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

Dissolução de comprimidos e péletes de liberação prolongada
empregando-se os métodos da pá e Bio-Dis

Bianca Ramos Pezzini

Tese para a obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Prof. Dr. Humberto G. Ferraz

São Paulo
2007

JB-090

DEDALUS - Acervo - CQ

30100012966

Ficha Catalográfica

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

P522d Pezzini, Bianca Ramos
Dissolução de comprimidos e péletes de liberação prolongada
empregando-se os métodos da pá e Bio-Dis / Bianca Ramos
Pezzini. -- São Paulo, 2007.
116p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Tecnologia farmacêutica 2. Formulações farmacêuticas
3. Comprimido : farmacotécnica I. T. II. Ferraz, Humberto
Gomes, orientador.

615.4 CDD

**Aos meus pais Luiz Carlos e
Leocádia Maria**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz pela oportunidade.

Aos colegas Michele Georges Issa e Luciano Soares e à minha irmã Marina Ramos Pezzini pelo valioso auxílio prestado.

Ao meu irmão Daniel Ramos Pezzini pela elaboração das imagens apresentadas neste trabalho.

Aos Professores Dr. Francisco Veiga e Dr. João Souza e à Dra. Laura Ribeiro por me receberem no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Coimbra.

À Pró-Reitoria de Pós-Graduação da Universidade de São Paulo pelo auxílio de custos concedido para a realização de estágio no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Coimbra.

Ao Programa de Qualificação Docente da Universidade da Região de Joinville pelo auxílio financeiro concedido.

À SP Farma pela doação dos fármacos.

À Colorcon do Brasil pela doação da hipromelose.

À BASF do Brasil pela doação do material de revestimento.

À FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos) pelo apoio financeiro concedido.

RESUMO

Matrizes hidrofílicas de diclofenaco sódico e de cetoprofeno foram preparadas por meio de compressão direta ou granulação úmida seguida de compressão, utilizando-se hipromelose para modular a dissolução do fármaco. Foram também obtidos péletes de liberação prolongada de cetoprofeno, mediante extrusão-esferonização e revestimento, em leito fluidizado, com Kollicoat[®] EMM 30D. Um planejamento fatorial 2² foi usado para elucidar os efeitos de variáveis de formulação sobre os perfis de liberação do fármaco a partir dos sistemas em estudo, determinados empregando-se os métodos da pá e/ou Bio-Dis. No caso dos comprimidos matriciais, os efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose foram investigados. Para os péletes, avaliou-se os efeitos da granulometria e ganho de peso em revestimento. A influência do pH sobre a liberação do fármaco a partir dos sistemas preparados foi também estudada, usando-se meios de dissolução com pH 1,2-7,2. Os métodos ANOVA e teste de Tukey (comparação estatística entre percentuais de fármaco dissolvido e/ou eficiência de dissolução), *f1*, *f2* e Weibull foram usados para caracterizar e comparar os perfis de dissolução. O grau de viscosidade e concentração de hipromelose influenciaram a liberação de diclofenaco sódico e cetoprofeno a partir das matrizes em estudo, sendo a concentração do polímero o fator principal que governou o processo. A granulação alterou os perfis de dissolução de cetoprofeno em relação às matrizes obtidas por compressão direta, diminuindo a velocidade e modificando o mecanismo de liberação. No caso dos péletes, o ganho de peso em revestimento foi o parâmetro que exerceu maior efeito sobre a liberação do cetoprofeno, enquanto a granulometria apenas influenciou os perfis de dissolução das formulações com maior ganho de peso em revestimento. A liberação do fármaco a partir dos sistemas em estudo aumentou com a elevação do pH, o que ocorreu devido à solubilidade pH-dependente do cetoprofeno e diclofenaco sódico.

Palavras-chave: diclofenaco sódico, cetoprofeno, matriz hidrofílica, péletes, hipromelose, Kollicoat[®] EMM 30D, Bio-Dis.

ABSTRACT

Diclofenac sodium and ketoprofen hydrophilic matrices were prepared by direct compression or wet granulation followed by compression, using hypromellose to modulate the drug dissolution. Sustained release ketoprofen pellets were also obtained by extrusion-spheronization and fluidized bed coating with Kollicoat[®] EMM 30D. A 2² factorial design has been used to elucidate the effects of formulation variables on the drug release profiles from the systems in study, determined using the paddle method and Bio-Dis. In the case of matrix tablets, the effects of the viscosity grade and concentration of hypromellose were investigated. For the pellets, the effects of granulometry and weight gain were evaluated. The influence of the pH value on the drug release from the prepared systems was also studied, using pH 1,2-7,2 dissolution media. ANOVA and Tukey's test (statistical comparison between percentages of drug dissolved and/or dissolution efficiency), *f1*, *f2* and Weibull methods were used to characterize and compare the dissolution profiles. The concentration and viscosity grade of hypromellose influenced the ketoprofen and diclofenac sodium release from the studied matrices, being the polymer concentration the main factor that has governed the process. Granulation has modified the dissolution profiles of ketoprofen in relation to the matrices obtained by direct compression, reducing the rate and modifying the mechanism of drug release. In the pellets case, weight gain was the main factor that has influenced the ketoprofen release, while granulometry has only influenced the dissolution profiles of the formulation with the highest weight gain. Drug release from the systems under study increased with the increase of the pH value of the medium because of the diclofenac sodium and ketoprofen pH-dependent solubility.

Key-words: diclofenac sodium, ketoprofen, hydrophilic matrix, pellets, hypromellose, Kollicoat[®] EMM 30D, Bio-Dis.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados -----	1
Resumo-----	2
1. Introdução -----	2
2. Desenvolvimento de FFSO de liberação prolongada: sistemas monolíticos ou multiparticulados -----	4
3. Mecanismos de sustentação da liberação de fármacos -----	5
3.1. Sistemas matriciais -----	5
3.2. Sistemas reservatório-----	7
3.3. Bombas osmóticas-----	8
4. Aspectos tecnológicos e biofarmacotécnicos dos sistemas monolíticos e multiparticulados -----	9
4.1. Aspectos tecnológicos -----	10
4.1.1. Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados -----	10
4.1.1.1. Possibilidade de revestimento-----	10
4.1.1.2. Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis -----	10
4.1.1.3. Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto-----	11
4.1.2. Obtenção de sistemas multiparticulados-----	11
4.1.2.1. Granulação em leito fluidizado -----	11
4.1.2.2. Revestimento em leito fluidizado -----	11
4.1.2.3. Extrusão/esferonização -----	12
4.1.2.4. Compressão-----	13
4.1.3. Comparação entre as propriedades tecnológicas de diferentes tipos de subunidades de FFSO multiparticuladas-----	13
4.1.4. Obtenção do produto final-----	14
4.2. Aspectos biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados-----	15
4.2.1. Menor risco de irritação da mucosa do TGI -----	15

4.2.2. Esvaziamento gástrico mais previsível e menor variabilidade na absorção-----	15
4.2.3. Menor risco de “dose dumping”-----	16
5. Ensaio de dissolução de FFSO de liberação prolongada-----	16
6. FFSO de liberação prolongada disponíveis no mercado brasileiro -----	18
7. Considerações finais-----	20
Referências bibliográficas -----	20

CAPÍTULO 2 - Aplicações do Bio-Dis na avaliação da liberação “in vitro” de formas farmacêuticas sólidas orais -----27

Resumo-----	28
1. Introdução -----	28
2. Descrição do sistema-----	30
3. Aplicações para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada -----	33
4. Outras formas farmacêuticas de liberação modificada-----	35
5. Aplicações para formas farmacêuticas de liberação imediata-----	36
6. Vantagens sobre os métodos tradicionais -----	37
7. Aplicações no controle de qualidade -----	38
8. Considerações Finais-----	39
Referências Bibliográficas -----	39

CAPÍTULO 3 - Perfis de dissolução de diclofenaco sódico a partir de comprimidos matriciais contendo hipromelose-----42

Resumo -----	43
--------------	----

1. Introdução -----	43
2. Materiais e métodos -----	45
2.1. Materiais-----	45
2.2. Meios de dissolução-----	45
2.3. Ensaio de solubilidade -----	45
2.4. Determinação da viscosidade -----	46
2.5. Planejamento fatorial e preparação dos comprimidos -----	46
2.6. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos-----	47
2.7. Ensaio de dissolução-----	47
2.7.1. Método da pá -----	47
2.7.2. Bio-Dis-----	48
2.8. Tratamento estatístico dos resultados-----	48
2.8.1. Planejamento fatorial -----	48
2.8.2. Comparação entre perfis de dissolução-----	49
2.9. Ensaio de intumescimento e erosão -----	49
3. Resultados e discussão-----	50
4. Conclusões-----	64
Referências bibliográficas -----	64

CAPÍTULO 4 - Perfis de dissolução de cetoprofeno a partir de comprimidos matriciais contendo hipromelose-----68

Resumo-----	69
1. Introdução -----	69
2. Materiais e métodos -----	71
2.1. Materiais-----	71
2.2. Meios de dissolução-----	71
2.3. Determinação da solubilidade do fármaco -----	71
2.4. Planejamento fatorial e preparação dos comprimidos -----	72
2.5. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos-----	74
2.6. Ensaio de dissolução-----	74

2.6.1. Método da pá	74
2.6.2. Bio-Dis	74
2.7. Tratamento estatístico dos resultados	75
2.7.1. Planejamento fatorial	75
2.7.2. Comparação entre perfis de dissolução	75
3. Resultados e discussão	76
3.1. Ensaio de solubilidade	76
3.2. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos	76
3.3. Método da pá	77
3.3.1. Efeito do pH do meio de dissolução	80
3.3.2. Efeito do conteúdo e do grau de viscosidade de hipromelose	83
3.4. Bio-Dis	86
4. Conclusões	90
Referências bibliográficas	91

CAPÍTULO 5 - Perfis de dissolução em Bio-Dis de formulações de péletes de cetoprofeno obtidos por extrusão-esferonização e revestimento em leite fluidizado

Resumo	95
1. Introdução	95
2. Materiais e métodos	97
2.1. Materiais	97
2.2. Meios de dissolução	97
2.3. Determinação da solubilidade do fármaco	97
2.4. Preparação dos péletes	98
2.5. Caracterização granulométrica das frações com 0,59-1,19 mm e 1,19-2,38 mm de diâmetro	98
2.6. Planejamento fatorial	99
2.7. Revestimento dos péletes	99
2.8. Ensaio de dissolução	100

2.9. Tratamento estatístico dos resultados-----	101
2.9.1. Planejamento fatorial -----	101
2.9.2. Efeito do pH do meio de dissolução sobre a liberação do fármaco	101
2.9.3. Comparação entre perfis de dissolução-----	101
3. Resultados e discussão-----	102
3.1. Caracterização granulométrica das frações 1 e 2-----	102
3.2. Ensaio de dissolução-----	103
3.2.1. Efeitos da granulometria do núcleo e ganho de peso em revestimento-----	105
3.2.2. Comparação entre os perfis de dissolução-----	107
3.3.3. Efeito do pH do meio de dissolução-----	113
4. Conclusão -----	113
Referências bibliográficas -----	114

Capítulo 1

FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA: SISTEMAS MONOLÍTICOS E MULTIPARTICULADOS

Resumo: As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado. Podem ser desenvolvidas como sistemas monolíticos ou multiparticulados, empregando-se tecnologias como matrizes poliméricas, sistemas reservatório ou bombas osmóticas. Este trabalho apresenta uma revisão acerca das tecnologias utilizadas para a obtenção de FFSO de liberação prolongada, destacando os benefícios tecnológicos e biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados sobre os monolíticos. Os métodos empregados para a avaliação das características de dissolução desses sistemas são também abordados, especialmente o aparato 3 da Farmacopéia Americana. Por fim, são apresentados exemplos de produtos disponíveis no mercado brasileiro, com o objetivo de ilustrar a aplicabilidade das FFSO de liberação prolongada, além de verificar o perfil de utilização desses sistemas pela indústria nacional.

Palavras-chave: formas farmacêuticas sólidas orais, liberação prolongada, sistemas monolíticos, sistemas multiparticulados.

1. Introdução

Os medicamentos são utilizados com finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica. Contêm uma (ou mais) substância(s) ativa(s) que deve(m) ser administrada(s) ao paciente através de uma das vias possíveis (a mais apropriada), veiculada(s) em uma forma farmacêutica (FF) sólida, semi-sólida ou líquida. As FF sólidas de uso oral (FFSO) são as mais usadas (ANSEL, POPOVICH e ALLEN, 2000; YORK, 2005).

Após a administração de uma FFSO, o fármaco deve ser liberado e deve dissolver nos fluidos gastrintestinais para que seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada. As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (ANSEL, POPOVICH e ALLEN, 2000; ASHFORD, 2005).

As FFSO com liberação convencional (ou pronta liberação ou liberação imediata) são desenvolvidas para liberarem o fármaco rapidamente após a

administração, sendo empregados nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favoreçam os processos de liberação e dissolução do fármaco (COSTA e LOBO, 1999; ALDERBORN, 2005). Em contrapartida, as FFSO de liberação modificada são concebidas para modular a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. Os objetivos podem ser: tornar a FF gastrorresistente, prolongar o efeito farmacológico, liberar o fármaco em um sítio específico do trato gastrointestinal (TGI) ou após um período definido de tempo (cronoterapia) (COSTA e LOBO, 1999; LEE e ROBINSON, 2000; LIN, LIN, e LI, 2004).

Os termos liberação prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às FF desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado (COSTA e LOBO, 1999; LORDI, 2001; CHARMAN e CHARMAN, 2002). Essas FF requerem administrações menos freqüentes se comparadas às convencionais, aumentando a adesão do paciente ao tratamento. Também reduzem as oscilações na concentração sangüínea do fármaco, evitando níveis subterapêuticos ou tóxicos (KUMAR e DOMB, 2004; VERNON e WEGNER, 2004).

Diversas tecnologias podem ser empregadas para promover uma liberação gradual de um fármaco veiculado em uma em FFSO e a possibilidade da utilização das mesmas em sistemas monolíticos ou multiparticulados aumenta a sua versatilidade. A seleção do método mais adequado depende de fatores como custo, perfil de liberação desejado, propriedades do fármaco, entre outros. Este trabalho apresenta uma revisão acerca das tecnologias utilizadas na obtenção de FFSO de liberação prolongada e discute aspectos tecnológicos e biofarmacotécnicos dos sistemas monolíticos e multiparticulados. São também considerados os métodos empregados para a avaliação das características de dissolução dessas FF, com destaque para o aparato 3 da Farmacopéia Americana. Por fim, são apresentados exemplos de produtos disponíveis no mercado brasileiro, com o objetivo de ilustrar a aplicabilidade das FFSO de liberação prolongada, além de verificar o perfil de utilização desses sistemas pela indústria nacional.

2. Desenvolvimento de FFSO de liberação prolongada: sistemas monolíticos ou multiparticulados

O desenvolvimento de uma FFSO de liberação prolongada tem início com a seleção do tipo de FF e da tecnologia de modulação da liberação do fármaco que serão empregados.

Em relação ao tipo de FF, as FFSO podem constituir sistemas monolíticos ou multiparticulados. Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula) e a dose não está dividida. As FF multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades, que podem ser grânulos, péletes (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro igual ou menor que 3 mm). Essas subunidades, por sua vez, são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão), que desintegram rapidamente após a administração, liberando as mesmas no TGI (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; DE BRABANDER et al., 2000; EFENTAKIS, KOUTLIS e VLACHOU, 2000; COLLET e MORETON, 2005).

Os mecanismos de sustentação da liberação geralmente são baseados em uma das seguintes tecnologias: sistemas matriciais, sistemas reservatório ou bombas osmóticas (QIU e ZHANG, 2000; CHARMAN e CHARMAN, 2002; VERMA, KRISHNA e GARG, 2002), as quais serão discutidas a seguir.

Independente da tecnologia e do tipo de FF empregados, o uso de excipientes capazes de sustentar a liberação do fármaco se faz necessário. Esses materiais geralmente são polímeros com características e propriedades especiais que permitem que sejam utilizados para finalidades específicas. Algumas dessas propriedades são: capacidade de formação de estruturas (matrizes ou membranas) microporosas/semipermeáveis, capacidade de intumescimento (expansão) em contato com a água e capacidade de complexação com fármacos. Alguns exemplos de materiais empregados para a obtenção de FFSO de liberação prolongada são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Alguns materiais empregados para prolongar a liberação de fármacos em FFSO

Matrizes	Sistemas Reservatório	Bombas Osmóticas
Hidrofílicas Hipromelose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, goma xantana, alginato de sódio, polióxido de etileno, copolímeros do ácido acrílico.	Copolímero de metilmetacrilato, copolímero de etilacrilato, copolímero de metacrilato de amônio,	Acetato de celulose, poliuretano, etilcelulose, polióxido de etileno.
Insolúveis (hidrofóbicas ou inertes) Cera de carnaúba, cera de abelha, parafina, polietileno, etilcelulose, acetato de celulose, cloreto de polivinila, copolímero de metacrilato de amônio.	etilcelulose.	

3. Mecanismos de sustentação da liberação de fármacos

Nos sistemas matriciais, sistemas reservatório e bombas osmóticas, a liberação do fármaco é regulada por processos de difusão, intumescimento, erosão ou pressão osmótica. É relevante destacar que, muitas vezes, esses processos estão combinados em uma mesma FFSO (SINGH e KIM, 2002; KUMAR e DOMB, 2004).

3.1. Sistemas matriciais

As matrizes são dispersões ou soluções de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação, geralmente polímeros de natureza hidrofílica ou inerte (COSTA e LOBO, 1999; COLOMBO et al., 2000, QIU e ZHANG, 2000; CHARMAN e CHARMAN, 2002). Essas matrizes podem ser elaboradas sob as formas de comprimidos, como ilustrado nas Figuras 1 e 2, cápsulas gelatinosas, grânulos, péletes ou minicomprimidos.

Nos sistemas matriciais, a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia

polimérica e ser liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática dessa ligação. Um ou mais desses processos podem regular a liberação em uma mesma FFSO, dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco (KHAN, 2001; CHARMAN e CHARMAN, 2002; KUMAR e DOMB, 2004).

Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras ou polímeros insolúveis em água (nesse caso, também denominadas matrizes inertes), o fármaco é liberado por difusão (KUMAR e DOMB, 2004), como ilustrado na Figura 1. Em decorrência da sua insolubilidade, a matriz ou parte dela pode ser eliminada nas fezes, mas isso não significa que não houve liberação total do fármaco no TGI (COLLETT e MORETON, 2005; LOPES, LOBO e COSTA, 2005).

Figura 1. Matriz insolúvel: Após a administração, a água presente nos fluidos do TGI penetra na FF e dissolve o fármaco. Como consequência, são formados canais na estrutura da matriz, através dos quais o fármaco é gradualmente liberado por difusão.

Nas matrizes hidrofílicas (Figura 2), a liberação é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão (BETTINI et al., 2001). Quando a FF entra em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero na sua superfície é hidratado e intumescce, formando uma camada gelificada. A camada gelificada é posteriormente dissolvida, promovendo a erosão do comprimido. Outras camadas de gel são formadas e dissolvidas sucessivamente na superfície da FF. O fármaco é liberado por difusão através dessas camadas gelificadas e/ou erosão da matriz, como representado na

Figura 2 (COSTA e LOBO, 1999; COLOMBO et al., 2000; COLLETT e MORETON, 2005; LOPES, LOBO e COSTA, 2005).

Figura 2. Matriz hidrofílica: A água presente no TGI penetra na superfície da FF, hidrata o polímero, que intumescce e forma uma camada gelificada. O fármaco contido nessa camada dissolve e difunde a partir da matriz ou é liberado quando ela sofre erosão. Quando a camada gelificada erode, expõe a superfície da FF novamente e o processo se repete.

3.2. Sistemas reservatório

Nestes sistemas, um reservatório (núcleo) contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica. O núcleo pode ser um comprimido, como representado na Figura 3, um grânulo, um pélete ou um minicomprimido. O fármaco é liberado por difusão através da membrana de revestimento, que pode ser microporosa ou não apresentar poros (QIU e ZHANG, 2000; RONG-KUN e ROBINSON, 2002; KUMAR e DOMB, 2004; VERNON e WEGNER, 2004; COLLETT e MORETON, 2005). Quando uma membrana não-porosa é utilizada, a liberação é governada pela difusão da substância ativa através do polímero e, assim, pode ser modulada pela seleção de um polímero no qual ela apresente a difusividade adequada. No caso de membranas microporosas, a difusão do fármaco no meio que estiver preenchendo os poros (em FFSO, fluidos gastrintestinais) determinará o processo de liberação (KUMAR e DOMB, 2004).

Figura 3. Sistema reservatório: A água penetra na FF e dissolve o fármaco, o qual difunde através da membrana de revestimento presente na superfície da FF.

Outra forma de obter-se liberação prolongada mediante o uso de um sistema de reservatório é preparar uma FFSO que contenha camadas alternadas de ativo e de um polímero hidrossolúvel. O fármaco será liberado gradualmente à medida que cada camada de polímero dissolver, sendo que a velocidade do processo estará condicionada pela velocidade de dissolução do filme polimérico e dependerá da sua espessura e do tipo de polímero empregado (KUMAR e DOMB, 2004).

3.3. Bombas osmóticas

Bombas osmóticas são sistemas que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A FF é constituída por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável que possui um orifício feito a laser. O núcleo contém um agente osmótico que pode ser a substância ativa ou outro material. Após a administração da FF, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico), aumentando a pressão interna, o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana (VERMA, KRISHNA e GARG, 2002; WONG, GUPTA e STEWART, 2002; KUMAR e DOMB, 2004; VERNON e WEGNER, 2004).

Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos: um contém a substância ativa, o outro um polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente penetra na FF, o polímero é hidratado e intumesce, impulsionando o fármaco junto com o solvente para fora, através do orifício no revestimento. Esses sistemas são chamados de "push-pull" e estão representados na Figura 4 (VENKATRAMAN et al., 2000; VERMA, KRISHNA e GARG, 2002; WONG, GUPTA e STEWART, 2002).

Figura 4. Bomba osmótica "push-pull": A água penetra na FF por osmose, desintegra o núcleo e intumesce o polímero hidrofílico. A expansão da camada osmótica (polímero hidrofílico) promove a liberação do fármaco através do orifício no revestimento.

4. Aspectos tecnológicos e biofarmacotécnicos dos sistemas monolíticos e multiparticulados

Existe hoje um grande interesse nas FFSSO multiparticuladas, que pode ser explicado em função das vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas que apresentam sobre as monolíticas (CHARMAN e CHARMAN, 2002), algumas delas sumarizadas na Tabela 2. Entretanto, a sua produção é mais cara e complicada e, sendo assim, o desenvolvimento de um produto com essas características deve apresentar uma justificativa razoável. A seguir, são apresentados e discutidos os aspectos tecnológicos e, depois, os

biofarmacotécnicos a serem considerados no momento da opção por um sistema multiparticulado ou monolítico.

Tabela 2. Algumas vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados

Vantagens tecnológicas

Características bastante favoráveis ao processo de revestimento.

Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis.

Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto.

Vantagens biofarmacotécnicas

Menor risco de irritação da mucosa do TGI.

Menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco.

Menor risco de “dose dumping”.

4.1. Aspectos tecnológicos

4.1.1. Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados

4.1.1.1. Possibilidade de revestimento

A possibilidade de revestimento de sistemas multiparticulados, embora não represente um diferencial em relação aos monolíticos, é um recurso tecnológico bastante interessante uma vez que permite, não somente a modulação da liberação, mas também a proteção de fármacos instáveis. Além disso, a coloração das subunidades da FF a torna mais elegante e facilita a sua identificação (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; SANTOS et al., 2004).

4.1.1.2. Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis

Os sistemas multiparticulados permitem a incorporação de substâncias incompatíveis em uma mesma FF. Para tanto, são produzidas subunidades de cada um dos fármacos, que são associadas na FF final, sem o contato entre os mesmos (EFENTAKIS et al; 2000; SANTOS et al., 2004).

4.1.1.3. Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto

Neste caso, a FF é composta por subunidades contendo o fármaco e subunidades inertes. As várias dosagens do produto são obtidas apenas pela modificação da proporção existente entre as subunidades com e sem ativo, não havendo necessidade de se proceder a alterações na formulação.

4.1.2. Obtenção de sistemas multiparticulados

As subunidades de FF multiparticuladas apresentam diferentes tamanhos e formas e podem ser produzidas por uma variedade de tecnologias (GHEBRE-SELLASSIE, 1994), dentre as quais podem ser destacadas a granulação e o revestimento em leito fluidizado, a extrusão/esferonização e a compressão, que são sucintamente descritas a seguir.

4.1.2.1. Granulação em leito fluidizado

No processo de granulação em leito fluidizado, o fármaco e os excipientes são suspensos em uma corrente de ar quente na câmara do equipamento, enquanto uma solução aglutinante é aspergida sobre eles, promovendo a sua agregação. O ar quente remove o solvente dos grânulos formados, secando-os (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; DAVIES, 2001; WANG et al., 2001; SUMMERS e AULTON, 2005).

A utilização deste processo permite a obtenção de FFSO de liberação prolongada multiparticuladas mediante a preparação de grânulos matriciais (realizando-se a granulação do fármaco associado a um polímero capaz de modular a sua liberação) ou grânulos convencionais que são posteriormente revestidos com um filme funcional, como descrito no item 4.1.2.2.

4.1.2.2. Revestimento em leito fluidizado

No caso do revestimento em leito fluidizado, grânulos, péletes ou minicomprimidos convencionais (núcleos) são alimentados na câmara do equipamento e, posteriormente, suspensos em uma corrente de ar quente.

Uma solução ou dispersão polimérica é aspergida sobre os núcleos, formando uma película que modulará a liberação do fármaco (sistema de reservatório). O solvente da película de revestimento é eliminado pela corrente de ar quente, na qual o produto encontra-se suspenso (JONES, 1989).

Outra possibilidade é a obtenção de péletes por meio do revestimento de núcleos inertes (péletes de açúcar) com uma solução ou suspensão do fármaco associado a um agente aglutinante, ou com camadas alternadas de uma solução aglutinante e do fármaco na forma de pó. Sobre a camada contendo o fármaco é, posteriormente, aplicado um filme polimérico capaz de modular a sua liberação (VERVAET, BAERT e REMON, 1995; GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; NASTRUZZI et al., 2000; GHEBRE-SELLASSIE e KNOCH, 2002).

4.1.2.3. Extrusão/esferonização

A primeira etapa do processo de extrusão/esferonização é a preparação de uma massa úmida contendo o fármaco, excipientes e um líquido aglutinante. Depois, essa massa é submetida à extrusão, que é a sua compactação até que escoe através de orifícios presentes no equipamento (extrusor), formando estruturas cilíndricas (extrusado). O extrusado é convertido em péletes em um esferonizador, que é uma câmara cilíndrica com fundo rotatório. Por intermédio da ação da placa de esferonização (fundo rotatório do equipamento), o extrusado é quebrado em cilindros com comprimentos uniformes, que são moldados em esferas, devido à rotação e à fricção ocorridas no processo. Os péletes são então submetidos a secagem em leito estático (estufa) ou leito fluidizado (HICKS e FREESE, 1989; VERVAET, BAERT e REMON, 1995; GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; GHEBRE-SELLASSIE e KNOCH, 2002; SANTOS et al., 2004; SUMMERS e AULTON, 2005). Esse processo pode ser empregado para a obtenção de péletes de liberação prolongada matriciais ou então péletes convencionais, que são posteriormente revestidos, como descrito no item 4.1.2.2 (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999).

4.1.2.4. Compressão

Os minicomprimidos podem ser obtidos em máquinas rotativas convencionais, por meio da utilização de matrizes e punções múltiplos, sendo a compressão direta o método de preparação mais adequado, desde que a formulação apresente propriedades de fluxo suficientes (LENNARTZ e MIELCK, 1998). No que diz respeito à liberação prolongada de fármacos, os minicomprimidos podem constituir sistemas matriciais (compressão de uma formulação contendo o fármaco e um polímero capaz de modular a sua liberação) ou reservatório (aplicação de um revestimento funcional sobre os minicomprimidos) (DE BRABANDER et al., 2000).

4.1.3. Comparação entre as propriedades tecnológicas de diferentes tipos de subunidades de FFSO multiparticuladas

Na Tabela 3, é estabelecida uma comparação entre alguns tipos de subunidades de FFSO multiparticuladas, em função das vantagens e desvantagens tecnológicas inerentes a cada um deles.

Tabela 3. Aspectos tecnológicos relacionados ao tipo de subunidade de sistemas multiparticulados

Subunidades	Vantagens	Desvantagens
Grânulos obtidos em leito fluidizado	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção. - Boa capacidade de incorporação de ativos. - Não há necessidade de equipamentos específicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Subunidades com superfície irregular e porosidade comparativamente elevada.
Péletes obtidos por revestimento de núcleos inertes em leito fluidizado	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção. - Não há necessidade de equipamentos específicos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa capacidade de incorporação de ativos.
Péletes obtidos por extrusão/esferonização	<ul style="list-style-type: none"> - Boa capacidade de incorporação de ativos. - Subunidades com elevada homogeneidade de tamanho e baixa friabilidade. - Subunidades com formato esférico e ótimas propriedades de fluxo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Várias etapas de produção. - Necessidade de equipamentos específicos.
Minicomprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção, com possibilidade de compressão direta. - Boa capacidade de incorporação de ativos. - Subunidades com elevada homogeneidade de tamanho, superfície lisa e baixa porosidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de grande precisão do ferramental e ajuste fino da máquina de comprimir.

4.1.4. Obtenção do produto final

A obtenção de sistemas multiparticulados envolve, além da preparação das subunidades do produto, o seu processamento em uma FF final, que pode ser uma cápsula ou um comprimido. Atenção deve ser dada a essa etapa do processo, uma vez que pode ser bastante crítica. A produção de cápsulas gelatinosas pode trazer problemas especialmente quando envolver o enchimento dos invólucros com subunidades diferentes (COLLETT e

MORETON, 2005). A preparação de comprimidos pode tornar-se um desafio se o processo de compressão danificar o revestimento das subunidades, alterando o perfil de liberação do fármaco (BODMEIR, 1994; ÇELIK, 1994; EFENTAKIS, KOUTLIS e VLACHOU, 2000). O processo de compressão também não deve promover a fusão das subunidades em uma matriz que não sofra desintegração (BODMEIR, 1997).

4.2. Aspectos biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados

Embora as vantagens tecnológicas sejam atrativas, maior destaque é dado aos sistemas multiparticulados devido aos benefícios biofarmacotécnicos que apresentam, os quais são discutidos a seguir.

4.2.1. Menor risco de irritação da mucosa do TGI

As FFSO multiparticuladas dispersam-se ao longo do TGI após a administração, evitando a liberação concentrada do fármaco em uma área reduzida, como ocorre para os sistemas monolíticos. Esse comportamento reduz o risco de lesão da mucosa por fármacos irritantes (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; SANTOS et al., 2004).

4.2.2. Esvaziamento gástrico mais previsível e menor variabilidade na absorção

O perfil de biodisponibilidade de fármacos a partir de FFSO de liberação prolongada é influenciado pelo tempo de trânsito da FF no TGI, que pode sofrer modificações de acordo com tempo de esvaziamento gástrico (KRÄMER e BLUME, 1994).

O trânsito de FFSO multiparticuladas do estômago para o intestino delgado é mais previsível e menos dependente do tempo de esvaziamento gástrico, que varia em função da presença de alimentos no TGI. Isso ocorre uma vez que as subunidades possuem tamanho reduzido e assim conseguem passar pelo piloro, sem retenção no estômago em decorrência do processo digestivo, como acontece com as FF monolíticas. Como consequência, ocorre menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco

(KRÄMER e BLUME, 1994; GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; COLLETT e MORETON, 2005).

4.2.3. Menor risco de “dose dumping”

Outra vantagem inerente aos sistemas multiparticulados é o menor risco de “dose dumping”, ou seja, a probabilidade de ocorrência de liberação rápida do fármaco a partir de uma FFSO de liberação prolongada, em função de uma falha no produto, é reduzida. Esse problema pode acontecer, por exemplo, em decorrência do rompimento de um revestimento funcional. Nos sistemas multiparticulados, a possibilidade de haver esse tipo de problema é muito baixa, uma vez que a dose encontra-se dividida em muitas subunidades, e é bastante improvável que o defeito ocorra em todas elas, causando uma liberação significativamente maior que a desejada (GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; COLLETT e MORETON, 2005).

5. Ensaio de dissolução de FFSO de liberação prolongada

Atualmente, na Farmacopéia Americana, são descritos 7 aparatos para a avaliação das características de dissolução de FF. Os aparatos 1 e 2 são clássicos para a análise de FFSO e devem ser utilizados, a menos que haja uma razão que justifique a adoção de outra metodologia. Os aparatos 5, 6 e 7 são empregados principalmente para a avaliação de sistemas transdérmicos (JORGENSEN e BHAGWAT, 1998; THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005).

Os aparatos 3 (cilindros recíprocos ou Bio-Dis) e 4 (“Flow-through cell”) são próprios para FFSO de liberação prolongada (JORGENSEN e BHAGWAT, 1998; THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2005). O uso de tais equipamentos é justificado, nesse caso, em decorrência da maior dificuldade de predição do desempenho “in vivo” de FFSO de liberação prolongada, por meio do ensaio de dissolução, devido à complexa interação que ocorre entre esses produtos e o ambiente luminal do TGI. Isso acontece porque as FFSO de liberação prolongada são sistemas especializados, que empregam mecanismos distintos para modular a liberação do fármaco e permanecem no

TGI por um período mais longo que as formas convencionais, já que essas últimas sofrem rápida desagregação em meio aquoso (MU, TOBYN e STANIFORTH, 2003). Considerando a importância de uma adequada avaliação de FFSO de liberação prolongada quanto às características de dissolução “in vitro”, destacou-se, neste trabalho, a aplicação do aparato 3.

O aparato 3 possui um banho de aquecimento, no qual as cubas de dissolução são dispostas em fileiras. As cubas, de formato cilíndrico e fundo chato, possuem capacidade de 300 mL e são denominadas cilindros externos. Cada unidade da FF é inserida em um cilindro de vidro (cilindro interno), que contém uma malha de abertura definida em cada uma das extremidades. Os cilindros internos, contendo o produto, são montados em hastes que fazem movimentos de imersão e emersão dentro das cubas (movimento recíproco), durante o ensaio. Cada fileira horizontal de cubas é preenchida com um meio de dissolução distinto, considerando-se os valores de pH ao longo do TGI (por exemplo: 1,2; 4,5; 6,0; 6,8 e 7,2).

O equipamento é programado de modo que os cilindros internos permaneçam durante um determinado período na primeira fileira de cubas. Depois, as hastes elevam-se, permanecem sobre as cubas por alguns segundos para que o meio de dissolução escorra, e movem-se para a fileira posterior, contendo um meio com pH diferente. Esse processo se repete até que todas as fileiras de cubas contendo os meios de dissolução sejam percorridas pelas unidades da FF. Os tempos durante os quais os cilindros permanecem nas cubas são também programados respeitando-se as condições fisiológicas. Dessa forma, a passagem do produto pelo TGI é simulada (BORST, UGWU e BECKETT, 1997).

São realizadas coletas de amostras ao longo do ensaio para a quantificação do fármaco e os perfis de dissolução são traçados após calcular-se o percentual de fármaco dissolvido cumulativo. Assim, o percentual de fármaco dissolvido, ao final do ensaio, corresponde à soma dos percentuais quantificados em todas as cubas percorridas pela FF. Uma vantagem operacional do aparato 3 é que ele dispensa a desgaseificação do meio de dissolução, uma vez que foi demonstrado que os resultados não são influenciados pela presença de bolhas de ar, dada a hidrodinâmica do sistema (JORGENSEN e BHAGWAT, 1998).

6. FFSO de liberação prolongada disponíveis no mercado brasileiro

Alguns exemplos de produtos disponíveis no mercado brasileiro são apresentados na Tabela 4. Como se pode observar, as FFSO de liberação prolongada possuem elevada aplicabilidade, uma vez que podem ser desenvolvidas para classes farmacológicas distintas (anti-hipertensivos, antidepressivos, antiinflamatórios não-esteróides, hipoglicemiantes, entre outras), empregando-se fármacos com diferentes propriedades biofarmacotécnicas (solúveis como o cloridrato de diltiazem e o cloridrato de propranolol ou praticamente insolúveis como a gliclazida e a nifedipina) e, ainda, com diferentes dosagens (baixas como o maleato de dexclorfeniramina e o tartarato de tolterodina, ou altas como o bezafibrato e a carbamazepina).

Tabela 4. Exemplos de produtos na forma de sólidos orais de liberação prolongada disponíveis no mercado brasileiro

Nome	Fabricante	Fármaco	Forma Farmacêutica
Adalat® Oros	Bayer	Nifedipina 20, 30 e 60 mg	Comprimidos
Adalat® Retard	Bayer	Nifedipina 10 e 20 mg	Comprimidos
Anafranil® SR	Novartis	Cloridrato de clomipramina 75 mg	Comprimidos
Aropax®	GlaxoSmithKline	Cloridrato de paroxetina 20 mg	Comprimidos revestidos
Balcor® Retard	Baldacci	Cloridrato de diltiazem 90, 120 e 180 mg	Cápsulas contendo péletes
Biofenac® C.L.R.	Aché	Diclofenaco sódico 75 mg	Comprimidos revestidos
Biofenac® LP	Aché	Diclofenaco sódico 100 mg	Cápsulas contendo péletes
Carbolitium® CR	Eurofarma	Carbonato de lítio 450 mg	Comprimidos

Continuação da Tabela 4

Cardizem® CD	Boehringer Ingelheim	Cloridrato de diltiazem 180 e 240 mg	Cápsulas contendo péletes
Cardizem® SR	Boehringer Ingelheim	Cloridrato de diltiazem 90 e 120 mg	Cápsulas contendo péletes
Cedur® Retard	Roche	Bezafibrato 400 mg	Comprimidos revestidos
Detrusitol® LA	Pfizer	Tartarato de tolterodina 4 mg	Cápsulas contendo péletes
Diamicron® MR	Servier	Gliclazida 30 mg	Comprimidos
Dilacoron® Retard	Abbott	Cloridrato de verapamil 120 e 240 mg	Comprimidos revestidos
Diltipress®	EMS Sigma Pharma	Cloridrato de diltiazem 90 mg, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, 360 mg	Cápsulas
Efexor® XR	Wyeth	Cloridrato de venlafaxina 75 ou 150 mg	Cápsulas contendo péletes
Flodin® Duo	Zodiac	Diclofenaco sódico 150 mg	Comprimidos
Lescol® XL	Novartis	Fluvastatina sódica 80 mg	Comprimidos
Polaramine® Repetabs	Schering-Plough	Maleato de dexclorfeniramina 6 mg	Drágeas (camada externa de pronta liberação e núcleo de liberação prolongada)
Profenid® Retard	Sanofi-Aventis	Cetoprofeno 200 mg	Comprimidos
Rebaten® LA	EMS Sigma Pharma	Cloridrato de propranolol 80 e 160 mg	Cápsulas contendo péletes

Continuação da Tabela 4

Selopress Zok®	Astrazeneca	Succinato de metoprolol 100 mg + hidroclorotiazida 12,5 mg	Comprimidos
Tegretol® CR Divitabs	Novartis	Carbamazepina 200 e 400 mg	Comprimidos
Voltaflex® AP	EMS Sigma Pharma	Diclofenaco (resinato + sódico) 100 mg	Comprimidos
Voltaren® Retard	Novartis	Diclofenaco sódico 100 mg	Comprimidos
Voltaren® SR 75	Novartis	Diclofenaco sódico 75 mg	Comprimidos

7. Considerações finais

A inovação em formulações para fármacos já existentes é alvo de grande parte dos estudos na indústria farmacêutica. Nesse contexto, as FFSO de liberação prolongada ocupam posição de destaque, devido às vantagens biofarmacotécnicas e terapêuticas que apresentam. Entre esses produtos, sobressaem-se as FF multiparticuladas, representadas por vários sistemas diferentes que são, em muitos aspectos, superiores às FF monolíticas. Entretanto, o que se verifica no mercado farmacêutico brasileiro é o predomínio dessas últimas, uma vez que mais de 70% dos produtos pesquisados neste trabalho são FF monolíticas (Tabela 4). Esse predomínio provavelmente esteja relacionado à maior complexidade de desenvolvimento e maior custo de produção de FFSO de liberação prolongada multiparticuladas.

Referências bibliográficas*

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.27, p.403-443.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G., ALLEN JR. L.V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.

ASHFORD, M. Biodisponibilidade – fatores físico-químicos e relacionados à forma farmacêutica. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.17, p.245-263.

BETTINI, R.; CATELLANI, P.L.; SANTI, P.; PEPPAS, N.A.; COLOMBO, P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. **Journal of Controlled Release**, v.70, n.3, p.383-391, 2001.

BODMEIR, R. Tableting of coated pellets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.43, n.1, p.1-8, 1997.

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

ÇELİK, M. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. **Multiparticle oral drug delivery**. Nova York: Marcel Dekker, 1994. Cap.9, p.215.

CHARMAN, S.A.; CHARMAN, W.N. Oral modified-release delivery systems. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., eds. **Modified-release drug delivery technology**. Nova York: Marcel Dekker, 2002. Cap.1, p.1-10.

CHUKWUMEZIE, B.N.; WOJCIK, M.; MALAK, P.; ADEYEYE, M.C. Feasibility studies in spheronization and scale-up of ibuprofen microparticulates using the rotor disk fluid-bed technology. **AAPS PharmSciTech**, v.3, n.1, n.p., 2002.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.20, p.299-313.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N.A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.3, n.6, p.198-204, 2000.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. Revista **Portuguesa de Farmácia**, v.XLIX, n.4, p.181-190, 1999.

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M., ed. **Pharmaceutical Preformulation and Formulation**. Boca Raton: Interpharm/CRC, 2001. Cap.11, p.379-458.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J.P. Matrix mini-tablets based on starch: microcrystalline wax mixtures, **International Journal of Pharmaceutics**, v.199, n.2, p.195-203, 2000.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems, **AAPS PharmSciTech**, v.1, n.4, n.p., 2000.

FREITAG, G. Guidelines on dissolution profile comparison. **Drug Information Journal**, v.35, p.865-874, 2001.

GANDHI, R.; CHAMAN, L.K.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, n.4, p.160-170, 1999.

GHEBRE-SELLASSIE, I.; KNOCH, A. Pelletization techniques. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J.C., eds. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**, 2.ed. Marcel Dekker: New York, 2002. P.2067-2080.

HAUCK, W.W.; FOSTER, T.; SHEININ, E.; CECIL, T.; BROWN, W.; MARQUES, M.; WILLIAMS, R.L. Oral dosage form performance tests: new

dissolution approaches. **Pharmaceutical Research**, v.22, n.2, p.182-187, 2005.

HICKS, D.C.; FREESE, H.L. Extrusion and spheronizing equipment. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharmaceutical pelletization technology**, 2 ed. Marcel Dekker: New York, 1989. Cap.4, p.71-100.

JONES, D.M. Solution and suspension layering. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. **Pharmaceutical pelletization technology**. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989. Cap.7, p.145-164.

JORGENSEN, E.D.; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.3, p.128-135, 1998.

KHAN, G.M. Controlled release oral dosage forms: some recent advances in matrix type drug delivery systems. **The Sciences**, v.1, n.5, p.350-354; 2001.

KORAKIANITI, E.S.; REKKAS, D.M.; DALLAS, P.P.; CHOULIS, N.H. Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. **AAPS PharmSciTech**, v.1, n.4, n.p., 2000.

KRÄMER, J.; BLUME, H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. **Multiparticle oral drug delivery**. Nova York: Marcel Dekker, 1994. Cap.12, p.332.

KUMAR, M.N.V.R.; DOMB, A.J. Controlled drug delivery. In: WNEK, G.E.; BOWLIN, G.L., eds. **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. P.467-477.

LEE, T. W., ROBINSON, J.R. Controlled-release drug-delivery systems. In: GENARO, A.R. ed. **Remington: the science and practice of pharmacy**. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap.47, p.903-929.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J.B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**, v.173, p.75-85, 1998.

LIN, S.; LIN, K.; LI, M. Formulation design of double-layer in the outer shell of dry-coated tablet to modulate lag time and time-controlled dissolution function: studies on micronized ethylcellulose for dosage form design (VII). **AAPS Journal**, v.6, n. 3, p.1-6, 2004.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.2, p.455-470, 2005.

LORDI, N.G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. Cap.14, p.737-781.

MU, X.; TOBYN, M.J.; STANFORTH, J.N. Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system, **Journal of Controlled Release**, v.93, n.3, p.309-318, 2003.

NASTRUZZI, C.; CORTESI, R.; ESPOSITO, E.; GENOVESI, A.; SPADONI, A.; VECCHIO, C.; MENEGATTI, E. Influence of formulation and process parameters on pellet production by powder layering technique. **AAPS PharmSciTech**, v.1, n.2, n.p., 2000.

QIU, Y.; ZHANG, G. Research and development aspects of oral controlled-release dosage forms. In: WISE, D.L. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**, New York: Marcel Dekker, 2000. Cap.23, p.465-503.

RONG-KUN, C.; ROBINSON, J.R. Sustained drug release from tablets and particles through coating. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, T.B., eds. **Pharmaceutical dosage forms: tablets**. Nova York: Marcel Dekker, 1990. Cap.4, p.199-302.

SANTOS, H., VEIGA, F., PINA, M., PODEZECK, F., SOUSA, J. Physical properties of chitosan pellets produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. **International Journal of Pharmaceuticals**, v.246, n.1-2, p.153-169, 2002.

SANTOS, H.M.M., VEIGA, F.J.B., PINA, M.E.T., SOUSA, J.J.M.S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.4, p.455-470, 2004.

SANTUS, G.; BAKER, R.W. Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. **Journal of Controlled Release**, v.35, n.1, p.1-21, 1995.

SINGH, B.N.; KIM, K.H. Drug delivery - Oral route. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C., eds. **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. 2.ed., New York: Marcel Dekker, 2002. P.886-909.

SUMMERS, M.; AULTON, M. Granulação. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.25, p.370-383.

THE UNITED States Pharmacopoeia. 28.ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, 2005.

VENKATRAMAN, S.; DAVAR, N.; CHESTER, A.; KLEINER, L.. An overview of controlled release systems. In: WISE, D.L., ed. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**, New York: Marcel Dekker, 2000. Cap.22, p.431-463.

VERGOTE, G.J.; VERVAET, C.; VAN DRIESSE, I.; HOSTE, S.; DE SMEDT, S.; DEMEESTER, J.; JAIN, R.A.; RUDDY, S.; REMON, J.P. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v.219, n.1-2, p.81-87, 2001.

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M., GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v.79, n.1-3, p.7-27, 2002.

VERNON, B.; WEGNER, M. Controlled Release. In: WNEK, G.E.; BOWLIN, G.L., eds. **Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. P.384-391.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J.P. Extrusion-spheronisation: a literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v.116, n.2, p.131-146, 1995.

WANG, T.; TSUTSUMI, A.; HASEGAWA, H.; MINEO, T. Mechanism of particle coating granulation with RESS process in a fluidized bed. **Powder Technology**, v.118, n.3, p.229-235, 2001.

WONG, P.S.L.; GUPTA, S.K.; STEWART, B.E. Osmotically Controlled Tablets. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., eds. **Modified-release drug delivery technology**. Nova York: Marcel Dekker, 2002. Cap. 9, p.101-114.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.1, p.17-28.

Capítulo 2

APLICAÇÕES DO BIO-DIS NA AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO “IN VITRO” DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

Resumo: O Bio-Dis (método do cilindro recíproco) é um equipamento bastante versátil para a avaliação das características de liberação “in vitro” de formas farmacêuticas sólidas orais, pois permite que o produto seja submetido a diferentes meios de dissolução e condições de agitação, em um único ensaio. Neste trabalho, um breve histórico e uma descrição do sistema são apresentados. São também abordadas as aplicações do Bio-Dis no desenvolvimento e controle de qualidade de produtos de liberação imediata e prolongada, bem como daqueles que vetorizam o fármaco em um local específico do trato gastrintestinal. Além disso, uma comparação é estabelecida entre o sistema e os métodos do cesto e da pá, com destaque para a hidrodinâmica superior do Bio-Dis, que faz com que os resultados não sejam sensíveis a fatores como o uso de sondas de coleta de amostras ou presença de bolhas de ar no meio de dissolução.

Palavras-chave: Dissolução, formas farmacêuticas sólidas, liberação imediata, liberação prolongada, aparato 3, Bio-Dis.

1. Introdução

A biodisponibilidade e, conseqüentemente, o efeito terapêutico de medicamentos de uso oral dependem da dissolução da substância ativa nos fluidos gastrintestinais e da sua permeação através das membranas da mucosa luminal. Nos casos em que o processo de absorção é rápido, a dissolução pode ser a etapa que governa a chegada do fármaco à circulação sistêmica (ASHFORD, 2005; EMAMI, 2006). A comprovação dessa relação levou ao reconhecimento universal do ensaio de dissolução como indispensável ao desenvolvimento, controle de qualidade e alterações pós-registro de formas farmacêuticas sólidas orais (DOKOUMETZIDIS e MACHERAS, 2006; AZARMI, ROA e LÖBENBERG, 2007).

O método do cesto (aparato 1) foi o primeiro a ser adotado pela Farmacopéia Americana, em 1970, enquanto o método da pá (aparato 2) foi reconhecido em 1978, como resultado do desenvolvimento ocorrido na área e crescente interesse nos temas relacionados à dissolução (DOKOUMETZIDIS e MACHERAS, 2006).

As pesquisas realizadas no campo das formas farmacêuticas de liberação prolongada tornaram evidente, entretanto, que para conseguir-se uma correlação entre os resultados de dissolução “in vitro” e a biodisponibilidade desses produtos (correlação “in vitro-in vivo”) seria essencial, muitas vezes, que o pH, composição, força iônica, viscosidade e grau de agitação do meio fossem sequencialmente alterados durante o ensaio de dissolução, simulando a passagem do produto pelo trato gastrointestinal (KHAN, 1996). Com o intuito de solucionar essa questão, um grupo de pesquisadores da Universidade de Londres, comandados pelo Professor A.H. Beckett, desenvolveu o Bio-Dis (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002).

Nos anos 70, a equipe Beckett empregava o método da garrafa rotatória para avaliar os perfis de dissolução de produtos de liberação prolongada, com vantagens importantes sobre os métodos do cesto e da pá, tais como apresentar uma hidrodinâmica superior (já que a forma farmacêutica se movimentava livremente durante o ensaio) e possibilitar o uso de um gradiente de pH. Entretanto, o método era extremamente trabalhoso e existiam limitações à automatização do sistema (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; JORGENSEN e BHAGWAT, 1998).

O Bio-Dis, cujo design foi baseado no equipamento de desintegração de cápsulas e comprimidos, associou a hidrodinâmica do método da garrafa rotatória à possibilidade de fácil exposição da forma farmacêutica a diferentes meios de dissolução e intensidades de agitação, em um equipamento passível de ser automatizado. Assim, foi incorporado à Farmacopéia Americana, em 1991, como aparato 3 ou método do cilindro recíproco, tornando-se uma alternativa aos aparatos 1 e 2 para a avaliação das características de dissolução de produtos de liberação prolongada (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002; KRÄMER, GRADY e GAJENDRAN, 2005).

O objetivo deste trabalho foi discutir as aplicações do Bio-Dis na avaliação das características de liberação “in vitro” de formas farmacêuticas sólidas orais e estabelecer uma comparação entre o sistema e os métodos do cesto e da pá.

2. Descrição do sistema

Os componentes principais do sistema são os cilindros internos, os cilindros externos, as hastes metálicas de agitação e um banho de aquecimento. Cada unidade da forma farmacêutica é inserida em um cilindro interno, que é um tubo de vidro fechado em ambas as extremidades com tampas plásticas contendo uma tela de abertura definida, que pode ser de nylon ou aço inoxidável (Figura 1).

Figura 1. Cilindro interno que contém a forma farmacêutica durante o ensaio de dissolução no Bio-Dis.

Os cilindros internos são montados em hastes metálicas que farão movimentos de imersão e emersão (ação recíproca) dentro das cubas de dissolução, denominadas cilindros externos (Figura 2). Essas cubas são bastante distintas daquelas usadas para os métodos do cesto e da pá, pois além do formato diferenciado, cilíndrico e de fundo chato, apresentam uma capacidade de apenas 300 mL, em contraste com os 1000 mL das cubas tradicionais. Além das cubas padrão de 300 mL, também estão disponíveis cubas para aplicações específicas, com 100 mL e 1000 mL de capacidade. Um sistema contra evaporação é usado sobre as cubas para evitar alterações de

volume do meio de dissolução durante o ensaio, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. Montagem do cilindro interno na haste e movimento recíproco dentro do cilindro externo.

O banho de aquecimento contém as cubas de dissolução ordenadas em linhas e mantém a temperatura do meio em 37 °C. Cada linha horizontal é composta de 7 cubas, 6 para o produto e a sétima pode ser utilizada para a solução padrão, em sistemas nos quais a etapa de quantificação seja automatizada, ou para conter o meio de reposição, caso esse procedimento seja adotado após cada coleta de amostras (Figura 3).

Figura 3. Desenho esquemático do Bio-Dis, representando os cilindros internos posicionados na primeira linha de cubas de dissolução.

Os cilindros internos permanecem na primeira linha de cubas, em movimento recíproco, pelo tempo e intensidade (imersões por minuto ou "ipm") pré-programados no equipamento. Durante a emersão, o sistema de agitação eleva-se até que a tela presente na tampa inferior toque a forma farmacêutica, que deixa a tela e flutua livremente no meio de dissolução quando o sistema de agitação imerge. Depois do período programado, as hastes elevam-se até que os cilindros internos posicionem-se sobre as cubas, onde permanecem por tempo pré-definido para que o meio de dissolução esorra. Então, as hastes deslocam-se para a linha subsequente, submergem novamente e a ação recíproca reinicia.

O sistema contém seis linhas de cubas, mas caso haja a necessidade de um maior volume de meio de dissolução para assegurar condições "sink", pode ser programado de maneira que, após percorrerem a sexta linha, os cilindros internos retornem às primeiras, nas quais deve haver sido realizada a substituição do meio.

Os tempos de permanência dos cilindros internos em cada linha de cubas, além do pH, composição, força iônica, viscosidade e intensidade de agitação do meio de dissolução, podem ser selecionados respeitando-se as

condições fisiológicas e, dessa forma, é possível simular a passagem do produto pelo trato gastrintestinal (TGI).

São realizadas coletas de amostras ao longo do ensaio para a quantificação do fármaco e os perfis de dissolução são traçados após calcular-se o percentual de fármaco dissolvido cumulativo. Assim, a quantidade de fármaco liberado a partir da forma farmacêutica ao final do ensaio corresponderá à soma dos percentuais quantificados em todas as cubas percorridas.

3. Aplicações para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada

As formas farmacêuticas de liberação prolongada de fármacos são conhecidas pelas vantagens terapêuticas que oferecem sobre os medicamentos convencionais. Os benefícios desses sistemas decorrem do uso de tecnologias avançadas e excipientes com características especiais, capazes de gerar um perfil de dissolução específico. Entretanto, a complexidade que apresentam e a necessidade de que o desempenho “in vivo” seja previsível e reprodutível tornam mais complicado o seu desenvolvimento (KUMAR e DOMB, 2004).

Uma questão a ser considerada é o tempo de permanência destes produtos no TGI, que é maior em relação às formas de liberação imediata, uma vez que essas últimas sofrem rápida desagregação em contato com o meio aquoso. Em decorrência do maior tempo de exposição, o desempenho de produtos de liberação prolongada é mais vulnerável às forças mecânicas e condições físico-químicas do ambiente luminal (DOKOUMETZIDIS e MACHERAS, 2006). Uma vez que o Bio-Dis permite que essas condições sejam simuladas, existem evidências de que seja mais eficiente que os métodos do cesto e da pá na predição do desempenho “in vivo” de formas farmacêuticas de liberação prolongada (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; KRÄMER, GRADY e GAJENDRAN, 2005).

Uma condição primordial ao desenvolvimento de metodologias de dissolução é a adequada seleção do pH do meio, uma vez que condiciona a

solubilidade de fármacos, que são em sua maioria ácidos ou bases fracas (KLEIN et al., 2005).

Quando produtos de liberação prolongada são testados no Bio-Dis, é possível simular o ambiente gástrico empregando-se um meio com pH 1,2-1,5 na primeira linha de cubas. Um meio de pH 4,5, com ou sem tensoativos, pode ser usado na segunda linha para representar as condições da porção superior do intestino delgado (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005).

Pode-se reproduzir o ambiente luminal da porção inferior do intestino delgado empregando-se uma terceira linha de cubas com um meio de pH ~ 6,9. Uma quarta linha com pH 7,2 e uma quinta e sexta linhas com pH 7,5 podem ser também utilizadas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005).

Se a simulação do estado não alimentado é desejada, pode-se realizar a agitação do produto durante 1 hora, na primeira linha. Esse tempo pode ser elevado para 4 horas, seguido de 1 hora de agitação na segunda linha, para mimetizar o estado alimentado. O período de agitação apropriado nas demais linhas deve ser selecionado dependendo do tipo de produto analisado, em relação ao tempo de duração da liberação do fármaco, que pode ser de 12 ou 24 horas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997).

Outra questão importante envolve as forças mecânicas e grau de agitação às quais o produto é exposto no TGI, na forma de motilidade intestinal e pressão no estômago, duodeno e jejuno, o que é particularmente crítico no caso de formas farmacêuticas passíveis de erosão, como as matrizes hidrofílicas (KAVANAGH e CORRIGAN, 2004; MISSAGHI e FASSIHI, 2005).

É difícil selecionar a intensidade de agitação que melhor mimetiza as condições "in vivo". Os trabalhos publicados sugerem que 5-15 ipm sejam empregados para simular o estado não alimentado e 30-40 ipm para o estado alimentado, representando a maior turbulência no estômago. Esferas inertes de densidades variadas podem ser adicionadas para simular a interação com as partículas sólidas de alimento em movimento (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; MISSAGHI e FASSIHI, 2005).

O efeito da presença de alimentos também deve ser avaliado para sistemas de liberação prolongada, uma vez que qualquer efeito deletério pode

causar falha do sistema, gerando efeitos tóxicos ou ineficácia clínica (KHAN, 1996; MU, TOBYN e STANIFORTH, 2003).

Duas técnicas podem ser usadas para simular a presença de alimentos no TGI, empregando-se o Bio-Dis. A primeira consiste em imergir a forma farmacêutica em óleo de amendoim, sob agitação, durante 2 horas a 37° C e depois proceder ao ensaio, empregando-se meios de dissolução que reflitam os diferentes valores de pH e força iônica presentes no TGI no estado alimentado. Na segunda técnica, o tratamento prévio da amostra é suprimido e, ao invés disso, o óleo de amendoim é adicionado ao meio de dissolução das primeiras linhas de cubas. As demais condições de realização do ensaio são semelhantes às descritas para o primeiro método (MU, TOBYN e STANIFORTH, 2003)

4. Outras formas farmacêuticas de liberação modificada

Outra aplicação interessante do Bio-Dis é a avaliação de produtos que vetorizam o fármaco a sítios específicos do TGI, a exemplo de alguns medicamentos utilizados no tratamento de doença de Crohn e colite ulcerativa (WONG et al., 1997; KLEIN, RUDOLPH e DRESSMAN, 2002; LI et al., 2002; KLEIN et al., 2005).

Estes medicamentos contêm fármacos antiinflamatórios, como mesalazina e sulfasalazina, e para que sejam eficazes é importante que concentrações elevadas do fármaco sejam atingidas nos locais inflamados e que a absorção sistêmica seja prevenida, de forma a evitar efeitos adversos e redistribuição ineficiente aos locais de inflamação. Assim, as formas farmacêuticas desenvolvidas para essa finalidade devem liberar a substância ativa seletivamente nas áreas atingidas do TGI (KLEIN, RUDOLPH e DRESSMAN, 2002).

Os sistemas disponíveis para o tratamento de doença de Crohn e colite ulcerativa incluem comprimidos e péletes revestidos com polímeros de solubilidade pH-dependente, sendo o local de liberação do fármaco no TGI modulado pela seleção adequada desse polímero. Dessa forma, uso do Bio-Dis torna-se bastante conveniente e apropriado para a avaliação das

características de dissolução destes medicamentos (KLEIN, RUDOLPH e DRESSMAN, 2002; LI et al., 2002; KLEIN et al., 2005).

5. Aplicações para formas farmacêuticas de liberação imediata

Embora não existam muitos trabalhos publicados sobre a utilização do Bio-Dis para a avaliação de formas farmacêuticas de liberação imediata, o equipamento possui um potencial interessante para essa finalidade.

Uma vantagem, neste caso, é a quantidade bastante reduzida de água e reagentes requerida para a preparação de meios, dada a capacidade inferior das cubas de dissolução em relação aos métodos do cesto e da pá (YU, WANG e HUSSAIN, 2002).

Entretanto, a utilização de um menor volume de meio pode inviabilizar a aplicação do equipamento para produtos contendo um fármaco de baixa solubilidade, a menos que uma providência seja tomada para assegurar condições "sink". Algumas possibilidades são a utilização de cubas com capacidade superior (1000 mL) e a adição de tensoativos ao meio de dissolução (YU, WANG e HUSSAIN, 2002). Nesse último caso, o emprego de um agente anti-espuma pode ser necessário (JORGENSEN e BAGHWAT, 1998).

É importante ressaltar que, ao contrário do que é feito para os sistemas de liberação prolongada, o uso de várias linhas de cubas contendo o meio de dissolução não pode ser realizado para os produtos de liberação convencional. Isso ocorre porque a forma farmacêutica sofre desagregação e gera fragmentos que saem do cilindro interno, através da tela da tampa inferior.

O fármaco presente nestes fragmentos poderá encontrar-se ainda no estado não-dissolvido no momento da última coleta de amostras, que ocorre pouco antes das hastes metálicas moverem os cilindros internos para a próxima linha de cubas. Dessa forma, haverá o comprometimento dos resultados devido à perda de fármaco não-dissolvido ao longo do ensaio.

O teste deve ser conduzido em pH 1,5 para fármacos que não apresentam problemas de solubilidade nesse valor de pH e uma alternativa para fármacos pouco solúveis é repeti-lo em pH 6,8, caso essa condição

permita que sejam atingidas condições “sink” (BORST, UGWU e BECKETT, 1997).

Outra preocupação é que as partículas de fármacos pouco solúveis que saem do cilindro interno e depositam no fundo da cuba são expostas a um menor grau de agitação, o que pode reduzir a dissolução. Entretanto, uma alteração no design da tampa inferior foi proposta para resolver o problema. A tampa inferior desenvolvida para esses casos possui um diâmetro maior e, dessa forma, promove a dispersão das partículas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002). Porém, ainda são necessários estudos que comprovem que a solução proposta é adequada.

6. Vantagens sobre os métodos tradicionais

Os métodos do cesto e da pá são ensaios clássicos, bem estabelecidos e padronizados, para a avaliação da dissolução “in vitro” a partir de formas farmacêuticas sólidas orais, o que implica na sua ampla utilização.

Apesar da grande popularidade destes métodos, algumas desvantagens são descritas na literatura para cada um deles, como a sensibilidade que possuem a fatores capazes de modificar a hidrodinâmica do sistema. Alguns exemplos são a presença de bolhas de ar no meio de dissolução, alterações na geometria da cuba, além do bamboleio, localização, centralização e deformação do sistema de agitação ou o uso de sondas para coleta de amostras. A alteração de hidrodinâmica pode influenciar a dissolução do fármaco e produzir grande variabilidade nos resultados (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002).

Os dados obtidos no aparato 1 podem também sofrer interferências de partículas liberadas da forma farmacêutica que tendam a obstruir a tela do cesto (BORST, UGWU e BECKETT, 1997). Pelo mesmo motivo, o método é inadequado para sistemas matriciais passíveis de intumescimento (JORGENSEN e BHAGWAT, 1998).

Outro problema ocorre quando partículas do fármaco deixam o cesto e flutuam na superfície do meio de dissolução (baixa densidade) ou assentam no fundo da cuba (maior densidade), uma vez que passam a não mais sofrer

efeito da agitação do sistema, o que compromete os resultados do ensaio (BORST, UGWU e BECKETT, 1997).

Um problema freqüentemente observado para o método da pá é fenômeno “conning”, caracterizado pela formação de um cone de excipientes e fármaco no meio sob agitação, que se faz presente mesmo que não haja material particulado para torná-lo visível. Esse fenômeno é resultado da hidrodinâmica do sistema, especialmente quando operado a 50 rpm, para produtos que contém um fármaco pouco solúvel em uma grande quantidade de excipiente insolúvel. As partículas presentes no cone sofrem um menor grau de agitação, o que pode reduzir as taxas de dissolução e afetar a uniformidade dos dados. Além disso, “sinkers” e sondas de coleta podem perturbar esse cone e gerar resultados erráticos (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002; KRÄMER, GRADY e GAJENDRAN, 2005).

Devido ao design e ação recíproca do Bio-Dis, os problemas acima descritos não são observados. O fato de os resultados não sofrerem influência da presença de bolhas no meio de dissolução, tornando dispensável a desgaseificação do meio, representa uma grande economia de tempo e maior praticidade. Por essas razões, considera-se que o sistema possui uma hidrodinâmica superior em comparação com os métodos do cesto e da pá (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; JORGENSEN e BHAGWAT, 1998).

7. Aplicações no controle de qualidade

O Bio-Dis oferece uma variedade de opções programáveis de tempo, velocidade de agitação e alterações de meio, as quais são importantes durante o desenvolvimento de produtos de liberação modificada e estabelecimento de correlações “in vitro-in vivo”. Entretanto, uma vez que as condições chaves de dissolução tenham sido estabelecidas, um programa simplificado que englobe esses parâmetros pode ser utilizado para fins de controle de qualidade (BORST, UGWU e BECKETT, 1997).

No caso de produtos de liberação imediata, a versatilidade do Bio-Dis em simular as condições fisiológicas do TGI não é tão relevante, uma vez que apresentam menor vulnerabilidade aos efeitos do ambiente luminal. Porém, o equipamento pode oferecer vantagens quando aplicado ao controle de

qualidade destes produtos, no que se refere à economia com água purificada e reagentes e maior praticidade, uma vez que a desgaseificação do meio não é requerida.

8. Considerações Finais

O Bio-Dis é ainda pouco utilizado, embora apresente vantagens importantes sobre os métodos do cesto e da pá na avaliação das características de dissolução “in vitro” de formas farmacêuticas de liberação prolongada. Como é um equipamento bastante versátil, a sua aplicação não se restringe aos produtos de liberação prolongada, podendo ser também usado para outras formas farmacêuticas sólidas orais, tais como as de liberação imediata e aquelas que vetorizam fármacos a locais específicos do TGI. A sua utilização no controle de qualidade de medicamentos é ainda muito incipiente, sendo atualmente empregado, em geral, apenas para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos e estabelecimento de correlações “in vitro-in vivo” para esses produtos. Entretanto, o Bio-Dis apresenta grande potencial como ferramenta de controle de qualidade.

Referências Bibliográficas*

ASHFORD, M. O trato gastrointestinal – fisiologia e absorção de fármacos. In: AULTON, M.E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.16, p.230-244.

AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.328, n.1, p.12-21, 2007

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. **International Journal of Pharmaceutics**, v.321, n.1-2, p.1-11, 2006.

EMAMI, J. In vitro - In vivo Correlation: From Theory to Applications. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.9, n.2, p.169-189, 2006.

JORGENSEN, E.D; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1; n.3; p.128-135, 1998.

KAVANAGH, N.; CORRIGAN, O.I. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. **International Journal of Pharmaceutics**, v.279, n.1-2, p.141-152, 2004.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.140, n.2, p.131-143, 1996.

KLEIN, S.; RUDOLPH, M.W.; DRESSMAN, J.B. Drug release characteristics of different mesalazine products using USP apparatus 3 to simulate passage through the GI tract. **Dissolution Technologies**, v.9, n.4, p., 2002.

KLEIN, S.; WUNDERLICH, M.; DRESSMAN, J.; STIPPLER, E. Development of dissolution tests on the basis of gastrointestinal physiology. In: DRESSMAN, J.; KRÄMER, J. eds. **Pharmaceutical dissolution testing**. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. Cap.7, p.193-227.

KRÄMER, J.; GRADY, L.T.; GAJENDRAN, J. Historical development of dissolution testing. In: DRESSMAN, J.; KRÄMER, J. eds. **Pharmaceutical dissolution testing**. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. Cap.1, p.1-37.

KUMAR, M.N.V.R.; DOMB, A.J. Controlled drug delivery. In: WNEK, G.E.; BOWLIN, G.L., eds. **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. P.467-477.

LI, J.; YANG, L.; FERGUSON, S.M.; HUDSON, T.J.; WATANABE, S.; KATSUMA, M.; FIX, J.A. IN VITRO. Evaluation of Dissolution Behavior for a Colon-Specific Drug Delivery System (CODES™) in Multi-pH Media Using United States Pharmacopeia Apparatus II and III. **AAPS PharmSciTech**, v.3, n.4, p.1-9, 2002.

MISSAGHI, S.; FASSIHI, R. Release characterization of dimenhydrinate from an eroding and swelling matrix: selection of appropriate dissolution apparatus. **International Journal of Pharmaceutics**, v.293. n.1-2, p.35-42, 2005.

MU, X.; TOBYN, M.J.; STANFORTH, J.N. Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system, **Journal of Controlled Release**, v.93, n.3, p.309-318, 2003.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D.C.; VEIGA, F.J.B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets. **Journal of Controlled Release**, v.103, n.2, p.325-339, 2005.

WONG, D.; LARRABEE, S.; CLIFFORD, K.; TREMBLAY, J.; FRIEND, D.R. USP dissolution apparatus III (reciprocating cylinder) for screening of guar-based colonic delivery formulations. **Journal of Controlled Release**, v.47, n.2, p.173-179, 1997.

YU, L.X.; WANG, J.T.; HUSSAIN, A.S. Evaluation of USP apparatus 3 for dissolution testing of immediate-release products. **AAPS PharmSci**, v.4, n.1, p.1-5, 2002.

Capítulo 3

PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE DICLOFENACO SÓDICO A PARTIR DE COMPRIMIDOS MATRICIAIS CONTENDO HIPROMELOSE

Resumo: Um planejamento fatorial 2^2 foi usado para elucidar os efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose sobre os percentuais de diclofenaco sódico dissolvido (Q%) a partir de comprimidos matriciais (formulações FM1 a FM4), determinados empregando-se os métodos da pá e Bio-Dis. A influência do pH sobre a liberação foi também avaliada, realizando-se a comparação estatística ("one-way" ANOVA e teste de Tukey) entre Q% de FM1-FM4 obtidos em soluções-tampão fosfato pH 4,5-7,2, com o método da pá. Adicionalmente, o comportamento de intumescimento e erosão das formulações nos meios de dissolução foi caracterizado. Os perfis de dissolução de FM1-FM4 foram influenciados pelo conteúdo e tipo de hipromelose usada, assim como pela solubilidade pH-dependente do fármaco, devido ao efeito dessas variáveis sobre o comportamento de intumescimento e erosão das matrizes. FM2 foi a formulação mais susceptível e FM3 a mais resistente às condições de pH, força iônica e grau de agitação empregadas no ensaio de intumescimento e erosão. O desempenho de FM1-FM4 no Bio-Dis divergiu do observado com o método da pá, devido às diferenças no design, mecanismo de funcionamento e hidrodinâmica existentes entre os equipamentos.

Palavras-chave: matriz hidrofílica, hipromelose, intumescimento, erosão, dissolução, Bio-Dis.

1. Introdução

As formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada (FFSOLP) são sistemas especializados, que utilizam materiais e mecanismos distintos para modular a dissolução do fármaco e permanecem no lúmen do trato gastrointestinal (TGI) por um período maior que as formas convencionais, já que essas últimas sofrem rápida desagregação em meio aquoso. Sendo assim, a interação entre FFSOLP e o dinâmico ambiente luminal do TGI é complexa e o efeito dessa interação sobre a liberação e absorção do fármaco é difícil de prever (MU, et al., 2003; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005).

A utilidade do ensaio de dissolução na predição do desempenho "in vivo" de formas farmacêuticas sólidas orais é indiscutível, no entanto, o estabelecimento de correlações válidas para os sistemas de liberação

prolongada é ainda considerado um desafio (MU, et al., 2003; MISSAGHI e FASSIHI, 2005). Muitos trabalhos destacam a relevância de uma avaliação meticulosa desses sistemas por meio de ensaios de dissolução que simulem a variação de pH, força iônica, viscosidade, motilidade e outras condições fisiológicas do TGI, como forma de elevar a possibilidade de correlação entre os resultados obtidos “in vitro” e “in vivo” (KHAN, 1996; JORGENSEN e BHAGWAT, 1998; MU, et al., 2003; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005). Nesse contexto, o aparato 3 da Farmacopéia Americana (Bio-Dis) oferece algumas vantagens importantes sobre os aparatos 1 e 2: apresenta uma hidrodinâmica superior e possibilita a exposição da forma farmacêutica a meios de dissolução com composição e pH distintos e, até mesmo, diferentes condições de agitação, em um único ensaio (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002).

Os sistemas matriciais são amplamente utilizados para a obtenção de FFSOLP, devido às vantagens que oferecem, como simplicidade e baixo custo de produção, além de facilidade de transposição de escala (GRASSI et al., 2004; LOTFIPOUR et al., 2004; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005). Embora muitos materiais sejam empregados na preparação de matrizes, os mais frequentes são os polímeros hidrofílicos, especialmente a hipromelose, também denominada hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC (DÜRIG e FASSIHI, 2002; LOPES, LOBO e COSTA, 2005; OCHOA et al., 2005). Esses sistemas podem ser aplicados para fármacos solúveis e insolúveis em água, cuja liberação dependerá dos processos de intumescimento do polímero, dissolução e difusão do fármaco e erosão da forma farmacêutica (KAVANAGH e CORRIGAN, 2004; GRASSI et al., 2004; JAMZAD, TUTUNJI e FASSIHI, 2005).

O diclofenaco sódico é um antiinflamatório não-esteroidal, com atividades analgésica e antipirética pronunciadas. Possui caráter ácido fraco ($pK_a = 4$) e, dessa forma, solubilidade pH-dependente: é pouco solúvel em água, muito pouco solúvel em soluções-tampão fosfato pH 6,8-7,2 e praticamente insolúvel em ácido clorídrico diluído pH 1,1 (KINCL, VREČER e VEBER, 2004; BARTOLOMEI et al., 2006). De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, é considerado um fármaco classe II, ou seja, apresenta baixa solubilidade e elevada permeabilidade intestinal, o que torna a

absorção e a biodisponibilidade limitadas pelo processo de liberação/dissolução (BERTOCCHI et al., 2005).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do pH do meio, bem como do grau de viscosidade e concentração de hipromelose na formulação, sobre os perfis de liberação de diclofenaco sódico a partir de comprimidos matriciais, empregando-se os métodos da pá e Bio-Dis.

2. Materiais e métodos

2.1. Materiais

Os materiais empregados na preparação dos comprimidos foram: hipromelose Methocel® K4M CR e K100M CR (Colorcon, Cotia, SP, Brasil); celulose microcristalina Microcel® MC-101 (Blanver, Cotia, SP, Brasil); diclofenaco sódico, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio (SP Farma, São Paulo, SP, Brasil). Os reagentes utilizados na preparação dos meios de dissolução foram: fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) e hidróxido de sódio (Casa Americana, São Paulo, SP, Brasil).

2.2. Meios de dissolução

Os meios de dissolução utilizados foram soluções-tampão fosfato com pH 4,5, 6,0, 6,8 e 7,2, preparadas como descrito na Farmacopéia Britânica 5.ed. (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2005). A força iônica (μ) dos meios de dissolução foi calculada a partir da concentração e da valência dos íons presentes (MARTIN, 1993).

2.3. Ensaio de solubilidade

A solubilidade do diclofenaco sódico foi avaliada nos meios de dissolução apresentados no item 2.2. Para tanto, um excesso do fármaco foi adicionado aos meios de dissolução em erlenmeyers, que foram fechados com parafilme e deixados sob agitação a 200 rpm e 37 °C (agitador orbital modelo 25D, New Brunswick Scientific, Edison, NJ, EUA) até atingir o estado de

equilíbrio (120 horas). As amostras foram submetidas à centrifugação e, então, o fármaco foi quantificado no sobrenadante empregando-se espectrofotometria de absorção no ultravioleta, em $\lambda_{\text{máx}} = 276 \text{ nm}$ (espectrofotômetro Shimadu UV-1603, Kyoto, Japão).

2.4. Determinação da viscosidade

Foram preparadas soluções de hipromelose (Methocel® K4M e K100M) na proporção de 1 g:100 mL, nos meios de dissolução descritos no item 2.2. A viscosidade das soluções foi determinada a 20 °C, em viscosímetro rotacional (Brookfield DV-II+, Middleboro, MA, EUA), utilizando-se um “spindle” número 02 e velocidades de 20 rpm e 5 rpm para as amostras contendo Methocel® K4M e K100M, respectivamente.

2.5. Planejamento fatorial e preparação dos comprimidos

Quatro formulações (FM1-FM4) de matrizes hidrofílicas contendo 100 mg de diclofenaco sódico (massa do comprimido: 250 mg) foram obtidas de acordo o planejamento fatorial 2² apresentado na Tabela 1, com o objetivo de elucidar a influência do grau de viscosidade (fator A: níveis 4.000 ou 100.000 mPa.s; solução aquosa 2% a 20 °C, dados do fabricante) e da concentração de hipromelose (fator B: níveis 15 ou 25%) sobre a liberação do fármaco.

Os comprimidos foram preparados por meio de compressão direta em uma máquina excêntrica, montada com matriz e punções de 9 mm de diâmetro (Fabbe-Primar, São Paulo, SP, Brasil). Além de diclofenaco sódico (Diclo.) e hipromelose (Methocel® K4M ou K100M), outros componentes usados nas formulações foram: celulose microcristalina (Cel. Micro.), dióxido de silício coloidal (Dióx. Sil.) e estearato de magnésio (Est. Mg), conforme composições percentuais apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Planejamento fatorial 2^2 que originou FM1-FM4 e composição percentual das formulações

Formulação	Fatores		Composição (%)				
	A	B	Diclo.	Methocel [®]	Cel. Micro.	Dióx. Sil.	Est. Mg.
FM1	-	-	40	15 (K4M)	43,5	0,5	1,0
FM2	+	-	40	15 (K100M)	43,5	0,5	1,0
FM3	-	+	40	25 (K4M)	33,5	0,5	1,0
FM4	+	+	40	25 (K100M)	33,5	0,5	1,0

Fatores: (A) Grau de viscosidade e (B) concentração de hipromelose (Methocel[®]).

Níveis de A: (-) 4.000 mPa.s - K4M e (+) 100.000 mPa.s - K100M; níveis de B: (-) 15% e (+) 25%.

2.6. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos

Os comprimidos foram avaliados quanto à variação de peso, resistência ao esmagamento e friabilidade, empregando-se as metodologias descritas na Farmacopéia Brasileira (1988). Para as determinações de peso, uma balança analítica (Sartorius) foi utilizada. A resistência ao esmagamento e friabilidade foram verificadas, respectivamente, em um durômetro manual e em um friabilômetro (20 rpm, 5 minutos), ambos os equipamentos da marca Nova Ética (Vargem Grande Paulista, SP, Brasil). Um paquímetro digital (Mitutoyo, Suzano, São Paulo) foi utilizado para determinar a espessura e o diâmetro dos comprimidos.

2.7. Ensaio de dissolução

2.7.1. Método da pá

Os perfis de dissolução foram determinados em equipamento Hanson Research Corp. SR8 Plus (Chatsworth, CA, EUA), empregando-se as condições: agitação de 50 rpm, temperatura de 37 °C, 900 mL de meio de dissolução, durante 12 horas. Em intervalos pré-definidos de tempo, amostras de 10 mL foram manualmente coletadas e, então, filtradas. O fármaco dissolvido foi quantificado no filtrado por meio de espectrofotometria de absorção no UV, em $\lambda_{\text{máx}} = 276$ nm (espectrofotômetro DU 640, Beckman

Instruments, Fullerton, CA, EUA). As formulações foram testadas em triplicata em cada um dos meios de dissolução descritos no item 2.2, que foram preparados com água destilada desgaseificada.

2.7.2. Bio-Dis

Os perfis de dissolução foram obtidos, em triplicata, em equipamento “Bio-Dis III extended release tester” (Vankel, Cary, NC, EUA), empregando-se: agitação de 8 oscilações/minuto, temperatura de 37 °C e 250 mL de meio de dissolução (item 2.2). Os valores de pH e tempos de residência em cada meio de dissolução foram: pH 4,5-1 hora; pH 6,0-2,5 horas; pH 6,8-6 horas e pH 7,2-2,5 horas. Em intervalos pré-definidos de tempo, amostras de 3 mL foram manualmente coletadas e, então, centrifugadas. O percentual de fármaco dissolvido foi determinado no sobrenadante, por meio de espectrofotometria de absorção no UV, em $\lambda_{\text{máx}} = 276 \text{ nm}$ (espectrofotômetro Shimadzu UV-1603, Kyoto, Japão).

2.8. Tratamento estatístico dos resultados

2.8.1. Planejamento fatorial

Os valores percentuais de fármaco dissolvido em 6 e 12 horas ($Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$) e em 6,5 e 12 horas ($Q\%_{6,5h}$ e $Q\%_{12h}$) foram estabelecidos como respostas no planejamento fatorial para os métodos da pá e Bio-Dis, respectivamente. Os efeitos dos fatores foram estimados para determinar as variáveis que influenciavam as respostas e essa interpretação foi complementada por meio de análise de variância ($\alpha = 0,05\%$), que estabeleceu quais os efeitos estatisticamente significativos (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997). Os cálculos foram realizados utilizando-se o “software” Microsoft Office Excel®.

2.8.2. Comparação entre perfis de dissolução

Os métodos estatísticos “one-way” ANOVA e teste de Tukey ($\alpha = 0,05\%$) foram usados para comparar os percentuais médios de fármaco dissolvido em 2, 6 e 12 horas ($Q\%_{2h}$, $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$), determinados empregando-se o método da pá (“software” GraphPad Prism[®] versão 4.00).

2.9. Ensaio de intumescimento e erosão

Um equipamento de desintegração (Nova Ética 301 AC, Vargem Grande Paulista, SP, Brasil) foi utilizado para determinar as propriedades de intumescimento e erosão de FM1-FM4, empregando-se 600 mL de meio de dissolução (item 2.2) a 37 °C. Os comprimidos foram dispostos individualmente no interior dos tubos do equipamento, cujos fundos foram fechados com malha de nylon. A amostragem foi realizada em intervalos pré-definidos (em triplicata), sendo o excesso de meio drenado da superfície da forma farmacêutica e o peso determinado em balança analítica. Depois, as matrizes foram submetidas à secagem até peso constante, em uma estufa com circulação de ar a 37 °C. Os experimentos foram conduzidos com (30 oscilações/minuto) e sem agitação. O ganho de massa devido ao intumescimento (captação de água) e a perda de massa devido à erosão foram calculados como descrito por Jamzad, Tutunji e Fassihi (2005), empregando-se as equações:

$$(1) \ I = \frac{100 (W_w - W_f)}{W_f}$$

$$(2) \ E = \frac{100 (W_i - W_f)}{W_i}$$

I é o percentual de ganho de massa, E é o percentual de erosão, W_w é a massa da matriz hidratada antes da secagem, W_f é a massa da matriz após a secagem e W_i é a massa inicial da matriz. O percentual de massa remanescente após erosão (R) foi calculado por meio da equação:

$$(3) \ R = 100 - E$$

3. Resultados e discussão

A solubilidade do diclofenaco sódico foi testada em diferentes meios de dissolução (item 2.2) e, conforme descrito na literatura (YANG e FASSIHI, 1997; KINCL, VREČER e VEBER, 2004), aumentou com a elevação do pH, como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Solubilidade do diclofenaco sódico nas soluções tampão-fosfato pH 4,5-7,2 e força iônica (μ) dos meios de dissolução

pH	Força iônica (μ)	Solubilidade (mg/mL) média $\pm$ DP
4,5	0,05	6,5 $\pm$ 0,1
6,0	0,06	9,6 $\pm$ 0,1
6,8	0,08	15,9 $\pm$ 0,4
7,2	0,1	19,4 $\pm$ 2,1

Os resultados de variação de peso, resistência ao esmagamento (dureza) e friabilidade de FM1-FM4, apresentados na Tabela 3, estão de acordo com as especificações farmacopéicas e as determinações de espessura e diâmetro exibiram baixos coeficientes de variação percentual, revelando que os comprimidos apresentaram propriedades físicas satisfatórias.

Tabela 3. Resultados de variação de peso, dureza, friabilidade, espessura e diâmetro

Ensaio	Média $\pm$ DP (CV%)			
	FM1	FM2	FM3	FM4
Variação de peso (mg) n = 20	260,4 $\pm$ 3,7 (1,4)	253,2 $\pm$ 1,4 (0,5)	247,8 $\pm$ 3,1 (1,2)	244,2 $\pm$ 1,5 (0,6)
Diâmetro (mm) n = 10	9,04 $\pm$ 0,01 (0,13)	9,03 $\pm$ 0,01 (0,07)	9,03 $\pm$ 0,00 (0,04)	9,05 $\pm$ 0,00 (0,05)
Espessura (mm) n = 10	4,07 $\pm$ 0,03 (0,85)	3,89 $\pm$ 0,02 (0,55)	3,95 $\pm$ 0,02 (0,60)	4,14 $\pm$ 0,06 (1,41)
Friabilidade (%) n = 20	0,09	0,05	0,23	1,23
Dureza (Kgf) n = 10	10,1 $\pm$ 0,8 (7,9)	12,0 $\pm$ 0,7 (5,7)	9,4 $\pm$ 0,5 (5,1)	5,3 $\pm$ 0,9 (17,9)

Na Figura 1, é ilustrado o efeito do pH sobre os perfis de dissolução de FM1-FM4, obtidos com o método da pá, enquanto os valores de $Q\%_{2h}$, $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ são apresentados na Tabela 4. Como se pode observar, as quantidades dissolvidas de diclofenaco sódico a partir de FM1 e FM3 foram inferiores em pH 4,5 e aumentaram com a utilização dos meios de dissolução com pH mais elevado, de modo que os máximos resultados de $Q\%$ foram observados em pH 7,2. Dessa forma, ficou claro que a solubilidade pH-dependente do fármaco influenciou a liberação a partir dessas formulações.

As formulações FM2 e FM4 exibiram valores de $Q\%$ inferiores em pH 4,5, assim como FM1 e FM3. No entanto, a liberação em pH 6,0 foi maior que em pH 6,8 para as duas formulações e semelhante a observada em pH 7,2, para FM4.

Figura 1. Perfis de dissolução de FM1-FM4 em ($\diamond$) pH 4,5, ($\circ$) pH 6,0, ($\square$) pH 6,8 e ($\times$) pH 7,2, obtidos utilizando-se o método da pá.

Tabela 4. Porcentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 2, 6 e 12 horas de FM1 a FM4, obtidos nos meios de dissolução com pH 4,5-7,2

pH	Tempo (horas)	Q% Média±DP (CV%).			
		FM1	FM2	FM3	FM4
4,5	2	15,2±1,0 (6,7)	28,8±2,7 (9,2)	10,0±0,2 (1,7)	20,3±1,2 (5,8)
	6	23,3±1,6 (6,9)	34,6±1,1 (3,3)	16,8±0,3 (1,6)	28,0±0,6 (2,3)
	12	28,7±2,4 (8,5)	34,8±0,9 (2,6)	22,6±0,4 (1,7)	31,4±0,6 (2,1)
6,0	2	34,4±4,9 (14,3)	57,1±15,8 (27,7)	18,8±4,3 (22,8)	35,6±2,1 (5,9)
	6	55,1±3,5 (6,3)	81,1±12,9 (15,9)	36,0±5,5 (15,3)	63,4±1,2 (1,9)
	12	71,3±4,7 (6,5)	98,5±6,2 (6,3)	53,0±5,7 (10,8)	87,8±6,4 (7,3)
6,8	2	29,4±4,1 (14,0)	30,7±4,1 (13,2)	20,3±1,5 (7,2)	24,1±1,8 (7,5)
	6	60,0±6,1 (10,2)	54,3±4,3 (8,0)	44,7±3,1 (7,0)	46,2±2,7 (5,8)
	12	89,5±7,3 (8,2)	94,1±6,0 (6,3)	68,5±4,5 (6,5)	70,8±2,0 (2,9)
7,2	2	42,3±2,0 (4,8)	85,7±6,0 (7,0)	28,0±2,2 (7,7)	36,9±3,5 (9,5)
	6	76,5±4,2 (5,4)	102,1±4,6 (4,5)	54,7±2,9 (5,4)	65,6±3,5 (5,3)
	12	103,7±3,7 (3,5)	101,2±1,5 (1,5)	84,1±2,9 (3,4)	94,4±5,1 (5,4)

O motivo pelo qual a liberação do diclofenaco sódico a partir de FM2 e FM4 foi superior ao esperado em pH 6,0 foi esclarecido mediante a análise de viscosidade da hipromelose solubilizada nos meios de dissolução, cujos resultados são exibidos na Tabela 5.

Tabela 5. Viscosidade da hipromelose nos meios de dissolução soluções tampão-fosfato pH 4,5-7,2

Hipromelose	Viscosidade (cP) Média±DP (CV%)			
	pH 4,5	pH 6,0	pH 6,8	pH 7,2
Methocel® K4M	24,65±1,20	10,85±0,07	21,40±0,57	28,55±4,31
	(4,88)	(0,65)	(2,64)	(15,11)
Methocel® K100M	496,90±32,39	130,90±22,77	547,75±21,57	543,40±0,57
	(6,52)	(17,39)	(3,94)	(0,10)

A viscosidade do polímero foi inferior na solução-tampão fosfato pH 6,0 em relação às demais, tanto para Methocel® K4M ($\cong$ 2 vezes menor), quanto para Methocel® K100M ($\cong$ 4 vezes menor), o que influenciou os perfis de dissolução das formulações nesse meio. Para FM2 e FM4, obtidas com Methocel® K100M, a redução de viscosidade foi tão importante que exerceu um maior efeito que a solubilidade do fármaco sobre a liberação. Assim, os valores de Q% em pH 6,0 foram superiores aos registrados em pH 6,8, como corroborou a comparação estatística entre os valores de Q%_{2h}, Q%_{6h} e Q%_{12h} ($P < 0,001$), embora a solubilidade do fármaco fosse superior em pH 6,8.

No caso de FM1 e FM3 (preparadas com Methocel® K4M), a redução de viscosidade da hipromelose aproximou os percentuais de dissolução do fármaco em pH 6,0 daqueles obtidos em pH 6,8 nas primeiras horas de ensaio, como se pode observar na Figura 1 e por meio da comparação estatística entre os valores de Q% registrados em 2, 6 e 12 horas, apresentada na Figura 2.

Figura 2. Resultados das comparações estabelecidas por meio do teste de Tukey entre os valores de Q%_{2h}, Q%_{6h}, e Q%_{12h} de FM1 e FM3, em pH 6,0 e pH 6,8.

A Figura 3 estabelece uma comparação entre os perfis de dissolução de FM1-FM4, em cada um dos meios de dissolução testados empregando-se o método da pá. Nos meios de dissolução com pH 4,5, 6,0 e 7,2, FM2 (15%

K100M) apresentou os maiores percentuais de dissolução, enquanto os menores índices foram registrados a partir de FM3 (25% K4M). FM1 (15% K4M) e FM2 exibiram perfis de liberação semelhantes em pH 6,8, assim como FM3 e FM4 (35% K100M).

Figura 3. Perfis de dissolução das FM1 (■), FM2 (●), FM3 (◆) e FM4 (▲) em pH 4,5, pH 6,0, pH 6,8 e pH 7,2, obtidos utilizando-se o método da pá.

A estimativa dos efeitos principais do grau de viscosidade e concentração de hipromelose e da interação entre eles sobre $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ é apresentada na Figura 4. A magnitude dos efeitos indicou o grau de influência do fator sobre a resposta, enquanto o sinal denotou se o efeito foi positivo (a alteração do nível do fator de inferior para o superior causou um aumento na

resposta) ou negativo (houve uma diminuição na resposta quando o fator foi alterado do nível inferior para o superior). Os efeitos foram considerados significativos quando $F_{\text{calculado}} > F_{\text{crítico}}$ na análise de variância realizada entre os valores de $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$, apresentada na Tabela 5 (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997).

Figura 4. Estimativa dos efeitos do grau de viscosidade (A) e concentração de hipromelose (B) sobre $Q\%$ em 6 e 12 horas, empregada na interpretação do planejamento fatorial 2^2 . *Estatisticamente significativo (Tabela 6).

Tabela 6. Análises de variância realizadas para os valores de $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ de FM1-FM4, obtidos nos meios de dissolução com pH 4,5-7,2, empregadas na interpretação do planejamento fatorial 2^2

	Fonte variação	$Q\%_{6h}$			$Q\%_{12h}$		
		SS	MS	$F_{\text{calculado}}$	SS	MS	$F_{\text{calculado}}$
pH 4,5	Grau de viscosidade	376,4	376,4	344,7*	166,7	166,7	90,8*
	Concentração	129,1	129,1	118,3*	68,8	68,8	37,5*
	Interação	0,0	0,0	0,0	5,7	5,7	3,1
	Erro	8,7	1,1		14,7	1,8	
pH 6,0	Grau de viscosidade	2142,8	2142,8	40,6*	304,5	304,5	5,5
	Concentração	1019,5	1019,5	19,3*	973,9	973,9	17,4*
	Interação	1,4	1,4	0,0	0,2	0,2	0,0
	Erro	422,0	52,7		446,8	55,8	
pH 6,8	Grau de viscosidade	26,0	26,0	0,6	99,0	99,0	1,6
	Concentração	824,3	824,3	19,5*	2776,0	2776,0	43,5*
	Interação	76,5	76,5	1,8	19,9	19,9	0,3
	Erro	338,4	42,3		510,0	63,7	
pH 7,2	Grau de viscosidade	999,7	999,7	67,3*	45,5	45,5	3,6
	Concentração	2548,8	2548,8	171,7*	515,1	515,1	40,6*
	Interação	159,5	159,5	10,7	119,8	119,8	9,4
	Erro	118,8	14,8		101,6	12,7	

$F_{\text{crítico}}$ (GL = 1,8; α = 0,01) = 11,26. *Significativo para α = 0,01.

O efeito da concentração de hipromelose sobre a liberação do fármaco foi negativo em todos os meios de dissolução. De fato, como mostra a Figura 3, quando considerados os perfis de dissolução das formulações preparadas com o mesmo tipo de hipromelose, aquelas com maior conteúdo de polímero liberaram quantidades inferiores do fármaco (FM1>FM3 e FM2>FM4). A explicação para esse comportamento é que um gel mais resistente foi formado na superfície da matriz, resultando em uma barreira mais efetiva à liberação do

fármaco. Esses dados são coerentes e corroboram as observações realizadas por Savaşer, Özkan e Işimer (2005).

O efeito do grau de viscosidade da hipromelose foi positivo sobre $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ em pH 4,5 e sobre $Q\%_{6h}$ em pH 6,0. Dessa forma, a liberação foi maior a partir de FM2 e FM4, preparadas com Methocel® K100M, em relação à FM1 e FM3, nas quais Methocel® K4M foi empregada. Esse comportamento contrariou o esperado, que seria a diminuição da liberação do fármaco com a utilização de uma hipromelose de maior grau de viscosidade. A magnitude do efeito do grau de viscosidade foi superior à do efeito do conteúdo de hipromelose sobre $Q\%_{6h}$ obtidos em pH 4,5 e 6,0 e para $Q\%_{12h}$ em pH 4,5, indicando que o grau de viscosidade foi o fator principal que governou a liberação do diclofenaco sódico nesses valores de pH.

O grau de viscosidade da hipromelose, no entanto, não influenciou a liberação do fármaco quando o ensaio foi realizado em pH 6,8. Em pH 7,2, embora o conteúdo de hipromelose tenha exercido um maior efeito (o efeito foi negativo sobre $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ e, assim, as formulações com maior conteúdo de polímero apresentaram liberação inferior), o grau de viscosidade do polímero também interferiu na liberação (o efeito positivo observado sobre $Q\%_{6h}$ elevou a dissolução do fármaco a partir das formulações preparadas com Methocel® K100M).

Com exceção do observado em 6 e 12 horas no pH 4,5 e em 6 horas no pH 6,0, a concentração de hipromelose foi o principal fator que governou a dissolução do fármaco nas demais condições testadas. Não houve efeito significativo da interação entre os fatores sobre a liberação do fármaco.

Considerando-se que a influência do grau de viscosidade sobre a liberação do diclofenaco sódico foi variável dependendo do pH do meio, os dados de dissolução foram correlacionados aos perfis de intumescimento e erosão, com o objetivo de melhor entender o comportamento das formulações.

O intumescimento de matrizes hidrofílicas ocorre devido à captação de água pelas cadeias poliméricas e pode ser representado pelo percentual de ganho de massa da matriz hidratada, enquanto o grau de erosão pode ser expresso como percentual de massa de matriz remanescente, já que é resultado do desligamento das cadeias do polímero da superfície da forma

farmacêutica. Os perfis de intumescimento e erosão de FM1 a FM4, obtidos no ensaio sem agitação, são apresentados na Figura 5.

Figura 5. Perfis de intumescimento e erosão das FM1 (■), FM2 (●), FM3 (◆) e FM4 (▲) em pH 4,5, 6,0 e 6,8, obtidos no ensaio sem agitação.

FM2 e FM4 apresentaram um maior nível de intumescimento que FM3 em todos os meios de dissolução estudados, o que era esperado, pois, de acordo com a literatura, os tipos de hipromelose com grau de viscosidade superior possuem maior capacidade de intumescimento que os de grau de inferior (KAVANAGH e CORRIGAN, 2004).

FM1, entretanto, apresentou um ganho de massa superior ao previsto em pH 4,5 e 6,0. Esse comportamento pode ser decorrente de uma maior penetração do meio de dissolução na matriz devido à formação de um gel menos resistente na superfície da forma farmacêutica, pois FM1 continha o polímero de menor grau de viscosidade, na concentração inferior. Esse efeito não foi observado para FM3, provavelmente porque possuía um maior conteúdo hipromelose. Assim, FM3 apresentou os menores índices de intumescimento e erosão em todos os meios testados, o que justificou o fato dessa formulação ter sido a mais efetiva no prolongamento da liberação do fármaco, quando avaliada empregando-se o método da pá.

Os resultados dos ensaios de intumescimento e erosão realizados empregando-se agitação são exibidos na Figura 6.

Figura 6. Perfis de intumescimento e erosão das FM1 (■), FM3 (◆) e FM4 (▲) em pH 4,5 e pH 7,2, obtidos no ensaio com agitação.

FM2 sofreu desintegração em todos os meios empregados no ensaio com agitação, o que demonstrou a fragilidade dessa formulação e explicou a maior liberação do fármaco que apresentou em todas as condições testadas empregando-se o método da pá, quando comparada às demais formulações. FM1 e FM4 sofreram desintegração nos ensaios realizados em pH 6,0 e pH 6,8. Em pH 7,2, FM4 apresentou maior intumescimento e maior erosão que FM1 e FM3.

O elevado nível de erosão de FM2 e FM4 deveu-se à grande capacidade de intumescimento, que acelerou o desligamento das cadeias poliméricas na presença de agitação, pois essa condição causa a diminuição da espessura da camada de difusão e, dessa forma, o aumento do transporte de massa a partir da superfície das matrizes.

FM3, por sua vez, apresentou intumescimento e erosão semelhantes em todos os meios testados, como ilustrado na Figura 7. Como as matrizes de liberação são submetidas à agitação no TGI (contrações vigorosas e movimentos peristálticos), a menor suscetibilidade de matrizes poliméricas à

agitação pode ser uma característica importante para o desempenho “in vivo” do produto e, sendo assim, FM3 revelou-se a formulação mais robusta.

Figura 7. Perfis de intumescimento e erosão da FM3 em (◇) pH 4,5, (○) pH 6,0, (□) pH 6,8 e (×) pH 7,2, obtidos no ensaio com agitação.

Um fato interessante observado foi a maior resistência à desintegração de FM1 e FM4 em pH 7,2. Além disso, FM3 apresentou os menores níveis de intumescimento e erosão nesse valor de pH. Esse é um efeito da força iônica do meio de dissolução, que é maior em pH 7,2, como apresentado na Tabela 2. Um decréscimo no grau de erosão de matrizes de hipromelose devido ao aumento da força iônica foi também observado por Kavanagh e Corrigan (2004) e foi atribuído ao efeito de “salting out”, ou seja, a perda de água de hidratação das cadeias poliméricas para os íons inorgânicos presentes no meio de dissolução.

Os perfis de dissolução de FM1-FM4 no Bio-Dis são apresentados na Figura 8. A liberação do fármaco foi inferior para as formulações com maior conteúdo de hipromelose (FM3 e FM4) e houve influência do grau de viscosidade do polímero, pois a liberação a partir de FM3 (preparada com Methocel® K4M) foi superior em relação à FM4 (Methocel® K100M).

Figura 8. Perfis de dissolução das FM1 (■), FM2 (●), FM3 (◆) e FM4 (▲) no Bio-Dis (a linha pontilhada indica que FM2 sofreu desintegração durante o ensaio).

Quando consideradas, na Figura 8, as formulações com menor conteúdo de hipromelose (FM1 e FM2), a liberação foi maior para aquela preparada com o polímero de maior grau de viscosidade (FM2), o que ocorreu porque os comprimidos de FM2 sofreram desintegração. Esse fato ilustra uma limitação do Bio-Dis, que torna necessário o uso de cautela para a avaliação de produtos passíveis de desintegração. Isso acontece porque quando fragmentos são desprendidos da forma farmacêutica e saem do cilindro interno, não são transportados para a cuba de dissolução subsequente, como requer o método, o que causa o comprometimento dos resultados.

A desintegração de FM2 durante o ensaio no Bio-Dis impossibilitou que a estimativa estatística dos efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose sobre os perfis de dissolução de FM1-FM4 fosse realizada, uma vez que significou a perda dos resultados de um dos tratamentos do planejamento fatorial 2^2 .

O desempenho de FM1-FM4 no Bio-Dis divergiu do observado com o método da pá. A liberação do fármaco a partir de FM2 foi superior em relação às outras formulações em pH 4,5, 6,0 e 7,2 e semelhante à de FM1 em pH 6,8, empregando-se o método da pá. Já no Bio-Dis, a formulação sofreu desintegração, o que também aconteceu no ensaio de intumescimento/erosão realizado com agitação. É interessante lembrar que o tipo de agitação utilizado no Bio-Dis é o mesmo do equipamento de desintegração, no qual foi realizado o ensaio de intumescimento/erosão, embora as intensidades utilizadas tenham sido diferentes (8 oscilações/minuto no Bio-Dis e 30 oscilações/minuto no equipamento de desintegração).

O movimento oscilatório do cilindro interno dentro da cuba de dissolução, no Bio-Dis, expõe todas as superfícies do comprimido ao meio, causando um grau de erosão potencialmente superior. A maior intensidade de agitação resulta em uma hidrodinâmica mais vigorosa no meio de dissolução, que intensifica o rompimento mecânico do comprimido, diferentemente do que ocorre com o método da pá, no qual a forma farmacêutica mantém-se em uma posição constante durante o ensaio (MISSAGHI e FASSIHI, 2005).

A formulação FM4 apresentou liberação do fármaco superior à FM1 em pH 4,5 e 6,0, no caso do método da pá. Em pH 6,8 e 7,2, entretanto, a liberação foi maior a partir de FM1 em relação à FM4 (Figura 3). No Bio-Dis (Figura 8), os perfis de dissolução de FM1 e FM4 foram semelhantes até em torno de 3,5 horas de ensaio (1,0 horas em pH 4,5 e 2,5 horas em pH 6,0) e, a partir desse ponto, as curvas começaram a diferenciar-se e a liberação tornou-se superior a partir de FM1 (6,0 horas em pH 6,8 e 2,5 horas em pH 7,2).

A liberação do fármaco a partir de FM3 foi inferior em relação a FM4 em pH 4,5, 6,0 e 7,2 e os perfis dessas formulações mostraram-se semelhantes em pH 6,8, quando empregado o método da pá (Figura 3). No Bio-Dis (Figura 8), a liberação foi levemente superior para FM4 no início do ensaio e, a partir de 6,5 horas, valores de Q% superiores começaram a ser registrados para FM3.

As diferenças observadas entre os perfis de dissolução obtidos empregando-se o método da pá e o Bio-Dis ocorreram devido às diferenças existentes entre os equipamentos, a exemplo da intensidade e tipo de agitação, que tornam distintas as características hidrodinâmicas do sistema e forças

mecânicas potenciais atuantes sobre a estrutura da forma farmacêutica (MISSAGHI e FASSIHI, 2005). Além disso, no caso do método da pá, o pH do meio de dissolução foi mantido constante, enquanto no Bio-Dis empregou-se um gradiente de pH.

No caso de formas farmacêuticas de liberação prolongada passíveis de erosão e intumescimento, como as matrizes hidrofílicas, é fundamental entender a inter-relação entre as condições físico-químicas e hidrodinâmicas empregadas no ensaio para que seja possível a obtenção de dados de dissolução sensíveis e reprodutíveis. Além disso, apenas com a utilização de um grau de agitação bem definido e padronizado, a hidrodinâmica do ensaio poderá assemelhar-se ao que ocorre no TGI, onde a forma farmacêutica é exposta a contrações vigorosas e movimento peristáltico, produzindo resultados “in vitro” que antecipem o desempenho “in vivo” do produto.

4. Conclusões

Os perfis de dissolução de FM1-FM4 foram influenciados pelo conteúdo e tipo de hipromelose utilizada, assim como pela solubilidade pH-dependente do diclofenaco sódico, devido ao efeito dessas variáveis sobre o comportamento de intumescimento e erosão das matrizes. Dentre as formulações, aquela designada como FM2 foi a mais susceptível e FM3 a mais resistente às condições de pH, força iônica e grau de agitação empregadas no ensaio de intumescimento e erosão. O desempenho de FM1-FM4 no Bio-Dis divergiu do observado com o método da pá, devido às diferenças no design, mecanismo de funcionamento e hidrodinâmica existentes entre os equipamentos.

Referências bibliográficas*

BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; RODOMONTE, A. Physico-chemical characterization and intrinsic dissolution studies of a new

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.40, n.5, p.1105-1113, 2006.

BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E., VALVO, L.; ALIMONTI, S.; MEMOLI, A. Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets - a comparative study on the dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.37, n.4, p. 679-685, 2005.

BOLTON, S. Factorial designs. In: BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications**. Nova York: Marcel Dekker, 1997. Cap.9, p.326-354.

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

BRITISH Pharmacopoeia 2005. London: Her Majesty's Stationary Office, 2005.

DÜRIG, T.; FASSIHI, R. Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics. **Journal of Controlled Release**, v.80, n.1-3, p.45-56, 2002.

FARMACOPÉIA Brasileira (1988). 4 ed. Atheneu, São Paulo, SP.

GRASSI, M.; ZEMA, L.; SANGALLI, M.E.; MARONI, A.; GIORDANO, F.; GAZZANIGA, A. Modeling of drug release from partially coated matrices made of a high viscosity HPMC. **International Journal of Pharmaceutics**, v.276, n.1-2, p.107–114, 2004.

JAMZAD, S.; TUTUNJI, L.; FASSIHI, R. Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems **International Journal of Pharmaceutics**, v.292, n.1-2, p.75-85, 2005.

JORGENSEN, E.D; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.3, p.128-135, 1998.

KAVANAGH, N.; CORRIGAN, O.I. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. **International Journal of Pharmaceutics**, v.279, n.1-2, p.141-152, 2004.

KINCL, M., VREČER, F.; VEBER, M. Characterization of factors affecting the release of low-solubility drug from prolonged release tablets. **Analytica Chimica Acta**, v.502, n.1, p.107-113, 2004.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.140, n.2, p.131-143, 1996.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.2, p.455-470, 2005.

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, n.10, p.819–825, 2004.

MARTIN, A. **Physical pharmacy**. 4.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1993. Cap.6, p.125-142.

MISSAGHI, S.; FASSIHI, R. Release characterization of dimenhydrinate from an eroding and swelling matrix: selection of appropriate dissolution apparatus. **International Journal of Pharmaceutics**, v.293, n.1-2, p.35-42, 2005.

MONTGOMERY, D.C. The 2^k factorial design. In: MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1997. Cap.7, p.290-353.

MU, X.; TOBYN, M.J.; STANFORTH, J.N. Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system, **Journal of Controlled Release**, v.93, n.3, p.309-318, 2003.

OCHOA, L.; IGARTUA, M.; HERNÁNDEZ, R.M.; GASCÓN, A.R.; PEDRAZ, J.L. Preparation of sustained release hydrophilic matrices by melt granulation in a high-shear mixer. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.8, n.2, p.132-140, 2005.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D.C.; VEIGA, F.J.B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets. **Journal of Controlled Release**, v.103, n.2, p.325-339, 2005.

SAVAŞER, A.; ÖZKAN, Y.; İŞİMER, A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. **II Farmaco**, v.60, n.2, p.171-177, 2005.

YANG, L.; FASSIHI, R. Modulation of diclofenac release from a totally soluble controlled release drug delivery system. **Journal of Controlled Release**, v.44, n.2-3, p.135-140, 1997.

YU, L.X.; WANG, J.T.; HUSSAIN, A.S. Evaluation of USP apparatus 3 for dissolution testing of immediate-release products. **AAPS PharmSci**, v.4, n.1, p.1-5, 2002.

Capítulo 4

PERFIS DE DISSOLUÇÃO DE CETOPROFENO A PARTIR DE COMPRIMIDOS MATRICIAIS CONTENDO HIPROMELOSE

Resumo: Um planejamento fatorial 2^2 foi usado para elucidar os efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose sobre a liberação de cetoprofeno a partir de comprimidos matriciais. As formulações (FM1-FM4) foram obtidas por compressão direta e os perfis de dissolução caracterizados por intermédio dos métodos da pá e Bio-Dis. A influência do pH sobre a liberação foi avaliada mediante a comparação estatística ("one-way" ANOVA e teste de Tukey) entre percentuais de fármaco dissolvido (Q%) de FM1-FM4 em soluções tampão fosfato pH 4,5-7,2, utilizando-se o método da pá. Adicionalmente, foram preparadas FM5 e FM6 a partir de FM3 e FM4, procedendo-se a granulação úmida do fármaco previamente à compressão, com o objetivo de aumentar a resistência mecânica dos comprimidos. Efetuou-se a comparação entre os perfis de dissolução no Bio-Dis de FM3/FM5 e FM4/FM6 por meio dos modelos f_1 , f_2 e Weibull. Os efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose foram negativos sobre os perfis de liberação de cetoprofeno, sendo maior a influência exercida pelo último fator, em ambos os equipamentos de dissolução testados. A liberação também mostrou sofrer efeito do pH do meio, devido à solubilidade pH-dependente do fármaco. A granulação diminuiu a friabilidade dos comprimidos, entretanto, alterou os perfis de dissolução, modificando a velocidade e o mecanismo de liberação do fármaco.

Palavras-chave: cetoprofeno, matriz hidrofílica, hipromelose, dissolução, Bio-Dis.

1. Introdução

Os sistemas farmacêuticos matriciais são dispersões de um fármaco em um suporte resistente à desintegração, formado por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas, que atuam como agentes moduladores da liberação. Embora muitos tipos de materiais sejam empregados para essa finalidade, os mais freqüentes são os polímeros hidrofílicos, especialmente o derivado celulósico hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose ou HPMC). A popularidade desse polímero deve-se a flexibilidade que oferece na obtenção de formulações, uma vez que permite a incorporação de fármacos com

diferentes solubilidades, em quantidades variadas; além da ausência de problemas de compatibilidade e da possibilidade, em muitos casos, de preparação de comprimidos sem granulação prévia (LOPES, LOBO e COSTA, 2005; CONTI et al., 2006).

Por sua vez, o ensaio de dissolução é indispensável ao desenvolvimento, controle de qualidade e avaliação de alterações pós-registro na formulação ou processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas orais. A grande relevância atribuída a esse ensaio deve-se a capacidade que possui de fornecer uma estimativa da performance "in vivo" do produto (GRAY, 2002; AZARMI, ROA e LÖBENBERG, 2007).

No que tange aos sistemas de liberação prolongada, como as matrizes de hipromelose, muitos estudos destacam a importância de uma avaliação metódica das características de dissolução pelo emprego de ensaios que simulem a variação de pH, força iônica, viscosidade, motilidade e outras condições fisiológicas do trato gastrointestinal (TGI), como forma de elevar a possibilidade de correlação entre o desempenho "in vitro" e "in vivo" (KHAN, 1996; JORGENSEN e BHAGWAT, 1998; MU, et al., 2003; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005). Nesse contexto, o aparato 3 da Farmacopéia Americana (Bio-Dis) oferece vantagens importantes sobre os aparatos 1 (cesto) e 2 (pá): apresenta uma hidrodinâmica superior e possibilita a exposição da forma farmacêutica a meios de dissolução com composição e pH distintos e, até mesmo, diferentes condições de agitação, em um único ensaio (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; YU, WANG e HUSSAIN, 2002).

Outro dado importante que deve ser considerado é a classe biofarmacêutica do fármaco, pois esse conhecimento possibilita o desenvolvimento sistemático, e não empírico, de formulações (LÖBENBERG e AMIDON, 2000). O cetoprofeno é um ácido fraco ($pK_a \sim 4,6$) pertencente a classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, apresenta elevada permeabilidade intestinal e baixa solubilidade, o que torna a dissolução o fator limitante do processo de absorção e da biodisponibilidade (SHENG et al., 2006).

Além das características biofarmacotécnicas da substância ativa, outras variáveis que interferem no desempenho de matrizes hidrofílicas são o tipo e a concentração do polímero empregado. Dessa forma, o objetivo deste trabalho

foi determinar a influência do grau de viscosidade e concentração da hipromelose sobre os perfis de liberação do cetoprofeno a partir de comprimidos matriciais, empregando-se os métodos da pá e Bio-Dis. O efeito do pH do meio de dissolução sobre a liberação do fármaco também foi investigado. Complementarmente, as propriedades físicas dos comprimidos (variação de peso, resistência ao esmagamento e friabilidade) foram avaliadas.

2. Materiais e métodos

2.1. Materiais

Os materiais empregados na preparação dos comprimidos foram: hipromelose Methocel[®] K4M CR e K100M CR (Colorcon, Cotia, SP, Brasil), celulose microcristalina Microcel[®] (Blanver, Cotia, SP, Brasil), dispersão de copolímero do ácido metacrílico 30% Kollicoat[®] MAE 30 DP (BASF, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil), cetoprofeno, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio (SP Farma, São Paulo, SP, Brasil) e polivinilpirrolidona (PVP) Kollidon[®] 30 (BASF, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil). Os reagentes utilizados na preparação dos meios de dissolução foram: ácido clorídrico (HCl) 37% (Merck, Darmstadt, Alemanha), cloreto de sódio (NaCl), fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) e hidróxido de sódio (NaOH) (Casa Americana, São Paulo, SP, Brasil).

2.2. Meios de dissolução

Os meios de dissolução utilizados foram o HCl 0,1 M acrescido de NaCl 0,034 M pH 1,2 e soluções-tampão fosfato com valores de pH iguais a 4,5, 6,0, 6,8 e 7,2, preparadas como descrito na Farmacopéia Britânica 5.ed. (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2005).

2.3. Determinação da solubilidade do fármaco

A solubilidade do cetoprofeno foi avaliada nos meios de dissolução apresentados no item 2.2. Para tanto, um excesso de fármaco foi adicionado

aos meios de dissolução em frascos plásticos, que foram fechados e deixados sob agitação a 200 rpm e 37 °C, durante 72 horas (agitador Tecnal TE 420, Piracicaba, SP, Brasil). As amostras foram submetidas à filtração e, então, o fármaco foi quantificado no filtrado, por meio de espectrofotometria de absorção no ultravioleta em $\lambda_{\text{máx}} = 260$ nm (espectrofotômetro DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA).

2.4. Planejamento fatorial e preparação dos comprimidos :

Quatro formulações (FM1-FM4) de matrizes hidrofílicas contendo 200 mg de cetoprofeno (massa do comprimido: 500 mg) foram obtidas de acordo com o planejamento fatorial 2^2 apresentado na Tabela 1, com o objetivo de elucidar a influência do grau de viscosidade (fator A: níveis 4.000 ou 100.000 mPa.s - solução aquosa 2% a 20 °C, dados do fabricante) e concentração de hipromelose (fator B: níveis 10 ou 20%) sobre a liberação do fármaco, avaliada em função dos percentuais de fármaco dissolvido em 6 e 12 horas ($Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$).

Os comprimidos foram obtidos por compressão direta em máquina rotativa (modelo 14 PSC, Lawes, São Paulo, SP, Brasil), montada com matrizes e punções de 11 mm de diâmetro. Além de cetoprofeno (Ceto.) e hipromelose (Methocel® K4M ou K100M), outros componentes usados nas formulações foram: celulose microcristalina (Cel. Micro.), dióxido de silício coloidal (Dióx. Sil.) e estearato de magnésio (Est. Mg.), conforme as composições percentuais apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Planejamento fatorial 2^2 que originou FM1-FM4 e composição percentual das formulações

Formulação	Fatores		Composição (%)					
	A	B	Ceto.	Methocel®	Cel. Micro.	Dióx. Sil.	Est. Mg.	
FM1	-	-	40	10 (K4M)	48,5	0,5	1,0	
FM2	+	-	40	10 (K100M)	48,5	0,5	1,0	
FM3	-	+	40	20 (K4M)	38,5	0,5	1,0	
FM4	+	+	40	20 (K100M)	38,5	0,5	1,0	

Fatores: (A) Grau de viscosidade e (B) concentração de hipromelose (Methocel®).

Níveis de A: (-) 4.000 mPa.s - K4M e (+) 100.000 mPa.s - K100M; níveis de B: (-) 10% e (+) 20%.

Outras duas formulações (FM5 e FM6), cujas composições percentuais são apresentadas na Tabela 2, foram preparadas procedendo-se inicialmente a granulação úmida do fármaco. Uma massa, obtida por meio da adição de uma solução aquosa de PVP (10% m/v) ao cetoprofeno, foi granulada em um tamis com 2,38 mm de abertura. A secagem do granulado foi realizada em estufa a 45°C até 0,86% de umidade (determinada em balança de infravermelho modelo IV 2002, Gehaka, São Paulo, SP, Brasil). O granulado foi calibrado em um tamis com 1,19 mm de abertura. Depois, os demais componentes de cada formulação foram misturados ao granulado até completa homogeneização e os comprimidos obtidos em máquina excêntrica (Fabbe-Primar, São Paulo, SP, Brasil), montada com punções com 11 mm de diâmetro.

Tabela 2. Composição percentual do granulado de cetoprofeno, FM5 e FM6

Granulado:	Componente (%)	
Cetoprofeno	93,8	93,8
PVP K30	6,3	6,3
Comprimidos:	FM5	FM6
Granulado	42,7	42,7
Celulose microcristalina	35,8	35,8
Methocel® K4M	20,0	-
Methocel® K100M	-	20,0
Dióxido de silício coloidal	0,5	0,5
Estearato de magnésio	1,0	1,0

2.5. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos

Os comprimidos foram avaliados quanto à variação de peso, resistência ao esmagamento e friabilidade por meio das metodologias descritas na Farmacopéia Brasileira (1988). Para as determinações de peso, uma balança analítica (modelo BL 210S, Sartorius, Goettingen, Alemanha) foi utilizada. A resistência ao esmagamento (dureza), espessura e diâmetro foram determinados em equipamento HDR-300 (Logan Instruments, Somerset, NJ, EUA). A friabilidade foi verificada utilizando-se uma velocidade de 20 rpm, durante 5 minutos, em equipamento Nova Ética (Vargem Grande Paulista, SP, Brasil).

2.6. Ensaio de dissolução

2.6.1. Método da pá

Os perfis de dissolução foram determinados em um equipamento Hanson Research Corp. SR8 Plus (Chatsworth, CA, EUA), empregando-se as condições: agitação de 50 rpm, temperatura de 37 °C, 900 mL de meio de dissolução, em 12 horas de ensaio. Em intervalos pré-definidos de tempo, amostras de 10 mL foram manualmente coletadas e, então, filtradas. O fármaco dissolvido foi quantificado no filtrado, por meio de espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 260 nm (espectrofotômetro DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA). As formulações foram testadas, em triplicata (exceto FM2, n = 2), nos meios de dissolução soluções tampão fosfato pH 4,5-7,2 (item 2.2), preparados com água destilada desgaseificada.

2.6.2. Bio-Dis

Os perfis de dissolução foram obtidos, em triplicata, em um equipamento “Bio-Dis III extended release tester” (Vankel, Cary, NC, EUA), empregando-se: agitação de 8 oscilações/minuto, temperatura de 37 °C e 250 mL de meio de dissolução. Os valores de pH e tempos de residência da forma farmacêutica em cada meio de dissolução foram selecionados para simular o TGI humano

em jejum: pH 1,2-1 hora; pH 4,5-0,5 hora; pH 6,0-2,5 horas; pH 6,8-6 horas; pH 7,2-2 horas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005). Em intervalos pré-definidos de tempo, amostras de 3 mL foram coletadas e, então, centrifugadas. O percentual de fármaco dissolvido foi determinado no sobrenadante, por meio de espectrofotometria de absorção no UV em $\lambda_{\text{máx}}$ igual a 260 nm (espectrofotômetro Shimadzu UV-1603, Kyoto, Japão).

2.7. Tratamento estatístico dos resultados

2.7.1. Planejamento fatorial

Os valores percentuais de fármaco dissolvido em 6 e 12 horas ($Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$) e em 7 e 12 horas ($Q\%_{7h}$ e $Q\%_{12h}$) foram estabelecidos como respostas no planejamento fatorial para os métodos da pá e Bio-Dis, respectivamente. Os efeitos dos fatores foram estimados para determinar as variáveis que influenciavam as respostas e essa interpretação foi complementada por meio de análise de variância ($\alpha = 0,05\%$), que estabeleceu quais os efeitos estatisticamente significativos (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997). Os cálculos foram realizados utilizando-se o “software” Microsoft Office Excel®.

2.7.2. Comparação entre perfis de dissolução

Os métodos estatísticos “one-way” ANOVA e teste de Tukey ($\alpha = 0,05\%$) foram utilizados para comparar os percentuais médios de fármaco dissolvido em 2, 6 e 12 horas ($Q\%_{2h}$, $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$) no aparato 2 (pá), empregando-se o “software” GraphPad Prism® versão 4.00.

Uma comparação foi estabelecida entre os perfis de dissolução de FM3 e FM5 no Bio-Dis, assim como entre os perfis de FM4 e FM6, por meio da aplicação dos fatores de diferença ($f1$) e semelhança ($f2$) e equação empírica de Weibull (o teste t foi usado para a comparação entre pares de médias de “ T_d ”). Os cálculos foram realizados empregando-se o “software” Microsoft Office Excel®.

3. Resultados e discussão

3.1. Ensaio de solubilidade

A solubilidade do cetoprofeno foi testada em diferentes meios de dissolução (item 2.2) e, conforme descrito na literatura (SHENG et al., 2006), aumentou com a elevação do pH, como apresentado na Figura 1.

Figura 1. Solubilidade do cetoprofeno (mg/mL) nos meios de dissolução HCl 0,1 M + NaCl 0,034 M pH 1,2 e soluções tampão-fosfato pH 4,5-7,2.

3.2. Avaliação das propriedades físicas dos comprimidos

Os resultados de variação de peso, dureza, friabilidade, espessura e diâmetro obtidos para FM1 a FM6 são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resultados de variação de peso, dureza, friabilidade, espessura e diâmetro

Ensaio	Média±DP (CV%)				
	FM1	FM3	FM4	FM5	FM6
Variação de peso (mg) n = 20	0,4626±0,0281 (6,07)	0,4566±0,0169 (3,69)	0,4490±0,0182 (4,05)	0,5081±0,0044 (0,86)	0,5034±0,0046 (0,91)
Diâmetro (mm) n = 10	11,03±0,02 (0,16)	11,02±0,01 (0,05)	11,02±0,02 (0,14)	11,08±0,01 (0,07)	11,08±0,02 (0,19)
Espessura (mm) n = 10	5,90±0,07 (1,18)	5,50±0,06 (1,15)	5,36±0,04 (0,84)	6,05±0,05 (0,86)	5,80±0,08 (1,30)
Friabilidade (%) n = 20	3,89	2,81	1,50	0,78	0,63
Dureza (Kgf) n = 10	5,01±1,74 (34,73)	6,89±2,87 (41,64)	9,84±5,06 (51,40)	5,98±0,43 (7,23)	6,99±1,92 (27,43)

*Os ensaios não foram realizados para FM2.

Como se pode observar, FM1 a FM4 apresentaram elevada friabilidade, o que motivou a preparação de FM5 e FM6. Essas últimas apresentaram propriedades físicas adequadas, demonstrando que a modificação no método de preparação dos comprimidos corrigiu o problema.

3.3. Método da pá

Os perfis de dissolução de FM1 a FM4, determinados em pH 4,5-7,2 empregando-se o método da pá, são apresentados nas Figuras 2 e 3, enquanto os valores de Q%_{2h}, Q%_{6h} e Q%_{12h} encontram-se na Tabela 4. A Figura 2 ilustra o efeito do pH sobre a liberação do fármaco a partir de cada formulação e, na Figura 3, uma comparação foi estabelecida entre os perfis de dissolução das quatro formulações em cada valor de pH.

Os dados foram obtidos em triplicata, exceto para FM2, pois a obtenção de comprimidos para essa formulação foi dificultada pela deficiência de propriedades de fluxo e compressibilidade satisfatórias. Assim, para que FM2 pudesse ser testada em todos os meios de dissolução desejados, os ensaios foram realizados em duplicata e os testes físicos (variação de peso, resistência ao esmagamento e friabilidade) foram suprimidos.

Figura 2. Perfis de dissolução de FM1 a FM4 em ($\diamond$) pH 4,5, ($\circ$) pH 6,0, ($\square$) pH 6,8 e (Δ) pH 7,2, empregando-se o método da pá.

Figura 3. Perfis de dissolução de FM1 (■), FM2 (●), FM3 (◆) e FM4 (▲) em pH 4,5 a 7,2, empregando-se o método da pá.

Tabela 4. Porcentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 2, 6 e 12 horas de FM1 a FM4, obtidos nos meios com pH 4,5-7,2

pH	Tempo (horas)	Q% Média $\pm$ DP (CV%)			
		FM1	FM2	FM3	FM4
4,5	2	36,9 $\pm$ 4,9 (13,2)	18,2 $\pm$ 0,6 (3,6)	14,2 $\pm$ 1,4 (9,5)	5,9 $\pm$ 0,5 (8,0)
	6	46,4 $\pm$ 2,2 (4,8)	30,3 $\pm$ 2,4 (8,1)	23,7 $\pm$ 2,9 (12,3)	11,7 $\pm$ 1,3 (11,5)
	12	61,7 $\pm$ 1,8 (2,9)	42,3 $\pm$ 1,6 (3,7)	38,5 $\pm$ 3,4 (8,9)	19,5 $\pm$ 2,0 (10,2)
6,0	2	33,2 $\pm$ 2,5 (7,4)	17,6 $\pm$ 3,8 (21,8)	14,1 $\pm$ 1,6 (11,6)	7,3 $\pm$ 1,0 (14,3)
	6	50,4 $\pm$ 4,3 (8,6)	30,5 $\pm$ 3,7 (12,0)	26,6 $\pm$ 1,9 (7,2)	15,4 $\pm$ 1,7 (11,1)
	12	64,5 $\pm$ 3,6 (5,6)	45,2 $\pm$ 4,3 (9,5)	39,6 $\pm$ 0,4 (1,1)	25,1 $\pm$ 2,6 (10,2)
6,8	2	34,0 $\pm$ 1,1 (3,2)	29,7 $\pm$ 8,8 (29,6)	15,3 $\pm$ 0,6 (4,2)	11,2 $\pm$ 1,3 (11,2)
	6	54,1 $\pm$ 0,7 (1,2)	47,4 $\pm$ 11,1 (23,4)	29,5 $\pm$ 1,0 (3,5)	21,5 $\pm$ 2,3 (10,9)
	12	71,6 $\pm$ 3,8 (5,3)	62,6 $\pm$ 11,7 (18,7)	42,5 $\pm$ 1,9 (4,4)	33,1 $\pm$ 3,3 (9,9)
7,2	2	41,5 $\pm$ 7,6 (18,4)	30,6 $\pm$ 3,1 (10,3)	18,5 $\pm$ 2,1 (11,6)	12,6 $\pm$ 1,0 (7,7)
	6	58,6 $\pm$ 5,7 (9,7)	48,0 $\pm$ 2,6 (5,4)	31,9 $\pm$ 2,5 (7,9)	24,1 $\pm$ 1,3 (5,4)
	12	76,1 $\pm$ 9,3 (12,2)	66,8 $\pm$ 5,9 (8,8)	46,4 $\pm$ 4,1 (8,9)	40,5 $\pm$ 1,0 (2,6)

3.3.1. Efeito do pH do meio de dissolução

O pH do meio de dissolução influenciou a liberação de cetoprofeno a partir de FM1-FM4, como mostra a Figura 2. Os valores de Q%_{2h}, Q%_{6h} e Q%_{12h}, determinados em pH 4,5-7,2, foram estatisticamente comparados para verificar o efeito do pH sobre a liberação do fármaco a partir de cada formulação e os resultados de tal análise são apresentados na Figura 4.

FM1											
Q% _{2h}				Q% _{6h}				Q% _{12h}			
	6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2
4,5	>0,05	>0,05	>0,05	4,5	>0,05	>0,05	<0,05	4,5	>0,05	>0,05	<0,05
		6,8	7,2			6,8	7,2			6,8	7,2
	6,0	>0,05	>0,05		6,0	>0,05	>0,05		6,0	>0,05	>0,05
			7,2				7,2				7,2
		6,8	>0,05			6,8	>0,05			6,8	>0,05

FM2											
Q% _{2h}				Q% _{6h}				Q% _{12h}			
	6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2
4,5	>0,05	>0,05	>0,05	4,5	>0,05	<0,05	<0,05	4,5	>0,05	<0,05	<0,05
		6,8	7,2			6,8	7,2			6,8	7,2
	6,0	>0,05	>0,05		6,0	<0,05	<0,05		6,0	>0,05	<0,05
			7,2				7,2				7,2
		6,8	>0,05			6,8	>0,05			6,8	>0,05

FM3											
Q% _{2h}				Q% _{6h}				Q% _{12h}			
	6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2
4,5	>0,05	>0,05	<0,01	4,5	>0,05	>0,05	<0,05	4,5	>0,05	>0,05	<0,05
		6,8	7,2			6,8	7,2			6,8	7,2
	6,0	>0,05	<0,01		6,0	>0,05	>0,05		6,0	>0,05	>0,05
			7,2				7,2				7,2
		6,8	<0,01			6,8	>0,05			6,8	>0,05

FM4											
Q% _{2h}				Q% _{6h}				Q% _{12h}			
	6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2		6,0	6,8	7,2
4,5	>0,05	<0,001	<0,001	4,5	>0,05	<0,001	<0,001	4,5	>0,05	<0,001	<0,001
		6,8	7,2			6,8	7,2			6,8	7,2
	6,0	<0,01	<0,001		6,0	<0,05	<0,01		6,0	<0,05	<0,001
			7,2				7,2				7,2
		6,8	>0,05			6,8	>0,05			6,8	<0,05

Figura 4. Testes de Tukey realizados entre os percentuais de fármaco dissolvido (Q%) de FM1-FM4 em 2, 6 e 12 horas, determinados em pH 4,5-7,2. Os valores de $P < 0,05$ (marcados em cinza) indicam diferença significativa.

A análise estatística (Figura 4) indicou que os dados de dissolução comparados de FM1 foram semelhantes ($P > 0,05$), exceto $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ em pH 4,5, que foram inferiores àqueles em pH 7,2 ($P < 0,05$). No caso de FM3, $Q\%_{2h}$ em pH 7,2 foi superior àqueles determinados em pH 4,5, 6,0 e 6,8 ($P < 0,01$), que foram iguais ($P > 0,05$). Além disso, os resultados de 6 e 12 horas

registrados em pH 4,5 foram inferiores àquele em pH 7,2, assim como para FM1.

Considerando-se os dados de FM2, não foram registradas diferenças entre $Q\%_{2h}$ em pH 4,5-7,2. Os resultados de $Q\%_{6h}$ em pH 4,5 e 6,0 foram semelhantes ($P>0,05$) e inferiores àqueles obtidos em pH 6,8 e 7,2 ($P<0,05$), que foram iguais ($P>0,05$). O mesmo comportamento foi observado para FM4 em 2 e 6 horas. No caso de FM2, $Q\%_{12h}$ em pH 4,5 e 6,0 foram semelhantes ($P>0,05$) e inferiores àquele em pH 7,2 ($P<0,05$). Entretanto, $Q\%_{12h}$ em pH 4,5 foi inferior àquele em pH 6,8 ($P<0,05$), enquanto os resultados em pH 6,0 e 6,8 foram semelhantes ($P>0,05$). Para FM4, em 12 horas, apenas os resultados em pH 4,5 e 6,0 foram semelhantes ($P>0,05$).

Os dados descritos acima demonstram que, considerando-se as formulações com o mesmo tipo de hipromelose, aquelas com maior conteúdo do polímero sofreram uma influência mais expressiva do pH. Dessa forma, quando comparadas FM1 e FM3 ou FM2 e FM4, observou-se que as diferenças entre os perfis de dissolução iniciaram antes para FM3 e FM4, já em duas horas de ensaio, como revela a Figura 4.

Quando comparadas as formulações com mesmo conteúdo de hipromelose (FM1/FM2 ou FM3/FM4), um maior efeito do pH foi exercido sobre os perfis de dissolução de FM2 e FM4, preparadas com o polímero de maior grau de viscosidade (Figura 4).

A dessemelhança observada entre os perfis de liberação de cada formulação, nos diferentes meios de dissolução testados, foi consequência da solubilidade variável e pH-dependente do cetoprofeno. Uma vez que o fármaco presente na matriz na forma não-dissolvida está indisponível para a difusão (SIEPMANN e PEPPAS, 2001) e que, sendo assim, esse fenômeno é limitado pela solubilidade do composto, os resultados sugerem que a contribuição da difusão para o processo de liberação foi maior para FM3 e FM4 em relação à FM1 e FM2, respectivamente. Ou seja: para formulações com o mesmo tipo de hipromelose, houve uma contribuição mais expressiva da difusão para a liberação do fármaco a partir da formulação com maior conteúdo do polímero.

Por outro lado, a contribuição da difusão para a liberação do cetoprofeno foi mais importante para FM2 e FM4, em relação a FM1 e FM3, respectivamente. Ou seja: para formulações com o mesmo conteúdo de

hipromelose, houve uma maior contribuição da difusão para a liberação do fármaco a partir da formulação com o tipo de maior grau de viscosidade.

3.3.2. Efeito do conteúdo e do grau de viscosidade de hipromelose

A estimativa dos efeitos principais do grau de viscosidade e concentração de hipromelose e da interação entre esses fatores sobre $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ é apresentada na Figura 5. A magnitude dos efeitos indicou o grau de influência dos fatores sobre as respostas, enquanto o sinal denotou se o efeito foi positivo (a alteração do nível do fator de inferior para o superior causou um aumento na resposta) ou negativo (houve uma diminuição na resposta quando o fator foi alterado do nível inferior para o superior). A análise de variância utilizada para complementar essa interpretação encontra-se na Tabela 5: o efeito foi considerado significativo quando $F_{\text{calculado}} > F_{\text{crítico}}$ ($P < 0,05$) e a magnitude de $F_{\text{calculado}}$ confirmou o grau de influência do fator sobre a resposta (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997).

Figura 5. Estimativa dos efeitos do grau de viscosidade (A) e concentração da hipromelose (B) sobre os percentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 6 e 12 horas no aparato 2 (pá). *Estatisticamente significativo (Tabela 4).

Tabela 5. Análises de variância dos valores de $Q\%_{6h}$ e $Q\%_{12h}$ de FM1 a FM4 nos meios de dissolução com pH 4,5-7,2, empregadas na interpretação do planejamento fatorial 2^2

pH	Fonte variação	$Q\%_{6h}$			$Q\%_{12h}$		
		SS*	MS	$F_{\text{calculado}}$	SS*	MS	$F_{\text{calculado}}$
4,5	A	527,03	527,03	100,31**	983,04	527,03	172,32**
	B	1143,56	1143,56	217,65**	1406,58	1143,56	246,56**
	AB	10,93	10,93	2,08	0,11	10,93	0,019
	Erro	36,78	5,25		39,93	5,25	
6,0	A	528,13	528,13	45,58**	1104,55	1104,55	108,40**
	B	82,85	82,85	70,93**	623,15	623,15	61,15**
	AB	40,50	40,50	3,50	13,10	13,10	1,29
	Erro	57,93	11,59		50,95	10,19	
6,8	A	161,33	161,33	4,94	302,00	302,00	5,73**
	B	1920,27	1920,27	58,81**	2431,05	2431,05	46,09**
	AB	1,20	1,20	0,037	1,20	1,20	0,023
	Erro	261,22	32,65		421,93	52,74	
7,2	A	226,53	226,53	17,99**	154,03	154,03	4,40
	B	1709,16	1709,16	13,76**	2095,65	2095,65	59,87**
	AB	5,35	12,59	0,43	7,71	7,71	0,22
	Erro	88,13			245,01	35,00	

*Soma parcial dos quadrados – Tipo III. **Significativo para $P < 0,05$; $\alpha = 0,05\%$.

O efeito da concentração de hipromelose sobre a liberação do fármaco foi negativo em todos os meios de dissolução testados (Figura 5). De fato, como é possível observar na Figura 3, quando considerados os perfis de liberação das formulações que continham o mesmo tipo de hipromelose, aquelas com maior conteúdo de polímero possuíram percentuais de liberação inferiores ($FM1 > FM3$ e $FM2 > FM4$).

O efeito do grau de viscosidade da hipromelose também foi negativo em todos os meios de dissolução. Dessa forma, quando comparados os perfis das formulações com mesma quantidade de hipromelose, a liberação foi maior a partir de FM1 em relação à FM2 e a partir de FM3 em relação a FM4 (Figura 3).

A magnitude dos efeitos indicou que, com exceção do observado em 12 horas no meio de dissolução com pH 6,0, a concentração de hipromelose foi o

principal fator que governou a liberação do fármaco nas demais condições testadas. Não houve efeito significativo da interação entre os fatores sobre a liberação do fármaco (Figura 5).

3.4. Bio-Dis

Os perfis de dissolução de FM1 a FM4 no Bio-Dis são apresentados na Figura 6 e os resultados de $Q\%_{7h}$ e $Q\%_{12h}$ na Tabela 6. A estimativa dos efeitos principais do grau de viscosidade e concentração de hipromelose e da interação entre esses fatores sobre $Q\%_{7h}$ e $Q\%_{12h}$ é mostrada na Figura 7 e a análise de variância que complementou a avaliação estatística encontra-se na Tabela 7.

Figura 6. Perfis de dissolução de FM1 (■), FM2 (●), FM3 (◆) e FM4 (▲), empregando-se o Bio-Dis.

Tabela 6. Valores percentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 7 e 12 horas de FM1 a FM4 no Bio-Dis

Tempo (horas)	Q% Média $\pm$ DP (CV%)			
	FM1	FM2	FM3	FM4
7	52,0 $\pm$ 0,4 (0,7)	45,9 $\pm$ 0,7 (1,6)	35,0 $\pm$ 0,7 (2,1)	22,7 $\pm$ 1,6 (6,9)
12	69,5 $\pm$ 0,4 (0,6)	66,9 $\pm$ 1,7 (2,5)	52,4 $\pm$ 1,9 (3,7)	37,2 $\pm$ 2,2 (6,0)

Figura 7. Estimativa dos efeitos do grau de viscosidade (A) e concentração de hipromelose (B) sobre os percentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 7 e 12 horas no Bio-Dis. *Estatisticamente significativo (Tabela 7).

Tabela 7. Análises de variância dos valores de Q%_{7h} e Q%_{12h} de FM1 a FM4 no Bio-Dis, empregadas na interpretação do planejamento fatorial 2²

Fonte variação	Q% _{7h}			Q% _{12h}		
	SS*	MS	F _{calculado}	SS*	MS	F _{calculado}
A	254,84	254,84	270,87**	243,90	243,90	87,89**
B	1214,04	1214,04	1290,39**	1640,34	1640,34	591,11**
AB	29,14	29,14	30,97**	118,44	118,44	42,68**
Erro	7,53	0,94		22,20	2,77	

*Soma parcial dos quadrados – Tipo III. **Significativo para P<0,05; α = 0,05%.

Os efeitos da concentração e do grau de viscosidade de hipromelose sobre os valores de Q% no Bio-Dis foram negativos, da mesma forma que observado para o método da pá. Assim, quando comparados os perfis de dissolução das formulações na Figura 5, FM1>FM3 e FM2>FM4 (formulações com mesmo tipo de hipromelose, aquela com maior conteúdo de polímero liberou o fármaco em quantidades inferiores). Além disso, FM1>FM2 e FM3>FM4 (formulações com mesmo conteúdo de hipromelose, aquela que continha o tipo de maior viscosidade apresentou menor liberação).

A magnitude dos efeitos indicou que a concentração de hipromelose foi o principal fator que governou a liberação do fármaco no Bio-Dis. Houve efeito significativo da interação entre os fatores sobre a liberação do fármaco.

A explicação para o comportamento das formulações em ambos os equipamentos de dissolução (métodos da pá e Bio-Dis) é que o uso de uma quantidade maior de hipromelose e/ou do tipo com grau de viscosidade superior promoveu a formação de um gel mais resistente na superfície da forma farmacêutica, o que resultou em uma barreira mais efetiva para o retardamento da liberação do cetoprofeno.

FM5 e FM6 foram propostas a partir da modificação de FM3 e FM4, uma vez que o desempenho dessas últimas no Bio-Dis foi considerado mais adequado em relação à FM1 e FM2. Dessa forma, realizou-se a granulação úmida do fármaco, com o objetivo de melhorar o fluxo das formulações e diminuir a friabilidade dos comprimidos. Os perfis de dissolução de FM3-FM6 são apresentados na Figura 8 e, como esperado, a liberação do fármaco a partir de FM6 (20% K100M) foi inferior à de FM5 (20% K4M).

Figura 8. Perfis de dissolução de FM2 (♦), FM5 (◇), FM4 (▲) e FM6 (Δ), empregando-se o Bio-Dis.

Os valores de $f1$ e $f2$ resultantes da comparação entre os perfis de dissolução de FM3 e FM5 e entre os perfis de FM4 e FM6 foram 15,7/60,0 e 26,8/59,3, respectivamente. Os parâmetros $f1$ e $f2$ avaliam, respectivamente, a diferença e a semelhança entre a porcentagem de fármaco dissolvido por unidade de tempo de dois produtos e são preconizados por vários órgãos regulatórios, como ANVISA e FDA, para a comparação de perfis de dissolução, devido à facilidade de aplicação e interpretação que apresentam sobre outros modelos descritos na literatura. Para que os perfis de dissolução sejam considerados semelhantes: $0 \leq f1 \leq 15$ e $50 \leq f2 \leq 100$ (GUIDANCE, 1997; COSTA e LOBO, 2001; FREITAG, 2001, BRASIL, 2004).

Como se pode observar, os valores de $f1$ e $f2$ obtidos foram incoerentes: $f1$ demonstrou a diferença entre os perfis ($f1 > 15$) e $f2$ a semelhança ($f2 > 50$). Essa discrepância pode ser resultado de uma das deficiências de $f2$, que é considerado um método muito liberal na decisão sobre a similaridade entre curvas de dissolução (COSTA e LOBO, 2001; FREITAG, 2001).

Dessa forma, empregou-se a equação empírica de Weibull para a caracterização dos perfis. Esse modelo permite determinar os parâmetros de

escala “a” e de forma “b”, relacionados ao formato da curva de dissolução e à escala de tempo do processo. O valor de “b” caracteriza a curva como exponencial ($b = 1$), sigmóide ($b > 1$) ou parabólica ($b < 1$), enquanto “a” pode ser substituído pelo parâmetro mais informativo “Td”, que é o tempo necessário para liberar 63,2% do fármaco (COSTA e LOBO, 2001).

A comparação estatística entre os valores de “Td”, apresentados na Tabela 8, demonstrou que o processo de granulação alterou a velocidade de dissolução do cetoprofeno a partir de FM5 em relação à FM3 e de FM6 em relação à FM4, uma vez que houve a diminuição do tempo necessário para liberar 63,2% do fármaco ($P < 0,05$).

O valor do parâmetro “b” de FM3 e FM4 (Tabela 8) indicou que as curvas de dissolução dessas formulações apresentaram formato parabólico, enquanto os valores obtidos para FM5 e FM6 revelaram que as curvas foram sigmóides. Isso significa que a modificação do processo de obtenção alterou não apenas a velocidade de liberação, mas também o mecanismo pelo qual ocorreu o processo.

Tabela 8. Valores de parâmetro de forma “b”, tempo necessário para liberar 63,2% do fármaco “Td” e coeficiente de correlação, obtidos a partir da aplicação do modelo de Weibull para a comparação dos perfis de dissolução das formulações

Parâmetros	Média±DP (CV%)			
	FM3	FM4	FM5	FM6
Correlação	0,9965±0,0013 (0,13)	0,9965±0,0004 (0,04)	0,9970±0,0005 (0,05)	0,9976±0,0010 (0,10)
b	0,8±0,0 (6,2)	0,9±0,0 (2,5)	1,4±0,0 (0,5)	1,3±0,0 (0,1)
T _d (horas)	17,0±1,1 (6,2)	25,2±0,4 (1,7)	12,7±0,3 (2,1)	21,8±0,3 (1,5)

4. Conclusões

Os efeitos do grau de viscosidade e concentração de hipromelose foram negativos sobre os perfis de liberação do cetoprofeno, sendo maior a influência exercida pelo conteúdo de polímero, tanto quando empregado o método da pá, como o Bio-Dis. A liberação também mostrou sofrer efeito do pH do meio de

dissolução, em decorrência da solubilidade pH-dependente do fármaco. A granulação melhorou o fluxo (observado durante o processo de obtenção) e diminuiu a friabilidade dos comprimidos, entretanto, alterou os perfis de dissolução, modificando não apenas a velocidade, mas também o mecanismo de liberação do fármaco.

Referências bibliográficas*

AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.328, n.1, p.12–21, 2007.

BOLTON, S. Factorial designs. In: BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications**. Nova York: Marcel Dekker, 1997. Cap.9, p.326-354.

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

BRASIL. RE n° 310, de 01 de setembro de 2004. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina a publicação do "Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução". **Diário Oficial da União**, setembro de 2004. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28/01/2007.

BRITISH Pharmacopoeia 2005. London: Her Majesty's Stationary Office, 2005.

CONTI, S., MAGGI, L., SEGALE, L., OCHOA MACHISTE, E., CONTE, U., GRENIER, P., VERGNAULT, G., Matrices containing NaCMC and HPMC: 1. Dissolution performance characterization, **International Journal of Pharmaceutics** (2006), doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.059.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, n.2, p.123–133, 2001.

FARMACOPÉIA Brasileira (1988). 4 ed. Atheneu, São Paulo, SP.

FREITAG, G. Guidelines on dissolution profile comparison. **Drug Information Journal**, v.35, p.865-874, 2001.

GRAY, V.A. Update on dissolution testing - recent activities and trends. **Dissolution Technologies**, v.9, p.1-3, 2002.

GUIDANCE for Industry: Dissolution testing of immediate release solid dosage forms. Rockville: FDA, 1997. 19p.

JORGENSEN, E.D; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.3, p.128-135, 1998.

KHAN, M.Z.I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **International Journal of Pharmaceutics**, v.140, n.2, p.131-143, 1996.

LÖBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, n.1, p.3-12, 2000.

LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.2, p.455-470, 2005.

MONTGOMERY, D.C. The 2^k factorial design. In: MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1997. Cap.7, p.290-353.

MU, X.; TOBYN, M.J.; STANIFORTH, J.N. Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system, **Journal of Controlled Release**, v.93, n.3, p.309-318, 2003.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D.C.; VEIGA, F.J.B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets. **Journal of Controlled Release**, v.103, n.2, p.325-339, 2005.

SHENG, J.J.; KASIM, N.A.; CHANDRASEKHARAN, R.; AMIDON, G.L. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.29, n.3-4, p. 306-314, 2006.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, n.2-3, p.139-157, 2001.

YU, L.X.; WANG, J.T.; HUSSAIN, A.S. Evaluation of USP apparatus 3 for dissolution testing of immediate-release products. **AAPS PharmSci**, v.4, n.1, p.1-5, 2002.

Capítulo 5

**PERFIS DE DISSOLUÇÃO EM BIO-DIS DE FORMULAÇÕES DE
PÉLETES DE CETOPROFENO OBTIDOS POR EXTRUSÃO-
ESFERONIZAÇÃO E REVESTIMENTO EM LEITO FLUIDIZADO**

Resumo: Um planejamento fatorial 2^2 foi usado para elucidar os efeitos da granulometria e ganho de peso em revestimento sobre os perfis de dissolução, em Bio-Dis, de péletes de liberação prolongada de cetoprofeno, preparados por extrusão-esferonização e revestimento, em leite fluidizado, com Kollicoat® EMM 30D. Realizou-se a comparação entre os perfis de dissolução por intermédio dos métodos modelo-independentes f_1 e f_2 , método estatístico “one-way” ANOVA seguida de teste de Tukey ou teste t (comparação estatística entre percentuais de fármaco dissolvido e eficiência de dissolução) e método modelo-dependente de Weibull. A influência do pH do meio sobre a liberação do fármaco foi também avaliada, realizando-se a regressão linear dos segmentos da curva de dissolução relativos aos valores de pH 6,0, 6,8 e 7,2. O ganho de peso em revestimento foi o parâmetro principal que governou a liberação do cetoprofeno a partir das formulações, enquanto a granulometria somente influenciou os perfis de dissolução daquelas com maior ganho de peso em revestimento. O aumento do pH elevou a velocidade de liberação, devido à solubilidade pH-dependente do fármaco.

Palavras-chave: péletes revestidos, liberação prolongada, Kollicoat® EMM 30D, comparação entre perfis de dissolução, Bio-Dis.

1. Introdução

A tecnologia farmacêutica contemporânea preconiza o desenvolvimento de medicamentos que aliem as propriedades do fármaco, dos excipientes e da forma farmacêutica, de modo a alcançar um melhor desempenho terapêutico e um menor índice de efeitos adversos. Nesse contexto, destacam-se as formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada, uma vez que são capazes de promover uma diminuição do número de administrações diárias de medicamentos, o que eleva a adesão do paciente à terapia, além de reduzirem as oscilações na concentração sangüínea do fármaco, evitando níveis não-terapêuticos (COSTA e LOBO, 1999; KUMAR e DOMB, 2004; VERNON e WEGNER, 2004). Essas características associadas às vantagens biofarmacotécnicas das formas multiparticuladas, a exemplo da reduzida variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco (GANDHI,

CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; SANTOS et al., 2004), permitem a obtenção de produtos com grande ganho terapêutico.

Os péletes são formas farmacêuticas multiparticuladas de formato esférico, com tamanho entre 0,5 e 3 mm, obtidas pelo emprego de diferentes processos, dentre os quais destaca-se a extrusão-esferonização (VERVAET et al., 1995; GANDHI, CHAMAN e PANCHAGNULA, 1999; SANTOS et al., 2004). Muitas vezes, a obtenção de péletes de liberação prolongada requer o revestimento da forma farmacêutica com polímeros formadores de filme. Nesses sistemas, a espessura e as propriedades de permeabilidade da membrana modulam a dissolução do fármaco e, assim, a seleção adequada do filme de revestimento permite que o perfil de liberação almejado seja atingido (VERNON e WEGNER, 2004; COLLETT e MORETON, 2005). Os polímeros empregados com essa finalidade estão disponíveis em uma variedade de tipos e podem ser divididos em três grandes grupos: os derivados celulósicos (Aquacoat[®], Surelease[®]), os acrílicos (Kollicoat[®], Eudragit[®]) e os polivinílicos (Kollicoat[®]).

Uma etapa fundamental do desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais é a avaliação das características de dissolução “in vitro”. No caso de sistemas de liberação prolongada, essa avaliação deve contemplar as diversas condições às quais o produto será exposto durante o trânsito gastrointestinal, com o objetivo de prever os possíveis efeitos do ambiente luminal sobre o perfil de liberação “in vivo” do fármaco. Dessa forma, a utilização do Bio-Dis (aparato 3 da Farmacopéia Americana) torna-se bastante pertinente, uma vez que esse equipamento permite a simulação da variação de pH, força iônica e composição dos fluidos gastrintestinais, entre outras condições fisiológicas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; JORGENSEN e BHAGWAT, 1998; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da granulometria e ganho de peso em revestimento, assim como do pH do meio, sobre os perfis de dissolução, em Bio-Dis, de quatro formulações de péletes de liberação prolongada de cetoprofeno, preparadas por extrusão-esferonização e revestimento, em leite fluidizado, com Kollicoat[®] EMM 30D.

2. Materiais e métodos

2.1. Materiais

Os materiais empregados na preparação dos péletes foram: polivinilpirrolidona (PVP) Kollidon[®] 30, poli(etil metacrilato, metil metacrilato) 2:1 Kollicoat[®] EMM 30D (BASF, São Bernardo do Campo, SP, Brasil), celulose microcristalina Microcel MC-101 (Blanver, Cotia, SP, Brasil), lactose M-200, talco, dióxido de titânio (Henrifarma, São Paulo, SP, Brasil), cetoprofeno (SP Farma, São Paulo, SP, Brasil). Os reagentes utilizados na preparação dos meios de dissolução foram: ácido clorídrico (HCl) 37% (Merck, Darmstadt, Alemanha), cloreto de sódio (NaCl), fosfato de potássio monobásico (KH₂PO₄) e hidróxido de sódio (NaOH) (Casa Americana, São Paulo, SP, Brasil).

2.2. Meios de dissolução

Os meios de dissolução utilizados foram o HCl 0,1 M acrescido de NaCl 0,034 M pH 1,2 e soluções-tampão fosfato com valores de pH de 4,5, 6,0, 6,8 e 7,2, preparadas como descrito na Farmacopéia Britânica 5.ed. (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2005).

2.3. Determinação da solubilidade do fármaco

A solubilidade do cetoprofeno foi avaliada nos meios de dissolução apresentados no item 2.2. Para tanto, um excesso de fármaco foi adicionado aos meios de dissolução em frascos plásticos, que foram fechados e deixados sob agitação a 200 rpm e 37 °C, durante 72 horas (agitador Tecnal TE 420, Piracicaba, SP, Brasil). As amostras foram submetidas à filtração e, então, o fármaco foi quantificado no filtrado, por meio de espectrofotometria de absorção no ultravioleta em $\lambda_{\text{máx}} = 260 \text{ nm}$ (espectrofotômetro DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA).

2.4. Preparação dos péletes

Os componentes da formulação (exceto água e PVP), especificados na Tabela 1, foram tamisados em uma malha com 1,0 mm de abertura e, então, homogeneizados em um misturador planetário, durante cinco minutos. Uma solução aquosa de PVP 10% (m/v) foi adicionada, aos poucos e com homogeneização, até a obtenção de uma massa. O extrusado foi preparado em um extrusor de rolos (modelo 20, Caleva Process Solutions, Dorset, Inglaterra), empregando-se uma tela de 1 mm de abertura e 18 rpm. A esferonização foi realizada a 980 rpm, durante 2 minutos, em um esferonizador cuja placa continha ranhuras em “crosshatch” (modelo 250, Caleva Process Solutions, Dorset, Inglaterra). Os péletes foram submetidos à secagem a 50 °C, durante 15 minutos, em um equipamento de leito fluidizado (modelo Mycrolab, Hüttlin GmbH, Steinen, Alemanha). Então, foi realizada a separação granulométrica dos péletes, empregando-se tamises com abertura de 0,42, 0,59, 1,19 e 2,38 mm, e as duas frações com maior rendimento (0,59-1,19 mm e 1,19-2,38 mm) selecionadas como núcleos para o processo de revestimento.

Tabela 1. Composição percentual dos péletes de cetoprofeno

Componente	% (m/m)
Cetoprofeno	37,4
Lactose	22,4
Celulose microcristalina	33,6
PVP*	6,5

* 70 mL de uma solução aquosa de PVP 10% (m/v)

2.5. Caracterização granulométrica das frações com 0,59-1,19 mm e 1,19-2,38 mm de diâmetro

As curvas de distribuição de frequência granulométrica das frações com 0,59-1,19 mm (fração 1) e 1,19-2,38 mm de diâmetro (fração 2) foram determinadas por meio de tamisação, utilizando-se tamises com abertura de: 0,71, 0,85, 1,00, 1,18, 1,40, 1,70 e 2,00 mm (tamizador Bertel, Caieriras, SP, Brasil) e amostras de 50 g. O tamanho médio dos péletes correspondeu ao

ponto que separa a curva de fração retida acumulada em duas partes iguais (STANIFORTH, 2005) e foi obtido mediante a construção das curvas de fração retida acumulada e fração de passagem (100 - fração retida acumulada) e determinação da intersecção entre elas.

2.6. Planejamento fatorial

Quatro formulações de péletes revestidos de cetoprofeno (FM1-FM4) foram elaboradas a partir do planejamento fatorial 2^2 especificado na Tabela 2, com o objetivo de elucidar a influência da granulometria do núcleo (níveis: fração 1 e fração 2) e ganho de peso em revestimento (5% e 10 % m/m) sobre a liberação do fármaco.

Tabela 2. Planejamento fatorial 2^2 que originou FM1-FM4

Formulação	Fatores	
	(A) Granulometria	(B) Ganho de peso
FM1	-	-
FM2	+	-
FM3	-	+
FM4	+	+

Níveis de A: fração 1 (-) e fração 2 (+); níveis de B: 5% (-) e 10% (+) de ganho de peso.

2.7. Revestimento dos péletes

O processo de revestimento foi realizado em um equipamento de leito fluidizado (modelo Mycrolab, marca Hüttlin GmbH, Steinen, Alemanha), em quatro etapas: pré-aquecimento do sistema, aquecimento dos péletes (núcleos), revestimento e secagem dos péletes. A dispersão de revestimento, cuja composição é apresentada na Tabela 3, foi aplicada empregando-se uma agulha de 0,8 mm, com o auxílio de uma bomba peristáltica (modelo 323, Watson Marlow Bredel Pumps, Falmouth, Cornwall, Inglaterra). Os ganhos de peso em revestimento de 5 ou 10% foram conseguidos aplicando-se quantidades distintas da dispersão de revestimento sobre os núcleos (frações 1

ou 2). Cada etapa foi realizada em diferentes condições de operação, conforme detalhado na Tabela 4.

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

Tabela 3. Composição porcentual da dispersão de revestimento

Componente	% (m/m)
Kollicoat® EMM 30D	28,7
Talco	5,7
Dióxido de titânio	0,4
Água destilada	65,1
Massa de dispersão de revestimento aplicada sobre 30 g de péletes: FM1 e FM3 = 15,7 g; FM2 e FM4 = 31,3 g.	

Tabela 4. Parâmetros do sistema de leito fluidizado empregados no processo de revestimento

Parâmetros	Pré-aquecimento	Aquecimento	Revestimento	Secagem
T (°C) do ar de entrada	55	55	51,5	60
F (m³/h) de ar entrada	6	6-8	13-15	13-15
P (bar) do spray	-	0,1	0,5-1	0,5-1
P (bar) do microclima	-	0,1	0,25-0,5	0,25-0,5
P (bar) dos filtros	-	1	1	1
V (rpm) da bomba	-	-	5	-

T = temperatura; F = fluxo; P = pressão; V = velocidade.

2.8. Ensaios de dissolução

Os perfis de dissolução foram obtidos em equipamento "Bio-Dis III extended release tester" (Varian, Cary, NC, EUA), nas condições: agitação de 8 oscilações/minuto, temperatura de 37 °C e volume de meio de dissolução de 250 mL, durante 12 horas. Os valores de pH e tempos de residência da forma farmacêutica em cada meio de dissolução foram selecionados para simular o TGI no estado não alimentado: pH 1,2-1 hora; pH 4,5-0,5 hora; pH 6,0-2,5 horas; pH 6,8-6 horas e pH 7,2-2 horas (BORST, UGWU e BECKETT, 1997; RIBEIRO, FERREIRA e VEIGA, 2005). Os ensaios foram conduzidos em triplicata, tomando-se uma massa de péletes equivalente a 150 mg de fármaco. Em intervalos pré-definidos de tempo, amostras de 5 mL foram

automaticamente coletadas, e, então, filtradas. Os percentuais de fármaco dissolvido (Q%) foram determinados empregando-se espectrofotometria de absorção no UV, em $\lambda_{\text{máx}} = 260 \text{ nm}$ (espectrofotômetro DU 640, Beckman Instruments, Fullerton, CA, EUA).

2.9. Tratamento estatístico dos resultados

2.9.1. Planejamento fatorial

Os valores percentuais de fármaco dissolvido em 5 e 12 horas ($Q\%_{5h}$ e $Q\%_{12h}$) foram instituídos como respostas no planejamento fatorial. Os efeitos dos fatores foram estimados para determinar as variáveis que influenciaram as respostas e essa interpretação foi complementada por meio de análise de variância ($\alpha = 0,01\%$), que apontou os efeitos estatisticamente significativos (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997).

2.9.2. Efeito do pH do meio de dissolução sobre a liberação do fármaco

A influência do pH do meio sobre a liberação do fármaco foi avaliada procedendo-se a regressão linear dos segmentos da curva de dissolução relativos aos valores de pH 6,0, 6,8 e 7,2 e considerando-se o coeficiente angular obtido em cada valor de pH como indicativo da velocidade de dissolução.

2.9.3. Comparação entre perfis de dissolução

Os perfis de dissolução foram confrontados aplicando-se quatro métodos distintos: um estatístico, dois modelo independentes e outro modelo dependente.

Realizou-se a comparação estatística entre os valores de Q% e eficiência de dissolução (ED) das formulações, nos tempos 5 e 12 horas (ED foi calculada a partir da área sob a curva de dissolução). A comparação entre grupos com mais de duas médias foi realizada por meio de "one-way" ANOVA seguida de teste de Tukey, empregando-se o "software" GraphPad Prism®

versão 4.00. O teste t foi usado para a comparação entre pares de médias, utilizando-se o “software” Microsoft Office Excel®.

Os métodos modelo independentes utilizados foram $f1$ (fator de diferença) e $f2$ (fator de semelhança), enquanto o modelo dependente foi a equação empírica de Weibull (o teste t foi usado para a comparação entre pares de médias de “ T_d ”). Os cálculos foram realizados empregando-se o “software” Microsoft Office Excel®.

3. Resultados e discussão

3.1. Caracterização granulométrica das frações 1 e 2

As curvas de distribuição de freqüência granulométrica das frações 1 e 2 são apresentadas na Figura 1, enquanto as curvas de fração retida acumulada e fração de passagem encontram-se na Figura 2. O tamanho médio dos péletes foi de 1,02 mm para a fração 1 e 1,42 mm para a fração 2, como representado na Figura 2.

Figura 1. Curvas de distribuição de freqüência granulométrica das frações 1 e 2.

Figura 2. Determinação do tamanho médio de partícula das frações 1 e 2, por meio da intersecção entre as curvas de fração retida acumulada (%) e fração de passagem (%).

3.2. Ensaios de dissolução

Os perfis de dissolução das frações 1 e 2 e das formulações FM1-FM4 são apresentados na Figura 3, enquanto os valores de $Q\%_{5h}$, $Q\%_{12h}$, ED_{5h} e ED_{12h} são mostrados na Tabela 5 e Figura 4.

Figura 3. Perfis de dissolução das frações 1 (■) e 2 (◆) (linhas pontilhadas) e de FM1 (□), FM2 (◇), FM3 (■) e FM4 (◆) (linhas contínuas).

Tabela 5. Valores de porcentual de fármaco dissolvido (Q%) e eficiência de dissolução (ED) obtidos em 5 e 12 horas para as frações 1 e 2 e formulações FM1-FM4

Parâmetros	Média $\pm$ DP (CV%)					
	Fração 1	Fração 2	FM1	FM2	FM3	FM4
Q% _{5h}	94,0 $\pm$ 1,1 (1,1)	69,9 $\pm$ 0,9 (1,3)	36,2 $\pm$ 0,9 (2,5)	34,0 $\pm$ 1,1 (3,1)	3,3 $\pm$ 0,0 (1,1)	5,2 $\pm$ 0,0 (0,3)
Q% _{12h}	101,2 $\pm$ 0,4 (0,4)	100,9 $\pm$ 1,8 (1,8)	95,4 $\pm$ 0,2 (0,2)	95,0 $\pm$ 2,4 (2,5)	11,3 $\pm$ 0,3 (3,0)	21,2 $\pm$ 0,6 (2,8)
ED _{5h} (%)	37,3 $\pm$ 0,7 (1,9)	24,7 $\pm$ 0,2 (0,8)	12,3 $\pm$ 0,4 (2,8)	10,1 $\pm$ 0,5 (4,6)	1,4 $\pm$ 0,0 (1,5)	1,7 $\pm$ 0,0 (2,6)
ED _{12h} (%)	64,3 $\pm$ 0,4 (0,6)	58,0 $\pm$ 0,8 (1,3)	43,7 $\pm$ 0,6 (1,4)	43,6 $\pm$ 1,3 (3,0)	4,3 $\pm$ 0,1 (2,7)	7,8 $\pm$ 0,2 (2,1)

Figura 4. Resultados de porcentual de fármaco dissolvido (Q%) e eficiência de dissolução (ED) obtidos em 5 e 12 horas para FM1-FM4.

A comparação estatística (teste t) entre $Q\%_{5h}$, ED_{5h} e ED_{12h} demonstrou que a liberação foi inferior a partir da fração 2, em relação à fração 1 ($P < 0,05$), o que sugeriu a influência da granulometria sobre os perfis de dissolução de cetoprofeno, a partir dos péletes não revestidos. Isso pode ser explicado devido à maior área superficial da fração 1, que aumentou o contato entre o fármaco e o meio de dissolução e favoreceu o processo de liberação.

O revestimento dos péletes com Kollicoat® 3MM 30D promoveu a redução da liberação do fármaco, que mostrou-se dependente da quantidade de revestimento aplicada, conforme esperado. Dessa forma, FM3 e FM4 (10% de ganho de peso) apresentaram quantidades de fármaco dissolvido bastante inferiores, quando comparadas às FM1 e FM2 (5% de ganho de peso), como pode ser observado nas Figuras 3 e 4.

3.2.1. Efeitos da granulometria do núcleo e ganho de peso em revestimento

A estimativa estatística dos efeitos dos fatores granulometria do núcleo e ganho de peso em revestimento e da interação entre eles sobre $Q\%_{5h}$ e $Q\%_{12h}$ a partir dos péletes revestidos é apresentada na Tabela 6. A magnitude dos efeitos indicou o grau de influência dos fatores sobre as respostas, enquanto o sinal denotou se o efeito foi positivo (a alteração do nível do fator de inferior para o superior causou um aumento na resposta) ou negativo (houve uma diminuição na resposta quando o fator foi alterado do nível inferior para o superior). A análise de variância que complementou essa interpretação encontra-se na Tabela 7: o efeito foi considerado significativo quando $F_{\text{calculado}} > F_{\text{crítico}}$ e a magnitude de $F_{\text{calculado}}$ confirmou o grau de influência do fator sobre a resposta (BOLTON, 1997; MONTGOMERY, 1997).

Tabela 6. Estimativa dos efeitos da granulometria do núcleo e ganho de peso em revestimento sobre os percentuais de fármaco dissolvido (Q%) em 5 e 12 horas, empregada na interpretação do planejamento fatorial 2^2

Respostas	Efeitos principais		Interação
	Granulometria	Ganho de peso	
Q% _{5h}	-0,1	-30,8*	2,0*
Q% _{12h}	4,7*	-78,9*	5,1*

*Estatisticamente significativo (Tabela 7)

Tabela 7. Análises de variância realizadas para Q%_{5h} e Q%_{12h} de FM1-FM4, empregadas na interpretação do planejamento fatorial 2^2

Fonte variação	Q% _{5h}			Q% _{12h}		
	SS	MS	F _{calculado}	SS	MS	F _{calculado}
Granulometria	0,0	0,0	0,1	66,8	66,8	43,5*
Ganho de peso	2851,6	2851,6	5842,4*	18683,5	18683,5	12173,3*
Interação	12,3	12,3	25,1*	78,4	78,4	51,1*
Erro	3,9	0,5		12,3	1,5	

F_{crítico} (GL = 1,8; α = 0,01%) = 11,26. *Significativo para α = 0,01%.

A análise de variância indicou que houve influência estatisticamente significativa do ganho de peso em revestimento e da interação entre os fatores sobre Q%_{5h} e Q%_{12h}, enquanto a granulometria do núcleo influenciou apenas Q%_{12h}. O efeito do ganho de peso em revestimento foi negativo (quanto maior a quantidade de revestimento aplicada, menor a liberação), ao passo que a granulometria do núcleo e a interação entre os fatores apresentaram efeitos positivos sobre a liberação. Comparadas ao ganho de peso em revestimento, as magnitudes dos efeitos da granulometria do núcleo e da interação entre os fatores foram bastante inferiores, o que denotou que a influência dessas variáveis sobre Q% foi menos importante (Tabela 6).

Além disso, os valores de F_{calculado} obtidos para o ganho de peso em revestimento foram superiores em relação à granulometria do núcleo e interação entre os fatores (Tabela 7), o que confirmou que o revestimento dos péletes foi o parâmetro principal que governou o processo de liberação do cetoprofeno a partir de FM1-FM4.

3.2.2. Comparação entre os perfis de dissolução

Diversos métodos podem ser utilizados para caracterizar e comparar perfis de dissolução, entretanto algumas limitações são descritas na literatura para cada um deles. Dessa forma, com o objetivo de buscar uma melhor interpretação dos resultados, neste trabalho foram empregados complementarmente: um método estatístico baseado em análise de variância seguida de teste de Tukey, os métodos modelo independentes $f1$ e $f2$ e o modelo dependente de Weibull.

O fator $f1$ indica a diferença percentual entre duas curvas de dissolução em cada tempo e é uma medida do erro relativo entre elas, enquanto $f2$ é uma transformação logarítmica da soma do quadrado do erro e é considerado uma medida da semelhança entre os percentuais de dissolução das duas curvas. Para que os perfis de dissolução sejam considerados semelhantes: $0 \leq f1 \leq 15$ e $50 \leq f2 \leq 100$ (O'HARA et al., 1998; COSTA e LOBO, 2001).

O modelo de Weibull permite determinar os parâmetros de escala "a" e de forma "b", relacionados ao formato da curva de dissolução e à escala de tempo do processo. O valor de "b" caracteriza a curva como exponencial ($b = 1$), sigmóide ($b > 1$) ou parabólica ($b < 1$), enquanto "a" pode ser substituído pelo parâmetro mais informativo " T_d ", que é o tempo necessário para liberar 63,2% do fármaco (COSTA e LOBO, 2001).

Os valores de Q% e ED considerados na análise estatística foram anteriormente apresentados na Tabela 5. Os valores de $f1$ e $f2$ são mostrados na Tabela 8, enquanto os parâmetros "b" e " T_d " encontram-se na Tabela 9.

As avaliações realizadas por meio de "one-way" ANOVA demonstraram haver diferença significativa entre os valores médios de Q% e ED obtidos para FM1-FM4, em 5 e 12 horas ($P < 0,05$). Os resultados dos testes de Tukey realizados para estabelecer quais as médias diferentes são sumarizados na Figuras 5.

Q% _{5h}				Q% _{12h}			
	FM2	FM3	FM4		FM2	FM3	FM4
FM1	<0,05	<0,001	<0,001	FM1	>0,05	<0,001	<0,001
		FM3	FM4			FM3	FM4
	FM2	<0,001	<0,001		FM2	<0,001	<0,001
			FM4				FM4
		FM3	<0,05			FM3	<0,001
ED% _{5h}				ED% _{12h}			
	FM2	FM3	FM4		FM2	FM3	FM4
FM1	<0,001	<0,001	<0,001	FM1	>0,05	<0,001	<0,001
		FM3	FM4			FM3	FM4
	FM2	<0,001	<0,001		FM2	<0,001	<0,001
			FM4				FM4
		FM3	>0,05			FM3	<0,01

Figura 5. Testes de Tukey realizados entre os valores de Q% e ED em 5 e 12 horas para FM1-FM4. Os resultados para os quais $P > 0,05$ são consideradas semelhantes. Os valores de $P < 0,05$ (quadros marcados em cinza) indicam diferença significativa.

Os valores de Q%_{5h}, Q%_{12h}, ED_{5h} e ED_{12h} foram diferentes para as formulações com núcleos de mesma granulometria e ganhos de peso em revestimento distintos (FM1≠FM3 e FM2≠FM4; $P < 0,001$). Da mesma forma, como se pode observar na Tabela 8, as comparações realizadas empregando-se f_1 e f_2 estabeleceram a diferença entre os perfis de dissolução dessas formulações ($f_1 > 15$ e $f_2 < 50$). Esses dados mostram conformidade com a interpretação estatística apresentada no item 3.2.1, sobre o impacto do revestimento na dissolução do fármaco.

Tabela 8. Valores de f_1 e f_2 obtidos para a comparação entre as formulações preparadas com núcleos de mesma granulometria (FM1/FM3; FM2/FM4) e entre as formulações com mesmo ganho de peso em revestimento (FM1/FM2; FM3/FM4)

Fatores	Comparações entre formulações			
	FM1/FM3	FM2/FM4	FM1/FM2	FM3/FM4
f_1	90,3	83,3	6,2	79,9
f_2	20,8	22,7	81,8	63,1

A primeira formulação na ordem FM/FM foi designada como referência.

Quando comparados os perfis de dissolução de FM1 e FM2 (5% de ganho de peso em revestimento; 1,02 e 1,42 mm de granulometria média do núcleo, respectivamente), observou-se que houve diferença significativa entre os valores de $Q\%_{5h}$ e ED_{5h} ($P < 0,05$ e $P < 0,001$, respectivamente). Os valores de $Q\%_{12h}$ e ED_{12h} , entretanto, foram iguais ($P > 0,05$) e $f1$ e $f2$ demonstraram a semelhança entre os perfis de dissolução ($f1 < 15$ e $f2 > 50$).

Uma das limitações do uso de “one-way” ANOVA e teste de Tukey para a comparação entre perfis de dissolução é o risco de concluir-se erroneamente que as curvas não são semelhantes, devido à possibilidade de ser estatístico, e não farmacêutico, o significado das diferenças observadas em alguns tempos de dissolução (POLLI, SINGH REKHI e SHAH, 1996; O’HARA et al., 1998). Sendo assim e considerando-se que a diferença entre $Q\%_{5h}$ de FM1 e FM2 foi inferior a 10%, limite considerado aceitável na literatura, e que os valores de “Td” (Tabela 9) foram semelhantes ($P > 0,05$), concluiu-se que os perfis de dissolução dessas formulações foram equivalentes.

A análise estatística revelou diferenças significativas entre os valores de $Q\%_{5h}$, $Q\%_{12h}$ e ED_{12h} ($P < 0,05$, $P < 0,001$ e $P < 0,01$) de FM3 e FM4 (10% de ganho de peso em revestimento; 1,02 e 1,42 mm de granulometria média do núcleo, respectivamente), como pode ser observado na Figura 5. Os valores de $f1$ e $f2$ foram incoerentes: $f1$ demonstrou a diferença ($f1 > 15$) entre os perfis e $f2$ a semelhança ($f2 > 50$). Essa discrepância pode ser resultado de uma das deficiências de $f2$, que é considerado um método muito liberal na decisão sobre a similaridade entre perfis de dissolução (COSTA e LOBO 2001; FREITAG, 2001). Dessa forma e considerando-se que os resultados de “Td”, mostrados na Tabela 9, foram diferentes ($P < 0,05$), concluiu-se que FM3 e FM4 apresentaram desempenhos distintos, no que se refere ao comportamento de liberação do fármaco.

As comparações realizadas entre FM1/FM2 e FM3/FM4, formulações com mesmo ganho de peso em revestimento e granulometrias do núcleo distintas, também apresentaram conformidade com a interpretação estatística realizada no item 3.2.1. Ou seja, o grau de influência da granulometria sobre a liberação do fármaco foi bastante inferior em comparação ao ganho de peso em revestimento e, como resultado, os perfis de dissolução de FM1 e FM2 foram equivalentes. Entretanto, a interação da granulometria e do ganho de

peso em revestimento nos níveis superiores (1,42 mm e 10% m/m) modificou significativamente o perfil de liberação, aumentando a liberação do fármaco a partir de FM4, em relação a FM3.

É relevante destacar que o efeito da granulometria sobre os perfis de dissolução de FM3 e FM4 (maior granulometria, maior liberação do fármaco) foi contrário ao observado para as frações 1 e 2 (menor granulometria, maior liberação). Acredita-se que o motivo que elevou a liberação a partir de FM4 tenha sido uma menor espessura do filme de revestimento, em relação à FM3. Ou seja, embora os péletes menores apresentassem maior área superficial total (FM3), quando considerada cada subunidade da forma farmacêutica, os péletes maiores possuíam área superficial individual mais elevada (FM4) e, conseqüentemente, a camada de revestimento aplicada tornou-se mais fina, o que favoreceu o processo de liberação a partir de FM4.

Uma característica importante a ser avaliada quando perfis de dissolução de sistemas de liberação prolongada são comparados é o formato curva, pois está relacionado ao mecanismo pelo qual a liberação do fármaco ocorre. Sendo assim, torna-se interessante descrever os perfis por meio de um parâmetro que evidencie essa característica, como o parâmetro “b” da equação de Weibull. Deve-se salientar que, em se tratando de um método modelo dependente, é necessário determinar se as curvas de dissolução ajustam-se ao modelo, tornando adequada a utilização do método.

Os coeficientes de correlação obtidos a partir da aplicação do modelo de Weibull para FM1-FM4 encontram-se na Tabela 9. Como se pode observar, quando considerados todos os pontos das curvas (10 minutos-12 horas), a correlação obtida foi inferior àquela resultante da aplicação do modelo apenas ao intervalo 1,5-12 horas. Isso ocorreu porque a liberação do fármaco antes de 1,5 horas foi próxima de zero para todas as formulações e, sendo assim, ficou evidente que para o correto tratamento dos dados empregando-se o modelo de Weibull, as curvas deveriam ser consideradas a partir do ponto no qual a liberação efetivamente iniciou. Dessa maneira, os valores de “b” e “Td” foram calculados para o intervalo 1,5-12 horas.

Tabela 9. Valores de parâmetro de forma “b”, tempo necessário para liberar 63,2% do fármaco “Td” e coeficiente de correlação resultantes da aplicação do modelo de Weibull para os perfis de dissolução de FM1-FM4

Intervalo	Parâmetros	Média ± DP (CV%)			
		FM1	FM2	FM3	FM4
10 min- 12 h	Corr.	0,9732±0,0030 (0,31)	0,9742±0,0022 (0,22)	0,9530±0,0153 (1,60)	0,9844±0,0011 (0,12)
		0,9938±0,0009 (0,09)	0,9958±0,0009 (0,09)	0,9991±0,0001 (0,01)	0,9977±0,0003 (0,03)
1,5-12 h	b	2,1±0,0 (1,7)	2,5±0,0 (1,1)	1,4±0,0 (2,0)	1,9±0,0 (1,2)
	T _d (horas)	7,1±0,1 (2,0)	7,4±0,3 (3,8)	54,7±2,9 (5,3)	24,1±0,4 (1,5)

Os valores de parâmetro “b” ($b > 1$) descreveram as curvas de dissolução de FM1-FM4 como sigmóides, com formato de “S”, apresentando curvaturas ascendentes seguidas de um ponto de mudança de inclinação (COSTA e LOBO, 2001). Esse formato característico pode ser percebido para FM1 e FM2 na Figura 3, entretanto não é evidente para FM3 e FM4.

Para uma melhor caracterização das curvas, efetuou-se a regressão linear dos percentuais de fármaco dissolvido registrados entre 1,5-4 horas (pH 6,0), 4-10 horas (pH 6,8) e 10-12 horas de ensaio (pH 7,2), sendo esses intervalos selecionados porque compreendem os pontos onde a mudança de inclinação das curvas é visualmente perceptível para FM1 e FM2 (indicados com um círculo na Figura 6).

Figura 6. Perfis de dissolução de FM1 (□), FM2 (◇), FM3 (■) e FM4 (◆) e solubilidade do cetoprofeno nos meios de dissolução com pH 1,2, 4,5, 6,0, 6,8 e 7,2.

Os coeficientes angulares obtidos a partir das equações das retas e coeficientes de correlação (r^2) são apresentados na Tabela 10. Assim, uma vez que houve modificação do valor de coeficiente angular dos segmentos das curvas de dissolução de FM1-FM4 nos intervalos estudados, pôde-se confirmar a alteração de inclinação que caracteriza o formato sigmóide.

Tabela 10. Coeficientes angular e de correlação (r^2) derivados da regressão linear dos percentuais de fármaco dissolvido (Q%) de FM1-FM4, entre: 1,5-4, 4-10 e 10-12 horas

Intervalos	Coeficientes angular e r^2							
	FM1		FM2		FM3		FM4	
1,5-4 h (pH 6,0)	6,0	0,9999	6,5	0,9987	0,6	0,9995	1,1	0,9988
4-10 h (pH 6,8)	10,8	0,9888	11,3	0,9861	1,0	0,9955	2,1	0,9944
10-12 h (pH 7,2)	4,7	0,7202	4,2	0,8178	1,4	0,9983	2,6	0,9561

3.3.3. Efeito do pH do meio de dissolução

Os valores de coeficiente angular das curvas de dissolução podem ser relacionados à velocidade do processo, ou seja, quanto maior o coeficiente angular, maior a inclinação da curva e maior a velocidade de dissolução. Os dados da Tabela 10 revelam que houve um aumento nos valores de coeficiente angular e, conseqüentemente, na velocidade de dissolução do fármaco, conforme ocorreu a elevação do pH do meio, para FM3 e FM4. Quando consideradas FM1 e FM2, o comportamento foi semelhante exceto pelo decréscimo do valor de coeficiente angular em pH 7,2. Esse comportamento não indicou a diminuição da velocidade de dissolução e sim que o platô da curva foi atingido, o que foi confirmado pela redução dos valores de coeficiente de correlação linear obtidos.

O aumento da velocidade de liberação a partir de FM1-FM4 com a elevação de pH ocorreu porque o fármaco possui solubilidade pH-dependente. O cetoprofeno é um ácido fraco ($pK_a \sim 4,6$) e a sua solubilidade aumenta com a elevação do pH, particularmente acima do seu valor de pK_a (SHENG et al., 2006), o que pode ser visto na Figura 6. A elevação de solubilidade resulta em uma maior proporção de espécies difusíveis no interior do sistema (as moléculas não solubilizadas encontram-se indisponíveis para a difusão) e, conseqüentemente, em uma maior velocidade de liberação através do revestimento polimérico.

4. Conclusão

O ganho de peso em revestimento foi o parâmetro principal que governou o processo de liberação a partir dos péletes revestidos. O efeito da granulometria do núcleo foi bastante inferior e somente influenciou os perfis de dissolução das formulações que apresentavam maior ganho de peso em revestimento. O pH do meio de dissolução demonstrou interferir nos perfis de liberação do cetoprofeno, devido à solubilidade pH-dependente do fármaco. A utilização dos métodos f_1 , f_2 , "one-way" ANOVA seguida de teste de Tukey e Weibull foram úteis para a caracterização dos perfis de dissolução e ficou

evidente que o uso de um método isolado para essa finalidade pode ser insuficiente, devido às limitações apresentadas por cada um deles.

Referências bibliográficas*

BOLTON, S. Factorial designs. In: BOLTON, S. **Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications**. Nova York: Marcel Dekker, 1997. Cap.9, p.326-354.

BORST, I.; UGWU, S.; BECKETT, A.H. New and extended applications for USP drug release apparatus 3. **Dissolution Technologies**, v.4, n.1, p.11-15, 1997.

BRITISH Pharmacopoeia 2005. London: Her Majesty's Stationary Office, 2005.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v.XLIX, n.4, p.181-190, 1999.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, n.2, p.123–133, 2001.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.20, p.299-313.

FREITAG, G. Guidelines on dissolution profile comparison. **Drug Information Journal**, v.35, p.865-874, 2001.

GANDHI, R.; CHAMAN, L.K.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, n.4, p.160-170, 1999.

* As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

JORGENSEN, E.D; BHAGWAT, D. Development of dissolution tests for oral extended-release products. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1; n.3; p.128-135, 1998.

KUMAR, M.N.V.R.; DOMB, A.J. Controlled drug delivery. In: WNEK, G.E.; BOWLIN, G.L., eds. **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. P.467-477.

MONTGOMERY, D.C. The 2^k factorial design. In: MONTGOMERY, D.C. **Design and analysis of experiments**. New York: John Wiley & Sons, 1997. Cap.7, p.290-353.

O'HARA, T.; DUNNE, A.; BUTLER, J.; DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.1, n.5, p.214-223, 1998.

POLLI, J.E.; SINGH REKHI, G.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. **Drug Information Journal**, v.30, p.1113-1120, 1996.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D.C.; VEIGA, F.J.B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponent complexes from HPMC swellable tablets. **Journal of Controlled Release**, v.103, n.2, p.325-339, 2005.

SANTOS, H.M.M., VEIGA, F.J.B., PINA, M.E.T., SOUSA, J.J.M.S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.4, p.455-470, 2004.

SHENG, J.J.; KASIM, N.A; CHANDRASEKHARAN, R.; AMIDON, G.L. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.29, n.3-4, p. 306–314, 2006.

STANIFORTH, J. Análise do tamanho de partícula. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap.10, p.162-26176.

VERNON, B.; WEGNER, M. Controlled Release. In: WNEK, G.E.; BOWLIN, G.L., eds. **Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. P.384-391.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J.P. Extrusion-spheronisation: a literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v.116, n.2, p.131-146, 1995.