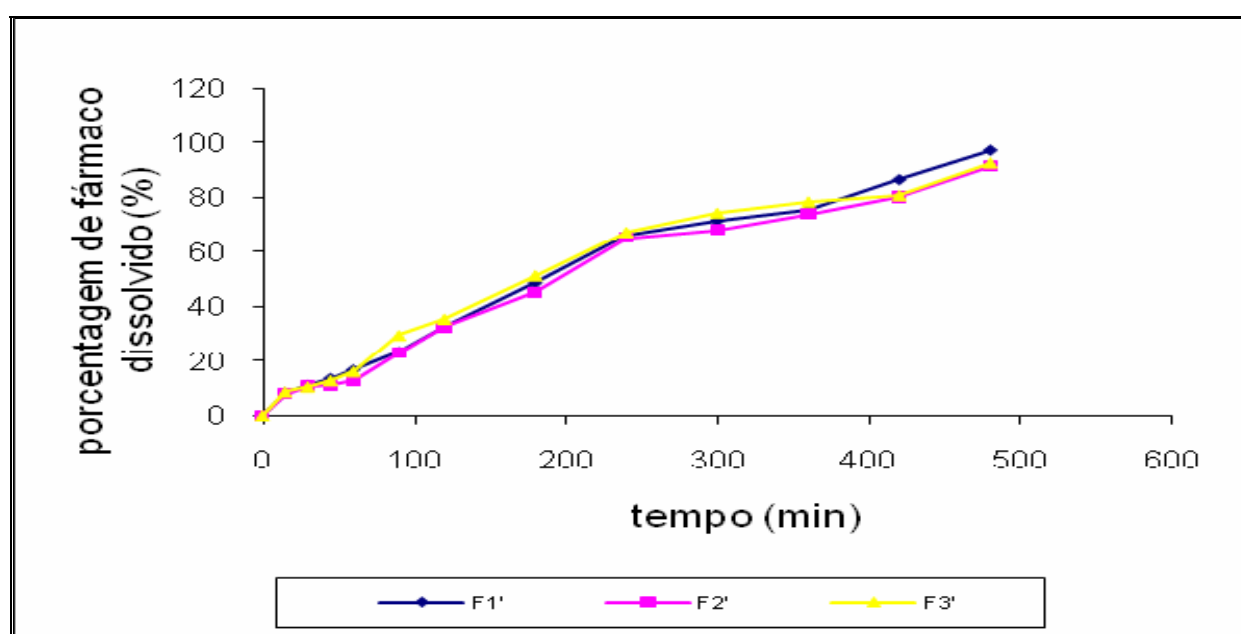
**Tabela 39.** Resultados da análise físico-química de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias.

| Formulações | Peso médio (mg)<br>(CV%) | Dureza (Kgf)<br>(CV%) | Friabilidade<br>(%) | Espessura (mm)<br>(CV%) | Diâmetro (mm)<br>(CV%) | Teor<br>(%) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------|
| F1'         | 302,65 (5,84)            | 8,36 (2,58)           | 0,36                | 4,05 (0,20)             | 10,02 (0,10)           | 99,43       |
| F2'         | 301,35 (7,95)            | 6,74 (4,96)           | 0,55                | 4,05 (0,20)             | 10,01 (0,15)           | 99,55       |
| F3'         | 303,18 (6,38)            | 7,94 (3,50)           | 0,47                | 4,02 (0,10)             | 10,02 (0,05)           | 100,24      |

Ao final de 180 dias de acordo com os resultados apresentados nas Tabelas 37 e 39, as formulações F1' e F3' apresentaram aumento no valor de dureza e redução no valor de friabilidade, de forma contrária a formulação F2' apresentou redução na dureza e aumento no valor de friabilidade. O perfil de liberação de teofilina nas formulações apresentou-se de acordo com as especificações. Figura 23 e Figuras 24, 25 e 26.

**Tabela 40.** Resultados de dissolução de comprimidos (F1', F2' e F3') envelhecidos nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias.

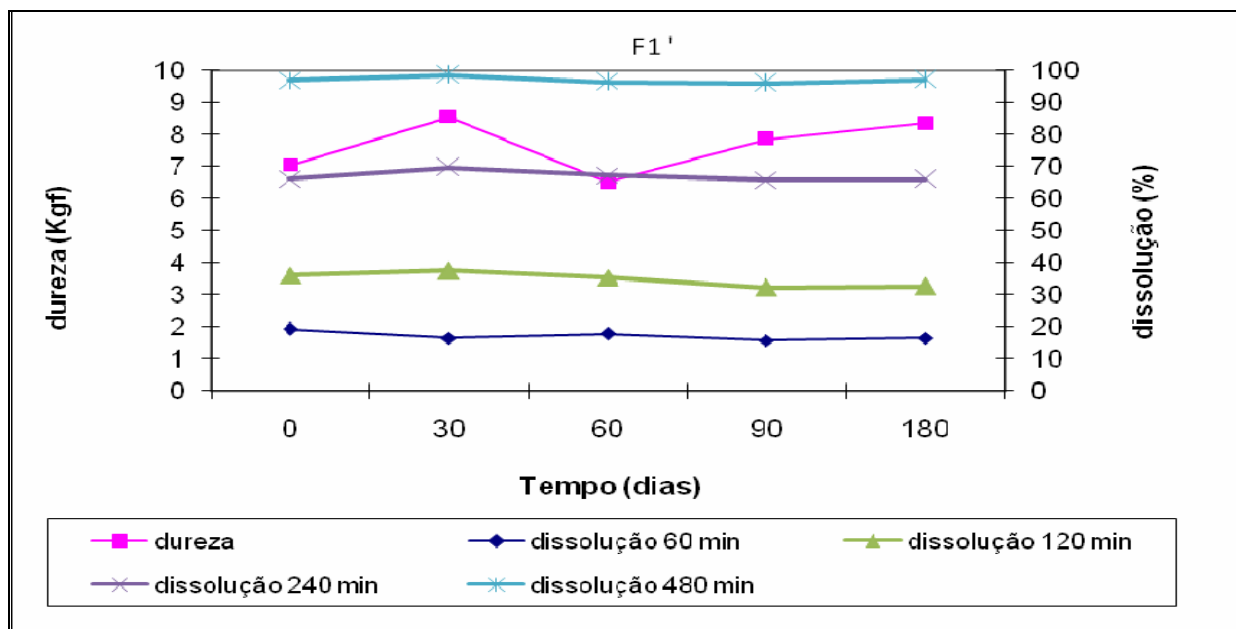
| Matéria-prima          | Respostas obtidas F1'(CV%) | Respostas obtidas F2'(CV%) | Respostas obtidas F3'(CV%) | Especificação USP Teste 10 |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Dissolução 60 minutos  | 15,89% (0,03)              | 13,36% (0,02)              | 17,45% (0,08)              | 0,6%-27%                   |
| Dissolução 120 minutos | 32,28% (0,02)              | 32,07% (0,09)              | 37,78% (0,02)              | 25%-50%                    |
| Dissolução 240 minutos | 65,87% (0,04)              | 65,78% (0,07)              | 66,35% (0,03)              | 65%-85%                    |
| Dissolução 480 minutos | 95,96% (0,02)              | 93,89% (0,02)              | 92,89% (0,02)              | >80%                       |



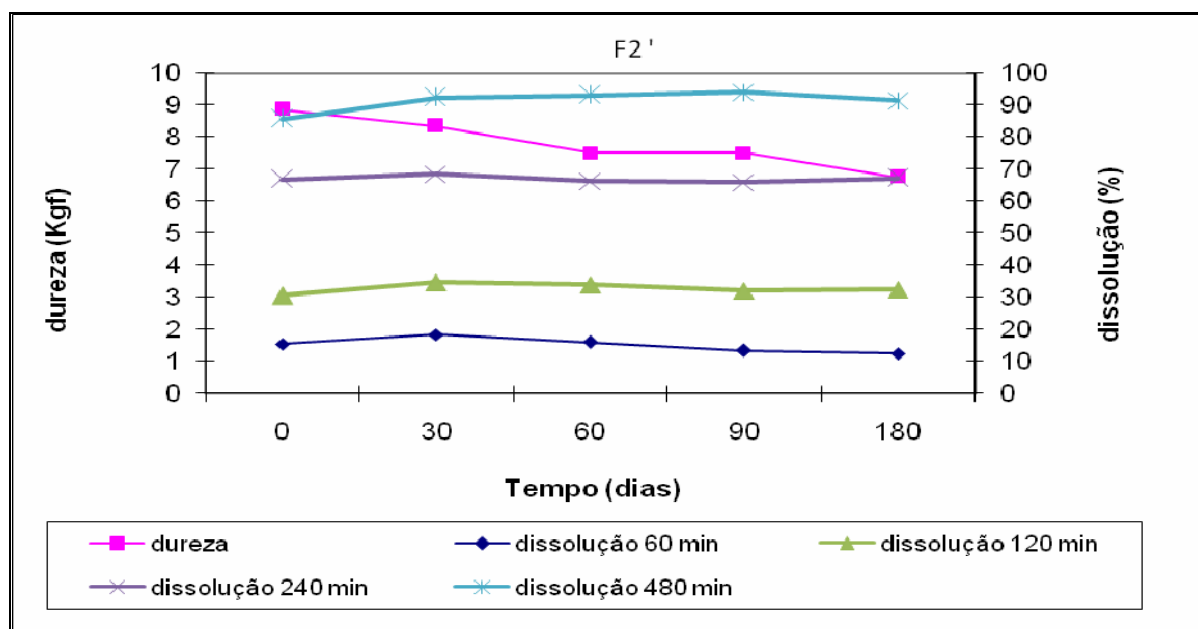
**Figura 23.** Perfis de dissolução de comprimidos de teofilina das formulações (F1', F2' e F3') envelhecidas nas condições de  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$  /  $75\pm 5\%$  de UR ao final de 180 dias.

A alimentação do programa estatístico DOE com os resultados preconizados pelos compêndios oficiais (friabilidade e porcentagem de fármaco dissolvido em tempos definidos) possibilitou a previsão de 3 formulações que após produzidas foram submetidas a um processo de envelhecimento, em condições determinadas de temperatura e umidade, para acompanhar possíveis alterações físico-químicas de

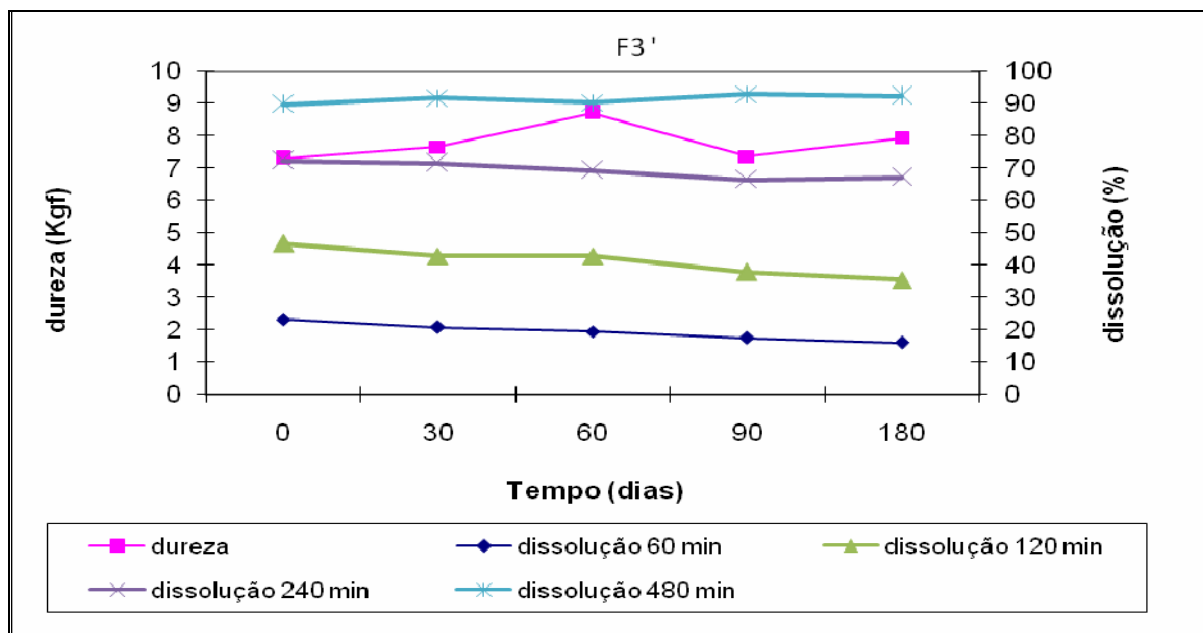
dureza e perfil de liberação do fármaco das formulações F1', F2' e F3' a ser visualizado nas Figuras 24, 25 e 26.



**Figura 24.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F1' envelhecida por 6 meses.



**Figura 25.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F2' envelhecida por 6 meses.



**Figura 26.** Comparativo entre dureza e os perfis de dissolução de comprimidos de teofilina da formulação F3' envelhecida por 6 meses.

A submissão dos comprimidos otimizados a condições definidas de temperatura e umidade não trouxe modificações capazes de alterar o atendimento às especificações nos 6 meses de ensaio. Observou-se decréscimo na porcentagem de teofilina liberada dos comprimidos, no entanto, ainda em conformidade com os valores preconizados para a liberação de teofilina de cápsulas de liberação prolongada (USP 30 ed; 2007).

A redução na porcentagem de teofilina liberada dos comprimidos ao longo deste período pode estar relacionada ao aumento de umidade e formação de uma rápida camada que possibilitou uma redução da porosidade ou de erosão da barreira formada pela combinação dos polímeros.



## **6. Conclusões**

---

Foram obtidas 3 formulações otimizadas de teofilina de liberação prolongada com derivados celulósicos, empregando como ferramenta o Planejamento Estatístico de Mistura (PEM). As composições propostas resultaram em 3 lotes de comprimidos que atenderam a todos os parâmetros farmacopéicos para a dissolução.

Por meio do PEM foi possível planejar formulações capazes de gerar dados apropriados para uma eficaz análise estatística e avaliar a influência da composição de polímeros na liberação de fármaco, o que resultou em conclusões válidas e objetivas.

Comprimidos constituídos por EC tipo Ethocel<sup>®</sup> N10STD (13,50% a 15,90%), HPMC tipo Methocel<sup>®</sup> E4MCR (3,90% a 8,10%), HPMC tipo Methocel<sup>®</sup> K4MPRCR (0,30% a 0,60%), e PEG 4000 (7,80% a 9,30%) são ideais para atender às especificações farmacopéicas.

Esse tipo de envelhecimento não foi suficiente para realçar diferenças no comportamento frente aos parâmetros físico-químicos de dureza, friabilidade e dissolução dos comprimidos de teofilina.

## 7. Referências

---

De acordo com a NBR6023/2000, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI), 2002.

ADEYEYE, C.M.; ROWLEY, J.; MADU, D.; JAVADI, M.; SABNIS, S.S. Evaluation of crystallinity and drug release stability of directly compressed theophylline hydrophilic matrix tablets stored under varied moisture conditions. **Int. J. Pharm.** v.116, p.65-75, 1995.

AKHNAZAROVA, S.; KAFAROV, V. Experiment optimization in chemistry and chemical engineering. Moscow, Mir Publishers, 1982.

AL-GOHARY, O.M.N.; AL-KASSAS, R.S. Stability studies of aspirin–magaldrate double layer tablets. **Pharm. Act. Helv.** v.74, p.351–360, 2000.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. p.236-246.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.298-313.

BASAK, S.C.; REDDY, B.M.J.; MANI, K.P.M. Formulation and release behaviour of sustained release ambroxol hydrochloride HPMC matrix tablet. **Indian J. Pharm. Sc.** v.68, p.594-598, 2006.

BI, M.; HWANG, S.; MORRIS, K. R. Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. **Therm. Acta.** v.404, p.213–226, 2003.

BODEA, A.; LEUCUTA, S.E. Optimization of propranolol hydrochloride sustained release pellets using a factorial design. **Int. J. Pharm.** v.154. p.49-57, 1997.

BRASIL, 2002. Guia para a realização de estudos de estabilidade. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/560\\_02re.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/560_02re.htm) Acesso em: jul. 2007.

BRASIL, 2008. Lista de Medicamentos de Referência. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lista.pdf> Acesso em: fev. 2005.

COLE, D.C. Use of design of experiments to optimize high throughput semi preparative LC and LC/MS methods. **J. Comb. Chem.** v.6, p.78–82, 2004.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. **PSTT**, v. 3, n. 6, p.198-204, 2000.

CORNELL J.A. **How to run mixture experiments for product quality**. Milwaukee: ASQC, 1990. 96p. (The ASQC basic references in quality control, v.5).

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.** v.13, p.123-133, 2001.

DEF 2006/2007: Dicionário de especialidades farmacêuticas. 35.ed. Rio de Janeiro: Publicações Biomédicas, 2006. 898p.

DEBNATH, S.; SURYANARAYANAN, R. Influence of processing-induced phase transformations on the dissolution of theophylline tablets. **AAPS Pharm SciTech.** v.12, n.5, art.8, 2004. Disponível em <http://www.aapspharmsci.org?view.asp?art=ps120508>. Acesso em: 13 fev. 2007.

DERBY, L.E.; JICK, S.S.; LANGLOIS, J.C.; JOHNSON E.L.; JICK, H. Theophylline in asthma hospital admission for xanthine toxicity. **Pharmacot.** v.10, p.112-114, 1990.

DOW EXCIPIENTS. Disponível em

<http://www.dow.com/dowexcipients/products/methocel.htm> Acesso em: abril. 2007.

ERIKSSON, I.; JOHANSSON, E.; WKSTRON, C. Mixtures design generation, PLS analysis, and model usage. **Chemom. Intell. Lab. Syst.** Amsterdam. v.43, p.1–24, 1998.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p.V.1.1-V.1.5.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. **Rev. Farm. Bioquim. Univ. S. P.**, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998.

FURLANETTO, S.; CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; CORTI, G.; MURA, P. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. **Eur. J. Pharm. Bioph.** v.62, p.77–84, 2006.

GOODING, O.W. Use of statistical design of experiments in the optimization of amide synthesis utilizing polystyrene-supported N-hydroxybenzotriazole resin. **J. Comb. Chem.** v.4, p.576–583, 2002.

HANSEL, T.T.; TENNANT, R.C.; TAN, A.J.; HIGGINS, L.A.; NEIGHBOUR, H.; ERIN, E.M.; BARNES, P.J. Theophylline: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Drugs Today.** Barcelon. v.40, n.1, p.55-69, 2004.

HAYASHI, T.; KANBE, H.; OKADA, M.; SUZUKI, M.; IKEDA, Y.; ONUKI, Y.; KANEKO, T.; SONOBE, T. Formulation study and drug release mechanism of a new theophylline sustained-release preparation. **Int. J. Pharm.** v.304, p.91–101, 2005.

HOGAN, P.J.; HOPES, PA.; MOSS, W.O.; ROBINSON, G.E. Part I: Asymmetric sulfoxidation of an aryl ethyl sulfide: modification of Kagan procedure to provide a viable manufacturing process. **Org. Proc. Res. Dev.** v.6, p.225-229, 2002.

HUANG, Y.; TSAI, Y.; LEE, S.; CHANG, J.; WU, P. Optimization of pH-independent release of nifedipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. **Int. J. Pharm.** v.289, p.87–95, 2005.

IBRIC, S.; JOVANOVIĆ, M.; DJURIC, Z.; PAROJCIC, J.; SOLOMUN, L. The application of generalized regression neural network in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit®RS PO as matrix substance. **J. Control. Release.** v.82, p.213–222, 2002.

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.

JAMIESON, C. A rapid approach for the optimization of polymer supported reagents in synthesis. **Synlett.** p.1603-1607, 2000.

JAMIESON, C. Application of React Array robotics and design of experiments techniques in optimisation of supported reagent chemistry. **Org. Proc. Res. Dev.** v.6, p.823–825, 2002.

JORGENSEN, A.C.; AIRAKSINEN, S.; KARJALAINEN, M.; LUUKKONEN, P.; RANTANEN, J.; YLIRUUSI, J. Role of excipients in hydrate formation kinetics of

theophylline in wet masses studied by near-infrared spectroscopy. **Eur. J. Pharm. Scien.** v.23, p.99–104, 2004.

KATIKANENI, P.R.; UPADRASHTA, S.M.; NEAU, S.H.; MITRA, A.K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. **Int J. Pharm.**, Amsterdam, v.123, n.1, p.119-125, 1995.

KLOUS, M.G.; NUIJEN, B.; BRINK, W.V.D.; REE, J.M.V.; BEIJNEN, J.H. Process characterization, optimization and validation of production of diacetylmorphine/caffeine sachets: a design of experiments approach. **Int. J. Pharm.** v.285, p.65–75, 2004.

KOROLKOVAS, A.; ALBUQUERQUE, F.F.; FRANÇA, V. **Dicionário Terapêutico Guanabara 2006/2007**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.23.15-23.26.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Lacoste Gulbenkian, 2001, 899p.

LAHDENPÄÄ, E.; NISKANEN, M.; YLIRUUSI, J. Crushing strength, disintegration time and weight variation of tablets compressed from three Avicel<sup>®</sup> PH grades and their mixtures. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.43, p.315-322, 1997.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v.58, n.2, p.265-278, 2004.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciên. Farm.** v.41, n.2, p.143-154, abr./jun., 2005.



LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Compressed matrix core tablet as a quick/slow dual-component delivery system containing ibuprofen. **AAPS PharmSciTech.** v.8, n.3. p. E1-E8, art.76, 2007.

LOTFIPOUR, F.; NOKHODCHI, A.; SAEEDI, M.; NOROUZI-SANI, S.; SHARBAFI, J.; SIAHI-SHADBAD, M.R. The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. **II Farmaco.** v.59, p.819–825, 2004.

LUSINA, M.; CINDRIĆ, T.; TOMAIĆ, J.; PEKO, M.; POZAIĆ, L.; MUSULIN, N. Stability study of losartan/hydrochlorothiazide tablets. **Int. J. Pharm.** v.291, p.127–137, 2005.

MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Ciên. Farm.** v.38, n.4, p.375-399, 2002.

MARTINDALE, W.H. **The extra pharmacopoeia.** 31.ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. p.1651-1665.

MARTINELLO, T.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R.; TAQUEDA, M.E.S.; CONSIGLIERI, V.O. Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. **Int. J. Pharm.** v.322, n.1-2, p.87-95, 2006.

MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments.** 4.ed. New York: John Wiley & Sons, 1997.

MUTHUKUMAR, M.; MOHAN, D., RAJENDRA, M. Optimization of mix proportions of mineral aggregates using Box Behnken design of experiments. **Cement & Concrete Composites.** v.25, p.751–758, 2003.

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.** v.179, p.97-105, 1999.

NUNES, C.; MAHENDRASINGAM, A.; SURYANARAYANAN, R. Investigation of the multi-step dehydration reaction of theophylline monohydrate using 2-dimensional powder X-ray diffractometry. **Pharm. Res.** v.23, n.10, p.2393-2404, 2006.

PARK, K.; AHN, J. Design of experiment considering two-way interactions and its application. to injection molding processes with numerical analysis. **J. Mat. Proc. Techn.** v.146, p.221–227, 2004.

PATHER, S.I.; RUSSEL, I.; SYCE, J.A.; NEAU, S.H. Sustained release theophylline by direct compression. Part I. Formulation and *in vitro* testing. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.164, p.1-10, 1998.

PRAKOBVAITAYAKIT, M.; NIMMANNIT, U. Otimization of polylactic-co-glycolic acid nanoparticles containing itraconazole using  $2^3$  factorial design. **AAPS PharmSciTech.** v.4, n.4, art.71, 2003. Disponível em <http://www.aapspharmsci.org?view.asp?art=ps040471>. Acesso em: 20 abril. 2007.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia.** 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

REILLY, R.; ARROSS, J.; SANDBERG, K. **Basic pharmacology and calculation.** El Paso: Skidmore-Roth Publishing, 1994. p.45.

RISHA, P. G.; SHEWIYO, D.; MSAMI, A.; MASUKI, G.; VERGOTE, G.; VERVAET, C.; REMON, J. P. In vitro evaluation of the quality of essential drugs on the Tanzanian

market. **Trop. Med. Int. Health.** v.7, n.8, p.701-707, 2002.

ROTHHAUSER, B.; KRAUS, G.; SMCHMIDT, P.C. Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried L-leucine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design. **Eur. J. Pharm. Sci.** Amsterdam, v.46, p.85-94, 1998.

SCHVARSTSMAN, S. **Medicamentos em pediatria.** 3.ed. São Paulo: Sarvier, 1988, p.206-212.

SEGAL. MS.; LEVINSON, L.; BRESNIK, E. Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm . VI . Aminophilline. **J. Clin. Invest.** 1949; 28:1190. Apud: TELLES FILHO, P.A. Informações Médicas: Asma Brônquica. Disponível em: [http:// www.asma-bronquica.com.br/PDF/tratamento asma teofilina.pdf](http://www.asma-bronquica.com.br/PDF/tratamento_asma_teofilina.pdf) acesso em Acesso em: abril. 2007.

SERAFIN, W.E. Fármacos usados no Tratamento da Asma. In: HARDMAN J.G.; LIMBIRD L.E.; MOLINOFF, P.B.; RUDDON, R.W.; GILMAN A.G. Eds. **Goodman & Gilman's as bases farmacológicas da terapêutica.** 13.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.409-418.

STANISZ, B. Evaluation of stability of enalapril maleate in solid phase. **J. Pharma. Biom. Anal.** v.31, p.375-380, 2003.

SUIHKO, E.; KETOLAINEN, J.; POSO, A.; AHLGREN, M.; GYNTHNER, J.; PARONEN, P. Dehydration of theophylline monohydrate a two step process. **Int. J. Pharm.** v.158, p.47-55, 1997.

SUN, Y.; PENG, Y.; CHEN, Y.; SHUKLA, A.J. Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. **Adv. Drug Del. Rev.** v.55, p.1201–1215, 2003.

TAKAYAMA, K.; MORVA, A.; FUJIKAWA, M.; HATTORI, Y.; OBATA, Y.; NAGAI, T. Formula optimization of theophylline controlled release tablet based on artificial neural networks. **J. Control. Release.** v.68, p.175–186, 2000.

TYE, H. Application of statistical 'design of experiments' methods in drug discovery. **DDT.** v.9, n.11, p.485-491, June, 2004.

UNITED States Pharmacopoeia. 30ed. National Formulary: NF 25. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2007. p.1941-1950.

ZANINI, A.C.; OGA, S. **Farmacologia aplicada**: uso racional de medicamentos. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p.595-598.

ZARONI, M. Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica. Curitiba. 2006. 118p. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Paraná.

WANG Y.H.; BAI C.X.; HONG, Q.Y.; CHEN, J. **Acta Pharmacol. Sin.** v.24, p.1324-1327, 2003.

WEINBERGER, M.; ABU-HASAN, M. Life-threatening asthma during treatment with salmeterol. **New Engl. J. Med.** v.355, p.852-853, 2006.

### **Anexo I - INSTRUÇÕES COMPLEMENTARES:**

- a) O depósito do trabalho deverá ser realizado até a data indicada como data limite na Ficha de Aluno. Se a data limite for feriado, sábado, domingo ou dia sem expediente na SPG/FCF/USP, o depósito deverá ser no dia anterior à data limite.
- b) A banca julgadora será indicada na primeira reunião ordinária da Comissão de Pós-Graduação, após o depósito do trabalho.
- c) Após o depósito oficial, o trabalho não poderá ser alterado antes da apreciação da banca julgadora.
- d) A defesa deverá ocorrer entre 30 e 90 dias após a data da indicação oficial da banca julgadora.
- e) Realizada a defesa, o trabalho poderá sofrer pequenas correções, conforme sugeridas pela banca julgadora. Neste caso, o aluno deverá entregar dois exemplares na forma de versão definitiva, com as seguintes características: 1. encadernados em formato brochura; 2. capa dura na cor vinho; 3. letras douradas ou prateadas; 4. na lombada (dorso) deverá constar nome, nível, FCF/USP e ano. O aluno terá 30 dias para a entrega dos exemplares corrigidos. Findo esse prazo, será encaminhado para a Biblioteca o exemplar extra entregue por ocasião do depósito. A cópia da ata da sessão de defesa deve ser encartada no exemplar, logo após a página destinada à comissão julgadora.
- f) Caberá ao orientador assinar, enquanto presidente da banca julgadora, o exemplar definitivo.
- g) Para a confecção da dissertação e da tese a CPG recomenda que sejam seguidas as normas da ABNT.
- h) Trinta dias após a defesa, o trabalho deverá ser disponibilizado para publicação na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP ("Saber"), conforme disposto no sítio eletrônico [www.teses.usp.br](http://www.teses.usp.br). Informações podem ser obtidas pelo endereço eletrônico: [tese@usp.br](mailto:tese@usp.br).
- i) Recomenda-se que os exemplares sejam impressos em páginas utilizando a frente e o verso das folhas.

j) Adicionalmente a estas instruções, devem ser seguidas as solicitações contidas no documento Instruções da Biblioteca.

São Paulo, 25 de outubro de 2007.

**Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco**  
 Presidente da CPG/FCF/USP  
**Anexo II- FICHA DO ALUNO**

Ficha Aluno

---

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**  
**Documento sem validade oficial**

---

**9139 - 3083152/2 - Evelyn Ojoe**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Email:</b>                        | <a href="mailto:eojoe@zipmail.com.br">eojoe@zipmail.com.br</a>   |
| <b>Data de Nascimento:</b>           | 18/03/1976   |
| <b>Cédula de Identidade:</b>         | RG - 23.497.534-9 - SP   |
| <b>Local Nascimento:</b>             | Estado de São Paulo  |
| <b>Nacionalidade:</b>                | Brasileira   |
| <b>Graduação:</b>                    | Farmacêutico - Pontifícia Universidade Católica de Campinas - - São Paulo - Brasil - 1999  |
| <b>Mestrado:</b>                     | Mestre em Fármaco e Medicamentos - Área: Produção e Controle Farmacêuticos - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2003   |
| <hr/>                                |  |
| <b>Curso:</b>                        | Doutorado em Fármaco e Medicamentos  |
| <b>Área:</b>                         | Produção e Controle Farmacêuticos  |
| <b>Data da Matrícula:</b>            | 06/02/2004   |
| <b>Início da Contagem de Prazo:</b>  | 06/02/2004   |
| <b>Data Limite:</b>                  | 06/02/2008   |
| <b>Orientador(es):</b>               | Prof(a). Dr(a). Humberto Gomes Ferraz - 06/02/2004 a 30/01/2005<br>E.Mail: sferraz@usp.br<br><br>Prof(a). Dr(a). Humberto Gomes Ferraz - 31/01/2005 a 18/07/2006<br>E.Mail: sferraz@usp.br<br><br>Prof(a). Dr(a). Vladi Olga Consiglieri - 19/07/2006 a -- E.Mail: siglieri@usp.br |
| <b>Proficiência em Línguas:</b>      | Inglês, Aprovado em 04/05/2005   |
| <b>Exame de Qualificação:</b>        | Aprovado em 02/07/2007   |
| <b>Data do Depósito do Trabalho:</b> |  |

**Data máxima para aprovação da Banca:**

**Título do Trabalho:**

**Data de Aprovação da Banca:**

**Data Máxima para Defesa:**

**Data da Defesa:**

**Resultado da Defesa:**

**Ocorrência:** Última matrícula em 23/07/2007

| Sigla     | Nome da Disciplina   | Início     | Término    | Carga Hor. | Cred. | Freq.  | Conc. | Exc. | Sit. Matric.        |
|-----------|--|------------|------------|------------|-------|--------|-------|------|---------------------|
| FBF5759-2 | Aspectos Gerais em Sistemas Transdérmicos de Liberação de Fármacos | 04/03/2004 | 14/04/2004 | 60         | 4     | 100.00 | A     | N    | Concluída           |
| FBF5767-1 | Determinação de Enantiômeros: modos e mecanismos de separação      | 05/03/2004 | 13/05/2004 | 60         | 0     | 0.00   | -     | N    | Matrícula cancelada |
| EDM5791-4 | Metodologia do Ensino Superior.                                    | 17/03/2004 | 30/06/2004 | 120        | 8     | 83.30  | A     | N    | Concluída           |
| FBF5766-1 | Medicamentos Genéricos e Bioequivalência                           | 13/09/2004 | 14/11/2004 | 90         | 6     | 94.00  | C     | N    | Concluída           |
| FBF5706-5 | Preparação e Emprego de Padrões Farmacêuticos                      | 13/10/2004 | 21/12/2004 | 60         | 0     | 0.00   | -     | N    | Turma cancelada     |
| FBF5744-6 | Seminários Gerais de Fármaco e Medicamentos II                     | 07/03/2005 | 19/06/2005 | 30         | 2     | 92.00  | A     | N    | Concluída           |
| QFL5912-2 | Planejamento e Otimização de Experimentos                          | 15/03/2005 | 07/06/2005 | 120        | 8     | 100.00 | B     | N    | Concluída           |

| Créditos mínimos exigidos      | Para Exame de Qualificação | Para Depósito de Dissertação/Tese | Créditos obtidos               |    |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----|
| <b>Disciplinas:</b>            | 20                         | 20                                | <b>Disciplinas:</b>            | 28 |
| <b>Atividades Programadas:</b> | 0                          | 0                                 | <b>Atividades Programadas:</b> | 0  |
| <b>Seminários:</b>             | 0                          | 0                                 | <b>Seminários:</b>             | 0  |
| <b>Estágios:</b>               | 0                          | 0                                 | <b>Estágios:</b>               | 0  |
| <b>Total:</b>                  | 20                         | 20                                |                                | 28 |

**Créditos Atribuídos à Tese : 167**

|  |
|--|
| <p>Conceito até 31/12/1996:<br/> A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto; J - Abandono Justificado; T - Transferência.</p> |
|--|

Conceito a partir de 02/01/1997:  
 A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a (15) horas de atividade programada.

Situação em: 23/01/2008 17:10

Créditos | Fale conosco  
 © 1999 - 2007 - Departamento de Informática da Codage/USP

## Anexo III- CURRÍCULO LATTES

Evelyn Ojoe

Possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas(1998) Mestrado em FÁRMACO e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (2003). Atualmente é professor titular do Centro Universitário Nove de Julho. Tem experiência na área de Farmácia atuando principalmente nos seguintes temas: produtos farmacêuticos, desenvolvimento de produtos, manipulação de medicamentos, comprimidos e liberação prolongada.

Última atualização em 21/01/2008 Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1550749771110903>

### Dados Pessoais

**Nome** Evelyn Ojoe  
**Nascimento** 18/03/1976 - Campinas/SP - Brasil  
**CPF** 24699482821

### Formação Acadêmica/Titulação

**2004** Doutorado em Fármacos e Medicamentos.  
 Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil  
 Título: Otimização de comprimidos de liberação controlada de teofilina  
 Orientador: Vladi Olga Consiglieri

**1999 - 2003** Mestrado em Ciências Farmacêuticas -Farmaco e Medicamentos.  
 Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil  
 Título: Desenvolvimento e avaliação, Ano de obtenção: 2003  
 Orientador: Vladi Olga Consiglieri  
 Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

### Formação complementar

**2001 - 2001** Extensão universitária em PAE - Programa de Aprendizagem do Ensino.  
 Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil  
 Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

### Atuação profissional

#### 1. Centro Universitário Nove de Julho - UNINOVE

##### Vínculo Institucional

**2005 - Atual** Enquadramento funcional: Professor titular , Carga horária: 34, Regime: Parcial



**Atividades**

08/2005 - Atual      Graduação, Farmacia

*Disciplinas Ministradas: Estágio Supervisionado em Farmácia Industrial , Farmacotécnica*

**2. Faculdades Oswaldo Cruz - FOC****Vínculo institucional**

2007 - Atual      Vínculo: Colaborador , Enquadramento funcional: professor colaborador , Carga horária: 5, Regime: Parcial

**Atividades**

02/2007 - Atual      Graduação, farmácia

**3. Universidade Cruzeiro do Sul - UNICSUL****Vínculo institucional**

2007 - Atual      Vínculo: Colaborador, Enquadramento funcional: professor, Carga horária: 10, Regime: Parcial

**Atividades**

07/2007 - Atual      Graduação, farmacia

*Disciplinas Ministradas: cosmetologia, farmacotécnica*

**4. Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC-CAMPINAS****Vínculo institucional**

2002 - 2002      Vínculo: Servidor público, Enquadramento funcional: Professor titular, Carga horária: 10 Regime: Parcial

**Atividades**

04/2002 - 07/2002      Graduação, Farmácia

*Disciplinas Ministradas: Tecnologia em farmacotécnica industrial, Tecnologia em cosmetologia*

**5. Ativos Magistrais - PHARMACOPEIA****Vínculo institucional**

2003 - 2004      Enquadramento funcional: Farmacêutica, Regime: Integral

**Atividades**

09/2003 - 07/2004      Serviço Técnico Especializado

*Especificação: Controle de Qualidade, desenvolvimento de formulações, controle de estoque*

09/2003 - 07/2004      Conselhos, Comissões e Consultoria

*Especificação: Consultoria técnico científica a cerca do ambito da manipulação*

09/2003 - 07/2004      Outra atividade técnico-científica

*Especificação: Preparação de material técnico-científico sobre matérias-primas*

**6. Drogaria União - DROGARIA****Vínculo institucional**

1999 - 2000      Vínculo: Farmacêutica Responsável, Enquadramento funcional: Farmacêutica , Carga horária: 30, Regime: Dedicção Exclusiva

**Atividades**

**2002 - 08/2003** Direção e Administração, drogaria  
*Cargos Ocupados: Farmacêutica responsável*

**7. Faculdade SENAC de Educação em Saúde - SENAC****Vínculo institucional**

**2004 - 2004** Vínculo: Servidor público, Enquadramento funcional: Professor titular, Carga horária: 10, Regime: Parcial

**Atividades**

**03/2003 - 05/2003** Aperfeiçoamento  
*Especificação: Elementos de Farmacologia*

**8. Nova Natural Farmácia de Manipulação - NOVA N****Vínculo institucional**

**1997 - 1997** Vínculo: Colaborador, Enquadramento funcional: Manipulação, Carga horária: 20, Regime: Parcial

**Atividades**


**1997 - 1997** Estágio  
*Estágio: manipulação de fórmulas*

**9. Serviço nacional de aprendizagem comercial - SENAC****Vínculo institucional**

**2002 - 2002** Vínculo: Servidor público, Enquadramento funcional: Professor, Carga horária: 10, Regime: Parcial

**Atividades**

**02/2002 - 08/2002** Aperfeiçoamento  
*Especificação: homeopatia, controle de qualidade, farmacotécnica, legislação sanitária*

 **Produção em C, T & A**

**Produção bibliográfica****Artigos completos publicados em periódicos**

1. ★ OJOE, E., CONSIGLIERI, V. O., VIVIANI, T. C., MIYAUCHI, E. M.  
 Formulation and in vitro evaluation of theophylline-Eudragit®. RBCF. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. , v.41, p.377 - 384, 2005.

**Artigos em revistas (Magazine)**

1. OJOE, E., CASSINO, F., LUNA, F., CASSINO, S., MIRABELLI, F.  
 Inovação em Fotoproteção 2. International Journal of Pharmaceutical Compounding. Brasil, 2004.
2. OJOE, E., LUNA, F., CASSINO, S., CASSINO, F., MIRABELLI, F., GUGLIOTTI, B., PELLEGRINI, R.  
 Inovação em Fotoproteção. Pharmaceutical Compounding. Brasil, p.218 - 219, 2003.
3. ★ OJOE, E., CONSIGLIERI, V. O., MIYAUCHI, E. M.  
 Studies on controlled release of theophylline from matrix tablets formulation. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brasil, p.297 - 297, 2003.
4. ★ OJOE, E.  
 Avaliação da liberação de teofilina in vitro em matrizes com HPMC e derivados do ácido metacrílico. Revista Brasileira de Ciência

Farmacêuticas. Brasil, p.103 - 103, 2002.

5. ★ OJOE, E., MIYAUCHI, E. M., CONSIGLIERI, V. O., VIVIANI, T. C.  
Formulação e avaliação in vitro de comprimidos de liberação prolongada de teofilina baseados nos ésteres do ácido acrílico e metacrílico (Eudragit). Revista brasileira de ciências farmacêuticas. Brasil, p.100 - 100, 2002.
6. OJOE, E., VIVIANI, T. C., CONSIGLIERI, V. O., VELASCO, M. V. R.  
Produção e avaliação in vitro de matrizes de teofilina obtidas com polímeros derivados da celulose (HPMC e EC). Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brasil, p.125 - 125, 2002.

#### Produção Técnica

##### Trabalhos Técnicos

1. OJOE, E.  
**Monitoria Curso de Farmácia USP**, 2001
2. OJOE, E.  
**Estágio Medley Indústria Farmacêutica**, 1998
3. OJOE, E.  
**Estágio Centro de Saúde Campos Elíseos**, 1997
4. OJOE, E.  
**Estágio Hospital e Maternidade Celso Pierro**, 1997

##### Demais produções técnicas

1. OJOE, E.  
**Desenvolvimento de filtros solares e bronzeadores**, 2007. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)
2. OJOE, E.  
**Preparações líquidas de uso oral**, 2007. (Especialização, Curso de curta duração ministrado)
3. OJOE, E.  
**Inovação em Fotoproteção**, 2005. (Mesa redonda, Programa de Rádio ou TV)
4. OJOE, E., CASSINO, F., LUNA, F., MIRABELLI, F.  
**Inovação em Fotoproteção 2**, 2005. (Entrevista, Programa de Rádio ou TV)
5. OJOE, E., MIRABELLI, F., CASSINO, F., LUNA, F., CASSINO, S.  
**Inovação em Fotoproteção 2**, 2005. (Entrevista, Programa de Rádio ou TV)

#### Orientações e Supervisões

##### Orientações e Supervisões concluídas

(Orientações de teses e dissertações coincidentes com informações na base CAPES, a partir do ano de 1996)

##### Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1. Clovis Nery. **Assistência Farmacêutica ao paciente diabético**. 2005. Curso (Farmácia) - Centro Universitário Nove de Julho
2. Luanda Cristina da Silva. **Sistemas conservantes usados em formulações magistrais**. 2005. Curso (Farmácia) - Centro Universitário Nove de Julho

#### Demais Trabalhos

1. Luiz Ortis, OJOE, E.  
**Controle de Qualidade de Embalagens para Produtos Farmacêuticos**, 1998.
2. Lauro Barata, OJOE, E.  
**Óleos Essências**, 1997.

Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 21/01/2008 às 20:29:20.

## **Anexo IV- DECLARAÇÃO REFERENTE AO COMITÊ DE ÉTICA**

### DECLARAÇÃO

À

Universidade de São Paulo - USP

Ref. Normas Específicas da CPG da FCF-USP nºVII – Exame de Qualificação –  
18/03/2005

Dra. Vladi Olga Consiglieri, professora orientadora da pesquisa, sob endereço Rua Lineu Prestes, 580, Bloco 13A - Cidade Universitária, São Paulo-SP e Srta Evelyn Ojoe, doutoranda – nºUSP 3083152, residente na Rua Heitor Penteado, 1832 apto 1005-B São Paulo-SP, colocam à disposição da USP ou demais interessados para tal, de que o desenvolvimento de Pós-Graduação sob título “Otimização de comprimidos de liberação prolongada de teofilina aplicando o planejamento estatístico de mistura” dispensou análise do Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comitê de Ética em Experimentação Animal, uma vez que os ensaios foram realizados “in vitro”.

Atenciosamente

São Paulo – SP, 20 de janeiro de 2008.

---

Sra. Evelyn Ojoe