

MARIELLA ZARONI

**POLISSACARÍDEOS NO DESENVOLVIMENTO DE PÉLETES DE
TEOFILINA DE LIBERAÇÃO COLÔNICA**

CURITIBA

2006

MARIELLA ZARONI

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

POLISSACARÍDEOS NO DESENVOLVIMENTO DE PÉLETES DE TEOFILINA DE LIBERAÇÃO COLÔNICA

Dissertação submetida à Universidade Federal do Paraná como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mayumi Eliza Otsuka Sato

Co-Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio da Silva Carvalho Filho

CURITIBA

2006

AGRADECIMENTOS

À Profa. Mayumi E. O. Sato pela orientação, por estar sempre ao meu lado nos momentos mais difíceis, por tornar a pesquisa viável, pelo apoio e confiança.

Ao Prof. Itamar Francisco Andreazza pela grande participação, motivação proporcionada, e contribuição para ampliação de meus conhecimentos na área de tecnologia farmacêutica.

Ao Prof. Marco Aurélio da Silva Carvalho Filho pela co-orientação, amizade, por ter possibilitado o uso das instalações do Unicenp e por ter me mostrado as mais variadas aplicações da análise térmica.

À Capes pelo apoio financeiro e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de desenvolvimento do estudo.

Ao Prof. Paulo Roberto Janissek por estar sempre disponível para me ajudar na interpretação da análise espectrométrica na região do infravermelho.

À Maria da Graça Toledo pelo auxílio nos ensaios, empréstimo de materiais e amizade.

Ao Alexandre Túlio, técnico do laboratório de Tecnologia Farmacêutica, e à Vanessa Passini, aluna de iniciação científica do mesmo laboratório, pela cooperação na elaboração dos produtos e nos ensaios de controle de qualidade.

Ao Prof. Márcio Chimelli pelas fotos que possibilitaram a análise por imagem do tamanho dos péletes.

Ao Prof. José Domingos Fontana pelo empréstimo da lupa estereoscópica e à Prof. Almeriane Santos pelo empréstimo da centrífuga.

À Prof. Tania Maria Bordin Bonfim pela amizade e ajuda na determinação da concentração protéica da enzima galactomananase.

Ao Prof. Roberto Pontarolo pelas dúvidas esclarecidas e ajuda na parte de controle de qualidade.

À Profa. Letícia Carpen pelo auxílio na determinação da cinética de liberação das formulações estudadas.

Ao pessoal da Colorcon, em especial Amália Arasawa, pelo empréstimo do equipamento, pela ajuda no revestimento do produto e fornecimento do polímero.

À Ana Carolina Cavassin Asbahr e ao Herbarium Laboratório Botânico pelo empréstimo do durômetro.

À Paula A. Delgado e a Profa. Telma Teixeira Franco da Unicamp pelo fornecimento da enzima, essencial para o trabalho.

À colega de mestrado e de laboratório Maria Emma Contin pela participação no desenvolvimento do produto, troca de artigos e informações necessárias, por estar sempre pronta a ajudar e por seu carinho e amizade.

À minha família, José Maurício Zaroni, Sueli A. Gonçalves Zaroni, Vivian e Marienne e meu namorado, Bruno S. Hatschbach, pela compreensão, paciência, constante incentivo e por estarem sempre presentes.

À todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a conclusão da pesquisa, muito obrigada.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	vii

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	4
2.1 OBJETIVO GERAL.....	4
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA.....	5
3.2 LIBERAÇÃO CÓLON ESPECÍFICA.....	9
3.2.1 Estrutura e função do intestino grosso.....	15
3.2.2 Microflora intestinal.....	15
3.2.3 Conteúdo enzimático do cólon.....	17
3.3 SISTEMA MATRICIAL.....	17
3.3.1 Polímeros biodegradáveis.....	20
3.3.1.1 Goma guar.....	21
3.3.1.2 Goma xantana.....	25
3.3.1.3 Goma guar associada a goma xantana.....	27
3.4 TEOFILINA.....	29
3.5 PÉLETES.....	32
3.6 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO/EXCIPIENTE.....	45
3.6.1 Análise térmica.....	45
3.6.2 Espectrometria no infravermelho.....	49
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	51
4.1 MATERIAL.....	51
4.1.1 Equipamentos.....	51
4.1.2 Medicamento de referência.....	52
4.1.3 Padrão secundário de teofilina.....	52
4.1.4 Matérias-primas, reagentes e solventes.....	52
4.2 MÉTODOS.....	52
4.2.1 Avaliação da qualidade das matérias-primas.....	52
4.2.2 Estudo de compatibilidade fármaco/excipientes.....	54
4.2.2.1 Análise térmica.....	54
4.2.2.2 Espectrometria no infravermelho.....	55
4.2.3 Desenvolvimento dos péletes de teofilina.....	56

4.2.4 Retas de calibração da teofilina.....	59
4.2.5 Avaliação da qualidade do produto acabado.....	60
4.2.5.1 Avaliação da qualidade do medicamento de referência (Teolong [®] , lote 260518F02).....	60
4.2.5.1.2 Avaliação da qualidade dos péletes.....	60
4.2.6 Ensaio de dissolução.....	62
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
5.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS MATÉRIAS-PRIMAS.....	65
5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO/EXCIPIENTE.....	66
5.2.1 Análise térmica.....	66
5.2.2 Espectrometria no infravermelho.....	74
5.3 RETAS DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA.....	79
5.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO.....	80
5.4.1 Avaliação da qualidade do medicamento de referência (Teolong [®] , lote 260518F02).....	80
5.4.2 Avaliação da qualidade dos péletes.....	80
5.5 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	84
6 CONCLUSÃO.....	97
7 REFERÊNCIAS.....	98

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 PERFIS PLASMÁTICOS EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO.....	5
FIGURA 2 ANATOMIA DO TRATO GASTRINTESTINAL HUMANO.....	11
FIGURA 3 ANATOMIA DAS TRÊS PARTES DO CÓLON.....	12
FIGURA 4 ESTRUTURA DA GOMA GUAR – MANOSE (M), GALACTOSE (G).....	21

FIGURA 5 ESTRUTURA GENÉRICA DA XANTANA. UNIDADES DE GLUCOSE NÃO SUBSTITUÍDA (A), GLUCOSE SUBSTITUÍDA (B), MANOSE INTERNA COM SUBSTITUINTE ACETIL (C), ÁCIDO GLUCURÔNICO (D) E MANOSE EXTERNA COM SUBSTITUIÇÃO POR GRUPO PIRUVATO.....	25
FIGURA 6 FÓRMULA ESTRUTURAL DA XANTINA (a) E TEOFILINA (b).....	30
FIGURA 7 MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS PÉLETES: a) I CILINDRO; II CILINDRO COM AS BORDAS ARREDONDADAS; III HALTERE; IV ELIPSE; V ESFERA. b) I CILINDRO; II CABO; III HALTERE; IV ESFERA COM CAVIDADE NA PARTE EXTERNA; V ESFERA.....	37
FIGURA 8 PROCEDIMENTO FARMACOTÉCNICO EMPREGADO NA OBTENÇÃO DAS FORMULAÇÕES A, B E C.....	57
FIGURA 9 PROCEDIMENTO FARMACOTÉCNICO EMPREGADO NA OBTENÇÃO DAS FORMULAÇÕES D1, D2 E D3.....	58
FIGURA 10 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, CELULOSE MICROCRISTALINA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM CELULOSE MICROCRISTALINA.....	68
FIGURA 11 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, CELULOSE MICROCRISTALINA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM CELULOSE MICROCRISTALINA.....	68
FIGURA 12 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA GUAR E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA GUAR.....	69
FIGURA 13 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA GUAR E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA GUAR.	70
FIGURA 14 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA XANTANA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA XANTANA.	71
FIGURA 15 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA XANTANA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA XANTANA.	71

FIGURA 16 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM PVP.....	73
FIGURA 17 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM PVP.	73
FIGURA 18 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 2:1 DA TEOFILINA COM PVP.....	74
FIGURA 19 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA.....	75
FIGURA 19A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE $4000 \text{ A } 2000\text{cm}^{-1}$	75
FIGURA 19B COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE $2000 \text{ A } 500\text{cm}^{-1}$	76
FIGURA 20 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PUROS) COM O ESPECTRO DA MISTURA FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP.....	76
FIGURA 20A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PUROS) COM O ESPECTRO DA MISTURA FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP, COM DETALHES DA REGIÃO DE $4000 \text{ A } 2000\text{cm}^{-1}$	77
FIGURA 20B COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PUROS) COM O ESPECTRO DA MISTURA FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP, COM DETALHES DA REGIÃO DE $2000 \text{ A } 500\text{cm}^{-1}$	77
FIGURA 21 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO DIFERENCIAL RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES	

ISOLADOS (TEOFILINA E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA E PVP COM O ESPECTRO DA TEOFILINA.	78
FIGURA 21A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO DIFERENCIAL RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (TEOFILINA E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA E PVP COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE 2000 A 500cm ⁻¹	78
FIGURA 22 RETA DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA EM ÁCIDO CLORÍDRICO 0,1N	79
FIGURA 23 RETA DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,8	79
FIGURA 24 FOTOGRAFIAS DAS FORMULAÇÕES DE TEOFILINA OBTIDAS ATRAVÉS DE LUPA ESTEREOSCÓPICA (6,5 AMPLIAÇÕES).....	81
FIGURA 25 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA O TEOLONG [®] . MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3)...	86
FIGURA 26 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO A. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	87
FIGURA 27 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO B. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	87
FIGURA 28 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO C. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	87
FIGURA 29 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D1. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO	

TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	88
FIGURA 30 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D2. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	88
FIGURA 31 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D3. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	88
FIGURA 32 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D3. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 POR 4h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 ACRESCIDA DE GALACTOMANANASE NA CONCENTRAÇÃO DE 0,1MG PROTEÍNA .mL ⁻¹ DO MEIO NAS DEMAIS 18h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).....	89
FIGURA 33 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA AS FORMULAÇÕES DE TEOFILINA	93
FIGURA 34 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES ESTUDADAS.....	96

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 VANTAGENS DAS FORMAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA.....	7
TABELA 2 SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO INTESTINO DELGADO E CÓLON.....	11
TABELA 3 RESUMO DAS ESTRATÉGIAS DE LIBERAÇÃO CÓLON ESPECÍFICA.	14
TABELA 4 FLORA GASTRINTESTINAL HUMANA.....	17
TABELA 5 COMPOSIÇÃO DAS FORMULAÇÕES TESTE.....	56
TABELA 6 CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO DURANTE O PROCESSO DE REVESTIMENTO DOS PÉLETES DE TEOFILINA.....	59
TABELA 7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA TEOFILINA.....	65
TABELA 8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA GOMA GUAR.....	65

TABELA 9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA GOMA XANTANA.....	65
TABELA 10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CELULOSE MICROCRISTALINA.....	66
TABELA 11 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PVP.....	66
TABELA 12 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TEOFILINA NAS CÁPSULAS DE TEOLONG®	80
TABELA 13 ANÁLISE POR IMAGEM DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES DE TEOFILINA.....	81
TABELA 14 FRIABILIDADE DOS PÉLETES DE TEOFILINA (DESVIO PADRÃO, n=3).....	82
TABELA 15 DUREZA E DIÂMETRO DOS PÉLETES DE TEOFILINA (DESVIO PADRÃO, n=10)	83
TABELA 16 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TEOFILINA EM 400mg DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES DOS PÉLETES (DESVIO PADRÃO, n=3).....	83
TABELA 17 PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA E DAS FORMULAÇÕES TESTE NOS DIFERENTES MEIOS DE DISSOLUÇÃO.....	86
TABELA 18 VALORES DE COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r^2) E DO TESTE F PARA OS TRÊS MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS NA LINEARIZAÇÃO DAS CURVAS DE DISSOLUÇÃO.....	95
TABELA 19 CONSTANTE DE VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES.....	95
TABELA 20 ANÁLISE DE VARIÂNCIA DOS VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DE CADA FORMULAÇÃO ESTUDADA.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ASC – área sob a curva

Δ - delta

Δm – variação de massa

cond. - condição

DSC – calorimetria exploratória diferencial

DTA – análise térmica diferencial

DTG – termogravimetria derivada

EC – etilcelulose

ED – eficiência da dissolução

F – teste utilizado para comparar precisões entre dois conjuntos de dados

FA – formulação A

FB – formulação C

FC – formulação C

FD1- formulação D1
FD2 – formulação D2
GG – goma guar
GX – goma xantana
K – velocidade de dissolução
MDS – mínima diferença significativa
PMMA – polimetilmetacrilato
% D – PORCENTAGEM DISSOLVIDA
% ND – porcentagem não dissolvida
PVP - polivinilpirrolidona ou povidona
 r^2 – coeficiente de correlação de Pearson
s – desvio padrão
TG – termogravimetria
UFC. mL⁻¹ – Unidades Formadoras de Colônia/ mililitro;

RESUMO

O efeito sinérgico decorrente da combinação dos polissacarídeos naturais, goma guar e goma xantana, foi explorado no direcionamento da liberação do fármaco para o cólon, por meio do preparo de forma farmacêutica multiparticulada – *pellets* na forma de matriz e revestidos tendo como fármaco modelo a teofilina. Na matriz a goma guar e a goma xantana foram misturadas na proporção 1:1 e usadas nas concentrações de 10, 20 e 30% em relação a quantidade de fármaco. No revestimento dos *pellets* foi planejado um ganho de massa de 30% utilizando uma dispersão composta de 10% de goma guar e goma xantana 2:1 e 90% de Surelease[®]. O estudo de pré-formulação foi realizado por análise térmica e espectrometria no infravermelho. Os *pellets* foram caracterizados pelo tamanho, esfericidade, resistência mecânica, teor de ativo e grau de revestimento. A liberação *in vitro* da teofilina a partir das formulações desenvolvidas e do medicamento de referência foi avaliada por 24h em meios de dissolução de simulação gástrica, entérica e colônica. Os sistemas matriciais liberaram cerca de 93% da teofilina na primeira hora, o medicamento de referência liberou 50% em tempo superior a 3h, mas, todos enquadraram-se no modelo

cinético de Higuchi e apresentaram semelhante eficiência da dissolução. Uma das formulações contendo os polissacarídeos como parte do revestimento apresentou comportamento característico de liberação modificada.

ABSTRACT

The synergic effect of natural polysaccharides combination such as guar gum and xanthan gum was explored for targeting the drug to the colon. This combination of polysaccharides were tested as matrix forming material and as coat. Pellets were the dosage form of choice and theophylline the drug model. In the matrix, guar gum and xanthan gum was mixed in the ratio 1:1 and used on the concentrations of 10, 20 and 30% of the drug amount. In pellets coating a weight increase of 30% was planned using a dispersion, which the composition includes: 10% of guar gum and xanthan gum 2:1 and 90% of Surelease®. The compatibility between drug and the excipients used on the formulations was evaluated using thermal analysis and infrared spectrometry. Pellets were characterized by size, sphericity, mechanical resistance, theophylline assay and coating degree. The ability of the prepared pellets and commercial product was assessed by conducting drug release studies in simulated stomach, small intestine and colon media for 24h. The matrix systems released around 93% of theophylline in the first hour while commercial product released 50% in more than 3 hours, but both fitted Higuchi kinetic model and showed no significant difference on

dissolution efficiency. One of the coated pellets formulation, with polysaccharides as part of the coating, presented characteristic modified release behavior.

1 INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos por via oral é a mais conveniente e o método mais comumente empregado. Mais de 50% dos medicamentos disponíveis no mercado são de uso oral. Esses sistemas são dotados de vantagens óbvias como fácil administração e aceitação do paciente (DESHPANDE *et al.*, 1996).

O sistema ideal de liberação do fármaco deve possuir duas propriedades principais: constituir-se em dose única para duração total do tratamento e deve ser capaz de liberar o fármaco no local de ação. Infelizmente, esse sistema ideal não existe. Pesquisadores têm tentado desenvolver um sistema o mais próximo possível desse ideal, onde os sistemas de liberação modificada (controlada ou prolongada) da dose são os mais indicados (DESHPANDE *et al.*, 1996).

Sistema de liberação prolongado é aquele que retarda e/ou prolonga a liberação do fármaco e, portanto, seu efeito terapêutico. Liberação controlada implica em predição e reprodutibilidade da cinética de liberação do fármaco. Em outras palavras, formas de liberação prolongada disponibilizam o fármaco por um longo tempo, enquanto, sistemas de liberação controlados tentam controlar as concentrações do fármaco no tecido alvo (DESHPANDE *et al.*, 1996).

Os sistemas de liberação modificados são principalmente usados para assegurar a adesão do paciente ao tratamento e para melhorar a eficácia dos fármacos. O aumento da segurança e a redução de efeitos adversos ajudaram a atingir esses objetivos (DESHPANDE *et al.*, 1996).

O desenvolvimento de sistemas destinados a viabilizar a chegada do fármaco especificamente a regiões distais do trato gastrointestinal tem sido objeto de grande incentivo na investigação científica, em especial para fármacos que exerçam sua ação no ambiente colônico ou então que apresentem melhor perfil de absorção naquela região do organismo, como o nifedipino, diclofenaco, a glibenclamida e a teofilina (CAVALCANTI, 1999; VILLAR-LOPEZ *et al.*, 1999).

Para o preparo de formas farmacêuticas de liberação modificada recorre-se principalmente a processos farmacotécnicos, norteados pelo princípio do revestimento ou sistema matricial. No primeiro, o fármaco é separado do meio de dissolução por um revestimento ou membrana, constituindo-se em um sistema de reservatório. No segundo, o fármaco está intimamente disperso ou dissolvido em um excipiente que confere uma resistência à liberação do fármaco, sendo denominado de sistema monolítico ou matricial (VEIGA, 1988).

O sistema matricial pode ser definido como um suporte constituído de um excipiente fisiologicamente bem tolerado e que forme uma rede destinada a incorporar o fármaco. As matérias-primas utilizadas são diversas e de acordo com suas características físico-químicas, classificam as matrizes em: matrizes inertes (polímeros insolúveis em meio aquoso), hidrofílicas (polímeros hidrófilos) e lipídicas (ceras ou mistura delas) (BURI, 1984; MARÍN BOSCA *et al.*, 1995).

A literatura disponibiliza diferentes alternativas tecnológicas para o desenvolvimento de sistemas com potencial liberação colônica como o revestimento de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos ou péletes) com polímeros pH dependentes, sistemas tempo-dependentes, pró-fármacos, sistemas ativados pela microflora colônica, cápsulas de liberação pelo movimento peristáltico colônico e matrizes ou hidrogéis constituídos de polissacarídeos biodegradáveis (LEOPOLD, 1999; KROGARS *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2002).

Dentre as alternativas propostas podemos destacar o emprego de polissacarídeos na elaboração de matrizes ou como materiais adequados ao processo de revestimento. Isto pode ser justificado pelo fato de serem encontrados com facilidade na natureza, possuírem baixo custo e estrutura molecular variada, podendo ser facilmente modificados química ou

bioquimicamente, originando produtos de alta estabilidade, atóxicos e hidrofílicos (BODMÉIER, 1997; BHARDWAJ *et al.*, 2000; VANDAMME *et al.*, 2002).

Entre os polissacarídeos que apresentam potencial para liberação colônica citados na literatura estão: a quitosana, a pectina, a ciclodextrina, a dextrana, a goma guar, a inulina e a amilose. A forma farmacêutica da qual participam estes polímeros ou seus derivados é bastante variada e engloba desde grânulos encapsulados até sistemas monolíticos revestidos (BHARDWAJ *et al.*, 2000; SEMDÉ *et al.*, 2000; SIEW *et al.*, 2000; SINHA e KUMRIA, 2001).

O número e tipo de formas farmacêuticas orais de liberação prolongada têm se desenvolvido intensamente nos últimos anos. Dentro dessas, os péletes, por razões tecnológicas e farmacocinéticas têm suscitado grande interesse (SOUSA *et al.*, 1995).

Péletes são esferas de diâmetro entre 500 e 1500 μ m com aplicação na indústria farmacêutica e de fertilizantes. Os sistemas de liberação de fármacos a partir de péletes oferecem como vantagens: uma menor irritação no trato gastrointestinal, baixa incidência de efeitos colaterais e principalmente reprodutibilidade nas concentrações plasmáticas obtidas. Do ponto de vista tecnológico apresentam excelentes propriedades de fluxo e uniformidade granulométrica, menor friabilidade na forma farmacêutica e podem ser facilmente revestidos (VERVAET *et al.*, 1995).

A técnica de preparo por extrusão seguida de esferonização tem merecido atenção especial por ser de fácil aplicação obtendo-se péletes com distribuição granulométrica de elevada uniformidade que podem ser revestidos ou então submetidos à compressão, gerando núcleos para posterior revestimento (VILLAR- LOPEZ *et al.*, 1999; KROGARS *et al.*, 2000; GUPTA *et al.*, 2001).

Este estudo pretende desenvolver péletes com potencial liberação colônica, empregando como constituintes do sistema matricial uma associação de polissacarídeos, goma guar e goma xantana, e como fármaco modelo a teofilina, que possui absorção preferencial no intestino a nível colônico. Se necessário o sistema multiparticulado (péletes) será revestido.

Ensaio de dissolução será empregado com o intuito de possibilitar uma comparação entre as formulações elaboradas e a obtenção da formulação ideal. Essa última deve ser capaz de retardar efetivamente o processo de liberação do fármaco até o órgão alvo e lá liberá-lo prontamente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver sistemas de liberação modificada, péletes, associando-se polissacarídeos de potencial liberação colônica, tendo como fármaco modelo a teofilina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a qualidade das matérias-primas;
- Avaliar o grau de interação entre os excipientes propostos e a teofilina;
- Desenvolver péletes pelo processo de extrusão e esferonização em escala laboratorial;
- Proceder o revestimento dos péletes empregando polímeros comerciais controladores da velocidade de liberação;
- Realizar análises de caracterização da forma farmacêutica (teor, granulometria, dureza e friabilidade);
- Avaliar o perfil de dissolução das formulações propostas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Nos últimos anos, as formas farmacêuticas clássicas sofreram consideráveis progressos tecnológicos, a fim de modular a liberação, preservar a integridade e conduzir o fármaco ao sítio de ação biológica (PINHO, 1999).

A administração oral de fármacos tem sido empregada como a principal via para o tratamento de diferentes patologias, sendo amplamente utilizada tanto para formulações convencionais orais como para os novos dispositivos de liberação modificada, voltados ao tratamento sistêmico e/ou local (CAVALCANTI, 1999).

As formas farmacêuticas orais podem ser classificadas utilizando-se como critério o modo de liberação dos constituintes, sendo confusa a terminologia adotada para designar os medicamentos de liberação modificada (VEIGA, 1988; COSTA e LOBO, 1999). Esses medicamentos liberam o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada, sendo denominados de comprimidos ou cápsulas de liberação prolongada ou controlada, sustentada, mantida, estendida ou de velocidade controlada (FIGURA 1).

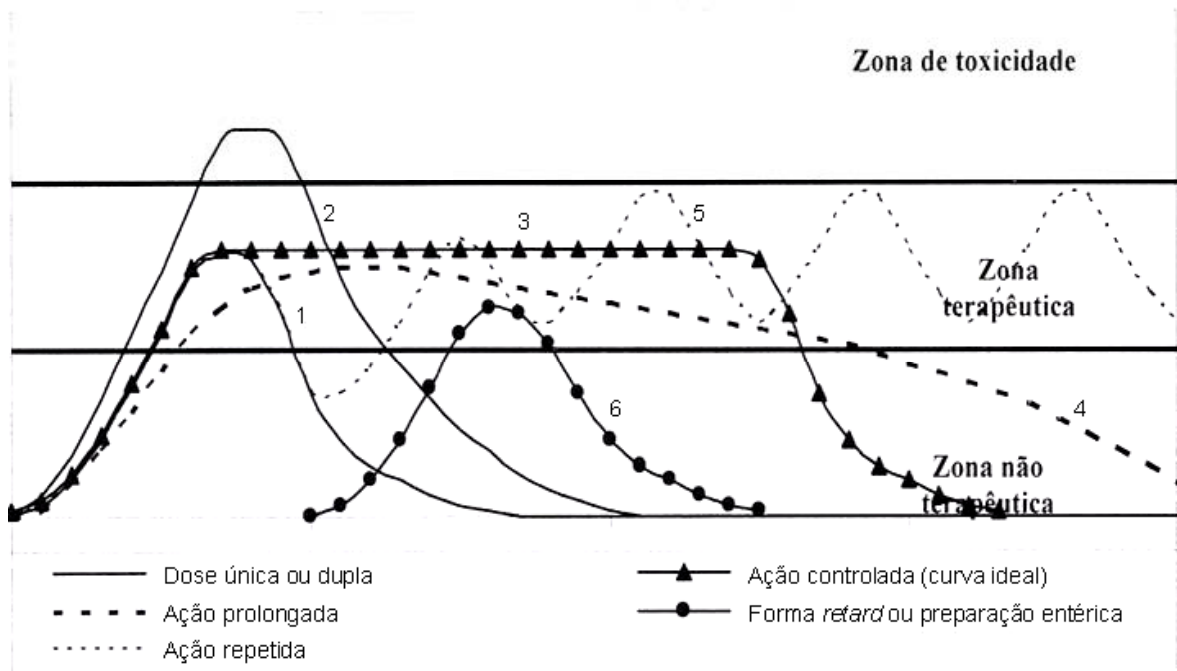


FIGURA 1 PERFIS PLASMÁTICOS EM DIFERENTES CONDIÇÕES DE ADMINISTRAÇÃO (VEIGA, 1988).

A forma farmacêutica clássica ou convencional (curva 1) destina-se a liberar o fármaco no organismo de modo que seja absorvido com rapidez e completamente, caracterizado pelo aparecimento de um pico plasmático (VEIGA, 1988; ANSEL *et al.*, 2000). Uma dose dupla (curva 2) representa um perfil idêntico, mas com um pico mais elevado (VEIGA, 1988).

A forma farmacêutica de liberação controlada (curva 3) possui uma dose do fármaco em uma quantidade superior ao normal, visando libera-lo inicialmente em uma quantidade que tenha efeito farmacológico, e após isso, fazer com que seja liberado de forma a permitir a manutenção da concentração plasmática aproximadamente constante, em que a velocidade de absorção seja igual a da eliminação (cinética de liberação de ordem zero) durante um período de tempo (VEIGA, 1988; AIACHE, 1992; ANSEL *et al.*, 2000).

As formas de liberação prolongada (curva 4) são constituídas de duas doses de fármaco, a primeira, chamada de dose inicial de liberação imediata, libera uma quantidade do mesmo suficiente para gerar uma ação ou um excesso que não chega a causar dano no organismo. A segunda, chamada dose de manutenção, libera o fármaco a uma velocidade que nem sempre é igual à de eliminação (VEIGA, 1988; AIACHE, 1992; ANSEL *et al.*, 2000).

Outras formas farmacêuticas contêm na mesma unidade mais que uma dose, as quais serão liberadas em tempos diferentes. Trata-se das formas de liberação repetida, obtendo-se uma curva (5) idêntica às resultantes da administração de doses consecutivas

de um medicamento convencional. A grande questão que se levanta nessas formas é a da determinação do intervalo de tempo entre as diferentes liberações (VEIGA, 1988).

Na forma farmacêutica *retard*, ou de ação tardia (curva 6), a liberação do fármaco da forma farmacêutica é retardada intencionalmente por algum motivo até que atinja o meio intestinal. Alguns dos motivos para o uso dessa forma *retard* baseiam-se no fato do fármaco ser destruído pelo suco gástrico ou de ser muito irritante para a mucosa estomacal ou causar náuseas, ou ainda, de ser melhor absorvido no intestino do que no estômago. Assim, o termo *retard* não proporciona necessariamente uma ação prolongada, sendo destinado às formas farmacêuticas gastro-resistentes ou entéricas, em que a liberação não se processa em função do tempo, mas sim em função do local de absorção (VEIGA, 1988; ANSEL *et al.*, 2000).

O interesse voltado para o desenvolvimento das formas farmacêuticas de liberação modificada é justificado pelas vantagens biofarmacêuticas e farmacocinéticas que apresentam em relação às formas farmacêuticas convencionais. Algumas dessas vantagens encontram-se relacionadas na Tabela 1 (LONGER e ROBINSON, 1987; VEIGA, 1988; ANSEL *et al.*, 2000).

TABELA 1 VANTAGENS DAS FORMAS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Farmacológica	- manutenção do nível plasmático sem oscilações bruscas; - diminuição dos efeitos colaterais; - manutenção do nível plasmático de produtos com tempo de meia vida biológico relativamente curto; - evita níveis subterapêuticos; - menor acúmulo do fármaco no organismo; - proteção do fármaco de uma eventual degradação.
Aderência ao tratamento pelo paciente	- comodidade ao paciente pela diminuição do número de administrações diárias; - diminuição de falhas por esquecimento.
Econômica	- diminuição do custo total do tratamento (menor quantidade de fármaco utilizado); - diminuição de custos com transporte e armazenamento.

FONTE: Adaptação de LONGER e ROBINSON, 1987.

Além das vantagens dessas formas farmacêuticas, devem ser considerados e ponderados os seguintes inconvenientes: dificuldade ou impossibilidade de interromper rapidamente a ação farmacológica do medicamento em caso de intoxicação grave ou de intolerância, risco de acúmulo do fármaco se a velocidade de eliminação for lenta, a reprodutibilidade e a eficácia da ação dependem da velocidade de esvaziamento gástrico e da capacidade de absorção da mucosa intestinal, a cinética de liberação depende da integridade da forma farmacêutica, acrescido do fato de seu custo ser geralmente mais elevado que o das formas convencionais (VEIGA, 1988).

Apesar de quase todas as classes farmacológicas possuírem atualmente uma ou mais moléculas incorporadas em formas farmacêuticas de liberação controlada, não podem ser deixadas de lado as limitações impostas ao seu desenvolvimento. As limitações mais evidenciadas estão relacionadas com a via de administração e as propriedades físico-químicas e biológicas do fármaco (dose, hidrossolubilidade, coeficiente de partição, pKa, massa molecular, tempo de meia-vida biológico, absorção) (LONGER e ROBINSON, 1987; VEIGA, 1988).

A via oral é sem dúvida a mais utilizada na administração de medicamentos. Embora seja a mais aceita pelos pacientes, nem sempre é a mais adequada à liberação prolongada de fármacos, já que substâncias pouco solúveis ou formas farmacêuticas mal elaboradas podem não ser completamente absorvidas. Em circunstâncias normais, pode-se esperar que o fármaco permaneça no estômago por 2 a 4 horas (tempo de esvaziamento gástrico) e no intestino delgado durante 4 a 10 horas. Dessa forma, a atenção deve ser focalizada em fatores suscetíveis de modificar esses tempos médios, dentre os quais destacam-se: volume e consistência do bolo alimentar, tonicidade, condições fisiopatológicas, estado emotivo e atividade física (VEIGA, 1988; ANSEL *et al.*, 2000).

A medida mais usada para a margem de segurança de um fármaco é seu índice terapêutico, definido pela razão entre a dose tóxica média (DT 50) e a dose eficaz (DE 50). Quanto maior for o índice terapêutico, mais seguro é o fármaco. Assim, os fármacos que são potentes em doses muito pequenas ou que possuem índices terapêuticos muito estreitos ou pequenos não são bons candidatos para formas de liberação controlada, por causa das limitações tecnológicas do controle preciso sobre as velocidades de liberação (LONGER e ROBINSON, 1987; PRISTA, 1990; ANSEL *et al.*, 2000).

A solubilidade do fármaco na água é um fator muito importante que condiciona a sua incorporação num medicamento oral de liberação controlada. ERIKSEN (1970) indica que os fármacos de solubilidades extremas, quer muito fracas (o limite inferior é de $0,1\text{mg.mL}^{-1}$, segundo FINCHER, 1968), quer muito elevadas são maus candidatos para este tipo de forma farmacêutica.

No entanto, a solubilidade de um fármaco poderá ser modificada, recorrendo a vários artifícios técnicos como fizeram VENTOURAS e BURI (1978) e RUTZ-COUDRAY *et al.* (1979) em seus trabalhos, viabilizando, dessa forma, a utilização de fármacos com as mais variadas solubilidades nas formas farmacêuticas de liberação controlada.

O coeficiente de partição óleo/água de um fármaco revela a sua afinidade para os meios lipídicos, ou seja, pelas membranas biológicas, influenciando, assim, na sua absorção, distribuição e eliminação (VEIGA, 1988). Quanto menor for o tempo de

penetração e travessia das membranas, maior a atividade do fármaco. Os fármacos com coeficiente de partição extremos, alto ou baixo, não são adequados para o preparo de formas farmacêuticas de liberação prolongada (LONGER e ROBINSON, 1987; PRISTA, 1990; ANSEL *et al.*, 2000).

O pKa é o parâmetro que nos indica o grau de ionização de uma determinada substância e está intimamente relacionado com o pH do meio em que essa se encontra. Sabe-se que a fração não ionizada é a mais facilmente absorvida e que uma vez conhecida a constante de ionização (pKa) de um fármaco é possível prever sua absorção. A absorção ideal para uma formulação de liberação modificada é que seja constante em função do tempo (VEIGA, 1988).

Fármacos fracamente ácidos permanecem no estômago (pH 1–2) principalmente na forma não ionizada, onde sua absorção é favorecida pelo meio ácido, diferentemente dos fármacos fracamente básicos que se apresentam em sua maior parte na forma ionizada (ácido conjugado) prejudicando sua absorção. Na porção superior do intestino delgado o pH é mais alcalino (pH 5–7) ocorrendo o inverso para os ácidos e as bases fracas (LONGER e ROBINSON, 1987; PRISTA, 1990; ANSEL *et al.*, 2000).

Em relação à massa molecular, a difusão de uma molécula através de uma membrana é tanto maior quanto menor sua massa molecular. Moléculas com peso molecular superior a 500-700 têm sua incorporação dificultada nas formas farmacêuticas em estudo (VEIGA, 1988).

Os fármacos que apresentam valores de meia-vida superior a 8 horas não são viáveis para preparações de liberação prolongada, pois a sua atividade já é manifestadamente longa. Já os produtos de meia-vida muito curtos (uma hora ou menos), raramente são transformados em formas de ação prolongada, principalmente se a dose terapêutica for muito elevada o que tornaria a quantidade de fármaco a veicular muito grande e as dimensões físicas da forma farmacêutica exageradas. A sobrecarga de fármaco necessária deve manter o nível terapêutico por um período de tempo desejável de 10 a 12 horas, pelo menos, atendendo a critérios em que a velocidade de absorção deve ser igual à velocidade de eliminação (LONGER e ROBINSON, 1987; PRISTA, 1990; ANSEL *et al.*, 2000). Segundo VEIGA (1988) o tempo de meia-vida representa a principal limitação e deve estar compreendido entre 2 e 6 horas.

Os fármacos com velocidade e extensão de absorção irregular são maus candidatos para as formas de liberação prolongada, porque sua liberação e, portanto, absorção flutuam dependendo da posição e velocidade que ocupam no trato gastrointestinal (VEIGA, 1988; PRISTA, 1990; ANSEL *et al.*, 2000).

O valor mínimo da quantidade de absorção constante é de $0,25h^{-1}$, presumindo que o tempo de trânsito de um fármaco na área de absorção do trato gastrointestinal seja de 9 a 12 horas (VEIGA, 1988).

3.2 LIBERAÇÃO CÓLON ESPECÍFICA

O direcionamento de fármacos para o cólon visando ação local é de grande interesse para uma terapia efetiva e segura de doenças relacionadas a esse órgão, tais como as doenças inflamatórias (colite ulcerativa e doença de Crohn), carcinoma, constipação, infecções, entre outras (ISHIBASHI *et al.*, 1999; KRISHNAIAH *et al.*, 1999; LEOPOLD, 1999; GUPTA *et al.*, 2001b; SINHA e KUMRIA, 2001; SINHA e KUMRIA, 2002; VANDAMME *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002; SINHA *et al.*, 2004).

A inflamação do cólon é usualmente tratada pela administração tópica de enema (KRISHNAIAH *et al.*, 1999). No entanto, com o uso da via de administração retal, os fármacos nem sempre alcançam o local específico onde estão as doenças colônicas e onde ocorre a absorção. Para que o fármaco seja especificamente liberado no cólon e lá absorvido, a via de escolha deve ser a administração oral e as formas farmacêuticas devem ser formuladas levando em consideração os obstáculos do trato gastrointestinal. As várias estratégias desenvolvidas para atingir esse objetivo utilizam as características específicas desse órgão, isto é, pH, microflora, enzimas e tempo de trânsito. Contudo, esses parâmetros podem variar de um indivíduo para outro e, ainda, de acordo com condições patológicas e dieta (VANDAMME *et al.*, 2002).

Outras restrições ao uso da via retal estão relacionadas à limitação de distribuição, dependência do volume, desconforto aos pacientes e limitado tempo de retenção, o que torna os supositórios e enemas exclusivamente adequados aos tratamentos de doenças inflamatórias locais da porção distal do cólon (CAVALCANTI, 1999).

O cólon também é visto como o principal local de absorção para a administração oral de proteínas e peptídeos, devido a sua baixa atividade proteolítica. Foi demonstrado que a insulina, calcitonina e vasopressina podem ser absorvidas nessa região (SINHA e KUMRIA, 2001; SINHA e KUMRIA, 2002; YANG *et al.*, 2002). Adicionalmente, a liberação cólon específica de fármacos pode ser extremamente útil quando o retardo na absorção é requerido para um determinado ponto de vista terapêutico, por exemplo, nos casos de asma, angina, artrite, entre outros (SINHA e KUMRIA, 2002).

Antes de alcançar o cólon, as formas farmacêuticas devem passar pelo estômago e por mais de 6m do intestino delgado. O pH do trato gastrointestinal aumenta gradativamente do estômago (pH 1,5-3,0) ao íleo (pH 7,0-8,0) (Figura 2, Tabela 2). No entanto, o pH do cólon cai para 5,5-7,0 devido à acidificação do conteúdo colônico causada pelos produtos da fermentação bacteriana (Figura 3). O valor relativamente elevado do pH antes e no cólon tem levado ao desenvolvimento e à síntese de polímeros que devem se dissolver em pH maior que 7,0. Esses consistem em copolímeros do ácido metacrílico, metilmetacrilato e etilacrilato, como o Eudragit® (KROGARS *et al.*, 2000; GUPTA *et al.*, 2001a; VANDAMME *et al.*, 2002).

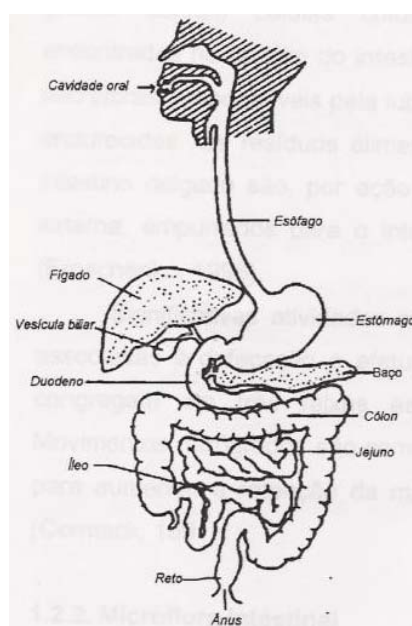


FIGURA 2 ANATOMIA DO TRATO GASTRINTESTINAL HUMANO (VANDAMME *et al.*, 2002).

TABELA 2 SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO INTESTINO DELGADO E CÓLON

Região do trato gastrointestinal	Característica
Comprimento (cm)	
Trato gastrointestinal inteiro	500-700
Intestino delgado:	
Duodeno	20-30
Jejuno	150-250
Íleo	200-350
Intestino grosso:	
Cécum	6-7
Cólon ascendente	20
Cólon transverso	45
Cólon descendente	30
Cólon sigmóide	40
Reto	12
Canal anal	3

Diâmetro interno (cm)	
Intestino delgado	3-4
Intestino grosso	6
pH	
Estômago:	
Em jejum	1,5-3,0
Alimentado	2,0-5,0
Intestino delgado:	
Duodeno (em jejum)	~ 6,1
Duodeno (alimentado)	~ 5,4
Íleo	~ 7,0-8,0
Intestino grosso:	
Cécum e cólon	5,5-7,0
Reto	~ 7,0

FONTE: VANDAMME *et al.*, 2002.

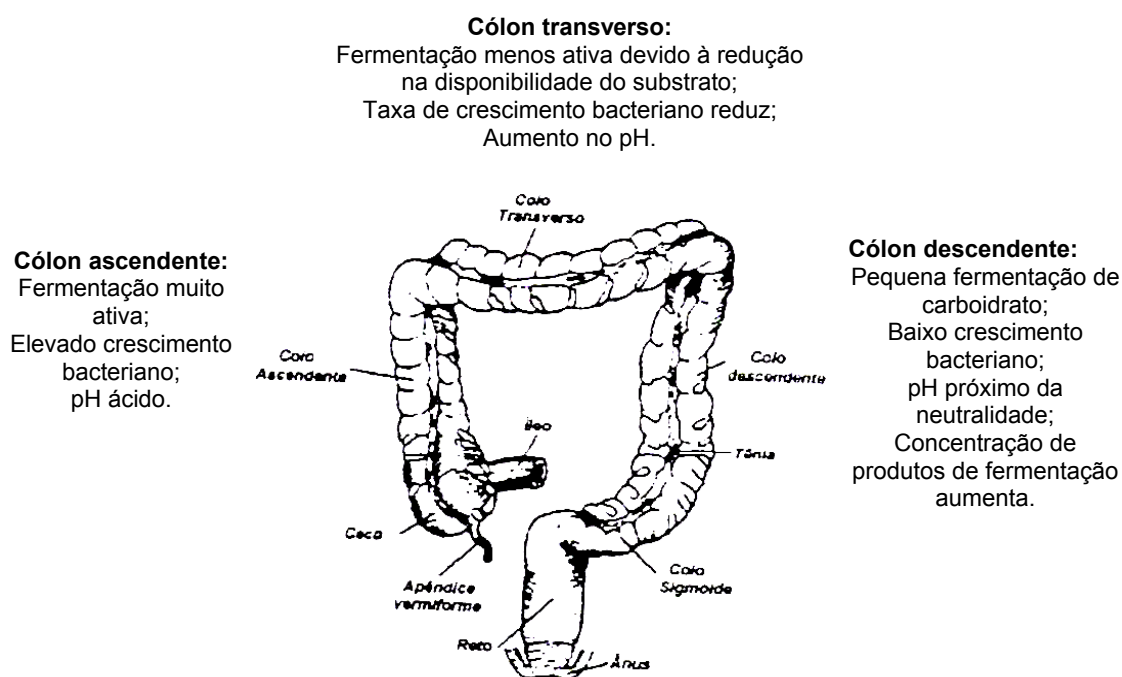


FIGURA 3 ANATOMIA DAS TRÊS PARTES DO CÓLON (VANDAMME *et al.*, 2002).

Para desenvolver um sistema de liberação colônica, o tempo de trânsito da forma farmacêutica pelo trato gastrointestinal deve estar bem compreendido. Esse tempo é altamente variável e depende de muitos fatores. O trânsito gástrico de uma dose única não desintegrada tem sido relatado que varia de 15 minutos a mais de 3 horas (GUPTA *et al.*, 2001a). O tempo de residência no intestino delgado é constante e encontra-se entre 3 e 4 horas (ISHIBASHI *et al.*, 1999; GUPTA *et al.*, 2001a). O tempo de trânsito médio no cólon humano é de 33 horas nos homens e 47 horas em mulheres (GUPTA *et al.*, 2001a), podendo durar mais que 78 horas, tendo em vista que a absorção do fármaco pelo cólon é afetada pela pequena área superficial efetiva disponível para absorção e pelo epitélio

colônico rígido. Entretanto, com essa demora no tempo de trânsito até mesmo fármacos de baixa permeabilidade podem ser aí absorvidas (LEOPOLD, 1999).

O cólon apresenta condições menos hostis para a liberação de fármacos devido a sua atividade enzimática menos diversa e intensa e um pH próximo à neutralidade. Além disso, o tempo que as formas farmacêuticas ficam no cólon é maior, o que o torna útil para liberação prolongada (GUPTA *et al.*, 2001a; GUPTA *et al.*, 2001b; SINHA e KUMRIA, 2002).

O desenvolvimento de um sistema oral de liberação cólon específica reduz a toxicidade sistêmica que corresponde ao principal fator limitante para o tratamento de uma afecção local, reduz a dose a ser administrada e permite uma dose local aumentada comparada às estratégias de tratamento existentes, promovendo uma maximização da resposta terapêutica (KRISHNAIAH *et al.*, 1999; VANDAMME *et al.*, 2002; LAMPRECHT *et al.*, 2003; SINHA *et al.*, 2004).

Em virtude da localização distante do cólon no trato gastrointestinal, o sistema de liberação cólon específico deve evitar a liberação do fármaco no estômago e intestino delgado e realizar uma liberação abrupta na entrada do cólon. Isso necessita de um elemento desencadeante no sistema capaz de responder às mudanças fisiológicas do cólon. De uma maneira geral, as mudanças fisiológicas no decorrer do trato gastrointestinal podem ser caracterizadas pela redução na atividade enzimática, motilidade, conteúdo fluido e um aumento no pH. Essas mudanças graduais nos parâmetros fisiológicos não são suficientes para que os elementos desencadeantes promovam uma mudança repentina no desempenho de um sistema de liberação culminando na liberação cólon específica. No entanto, a presença da flora bacteriana específica no cólon e uma inversão no aumento do pH são as exceções exploradas como componentes desencadeantes dessa liberação (YANG *et al.*, 2002).

Quatro estratégias têm sido propostas para direcionar a liberação para o cólon: pró-fármaco, sistemas pH e tempo dependentes e sistemas ativados pela microflora (LEOPOLD, 1999; GUPTA *et al.*, 2001a; SINHA e KUMRIA, 2001; STUBBE *et al.*, 2001; SINHA e KUMRIA, 2002; SINHA *et al.*, 2004). Um resumo dessas estratégias, do mecanismo desencadeante da liberação correspondente e das características inerentes estão descritos na Tabela 3 (YANG *et al.*, 2002).

TABELA 3 RESUMO DAS ESTRATÉGIAS DE LIBERAÇÃO CÓLON ESPECÍFICA

Estratégia	Mecanismo desencadeante da liberação	Comentários
Pró-fármacos	Quebra da ligação entre o fármaco e o carreador via redução e hidrólise efetuadas por enzimas oriundas das bactérias do cólon. Enzimas típicas incluem: azoredutase, glicosidade e glucuronidase.	Pró-fármaco possui especificidade local. Entretanto, será considerado como nova entidade química no aspecto regulatório. Até agora essa abordagem tem sido principalmente voltada para o tratamento de doenças inflamatórias do cólon.
Sistemas pH dependentes	Combinação de polímeros de solubilidade dependente do pH capaz de liberar o fármaco devido às mudanças de pH ao longo do trato gastrointestinal.	A liberação do fármaco em local específico é imprevisível, devido à variação inter e intra individual e a semelhança do pH entre o intestino delgado e o cólon.
Sistemas tempo dependentes	O início da liberação do fármaco está alinhado com o posicionamento do sistema no cólon, o qual foi formulado baseado na simulação do tempo de trânsito pelo trato gastrointestinal superior.	Embora o tempo de trânsito no intestino delgado seja mais constante, a alta variação do tempo de retenção gástrica torna difícil a previsão do local exato da liberação da droga por esse sistema. Deve-se considerar ainda que seu desempenho pode ser significativamente afetado por condições fisiopatológicas associadas ao trato gastrointestinal, as quais alteram o tempo de trânsito.
Sistemas ativados pela microflora	Fermentação de polissacarídeos pelas bactérias anaeróbicas do cólon. Os polissacarídeos têm sido incorporados no revestimento ou como componentes matriciais dos sistemas de liberação.	Essa estratégia é altamente promissora porque os polissacarídeos não amiláceos somente podem ser degradados no cólon. Deve ser destacado que a degradação enzimática de matrizes polissacarídicas é um processo lento. Geralmente são necessárias mais de 12h para que ocorra a degradação completa.

FONTE: YANG *et al.*, 2002.

A microflora colônica é cada vez mais reconhecida como principal desencadeante da liberação do fármaco de sistemas cólon específicos, uma vez que o aumento repentino da população bacteriana e das correspondentes atividades enzimáticas no cólon representam um evento não contínuo, independente do tempo de trânsito pelo trato gastrointestinal. Da mesma forma, esses sistemas degradáveis pela microflora não

apresentam os mesmos inconvenientes que o sistema pH dependente e, assim, exibem um maior grau de especificidade ao cólon (SINHA e KUMRIA, 2001; YANG *et al.*, 2002).

Uma das formas de se desenvolver um sistema cólon específico, cujo mecanismo desencadeante da liberação seja a microflora colônica, está baseada no uso de polissacarídeos (VANDAMME *et al.*, 2002). Polissacarídeos naturais permanecem indigestos no estômago e no intestino delgado e só são degradados pela vasta microflora anaeróbica do cólon (SINHA *et al.*, 2004). Formas farmacêuticas baseadas no uso desses polímeros parecem ser promissoras. Primeiramente pela ausência de toxicidade sua e de seus produtos de degradação. Depois, a microflora colônica não apresenta muitas modificações e permanece qualitativamente similar de um indivíduo para o outro.

Modificações químicas realizadas nos polissacarídeos os tornam possíveis de reduzir a liberação de fármacos no intestino. Entretanto, a cinética de degradação e a liberação de soluto de hidrogéis dependem de numerosos parâmetros e da natureza do fármaco. Por essas razões, a formulação de hidrogel designada para possibilitar a liberação específica no cólon é dependente das características físico-químicas da substância ativa (VANDAMME *et al.*, 2002).

3.2.1 Estrutura e função do intestino grosso

O intestino grosso situado no intervalo compreendido entre a junção íleocecal até o ânus, corresponde ao apêndice, cécum, cólon ascendente, transversal e descendente, retosigmoide e reto (incluindo o canal anal) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995).

As três maiores funções fisiológicas do cólon são: absorção de água a partir do lúmen e absorção e excreção de eletrólitos (essa progressiva absorção de fluidos leva à solidificação da massa, com conseqüente formação das fezes); criação de ambiente favorável ao crescimento de microrganismos específicos; expulsão do conteúdo residual em tempo apropriado (CAVALCANTI, 1999).

Compatível com essas funções, o epitélio do intestino grosso contém células colunares de absorção e células caliciformes muco-secretoras, responsáveis pela lubrificação necessária à passagem das fezes endurecidas (CAVALCANTI, 1999).

Atividades propulsivas significativas são encontradas nessa região, associadas à defecação e efetuadas pelos músculos longitudinais que se congregam em três faixas espessas denominadas tênias do cólon. Movimentos retrógrados são comuns na porção proximal do cólon e servem para aumentar a retenção da massa fecal no cólon ascendente e cécum (CAVALCANTI, 1999).

3.2.2 Microflora intestinal

Aproximadamente 30% do peso das fezes secas consistem em bactérias. O duodeno, também denominado segmento proximal, apresenta microflora similar ao estômago (concentração de bactérias 10^3 a 10^4 unidades formadoras de colônias – UFC.mL⁻¹). Particularmente, nessa região encontra-se baixa presença de bactérias, sendo as espécies predominantes Gram positivas e aeróbicas. As bactérias comumente isoladas são: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* e vários fungos. Essa região é caracterizada pela dificuldade de proliferação dos microrganismos, devido a fatores químicos, como o suco biliar e a lisozima, e também o constante peristaltismo (VAN DEN MOOTER, 1994; SINHA e KUMRIA, 2001).

Todavia, no segmento terminal do intestino delgado (junção íleocecal), o número de bactérias tende a aumentar, sendo próxima à 10^5 a 10^7 UFC.mL⁻¹, prevalecendo as bactérias Gram negativas. Nessas regiões distais do trato gastrointestinal, encontram-se um conjunto de condições que favorecem uma elevada proliferação de bactérias específicas, apresentando a região colônica concentrações de 10^{11} a 10^{12} UFC.mL⁻¹ (HAEBERLIN e FRIEND, 1992; LEOPOLD, 1999; SINHA e KUMRIA, 2001; YANG *et al.*, 2002).

São considerados fatores condicionantes ao aumento da população bacteriana: o aumento da faixa de pH, o início da redução da velocidade do trânsito e o tempo prolongado de permanência da massa digestiva residual no cólon. A associação desses fatores representa a condição imprescindível à criação do ambiente satisfatório e necessário ao desenvolvimento adequado da microflora colônica (HAEBERLIN e FRIEND, 1992).

Mais de 400 espécies distintas de bactérias são encontradas na população microbiana dessa região distal do trato gastrointestinal, predominando as anaeróbicas: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Propionibacterium*, *Veillonella* e *Clostridium*, apresentando ainda *Escherichia coli* e *Lactobacillus* como bactérias facultativas ao intestino grosso (VAN DEN MOOTER e KINGET, 1995; SINHA e KUMRIA, 2001; STUBBE *et al.*, 2001; VANDAMME *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002; SINHA *et al.*, 2004).

A microflora colônica e sua fonte nutricional permanecem qualitativamente similares de um indivíduo para o outro, mas podem variar quantitativamente (Tabela 4). O oxigênio é um fator limitante e além desse fator, outros como a idade, doenças gastrintestinais, administração de medicamentos e fermentação de resíduos alimentares podem afetar a

atividade metabólica da microflora e, dessa forma, conduzir à inativação do fármaco ou desenvolvimento de certos efeitos colaterais (VANDAMME *et al.*, 2002).

TABELA 4 FLORA GASTRINTESTINAL HUMANA

	Estômago	Número de bactérias (UFC.mL ⁻¹)		
		Jejuno	Íleo	Fezes
Total bactérias contadas	0 – 10 ³	0 - 10 ⁵	10 ³ - 10 ⁷	10 ¹⁰ – 10 ¹²
Bactérias aeróbicas ou facultativas				
Enterobactéria	0 – 10 ²	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁶	10 ⁴ – 10 ¹⁰
<i>Streptococcus</i>	0 – 10 ³	0 - 10 ⁴	10 ² - 10 ⁶	10 ⁵ – 10 ¹⁰
<i>Staphylococcus</i>	0 – 10 ²	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁵	10 ⁴ – 10 ⁷
<i>Lactobacillus</i>	0 – 10 ³	0 - 10 ⁴	10 ² - 10 ⁵	10 ⁶ – 10 ¹⁰
Fungos	0 – 10 ²	0 - 10 ²	10 ² - 10 ³	10 ² – 10 ⁶
Bactérias anaeróbicas				
Bacteroides	Raras	0 - 10 ²	10 ³ - 10 ⁷	10 ¹⁰ – 10 ¹²
Bifidobactéria	Raras	0 - 10 ³	10 ³ - 10 ⁵	10 ⁸ – 10 ¹²
Cocos Gram positivos	Raras	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁵	10 ⁸ – 10 ¹¹
Clostrídeos	Raras	Raras	10 ² - 10 ⁴	10 ⁶ – 10 ¹²
Eubactérias	Raras	Raras	Raras	10 ⁹ – 10 ¹²

FONTE: SIMON e GORBACH, 1984.

3.2.3 Conteúdo enzimático do cólon

A microflora presente no cólon satisfaz suas necessidades energéticas fermentando vários tipos de substratos não digeridos no intestino delgado, como por exemplo di e trissacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, entre outros (SINHA e KUMRIA, 2001; VANDAMME *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002).

Para essa fermentação, a microflora produz um vasto número de enzimas como α -L-arabinofuranosidase, β -D-galactosidase, β -D-glucosidase, β -xilosidase, nitroredutase, azoredutase, deaminase e uréia deidroxilase, e em menores concentrações esterases e amidases (LEOPOLD, 1999; SINHA e KUMRIA, 2001; YANG *et al.*, 2002).

3.3 SISTEMA MATRICIAL

A concepção dos medicamentos orais de liberação controlada baseia-se principalmente em dois princípios: os sistemas “reservatórios”, onde a substância ativa é separada do meio de dissolução por um revestimento ou “membrana” e os sistemas matriciais ou monolíticos, nos quais o fármaco está intimamente misturado com um excipiente (VEIGA, 1988).

Os sistemas matriciais são sistemas preparados com o objetivo de prolongar a liberação de um fármaco, dissolvido ou disperso num suporte resistente à degradação. Com esse tipo de sistema são obtidas formas de liberação prolongada, que podem ser classificadas quanto à estrutura da matriz, a cinética de liberação, o mecanismo controlador da liberação ou a natureza química e propriedades dos materiais utilizados (VEIGA, 1988; PRISTA *et al.*, 1990).

Os tipos de sistemas matriciais, utilizando como critério de classificação a natureza química e propriedades dos materiais utilizados, são: matriz mineral, matriz inerte, matriz lipídica e matriz hidrófila.

As matrizes minerais são aquelas que possuem produtos minerais com o objetivo de reduzir a superfície de contato do fármaco com os líquidos gastrintestinais, por aumento do volume da forma farmacêutica, conseqüentemente a velocidade de dissolução é reduzida, o que prolonga o tempo de atuação do fármaco. Essas matrizes são classificadas de acordo com a localização do fármaco em: retenção no suporte e adsorção sobre o suporte (VEIGA, 1988; PRISTA *et al.*, 1990).

As matrizes inertes são aquelas em que a liberação é prolongada por difusão, sendo constituídas por substâncias formadoras de um esqueleto poroso e sólido, insolúvel, o qual não é digerido, não sofrendo transformação no trato gastrintestinal (VEIGA, 1988; PRISTA *et al.*, 1990).

As matrizes lipídicas apresentam na constituição misturas de ácidos carboxílicos (ceras), álcoois graxos, ácidos graxos e seus ésteres, óleos hidrogenados e glicerídeos semi-sintéticos, os quais, após a ingestão do comprimido começam a ser destruídos pela ação de hidrólise enzimática. Esse tipo de matriz apresenta duas formas de liberação, por difusão e erosão (VEIGA, 1988; PRISTA *et al.*, 1990).

As matrizes hidrófilas são aquelas em que o fármaco está misturado com um agente gelificante de elevada viscosidade. Os comprimidos com este tipo de matriz podem ser obtidos por compressão direta ou após granulação a seco ou úmida. Em contato com líquidos digestivos e água, as macromoléculas hidratam-se e originam uma barreira física geleificada, que permite regular a velocidade de liberação do fármaco (PRISTA *et al.*, 1990; CAVALCANTI *et al.*, 1998). Possuem vantagens devido à sua simplicidade, baixo custo, ausência da influência dos movimentos peristálticos e da composição enzimática do suco digestivo na liberação do fármaco (BURI, 1984; PRISTA *et al.*, 1990).

As matrizes hidrófilas podem ser divididas em dois grupos: de intumescimento limitado e de intumescimento ilimitado. A diferença entre elas está no tipo de intumescimento, tendo esse repercussão na cinética e mecanismo de liberação do fármaco.

Por sua vez, o tipo de intumescimento dessas matrizes está associado às diferentes características dos polímeros utilizados.

A - Matrizes de intumescimento limitado

Apresentam uma cinética de liberação próxima à cinética de ordem zero e o fármaco é incorporado com polímeros que tenham bastante afinidade pela água. O mecanismo controlador da liberação do fármaco não é a difusão, mas sim a velocidade de penetração do solvente na matriz (VEIGA, 1988).

B – Matrizes de intumescimento ilimitado

São formadas por uma mistura de um ou mais fármacos com um polímero hidrófilo, que com o contato com a água e fluidos biológicos, apresenta uma eventual dissolução de uma pequena fração da substância ativa seguida de hidratação e gelificação progressiva das macromoléculas, formando assim uma camada com alta viscosidade que aumenta de espessura ao longo do tempo. A barreira gelificada controla a penetração da água em direção ao centro do comprimido e forma um obstáculo para a liberação rápida por difusão do fármaco para o exterior (VEIGA, 1988).

O processo e a velocidade de liberação dependerão das características físico-químicas do fármaco, do próprio comprimido e da camada hidratante, das faixas de pH dos meios de dissolução, presença de eletrólitos e da relação da concentração polímero: fármaco (VEIGA, 1988; COLOMBO *et al.*, 1992; TALUKDAR *et al.*, 1996a).

Os péletes a serem desenvolvidos neste estudo constituem um sistema matricial de intumescimento ilimitado, dessa forma, só este tipo de matriz será abordado.

Para a obtenção de matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado são utilizados diversos tipos de matéria-prima como agentes gelificantes. Na seleção da matéria-prima mais adequada a ser utilizada deve-se dar ênfase aos seguintes critérios de escolha: reprodutibilidade de um lote para outro, viscosidade nominal, comportamento à compressão, velocidade de gelificação e de penetração de água (fator importante para evitar uma desagregação precoce) e compatibilidade (particularmente com os eletrólitos) (VEIGA, 1988).

Os agentes gelificantes utilizados para a produção de matrizes hidrófilas de intumescimento ilimitado são classificados em: polímeros do ácido acrílico (Carbopol[®]), derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódica), polissacarídeos não celulósicos (galactomananas, goma guar, goma alfarroba, goma arábica, alginato de sódio e de potássio, ágar-ágar, goma caraia carragenana e goma xantana) (VEIGA, 1988).

3.3.1 Polímeros biodegradáveis

Os polímeros degradáveis por bactérias utilizados nos sistemas de liberação cólon específicos protegem o fármaco de ambientes como o estômago e o intestino delgado e são capazes de carregá-lo até o cólon. Ao alcançar o cólon esses polímeros são assimilados pelos microrganismos ou degradados por enzimas ou têm sua cadeia polimérica quebrada, fatos que os conduzem à redução do peso molecular e, assim, perda da força mecânica. Desse modo, tornam-se incapazes de reter o fármaco por mais tempo (SINHA e KUMRIA, 2001).

Tais polímeros biodegradáveis têm sido empregados (a) como uma conexão para formar pró-drogas, (b) como material de revestimento ou (c) como um meio para envolver o fármaco em suas matrizes ou hidrogéis (SINHA e KUMRIA, 2001; VANDAMME *et al.*, 2002).

Polímeros naturais, isto é, polissacarídeos, das mais diversas origens: de alga (ex.: alginatos), de planta (ex.: pectina, goma guar), de microrganismos (ex.: dextrana, goma xantana), de animais (quitosana, condroitina), são considerados bons carreadores de fármacos para o cólon, pois atuam como substratos para bactérias ali presentes, além de apresentarem propriedades de intumescimento, formação de filme, biocompatibilidade e biodegradabilidade (SINHA e KUMRIA, 2001).

A sugestão do uso de polissacarídeos no direcionamento de sistemas de liberação de fármacos está baseada na abundância dos mesmos, por serem encontrados facilmente, terem custo baixo e serem disponíveis em uma ampla variedade de estruturas e, conseqüentemente, de propriedades. Podem ser facilmente modificados quimica e bioquimicamente, são altamente estáveis, seguros, não tóxicos, hidrofílicos, formam gel, além de serem biodegradáveis (BHARDWAJ *et al.*, 2000; SINHA e KUMRIA, 2001; SINHA *et al.*, 2004).

Problema relacionado ao uso dos polissacarídeos corresponde a sua elevada hidrossolubilidade, a qual pode ser modificada. No entanto, não deve ser esquecido que a biodegradabilidade desses polímeros deve ser mantida. Um elevado número de polissacarídeos foi testado quanto ao seu potencial como carreadores de sistemas de liberação cólon específicos, tais como quitosana, pectina, sulfato de condroitina, ciclodextrinas, dextrana, goma guar, goma xantana, inulina, pectina e amilose (SINHA e KUMRIA, 2001).

3.3.1.1 Goma guar

Hidrogéis poliméricos estão sendo amplamente estudados para liberação controlada devido a sua excelente biocompatibilidade. Podem ser aplicados para liberação de ambos, fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, embora fármacos hidrofílicos apresentem maior permeabilidade pelas membranas do hidrogel (KHULLAR *et al.*, 1998).

O processo de liberação do fármaco da matriz de goma guar envolve a penetração de água na matriz seca, hidratação, tumefação do polímero e difusão do fármaco dissolvido na matriz (KHULLAR *et al.*, 1998).

A goma guar é um polissacarídeo de origem vegetal. A sua estrutura química apresenta uma estrutura genérica, com uma cadeia principal de unidades *D*-manopiranosil unidas entre si por ligações glicosídicas do tipo β (1 $\rightarrow$ 4), com substituições em O-6 por unidades simples *D*-galactopiranosil ligadas α (1 $\rightarrow$ 6) (WONG *et al.*, 1997; BHARDWAJ *et al.*, 2000; SINHA e KUMRIA, 2001), conforme a Figura 4.

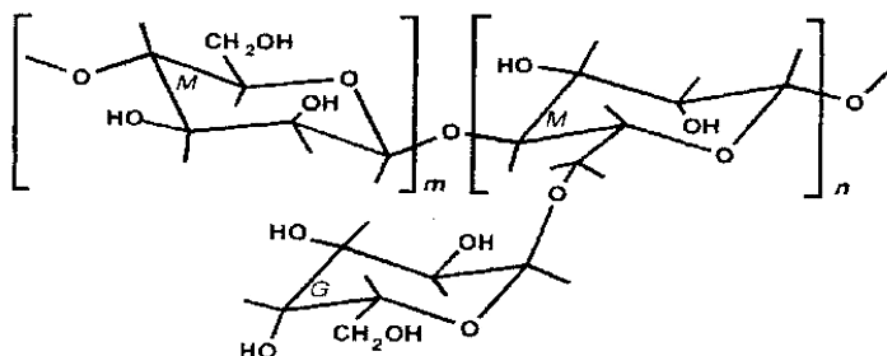


FIGURA 4 ESTRUTURA DA GOMA GUAR – MANOSE (M), GALACTOSE (G) (BHARDWAJ *et al.*, 2000).

A goma guar contém cerca de 80% de galactomanana, 12% de água, 5% de proteína, 2% de cinzas insolúveis em ácido, 0,7% de cinzas e 0,7% de gordura (WONG *et al.*, 1997; SINHA e KUMRIA, 2001).

A galactomanana tem várias aplicações, incluindo o uso na indústria cosmética (GIBBONS, 1963; WANDE *et al.*, 1994); em indústria de papel, promovendo aumento da força de papel molhado (CHRISP, 1969); na indústria têxtil, como espessante para tinturas; em minérios, como agente floculante; na indústria petroquímica, como agente da fraturação e auxiliar na perfuração (SEAMAN, 1980); na impermeabilização de explosivos (YANCIK *et al.*, 1972); na liberação prolongada de fármacos (NURNBERG e RETTIG, 1974; BAVEJA *et al.*, 1991; WANDE *et al.*, 1994); como coagulante no tratamento da água (LESCHZINER e

CEREZO, 1970; GOLDSTEIN *et al.*, 1973). A galactomanana também é usada na terapia de *Diabetes mellitus* como auxiliar para o tratamento (dieta), reduzindo o pico de concentração sanguínea de glicose que ocorre após a ingestão de alimentos (REYNOLDS, 1989; BRUNETON, 1991; WANDE *et al.*, 1994). Na área farmacêutica tem sido empregada como formadora de matriz em comprimidos, em péletes, da mesma forma que como agente agregante e como carreadora hidrofílica num processo de *spray-drying* (WAALER *et al.*, 1992b). Outro uso de destaque da goma guar é na liberação do fármaco no cólon que ocorre em virtude de sua propriedade de retardar a liberação, decorrente de sua gelificação quando em contato com água, e sua susceptibilidade à degradação microbiana no intestino grosso (WONG *et al.*, 1997; GLIKO-KABIR *et al.*, 2000; SINHA e KUMRIA, 2001).

Matrizes de comprimidos de dexametasona e budesonida contendo 60,5% p/p de goma guar demonstraram potencial liberação colônica (WONG *et al.*, 1997). O estudo resultou em mínima liberação do fármaco nos fluidos de simulação gástrica e intestinal e um aumento na liberação no fluido de simulação colônica. A galactomananase, presente no fluido de simulação colônica em concentração superior a 0,1% acelerou a dissolução dos fármacos. A extensão da dissolução mostrou-se dependente da concentração de galactomananase.

Em um estudo, matrizes de comprimidos de indometacina contendo goma guar mantiveram-se íntegras em HCl 0,1M por 2h e em tampão fosfato Sorensen (pH 7,4) por 3h, liberando apenas 21% da substância ativa nessas 5h. Entretanto, na presença de 2% do conteúdo cecal de ratos a liberação da substância aumentou, sendo maior ainda na presença de 4% do conteúdo cecal de ratos, onde foram liberados cerca de 91%, o que sugere a necessidade de enzimas específicas do cólon para degradar as matrizes e liberar a substância. Na ausência de enzimas a goma guar intumescce e forma uma camada viscosa que retarda a infiltração do fluido de dissolução para o centro do medicamento. A liberação inicial de 21% do fármaco pode ser atribuída à dissolução da indometacina presente na superfície do comprimido (RAMA PRASAD *et al.*, 1998).

CAVALCANTI (1999) desenvolveu membrana para revestimento cólon específico associando polimetacrilatos aos polissacarídeos inulina e galactomanana. Parâmetros utilizados para avaliação do filme de revestimento foram mais influenciados pela participação dos metacrilatos. Polissacarídeos em maior concentração permitiram aumento do coeficiente de permeabilidade em condições de simulação do ambiente colônico, demonstrando que essas formulações são vulneráveis à degradação pela microflora colônica. Matrizes hidrofílicas visando a liberação modificada de fármacos também foram obtidas a partir da galactomanana e de outros derivados. Foram avaliados os fenômenos

que regem a cinética de liberação *in vitro* a partir desses dispositivos monolíticos. A galactomanana apresentou habilidade a partir da concentração de 30% em influenciar o controle das taxas de liberação de teofilina, indometacina e seu sal sódico.

A meta do estudo desenvolvido por KRISHNAIAH *et al.* (1999) foi elaborar um sistema de liberação cólon específico para o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) usando a goma guar como carreadora. Comprimidos contendo 5-ASA foram revestidos com diferentes quantidades de goma guar (300, 200, 150 e 125mg). A aplicação da formulação contendo 150mg de goma guar sobre os comprimidos de 5-ASA resultou em liberação inferior a 2% do fármaco nos fluidos de simulação gástrica e intestinal e cerca de 93% de 5-ASA na solução tampão pH 6,8 acrescida do conteúdo cecal de ratos. Análise termogravimétrica mostrou ausência de interação entre o 5-ASA e os excipientes após estocagem a 45°C por 12 semanas.

Outro estudo foi desenvolvido por KRISHNAIAH *et al.* (2001) visando a liberação cólon específica do mebendazol usando também a goma guar como carreadora. Matrizes contendo várias proporções de goma guar foram preparadas por granulação úmida. Os comprimidos foram avaliados quanto à uniformidade de conteúdo e foram submetidos a estudos de liberação do fármaco *in vitro*. Os mesmos liberaram 8-15% de mebendazol no estômago e no intestino delgado dependendo da proporção de goma guar usada na formulação. Os resultados demonstraram que os comprimidos contendo tanto 20 como 30% de goma guar são os mais indicados para possibilitar a liberação cólon específica do mebendazol. Tais comprimidos não apresentaram alterações na aparência física, conteúdo do fármaco ou perfil de dissolução após estocagem a 45°C/75% de umidade relativa por 3 meses. A análise termogravimétrica indicou ausência de interação entre o mebendazol e a goma guar.

Na tentativa de reduzir as propriedades de intumescimento da goma guar, pesquisadores têm proposto vários derivados, sempre procurando resguardar a vulnerabilidade desse polissacarídeo à degradação pelas enzimas típicas do cólon. GLIKO-KABIR *et al.* (1998) trabalhando com a goma guar, propuseram a formação de ligação cruzada pela adição de glutaraldeído, obtendo assim, sistema hidrogel potencialmente adequado a liberação cólon-específica. GLIKO-KABIR *et al.* (2000) prepararam um derivado da goma guar ligado de forma cruzada ao fosfato e submeteram a análises *in vitro* e *in vivo* para que fosse avaliado seu potencial como carreador cólon específico. Esse hidrogel junto à hidrocortisona foi capaz de resistir a liberação de 80% do fármaco por 6h em tampão fosfato pH 6,4. A adição de α -galactosidase e β -mananase (enzimas capazes de atuarem sobre a goma guar) na solução tampão aumentou a liberação do fármaco. Estudos *in vivo*

realizados em rato mostraram que a goma guar modificada mantém sua propriedade de ser degradada por enzimas, sendo dessa forma adequada para liberação cólon específica.

Segundo LEOPOLD (1999) galactomananas, como a goma guar, têm formado filmes de revestimento biodegradáveis satisfatórios à liberação sustentada cólon específica, em combinação com Eudragit® RL, RS e NE. No entanto, elevadas quantidades de polímeros acrílicos e elevados níveis de revestimento são necessários para evitar a liberação prematura do fármaco. O mesmo não foi constatado por WATTS e ILLUM (1997) que revestiram comprimidos com uma mistura de goma guar e copolímeros metacrilatos (Eudragit® L ou RL) e os estudos *in vitro* realizados empregando enzimas glicosídicas não revelaram liberação específica da droga.

Comprimidos contendo a goma guar como agregante e a indometacina como fármaco modelo, foram revestidos entericamente com Eudragit L100 e submetidos a teste *in vitro* para avaliar sua adequabilidade como sistemas de liberação cólon específicos. O estudo de liberação do fármaco mostrou uma liberação muito rápida após a segunda hora de dissolução, o que significa que uma vez dissolvido o revestimento entérico a goma usada como agregante nas concentrações: 1,77; 2,37 e 2,96% não pôde efetivamente retardar a liberação do fármaco (SINHA e KUMRIA, 2002).

KHULLAR *et al.* (1998) estudaram o comportamento da goma guar em uma matriz polimérica, tendo a teofilina como fármaco modelo. A ação tumescente da goma guar é controlada pela taxa de água capturada para a matriz. Após a hidratação da goma, a liberação do fármaco ocorre essencialmente pelo processo de difusão e é dependente da área de liberação produzida. Aumentando a concentração do fármaco no gel e mantendo a quantidade de goma constante na formulação, há um aumento da quantidade de fármaco liberada, porém a trajetória difusional do fármaco permanece constante. A tumefação da goma atinge um estado estacionário após hidratação inicial e o fármaco é liberado de uma forma constante por um longo período de tempo.

A goma guar foi também empregada isoladamente e em associação com a hidroxipropilmetilcelulose no preparo de comprimidos de ação prolongada da isoniazida. Na forma isolada a liberação chegou a 70% em 12 horas, já em associação a liberação não ultrapassou a 50% (TALWAR *et al.*, 1992).

3.3.1.2 Goma xantana

A xantana é um polissacarídeo secretado pela *Xanthomonas campestris* que consiste de uma cadeia celulósica principal de unidades *D*-glucopiranosil unidas por

ligações β (1 $\rightarrow$ 4) e substituída em O-3, a cada unidade alternada de glucose, por uma cadeia lateral composta de um trissacarídeo. A cadeia lateral consiste de um ácido glucurônico entre duas unidades *D*-manopiranosil. A unidade de manose terminal pode ser substituída em O-4 e O-6 por um grupamento piruvato. Um grupo O-acetil está freqüentemente presente em O-6 da unidade de manose interna (JANSOM *et al.*, 1975; MELTON *et al.*, 1976; STANKOWSKI *et al.*, 1993). A proporção de acetil e grupos piruvato é determinado pela cepa e por condições pós-fermentação (SLONECKER e JEANES, 1962), conforme Figura 5.

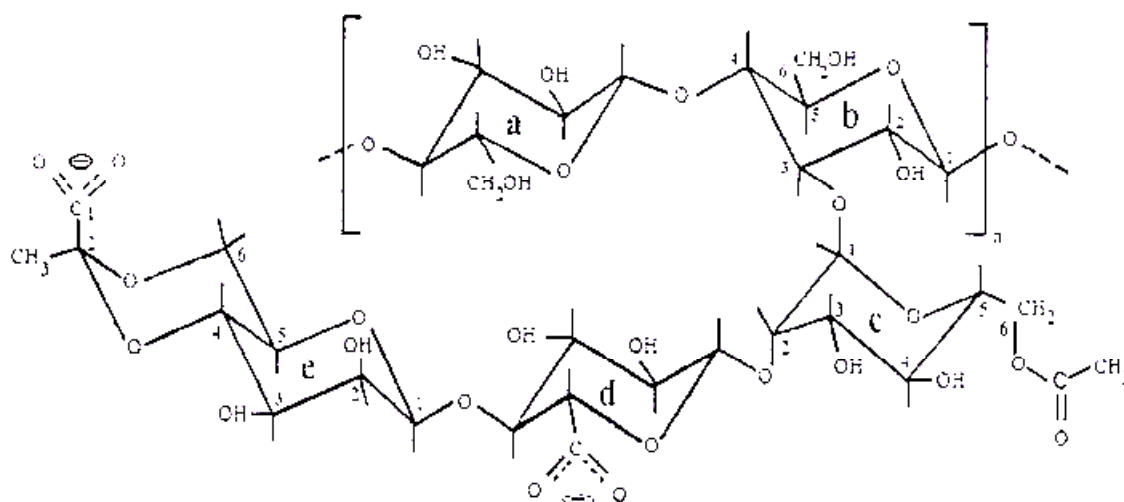


FIGURA 5 ESTRUTURA GENÉRICA DA XANTANA. UNIDADES DE GLUCOSE NÃO SUBSTITUÍDA (A), GLUCOSE SUBSTITUÍDA (B), MANOSE INTERNA COM SUBSTITUINTE ACETIL (C), ÁCIDO GLUCURÔNICO (D) E MANOSE EXTERNA COM SUBSTITUIÇÃO POR GRUPO PIRUVATO (BRESOLIN, 1998).

A goma xantana é utilizada como aditivo em alimentos e suas propriedades originais como acentuada pseudoplasticidade, a qual permite gerar elevados valores de viscosidade, relativamente insensíveis ao pH, temperatura e força iônica, tem propiciado outras aplicações. É o polissacarídeo de origem microbiana mais utilizado, com um consumo de cerca de 20.000 toneladas ao ano nos Estados Unidos (YALPANI, 1987).

Além das aplicações diretas em alimentos e de conceder interessantes propriedades reológicas a preparações de dentifrícios, são citados usos na estabilização de suplementos de alimentação bovina, de herbicidas agrícolas, fungicidas e fertilizantes (MORRIS, 1995). Tem sido relatado ainda seu uso em formulações farmacêuticas orais e tópicas e em produtos cosméticos. Geralmente é considerada como não tóxica ou não irritante nos níveis empregados como excipiente (VENDRUSCOLO, 2003).

Por ser inerte e biocompatível a goma xantana é potencialmente útil como carreadora de fármacos. É compatível com praticamente todos os sais e o pH e a temperatura tem pouco efeito na viscosidade de seu gel (BHARDWAJ *et al.*, 2000).

Em estudos prévios, o desempenho da goma xantana como excipiente potencial para comprimidos de liberação controlada foi avaliado e caracterizado por testes *in vitro* (TALUKDAR e KINGET, 1995; TALUKDAR *et al.*, 1996a, b; TALUKDAR e KINGET, 1997a; TALUKDAR *et al.*, 1997b).

A liberação de fármacos de matrizes hidrófilas usualmente é precedida pela hidratação ou erosão do polímero ou ainda uma combinação dos dois processos, dependendo das variáveis fármaco/excipientes ou formulação (BILLA e YUEN, 2000; SINHA e KUMRIA, 2002).

Em virtude da liberação do fármaco de matrizes de goma xantana ser precedida da hidratação do polímero, variáveis capazes de afetar sua hidratação podem também afetar seu desempenho como controlador da liberação (BILLA e YUEN, 2000).

Foram estudadas variáveis em escala laboratorial e piloto capazes de afetar a hidratação e, portanto, a taxa de liberação de matrizes de goma xantana contendo diclofenaco sódico. Grânulos foram termicamente tratados a 60°C, 70°C e 80°C, mas esse tratamento não afetou o índice de intumescimento e taxa de liberação do fármaco de comprimidos resultantes das escala piloto e laboratorial. Por outro lado, a liberação foi alterada pela quantidade de água usada para granulação e a velocidade do rotor durante a granulação (BILLA e YUEN, 2000).

TALUKDAR *et al.* (1998) investigaram as propriedades de liberação controlada das matrizes de comprimidos contendo goma xantana *in vitro* e *in vivo*. A indometacina e seu sal sódico foram selecionados como fármacos modelos para análise das propriedades de formulações contendo um fármaco fracamente solúvel e outro altamente solúvel, respectivamente. O desempenho das matrizes de goma xantana foi comparado com o de um produto comercial de liberação controlada. A formulação contendo indometacina e o produto comercial apresentaram o mesmo perfil de liberação *in vitro*, enquanto a formulação contendo indometacina sódica apresentou uma liberação mais rápida. Não houve diferença significativa estatisticamente no tempo para atingir a concentração plasmática máxima entre as formulações. Baseado nos resultados, os três produtos podem ser considerados bioequivalentes. Embora, pareça que o fármaco liberado dos produtos testes tenha alcançado a concentração efetiva mínima antes e tenha mantido por maior tempo a dose terapêutica.

MUNDAY e COX (2000) compararam matrizes hidrofílicas preparadas com goma xantana e goma caraia, utilizando cafeína e diclofenaco como modelo de fármaco, devido as suas diferenças de solubilidade. Essas duas matrizes foram avaliadas em relação à erosão da goma, hidratação e liberação controlada do fármaco. Ambas as gomas demonstraram ser capazes de produzir liberação próxima de ordem zero pelos mecanismos de difusão e erosão, embora a goma caraia tenha desempenhado um papel predominante na liberação do fármaco. A goma xantana exibiu um alto grau de intumescimento e um pequeno grau de erosão, em contraste com a goma caraia, que demonstrou uma capacidade de hidratação muito baixa e uma alta taxa de erosão. As gomas foram muito afetadas pela velocidade de agitação. A liberação do fármaco, a partir dessas matrizes, foi dependente da velocidade de agitação, solubilidade e proporção do fármaco.

Comprimidos preparados usando diferentes polissacarídeos como agregantes, a indometacina como fármaco modelo, foram revestidos entericamente com Eudragit® L100 e submetidos à teste *in vitro* para avaliar sua adequabilidade como sistemas de liberação cólon específicos. Preparações tendo a goma xantana como agregante não apresentaram nenhuma liberação da droga nas primeiras 2h e com o aumento na sua concentração (concentrações avaliadas: 2,96; 4,44; 5,92%) houve uma redução na quantidade de droga liberada nas 3h seguintes e um aumento na quantidade liberada em 24h. O estudo mostrou que um sistema de liberação tempo dependente cólon específico pode ser formulado usando a goma xantana como agregante. Essa inicialmente retarda a liberação do fármaco devido ao tempo requerido para o intumescimento (*lag time*) e após o intumescimento, uma rápida liberação do fármaco é obtida (SINHA e KUMRIA, 2002).

3.3.1.3 Goma guar associada a goma xantana

BRESOLIN (1998) estudou a interação da xantana com galactomananas de origem nativa (extraídas das espécies *Mimosa scrabella* e *Schinzolobium parahybae*) encontrando um efeito sinérgico na mistura desses polímeros. Tal modelo de interação apresenta grande potencial de eficácia no controle da liberação de fármacos, representando uma alternativa nacional desse tipo de excipiente, cuja aplicação foi estudada por UGHINI (2000), entre outros autores (WAALER *et al.*, 1992a, b; VENDRUSCOLO, 2003).

UGHINI (2000) desenvolveu formas farmacêuticas orais de liberação prolongada, cápsulas e comprimidos, a partir da dissolução das gomas na proporção de 4:2 (xantana:galactomanana) e incorporação do diclofenaco de sódio com posterior secagem e obtenção de sistema multiparticulado. A galactomanana utilizada foi extraída de sementes

de *Mimosa scrabella*. O perfil de liberação do fármaco das formulações foi comparado com o do produto comercial de referência. Enquanto o produto comercial liberou 95% da substância ativa ao final de 24h, as formulações preparadas liberaram cerca de 80%, o que possibilitou ao autor afirmar que os excipientes testados, galactomanana e xantana, embora apresentem uso potencial na elaboração de formas farmacêuticas de liberação prolongada, devem ter suas quantidades nas formulações ajustadas.

O mesmo efeito sinérgico comentado anteriormente resultante da combinação da goma guar e xantana gerando um aumento na viscosidade quando em contato com a água foi relatado por WAALER *et al.* (1992b). Tal efeito é explicado por uma interação entre a parte contendo galactose livre da galactomanana e a α -hélice da goma xantana.

WAALER *et al.* (1992a) avaliaram as características de compressão e de liberação do fármaco a partir de uma matriz composta de goma xantana e goma guar e concluíram que o aumento da força compressora diminui a porosidade, friabilidade e a liberação do fármaco. Em trabalho posterior os mesmos autores avaliaram treze novas formulações contendo diferentes proporções de goma xantana e goma guar quanto à friabilidade, à dureza e à taxa de dissolução. Comprimidos contendo acima de 4% de goma guar e acima de 1% de goma xantana apresentaram as melhores propriedades técnicas. Os resultados de liberação demonstraram serem dependentes principalmente da quantidade de goma guar quando havia um mínimo de 2% de goma xantana (WAALER *et al.*, 1992b).

Outro estudo empregando diferentes concentrações da associação 1:1 dos biopolímeros, goma xantana e galactomanana, foi realizado por VENDRUSCOLO (2003). Os agentes controladores de liberação foram utilizados em mistura 1:1 ou isoladamente nas concentrações 8; 12,5; 25 e 50%. Uma diminuição na liberação da teofilina foi observada com o aumento da concentração dos polímeros, sendo que todas as formulações contendo 25% ou mais de polímeros demonstraram uma excessiva retenção do fármaco. As formulações contendo goma xantana isolada mostraram excessiva retenção do fármaco em todas as concentrações, enquanto que aquelas contendo galactomanana isolada liberaram muito rapidamente a teofilina. Os comprimidos elaborados com 8% da mistura xantana:galactomanana apresentaram o perfil de dissolução mais adequado, liberando cerca de 90% do fármaco em 8h.

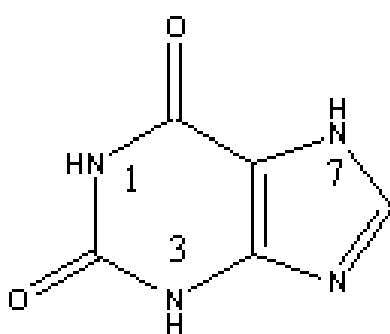
O uso de polissacarídeos no revestimento de comprimidos é sugerido no carregamento de potentes agentes quimioterápicos especificamente para o seu local de ação, reduzindo, assim, efeitos colaterais e aumentando a resposta farmacológica. Um estudo realizado por SINHA *et al.* (2004) mostrou a habilidade da combinação dos polissacarídeos, goma guar e xantana, utilizados no revestimento de comprimidos de 5-fluorouracil na

promoção da liberação cólon específica. O 5-fluorouracil é um fármaco antineoplásico usado no tratamento de câncer cólon retal, que foi revestido com 3 combinações de goma guar e goma xantana, 20:20, 10:20 e 20:10. Estas combinações de polissacarídeos, que tiveram a goma xantana como agente retardante da liberação do fármaco e como polissacarídeos degradáveis pela microflora colônica, goma guar e amido, desempenharam com sucesso o objetivo proposto. A combinação 20:10 de goma guar com a xantana correspondeu a melhor opção para a liberação cólon específica, porque o revestimento nesse caso contou com uma concentração relativamente mais elevada do polissacarídeo biodegradável, o qual é capaz de promover uma liberação mais rápida para o cólon quando comparado com a combinação 10:20 de goma guar com a xantana, a qual possui uma maior concentração de goma xantana.

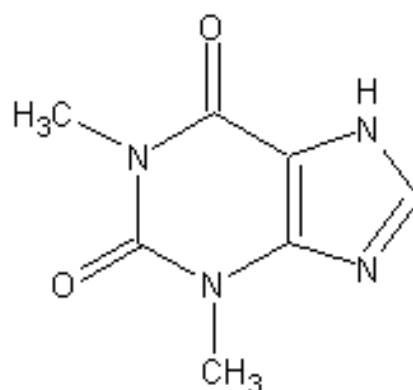
3.4 TEOFILINA

Generalidades

A teofilina, 1,3-dimetil-3,7-di-hidro-1*H*-purina-2,6-diona ou 1,3-dimetilxantina (MERCK INDEX, 2001), é um fármaco pertencente à classe das metilxantinas (Figura 6) dotado de várias ações farmacológicas. Relaxa a musculatura lisa, notadamente a musculatura brônquica, estimula o sistema nervoso central e a musculatura cardíaca e age nos rins como diurético. No entanto, seus efeitos são mais acetuados sobre a musculatura lisa (GOODMAN e GILMAN, 1996; KATZUNG, 1998; MERCK INDEX, 2001).



(a)



(b)

FIGURA 6 FÓRMULA ESTRUTURAL DA XANTINA (a) E TEOFILINA (b).

É um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro, pouco solúvel na água fria, mas solúvel na água quente. Um grama dissolve em 80mL de álcool e em cerca de 110mL de clorofórmio. A teofilina dissolve-se nas soluções dos hidróxidos dos metais alcalinos, na amônia e nos ácidos minerais. O ponto de fusão está situado entre 270-274°C, seu pKa (25°) é 8,77, seu peso molecular é de 180,17 e sua fórmula molecular é C₇H₈N₄O₂ (MERCK INDEX, 2001; FARMACOPEIA Portuguesa VII, 2002).

A teofilina faz parte da classe biofarmacêutica I (alta solubilidade e alta permeabilidade) segundo LINDENBERG *et al.* (2004) que reuniram dados disponíveis quanto a dose, solubilidade e permeabilidade e classificaram fármacos administrados oralmente pertencentes a uma lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica.

Propriedades farmacológicas

A teofilina é o broncodilatador mais eficaz entre as xantinas, tendo sido repetidamente demonstrada tanto como aliviando a obstrução das vias aéreas na asma aguda como diminuindo a intensidade dos sintomas e o tempo de trabalho ou escola que se perde na asma crônica (KATZUNG, 1998).

A asma brônquica é definida como uma doença crônica caracterizada por obstrução das vias aéreas, hiper-responsividade brônquica inespecífica e inflamação crônica das vias aéreas (SILVA, 2002).

O entendimento da asma brônquica como doença inflamatória proporcionou uma mudança na ênfase prévia de terapêutica broncodilatadora. Atualmente, recomenda-se a introdução precoce de drogas antiinflamatórias. Alguns trabalhos têm observado que a teofilina, tradicionalmente classificada como broncodilatadora, desempenha também algum efeito antiinflamatório (SILVA, 2002).

Os mecanismos de ação das metilxantinas permanecem alvo de controvérsias ainda que o tempo de utilização dessa classe no controle da asma seja superior a cinquenta anos (SILVA, 2002).

Pensou-se primeiramente que a broncodilatação era causada por inibição da produção de fosfodiesterase e subsequente aumento da concentração de AMPc. Entretanto, as concentrações de droga necessária para esse efeito excedem bastante a faixa terapêutica. Outra teoria sugeria o antagonismo dos receptores de adenosina. Porém, a

emprofilina, uma xantina que exibe potência broncodilatadora não é inibidora da adenosina (GOODMAN e GILMAN, 1996; KATZUNG, 1998; SILVA, 2002). Outras possibilidades incluíram a inibição da liberação intracelular de cálcio e estimulação da liberação de catecolaminas. As metilxantinas também possuiriam efeito estimulador da musculatura respiratória, particularmente da contratilidade diafragmática (SILVA, 2002).

Muitas preparações são bem absorvidas pelo trato gastrointestinal, podem ser utilizadas pelas vias parenteral, oral e retal, não sendo preconizado seu uso por via inalatória, por serem irritantes das vias respiratórias. A absorção de supositórios retais não é confiável e essas preparações só devem ser usadas em circunstâncias especiais (KATZUNG, 1998; SILVA, 2002).

As preparações orais de liberação rápida são menos recomendadas pela maior incidência de efeitos colaterais. As preparações de liberação prolongada apresentam menos efeitos colaterais, a absorção de algumas é completa e são programadas para intervalos de doses de 8, 12 ou 24 horas (GOODMAN e GILMAN, 1996; SILVA, 2002).

As metilxantinas são distribuídas em todos os compartimentos corpóreos. A ligação da teofilina às proteínas do plasma, em concentrações terapêuticas, é em média de cerca de 60%, mas é diminuída para cerca de 40% em neonatos e adultos com cirrose hepática (GOODMAN e GILMAN, 1996; KATZUNG, 1998).

A eliminação das metilxantinas ocorre em primeiro lugar por metabolismo hepático. Menos de 15% da teofilina administrada é recuperada inalterada na urina. Há uma variação interindividual acentuada na taxa de eliminação da teofilina, sendo a meia-vida média cerca de 3,5 horas em crianças pequenas e de 8 ou 9 horas em adultos (GOODMAN e GILMAN, 1996). Uma diminuição da função hepática devido a cirrose ou uma redução do fluxo sanguíneo hepático por insuficiência cardíaca pode diminuir a depuração plasmática e levar a concentrações tóxicas (KATZUNG, 1998).

A melhora da função pulmonar foi bem correlacionada a concentrações plasmáticas na faixa de $5\text{-}20\text{mg.L}^{-1}$. Anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, cefaléia e ansiedade começam a manifestar-se em concentrações de 15mg.L^{-1} em alguns pacientes e tornam-se comuns em concentrações superiores a 20mg.L^{-1} . Níveis mais elevados ($> 40\text{mg.L}^{-1}$) podem causar convulsões ou arritmias. A disponibilidade de medidas do nível sanguíneo da teofilina para monitoramento da terapia constituiu um avanço importante no uso desse fármaco (KATZUNG, 1998; SILVA, 2002).

De acordo com GOODMAN e GILMAN (1996), a dosagem inicial de teofilina para o tratamento da asma em adultos varia de 300 a 600mg por dia e em crianças com menos de um ano a dose em mg.kg^{-1} por dia pode ser calculada como $0,2 \times (\text{idade em semanas}) + 5,0$,

de 1 a 9 anos corresponde a 12 a 20mg.kg⁻¹ por dia, de 9 a 12 anos corresponde a 12 a 18mg.kg⁻¹ por dia e de 12 a 16 anos corresponde a 12 a 16mg.kg⁻¹ por dia. As doses devem ser aumentadas em intervalos de 3 a 4 dias dependendo da resposta clínica e das concentrações séricas. A concentração sérica deve ser determinada para que doses maiores possam ser administradas com segurança.

3.5 PÉLETES

Formas farmacêuticas orais de liberação prolongada têm merecido grandes estudos e contado com novas tecnologias nos últimos anos, mais precisamente nas últimas três décadas, as quais oferecem novos procedimentos para a liberação de bioativos no sistema circulatório a uma taxa pré-determinada destes. A escolha do fármaco a ser liberado e sua farmacocinética bem como as necessidades clínicas, são alguns dos mais importantes fatores a serem observados durante o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada, além da verificação na relação entre a taxa do fármaco liberado e a taxa realmente absorvida (GANDHI *et al.*, 1999).

Sistemas de liberação controlada para fármacos de uso oral podem ser classificados em dois grandes grupos: forma farmacêutica unitária (ex.: comprimidos ou cápsulas) ou multiparticulada (ex.: péletes, grânulos ou micropartículas). Embora perfis de liberação similares possam ser conseguidos com ambas as formas, os sistemas multiparticulados oferecem várias vantagens (BODMEIER, 1997; GANDHI *et al.*, 1999).

Os multiparticulados se dispersam uniformemente pelo trato gastrointestinal e, desta forma, maximizam a absorção do fármaco, reduzem as flutuações dos picos plasmáticos e minimizam os potenciais efeitos adversos, sem reduzir a biodisponibilidade do fármaco. A liberação prematura do fármaco no estômago de formas farmacêuticas revestidas entericamente, resultando na degradação do mesmo ou irritação da mucosa gástrica, pode ser reduzida com o revestimento dos péletes, devido seu tempo de trânsito mais rápido quando comparado com comprimidos entericamente revestidos. Variações inter e intraindividuais na biodisponibilidade causada, por exemplo, por alimentos são reduzidas. No caso das doses unitárias revestidas, o revestimento deve permanecer intacto durante a fase de liberação do fármaco, danos a este revestimento resultariam em perda das propriedades de liberação sustentada e no acúmulo da dose. Se não comprimidos, a força mecânica dos péletes revestidos não é tão crítica quanto a dos comprimidos, uma vez que o acúmulo da dose a partir dos péletes é praticamente inexistente. Vários perfis de liberação

podem ser obtidos misturando péletes com diferentes características de liberação, além disso, um início mais rápido da ação pode ser atingido mais facilmente com péletes que com comprimidos (BODMEIER, 1997; GANDHI *et al.*, 1999).

Os sistemas multiparticulados são formas farmacêuticas sólidas de uso oral que consistem de uma multiplicidade de pequenas e discretas unidades, cada uma exibindo características farmacotécnicas planejadas para propiciar a liberação controlada do fármaco (GANDHI *et al.*, 1999).

O uso de péletes como um veículo para a liberação controlada de fármacos tem recebido recentemente atenção significativa, devido a sua aplicação se estender não somente à indústria farmacêutica, mas também ao agronegócio (fertilizantes e comida de peixe) e à indústria de polímeros (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

Os péletes por razões tecnológicas e farmacocinéticas têm suscitado o interesse de muitos autores (NEWTON, 1990; SOUSA *et al.*, 1995).

As vantagens tecnológicas apontadas incluem: a razão tamanho/volume decorrente da sua forma esférica (ideal para tratamento posterior por revestimento), melhores propriedades de fluxo, a possibilidade de incorporarem grande porcentagem de fármaco, de serem formas farmacêuticas menos quebradiças e permitirem a presença conjunta de fármacos incompatíveis e ainda poderem conduzir à otimização de formas de liberação controlada, representando um interesse direto sobre as formas unitárias (SOUSA *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 1996; VERVAET *et al.*, 1995).

Em nível farmacocinético, o interesse por essa forma farmacêutica relaciona-se com a grande área específica de absorção, o que conduz a absorções uniformes com diminuição acentuada da irritação gástrica e pela minimização dos efeitos de sobre dosagem (SOUSA *et al.*, 1995; VERVAET *et al.*, 1995).

Os péletes manufaturados na indústria possuem um tamanho entre 500 e 1500 μ m, e comumente preenchem cápsulas de gelatina dura, podendo também ser compactados na forma de comprimidos (VERVAET *et al.*, 1995; BODMEIER, 1997; GANDHI *et al.*, 1999).

Péletes podem ser produzidos de diferentes maneiras: borrifando uma solução ou suspensão de um agregante e do fármaco em uma matriz inerte, construindo o pélete camada por camada; borrifando ceras e gorduras derretidas para dentro de uma torre fria (*spray-congealing*) formando péletes devido ao endurecimento das gotículas fundidas; borrifando uma solução ou suspensão formadora de pélete para dentro de um secador (*spray-drying*) capaz de conduzir a formação do pélete devido a evaporação da fase fluida; borrifando uma solução agregante em um turbilhão de pó usando o leite fluidizado (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999). Entre os vários processos de peletização

estudados, o que recorre à extrusão e esferonização é o mais divulgado (SOUSA *et al.*, 1995; VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 2002).

Primeiramente desenvolvido por NAKARA (1964), só com os trabalhos posteriores de REYNOLDS (1970) e CONINE e HADLEY (1970) esse processo veio a conhecer grande divulgação e interesse tecnológico. As limitações do processo resultantes da necessidade de uma perfeita coordenação entre as diversas fases de produção e o parcial conhecimento dos mecanismos físicos envolvidos na formação das esferas têm adiado uma maior expansão do número de fármacos veiculados sob esta forma farmacêutica (SOUSA *et al.*, 1995; HASZNOS *et al.*, 1992; GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 1995).

As vantagens oferecidas por esse processo são: fácil operação, alta distribuição com baixo desperdício, produção de péletes com baixa friabilidade e apropriados para serem revestidos, maior sustentação e controle do perfil de liberação do fármaco quando comparado com outras técnicas (GANDHI *et al.*, 1999).

Produção

Em linhas gerais a técnica de extrusão/esferonização envolve a mistura a seco dos diversos componentes da formulação, uma fase de malaxagem onde a mistura é umedecida para obter uma massa plástica, uma fase de extrusão onde essa é comprimida em segmentos cilíndricos de diâmetro uniforme, uma fase de esferonização onde os cilindros obtidos são cortados e sujeitos a rolamento até a obtenção de esferas consistentes e finalmente uma fase de secagem (SOUSA *et al.*, 1995).

As quatro etapas que fazem parte do processo de extrusão-esferonização, ou seja, preparação da massa úmida (granulação), formatação dessa massa em cilindros (extrusão), quebra do extrusado, arredondamento das partículas em esferas (esferonização) e secagem dos péletes, devem ser rigorosamente controladas a fim de garantir a qualidade do produto final (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2002).

Diferentes tipos de granuladores podem ser utilizados na obtenção da massa plástica, dependendo grandemente da escala de produção, sendo mais comumente usado o misturador do tipo planetário. Durante a etapa de granulação, a evaporação da fase fluida deve ser restringida ao mínimo, podendo isto ser conseguido com procedimentos de resfriamento. Uma distribuição homogênea da fase líquida em toda a massa é a principal característica dessa fase (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

Os equipamentos empregados para extrusão pertencem principalmente a quatro grupos: extrusor parafuso, cesta e peneira, rodas e bate-estaca (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

O extrusor parafuso, como o nome diz, utiliza um parafuso para desenvolver a pressão necessária para forçar o material fluir através de aberturas uniformes, produzindo um extrusado uniforme (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

No de cesta e peneira, o granulado é alimentado por um parafuso ou por gravidade para dentro da câmara, na qual rotações ou oscilações fazem a massa plástica passar através da peneira (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

O terceiro tipo, de rodas, é também conhecido como “*pellet mills*”. Um modelo desse extrusor possui duas rodas em contrarotação, sendo uma delas ou ambas perfuradas. Outro modelo possui um cilindro perfurado que gira em torno de uma ou mais rodas descarregando o material para fora do cilindro (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

O extrusor bate-estaca ou “ram extrusor” é um aparelho experimental. Parece um pistão locomovendo dentro de um cilindro ou canal que é usado para comprimir o material e forçá-lo a sair em golpes (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

O tipo de extrusor, a velocidade da extrusão, as propriedades exercidas pelo extrusor e a temperatura de extrusão são parâmetros muito importantes na confecção de péletes (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

Em extrusores do tipo parafuso axial, há produção de material mais denso se comparado à extrusores de parafuso radial, no qual o rendimento é grande mas há uma maior elevação da temperatura. Em estudos onde houve o uso de extrusores de rodas, em comparação com o de parafuso, foram obtidas diferenças na esfericidade e na uniformidade de tamanho das partículas do material (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999).

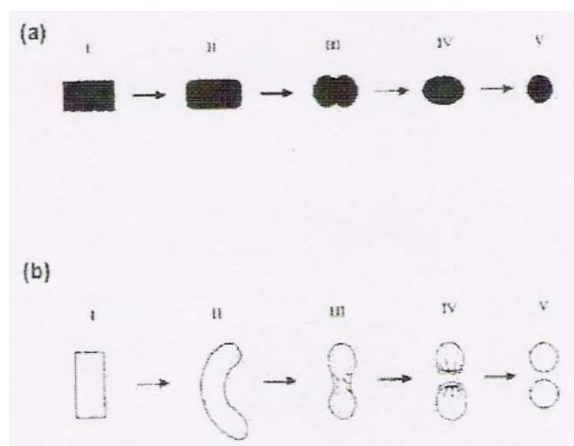
O rendimento total do extrusado é principalmente ditado pela velocidade de extrusão. Esse rendimento deve ser tão alto quanto possível por razões econômicas, mas estudos indicam que a alta velocidade de extrusão influencia a qualidade final do pélete. Há aumento de rugosidade e outras alterações de superfície, com o aumento demasiado da velocidade de extrusão. Esses defeitos, por conseguinte, fazem o extrusado quebrar-se mais desigualmente durante os primeiros estágios do processo de esferonização, resultando partículas muito finas e umas muito largas. Alguns estudos comprovaram que o uso de lubrificantes diminui o risco de ocorrência desses problemas na superfície do extrusado (VERVAET *et al.*,1995; GANDHI *et al.*,1999). Segundo HASZNOS *et al.* (1992) a velocidade de extrusão não tem efeito significativo no tamanho nem no conteúdo de água das massas dos péletes produzidos.

As propriedades de um extrusor se baseiam em dois parâmetros: na espessura da peneira e no diâmetro das perfurações. Mudanças em um desses itens, determinam mudanças na qualidade do extrusado e conseqüentemente na qualidade dos *pellets* (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

O controle da temperatura durante a extrusão é uma característica importante não somente quando faz parte da formulação um fármaco termolábil, mas também tendo em vista a importância do conteúdo de umidade. O aumento da temperatura durante o ciclo de extrusão pode alterar drasticamente o conteúdo de umidade dos grânulos, devido à evaporação da granulação líquida. Preparações contendo Avicel® PH101 possuem a maior parte da água na forma de água livre, podendo ocorrer a evaporação dessa. Para o controle da evaporação (ou da temperatura) pesquisadores citam o uso no extrusor tipo parafuso de uma “jaqueta” de resfriamento em volta do compartimento externo, a fim de manter a temperatura para uma dada formulação dentro de limites pré-determinados. Essa “jaqueta” tem dupla função, além de resfriar pode ser usada para aquecer a massa a fim de obter produtos com necessária plasticidade (ex.: em misturas de gorduras e graxas). A elevação da temperatura é altamente dependente da formulação (VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 1996; GANDHI *et al.*, 1999).

Um esferonizador consiste de um cilindro vertical oco (vasilha) com um disco de rotação horizontal (prato de fricção) localizado dentro. O prato de fricção tem uma superfície ranhurada para aumentar a área de fricção. Existem dois tipos de geometria do prato, a mais comum é a *cross-hatch* (ranhuras cruzadas), na qual as ranhuras formam ângulos de intersecção de 90°, na geometria radial as ranhuras partem do centro como os raios de uma roda de bicicleta (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

O processo de esferonização pode ser dividido em vários estágios em termos de modificações na forma do extrusado. O extrusado dobra-se para formar os *pellets* em decorrência do atrito. Os cilindros transformam-se em cilindros com as bordas arredondadas e então em halteres e partículas elípticas e finalmente em esferas perfeitas. Acredita-se na existência de outro mecanismo baseado tanto no atrito como na força rotacional. Nesse mecanismo o retorcimento do cilindro ocorre após a formação do cilindros com as bordas arredondadas, resultando na sua ruptura em duas partes distintas ambas parecendo uma esfera, mas com um lado plano. Em virtude da força rotacional e o atrito envolvidos no



processo de esferonização, as bordas do lado plano dobram-se como uma flor, formando uma cavidade observada em certos péletes. A Figura 7 mostra ambos os mecanismos de formação dos péletes (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

FIGURA 7 MECANISMO DE FORMAÇÃO DOS *PELLETS*: a) I CILINDRO; II CILINDRO COM AS BORDAS ARREDONDADAS; III HALTERE; IV ELIPSE; V ESFERA. b) I CILINDRO; II CABO; III HALTERE; IV ESFERA COM CAVIDADE NA PARTE EXTERNA; V ESFERA.

A velocidade da esferonização, o tempo dessa esferonização e a carga desse esferonizador são fatores determinantes das características finais dos péletes (HASZNOS *et al.*, 1992; VERVAET *et al.*, 1995).

A velocidade do esferonizador afeta o tamanho dos péletes. VERVAET *et al.* (1995) e GANDHI *et al.* (1999) acreditam que com o aumento da velocidade de esferonização há uma diminuição do aparecimento das frações menores e conseqüente aumento das partículas maiores. Já HASZNOS *et al.* (1992) sugerem 1000rpm $\pm$ 200rpm como velocidade de esferonização de escolha, uma vez que a partir de 1000rpm há um aumento nas frações menores, a velocidade superior a 1100rpm dificilmente exerce alguma influência nas frações >1,25mm e uma maior obtenção da fração principal que possui entre 0,80 e 1,25mm ocorre no intervalo de 800 a 1000rpm.

Outros fatores que influem na obtenção de frações menores dos péletes, podem ser citados: o grau de hidratação da massa granulada umedecida, o tempo de esferonização e a combinação desses. Esses mesmos fatores interferem na obtenção de frações >1,60mm, representando a tendência de aglomeração (HASZNOS *et al.*, 1992).

A dureza, esfericidade, porosidade, friabilidade, taxa de fluxo, massa e volume disponíveis e estrutura da superfície do péletes, são todos influenciados pela velocidade de esferonização, demonstrados em estudos práticos. Deduz-se haver uma velocidade ótima de esferonização abaixo da qual a densidade obtida não seria suficiente para obter esferas perfeitas e, em oposição, velocidade acima dessa, poderia levar a aglomerações de péletes individuais (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

O tempo de esferonização mostrou-se importante para algumas formulações contendo celulose microcristalina. No entanto, em algumas formulações onde há a presença de Avicel® PH 101, pesquisadores não encontraram nenhuma influência na granulometria, na dureza e na friabilidade em relação a diferentes períodos de esferonização (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

O aumento do tamanho das partículas decorre do aumento da carga do esferonizador. Outros estudos têm demonstrado que o tamanho dos péletes diminui e sua massa e densidade aumentam com o aumento do carregamento do esferonizador. O

aumento dessa carga, aumenta a dureza e diminui a esfericidade dos péletes (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

Os péletes podem ser secos a temperatura ambiente ou a elevadas temperaturas em secadores de leito fluidizado, em estufas, estufas de circulação forçada ou em forno microondas (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999).

Há estudos demonstrativos da influência dos métodos de secagem utilizados, forno microondas e forno normal, em formulações contendo Avicel® PH 101 e lactose. Os péletes secos em microondas tiveram suas superfícies mais rugosas e apresentaram uma maior porosidade e menor dureza. Muitos estudos têm sido realizados para aprimorar essas fundamentações (GANDHI *et al.*, 1999; VERVAET *et al.*, 2002).

Formulação

A possibilidade de incorporar um determinado fármaco na forma de péletes depende largamente da formulação escolhida, podendo-se dizer que em nenhuma outra forma farmacêutica existe uma interação tão forte entre a formulação e o processo. As variáveis da formulação condicionam a eficácia do processo em termos de rendimento do lote e da qualidade das esferas produzidas (SOUSA *et al.*, 1995).

Os parâmetros que influenciam a qualidade final dos péletes são: umidade contida na massa granulada, o tipo de granulação líquida, as propriedades físicas do material de partida, o tipo de extrusor, a velocidade de extrusão e as propriedades da peneira de extrusão, a temperatura de extrusão, a velocidade de esferonização, o tempo de esferonização, a carga do esferonizador e o método de secagem (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2002).

As características físicas dos materiais são fatores importantes a considerar. A presença quase constante da celulose microcristalina (Avicel®) nesse tipo de formulação é justificada pelas suas características físico-químicas que lhe valeram a designação de “auxiliar de extrusão”. Esse excipiente garante características plásticas e elásticas, ao contrário de outros excipientes como o amido ou a lactose, necessários ao processo de extrusão por estarem relacionados à ligação da água ao sistema sólido (SOUSA *et al.*, 1995).

Uma diferente composição da mistura leva a péletes diferentes, da mesma forma que diferentes tipos de um mesmo produto ou mesmo produto adquirido de diferentes fornecedores. Avicel® PH-101, Emcocel® e Unimac®- MG são três exemplos de celulose microcristalina de diferentes indústrias. Péletes elaborados com esses apresentam

diferenças no tamanho e na esfericidade, quando manipulados em iguais condições. O tamanho das partículas iniciais tem profunda influência nas características da extrusão da massa úmida, na esfericidade e no tamanho dos péletes resultantes. Estudos comprovaram que péletes contendo uma mistura de celulose microcristalina e lactose (partículas mais grosseiras), formaram aglomerados com conteúdo de água mais baixo que quando preparados com lactose mais finamente dividida, e a explicação para esse fato baseou-se na mais baixa capilaridade dentro dos péletes resultantes da primeira mistura em relação à segunda. A mais baixa força capilar poderia levar a um excesso de água na superfície dos péletes durante a esferonização, e numa tentativa de vencer essas alterações de superfície, juntam-se formando aglomerados de grandes proporções (VERVAET *et al.*, 1995; GANDHI *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2002).

Outros excipientes comumente usados na preparação de formas sólidas orais como agregantes, desagregantes, lubrificantes e corantes também podem ser utilizados (SOUSA *et al.*, 1995).

O líquido de granulação é a água e constitui o componente do sistema que tecnologicamente mais influencia o produto final. Atua como “agregante” durante a malaxagem, “lubrificante” durante a extrusão e como “plastificante” durante a esferonização. Ensaios com misturas hidroalcoólicas e isopropanólicas não apresentaram bons resultados (SOUSA *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 1996).

O conteúdo de umidade é um parâmetro extremamente importante no processo de extrusão e esferonização e deve estar compreendido entre um limite mínimo e máximo aceitáveis para que possam ser produzidos péletes de qualidade adequada. Se o conteúdo de umidade for inferior ao limite mínimo, muitas fragmentos serão formados durante a esferonização, resultando em grande quantidade de grânulos finos. Excedendo a taxa máxima limite, o conteúdo ficará muito umedecido e haverá aglomeração de péletes individuais durante a esferonização (VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 1996; GANDHI *et al.*, 1999).

Experimentos com Avicel® PH101 e teofilina (90:10 p/p) mostraram a necessidade de 5% de água na granulação úmida para obtenção de péletes de qualidade adequada. Um maior conteúdo de água aumentou a dureza dos péletes e, por conseguinte, reduziu a liberação do fármaco nos testes *in vitro* (VERVAET *et al.*, 1995).

Trabalhos demonstraram que as características reológicas da massa úmida são importantes para o processo de extrusão e que a plasticidade de um granulado está relacionada com a composição ótima da mistura (VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 2002).

A quantidade de água empregada no preparo dos péletes pelo processo de extrusão-esferonização, influencia não somente as características físicas dos péletes (área de superfície, forma e estrutura) como também o modelo de liberação do fármaco (SOUSA *et al.*, 1996).

A solubilidade dos produtos envolvidos na granulação (fármaco e excipientes) exerce influência nas características físicas dos *pellets* obtidos pelo processo de extrusão-esferonização. Fármacos e excipientes diferentes, selecionados de acordo com sua solubilidade em água, foram estudados por vários pesquisadores (VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 2002).

Filmes de cobertura

Os péletes comercialmente disponíveis são principalmente revestidos com um filme polimérico de forma a possibilitar a obtenção da liberação controlada. A espessura e a composição do filme influenciam a liberação do fármaco, desta maneira, o perfil de liberação desejado pode ser conseguido com a mistura de péletes com diferentes revestimentos (VERVAET *et al.*, 1995; BODMEIER, 1997).

Os polímeros usados para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas pertencem a dois grandes grupos baseados tanto nos polímeros celulósicos como nos acrílicos. Os polímeros acrílicos mais usados são da marca registrada Eudragit® e o principal polímero celulósico usado para liberação controlada é a etilcelulose (BODMEIER, 1997).

A etilcelulose forma uma membrana insolúvel em água ao redor da forma farmacêutica e permanece intacta por toda faixa de pH do trato gastrointestinal, embora permita que a água penetre no filme, dissolva o fármaco e difunda para fora novamente. As resinas acrílicas possuem propriedades similares a etilcelulose como material de revestimento controlador da liberação (GANDHI *et al.*, 1999; SIEPMANN *et al.*, 2005). O filme formado por uma dispersão aquosa de Eudragit® L100-55 começa a dissolver no pH 5,5, o que o torna adequado para revestimentos entéricos (MUSKÓ *et al.*, 2001).

A cobertura polimérica dos péletes deve permanecer intacta durante a compressão, a fim de manter controlada a liberação do fármaco. Além disso, suas propriedades de permeabilidade e mecânicas devem ser previamente determinadas (BODMEIER, 1997; LUNDQVIST *et al.*, 1998).

A maioria dos estudos empregando péletes recobertos com a etilcelulose (Aquacoat® e Surelease®) compactados revelaram um dano no revestimento com perda das

propriedades de liberação sustentada. Fato que não surpreende, devido à fraca propriedade mecânica da etilcelulose (BODMEIER, 1997).

Filmes preparados com polímeros acrílicos são mais flexíveis que os filmes de etilcelulose e, portanto, mais indicados para a cobertura de péletes a serem comprimidos. A flexibilidade desses filmes pode ser explicada pela sua estrutura molecular, baseada em ésteres acrílicos, a qual os priva de interações fortes, como pontes de hidrogênio (BODMEIER, 1997).

Controle de qualidade

Os ensaios de qualidade normalmente efetuados sobre os péletes antes do processo de revestimento correspondem: tamanho da partícula (granulometria), densidade relativa, densidade aparente, friabilidade, dureza, esfericidade, superfície, umidade, determinação do teor de fármaco e ensaio de dissolução (SOUSA *et al.*, 1995).

O tamanho dos péletes pode ser determinado usando uma variedade de parâmetros: granulometria, diâmetro médio, diâmetro médio geométrico, distribuição das partículas, largura e comprimento médios. Essa análise do tamanho das partículas na maioria dos casos é conduzida empregando um conjunto de tamizes, embora o método mais avançado seja a análise de imagens adicionadas ao computador (VERVAET *et al.*, 1995).

A densidade dos péletes deve ser levada em consideração não apenas para fins tecnológicos, como também porque grande parte desses sistemas multiparticulados são encapsulados e de posse do volume fixo da forma farmacêutica e da densidade dos mesmos é possível determinar a quantidade necessária de péletes ao preenchimento da cápsula. Além disso, essa propriedade física pode influenciar no tempo de esvaziamento gástrico se exceder o valor limitante de 2400kg.m^{-3} (SOUSA *et al.*, 2002).

A esfericidade é uma das mais importantes características dos péletes. Vários métodos existem para a sua verificação: inspeção visual e classificação em grupos, determinação do raio dos maiores e do menor diâmetro dos péletes, fatores de tamanho calculados sobre área projetada dos péletes e seu perímetro em imagens computadorizadas. Uma indicação indireta da esfericidade resulta da determinação do ângulo de repouso (VERVAET *et al.*, 1995).

A tendência dos péletes lascarem durante a manipulação resultando na formação de pó pode ser determinada utilizando um friabilômetro, que consiste num tambor rolador

repleto de pás, no qual os péletes são introduzidos e depois de um período de tempo fixado de rolagem, mede-se a quantidade de pó produzido (VERVAET *et al.*, 1995).

A determinação da dureza é realizada pela medida da força requerida para quebrar um pélete de um conhecido diâmetro, sendo que a resistência é maior quanto maior for o diâmetro (VERVAET *et al.*, 1995).

O exame da microestrutura da superfície do pélete pode ser feito por microscopia eletrônica. Fotos foram tiradas para observar a influência de diferentes excipientes no processo de extrusão e esferonização. Formulações preparadas com celulose microcristalina e amido de milho como excipiente resultaram em péletes de melhor qualidade que as demais e as fotos da microscopia eletrônica mostraram que os mesmos possuem superfície lisa. Péletes com glucose, lactose e cálciohidrogenofosfato dihidratado como excipientes apresentaram menor qualidade e uma superfície mais rugosa (VERVAET *et al.*, 1995).

A determinação do conteúdo de fármaco vai variar com o fármaco constituinte dos *pellets*. O perfil de liberação do fármaco a partir de péletes é correlacionado a fatores como dureza, composição da formulação e quantidade do fármaco. A dificuldade reside na generalização das conclusões, uma vez que dados são obtidos em diferentes sistemas de dissolução (VERVAET *et al.*, 1995; SOUSA *et al.*, 1996).

Estudos envolvendo produção de pellets de potencial liberação colônica

O processo de peletização por extrusão-esferonização foi avaliado para o preparo de matrizes pH dependentes para liberação cólon específica da droga. Os efeitos de três variáveis independentes (quantidade de Eudragit® S, ácido cítrico e tempo de esferonização) no tamanho dos péletes, forma e liberação do fármaco foram estudados em relação a uma formulação base. Os péletes constituídos de ibuprofeno como fármaco modelo, ácido cítrico como agente utilizado para ajuste do pH, Eudragit® S como um agregante pH dependente e celulose microcristalina (MCC) após obtidos foram revestidos entericamente. O Eudragit® S aumentou o tamanho do pélete e influenciou na esfericidade positivamente quando em pequena quantidade e negativamente quando em grande quantidade. Embora se esperasse que o Eudragit® S retardasse a liberação do fármaco, isso não foi demonstrado estatisticamente, enquanto que a combinação do ácido orgânico com o revestimento entérico pH dependente foi suficiente para produzir o retardo na liberação (KROGARS *et al.*, 2000).

STREUBEL *et al.* (2002) prepararam um novo sistema de liberação multiparticulado gastroresistente do fármaco e demonstraram seu desempenho *in vitro*. As micropartículas constituídas de espuma de polipropileno em pó, cloridrato de verapamil como fármaco modelo, e Eudragit® RS, etilcelulose (EC) ou polimetilmetacrilato (PMMA) como polímeros foram preparados por um método de evaporação com solvente O/A. A taxa de liberação aumenta, aumentando o fármaco livre e com a redução da quantidade dos polímeros. O tipo de polímero afeta significativamente a taxa de liberação do fármaco, a qual aumenta na seguinte ordem: PMMA<EC<Eudragit® RS. O tamanho das micropartículas dependeu da quantidade do polímero.

Um sistema multiparticulado de grânulos de hidrogel de quitosana foi investigado para a liberação cólon-específica de macromoléculas. A albumina bovina marcada com fluoresceína isotiocianato foi utilizada como proteína modelo. Os resultados dos estudos de liberação *in vitro* mostraram que os grânulos do hidrogel foram degradados por enzimas cecal e colônica do rato, resultando em uma aceleração pronunciada na liberação da proteína. A degradação de grânulos de hidrogel de quitosana na presença de enzimas cecal e colônica do rato indica o potencial desse sistema multiparticulado de servir como um carreador para liberação de macromoléculas especificamente ao cólon (ZHANG-HUA *et al.*, 2002).

O 5-fluorouracil, tratamento de escolha para o câncer de cólon, constituiu-se num potencial candidato para elaboração de uma forma farmacêutica oral de liberação cólon específica. Um polímero pH dependente, Eudragit® P-4135F, foi utilizado no preparo das microsferas resultantes de um simples processo de emulsificação óleo/água. O Eudragit® P-4135F, puro ou em mistura, foi capaz de reter a liberação do fármaco em pH 6,8 em quantidades inferiores a 35% dentro de 6h. No pH 7,4 foi observada quase liberação imediata para formulação contendo somente Eudragit® P-4135F, enquanto formulações contendo misturas de Eudragit® viabilizaram um leve prolongamento da liberação (LAMPRECHT *et al.*, 2003).

Péletes de liberação imediata contendo a ranitidina como fármaco modelo foram produzidos pelo processo de extrusão esferonização e revestidos com um polímero entérico, ftalato polivinil acetato, ou um polímero passível de degradação por bactéria, amilose, em combinação com etilcelulose, para efetuar a liberação do fármaco no intestino delgado e cólon, respectivamente. As formulações foram avaliadas *in vivo* em dez voluntário saudáveis. Cada um deles recebeu em quatro ocasiões separadas, a formulação de liberação imediata, a de liberação no intestino delgado, a de liberação cólon específica (cada uma contendo 150mg de ranitidina) e uma injeção intravenosa de ranitidina contendo

50mg. Amostras de sangue foram coletadas e a concentração de ranitidina determinada. Péletes placebo radiomarcados foram co-administrados com os péletes de ranitidina revestidos para que o seu trânsito pelo trato gastrointestinal fosse monitorado por uma câmara gamma. A ranitidina foi rapidamente liberada e absorvida da formulação de liberação imediata, enquanto que a formulação entérica e cólon específica retardaram a liberação do fármaco até que as mesmas tivessem atingido o intestino delgado e o cólon, respectivamente (BASIT *et al.*, 2004).

3.6 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO/EXCIPIENTE

3.6.1 Análise térmica

A análise térmica é o termo aplicado a um grupo de técnicas, nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida em função da temperatura ou tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Dessas técnicas as mais difundidas são a termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) (CARVALHO FILHO, 2000).

Procedimentos termoanalíticos, mais especificamente, calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG) têm sido uma ferramenta de grande valor na área farmacêutica, sendo algumas de suas aplicações o estudo do comportamento térmico, cinética de decomposição, determinação da pureza do fármaco e compatibilidade entre fármaco e excipientes (MATOS *et al.*, 2001).

Publicações sobre aplicação dos métodos termoanalíticos, na área de desenvolvimento farmacotécnico, para detectar interações em dispersões sólidas, envolvendo fármaco-exciante, têm aumentado consideravelmente (CANOTILHO *et al.*, 1992; VENKATARAM *et al.*, 1995; MATOS *et al.*, 2001). Em estudos de pré-formulações é possível derivar informações sobre potenciais incompatibilidades físicas ou químicas entre a substância ativa e os chamados excipientes “inertes”. Informação adicional relacionada aos efeitos de estocagem em elevadas temperaturas também pode ser obtida. Em geral, o DSC possibilita distinguir os excipientes que improvavelmente vão causar problemas daqueles que podem causar problemas na formulação. Entretanto, para reforçar os achados do DSC outras técnicas mais diretas e conclusivas devem ser utilizadas em conjunto (VENKATARAM *et al.*, 1995).

Análise Térmica Diferencial (DTA)

Técnica na qual a diferença de temperatura entre a amostra e um material de referência (termicamente estável) é medida e registrada em função da temperatura, enquanto ambos são submetidos a uma programação controlada da temperatura (PINHO, 1999; CARVALHO FILHO, 2000).

A variação de temperatura (ΔT) entre a amostra e um material de referência inerte é função da natureza da mesma e da temperatura (T) que se encontra o forno (CANOTILHO *et al.*, 1992).

Essa técnica detecta variações endotérmicas e/ou exotérmicas quando a amostra é sujeita ao aquecimento. Os efeitos endotérmicos podem indicar: absorção, decomposição, desidratação, desorção, fusão, reações de oxidação-redução, sublimação, transição vítrea e vaporização. Já efeitos exotérmicos indicam: adsorção, cristalização e oxidação (por um gás) (CANOTILHO *et al.*, 1992).

A não ocorrência de variação de estrutura, fase ou composição da amostra é traduzida pelo equilíbrio térmico entre amostra e referência e neste caso a linha de base não sofre desvios (CANOTILHO *et al.*, 1992).

Os procedimentos para melhor desempenho da DTA dependem de parâmetros experimentais cuja ação e cujo controle precisam ser bem conhecidos e definidos (PINHO, 1999). Dentre os fatores que afetam os resultados podem ser citados: massa da amostra, dimensões das partículas, velocidade de aquecimento e atmosfera gasosa (CANOTILHO *et al.*, 1992).

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

É a técnica na qual mede-se a diferença de energia fornecida à substância e a um material de referência, em função da temperatura enquanto a substância e a referência são submetidas a uma programação controlada de temperatura (IONASHIRO e GIOLITO, 1980; PINHO, 1999; CARVALHO FILHO, 2000).

DSC é considerada uma técnica derivada da análise térmica diferencial (DTA) (PINHO, 1999) e de acordo com o método de medição classifica-se em DSC com compensação de potência e DSC com fluxo de calor (IONASHIRO e GIOLITO, 1980).

No DSC com compensação de potência a amostra e a referência são aquecidas individualmente em compartimentos separados. Isso torna possível manter a amostra e a

referência em condições isotérmicas, ao contrário da técnica DTA. Assim, se a amostra sofre alterações de temperatura devido a um evento endotérmico ou exotérmico em função do aquecimento ou resfriamento, ocorre uma modificação na potência de entrada do forno correspondente, de modo a se anular esta diferença. É nisso que consiste o “balanço nulo de temperatura” (PINHO, 1999; CARVALHO FILHO, 2000).

O DSC com fluxo de calor tem desempenho equivalente ao DSC com compensação de potência. Foi desenvolvida a partir do DTA para contornar a patente da DSC com compensação de potência requerida pela Perkin Elmer. A grande diferença em relação a DTA consiste na execução de medidas quantitativas, possibilitadas por uma resistência térmica bem definida adequada para esse tipo de medida. No sistema DSC, a amostra e a referência são colocadas em cadinhos idênticos, localizados sobre um disco termoelétrico de constantan e aquecidas por uma única fonte de calor. O calor é transferido através do disco para a amostra e a referência, e o fluxo de calor diferencial (ΔQ) entre ambas é controlado por termopares conectados abaixo dos cadinhos. Dessa forma, a diferença no fluxo de calor da amostra e da referência é diretamente proporcional à diferença de potência das junções dos dois termopares (PINHO, 1999; CARVALHO FILHO, 2000).

Utilizando essa técnica pode-se acompanhar os efeitos de calor associados com alterações físicas ou químicas da amostra, como transição de fase (fusão, ebulição, sublimação, congelamento, inversão da estrutura cristalina) ou reações de desidratação, dissociação, decomposição entre outras, capazes de causar variações de calor. Qualquer fenômeno, físico ou químico que por ocasião de sua ocorrência provoque variações de entalpia, pode ser detectado através dessa técnica e a medida que a sensibilidade dos instrumentos foi aumentada, a aplicabilidade do método foi também sendo consideravelmente ampliada (CARVALHO FILHO, 2000).

Entre as diversas aplicações do DSC no domínio farmacêutico pode-se destacar: no estudo de compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipientes a nível de pré-formulação; no estudo de polimorfos, compostos de inclusão e dispersões sólidas; na determinação da pureza química; no estudo de reações no estado sólido (estabilidade térmica e parâmetros cinéticos); na análise de formas farmacêuticas sólidas e no controle de qualidade (CANOTILHO *et al.*, 1992).

Termogravimetria (TG) e Termogravimetria Derivada (DTG)

A termogravimetria é a técnica que permite acompanhar, por meio de uma termobalança, as variações de massa sofridas pela amostra em função da temperatura, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura (PINHO, 1999).

As curvas TG podem ser classificadas em: isotérmica, quase-isotérmica e dinâmica. Na TG isotérmica a variação de massa é registrada em função do tempo à temperatura constante. Na TG quase isotérmica o aquecimento é interrompido no início do evento de perda de massa permanecendo isotérmico até obtenção de massa constante e na TG dinâmica há um acompanhamento das variações de massa sofrida pela amostra em função da temperatura quando esta é submetida a um resfriamento ou aquecimento linear. Essas curvas permitem obter conclusões sobre a estabilidade térmica da amostra e dos compostos intermediários do processo de termodecomposição, sobre a composição dos produtos intermediários e do resíduo (PINHO, 1999; CARVALHO FILHO, 2000).

A derivada primeira da curva TG, a curva DTG, leva às mesmas informações, porém com um acréscimo na resolução (PINHO, 1999). Enquanto na curva TG observa-se degraus correspondentes às variações de massa em função do tempo e/ou temperatura, na curva DTG os degraus equivalem a picos que delimitam áreas proporcionais às alterações de massa com aquecimento da amostra. Os resultados Δm , a partir da DTG aparecem de uma forma mais visualmente acessível, uma vez que as inflexões sutis da TG são enfatizadas e possibilitam a separação de reações sobrepostas e a determinação com maior exatidão das temperaturas correspondentes ao início e quando os processos de decomposição atingem velocidade máxima (CARVALHO FILHO, 2000).

Em termogravimetria pode-se considerar três componentes fundamentais: a balança com reservatório para amostra, o forno com aquecimento programável e o sistema de registro e de aquisição de dados, sendo esses últimos substituídos atualmente pelo computador. São características essenciais de uma termobalança: sensibilidade, reprodutibilidade, insensibilidade à variação de temperatura ambiente, estabilidade mecânica e elétrica, resposta rápida à variação de massa (CANOTILHO *et al.*, 1992).

Vários fenômenos físicos e químicos que dão origem à perda de massa podem ser detectados pelas curvas TG: fenômenos físicos – desidratação, vaporização, absorção, sublimação, adsorção, dessorção; fenômenos químicos – quimiossorção, desolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva, reações em estado sólido (PINHO, 1999).

Nessa técnica diversos fatores relacionados com o instrumento e com a amostra podem afetar as curvas TG, sendo os mais freqüentes: a razão de aquecimento, atmosfera

gasosa do forno, características da amostra (tamanho das partículas, cristalinidade), geometria e composição do cadinho (alumínio, platina, quartzo), peso da amostra ($\pm 10\text{mg}$), calor de reação (defasagens de até $\pm 10\%$ na temperatura programada pode provocar erros consideráveis) (PINHO, 1999).

Nos diversos domínios da sua aplicação, a termogravimetria é usada de um modo geral para: obter os parâmetros cinéticos das reações de decomposição, identificar uma oxidação ou uma redução, isolar fases intermediárias que possam surgir durante a história térmica de uma amostra, determinar a estabilidade térmica de compostos orgânicos e minerais, controlar e conhecer o estado de hidratação dos sais (CANOTILHO *et al.*, 1992).

3.6.2 Espectrometria no infravermelho

A espectrometria de absorção na região do infravermelho tem sido uma das técnicas mais utilizadas na identificação de substâncias desconhecidas. O espectro de infravermelho é característico da molécula como um todo, no entanto, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, o que possibilita ao profissional elucidar a estrutura da molécula (SILVERSTEIN *et al.*, 1994).

A técnica está relacionada aos movimentos de torção, rotação e vibração dos átomos de uma molécula. Sabe-se que na interação da radiação infravermelho com a molécula, parte dessa radiação é absorvida e movimentos de grupos funcionais são detectados em comprimentos de onda característicos. Na química de coordenação, essa técnica tem sido de grande importância, pois através dela pode-se indentificar as vibrações características do ligante e/ou ânions que geralmente ocorrem em regiões de alta frequência ($4000\text{-}600\text{cm}^{-1}$) e as vibrações características do metal – ligante, que surgem nas regiões de baixa frequência (abaixo de 600cm^{-1}) (CARVALHO FILHO, 2000).

CARVALHO FILHO (2000) para caracterizar compostos de coordenação derivados do ácido cinâmico fundamentou-se em alterações das frequências de absorção. Foram observados os deslocamentos do íon carboxilato, na região de 1500 e 1400cm^{-1} . Dependendo do íon metálico ligado ao íon carboxilato, deslocamentos de até 60cm^{-1} para estas bandas foram observados.

A técnica de infravermelho também tem sido utilizada para avaliar a interação entre moléculas orgânicas. No trabalho de ROGÉ *et al.* (2005), a alteração das propriedades sensoriais de cafeína (responsável pelo sabor amargo) e sacarose (responsável pelo sabor doce) foram elucidadas através da técnica. No trabalho, os espectros da cafeína, sacarose e mistura de ambas substâncias em água foram analisados para identificar que grupos

funcionais nas moléculas eram responsáveis pela inibição do sabor amargo da cafeína pela sacarose. Os espectros foram analisados em duas regiões, a da carbonila ($1630\text{-}1720\text{cm}^{-1}$) e a do OH ($2800\text{-}3800\text{cm}^{-1}$) quanto à frequência e intensidade das bandas, sendo detectados alterações de 10cm^{-1} na frequência e 4,8% na intensidade das bandas.

Uma vez que a espectrometria no infravermelho possibilita identificar substâncias, a técnica é capaz de viabilizar a detecção de alterações estruturais e, portanto, interação do fármaco com o excipiente em casos de estudo de pré-formulação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Equipamentos

- Agitador magnético Mag-mix Precision Scientific subsidiary of GCA Corporation;
- Balança analítica Mettler Toledo AG 245, BEL engineering Eletronic Balance, Marte modelo AS 5500C;
- Banho ultrassom Transsonic 460/H Elma;

- Bomba peristáltica *Autoclude Peristaltic Pumps model EV*.
- Câmara de luz UV 365nm Prod. Didáticos Científicos Ind. Com. Ltda;
- Centrífuga Sigma Laboratory *Centrifuges 4K15*;
- Chapa elétrica Fisatom;
- Condutivímetro Metrohm E 365B;
- Dissolutor DT80 Erweka;
- DSC – 60 *Differential Scanning Calorimeter* Shimadzu;
- DTG – 60 *Simultaneous DTA – TG Apparatus* Shimadzu;
- Durômetro TBH 200TD Erweka;
- Esferonizador *Spheronizer 120* Caleva Process Solutions Ltda;
- Espectrofotômetro UV-1601 *UV-Visible Spectrophotometer* Shimadzu;
- Estufa Biomatic;
- Extrusor Erweka *Apparatebau* GmbH;
- FC – 60A Controlador do fluxo de ar Shimadzu;
- Friabilômetro Erweka *Apparatebau* GmbH tipo TAP;
- FTIR-8400 Fourier transform infrared spectrophotometer Shimadzu;
- Leito fluidizado *Fluid Bed Spray Granulator* FBS-1 N.R. Industries CO LTD;
- Mufla Fornos Forel Ltda;
- pHmetro Hanna Instruments HI 8519N;
- Prensa hidráulica *Pressure Gauge* Shimadzu.
- Viscosímetro Brookfield *Programmable DV-II + Viscometer*;
- Lupa estereoscópica Stemi 2000-C Zeiss;
- Câmera fotográfica DSC P92 Sony.

4.1.2 Medicamento de referência

- Teolong[®] cápsulas com microgrânulos de liberação prolongada contendo 100mg de teofilina, Abbott Laboratórios do Brasil Ltda, lote 260518F02.

4.1.3 Padrão secundário de teofilina

- Teofilina anidra, Synth, lote 75975, teor 99%.

4.1.4 Matérias-primas, reagentes e solventes

- Celulose microcristalina NF M101, All Chemistry do Brasil Ltda;
- Goma guar, Purifarma, lote V33207584;
- Goma xantana, D'Altomare Química Ltda Distribuidora Dow Corning, lote 1G0978K;
- PVP K-30 2, Purifarma, lote 20031201;
- Surelease[®], Colorcon, lote IN 510122;
- Teofilina anidra, Synth, lote 75975;
- Reagentes e solventes grau analítico.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Avaliação da qualidade das matérias-primas

As matérias-primas que fazem parte da formulação tiveram seus parâmetros físico-químicos analisados segundo as seguintes farmacopéias: FARMACOPÉIA Brasileira IV (2001), FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002), THE UNITED States Pharmacopeia 25 (2002). A escolha da farmacopéia para analisar determinado parâmetro de cada uma das matérias-primas dependeu da existência da técnica na farmacopéia, da facilidade do emprego da técnica e disponibilidade dos reagentes.

Teofilina

A teofilina teve seu aspecto, solubilidade, identificação, acidez, perda por dessecação, cinzas sulfatadas e doseamento analisados segundo a FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002).

Goma guar

A goma guar foi analisada conforme a monografia da FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002) quanto ao aspecto, solubilidade, identificação, pH, viscosidade aparente, perda por dessecação e cinzas totais. A pesquisa de amido foi realizada de acordo com a THE UNITED States Pharmacopeia 25 (2002).

Goma xantana

A goma xantana teve seu aspecto, solubilidade, identificação, pH, viscosidade, perda por dessecação e cinzas totais analisados segundo a FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002).

Celulose microcristalina

O aspecto, a solubilidade, a identificação, o pH, a pesquisa de amido, a perda por dessecação e as cinzas sulfatadas foram determinados conforme descrito na FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002). Para a avaliação da condutividade foi utilizada a THE UNITED States Pharmacopeia 25 (2002).

Polivinilpirrolidona ou povidona (PVP)

O aspecto, a solubilidade, a identificação, o pH, o conteúdo de água e as cinzas sulfatadas foram determinados para o PVP conforme descrito na FARMACOPEIA Portuguesa VII (2002).

4.2.2 Estudo de compatibilidade fármaco/excipiente

4.2.2.1 Análise térmica

Foram realizados experimentos envolvendo o fármaco (teofilina), cada um dos excipientes (goma guar, goma xantana, celulose microcristalina e PVP) e a mistura mecânica na proporção de 1:1 do fármaco com cada um dos excipientes, em célula DSC-60 e termoanalisador DTG-60 Simultaneous DTA-TG da Shimadzu, a fim de se verificar possível interação fármaco-excipiente.

A mistura do fármaco com os excipientes foi preparada uma semana antes de ser submetida à análise térmica.

Curvas DSC foram obtidas na faixa de temperatura de 30 a 600°C, com razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de ar sintético com vazão de 100mL.min⁻¹. Utilizou-se como suporte da amostra cadinho de alumínio e a massa das amostras analisadas variou de 4,0 a 10,0mg.

Anteriormente ao uso, o sistema DSC foi calibrado. Recomenda-se a calibração periodicamente e a cada mudança de condição experimental, como atmosfera, fluxo de gás de arraste e razão de aquecimento. Os parâmetros calibrados foram: linha de base do equipamento, constante da célula e temperatura. A linha de base foi calibrada empregando-se dois cadinhos vazios e aquecimento da célula até 600°C. A calibração da constante da célula e da temperatura baseou-se na determinação do ponto de fusão de um material padrão como o Índio por meio de uma curva DSC e comparação do valor obtido com valor descrito na literatura.

As curvas TG e DTG foram obtidas na faixa de 30 a 900°C, utilizando razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹. A atmosfera do forno utilizada foi de ar sintético com vazão média de 100mL.min⁻¹ e a massa das amostras analisadas variou de 4,0-10,0mg. Utilizou-se como suporte da amostra o cadinho de alumina.

O sistema TG/DTG/DTA foi submetido a três tipos fundamentais de calibração: da balança, da linha de base do equipamento e da temperatura. A calibração da balança foi realizada obtendo-se duas curvas termoanalíticas em condições semelhantes às utilizadas para os compostos. A primeira curva foi realizada com um peso padrão fornecido pelo fabricante e a segunda com o suporte da amostra vazio. Os dados de ambas as curvas foram analisados e corrigidos, fornecendo o fator de correção de massa.

A linha de base foi calibrada aquecendo-se continuamente o forno com uma razão de aquecimento pré-determinada. Utilizando-se a curva DTA pôde-se medir as variações de temperatura que ocorreram no forno vazio, criando-se assim um fator de correção que permaneceu arquivado e foi utilizado pelo sistema durante a execução das análises. Para calibração da temperatura utilizou-se material padrão puro, cujo valor obtido referente ao processo de fusão foi comparado ao valor fornecido pela literatura. A diferença de ambos foi transformada em um fator de calibração da temperatura e armazenada no sistema para uso posterior.

4.2.2.2 Espectrometria no infravermelho

A espectrometria no infravermelho foi empregada como técnica auxiliar na comprovação da existência de interação fármaco-excipientes constatada na análise térmica.

Os espectros foram obtidos em espectrômetro da Shimadzu (FTIR-8400 *Fourier transform infrared spectrophotometer*), com resolução de 4cm⁻¹ na região compreendida entre 5000 a 400cm⁻¹. As amostras submetidas à análise foram preparadas pela diluição de 1% do material em brometo de potássio, e os espectros foram calculados utilizando como

referência o espectro de uma pastilha de 200mg de brometo de potássio obtido nas mesmas condições.

Para a verificação da interação fármaco-excipiente foi utilizado o programa *GRAMS* 386, por meio do qual foi possível efetuar o tratamento (matemático) e a comparação entre os espectros. Em um procedimento típico, foi realizada a subtração entre o espectro do excipiente e o espectro da mistura fármaco/excipiente procedendo-se a comparação do espectro obtido com o do fármaco puro. Outro procedimento adotado para o estudo foi a adição, através do software, dos espectros das substâncias puras seguido de sua comparação com o espectro obtido da mistura dos componentes.

Adicionalmente, foi realizado um tratamento dos espectros que será denominado de análise diferencial. Nesse procedimento foi efetuada a subtração dos espectros de todas as substâncias puras do espectro da mistura, e o espectro resultante era analisado para verificar a existência de alguma banda residual indicativa de interação. A análise diferencial representa um maior potencial para a investigação, pois a maioria das bandas é suprimida no espectro resultante.

4.2.3 Desenvolvimento dos péletes de teofilina

Todas as formulações em que os polissacarídeos fazem parte do sistema matricial (Tabela 5) foram preparadas contendo a mesma quantidade de teofilina e de PVP, variando entre elas a porcentagem da mistura das gomas calculada em relação à quantidade de fármaco. A formulação D foi preparada sem a presença de gomas para ser submetida a revestimento em leito fluidizado.

TABELA 5 COMPOSIÇÃO DAS FORMULAÇÕES TESTE

Matérias-primas	Formulações (%)			
	A	B	C	D
Celulose microcristalina 101	60	55	50	65
Teofilina	25	25	25	25
Goma guar	2,5	5	7,5	
Goma xantana	2,5	5	7,5	
PVP	10	10	10	10
Água deionizada*	65	60	55	70

* Em relação a quantidade total de massa preparada.

A quantidade de teofilina das formulações acima foi calculada de tal forma que 400mg dos péletes contivessem a dose usual de teofilina (100mg).

Na formulação A as gomas guar e xantana são misturadas na proporção 1:1 e correspondem a 10% do conteúdo de teofilina, na formulação B correspondem a 20% e na formulação C a 30%.

As formulações contêm 10% de PVP e a porcentagem de celulose microcristalina é oscilante correspondendo à quantidade necessária para completar 100% da formulação.

O procedimento farmacotécnico empregado na obtenção dos péletes de teofilina, nos quais as gomas fizeram parte da matriz está descrito no fluxograma abaixo (Figura 8).

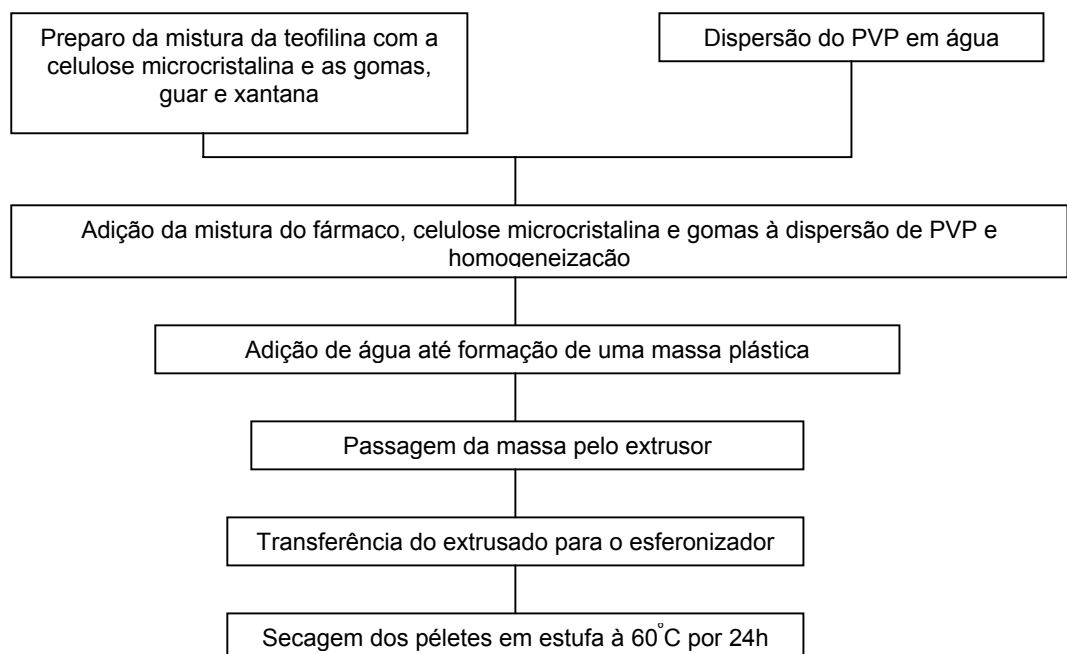


FIGURA 8 PROCEDIMENTO FARMACOTÉCNICO EMPREGADO NA OBTENÇÃO DAS FORMULAÇÕES A, B E C.

O fluxograma a seguir (Figura 9) detalha o procedimento farmacotécnico empregado na elaboração das formulações D, em que as gomas foram utilizadas no revestimento.

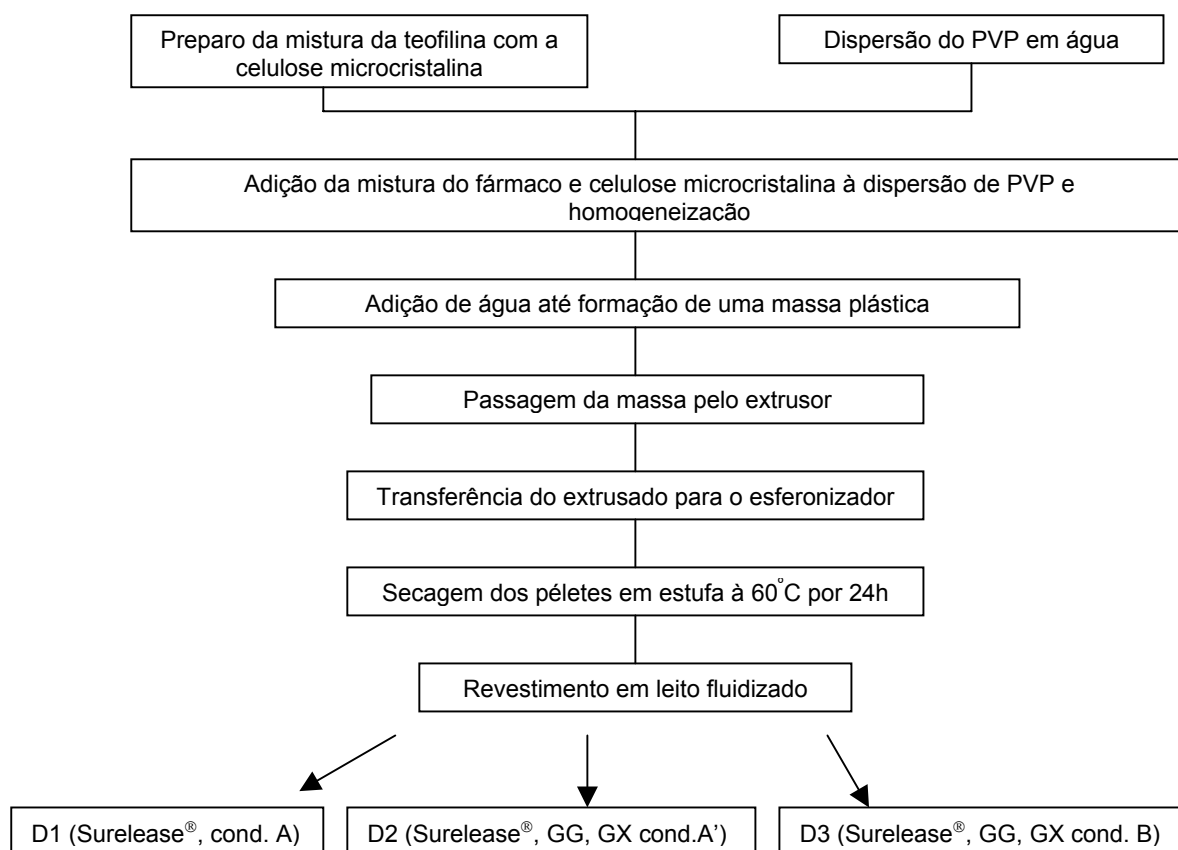


FIGURA 9 PROCEDIMENTO FARMACOTÉCNICO EMPREGADO NA OBTENÇÃO DAS FORMULAÇÕES D1, D2 E D3.

Os péletes originados da formulação D foram divididos em frações, D1 foi revestida com uma dispersão de Surelease[®], D2 e D3 com uma dispersão de Surelease[®] associado aos polissacarídeos guar e xantana.

O Surelease[®] é um sistema de revestimento aquoso, de liberação prolongada que utiliza a etilcelulose como o polímero regulador da velocidade de liberação do fármaco, possibilitando uma liberação uniforme e constante do fármaco, independente do pH. A dispersão aquosa empregada no revestimento continha 25% de etilcelulose.

O cálculo da quantidade das soluções a ser empregada no revestimento foi baseado na perspectiva de 30% de ganho de massa dos péletes. Para D1, 150g de péletes foram revestidos com 45g de Surelease[®] diluído em água até obter solução a 15%. Para D2, 150g de péletes foram revestidos com Surelease[®] (40,5g) adicionado de guar (3g) e xantana (1,5g), proporção 2:1. Em função da elevada viscosidade desta solução, foi adicionado água sob constante agitação até obter solução contendo 5% de polímero.

Uma outra fração dos péletes da formulação D foi revestida com a mesma dispersão utilizada em D2, porém mais diluída (3,75%) e alterando-se a vazão da bomba peristáltica e as temperaturas de entrada do ar, do produto e de saída do ar para 50, 38 e 34°C, sendo, então, denominada formulação D3.

O processo de revestimento em leito fluidizado tipo *bottom-spray* equipado com uma coluna de Wurster foi realizado de acordo com as condições de operação descritas na Tabela 6. Durante a operação, as dispersões aquosas foram continuamente homogeneizadas.

TABELA 6 CONDIÇÕES DE OPERAÇÃO DURANTE O PROCESSO DE REVESTIMENTO DOS PÉLETES DE TEOFILINA

Parâmetros operacionais	FD1 cond. A	FD2 cond. A'	FD3 cond. B
Peso inicial dos péletes (g)	150	150	150
Temperaturas: entrada do ar (°C)	68	78	50
produto (°C)	53	53	38
saída do ar (°C)	41	42	34
Volume do ar de entrada (m ³ .h ⁻¹)	200	251	251
Pressão do ar da pistola (bar)	3	3	3
Vazão da bomba peristáltica (g.min ⁻¹)	4,22	5,64	0,81

A porcentagem do filme depositado foi calculada depois de determinado o teor de teofilina dos péletes revestidos e não revestidos por espectrometria no ultravioleta a 268nm (SEMDÉ *et al.*, 2000b).

4.2.4 Retas de calibração da teofilina

As retas de calibração da teofilina foram construídas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução, ácido clorídrico 0,1N e tampão fosfato pH 6,8.

Pesou-se analiticamente 10mg do padrão secundário de teofilina (Synth, lote 75975, teor 99%) e transferiu-se para um balão volumétrico de 100mL, cujo volume foi completado com ácido clorídrico 0,1N para a construção da reta de calibração utilizando-se esse diluente. Para dissolver a teofilina, esse balão foi mantido durante 10 minutos em banho de ultrassom.

Alíquotas da solução anterior ($100\mu\text{g.mL}^{-1}$) foram utilizadas para o preparo de soluções de concentração entre 10 – $70\mu\text{g}$ de teofilina. mL^{-1} de ácido clorídrico 0,1N (10; 25; 40; 55; $70\mu\text{g.mL}^{-1}$).

O mesmo procedimento foi adotado para construção da reta de calibração da teofilina em tampão fosfato pH 6,8, que foi preparado misturando-se 750mL de ácido clorídrico 0,1N com 250mL de fosfato de sódio tribásico 0,20M e ajustando-se o pH para $6,8 \pm 0,05$, se necessário, com ácido clorídrico 2N ou hidróxido de sódio 2N.

A absorbância das soluções foi lida em espectrofotômetro a 268nm. O programa Microsoft Excel 2000® foi utilizado para plotagem dos gráficos (concentração da solução *versus* absorbância), determinação da equação da reta e do coeficiente de correlação de Pearson (r^2).

4.2.5 Avaliação da qualidade do produto acabado

4.2.5.1 Avaliação da qualidade do medicamento de referência (Teolong®, lote 260518F02)

Doseamento

O conteúdo de uma cápsula de Teolong® de 100mg foi triturado e transferido para um balão volumétrico de 100mL, cujo volume foi completado com uma solução tampão pH 1,4. A solução foi mantida durante 2h em banho de ultrassom, em seguida filtrada, diluída e

lida em espectrofotômetro. A diluição consistiu na transferência de 2mL do filtrado para um balão volumétrico de 50mL, o qual teve o volume completado com solução tampão pH 1,4.

A solução tampão pH 1,4 é resultante da mistura das soluções de ácido clorídrico 0,15M, de ácido acético glacial 0,15M e de ácido fosfórico 0,15M na proporção 1:1:1.

A leitura da absorbância foi realizada a 268nm utilizando como branco a solução tampão pH 1,4 e sua concentração determinada utilizando-se a equação da reta (Figura 20) resultante da reta de calibração da teofilina em meio ácido (VENDRUSCOLO, 2003). A análise foi realizada em triplicata.

4.2.5.2 Avaliação da qualidade dos péletes

a) Determinação do tamanho

a.1) Avaliação granulométrica

Os péletes foram selecionados por tamanho antes de serem submetidos às demais análises de controle de qualidade. Essa seleção foi realizada empregando-se um tamis de abertura nominal de 0,5mm e outro de 1,4mm. Os péletes conduzidos aos outros ensaios foram os que possuíam diâmetro maior que 0,5mm e menor que 1,4mm.

a.2) Análise por imagem

As diferentes formulações dos péletes de teofilina foram fotografadas através de uma lupa estereoscópica, utilizando 6,5 ampliações, e a imagem digitalizada analisada pelo programa *Image-Pro Plus*, através do qual foi possível obter a área e o perímetro dos péletes, dados essenciais para obtenção por cálculo da esfericidade (HELLÉN e YLIRUSSI, 1993; WAN *et al.*, 1993; PODCZEK *et al.*, 1999; SOUSA *et al.*, 2002). Foram analisadas 10 unidades multiparticuladas de cada formulação.

b) Friabilidade

Os péletes foram submetidos ao ensaio de friabilidade em equipamento cujas especificações estão de acordo com o descrito na FARMACOPÉIA Brasileira IV (1988). Uma determinada quantidade de péletes de cada formulação foi pesada e colocada no friabilômetro juntamente com 200 esferas de vidro de diâmetro maior que 2mm para

augmentar a abrasividade. Cada formulação foi retirada do equipamento após efetuadas 100 rotações num período de 5 minutos. Os péletes recolhidos foram separados das esferas com auxílio de um tamis de abertura nominal de 1,4mm, tiveram resíduos de poeira removidos de sua superfície e foram pesados para que fosse calculada a porcentagem de perda de peso (KIM e YOON, 1993; THOMA e ZIEGLER, 1998). A friabilidade foi determinada em triplicata para cada formulação.

c) Dureza

Utilizou-se aparelho Erweka TBH 200TD com mecanismo de força exercido por mola espiral. Foram realizadas 10 determinações para cada formulação. Calculou-se a média e o desvio padrão das determinações de dureza, bem como do diâmetro fornecido pelo equipamento (VERVAET *et al.*, 1995).

d) Doseamento

Uma quantidade de péletes de cada uma das formulações que teoricamente teria 100mg de teofilina foi pesada. Essa quantidade (400mg de péletes) foi triturada em gral e transferida para um balão volumétrico de 100mL, cujo volume foi completado com solução tampão pH 1,4 (ver preparo item 4.2.5.1). O balão foi mantido durante 2h em banho de ultrassom. Decorrido o tempo, a solução foi filtrada, 0,5mL do filtrado foi colocado em um balão de 25mL e seu volume completado com solução tampão pH 1,4, obtendo-se uma solução contendo $20\mu\text{g.mL}^{-1}$ de teofilina.

A absorbância desta solução foi lida em espectrofotômetro a 268nm utilizando como branco a solução tampão pH 1,4 e sua concentração determinada utilizando-se a equação da reta (Figura 22) resultante da reta de calibração da teofilina em meio ácido (VENDRUSCOLO, 2003).

O doseamento foi realizado em triplicata para cada formulação e em paralelo a análise foi realizada somente com os excipientes da formulação para verificar se interferiam nesse comprimento de onda.

e) Grau de revestimento

A porcentagem de cada um dos filmes, Surelease® e Surelease® acrescido de goma guar e goma xantana, depositada sobre os péletes de teofilina foi calculada a partir da diferença do teor de teofilina dos péletes não revestidos e revestidos determinado por espectrometria no ultravioleta a 268nm, conforme descrito no subitem d do item 4.2.5.2 (SEMDÉ *et al.*, 2000b). O teor de teofilina foi determinado em triplicata para cada formulação.

4.2.6 Ensaio de dissolução

O estudo de liberação dos fármacos foi conduzido inicialmente em 750mL de ácido clorídrico 0,1N por 2h, em seguida 250mL de fosfato de sódio tribásico 0,2M foi adicionado ao meio de dissolução e o pH ajustado para 6,8 com ácido clorídrico 2N ou hidróxido de sódio 2N. Nesse meio o ensaio transcorreu por mais 4h quando foi adicionada a enzima galatomananase na concentração de 0,1mg proteína.mL⁻¹ (WONG *et al.*, 1997) e o ensaio foi prolongado por mais 18h. O fármaco foi submetido ao ensaio em meio controle nessas últimas 18h, o qual correspondeu a solução tampão fosfato pH 6,8 (750mL de ácido clorídrico 0,1N acrescido de 250mL de fosfato de sódio tribásico 0,2M) sem acréscimo da enzima (SINHA *et al.*, 2004).

A concentração proteica da enzima foi determinada pelo método do Biureto (KRESZE, 1983).

O método A da THE UNITED States Pharmacopeia 25 (2002) para formas farmacêuticas de liberação modificada (*delayed-release articles-general drug release standard*), que emprega modificações no pH do meio, foi utilizado para os ensaios.

A liberação colônica do fármaco foi avaliada em meio que simula o cólon intestinal, solução tampão fosfato pH 6,8 acrescida da enzima galactomananase.

As demais condições empregadas para avaliar a liberação colônica dos fármacos a partir das formulações desenvolvidas foram: sistema de agitação – aparato 2 (pá), velocidade – 100rpm, temperatura – 37°C ± 0,5°C, tempos de coleta – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, e 24h, alíquota retirada – 5mL, detecção - 268nm. Os meios de dissolução depois de transferidos para as cubas do equipamento foram degaseficados em banho de ultrassom por 30min, antes do início do ensaio.

A análise foi realizada em triplicata para cada uma das formulações e em paralelo para um placebo. Para cada tomada de amostra foi repostado o mesmo volume removido do meio de dissolução. As alíquotas retiradas nos diferentes tempos foram centrifugadas a 3500rpm por 10 minutos e diluídas antes de serem lidas em espectrofotômetro. As alíquotas

foram diluídas para uma concentração teórica entre $10\text{-}70\mu\text{g.mL}^{-1}$, valor esse compreendido no intervalo de linearidade do método (VENDRUSCOLO, 2003).

Para determinação da porcentagem de teofilina liberada *versus* tempo utilizou-se a equação obtida a partir da reta de calibração em meio ácido e em solução tampão fosfato pH 6,8, sendo selecionada a equação da reta do fármaco em meio ácido ou em solução tampão dependendo do estágio que o ensaio de dissolução se encontrava (Figuras 22 e 23).

Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução, visando a determinação da ordem do processo (COX *et al.*, 1979; FERRAZ *et al.*, 1998; COSTA e LOBO, 2001):

- cinética de zero ordem: para cada formulação foram plotados gráficos de tempo *versus* quantidade total (Q_{α}) menos quantidade dissolvida do fármaco (Q) ($t \times Q_{\alpha}-Q$);
- cinética de primeira ordem: para cada formulação foram traçados gráficos de tempo *versus* log da porcentagem não dissolvida ($t \times \log \%ND$);
- modelo de Higuchi: foram plotados para cada formulação gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* porcentagem dissolvida ($\sqrt{t} \times \%D$).

O modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução da teofilina para cada formulação foi selecionado após construção dos gráficos acima mencionados e análise de regressão linear realizada no intervalo em que as formulações permaneciam liberando o fármaco. Essa seleção foi baseada nos valores de r^2 e F provenientes da regressão. Após a seleção do modelo mais adequado foi calculada a constante de velocidade de dissolução (k), valor esse relacionado com a inclinação da reta (FERRAZ *et al.*, 1998).

Para avaliação estatística da equivalência entre os perfis de liberação, a eficiência da dissolução foi calculada a partir das curvas de porcentagem dissolvida *versus* tempo, após obter-se a área sob a curva (ASC) e a área total do gráfico. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística, empregando-se os testes ANOVA, Tukey e mínima diferença significativa (MDS) com um nível de significância de 0,05 (KHAN, 1975).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS MATÉRIAS-PRIMAS

As matérias-primas foram analisadas para que fossem verificados sua autenticidade e cumprimento dos demais requisitos farmacopeicos. Os resultados encontram-se nas tabelas que seguem (Tabelas 7-11) e mostram que os parâmetros físico-químicos analisados enquadram-se no especificado pelas farmacopéias, comprovando a qualidade adequada das mesmas.

TABELA 7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA TEOFILINA

Análises	Especificações	Resultados
Aspecto (1)	Pó cristalino branco ou quase branco	De acordo
Solubilidade (1)	Pouco solúvel na água, ligeiramente solúvel em etanol	De acordo
Identificação A (1)	270 – 274 °C	270 – 274 °C
Identificação D (1)	Máximo 0,5%	0,5%
Acidez(1)	Máximo 1,0mL de NaOH 0,01M	0,9mL
Perda por dessecação (1)	Máximo 0,5%	0,5%
Cinzas sulfatadas (1)	Máximo 0,1%	0,05%
Doseamento (1)	99 – 101%	99%

1 Farmacopeia Portuguesa VII (2002).

TABELA 8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA GOMA GUAR

Análises	Especificações	Resultados
Aspecto (1)	Pó branco ou quase branco que origina uma mucilagem de viscosidade variável quando dissolvido em água	De acordo
Solubilidade (1)	Praticamente insolúvel em álcool	De acordo
Identificação B (1)	Formação de gel consistente	De acordo
Identificação C (1)	Formação de gel consistente	De acordo
Amido (2)	Não deve ser produzida coloração azul	De acordo
pH (1)	5,5 – 7,5	5,5
Viscosidade aparente (1)	4845 – 6555cps	5617cps
Perda por dessecação (1)	Máximo 15%	11,73%
Cinzas totais (1)	Máximo 1,8%	0,05%

1 Farmacopeia Portuguesa VII (2002); 2 USP 25 (2002).

TABELA 9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA GOMA XANTANA

Análises	Especificações	Resultados
Aspecto (1)	Pó branco a branco amarelado de escoamento fluido	De acordo
Solubilidade (1)	Solúvel na água originando uma solução fortemente viscosa, praticamente insolúvel nos solventes orgânicos	De acordo
Identificação B (1)	Ausência de formação de gel	De acordo
pH (1)	6,0 – 8,0	6,0
Viscosidade (1)	Não menos que 600cps (24 °C)	647cps
Perda por dessecação (1)	Máximo 15%	12,18%
Cinzas totais (1)	6,5 – 16,0%	15,85%

1 Farmacopeia Portuguesa VII (2002).

TABELA 10 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA CELULOSE MICROCRISTALINA

Análises	Especificações	Resultados
Aspecto (1)	Pó branco, fino ou granuloso	De acordo
Solubilidade (1)	Praticamente insolúvel na água, na acetona, no álcool, nos ácidos diluídos	De acordo
Identificação A (1,)	Desenvolvimento de coloração azul violácea	De acordo
pH (1)	5,0 – 7,5	7,3
Condutividade (2)	Não deve exceder a da água em mais de 75µS/cm	49µS/cm
Amido (1)	Não deve ser produzida coloração azul	De acordo
Perda por dessecação (1)	Máximo 6,0%	4,9%
Cinzas sulfatadas (1)	Máximo 0,1%	0,04%

1 Farmacopeia Portuguesa VII (2002); 2 USP 25 (2002).

TABELA 11 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PVP

Análises	Especificações	Resultados
Aspecto (1)	Pó ou palhetas, brancas ou branco-amareladas, higroscópicas	De acordo
Solubilidade (1)	Facilmente solúvel na água, no álcool e no metanol e pouco solúvel na acetona	De acordo
Identificação B (1)	Formação de precipitado amarelo-alaranjado	De acordo
Identificação C (1)	Desenvolvimento de coloração rósea	De acordo
Identificação D (1)	Desenvolvimento de coloração vermelha	De acordo
pH (1)	3,0 - 5,0	3,78
Água (1)	Máximo 5,0%	3,5%
Cinzas sulfatadas (1)	Máximo 0,1%	0,09%

1 Farmacopeia Portuguesa VII (2002).

5.2 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE FÁRMACO/EXCIPIENTE

5.2.1 Análise térmica

Foram realizados estudos de compatibilidade fármaco/excipientes empregando-se metodologia termoanalítica.

Observando-se as curvas TG (Figura 10) referentes à celulose microcristalina e à teofilina, pode-se afirmar que a teofilina apresentou duas etapas de perda de massa. A

primeira perda de massa (6,81%) atribui-se ao processo de saída de água que ocorreu no intervalo de temperatura de 23 a 74°C. A etapa seguinte entre 186 e 349°C corresponde a perda de massa de 93,76%. A curva TG da celulose microcristalina apresentou três etapas de perda de massa. A primeira perda observada entre 39 e 112°C é decorrente da perda de água. As duas perdas seguintes são consecutivas, ocorreram entre 277 e 381°C e 381 e 536°C e correspondem as perdas de massa de 81,55% e 10,47%, respectivamente. Todavia na curva TG da mistura celulose microcristalina e teofilina observou-se, como na curva de cada uma das amostras separadas, a etapa de perda de massa resultante da saída de água entre 23 e 84°C. A mistura manteve-se termicamente estável até 204°C, sendo constatado após essa temperatura duas etapas de perda de massa consecutivas equivalentes à perda de massa observada na curva da teofilina e na curva da celulose microcristalina, respectivamente. Uma entre 204 e 348°C e outra entre 348 e 580°C correspondendo as perdas de massa de 84,93% e 10,70%, essa última perda refer-se ao resíduo da celulose microcristalina sendo carbonizado.

Analisando-se as curvas DSC da celulose microcristalina e teofilina (Figura 11) notou-se que a curva DSC da celulose microcristalina apresentou um evento endotérmico entre 34 e 141°C relacionado a perda de água. Consecutivamente, foram observadas duas exotermas entre as temperaturas 277 e 592°C com evidências de picos e ombros nas temperaturas 361°C e 538°C. Na curva DSC da teofilina a saída de água pôde ser observada entre 34 e 95°C. O evento endotérmico entre as temperaturas de 266°C e 286°C com um máximo a 277°C é atribuído à fusão da substância. Acima dessa faixa de temperatura há decomposição térmica do material que é evidenciada por picos endotérmicos e exotérmicos. Um dos eventos endotérmicos ocorreu entre as temperaturas 286 e 325°C com um pico a 309°C e o outro entre 325 e 378°C com um pico a 374°C. O evento exotérmico teve início à 378°C com evidência de um pico a 383°C. No caso da mistura mecânica da teofilina com a celulose microcristalina na proporção 1:1 a saída de água foi observada entre 29 e 119°C e o evento endotérmico entre as temperaturas 252 e 283°C, com um máximo em 273°C foi atribuído ao processo de fusão da teofilina. Os eventos subsequentes referem-se à decomposição e carbonização dos produtos com um pico exotérmico a 339°C. A curva é composta ainda de uma exoterma que se inicia em 356°C e prossegue até o final da análise com um ombro em 435°C. O evento endotérmico da mistura celulose microcristalina/ teofilina é sobreponível ao observado na curva da teofilina.

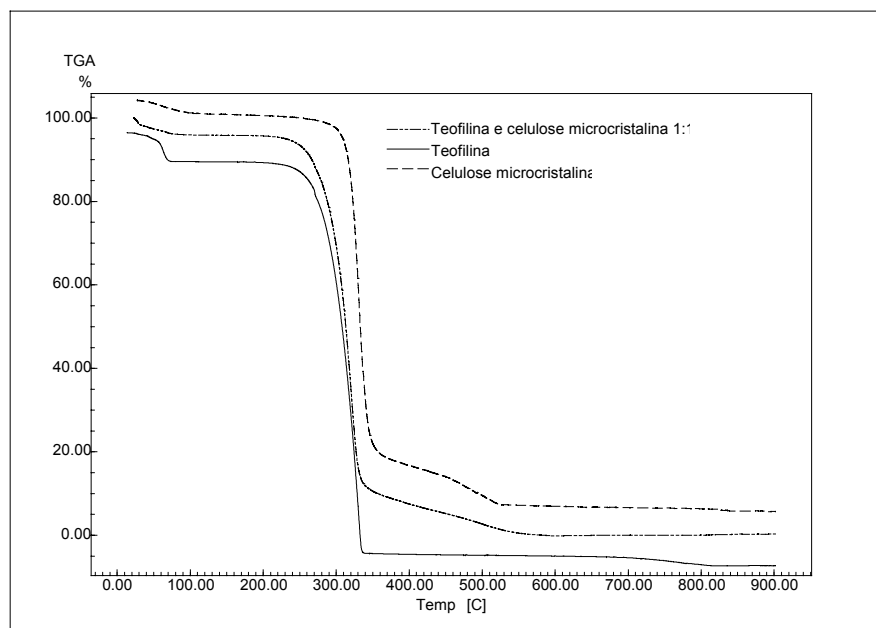


FIGURA 10 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, CELULOSE MICROCRISTALINA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM CELULOSE MICROCRISTALINA.

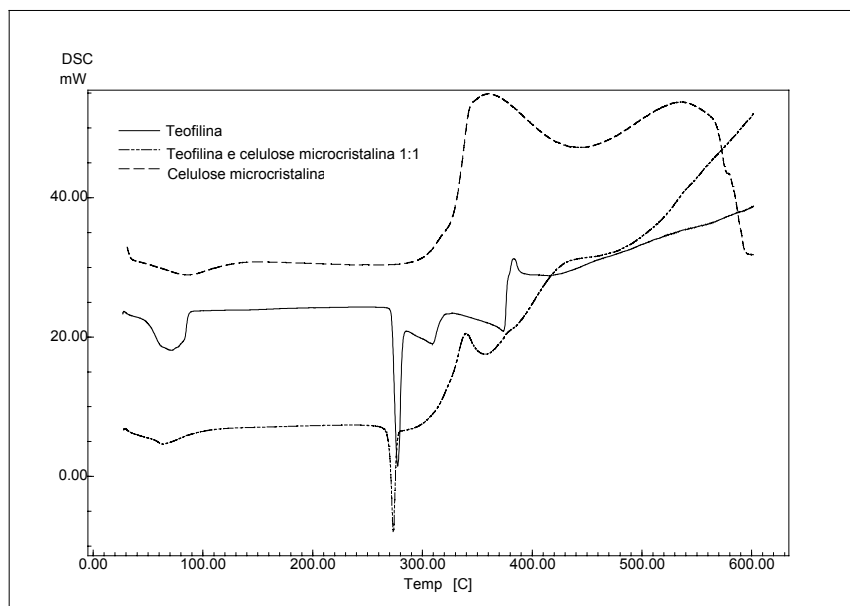


FIGURA 11 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, CELULOSE MICROCRISTALINA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM CELULOSE MICROCRISTALINA.

A curva TG da goma guar (Figura 12) possui quatro etapas de perda de massa, sendo que as três últimas perdas ocorreram em um processo consecutivo. A primeira perda é atribuída a saída de água e ocorreu no intervalo de temperatura de 33 a 135°C . As três etapas seguintes entre 199 e 349°C , 349 e 466°C e 466 e 801°C correspondem às perdas de

massa de 58,81%, 26,38% e 7,07%, respectivamente. A curva TG da mistura teofilina e goma guar na proporção 1:1 apresentou quatro etapas de perda de massa, sendo que as três últimas perdas ocorreram em um processo consecutivo. A primeira perda de 7,30% é atribuída a saída de água e ocorreu no intervalo de temperatura de 29 a 120°C. As três etapas seguintes entre 210 e 339°C, 339 e 615°C e 615 e 662°C correspondem as perdas de massa de 63,70%, 20,75% e 6,49%, respectivamente. As perdas de massa da mistura goma guar e teofilina são sobreponíveis as observadas em cada substância testada isoladamente.

A Figura 13 apresenta as curvas DSC referentes a goma guar e teofilina. A curva DSC da goma guar apresentou um evento endotérmico entre as temperaturas 34 e 161°C, decorrente da eliminação de água e uma exoterma entre 230-572°C com evidência de picos e ombros a 312, 347, 467, 494, 542 e 551°C. A curva DSC correspondente à mistura teofilina e goma guar na proporção 1:1 apresentou um evento endotérmico entre 29 e 137°C relacionado à perda de água. O evento endotérmico compreendido entre 262°C e 273°C, com a máxima velocidade do processo à 269°C deve-se a fusão da teofilina, seguiu-se a esse evento uma exoterma com ombros em 280 e 301°C. Um evento exotérmico teve início em 320°C e prosseguiu até o final da análise, foram evidenciados no evento pico e ombro em 414 e 422°C, respectivamente. O pico endotérmico da fusão da teofilina na curva da mistura encontra-se deslocado 8°C devido ao evento exotérmico de elevada amplitude da goma guar que ocorre simultaneamente a fusão da teofilina.

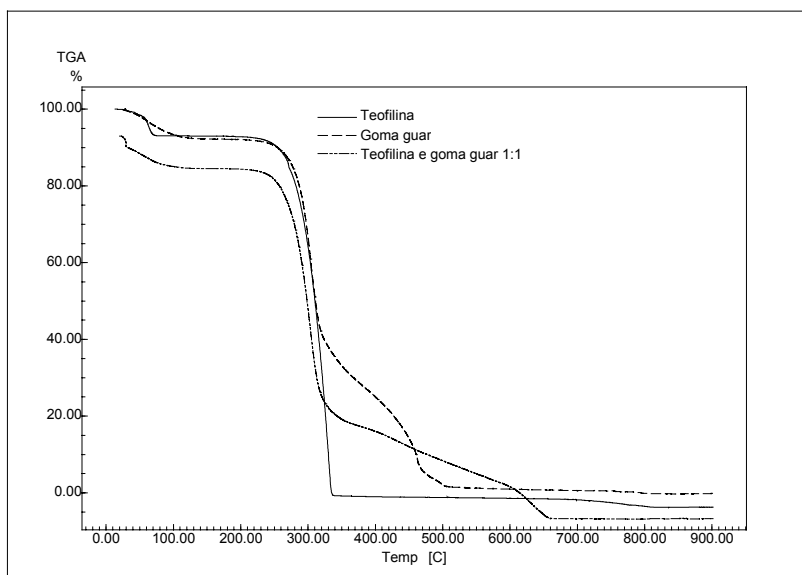


FIGURA 12 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE 10°C.min⁻¹ DA TEOFILINA, GOMA GUAR E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA GUAR.

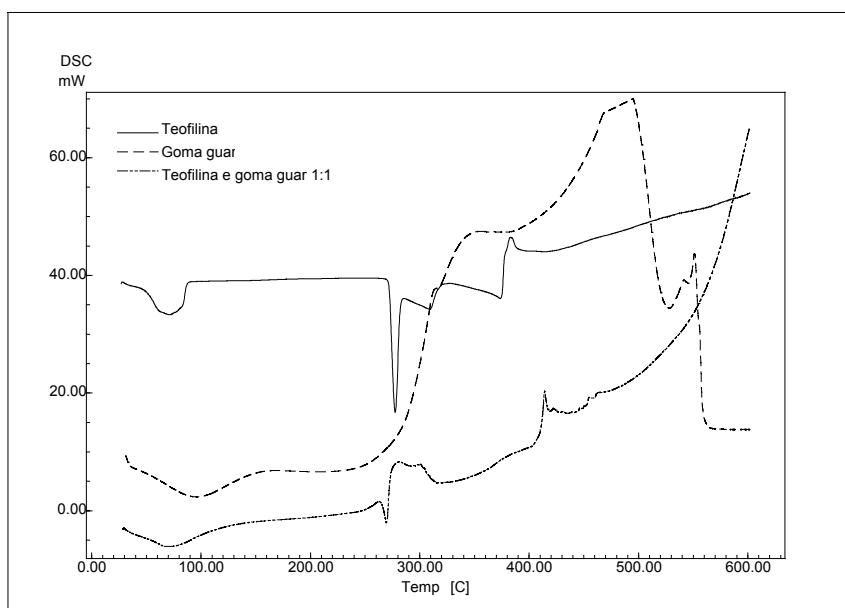


FIGURA 13 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA GUAR E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA GUAR.

A curva TG da goma xantana (Figura 14) apresentou 4 etapas de perda de massa, sendo as três últimas perdas consecutivas. A primeira perda (13,37%) deve-se a saída de água e ocorreu entre 31 e 170°C . As três seguintes entre 203 e 323°C , 323 e 533°C , 533 e 896°C correspondem às perdas de massa de 40,40%, 16,52% e 22,62%, respectivamente. Entre 533 e 896°C o processo oxidativo torna-se tão intenso que a liberação de calor faz com que a temperatura da amostra fique maior que a temperatura do forno, evidenciando uma “barriga” na curva TG. A curva TG da mistura teofilina e goma xantana na proporção 1:1 apresentou quatro etapas de perda de massa, sendo que as três últimas perdas ocorreram em um processo consecutivo. A primeira perda (7,83%) é atribuída a saída de água e foi observada entre 28 e 197°C . As três etapas seguintes entre 207 e 336°C , 336 e 406°C e 406 e 559°C correspondem as perdas de massa de 49,21%, 7,97% e 28,90%, respectivamente.

Praticamente o mesmo deslocamento do ponto de fusão da teofilina observado na curva DSC da mistura goma guar e teofilina 1:1 foi observado na mistura goma xantana e teofilina (Figura 15) sendo o motivo também o mesmo, ou seja, um evento exotérmico na curva da goma xantana ocorreu simultaneamente ao pico endotérmico na curva da teofilina.

As curvas da mistura goma xantana e teofilina revelam os mesmos eventos térmicos observados nas substâncias testadas isoladamente, indicando que não há interação entre as espécies.

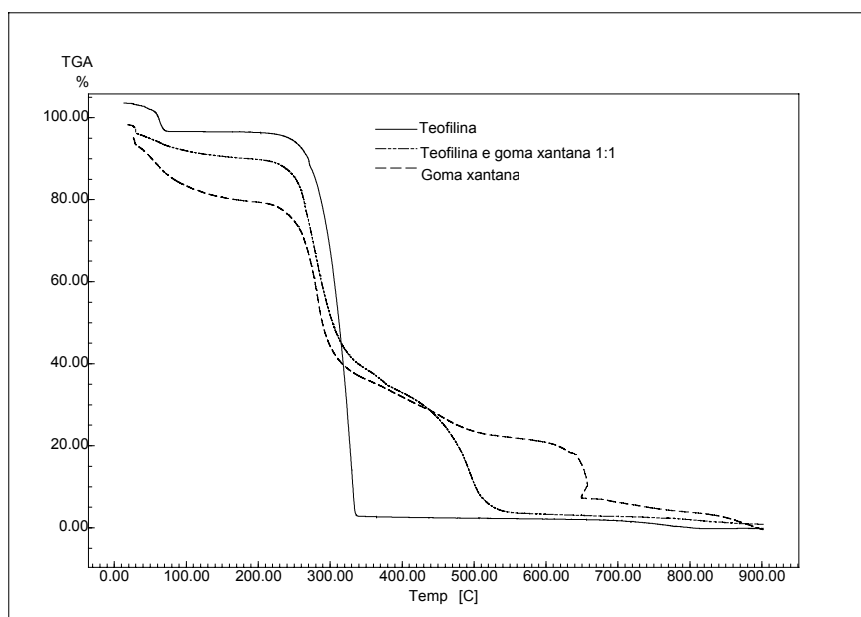


FIGURA 14 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA XANTANA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA XANTANA.

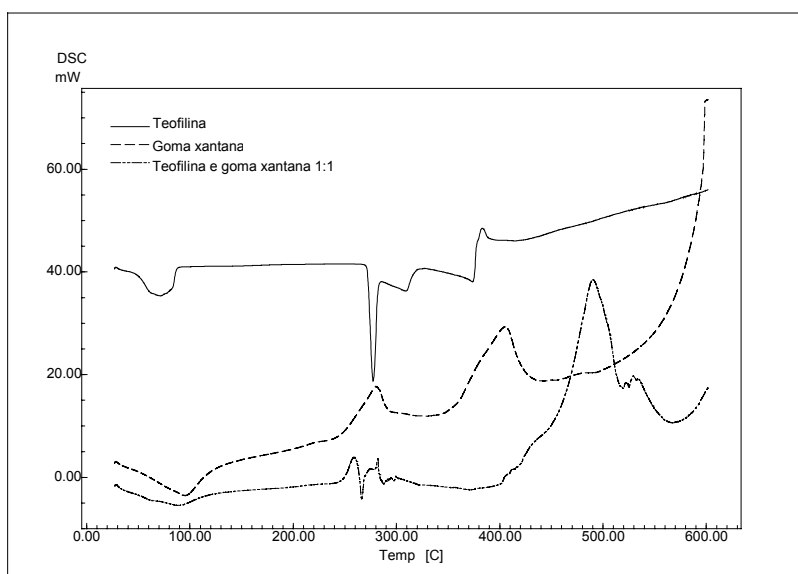


FIGURA 15 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, GOMA XANTANA E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM GOMA XANTANA.

A curva TG do PVP (Figura 16) possui quatro etapas de perda de massa, sendo que as três últimas ocorrem consecutivamente. A primeira perda observada entre 31 e 109°C é atribuída ao processo de perda de água. As três etapas entre 273 e 386°C, 386 e 463°C e 463 e 680°C correspondem às perdas de massa de 18,53%, 31,75% e 33,24%, respectivamente. Analisando-se a curva TG da mistura da teofilina com o PVP na proporção 1:1 observou-se que a termodecomposição se inicia a 161°C, sendo essa temperatura inferior àquela observada para as substâncias testadas isoladamente, fato concordante ao observado na curva DSC.

Considerando as curvas DSC (Figura 17) relativas ao PVP e a teofilina, observou-se para o PVP um evento endotérmico entre 34 e 129°C relacionado à saída de água, um evento endotérmico entre 165 e 179°C com um pico em 170°C. Um pico endotérmico foi observado em 239°C. Na curva ainda pôde ser observada uma exoterma composta por uma seqüência de ombros e picos: 361, 382, 402, 429, 443, 453, 477 e 543°C. A curva DSC da mistura da teofilina com o PVP na proporção 1:1 apresentou dois eventos térmicos, sendo um endotérmico e outro exotérmico. O evento endotérmico entre as temperaturas 34 e 135°C decorre da eliminação de água. A exoterma compreendida entre 352°C e 581°C possui uma seqüência de picos e ombros: 356, 370, 384, 392, 402, 408, 428, 437, 444, 448, 460, 466 e 486. A fusão da teofilina não foi observada evidenciando possível interação.

Para confirmar a existência de interação entre a teofilina e o PVP foi construída nova curva DSC aumentando-se a proporção do ativo (teofilina) em relação ao excipiente (PVP), além de ser associada uma técnica diferente – o infravermelho. A ocorrência de um mesmo fenômeno em técnicas diferentes confirma a interação entre componentes da mistura.

Na curva DSC da mistura teofilina e PVP na proporção 2:1 (Figura 18) foi observada a fusão da teofilina, sendo possível a inexistência de interação entre a teofilina e o PVP, confirmada, posteriormente, pela técnica de espectrometria no infravermelho.

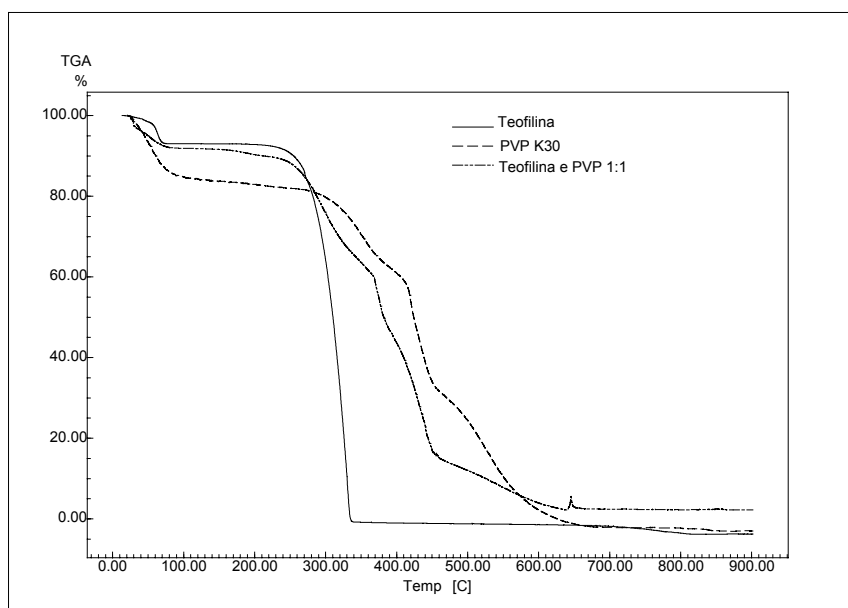


FIGURA 16 CURVAS TG OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM PVP.

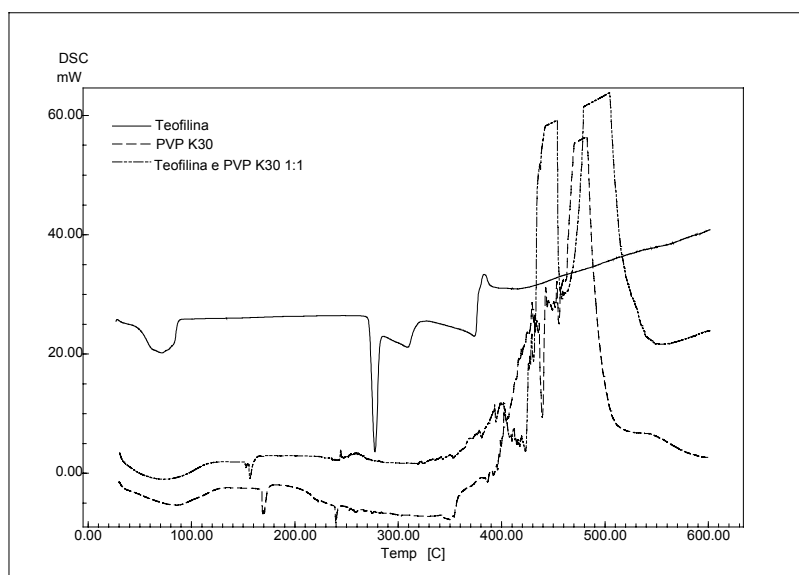


FIGURA 17 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA COM PVP.

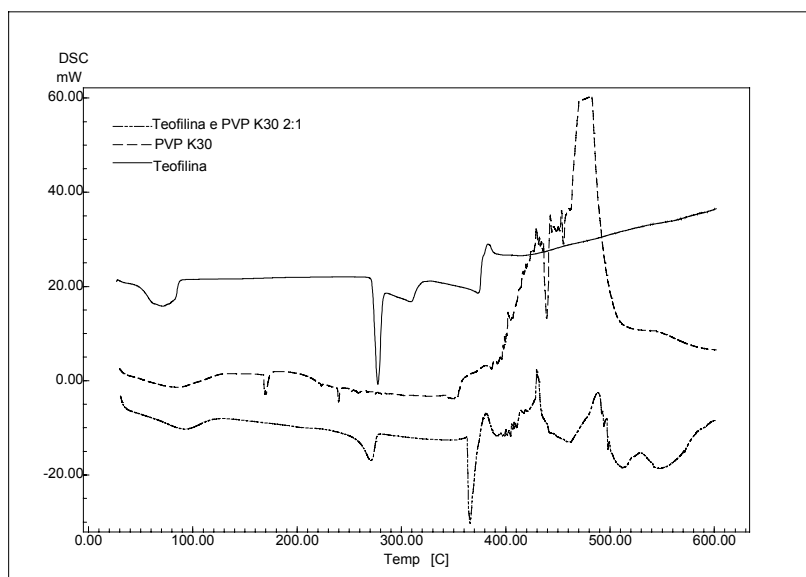


FIGURA 18 CURVAS DSC OBTIDAS SOB ATMOSFERA DE AR SINTÉTICO E RAZÃO DE AQUECIMENTO DE $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ DA TEOFILINA, PVP E DA MISTURA 2:1 DA TEOFILINA COM PVP.

5.2.2 Espectrometria no infravermelho

Os espectros no infravermelho resultantes do tratamento matemático, da teofilina e da mistura teofilina e PVP na proporção 1:1 obtidos são reproduzidos nas figuras 19 a 21.

Observou-se um ombro em 899cm^{-1} no espectro resultante da subtração do PVP do espectro da mistura da teofilina e PVP na proporção 1:1 que não faz parte do espectro da teofilina. Devido a sua baixa intensidade, não é relevante. Todas as demais bandas presentes no espectro da subtração coincidem com as presentes no espectro da teofilina, sugerindo a ausência de interação do fármaco com o excipiente em questão, conforme pode ser visualizado na Figuras 19A e 19B.

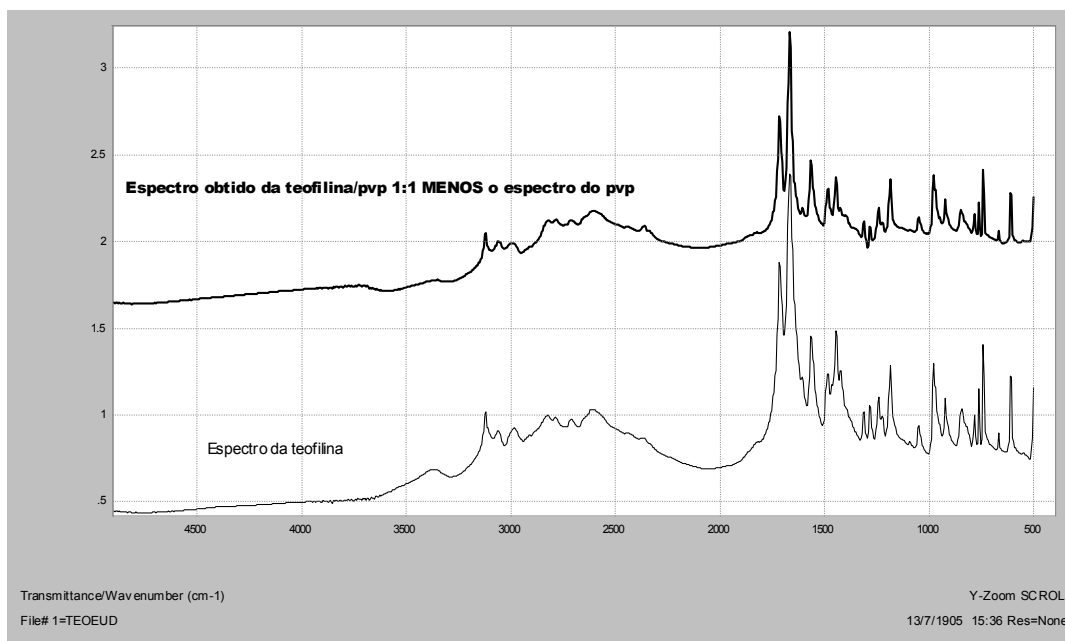


FIGURA 19 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA

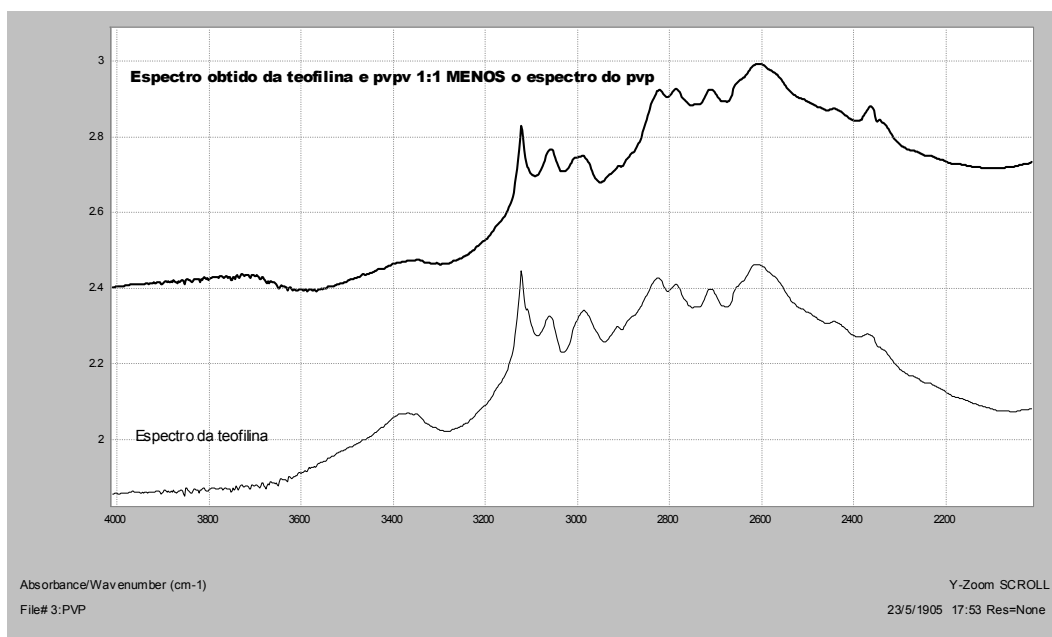


FIGURA 19A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE 4000 A 2000 cm^{-1} .

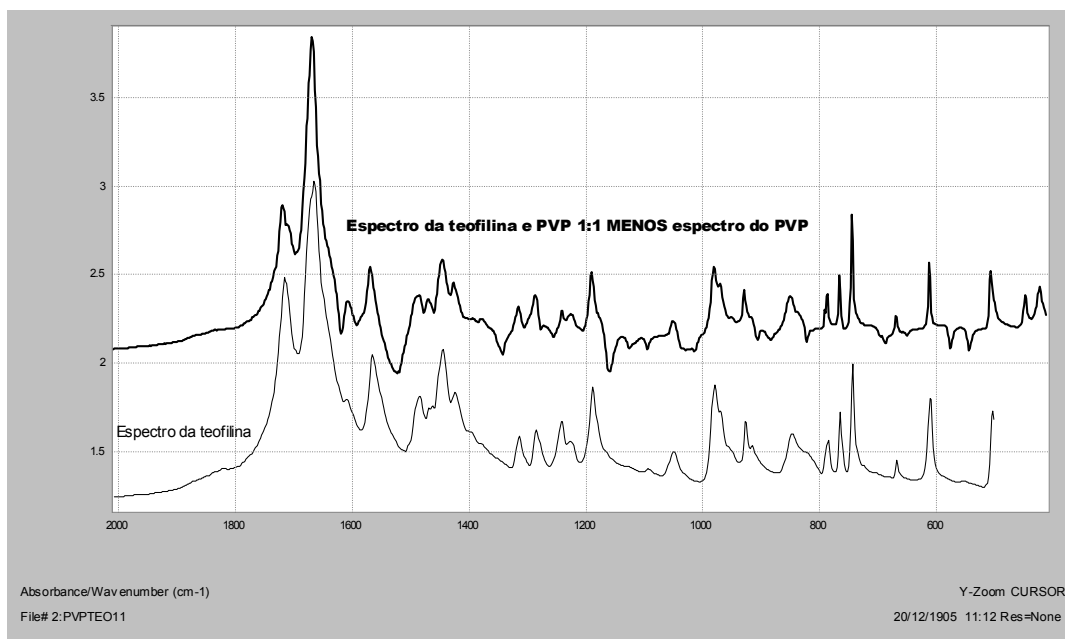


FIGURA 19B COMPARAÇÃO DO ESPECTRO RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DO PVP DO ESPECTRO DA MISTURA TEOFILINA E PVP NA PROPORÇÃO 1:1 COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE 2000 A 500 cm^{-1} .

A ausência de interação entre a teofilina e o PVP foi confirmada também pela comparação do espectro obtido pela adição (matemática) dos espectros das substâncias puras com o espectro da mistura mecânica, conforme pode ser visualizado nas Figuras 20A e 20B.

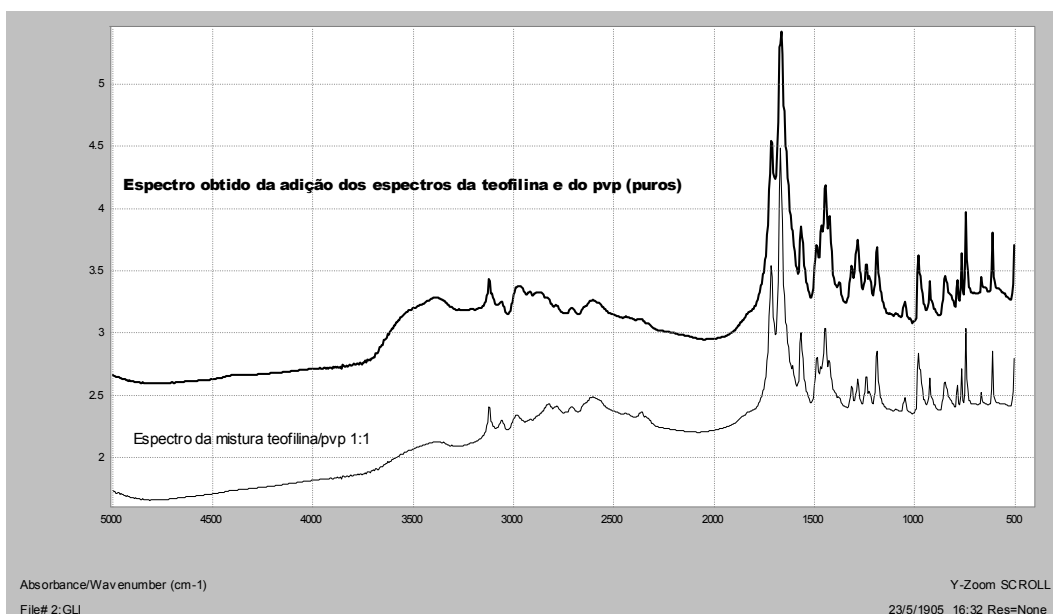


FIGURA 20 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PUROS) COM O ESPECTRO DA MISTURA FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP.

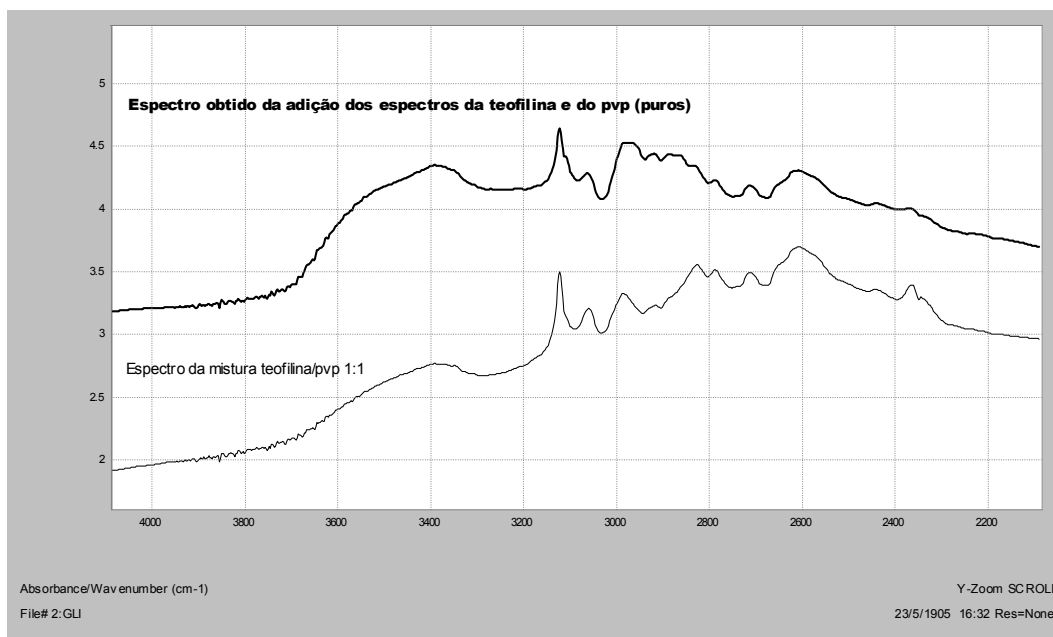


FIGURA 20A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PÚROS) COM O ESPECTRO DA MISTURÁ FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP, COM DETALHES DA REGIÃO DE 4000 A 2000 cm^{-1} .

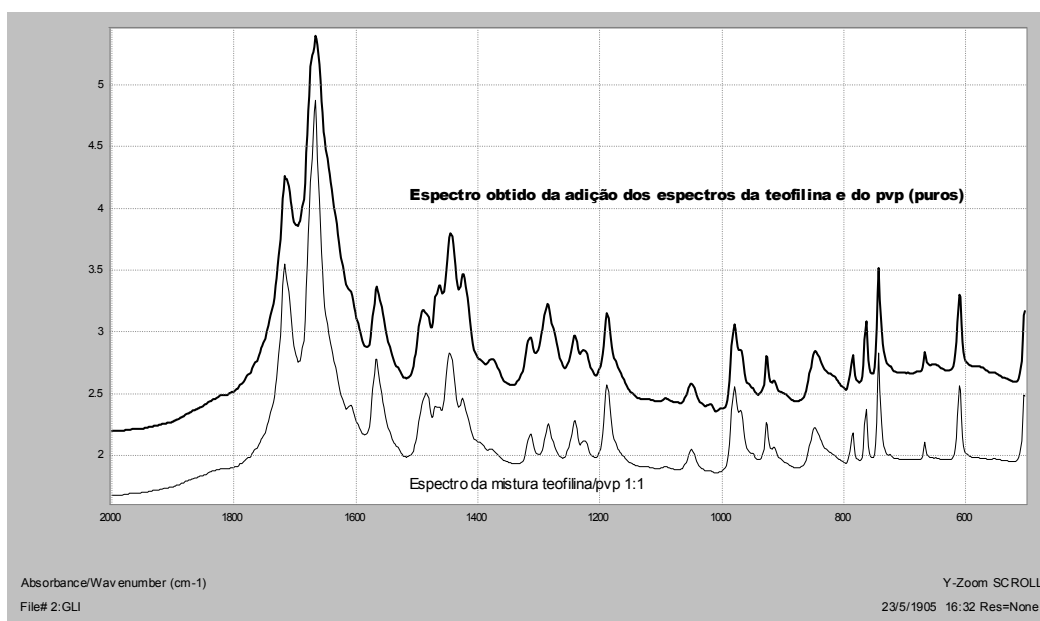


FIGURA 20B COMPARAÇÃO DO ESPECTRO OBTIDO PELA ADIÇÃO DOS ESPECTROS DA TEOFILINA E DO PVP (PÚROS) COM O ESPECTRO DA MISTURÁ FÍSICA 1:1 DA TEOFILINA E PVP, COM DETALHES DA REGIÃO DE 2000 A 500 cm^{-1} .

Avaliando-se os resultados da análise diferencial apresentados nas Figuras 21 e 21A, constatou-se que as bandas remanescentes equivalem às mais intensas existentes no espectro da teofilina. Essas bandas podem ser preferencialmente atribuídas a resíduos do processo de subtração do que evidências de interação entre fármaco e excipiente. O

resíduo de subtração é decorrente da dificuldade em reproduzir as mesmas condições de concentração no preparo das pastilhas sólidas.

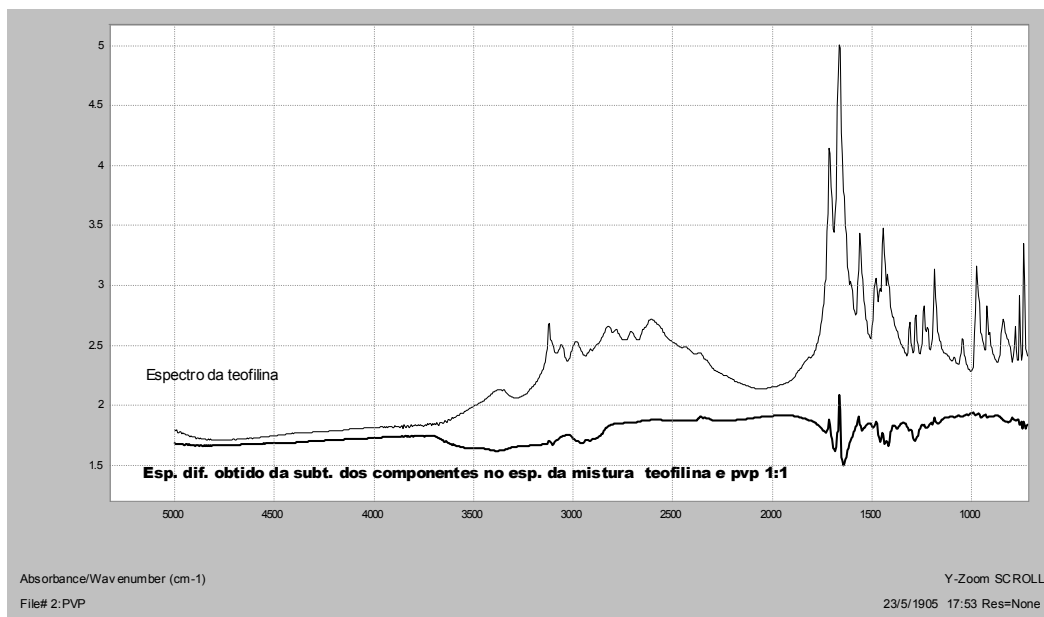


FIGURA 21 COMPARAÇÃO DO ESPECTRO DIFERENCIAL RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (TEOFILINA E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA E PVP COM O ESPECTRO DA TEOFILINA.

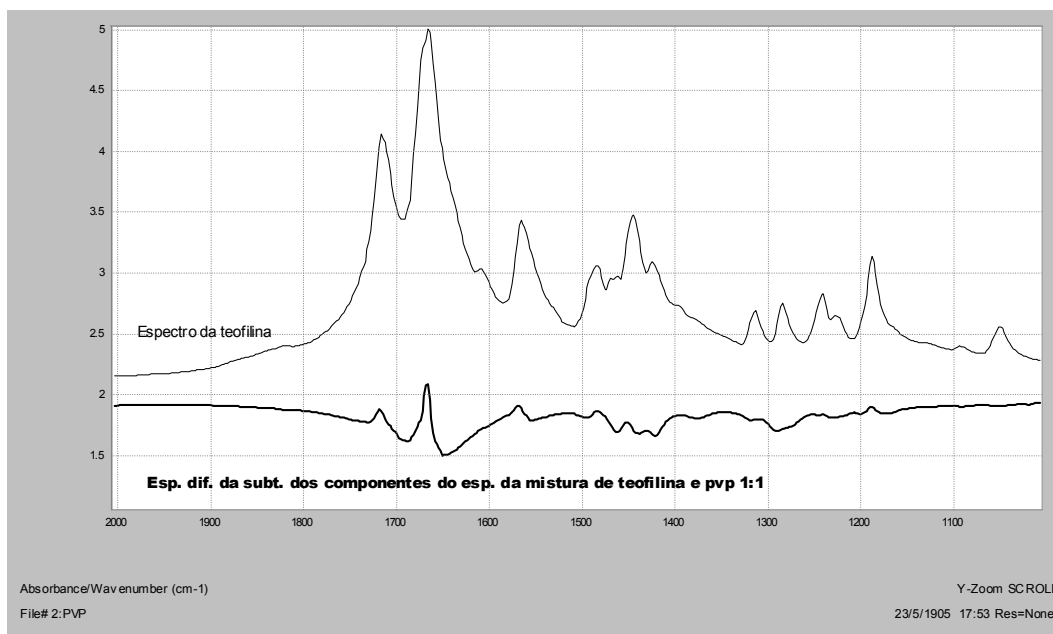


FIGURA 21A COMPARAÇÃO DO ESPECTRO DIFERENCIAL RESULTANTE DA SUBTRAÇÃO DOS ESPECTROS DE CADA UM DOS COMPONENTES ISOLADOS (TEOFILINA E PVP) DO ESPECTRO DA MISTURA 1:1 DA TEOFILINA E PVP COM O ESPECTRO DA TEOFILINA, COM DETALHES DA REGIÃO DE 2000 A 500cm⁻¹.

5.3 RETAS DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA

As retas de calibração da teofilina, traçadas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução, com a equação da reta e o coeficiente de correlação constam nas Figuras 22 e 23.

As retas comprovam o anteriormente relatado por VENDRUSCOLO (2003), isto é, que o intervalo de linearidade do método está compreendido entre 10 e 70 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

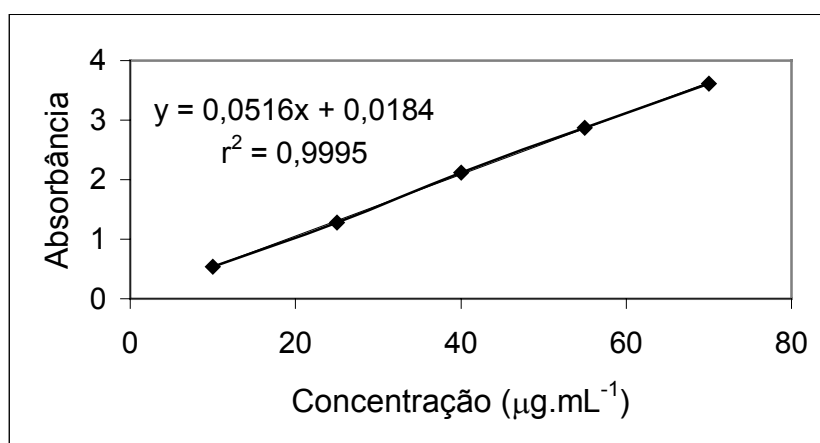


FIGURA 22 RETA DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA EM ÁCIDO CLORÍDRICO 0,1N, λ 268nm.

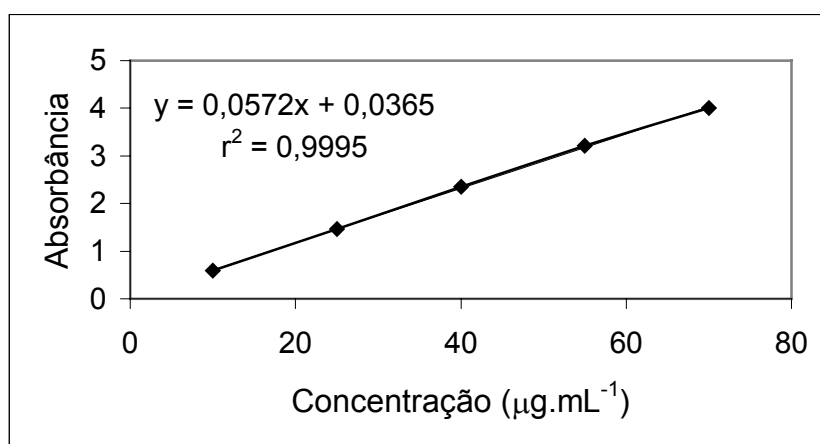


FIGURA 23 RETA DE CALIBRAÇÃO DA TEOFILINA EM TAMPÃO FOSFATO pH 6,8, λ 268nm.

5.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO ACABADO

5.4.1 Avaliação da qualidade do medicamento de referência (Teolong[®], lote 260518F02)

Doseamento

O conteúdo de uma cápsula de Teolong[®] foi triturado e diluído até obtenção de uma solução contendo $40\mu\text{g.mL}^{-1}$ de teofilina, cuja absorbância e respectiva concentração em $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e em % constam na Tabela 12.

TABELA 12 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TEOFILINA NAS CÁPSULAS DE TEOLONG[®]

Ensaio	Absorbância	Concentração ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Concentração (%)
1	2,173	41,76	104,39
2	2,197	42,22	105,55
3	2,142	41,15	102,89
Média	2,171	41,71	104,28

As cápsulas com microgrânulos de liberação prolongada contendo como valor declarado 100mg de teofilina possuem em média 104,28mg, sendo o desvio padrão (s) igual a 1,33 e o desvio padrão relativo ou coeficiente de variação, 1,28%.

Embora não tenha sido usada metodologia da THE UNITED States Pharmacopeia 25 (2002) para dosear o conteúdo de fármaco das cápsulas, devido a facilidade do emprego de técnica espectrométrica, nessa farmacopéia a especificação para cápsulas de teofilina de liberação prolongada está situada entre 90 e 110%, estando as cápsulas avaliadas dentro do especificado.

5.4.2 Avaliação da qualidade dos péletes

a) Determinação do tamanho por análise de imagem

Os dados apresentados na Tabela 13 referem-se à média da área, do perímetro e da esfericidade de 10 péletes de cada uma das formulações, parâmetros esses determinados pelo programa *Image-Pro Plus* a partir das imagens digitalizadas resultantes das fotografias através de uma lupa estereoscópica (Figura 24). O valor da esfericidade próximo da unidade indica uma esfera perfeita.

A opinião de alguns autores relatados em PODCZECK *et al.* (1999) diverge. São considerados péletes suficientemente esféricos por diferentes autores: aqueles iguais ou

menores que 1,2, aqueles com esfericidade até 1,55, igual a 0,88 ou maior que 0,93. Um valor superior a 1,1 para esfericidade é recomendado por PODCZECK *et al.* (1999).

Os valores encontrados para as formulações desenvolvidas e para o medicamento de referência enquadram-se no recomendado para serem considerados suficientemente esféricos (WAN *et al.*, 1993; ALDERBOM *et al.*, 2002).

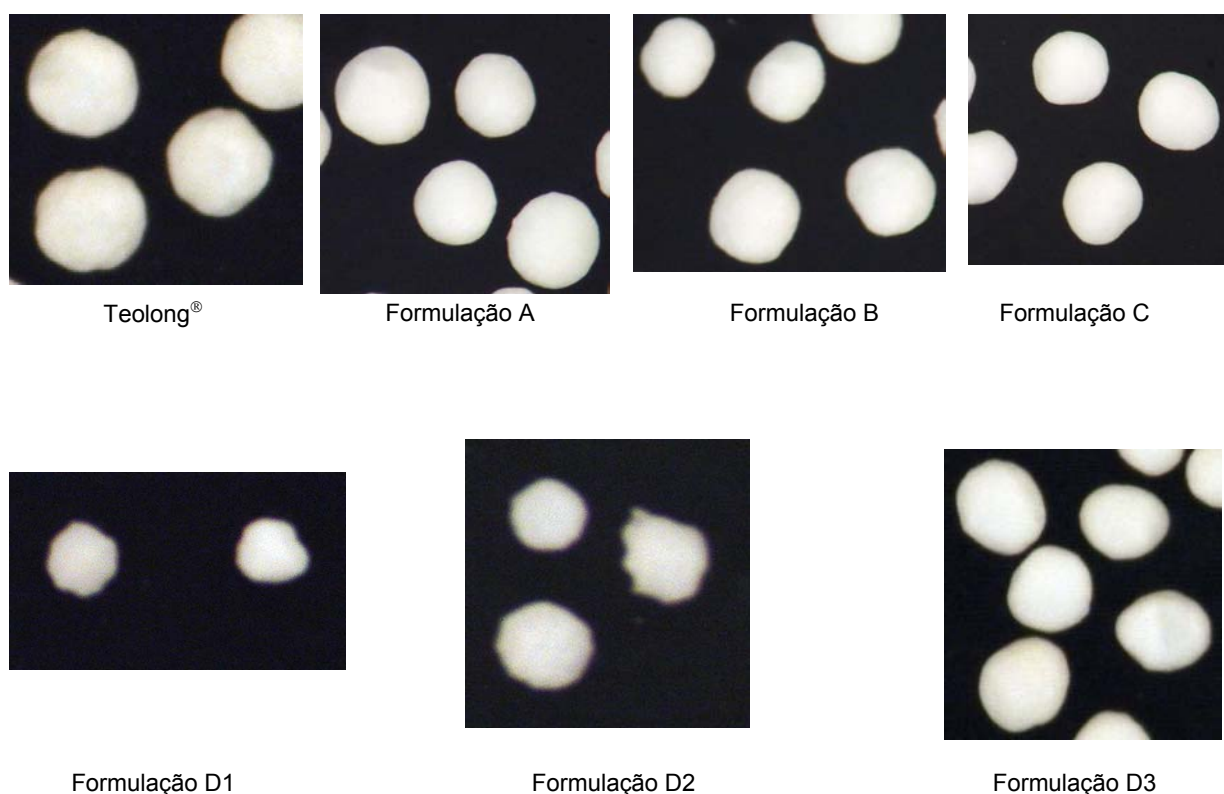


FIGURA 24 FOTOGRAFIAS DAS FORMULAÇÕES DE TEOFILINA OBTIDAS ATRAVÉS DE LUPA ESTEREOSCÓPICA (6,5 AMPLIAÇÕES)

TABELA 13 ANÁLISE POR IMAGEM DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES DE TEOFILINA

Formulações	Área (mm ²)		Perímetro (mm)		Esfericidade	
	$\bar{X} \pm s$	CV	$\bar{X} \pm s$	CV	$\bar{X} \pm s$	CV
Teolong®	0,9615 ± 0,0653	6,7967	3,7188 ± 0,1261	3,3920	1,1457 ± 0,0076	0,6652
A	1,1634 ± 0,1767	15,1893	4,1175 ± 0,2658	6,4547	1,1685 ± 0,0692	5,9246
B	1,2170 ± 0,1785	14,6667	4,1724 ± 0,3167	7,5913	1,1440 ± 0,0052	0,4537
C	0,9780 ± 0,0573	5,8558	3,8035 ± 0,1748	4,5968	1,1818 ± 0,1250	10,5761
D1	0,3832 ± 0,0322	8,4149	2,5291 ± 0,1635	6,4658	1,3328 ± 0,1288	9,6627
D2	0,3687 ± 0,0228	6,1940	2,3501 ± 0,0894	3,8061	1,1961 ± 0,1038	8,6779
D3	0,5335 ± 0,0592	11,0910	2,7593 ± 0,1549	5,6152	1,1391 ± 0,0044	0,3873

$\bar{X}$ = média, s = desvio padrão, CV = desvio padrão relativo ou coeficiente de correlação.

As variáveis de processo mais importantes que afetam diretamente a forma dos péletes são: o tamanho do extrusado, a velocidade e o tempo de esferonização, a

quantidade de água na massa a ser extrusada e a granulometria dos componentes da formulação. Péletes esféricos podem ser obtidos usando extrusado médio, velocidade elevada do prato de fricção e longo período de permanência no esferonizador (HELLÉN e YLIRUSSI, 1993). Entretanto, velocidade muito elevada e longo período de permanência no esferonizador podem produzir pequenas esferas, já com a adição de grande quantidade de água na massa as esferas resultantes terão diâmetro médio elevado (WAN *et al.*, 1993).

b) Friabilidade

A friabilidade é a falta de resistência à abrasão, quando a amostra é submetida à ação mecânica de aparelhagem específica. Não consta nas farmacopéias consultadas (FARMACOPÉIA Brasileira IV, 2001; FARMACOPEIA Portuguesa VII, 2002; THE UNITED States Pharmacopeia 25, 2002) especificação desse parâmetro para péletes. Entretanto, nenhuma das formulações apresentou perda de peso superior a 1,50% (Tabela 14), valor especificado para comprimidos (FARMACOPÉIA Brasileira IV, 1988).

TABELA 14 FRIABILIDADE DOS PÉLETES DE TEOFILINA (DESVIO PADRÃO, n=3)

	Formulação A	Formulação B	Formulação C	Formulação D1	Formulação D2	Formulação D3
Friabilidade % (s)	1,48 (1,70)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,35 (0,14)	0,20 (0,00)

s = desvio padrão.

A friabilidade de todos os lotes de péletes produzidos por THOMA e ZIEGLER (1998) utilizando diferentes extrusores apresentou valor inferior a 1%. A baixa friabilidade dos péletes é atribuída ao processo de extrusão e esferonização, que possibilita maior compactação dos materiais que as demais técnicas de peletização, para as quais valores mais elevados de friabilidade têm sido relatados.

c) Dureza

Na Tabela 15 constam a dureza e o diâmetro dos péletes de teofilina fornecidos pelo durômetro (Erweka TBH 200TD), bem como o desvio padrão de cada uma dessas medidas resultante de 10 determinações. Da mesma forma que para a friabilidade, não existe nos compêndios oficiais consultados, especificação da dureza para péletes, sendo a recomendada para comprimidos no mínimo 30N, para que o mesmo seja resistente à ruptura provocada por golpes ou fricção durante os processos de revestimento, embalagem, transporte, armazenagem, entre outros.

Não foi possível obter a dureza para as formulações D1, D2 e D3 em função do diâmetro dos péletes obtidos estar fora dos parâmetros de especificação do durômetro disponível.

TABELA 15 DUREZA E DIÂMETRO DOS PÉLETES DE TEOFILINA (DESVIO PADRÃO, n=10)

	Formulação A	Formulação B	Formulação C
Dureza (N)	15,30	12,70	15,00
(s)	(3,06)	(2,54)	(2,11)
Diâmetro (mm)	1,23	0,96	1,12
(s)	(0,22)	(0,13)	(0,12)

s = desvio padrão.

O aumento de água no líquido de granulação e da carga do esferonizador conduz a uma maior dureza dos péletes. A velocidade de esferonização também influencia esse parâmetro, cujo aumento está relacionado com uma redução na taxa de liberação do fármaco em estudos *in vitro* (VERVAET *et al.*, 1995).

d) Doseamento

O resultado da determinação do teor de teofilina das diferentes formulações encontra-se na Tabela 16, junto ao desvio padrão e desvio padrão relativo ou coeficiente de variação resultante das réplicas (3) ensaiadas de cada formulação.

O doseamento foi realizado em paralelo com um placebo, a fim de verificar se os excipientes da formulação interferiam no comprimento de onda empregado. No entanto, a absorbância da solução preparada nas mesmas condições empregadas para as amostras foi insignificante (absorbância da solução do placebo a 268nm = 0,019).

TABELA 16 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE TEOFILINA EM 400mg DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES DOS PÉLETES (DESVIO PADRÃO, n=3)

Formulações	Média (mg)	Desvio padrão	Desvio padrão relativo
Formulação A	100,67	2,73	2,71
Formulação B	99,32	2,86	2,90
Formulação C	99,23	0,35	0,35
Formulação D1	87,57	1,38	1,57
Formulação D2	79,15	4,58	5,79
Formulação D3	85,90	1,10	1,28

e) Grau de revestimento

O grau de revestimento foi determinado de forma indireta, avaliando-se o teor de teofilina em 100mg dos péletes revestidos e não revestidos por espectrometria no

ultravioleta a 268nm, em triplicata para cada formulação. O grau de revestimento é a diferença no teor de teofilina da amostra de péletes não revestidos daquele presente nos péletes revestidos.

Embora a quantidade preparada das soluções utilizadas no revestimento dos péletes tenha sido calculada para um ganho de massa de 30% nas formulações, a porcentagem real de revestimento obtida foi em média de $1,95\% \pm 0,21$ para os péletes revestidos com Surelease[®] (formulação D1), de $4,22\% \pm 1,40$ e $2,08\% \pm 0,32$ para os péletes revestidos com Surelease[®], goma guar e goma xantana (formulações D2 e D3).

A formulação D3 mesmo possuindo uma menor grau de revestimento que a formulação D2 e semelhante ao da formulação D1 conseguiu reter a liberação do fármaco e as demais formulações não o fizeram. Isso pode ser explicado pela melhor uniformidade do filme aplicado na superfície dos péletes.

5.5 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

A habilidade das formulações elaboradas em retardar a liberação do fármaco no ambiente fisiológico do estômago e do intestino delgado foi avaliada conduzindo o estudo de liberação em meios simulando o estômago e o intestino delgado, que corresponderam ao ácido clorídrico 0,1N e a solução tampão fosfato pH 6,8, respectivamente.

O estudo foi conduzido sem deixar de levar em consideração o tempo médio de trânsito da forma farmacêutica pelo trato gastrointestinal, ou seja, 2h de trânsito gástrico e 4h de trânsito pelo intestino delgado.

A liberação colônica do fármaco foi avaliada em meio que simula o cólon intestinal, que correspondeu a solução tampão fosfato pH 6,8 acrescida da enzima galactomananase. Essa enzima é específica para a degradação de um componente da matriz ou do revestimento, a goma guar, responsável pelo carreamento do fármaco a este sítio de ação, e nestes experimentos realizados *in vitro*, representam as polissacaridases normalmente encontradas no ambiente colônico humano resultantes da microflora característica dessa região.

Os fatores que nortearam a escolha da teofilina como fármaco modelo foram: o fato de pertencer à classe biofarmacêutica I (alta solubilidade e alta permeabilidade), facilitando sua dissolução e doseamento, as preparações orais de liberação imediata são menos recomendadas pela maior incidência de efeitos colaterais e grande porcentagem

administrada ser absorvida no cólon. Não devem ser deixadas de lado, ainda, as inúmeras vantagens da liberação cólon específica de fármacos e dos sistemas multiparticulados.

O perfil de dissolução das diferentes formulações encontra-se na Tabela 17, junto ao desvio padrão e desvio padrão relativo ou coeficiente de variação resultante das réplicas (3) ensaiadas de cada formulação e estão representados nas Figuras de 25 a 32. Posteriormente todos os perfis estão reunidos em uma mesma figura (Figura 33) para melhor comparação dos resultados.

O ensaio de dissolução foi realizado em paralelo com um placebo, a fim de verificar se os excipientes da formulação interferiam no comprimento de onda usado para determinação da porcentagem de teofilina liberada por unidade de tempo. No entanto, a absorbância das alíquotas removidas nos mesmos tempos empregados para amostra foi insignificante (absorbância média das alíquotas do placebo a 268nm = 0,017).

TABELA 17 PERFIL DE DISSOLUÇÃO DO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA E DAS FORMULAÇÕES TESTE NOS DIFERENTES MEIOS DE DISSOLUÇÃO

Tempo (h)	Teolong® % dissolvida (n=3)	F A % dissolvida (n=3)	F B % dissolvida (n=3)	F C % dissolvida (n=3)	F D1 % dissolvida (n=3)	F D2 % dissolvida (n=3)	F D3 % dissolvida (n=3)	F D3* % dissolvida (n=3)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
s	0	0	0	0	0	0	0	0
CV	0	0	0	0	0	0	0	0

1	37,08	93,96	91,72	92,14	93,80	85,29	12,17	11,87
s	0,42	0,82	0,11	1,53	2,31	1,27	0,73	0,97
CV	1,13	0,87	0,12	1,66	2,47	1,48	5,97	8,13
2	47,84	96,49	95,31	95,39	96,55	88,93	28,90	26,97
s	1,18	0,38	0,45	0,33	1,74	1,56	1,13	1,46
CV	2,47	0,39	0,47	0,34	1,80	1,75	3,91	5,43
3	56,21	97,62	94,45	94,76	96,18	88,96	42,48	40,31
s	4,90	1,47	0,06	0,72	1,39	1,25	0,92	0,98
CV	8,71	1,50	0,06	0,76	1,44	1,40	2,16	2,44
4	73,85	95,73	95,09	94,71	95,19	87,68	57,82	55,64
s	13,81	1,17	0,30	0,86	1,80	1,54	1,00	0,91
CV	18,70	1,22	0,32	0,90	1,90	1,75	1,72	1,64
5	88,80	96,89	95,99	95,35	94,49	88,23	70,94	69,07
s	16,34	0,65	0,91	0,98	1,67	1,52	0,99	1,27
CV	18,40	0,67	0,95	1,03	1,77	1,72	1,40	1,84
6	93,93	97,15	94,39	95,30	96,12	88,83	81,39	79,88
s	11,11	0,71	0,30	1,11	2,69	0,56	0,92	1,00
CV	11,82	0,73	0,32	1,16	2,80	0,63	1,14	1,25
7	98,93	97,62	95,80	95,46	95,44	88,66	87,70	93,40
s	8,13	1,69	1,52	0,81	2,08	1,34	0,47	1,11
CV	8,22	1,73	1,59	0,85	2,18	1,51	0,54	1,19
8	100,76	95,81	95,62	95,49	95,65	88,63	90,47	93,41
s	4,42	1,76	1,96	1,79	2,24	1,04	0,42	1,48
CV	4,39	1,83	2,05	1,87	2,34	1,18	0,46	1,58
24	103,52	98,64183	97,58	98,53	99,06	92,10	93,90	102,12
s	3,48	0,00	1,54	2,53	1,37	1,15	0,51	1,76
CV	3,37	0,00	1,58	2,56	1,38	1,25	0,54	1,72

* Ensaio realizado com adição da enzima galactomananase após transcorrido 6h de análise.

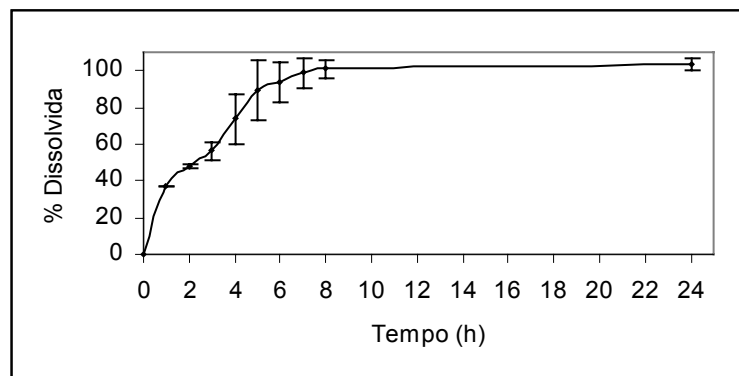


FIGURA 25 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA O TEOLONG®. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

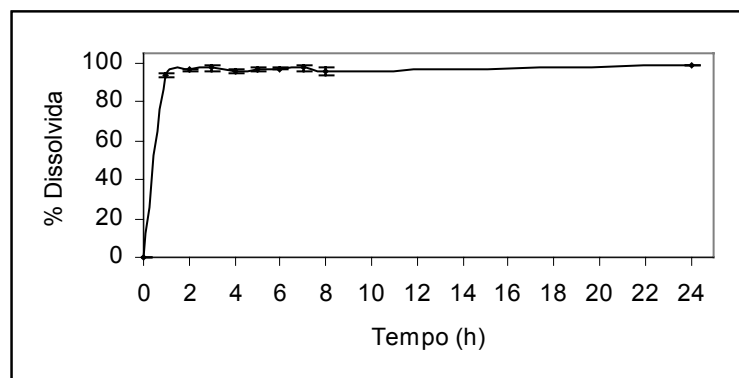


FIGURA 26 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO A. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

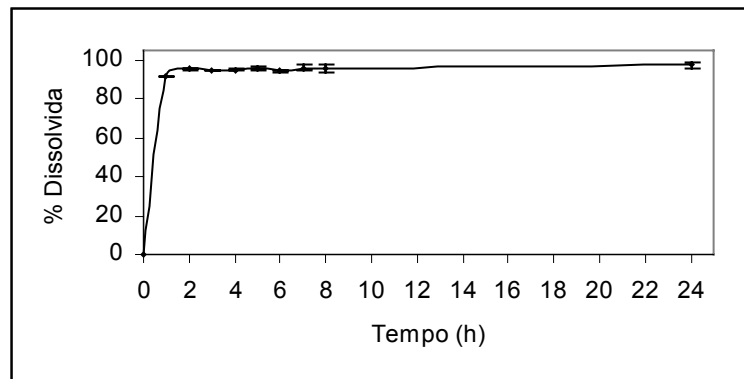


FIGURA 27 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO B. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

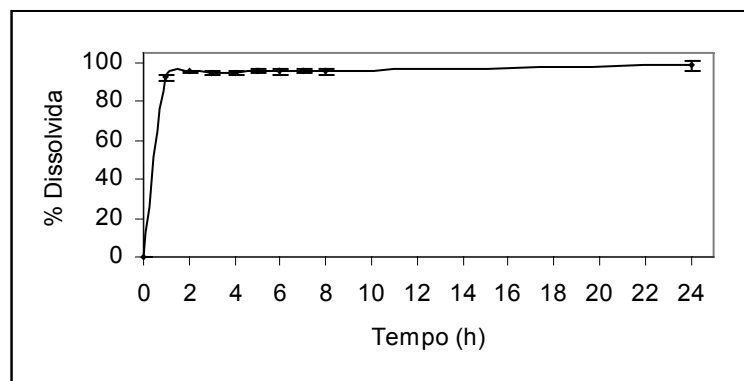


FIGURA 28 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO C. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

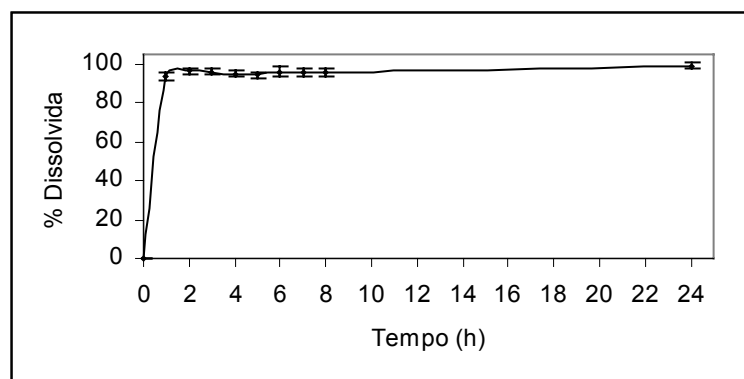


FIGURA 29 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D1. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

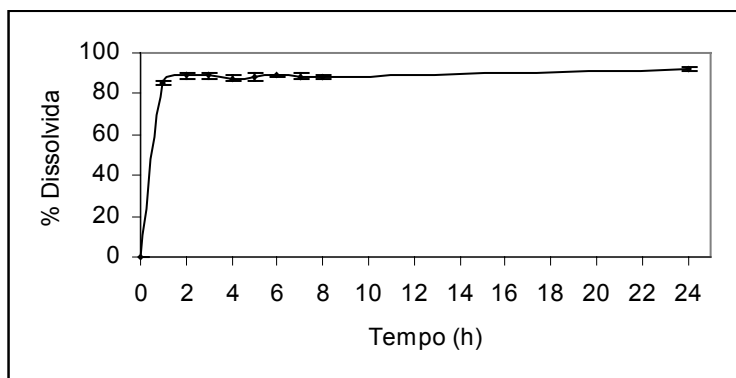


FIGURA 30 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D2. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

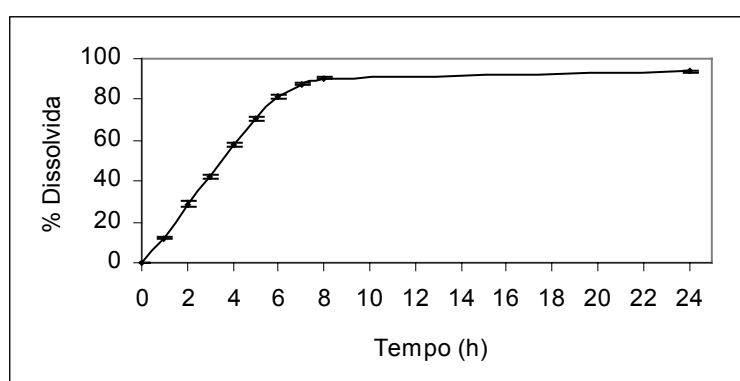


FIGURA 31 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D3. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 NAS DEMAIS 22h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

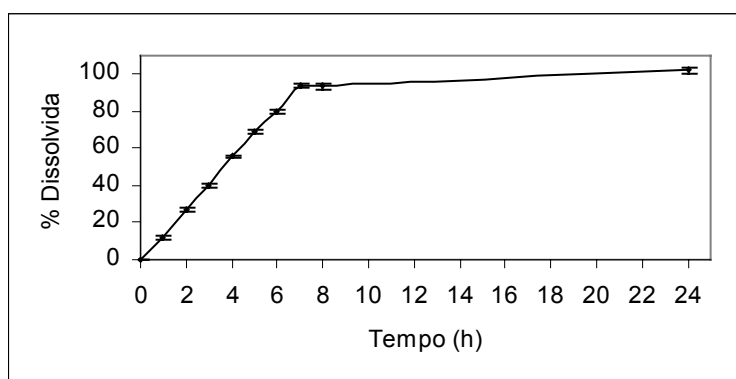


FIGURA 32 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA A FORMULAÇÃO D3. MEIO DE DISSOLUÇÃO: ÁCIDO CLORÍDRICO POR 2h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 POR 4h E SOLUÇÃO TAMPÃO pH 6,8 ACRESCIDA DE GALACTOMANANASE NA CONCENTRAÇÃO DE 0,1mg PROTEÍNA . mL⁻¹ DO MEIO NAS DEMAIS 18h. DETERMINAÇÃO A 268nm. AS BARRAS INDICAM OS RESPECTIVOS VALORES DE DESVIO PADRÃO (n=3).

A estratégia utilizada para direcionar a liberação do fármaco modelo para o cólon foi uma combinação de um sistema tempo dependente com um ativado pela microflora. A goma xantana considerada por SINHA e KUMRIA (2002) um agregante ideal para um

sistema de liberação tempo dependente cólon específico, seria responsável pelo retardo da liberação da teofilina até que a forma farmacêutica alcançasse o cólon. Essa estratégia, baseada na simulação do tempo de trânsito pelo trato gastrointestinal superior, não foi utilizada isoladamente, porque embora o tempo de trânsito no intestino delgado seja mais constante, a elevada variação do tempo de retenção gástrica dificulta a previsão do local exato da liberação do fármaco por esse sistema (YANG *et al.*, 2002).

A associação do sistema ativado pela microflora se fez necessária, por ser essa estratégia altamente promissora, uma vez que o aumento repentino da população bacteriana e das correspondentes atividades enzimáticas no cólon representa um evento não contínuo, independente do tempo de trânsito pelo trato gastrointestinal (SINHA e KUMRIA, 2001; YANG *et al.*, 2002). Uma das formas de se desenvolver esse sistema consiste no uso de polissacarídeos naturais que têm sido incorporados no revestimento ou fazem parte de sistemas matriciais (YANG *et al.*, 2002; SINHA *et al.*, 2004). No presente estudo, o polissacarídeo utilizado foi a goma guar tanto como componente do sistema matricial como do revestimento.

No sistema matricial elaborado a teofilina foi misturada com agentes gelificantes de elevada viscosidade, goma guar e goma xantana, que quando combinados têm efeito sinérgico. Essa matriz é classificada como matriz hidrófila de intumescimento ilimitado, seu contato com a água e fluidos biológicos conduz a uma eventual dissolução de uma pequena fração da substância ativa seguida de hidratação e gelificação progressiva das macromoléculas, capaz de controlar a penetração da água no centro da forma farmacêutica e regular a liberação por difusão do fármaco para o exterior (VEIGA, 1988).

A quantidade usada das gomas no sistema matricial, mistura 1:1 de goma guar e goma xantana nas concentrações de 10, 20 e 30% em relação quantidade do fármaco, foi semelhante às utilizadas por VENDRUSCOLO (2003). A autora testou o uso de cada um dos polímeros, galactomanana e goma xantana, isoladamente e em mistura 1:1 nas concentrações 8, 12,5, 25 e 50%, no desenvolvimento de comprimidos de teofilina de 100mg.

VENDRUSCOLO (2003) constatou que a liberação do fármaco foi mais lenta a partir das matrizes contendo goma xantana isolada, comparada com as matrizes contendo a galactomanana e xantana na mesma concentração polimérica, destacando o papel majoritário da goma xantana no controle da liberação, uma vez que as matrizes contendo galactomanana isolada não apresentaram muita capacidade de retenção. Os polímeros empregados isoladamente ou em mistura na concentração de 25% retiveram excessivamente o fármaco. Os comprimidos elaborados com a mistura 1:1

xantana:galactomanana 8% apresentaram o perfil de dissolução mais adequado, liberando cerca de 90% de teofilina em 8h.

Os péletes desenvolvidos - formulações A, B e C não foram capazes de reter a liberação da teofilina. Na primeira hora liberaram, 93,96, 91,72 e 92,14%, respectivamente.

Esperava-se que com o aumento da concentração de goma guar e goma xantana nos péletes, a liberação do fármaco diminuísse, fato que não foi observado. Outro aspecto relevante foi que as formulações intumesceram nesse tempo (1h) e se mantiveram intumescidas e íntegras até o final do ensaio (24h).

O resultado distinto do obtido por VENDRUSCOLO (2003) pode estar relacionado com a diferença no comportamento da liberação a partir de sistema monolítico e de sistemas multiparticulados, decorrente da maior área superficial desses últimos. Outra hipótese refere-se à concentração insuficiente das gomas nos péletes.

Em um estudo anterior a galactomanana e a goma xantana misturadas na proporção 1:2 foram avaliadas como um sistema matricial hidrofílico no controle da liberação de diclofenaco sódico na forma de cápsula e comprimido. Os comprimidos intumesceram menos e, assim, a porcentagem de fármaco liberada a partir dos mesmos foi menor que a liberada pelas cápsulas (UGUINI *et al.*, 2004). Transportando o constatado para o estudo realizado o mesmo pode ter ocorrido, podendo ser, dessa forma, explicada a diferença nos resultados obtidos com a forma farmacêutica comprimido (desenvolvido por VENDRUSCOLO, 2003) e péletes.

Como o sistema matricial desenvolvido não retardou a liberação do fármaco, a goma guar e a xantana foram empregadas no revestimento associadas a um polímero controlador da velocidade de liberação, o Surelease[®] (formulação D2). Péletes de teofilina foram revestidos também somente com o Surelease[®] (formulação D1) para que fosse avaliada a diferença na liberação da teofilina entre ambas formulações.

A quantidade preparada das soluções empregadas no revestimento foi determinada visando à obtenção de 30% de ganho de massa dos péletes, que foi escolhido baseado no estudo realizado por SEMDÉ *et al.* (2000a), no qual péletes de teofilina foram revestidos com Surelease[®] associado à pectina, buscando-se a liberação cólon específica. Também baseado nesse estudo foi determinada a porcentagem da mistura goma guar: goma xantana em relação a quantidade do polímero gastroresistente, que correspondeu a 10%. A goma guar e a goma xantana foram misturadas na proporção 2:1 por ser considerada a melhor opção para liberação cólon específica, em virtude da maior concentração do polissacarídeo degradável que conduzirá uma liberação para o cólon mais rápida comparada com a proporção 1:2 de goma guar e goma xantana (SINHA *et al.*, 2004).

As formulações D1 e D2 foram revestidas em leito fluidizado e as condições de operação estão relatadas na Tabela 6 (item métodos). Os resultados do ensaio de dissolução (Tabela 17) indicaram que D1 e D2 não conseguiram controlar a liberação da teofilina, pois 93,80% e 85,29% do fármaco já havia sido liberado na primeira hora.

Este resultado, dentre outros motivos, pode estar relacionado aos parâmetros utilizados no processo de revestimento (Tabela 6) que gerou uma grande perda de material e formação de filme com pouca uniformidade sobre os péletes.

Os principais fatores que interferiram no êxito do revestimento por leito fluidizado foram as variáveis tecnológicas: velocidade da bomba peristáltica e pressão de atomização. Uma vez que o objetivo do revestimento de partículas é envolvê-las com material suficiente para conseguir o efeito pretendido, o tamanho das gotas de revestimento deve ser menor que o das partículas que serão revestidas. A velocidade da bomba a uma dada pressão de atomização influi no tamanho daquelas gotas. A pressão de atomização deve ser conciliada com a velocidade da bomba, a fim de minimizar a aglomeração de partículas e obter um filme homogêneo (SOUSA e SOUSA, 1987; SIEPMANN *et al.*, 2005).

Nova amostra obtida do mesmo lote D1 e D2, mas com granulometria levemente superior (Tabela 13), denominada D3, foi revestida utilizando-se a mesma dispersão usada em D2, porém mais diluída (3,75%) e alterando-se a vazão da bomba peristáltica para 0,81g/min e as temperaturas de entrada do ar, do produto e de saída do ar para 50, 38 e 34°C, respectivamente.

A formulação D3 desenvolvida, embora, seja uma forma farmacêutica de liberação modificada, não foi capaz de retardar a liberação do fármaco até o cólon. Na sexta hora, tempo a partir do qual considera-se liberação colônica, já havia sido liberado 81,39% da teofilina. Mesmo não havendo necessidade, o ensaio foi realizado em triplicata na presença da enzima, bem como no meio controle (tampão pH 6,8 isento da enzima). Observou-se um aumento na liberação do fármaco nas cubas contendo a enzima, no entanto, esse aumento não foi significativo, pois a eficiência da dissolução da teofilina nas cubas sem a enzima foi igual à das cubas contendo a enzima.

O tamanho dos péletes utilizados na produção da formulação D3, levemente superior aos das formulações D1 e D2, pode também ter contribuído na eficácia do revestimento, devido à relação do tamanho da gota de atomização comparada ao tamanho do péletes. A velocidade de entrada do polímero alterada e o uso da dispersão mais diluída melhoraram a atomização, gerando gotas menores que se espalharam uniformemente sobre os péletes.

LIPPOLD *et al.* (1999) obtiveram liberação mais rápida do fármaco a partir de péletes pequenos revestidos, confirmando o relato acima. A taxa de liberação é diretamente proporcional a superfície da partícula revestida. Foi demonstrado que partículas de vários tamanhos dispersas no leito fluidizado apresentaram diferença na espessura do filme de cobertura. Essa diferença foi atribuída aos parâmetros empregados durante o revestimento e a velocidade das partículas de diferentes tamanhos no leito fluidizado (LORCK *et al.*, 1997).

Além do tamanho dos péletes, outro fator de grande importância principalmente no caso de dispersões aquosas dos polímeros, que é o caso do Surelease[®] associado às gomas, é a temperatura de entrada do ar no leito fluidizado. A liberação do fármaco relativamente mais rápida de péletes revestidos a 50°C, deve-se a grande perda da solução de revestimento e/ou aumento da dissolução da substância ativa no filme (LORCK *et al.*, 1997). Mais um fato que explica a melhor eficiência no revestimento da formulação D3, pois no revestimento da mesma foram utilizadas temperaturas inferiores às utilizadas nos revestimentos das formulações D1 e D2.

Formulações cólon específicas liberam aproximadamente de 5 a 20% do fármaco nos fluidos que simulam o estômago e o intestino delgado, isto é, nas primeiras 5 a 6h e de 80 a 100% nos fluidos que simulam o cólon intestinal (SINHA *et al.*, 2004; WONG *et al.*, 1997).

Mesmo que a formulação D3 não tenha conseguido direcionar a liberação da teofilina para o cólon, a mesma é liberada lentamente e principalmente no intestino delgado e grosso, onde é preferencialmente absorvida.

Os perfis de dissolução das formulações de teofilina estão representados na Figura 33 com a porcentagem de fármaco dissolvida a cada tempo. A visualização dos resultados indica perfis de dissolução semelhantes para as formulações A, B, C, D1 e D2 e as mesmas diferem do perfil do medicamento de referência, o qual parece liberar o fármaco mais lentamente, da mesma forma que a formulação D3. Para o Teolong[®] são necessárias mais de 2h para que 50% do fármaco seja liberado, enquanto a formulação D3 precisa de mais de 3h, já as demais formulações desenvolvidas liberaram mais que 85% na primeira hora.

Apesar do medicamento de referência apresentar aparentemente perfil de dissolução distinto das formulações A, B, C, D1 e D2, enquadra-se no mesmo modelo cinético (Tabela 18), apresenta velocidade de dissolução próxima das formulações teste (Tabela 19) e igual eficiência de dissolução (Figura 34). A formulação D3 possui cinética de zero ordem, velocidade de dissolução de 1,6469 e eficiência de dissolução semelhante à das formulações citadas acima.

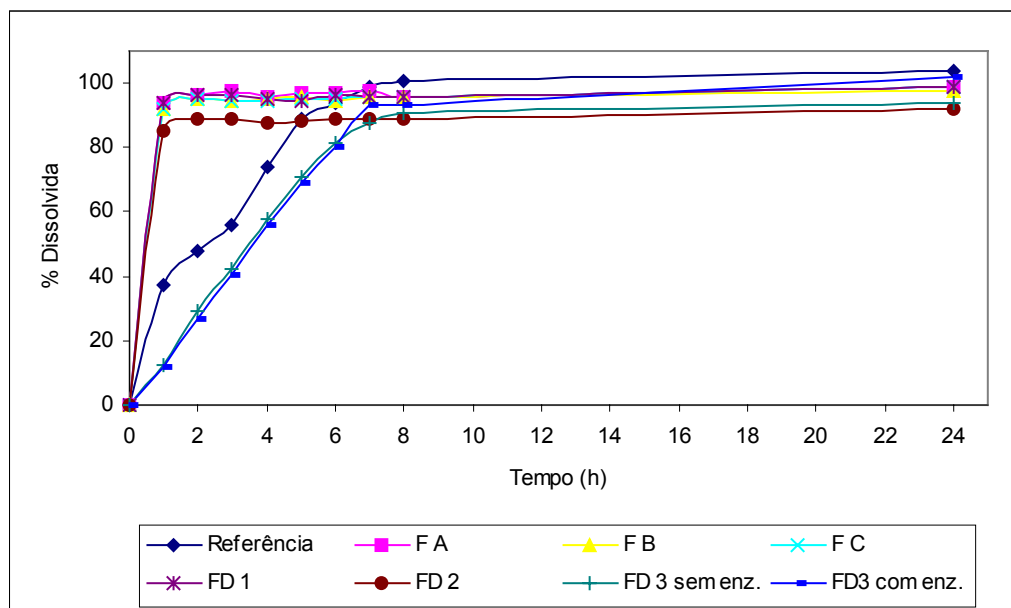


FIGURA 33 PERFIL DE DISSOLUÇÃO OBTIDO PARA AS FORMULAÇÕES DE TEOFILINA.

Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e porcentagem de fármaco liberada. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r^2) e o valor de F para a escolha do modelo cinético mais adequado, que se aproxima da perfeita linearidade. Os resultados da linearização dos perfis de dissolução, apresentados na Tabela 18, demonstraram que o medicamento de referência e as formulações A, B, C, D1 e D2 seguem a cinética de Higuchi e a formulação D3 a cinética de zero ordem.

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

As formas farmacêuticas que liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo desde que sua área não se modifique e que não sejam atingidas condições de equilíbrio seguem a cinética de ordem zero, ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada (MANADAS *et al.*, 2002). Enquanto o modelo de Higuchi tem uma ampla aplicação em sistemas matriciais poliméricos, o modelo de zero ordem tornou-se ideal para descrever formas farmacêuticas revestidas (COSTA e LOBO, 2001).

Considerando-se que os modelos de zero ordem e Higuchi são mais adequados à perfis de dissolução de produtos de liberação lenta, as formulações estudadas, exceto o medicamento de referência, apresentam o perfil de dissolução junto ao modelo cinético em desacordo com o objetivo proposto. Formulações de liberação retardada ou colônica devem

ser encaradas como de liberação imediata na proposta de definição das especificações para o segundo período de dissolução (MANADAS *et al.*, 2002). Todavia, os polímeros empregados na elaboração das formulações desempenharam em parte sua função, não foram capazes de promover a liberação cólon específica, mas mostram seu potencial no controle da liberação da teofilina.

TABELA 18 VALORES DE COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO (r^2) E DO TESTE F PARA OS TRÊS MODELOS MATEMÁTICOS UTILIZADOS NA LINEARIZAÇÃO DAS CURVAS DE DISSOLUÇÃO

Formulações	Zero ordem		Primeira ordem		Higuchi	
	r^2	F	r^2	F	r^2	F
Referência	0,9357	87,3190	0,8868	46,9921	0,9849	392,5969
A	0,6302	3,4085	0,8038	8,1958	0,8640	12,7023
B	0,6229	3,3038	0,6994	4,6527	0,8594	12,2289
C	0,5185	3,2306	0,5822	4,1801	0,7894	11,2483
D1	0,6197	3,2590	0,7110	4,9205	0,8569	11,9716
D2	0,6330	3,4501	0,7027	4,7269	0,8665	12,9841
D3	0,9898	582,0493	0,9668	174,7553	0,9320	82,2466

TABELA 19 CONSTATANTE DE VELOCIDADE DE DISSOLUÇÃO DAS DIFERENTES FORMULAÇÕES

Referência	Formulação A	Formulação B	Formulação C	Formulação D1	Formulação D2	Formulação D3
K (mg.h ⁻¹)	4,6864	4,6955	4,6951	4,6915	4,6954	4,6469

A eficiência de dissolução (ED), representada na figura 34, vem nos últimos anos sendo utilizada como um parâmetro de confiança na avaliação da equivalência farmacêutica entre formulações (COSTA e LOBO, 2001). Ela permite avaliar não apenas a quantidade de fármaco liberada ao fim de um determinado tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo período em questão. Esse conceito detém a vantagem de poder ser teoricamente relacionado com os dados *in vivo*, uma vez que a extensão da absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional à sua concentração dissolvida e ao tempo que permanece em contato com as regiões de absorção do trato gastrointestinal (MANADAS *et al.*, 2002).

Os resultados da ED indicam a equivalência entre o medicamento de referência (ED = 90,89%) e as demais formulações (FA = 94,96%, FB = 94,00%, FC = 94,29%, F D1 = 94,72%, F D2 = 87,78% e F D3 = 79,24%). Comparando o F calculado apresentado na Tabela 20 (F=2,6572) de análise de variância com o valor tabelado ao nível de significância de 5% e com 7 graus de liberdade entre tratamentos e 16 dentro dos tratamentos (F=2,66) constatou-se que a diferença entre as médias dos tratamentos não é significativa, não

havendo a necessidade da aplicação do teste de Tukey e do teste da mínima diferença significativa (MDS). Em virtude dos valores de F (calculado e tabelado) serem muito próximos o teste de Tukey e o MDS foram aplicados e comprovaram a igualdade da ED das formulações.

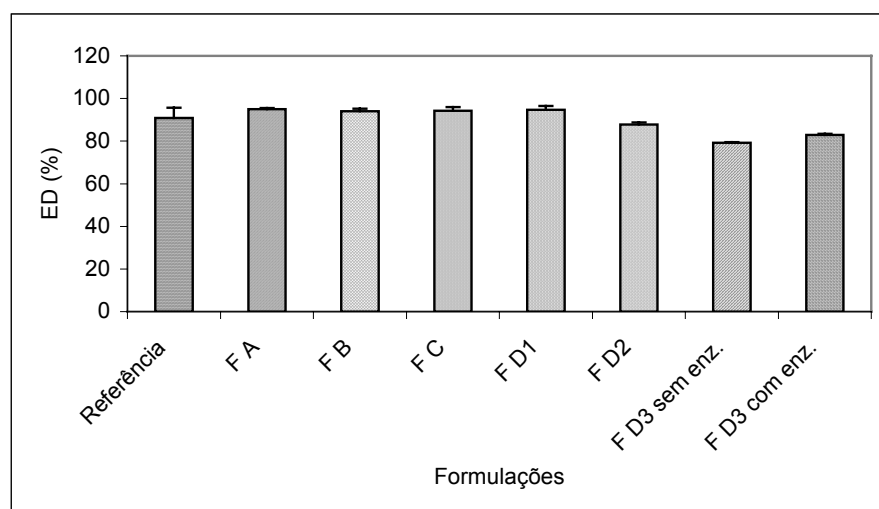


FIGURA 34 EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES ESTUDADAS

TABELA 20 ANÁLISE DE VARIÂNCIA DOS VALORES DE EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO DE CADA FORMULAÇÃO ESTUDADA

Fonte de variação	Graus de liberdade	Soma dos quadrados	Quadrados médios	F
Entre tratamentos	7	762,1215	108,8745	2,6572
Dentro dos tratamentos	16	60,8247	3,8015	
Total	23	822,9462		

NOTA: significativo para $p < 0,05$.

6 CONCLUSÃO

- Nos estudos de pré-formulação usando metodologia termoanalítica não foi constatada interação da teofilina com a celulose microcristalina, goma guar e goma xantana. Na mistura da teofilina com o PVP 1:1 foi observada provável interação, a inexistência da mesma foi comprovada por espectrometria no infravermelho;
- Os *pellets* obtidos possuem suficiente esfericidade e adequada resistência mecânica para serem submetidos a processos de revestimento;
- As formulações A, B e C contendo na matriz mistura 1:1 da goma guar e goma xantana em concentração crescente apresentaram perfil de dissolução praticamente sobreponíveis, semelhança na eficiência de dissolução e mesmo modelo cinético – Higuchi;
- As formulações D1 e D2 liberaram 93,80% e 85,29% na primeira hora demonstrando a falta de uniformidade na distribuição do filme sobre a partícula decorrente do emprego de condições inadequadas durante o revestimento;
- Alterações nos parâmetros empregados durante o processo de revestimento possibilitaram a obtenção da formulação D3, havendo liberação de 50% do fármaco após 3h de ensaio. O estudo da cinética de dissolução dos sistemas multiparticulados indicou que o modelo mais adequado para a formulação D3 foi o de ordem zero;
- A análise estatística a que foi submetido o parâmetro ED, por intermédio da análise de variância, do teste de Tukey e da mínima diferença significativa, revelou que todas as formulações não diferem significativamente;
- O uso da goma guar e xantana nas formulações teste baseou-se na combinação de duas estratégias recomendadas para conduzir à liberação cólon específica, sistema ativado pela microflora e sistema tempo dependente. Todavia, as formulações da forma como foram elaboradas apresentaram apenas perfil de liberação modificada.

7 REFERÊNCIAS

AIACHE, J. *Biodisponibilidade de medicamentos*. Santiago: Universitária San Francisco, 1992. v. 1, p. 219-227.

ALDERBORN, G.; CHOPRA, R.; PODCZEK, F.; RAHMAN, S. R.; NEWTON, J. M. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 53, p. 327-333, 2002.

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

ASHCROFT, F. M.; GRIBBLE, F. M. Tissue-specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 14, p. 192-196, 2000.

BASIT, A. W.; PODCZEK, F.; NEWTON, J. M.; WADDINGTON, W. A.; ELL, P. J.; LACEY, L. F. The use of formulation technology to assess regional gastrointestinal drug absorption in humans. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 21, p. 179-189, 2004.

BAVEJA, S. K.; RAO, K. V. R.; ARORA, J.; MATHUR, N. K.; VINAYAK, V. K. Chemical investigations of some galactomannan gum as matrix tablets for sustained drug delivery. *Indian Journal of Chemistry*, v. 30B, p. 133, 1991.

BHARDWAJ, T.R.; KANWAR, M.; LAL, R.; GUPTA, A. Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, n. 10, p. 1025-1038, 2000.

BILLA, N.; YUEN, K.H. Formulation variables affecting drug release from xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale. *AAPS Pharm SCI Tech.*, v. 1, n. 4, p. 1-8. 2000. Disponível em <http://www.pharmscitech.com/>. Acesso em: 11 set., 2000.

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

BRESOLIN, T. M. B. *Propriedades físico-químicas de biopolímeros xantana/galactomananas*. Curitiba, 1998. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Depto. Bioquímica, Universidade Federal do Paraná.

BRUNETON, J. *Elementos de fitoquímica e farmacognosia*. Madrid: Acribia, 1991.

BURI, P. Formulation, caractéristiques et intérêt des formes galéniques orales à libération prolongée de type matrice. *Bolletino Chimico Farmaceutico*, v. 123, n. 8, p. 453-464, 1984.

CANOTILHO, J.; SOUSA, A. T. B. de; PINTO, J. A. M. da C. Análise térmica: interesse em tecnologia farmacêutica. Revisão do conjunto. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. XLII, n. 4, p. 5-12, 1992.

CARVALHO FILHO, M. A. da S. *Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (Escandio), no estado sólido*. Araraquara, 2000. 145f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista.

CAVALCANTI, O. A.; CABRAL, L. M.; BAUDNER, B. C.; MURTAS, E.; RICCIERI, F. M.; ALHAIQUE, F. A galactomannan from the seeds of *Prosopis juliflora* DC: studies for a new sustained release matrix. *Acta Technologiae et Legis Medicamenti*, v. IX, n. 3, p. 149-159, 1998.

CAVALCANTI, O. A. *Polissacarídeos no desenvolvimento de filmes colón-específicos e de sistemas matriciais para liberação modificada*. São Paulo, 1999. 172f. Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

CHRISP, J. D. Galactomannan gum gels for explosive compositions and for textile or paper sizing. *Chemical Abstract*, v. 67, p. 92485w, 1969.

COLOMBO, P.; CATELLANI, P. L.; PEPPAS, N. A.; MAGGI, L.; CONTE, U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release: new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 88, p. 99-109, 1992.

CONINE, J. W.; HADLEY, H. R. *Drug and Cosmetic Industry*, v. 106, n. 4, p. 38, 1970.

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

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

COX, D. C.; DOUGLAS, C. C.; FURMAN, W. B.; KIRCHHOEFER, R. S.; MYRICK, J. W.; WELLS, C. E. Guidelines for dissolution testing. *Pharmaceutical Technology International*, v. 2, n. 1, p. 37-49, 1979.

DESHPANDE, A. A.; RHODES, C. T.; SHAH, N. H.; MALICK, A. W. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 6, p. 531-539, 1996.

ERIKSEN, S. Sustained action dosage forms. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger, 1970. p. 408-436.

FARMACOPÉIA Brasileira: parte II, fascículo 3/ Comissão Permanente de Revisão de Farmacopéia. 4^a ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2001.

FARMACOPEIA Portuguesa. VII ed. Lisboa: Rainho & Neves, 2002. v. 2.

FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Revista de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo*, v. 34, n. 2, p. 93-99, 1998.

FINCHER, J. H. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 57, n. 11, p. 1825-1835, 1968.

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

GIBBONS, R. A. Polydispersity. *Nature*, v. 200, p. 665, 1963.

GLIKO-KABIR, I.; YAGEN, B.; PENHASI, A.; RUBINSTEIN, A. Low swelling, crosslinked guar and its potencial use as colon-specific drug carrier. *Pharmaceutical Research*, v. 15, n. 7, p. 1019-1025, 1998.

GLIKO-KABIR, I.; YAGEN, B.; BALUOM, M.; RUBINSTEIN, A. Phosphated cross-linked guar for colon-specific drug delivery II: in vitro and in vivo evaluation in the rat. *Journal of Controlled Release*, v. 63, p. 129-134, 2000.

GOLDSTEIN, A. M.; ALTER, E. N.; SEAMAN, J. K. Guar gum. In: WHISTLER, R. L. *Industrial gums*. New York: Academic Press, 1973, p. 303.

GOODMAN E GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. México: Mc Graw Hill, 1996. p. 1118-1120, 1304-1305.

GUPTA, V.K.; BECKERT, T.E.; PRICE, J.C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colônica drug delivery system. I. Development. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 213, p. 83-91, 2001a.

GUPTA, V. K.; ASSMUS, M. W.; BECKERT, T. E.; PRICE, J. C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 213, p. 93-102, 2001b.

HAEBERLIN, B.; FRIEND, D. R. Anatomy and physiology of the gastrointestinal tract: implications for colonic drug delivery. In: FRIEND, D. R. *Oral colon-specific drug delivery*. Florida: CRC Press, 1992. p. 1-44.

HASZNOS, L.; LANGER, I.; GYARMATHY, M. Some factors influencing *pellet* characteristics made by an extrusion/spheronization process. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 18, n. 4, p. 409-437, 1992.

HELLÉN, L.; YLIRUSSI, J. Process variables of instant granulator and spheroniser: III. Shape and shape distribution of péletes. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 96, p. 217-223, 1993.

IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, v. 26, n. 121, p. 17-24, 1980.

ISHIBASHI, T.; IKEGAMI, K.; KUBO, H.; KOBAYASHI, M.; MIZOBE, M.; YOSHINO, H. Evaluation of colonic absorbability of drugs in dogs using a novel colon-target delivery capsule (CTDC). *Journal of Controlled Release*, v. 59, p. 361-376, 1999.

JANSSON, P. E.; KENNE, L.; LINDBERG, B. Structure of the extracellular polysaccharide from *Xanthomonas campestris*. *Carbohydrate Research*, v. 45, p. 275, 1975.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 433p.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica & clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 492-496.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 27, p. 48-49, 1975.

KHULLAR, P.; KHAR, R.K.; AGARWAL, S.P. Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, New York. v. 24, n. 11, p.1095-1099, 1998.

KIM, C-K.; YOON, Y-S. The preparation of ascorbic acid pellets using the wet pelletization process in liquid media. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 7, n. 4, p. 581-591, 1991.

KRESZE, G-B. Methods for protein determination. In: BERGMAYER, H. U.; BERGMAYER, J.; GRAßI, M. (Ed.). *Methods of enzymatic analysis*. 3rd ed. Basel: Verlag Chemie, 1983. p. 84-99. v. II: Samples, reagents, assessment of results.

KRISHNAIAH, Y. S. R.; SATYANARAYANA, S.; RAMA PRASAD, Y. V. Studies of guar gum compression-coated 5-aminosalicylic acid tablets for colon-specific drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 25, n. 5, p. 651-657, 1999.

KRISHNAIAH, Y. S. R.; VEER RAJU, P.; DINESH KUMAR, B.; BHASKAR, P.; SATYANARAYANA, V. Development of colon targeted drug delivery systems for mebendazole. *Journal of Controlled Release*, v. 77, p. 87-95, 2001.

KROGARS, K.; HEINÄMÄKI, J. VESALAHTI, J.; MARVOLA, MARTTI, M.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 199, p. 187-194, 2000.

LAMPRECHT, A.; YAMAMOTO, H.; TAKEUCHI, H.; KAWASHIMA, Y. Microsphere design for the colonic delivery of 5-fluorouracil. *Journal of Controlled Release*, article in press, 2003.

LEOPOLD, C.S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, v. 2, n. 5, p.197-204, 1999.

LESCHZINER, C.; CEREZO, A. S. The structure of a galactomannan from the seeds of *Gleditsia triacanthos*. *Carbohydrate Research*, v. 15, p. 291-299, 1970.

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

LIPPOLD, B. C.; GUNDER, W.; LIPPOLD, B. H. Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion aquacoat® ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 47, p. 27-32, 1999.

LONGER, M. A.; ROBINSON, J. R. Sistema de liberación sostenida de drogas. In: REMINGTON Farmacia. 17 ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1987. v. 2.

LORCK, C. A.; GRUNENBERG, P. C.; JÜNGER, H.; LAICHER, A. Influence of process parameters on sustained-release theophylline pellets coated with aqueous polymer dispersions and organic solvent-based polymer solutions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 43, p. 149-157, 1997.

LUNDQVIST, A. E. K.; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. Compaction of, and drug release from, coated drug pellets mixed with other pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 46, p. 369-379, 1998.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 4, 2002.

MARÍN BOSCA, M.T.; ISMAIL SALEM.I.; SÁNCHEZ MORCILLO, J.; CEREZO GALÁN, A. Dissolution study of prolonged release morphine tablets using hydrophilic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 13, p.1557-1562. 1995.

MARTINDALE. *The extra pharmacopoeia*. 29. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989. p. 389.

MATOS, J. do R.; MERCURI, L. P.; STORPIRTIS, S.; PINHO, J. de J. R. G. de. Aplicação de métodos termoanalíticos em estudos de pré-formulação de comprimidos de cloridrato de metformina – Parte II. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. LI, n. 1, p. 33-41, 2001.

MELTON, L. D.; MINDT, L.; REES, D. A.; SANDERSON, G. R. Covalent structure of the extracellular polysaccharides from *Xanthomonas campestris*: evidence from partial hydrolysis studies. *Carbohydrate Research*, v. 46, p. 245, 1976.

MERCK Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13 ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, 2001.

MUNDAY, D. L.; COX, P. J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 203, p. 179-192, 2000.

MUSKÓ, Z.; PINTYE-HÓDI, K.; GÁSPÁR, R.; PINTYE, J.; SZABÓ-RÉVÉSZ, P.; ERÖS, I.; FALKAY, G. Study of in vitro and in vivo dissolution of theophylline from film-coated *pellets*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 51, p. 143-146, 2001.

NAKARA, N.: US Patent n. 3277520. 1964.

NEWTON, J. M. *S.T.P. Pharma*, v. 6, n. 6, p. 396, 1990.

NURNBERG, E.; RETTIG, E. On the characterization of hydrocolloidal slow-release tablets, illustrated for the example "Danaden[®] retard" tablets. *Drugs Made in Germany: Journal of Pharmaceutical Exporters*, v. 17, p. 26, 1974.

PINHO, J. de J. R. G. de. *Desenvolvimento de comprimidos de cloridrato de metformina de liberação convencional e modificada: influência dos excipientes sobre o perfil de dissolução e avaliação termoanalítica*. São Paulo, 1999. Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

PODCZECK, F.; RHAMAN, S. R.; NEWTON, J. M. Evaluation of standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 192, p. 123-128, 1999.

PRISTA, L. N. *et al. Técnica farmacêutica e farmácia galénica*. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. v. 3, p. 532-542.

RAMA PRASAD, Y. V.; KRISHNAIAH, Y. S.; SATYANARAYANA, S. In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 51, p. 281-287, 1998.

REYNOLDS, A. D. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, v. 41, n. 16, p. 40, 1970.

REYNOLDS, J. E. F. *Martindale: the extra pharmacopoeia*. 29. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989, p. 391.

RUTZ-COUDRAY, M. H.; GIUST, J.; BURI, P. Libération prolongée, par inclusion dans une matrice inerte, de la drotavérine coprécipitée. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, v. 54, n. 12, p. 363-365, 1979.

SCHOTBORGH, C. E.; WILDE, A. A. M. Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. Review. *Cardiovascular Research*, v. 34, p. 73-80, 1997.

SEAMAN, J. K. Guar gum & locust bean gum. In: DAVIDSON, R. L. *Handbook of water soluble gums and resins*. New York: Mc Graw-Hill, 1980.

SEMDÉ, R.; AMIGHI, K.; DEVLEESCHOUWER, M. J.; MOËS, A. J. Effect of pectinolytic enzymes on the theophylline release from pellets coated with water insoluble polymers containing pectin HM or calcium pectinate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 197, p. 169-179, 2000a.

SEMDÉ, R.; AMIGHI, K.; DEVLEESCHOUWER, M. J.; MOËS, A. J. Studies of pectin HM/ Eudragit® RL/ Eudragit® NE film-coating formulations intended for colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 197, p. 181-192, 2000b.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R. J.; BODMEIER, R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: importance of particle size. *Journal of Controlled Release*, v. 105, p. 226-239, 2005.

SIEW, L.F.; BASIT, A.W.; NEWTON, J.M. The properties of amylose-ethylcellulose films from organic-based solvents as potential coatings for colonic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, n. 11, p. 133-139, 2000.

SILVA, P. *Farmacologia*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 47, 57, 820-821.

SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, v. 86, p. 174-193, 1984.

SINHA, V.R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 224, p. 19-38, 2001.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Binders for colon specific delivery: an in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 249, p. 23-31, 2002.

SINHA, V. R.; MITTAL, B. R.; BHUTANI, K. K.; KUMRIA, R. Colonic drug delivery of 5-fluorouracil: an in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 269, p. 101-108, 2004.

SLONECKER, J. H.; JEANES, A. Exocellular bacterial polysaccharide from *Xanthomonas campestris* NRRL B-1459. Part I: Constitution. *Canadian Journal of Chemistry*, v. 40, p. 2066, 1962.

SOUSA, J. J. S.; SOUSA, A. T. Revestimento por *fluid-bed* na preparação de formas farmacêuticas de liberação controlada. *Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra*, v. 11, n. 1, p. 21-30, 1987.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A. ; NEWTON, J. M. Produção e controlo de *pellets* de propranolol, HCl: I. obtenção de *pellets* activos por extrusão/esferonização. *Revista Portuguesa de Farmácia*, v. XLV, n. 2, p. 60-69, 1995.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A. ; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. Influence of process conditions on drug release from *pellets*. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 144, p. 159-169, 1996.

SOUSA, J. J.; SOUSA, A. ; PODCZECK, F.; NEWTON, J. M. Factors influencing the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronization. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 232, p. 91-106, 2002.

STANKOWSKI, J. D.; MUELLER, B. E.; ZELLER, S. G. Location of second o-acetyl group in xanthan gum by the reductive-cleavage method. *Carbohydrate Research*, v. 241, p. 321, 1993.

STREUBEL, A. ; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. Floating microparticles based on low density foam powder. *International Journal of Pharmaceutics* Kidlington, v. 241, p. 279-292, 2002.

STUBBE, B.; MARIS, B.; VAN DEN MOOTER, G.; SMEDT, S. C. DE; DEMEESTER, J. The in vitro evaluation of 'azo containing polysaccharide gels' for colon delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 75, p. 103-114, 2001.

TALUKDAR, M. M.; KINGET, R. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 120, p. 63-72, 1995.

TALUKDAR, M. M.; MICHOEL, A.; ROMBAUT, P.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxipropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery: I compaction and in vitro drug release behaviour. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 129, p. 233-241, 1996a.

TALUKDAR, M. M.; VINCKIER, I.; MOLDENAERS, P.; KINGET, R. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxipropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 85, p. 537-540, 1996b.

TALUKDAR, M. M.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxipropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery: II drug diffusion in hydrated matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 151, p. 99-167, 1997a.

TALUKDAR, M. M.; ROMBAUT, P.; KINGET, R. On the release mechanism of indomethacin from xanthan gum matrix tablets. *Pharm. Dev. Technol.*, In press, 1997b.

TALUKDAR, M. M.; VAN DEN MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P.; TJANDRA-MAGA, T.; VERBEKE, N.; KINGET, R. In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 169, p. 105-113, 1998.

TALWAR, N.; KULKARNI, K.; JAIN N.K. Controlled-release tablet formulation of isoniazid. *Pharmazie*, v. 47, p. 277-278, 1992.

THE UNITED States Pharmacopeia/ The National Formulary. United States Pharmacopeial Convention. USP 25/ NF 20. Canada: Webcom Limited, 2002.

THOMA, K.; ZIEGLER, I. Investigations on the influence of type of extruder for pelletization by extrusion-spheronization. II Sphere characteristics. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 24, n. 5, p. 413-422, 1998.

UGHINI, F. *Desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação prolongada de diclofenaco de sódio em matriz hidrofílica (xantana e galactomanana)*. Itajaí, 2000. 77p. Monografia (Curso de Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí.

UGHINI, F.; ANDREAZZA, I. F.; GANTER, J. L. M. S.; BRESOLIN, T. M. B. Evaluation of xanthan and highly substituted galactomannan from *M. scabrella* as a

sustained release matrix. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 271, p. 197-205, 2004.

VANDAMME, T.F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydrate polymers*, v. 48, p. 219-231, 2002.

VAN DEN MOOTER, G. *Contribution to oral colon-specific drug delivery: synthesis and evaluation of biodegradable azo polymers*. Leuven, 1994. 180p. Tese (Doutorado em Farmácia) – Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Leuven.

VAN DEN MOOTER, G.; KINGET, R. Oral colon-specific drug delivery: a review. *Drug Delivery*, v. 2, p. 81-93, 1995.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. *Bol. Fac. Farm. Coimbra*, Coimbra, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.

VENDRUSCOLO, C. W. *Utilização de xantana e galactomanana de sementes de Mimosa scabrella como matriz hidrofílica*. Itajaí, 2003. 111p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Educação de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí.

VENKATARAM, S.; KHOHLOKWANE, M.; WALLIS, S. H. Differential scanning calorimetry as a quick scanning technique for solid state stability studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 7, p. 847-855, 1995.

VENTOURAS, K.; BURI, P. Rôle de l'acidification de matrices hydrophiles sur la libération de principes actifs peu solubles en milieu intestinal. *Pharm. Acta Helv.*, v. 53, n. 11, p. 314-320, 1978.

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

VILLAR-LOPEZ, M.E.; NIETO-REYES, L.; ANGUIANO-REYES, S.; OTERO-ESPINAR, F.J.; BLANCO-MÉNDEZ, J. Formulation of triamcinolone acetone pellets suitable for coating and colon targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, v.179, p. 229-235, 1999.

WAALER, P.J.; ARNESEN, K.; GRAFFNER, C.; MULLER, B.W. Influence of compaction on the properties of xanthan gum/guar gum matrix tablets. *Acta-Pharm-Nordica*, v. 4, n. 3, p. 167-170, 1992a.

WAALER, P.J.; ARNESEN, K.; GRAFFNER, C.; MULLER, B.W. Optimization of the amount of xanthan gum and guar gum in a matrix tablet formulation using a central composite design. *Acta-Pharm-Nordica*, v. 4, n. 4, p. 291-296, 1992b.

WAN, L. S. C.; HENG, P. W. S.; LIEW, C. Spheronization conditions on spheroid shape and size. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 96, p. 59-65, 1993.

WANDE, A. *et al. Handbook of pharmaceutical excipients*. 2. ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.

WATTS, P. J.; ILLUM, L. Colonic drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 23, n. 9, p. 893-913, 1997.

WEBSTER, K. D. *et al.* In vitro studies on the release of morphine – sulfate capsules. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, v. 3, n. 5, p. 409-411, 1999.

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

YALPANI, M. Commercial polysaccharides: recent trends and developments. In: YALPANI, M. *Industrial polysaccharides: genetic engineering property, relations and application*. Amsterdam: Elsevier, 1987. v. 3, p. 311.

YANCIK, J. J.; SCHULZE, R. E.; RYDLUND, P. H. Blasting agents containing guar gum. *Chemical Abstract*, v. 76, p. 101828, 1972.

YANG, L.; CHU, J.S.; FIX, J.A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/ in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 235, p.1-15, 2002.

ZHANG-HUA; ALSARRA-IBRAHIM, A.; NEAU-STEVEN, H. An in vitro evaluation of a quitosana-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to the colon. *International Journal of Pharmaceutics Kidlington*, v. 239, n. 1-2, p. 197-205, 2002.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)